(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108064162 B
(45)授权公告日 2021.12.03

(21)申请号 201480035635.3
(22)申请日 2014.05.01
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108064162 A
(43)申请公布日 2018.05.22
(30)优先权数据
61/818,442 2013.05.01 US
61/823,826 2013.05.15 US
61/843,887 2013.07.08 US
61/871,673 2013.08.29 US
61/880,790 2013.09.20 US
61/976,991 2014.04.08 US
61/986,867 2014.04.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.12.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/036452 2014.05.01
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/179620 EN 2014.11.06
(73)专利权人 IONIS制药公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 T·P·普拉卡什 P·P·塞思
E·E·斯韦兹
(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
代理人 赵昊 吴瑜
(51)Int.Cl.
A61K 38/00(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2013033230 A1,2013.03.07
CN 102625696 A,2012.08.01
审查员 刘佳

权利要求书3页 说明书521页
序列表343页

(54)发明名称

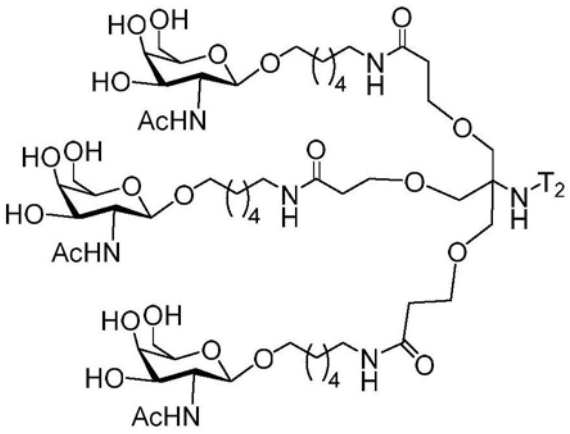
缀合反义化合物及其用途

(57)摘要

本文提供了具有缀合物基团的低聚化合物。在某些实施方案中,所述低聚化合物缀合至N-乙酰基半乳糖胺。

CN 108064162 B

1.一种化合物,其具有式(XXVI):



(XXVI)

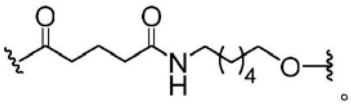
其中:

T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

2.如权利要求1所述的化合物,其中所述接头包含胺、酰胺、酯、醚、吡咯烷、PEG、聚酰胺或二硫键。

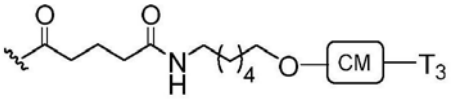
3.如权利要求1所述的化合物,其中所述接头不包含吡咯烷。

4.如权利要求1所述的化合物,其中所述接头具有下式:



。

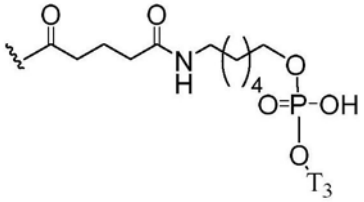
5.如权利要求1所述的化合物,其中T_2具有下式:



其中:

CM为可裂解部分并且T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

6.如权利要求1所述的化合物,其中T_2具有下式:



其中:

T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

7.如权利要求1所述的化合物,其中T_2为包含修饰寡核苷酸的基团。

8.如权利要求5所述的化合物,其中T_3为包含修饰寡核苷酸的基团。

9.如权利要求6所述的化合物,其中T_3为包含修饰寡核苷酸的基团。

10.如权利要求7至9中任一项所述的化合物,其中所述修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成,其中至少一个核苷为修饰核苷。

11.如权利要求10所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸包含选自以下的至少一个修饰核苷：2'-MOE核苷、2'-OMe核苷、2'-F核苷、(4'-CH_2-O-2')双环核苷、(4'-$(CH_2)_2$-O-2')双环核苷、(4'-C(CH_3)H-O-2')双环核苷；和吗啉代。

12.如权利要求7至9中任一项所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸具有包含以下的缺口聚物糖基序：

由2-8个连接的5'-区核苷组成的5'-区，其中至少两个5'-区核苷为修饰核苷并且其中最3'的5'-区核苷为修饰核苷；

由2-8个连接的3'-区核苷组成的3'-区，其中至少两个3'-区核苷为修饰核苷并且其中最5'的3'-区核苷为修饰核苷；以及

由5-10个连接的中心区核苷组成的在所述5'-区与所述3'-区之间的中心区，每个所述中心区核苷独立地选自以下：修饰核苷和未修饰的脱氧核苷，其中最5'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷并且最3'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

13.如权利要求12所述的化合物，其中每个5'-区核苷为修饰核苷；每个3'-区核苷为修饰核苷；并且每个中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

14.如权利要求12所述的化合物，其中所述5'-区由2-5个连接的5'-区核苷组成；所述3'-区由2-5个连接的3'-区核苷组成；并且所述中心区由8-10个中心区核苷组成。

15.如权利要求7至9中任一项所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯核苷间键联。

16.如权利要求7至9中任一项所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷间键联。

17.如权利要求7至9中任一项所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联或磷酸二酯核苷间键联。

18.如权利要求7至9中任一项所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸在所述修饰寡核苷酸的5'-末端处连接至所述化合物的剩余部分。

19.如权利要求7至9中任一项所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸在所述修饰寡核苷酸的3'-末端处连接至所述化合物的剩余部分。

20.如权利要求7至9中任一项所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸为反义寡核苷酸。

21.如权利要求7至9中任一项所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸为单链的。

22.如权利要求7至9中任一项所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸为双链的。

23.如权利要求7至9中任一项所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸激活RISC途径。

24.如权利要求7至9中任一项所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。

25.如权利要求7至9中任一项所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸改变靶前体mRNA的剪接。

26.如权利要求20所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸与靶核酸互补。

27.如权利要求26所述的化合物，其中所述靶核酸选自以下：前体mRNA、微小RNA或长的非编码RNA。

28.如权利要求20所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成。

29.如权利要求20所述的化合物，其中所述修饰寡核苷酸由18至22个连接核苷组成。

30.如权利要求20所述的化合物,其中所述修饰寡核苷酸由16至20个连接核苷组成。

31.如权利要求1至30中任一项所述的化合物在制备药物中的用途。

32.如权利要求1至30中任一项所述的化合物在制备用于治疗代谢病症的药物中的用途。

33.如权利要求1至30中任一项所述的化合物在制备用于治疗心血管病症的药物中的用途。

缀合反义化合物及其用途

[0001] 序列表

[0002] 本申请连同序列表一起以电子格式提交。序列表提供为在2014年5月1日创建的名称为CORE0115WOSEQ_ST25.txt的文件，所述文件的大小为692Kb。电子格式的序列表中的信息以引用的方式整体并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 反义技术背后的原理是反义化合物与靶核酸杂交并且调节靶核酸的量、活性和/或功能。例如在某些情况下，反义化合物导致靶标的转录或翻译改变。可通过例如靶mRNA降解或占位型(occupancy-based)抑制来实现表达的所述调节。通过降解实现的RNA靶功能的调节的实例为在与DNA样反义化合物杂交时靶RNA的基于RNA酶H的降解。通过靶标降解实现的基因表达的调节的另一个实例为RNA干扰(RNAi)。RNAi是指通过利用RNA诱导的沉默复合物(RISC)的机制实现的反义介导的基因沉默。RNA靶功能的调节的另一个实例为通过占位型机制，如微小RNA天然采用的机制。微小RNA为调节蛋白质编码RNA的表达的小型非编码RNA。反义化合物与微小RNA的结合防止微小RNA与其信使RNA靶标结合，因此干扰微小RNA的功能。微小RNA模拟物可增强天然微小RNA功能。某些反义化合物改变前体mRNA(pre-mRNA)的剪接。不管具体机制是什么，序列特异性均使反义化合物具有作为用于靶标验证和基因功能化的工具以及用以选择性调节涉及疾病发病机理的基因的表达的治疗剂的吸引力。

[0005] 反义技术是用于调节一种或多种特定基因产物的表达的有效手段并且可因此证明在许多治疗、诊断和研究应用中是特别有用的。可将化学修饰的核苷掺入反义化合物中，以增强一种或多种性质，如核酸酶抗性、药物代谢动力学或对靶核酸的亲合力。在1998年，反义化合物Vitravene®(福米韦生(fomivirsen)；由Isis Pharmaceuticals Inc.，Carlsbad,CA开发)为第一种从美国食品药品监督管理局(FDA)获得销售许可的反义药物，并且目前为AIDS患者中巨细胞病毒(CMV)诱发的视网膜炎的治疗。对于另一个实例，靶向ApoB(KYNAMRO™)的反义寡核苷酸已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准为降脂药物和饮食的辅助治疗，以降低患有纯合型家族性高胆固醇血症(HoFH)的患者的低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、ApoB、总胆固醇(TC)和非高密度脂蛋白-胆固醇(非HDL-C)。

[0006] 新的化学修饰改进了反义化合物的效力和效能，揭示了经口递送的可能性并且增强了皮下施用、减少了副作用的可能性并在患者方便性上产生改进。增加反义化合物的效力的化学修饰允许施用较低剂量，所述较低剂量减小了毒性的可能性并且降低治疗的总成本。增加降解抗性的修饰使从体内清除较慢，从而允许较不频繁的给药。不同类型的化学修饰可组合在一种化合物中以进一步优化化合物的效能。

[0007] 发明概述

[0008] 在某些实施方案中，本公开提供缀合反义化合物。在某些实施方案中，本公开提供包含与核酸转录物互补的反义寡核苷酸的缀合反义化合物。在某些实施方案中，本公开提供包括使细胞与包含与核酸转录物互补的反义寡核苷酸的缀合反义化合物接触的方法。在某些实施方案中，本公开提供包括使细胞与包含反义寡核苷酸的缀合反义化合物接触并且降低细胞中核酸转录物的量或活性的方法。

[0009] 去唾液酸糖蛋白受体(ASGP-R)先前已有描述。参见例如,Park等,PNAS第102卷,第47期,第17125-17129页(2005)。所述受体在肝脏细胞尤其是肝细胞上表达。此外,已显示,包含三个N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)配体的聚簇的化合物能够结合ASGP-R,从而导致化合物被摄取到细胞中。参见例如,Khorev等,Bioorganic and Medicinal Chemistry16,9,第5216-5231页(2008年5月)。因此,包含所述GalNAc聚簇的缀合物已用来促进将某些化合物摄取到肝脏细胞(确切地是肝细胞)中。例如,已显示,某些含有GalNAc的缀合物在体内增加双链siRNA化合物在肝脏细胞中的活性。在所述情况下,含有GalNAc的缀合物通常连接至siRNA双链体的有义链。因为在反义链最终与靶核酸杂交之前丢弃有义链,所以存在很少关于缀合物将干扰活性的问题。通常,缀合物连接至siRNA的有义链的3'末端。参见例如,美国专利8,106,022。本文描述的某些缀合物基团比先前描述的缀合物基团更有活性和/或更易于合成。

[0010] 在本发明的某些实施方案中,缀合物连接至单链反义化合物,包括但不限于基于RNA酶H的反义化合物和改变前体mRNA靶核酸的剪接的反义化合物。在所述实施方案中,缀合物应该保持连接至反义化合物足以提供益处(摄取到细胞中的改进)的时间,但是随后应裂解或以其它方式不干扰对于活性所必需的后续步骤,如与靶核酸杂交以及与RNA酶H或与和剪接或剪接调节相关的酶相互作用。这种性质平衡在单链反义化合物的环境中比在其中缀合物可简单连接至有义链的siRNA化合物中更为重要。本文公开了与缺乏缀合物的相同反义化合物相比在体内在肝脏细胞中具有改进效力的缀合的单链反义化合物。已知这些化合物所需的性质平衡如改进的效力是令人惊奇的。

[0011] 在某些实施方案中,本文的缀合物基团包含可裂解部分。如所指出的,不希望受机制的束缚,合乎逻辑的是,缀合物应在化合物上保持足以提供摄取增强的时间,但其后,希望缀合物的一些部分或理想的是缀合物的全部均裂解,从而释放呈其最具活性形式的母体化合物(例如,反义化合物)。在某些实施方案中,可裂解部分为可裂解核苷。所述实施方案通过经由一个或多个可裂解键(如具有磷酸二酯键联的那些)通过核苷使缀合物的其余部分(聚簇)连接至反义寡核苷酸来利用细胞中的内源性核酸酶。在某些实施方案中,聚簇通过磷酸二酯键联与可裂解核苷结合。在某些实施方案中,可裂解核苷通过磷酸二酯键联连接至反义寡核苷酸(反义化合物)。在某些实施方案中,缀合物基团可包含两个或三个可裂解核苷。在所述实施方案中,所述可裂解核苷通过可裂解键(如具有磷酸二酯键联的那些)彼此连接,连接至反义化合物和/或连接至聚簇。本文的某些缀合物不包含可裂解核苷而是包含可裂解键。显示了通过至少一个在细胞中易受裂解的键(可裂解键)来提供缀合物自寡核苷酸的充分裂解。

[0012] 在某些实施方案中,缀合反义化合物为前药。向动物施用所述前药并且其最终代谢为更具活性的形式。例如,使缀合反义化合物裂解以去除缀合物的全部或部分,从而产生缺乏缀合物的全部或一些的反义化合物的活性(或更具活性)形式。

[0013] 在某些实施方案中,缀合物连接在寡核苷酸的5'末端。某些所述5'-缀合物比具有连接在3'末端的类似缀合物基团的对应物更有效地裂解。在某些实施方案中,改进的活性可与改进的裂解相关。在某些实施方案中,在5'末端包含缀合物的寡核苷酸比在3'末端包含缀合物的寡核苷酸具有更大的效能(参见,例如,实施例56、81、83和84)。此外,5'-连接允许更简单的寡核苷酸合成。通常,在固体载体上在3'至5'方向上合成寡核苷酸。为了制得

3’-缀合寡核苷酸，通常将预先缀合的3’核苷连接至固体载体，然后按常规构造寡核苷酸。然而，将所述缀合核苷连接至固体载体增加了合成的复杂性。此外，使用所述方法，缀合物则存在于寡核苷酸的整个合成中并且在后续步骤期间可能发生降解或可能限制可使用的反应和试剂的种类。使用本文针对5’-缀合寡核苷酸所述的结构和技术，可使用标准自动化技术合成寡核苷酸并且与最后(最5’)的核苷一起或在寡核苷酸从固体载体上裂解之后引入缀合物。

[0014] 鉴于现有技术和本公开，普通技术人员可简单制得本文的任何缀合物和缀合寡核苷酸。此外，本文公开的某些所述缀合物和缀合寡核苷酸的合成更简单和/或需要更少步骤，并且因此比先前公开的缀合物的合成更低廉，从而在制造上提供优点。例如，某些缀合物基团的合成由较少合成步骤组成，从而导致相对先前所述的缀合物基团产率增加。缀合物基团如实施例46中的GalNAc3-10和实施例48中的GalNAc3-7比先前描述的缀合物简单得更多，所述先前描述的缀合物如需要装配更多化学中间体的U.S.8,106,022或U.S.7,262,177中所述的那些。因此，本文描述的这些和其它缀合物在与任何寡核苷酸一起使用方面优于先前描述的化合物，所述寡核苷酸包括单链寡核苷酸和双链寡核苷酸(例如，siRNA)的任一链。

[0015] 类似地，本文公开了仅具有一个或两个GalNAc配体的缀合物基团。如所示出的，所述缀合物基团改进了反义化合物的活性。所述化合物比包含三个GalNAc配体的缀合物更易于制备。包含一个或两个GalNAc配体的缀合物基团可连接至任何反义化合物，包括单链寡核苷酸和双链寡核苷酸(例如，siRNA)的任一链。

[0016] 在某些实施方案中，本文的缀合物大致上不改变耐受性的某些量度。例如，本文显示缀合反义化合物不比未缀合的母体化合物更具有免疫原性。因为效力得到改进，所以其中耐受性保持相同(或甚至与效力增益相比耐受性实际上仅略微变差)的实施方案对于治疗具有改进的性质。

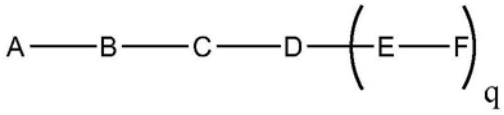
[0017] 在某些实施方案中，缀合允许人们以在不存在缀合的情况下具有较不吸引人的结果的方式改变反义化合物。例如，在某些实施方案中，用磷酸二酯键联替代完全的硫代磷酸酯反义化合物的一个或多个硫代磷酸酯键联造成耐受性的一些量度的改进。例如，在某些情况下，具有一个或多个磷酸二酯的所述反义化合物比其中每个键联为硫代磷酸酯的相同化合物具有更小的免疫原性。然而，在某些情况下，如实施例26中所示，用磷酸二酯键联同样替代一个或多个硫代磷酸酯键联还造成细胞摄取减少和/或效力损失。在某些实施方案中，本文描述的缀合反义化合物耐受所述键联变化，其中当与缀合的完全硫代磷酸酯对应物相比时摄取和效力损失很少或没有损失。事实上，在某些实施方案中，例如在实施例44、57、59和86中，包含缀合物和至少一个磷酸二酯核苷间键联的寡核苷酸实际上表现出增加的体内效力，即使是相对于也包含相同缀合物的完全硫代磷酸酯对应物来说。此外，因为缀合导致摄取/效力的实质增加，所以为实现改进的耐受性，所述实质增益的些微损失是可接受的。因此，在某些实施方案中，缀合反义化合物包含至少一个磷酸二酯键联。

[0018] 在某些实施方案中，本文的反义化合物的缀合造成肝细胞中递送、摄取和活性的增加。因此，向肝脏组织递送更多的化合物。然而，在某些实施方案中，仅递送增加不能解释活性的整体增加。在某些所述实施方案中，更多化合物进入肝细胞。在某些实施方案中，即使是肝细胞摄取增加也不能解释活性的整体增加。在所述实施方案中，缀合化合物的生产

性(productive)摄取增加。例如,如实施例102中所示,相对于非实质细胞,含有GalNAc的缀合物的某些实施方案增加了反义寡核苷酸在肝细胞中的富集。此富集对靶向在肝细胞中表达的基因的寡核苷酸是有益的。

[0019] 在某些实施方案中,本文的缀合反义化合物造成肾暴露减少。例如,如实施例20中所示,包含含有GalNAc的缀合物的某些实施方案的反义寡核苷酸在肾中的浓度低于缺乏含有GalNAc的缀合物的反义寡核苷酸的浓度。这具有若干有益的治疗意义。对于不想要在肾中的活性的治疗适应症(indication),对肾的暴露具有肾毒性的风险而没有相应的益处。此外,肾中的高浓度通常导致化合物流失至尿液,从而导致更快的清除。因此对于非肾靶标,肾积累是不希望的。

[0020] 在某些实施方案中,本公开提供由下式表示的缀合反义化合物:

[0021] 

[0022] 其中

[0023] A为反义寡核苷酸;

[0024] B为可裂解部分

[0025] C为缀合物接头

[0026] D为支链基团

[0027] 每个E为系链;

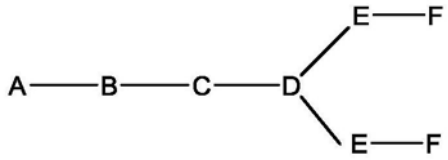
[0028] 每个F为配体;并且

[0029] q为1与5之间的整数。

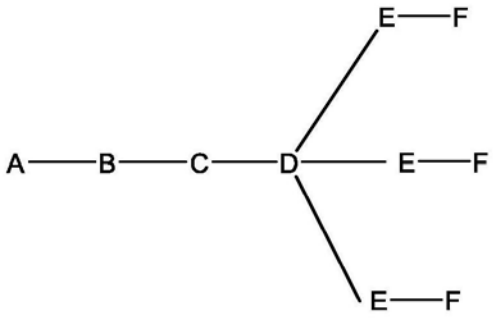
[0030] 在上图和在本文的类似图中,支链基团“D”支化多次,所述次数是适应由“q”指示的(E-F)基团数目所必需的。因此,在q=1时,式为:

[0031] A—B—C—D—E—F

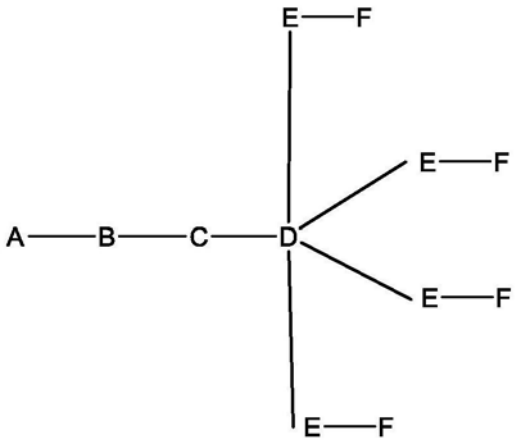
[0032] 在q=2时,式为:

[0033] 

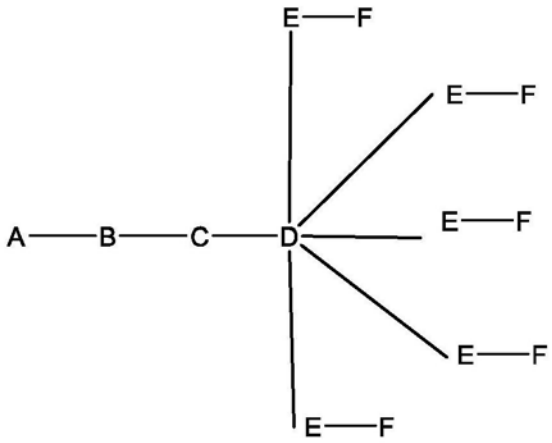
[0034] 在q=3时,式为:

[0035] 

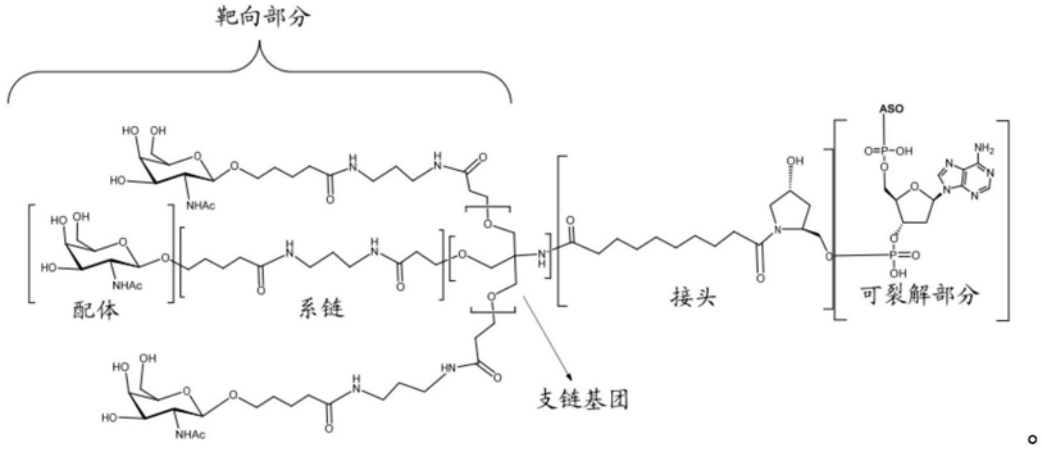
[0036] 在q=4时,式为:

[0037] 

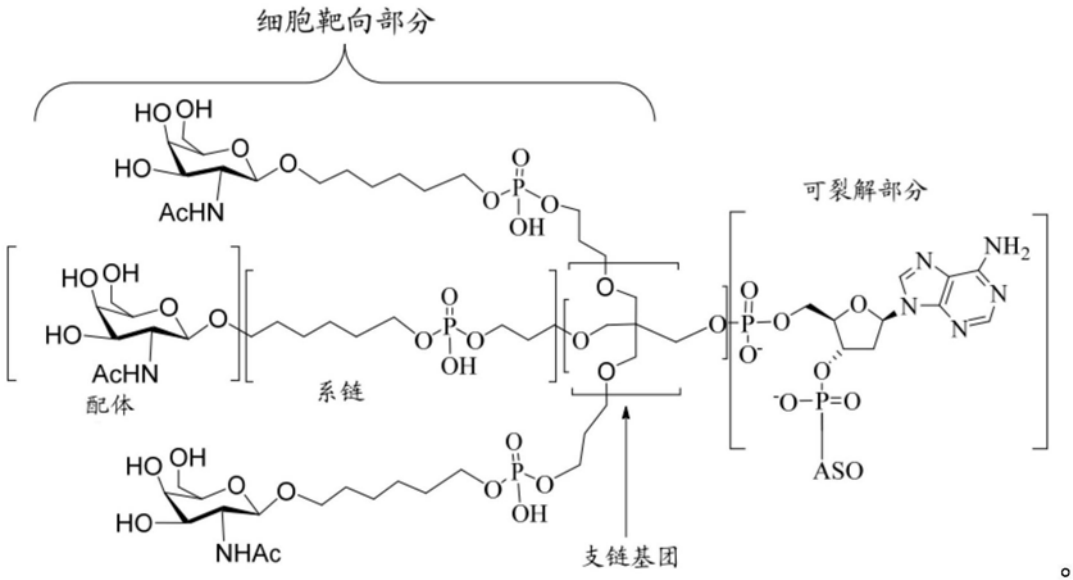
[0038] 在q＝5时，式为：

[0039] 

[0040] 在某些实施方案中，提供具有以下结构的缀合反义化合物：

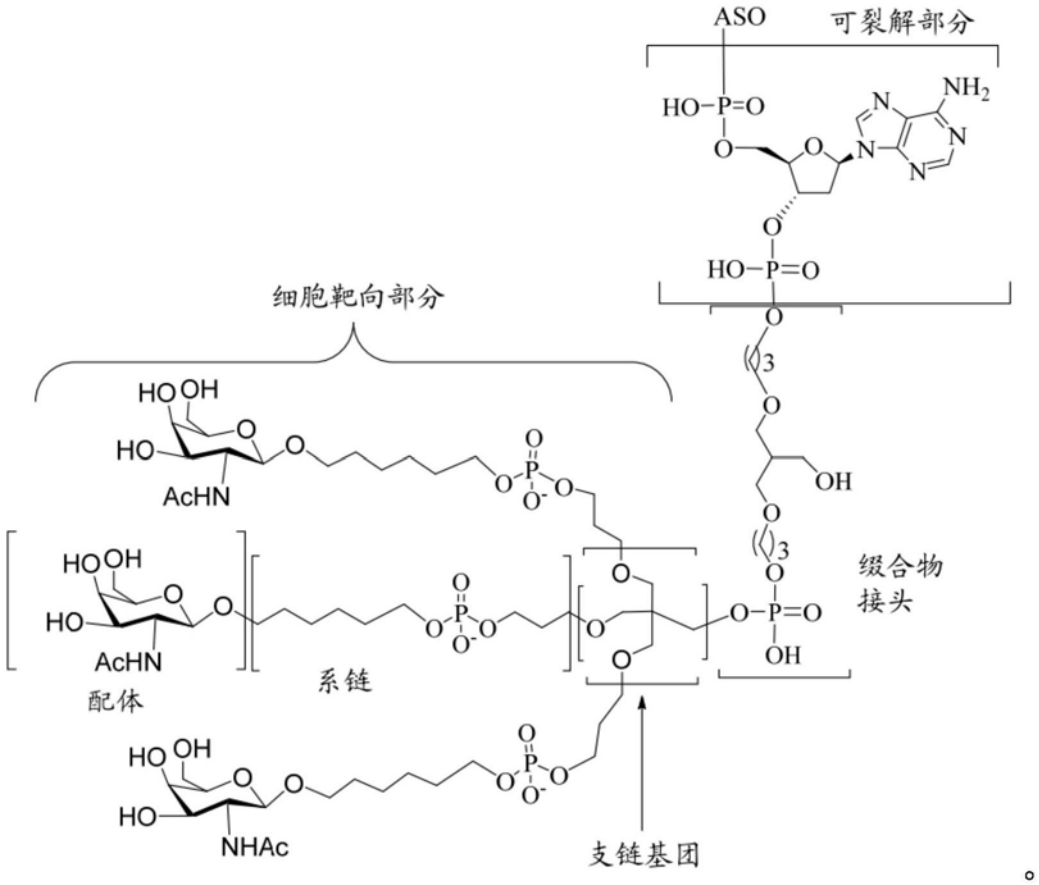
[0041] 

[0042] 在某些实施方案中，提供具有以下结构的缀合反义化合物：

[0043] 

。

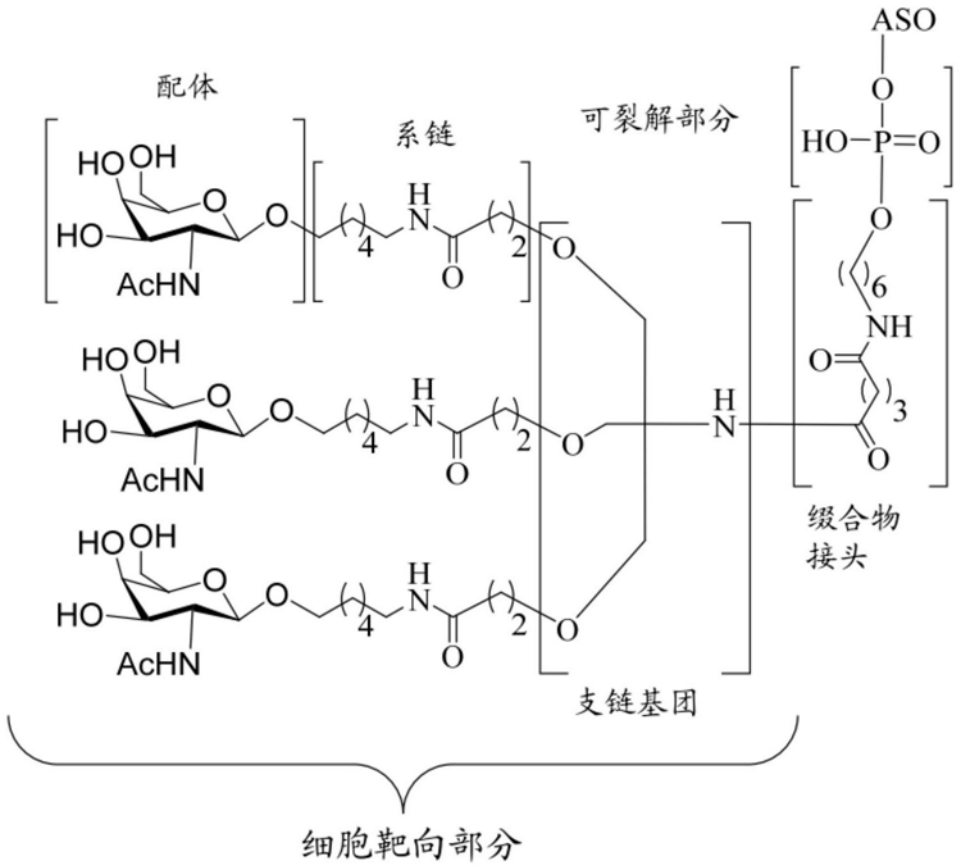
[0044] 在某些实施方案中，提供具有以下结构的缀合反义化合物：

[0045] 

。

[0046] 在某些实施方案中，提供具有以下结构的缀合反义化合物：

[0047]



[0048] 本公开提供以下非限制性编号的实施方案：

[0049] 实施方案1.一种缀合反义化合物，其包含：包含12-30个连接核苷的反义寡核苷酸和缀合物基团，其中缀合物基团包含：可裂解部分；缀合物接头；以及细胞靶向部分。

[0050] 实施方案2.如实施方案1所述的缀合反义化合物，其中：

[0051] 可裂解部分共价结合至反义寡核苷酸；

[0052] 缀合物接头共价结合至可裂解部分；并且

[0053] 细胞靶向部分共价结合至缀合物接头。

[0054] 实施方案3.如实施方案1或2所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含支链基团。

[0055] 实施方案4.如实施方案3所述的缀合反义化合物，其中支链基团共价连接至缀合物接头。

[0056] 实施方案5.如实施方案1-4中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含至少一个系链(tether)。

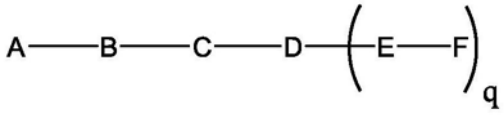
[0057] 实施方案6.如实施方案5所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链共价连接至支链基团。

[0058] 实施方案7.如实施方案1-6中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含至少一个配体。

[0059] 实施方案8.如实施方案7所述的缀合反义化合物，其中至少一个配体中的每一个共价连接至系链。

[0060] 实施方案9.如实施方案1-8所述的缀合反义化合物，其中化合物具有由以下式I表

示的结构：

[0061] 

[0062] 其中

[0063] A为反义寡核苷酸；

[0064] B为可裂解部分

[0065] C为缀合物接头

[0066] D为支链基团

[0067] 每个E为系链；

[0068] 每个F为配体；并且

[0069] q为1与5之间的整数。

[0070] 实施方案10.如实施方案1-9中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分包含1-4个连接的可裂解部分核苷，其中反义寡核苷酸与第一可裂解部分核苷之间的键联为磷酸二酯核苷间键联。

[0071] 实施方案11.如实施方案10所述的缀合反义化合物，其中每个连接的可裂解部分核苷之间的每个核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[0072] 实施方案12.如实施方案10或11所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分包含1-3个连接的可裂解部分核苷。

[0073] 实施方案13.如实施方案10或11所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分包含1-2个连接的可裂解部分核苷。

[0074] 实施方案14.如实施方案10所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分包含一个可裂解部分核苷。

[0075] 实施方案15.如实施方案1-14中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分为选自由以下组成的组的可裂解部分核苷：嘌呤、取代的嘌呤、嘧啶或取代的嘧啶。

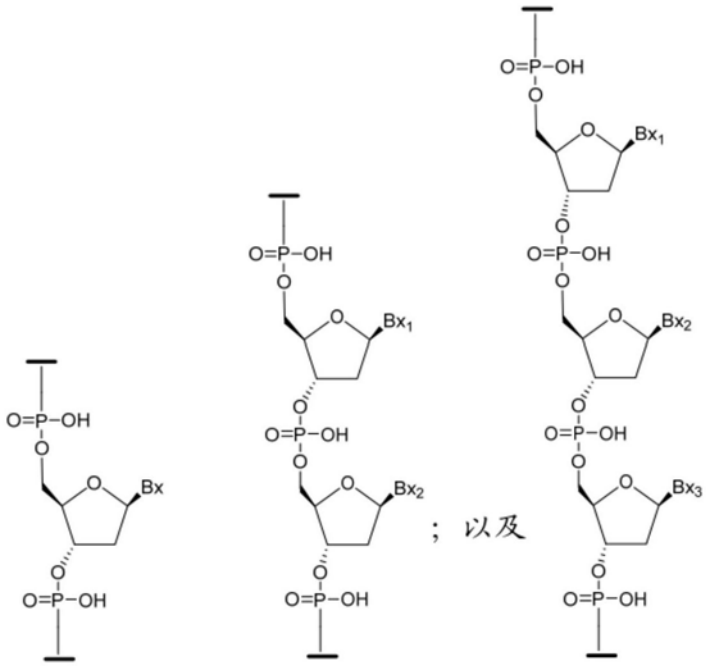
[0076] 实施方案16.如实施方案1-14中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分为选自胞苷、尿苷、腺苷、胸苷以及鸟苷的可裂解部分核苷。

[0077] 实施方案17.如实施方案1-14中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分为选自脱氧腺苷、脱氧鸟苷、脱氧肌苷、胸苷、脱氧尿苷以及脱氧胞苷的可裂解部分脱氧核苷。

[0078] 实施方案18.如实施方案1-17中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分包含脱氧腺苷。

[0079] 实施方案19.如实施方案1-18中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分为脱氧腺苷。

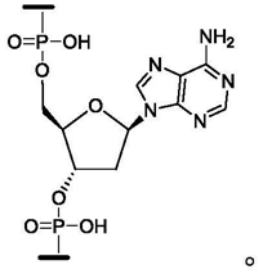
[0080] 实施方案20.如实施方案1-19中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分具有选自以下的结构：

[0081] 

[0082] 其中Bx、Bx_1、Bx_2和Bx_3中的每一个独立地为杂环碱基部分。

[0083] 实施方案21.如实施方案20所述的缀合反义化合物，其中杂环碱基部分选自以下：尿嘧啶、胸腺嘧啶、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、腺嘌呤或鸟嘌呤。

[0084] 实施方案22.如实施方案1-19中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分具有以下结构：

[0085]  。

[0086] 实施方案23.如实施方案1-22中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含吡咯烷。

[0087] 实施方案24.如实施方案1-23中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含PEG。

[0088] 实施方案25.如实施方案1-24中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含酰胺。

[0089] 实施方案26.如实施方案1-25中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含聚酰胺。

[0090] 实施方案27.如实施方案1-26中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含胺。

[0091] 实施方案28.如实施方案1-27中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含一个或多个二硫键。

[0092] 实施方案29.如实施方案1-28中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头

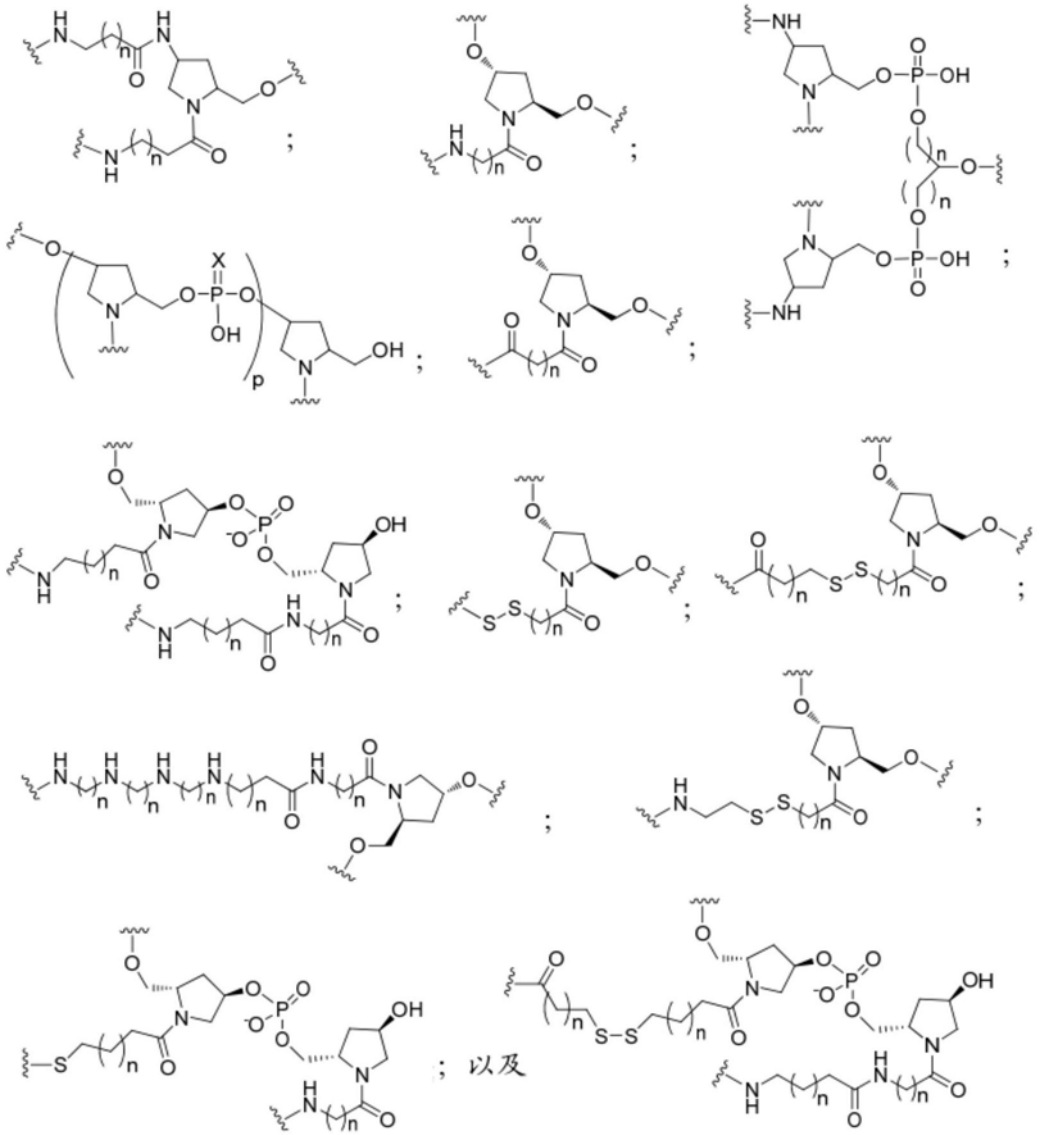
包含蛋白质结合部分。

[0093] 实施方案30.如实施方案29所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分包含脂质。

[0094] 实施方案31.如实施方案30所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分选自以下：胆固醇、胆酸、金刚烷乙酸、1-芘丁酸、二氢睾酮、1,3-二-O(十六烷基)甘油、香叶基氧基己基、十六烷基甘油、冰片、甲醇、1,3-丙二醇、十七烷基、棕榈酸、肉豆蔻酸、O3-(油酰基)石胆酸、O3-(油酰基)胆烯酸、二甲氧基三苯甲基或吩噁嗪)、维生素(例如，叶酸、维生素A、维生素E、生物素、吡哆醛)、肽、碳水化合物(例如，单糖、二糖、三糖、四糖、寡糖、多糖)、溶内体组分(endosomolytic component)、类固醇(例如，熊果醇、龙舌兰皂苷配基(hecigenin)、薯蓣皂苷配基)、萜烯(例如，三萜烯、萨洒皂草配基、无羁萜、表无羁萜醇衍生的石胆酸)或阳离子脂质。

[0095] 实施方案32.如实施方案1-31中任一个所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分为C16至C22长链饱和或不饱和脂肪酸、胆固醇、胆酸、维生素E、金刚烷或1-五氟丙基。

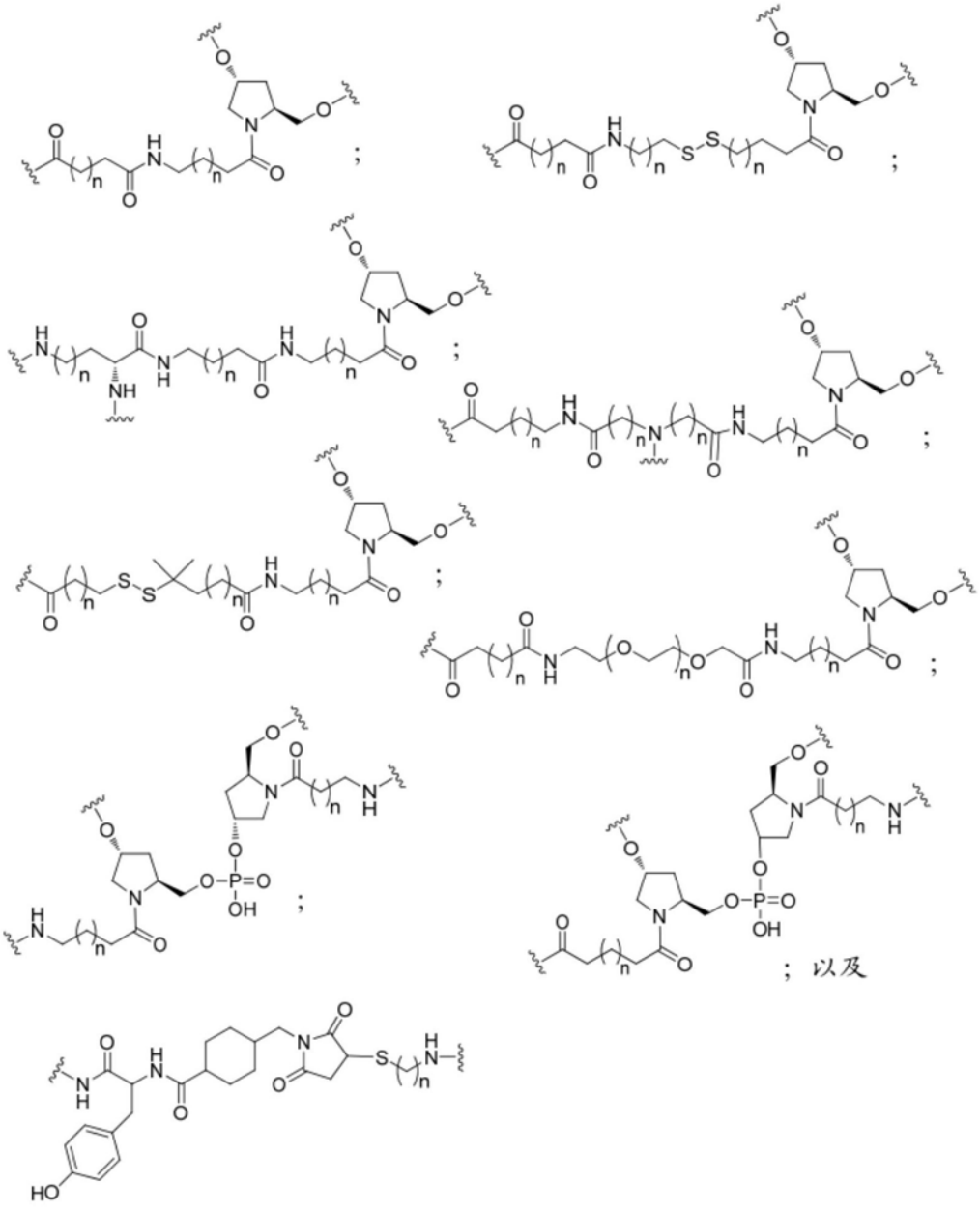
[0096] 实施方案33.如实施方案1-32中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

[0097] 

以及

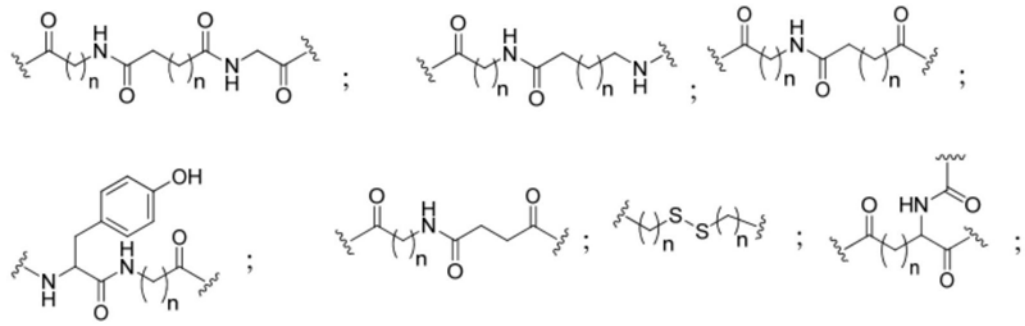
[0098] 其中n为1至20;并且p为1至6。在具有多于一个n的所述实施方案中,独立地选择每个n。

[0099] 实施方案34.如实施方案1-33中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

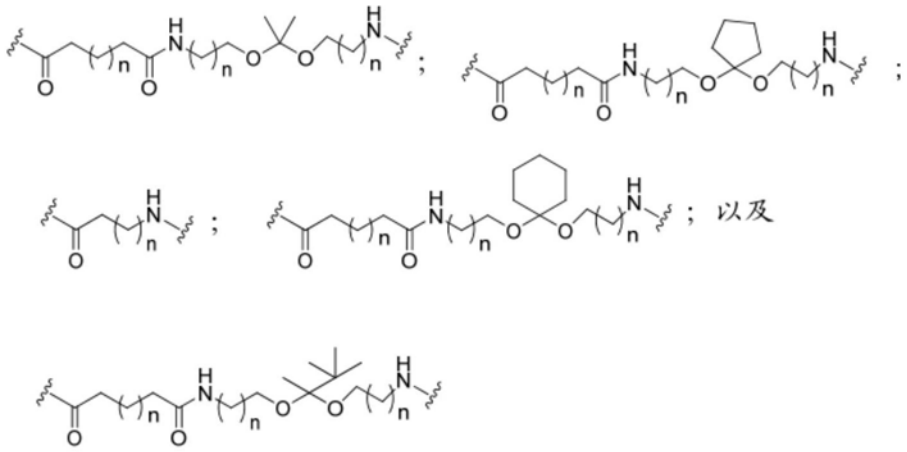
[0100] 

[0101] 其中n为1至20。

[0102] 实施方案35.如实施方案1-33中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

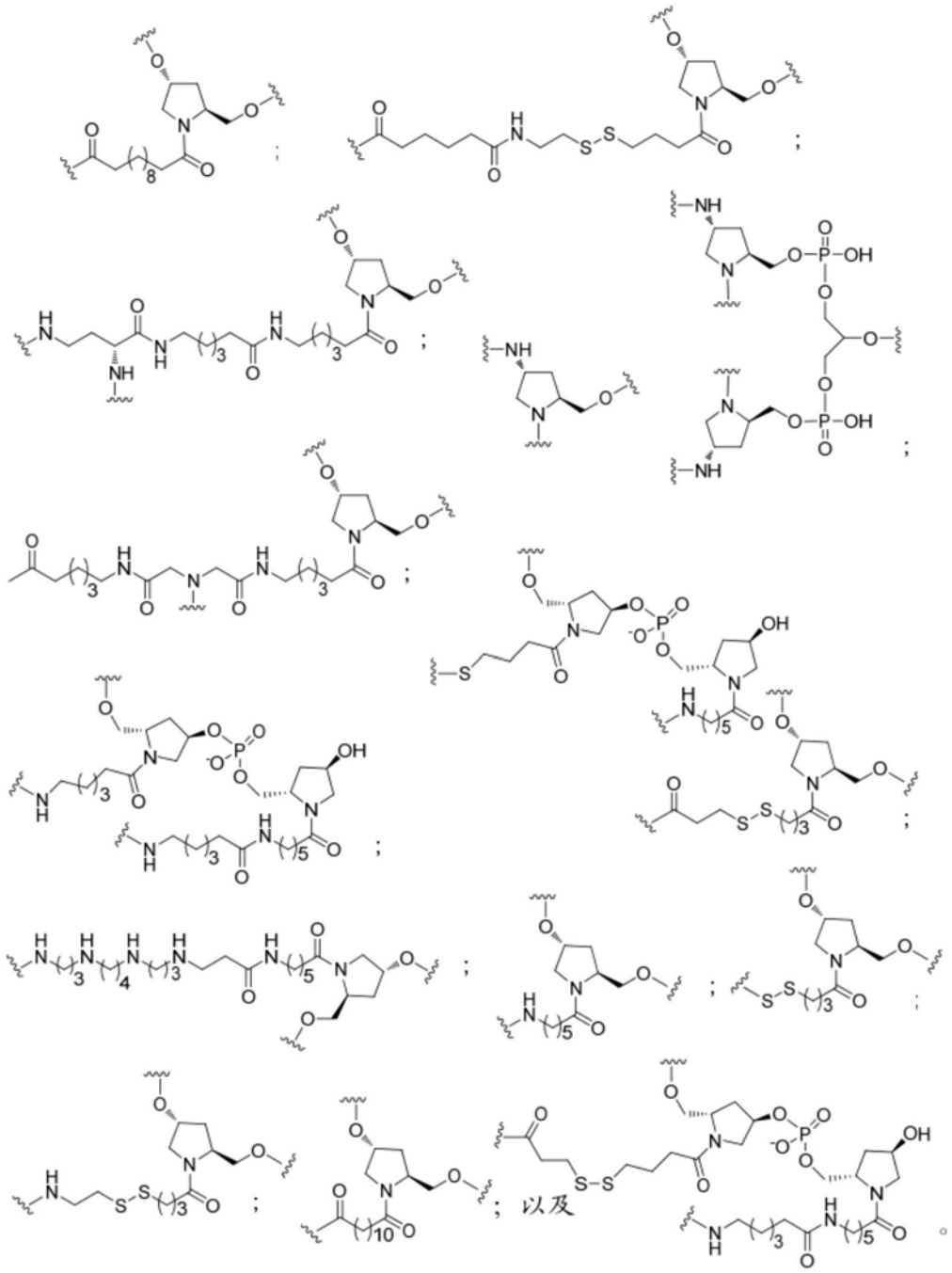


[0103]

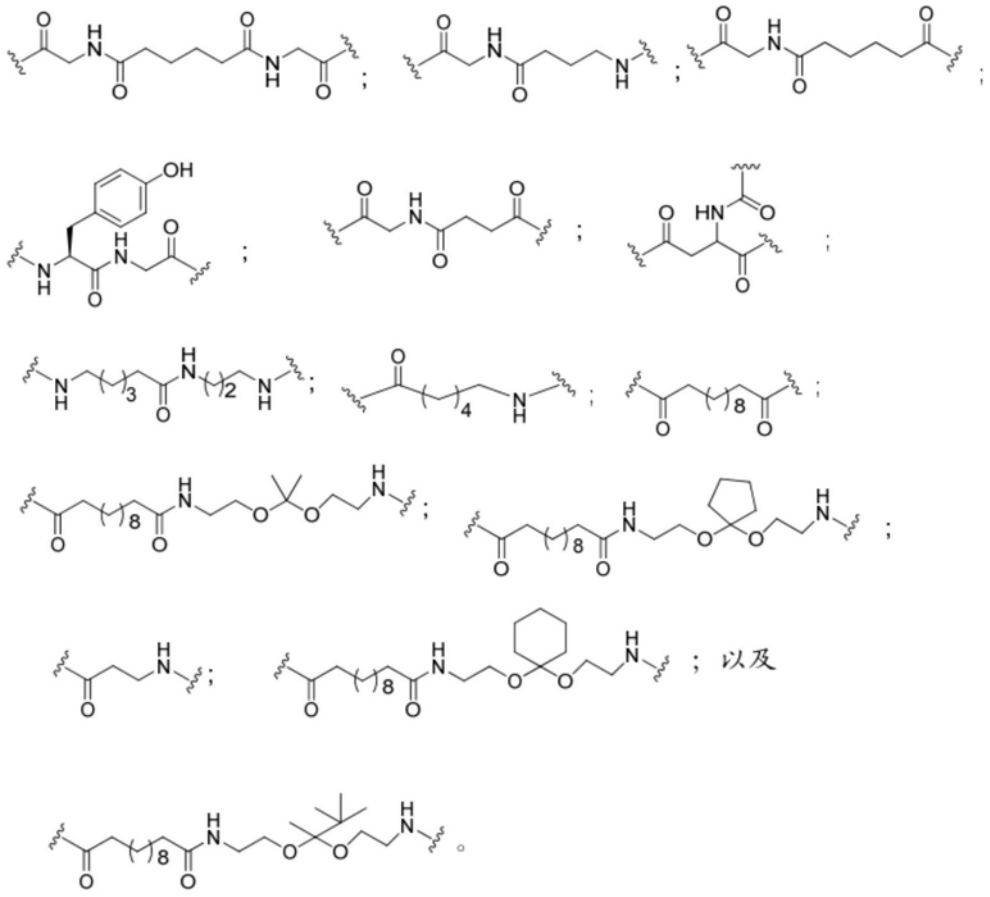


[0104] 其中n为1至20。

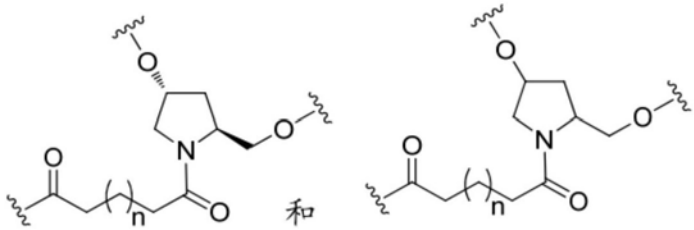
[0105] 实施方案36.如实施方案1-33中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

[0106] 

[0107] 实施方案37.如实施方案1-33中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

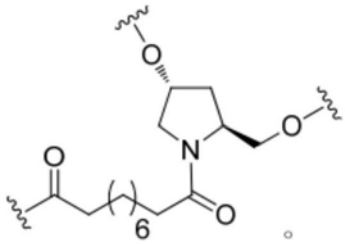
[0108] 

[0109] 实施方案38.如实施方案1-33中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

[0110] 

[0111] 其中n为1至20。

[0112] 实施方案39.如实施方案1-33中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有以下结构:

[0113] 

[0114] 实施方案40.如实施方案1-39中任一个所述的缀合反义化合物,其中细胞靶向部分包含碳水化合物。

[0115] 实施方案41.如实施方案1-40中任一个所述的缀合反义化合物,其中细胞靶向部分包含碳水化合物聚簇。

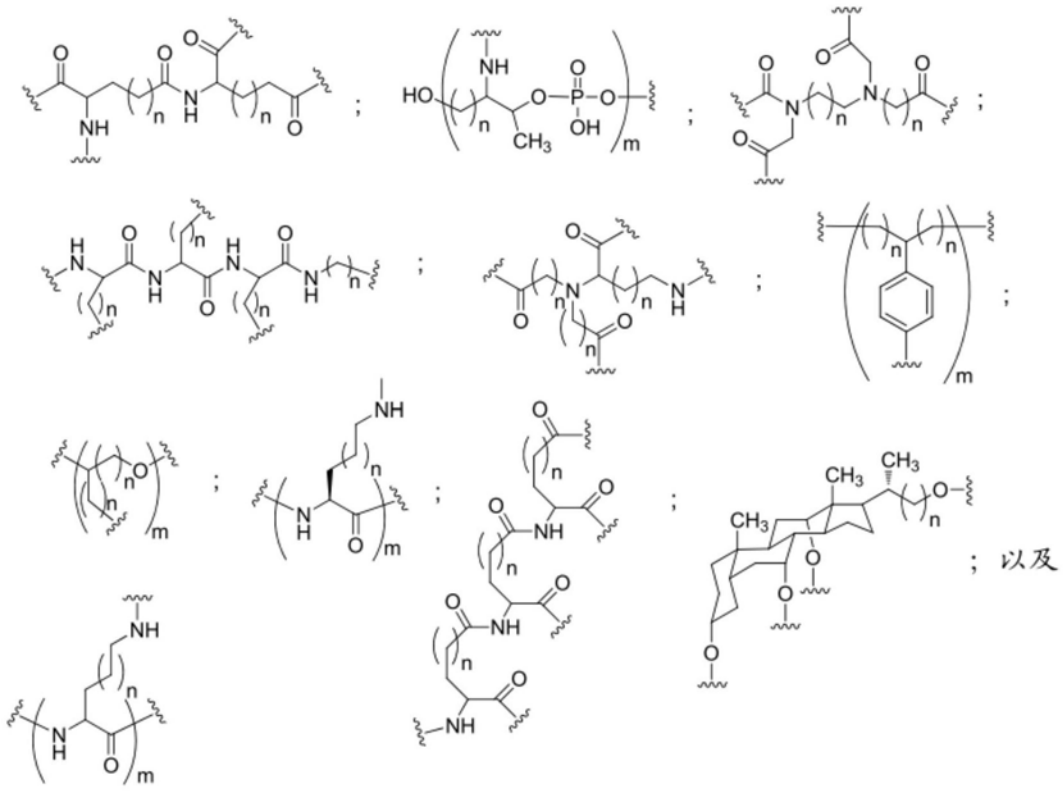
[0116] 实施方案42.如实施方案1-41中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含细胞表面受体配体。

[0117] 实施方案43.如实施方案1-42中任一个所述的缀合反义化合物，其中靶向部分包含至少一个N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。

[0118] 实施方案44.如实施方案1-43中任一个所述的缀合反义化合物，其中靶向部分包含支链基团。

[0119] 实施方案45.如实施方案44所述的缀合反义化合物，其中支链基团包含醚。

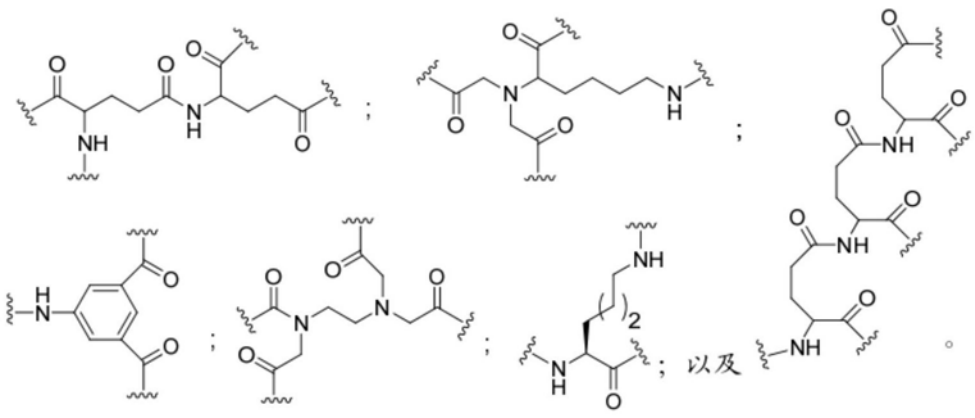
[0120] 实施方案46.如实施方案44或45所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[0121] 

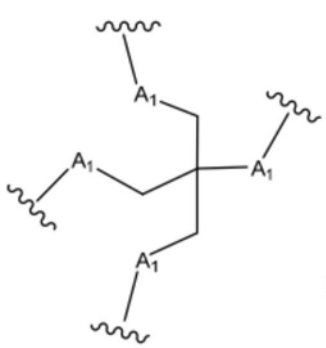
[0122] 其中每个n独立地为1至20；并且

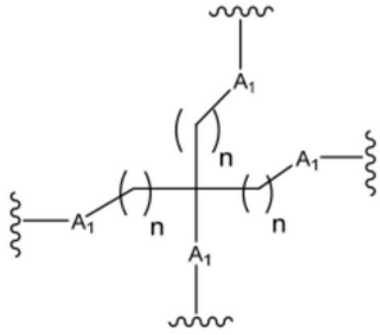
[0123] m为2至6。

[0124] 实施方案47.如实施方案44或45所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[0125] 

[0126] 实施方案48.如实施方案44或45所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

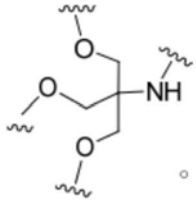
[0127] 

以及


[0128] 其中每个A_1独立地为O、S、C＝O或NH；并且

[0129] 每个n独立地为1至20。

[0130] 实施方案49.如实施方案44或45所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[0131] 

[0132] 实施方案50.如任何实施方案1-49所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含系链。

[0133] 实施方案51.如任何实施方案1-49所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含两个系链。

[0134] 实施方案52.如任何实施方案1-49所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含三个系链。

[0135] 实施方案53.如任何实施方案1-49所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含四个或更多个系链。

[0136] 实施方案54.如实施方案1-53中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含PEG。

[0137] 实施方案55.如实施方案1-54中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含酰胺。

[0138] 实施方案56.如实施方案1-55中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含聚酰胺。

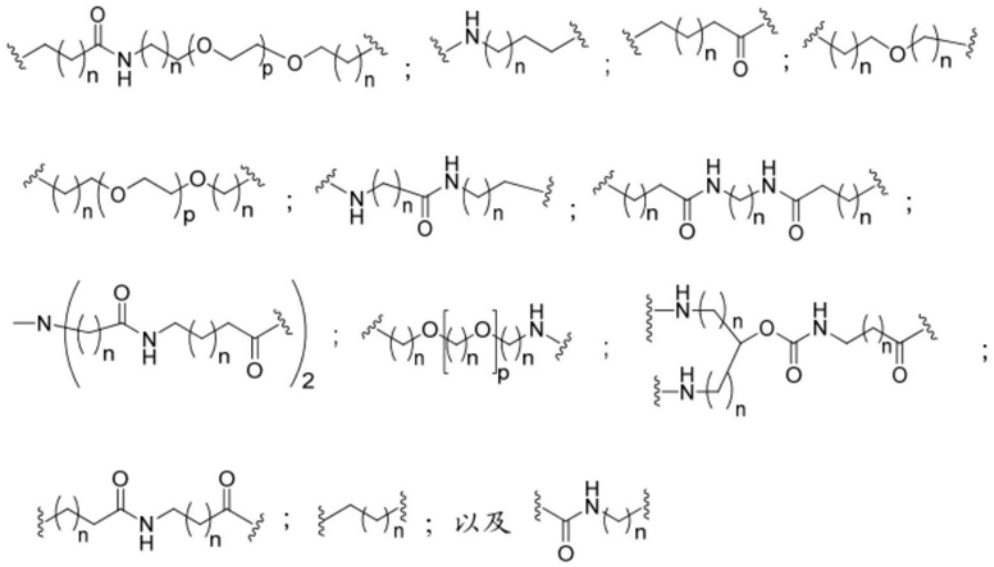
[0139] 实施方案57.如实施方案1-56中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含胺。

[0140] 实施方案58.如实施方案1-57中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少两个系链彼此不同。

[0141] 实施方案59.如实施方案1-57中任一个所述的缀合反义化合物，其中所有系链彼此相同。

[0142] 实施方案60.如实施方案1-59中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个系链选

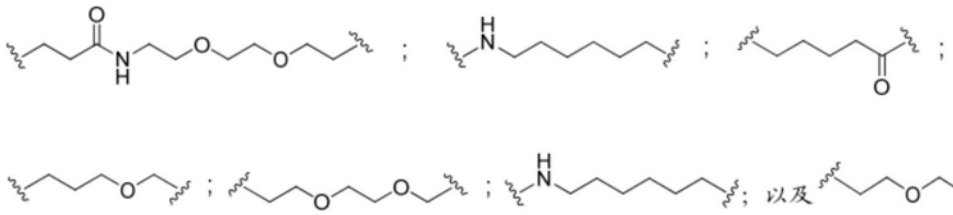
自以下：

[0143] 

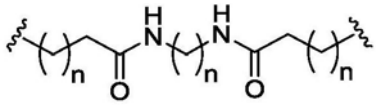
[0144] 其中每个n独立地为1至20;并且

[0145] 每个p为1至约6。

[0146] 实施方案61.如实施方案1-60中任一个所述的缀合反义化合物,其中每个系链选自以下：

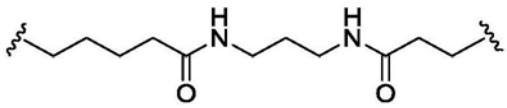
[0147] 

[0148] 实施方案62.如实施方案1-61中任一个所述的缀合反义化合物,其中每个系链具有以下结构：

[0149] 

[0150] 其中每个n独立地为1至20。

[0151] 实施方案63.如实施方案1-61中任一个所述的缀合反义化合物,其中每个系链具有以下结构：

[0152] 

[0153] 实施方案64.如实施方案1-63中任一个所述的缀合反义化合物,其中细胞靶向部分包含至少一个配体。

[0154] 实施方案65.如实施方案64所述的缀合反义化合物,其中细胞靶向部分包含一个配体。

[0155] 实施方案66.如实施方案64所述的缀合反义化合物,其中细胞靶向部分包含两个配体。

[0156] 实施方案67.如实施方案64所述的缀合反义化合物，其中靶向部分包含三个配体。

[0157] 实施方案68.如实施方案64-67中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体共价连接至每个系链。

[0158] 实施方案69.如实施方案1至68中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个配体为N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。

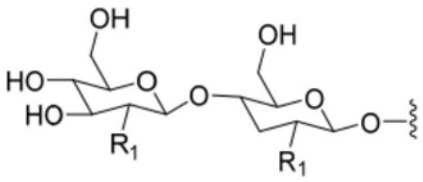
[0159] 实施方案70.如实施方案1至69中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体为N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。

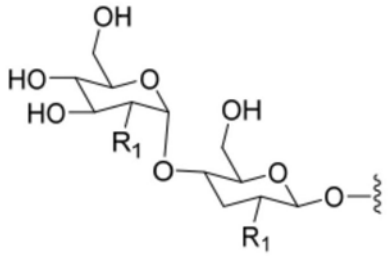
[0160] 实施方案71.如实施方案1-70中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体选自以下：多糖、修饰的多糖、甘露糖、半乳糖、甘露糖衍生物、半乳糖衍生物、D-吡喃甘露糖、L-吡喃甘露糖、D-阿拉伯糖、L-半乳糖、D-呋喃木糖、L-呋喃木糖、D-葡萄糖、L-葡萄糖、D-半乳糖、L-半乳糖、α-D-呋喃甘露糖、β-D-呋喃甘露糖、α-D-吡喃甘露糖、β-D-吡喃甘露糖、α-D-吡喃葡萄糖、β-D-吡喃葡萄糖、α-D-呋喃葡萄糖、β-D-呋喃葡萄糖、α-D-呋喃果糖、α-D-吡喃果糖、α-D-吡喃半乳糖、β-D-吡喃半乳糖、α-D-呋喃半乳糖、β-D-呋喃半乳糖、葡糖胺、唾液酸、α-D-半乳糖胺、N-乙酰基半乳糖胺、2-氨基-3-O-[(R)-1-羧乙基]-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖、2-脱氧-2-甲基氨基-L-吡喃葡萄糖、4,6-二脱氧-4-甲酰氨基-2,3-二-O-甲基-D-吡喃甘露糖、2-脱氧-2-磺氨基-D-吡喃葡萄糖、N-乙醇酰基-α-神经氨酸、5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖、2,3,4-三-O-乙酰基-1-硫代-6-O-三苯甲基-α-D-吡喃葡萄糖苷甲酯、4-硫代-β-D-吡喃半乳糖、3,4,6,7-四-O-乙酰基-2-脱氧-1,5-二硫代-α-D-葡糖-庚吡喃糖苷乙酯、2,5-脱水-D-阿洛糖腈、核糖、D-核糖、D-4-硫代核糖、L-核糖、L-4-硫代核糖。

[0161] 实施方案72.如实施方案1-71中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体为半乳糖。

[0162] 实施方案73.如实施方案1-71中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体为甘露糖-6-磷酸。

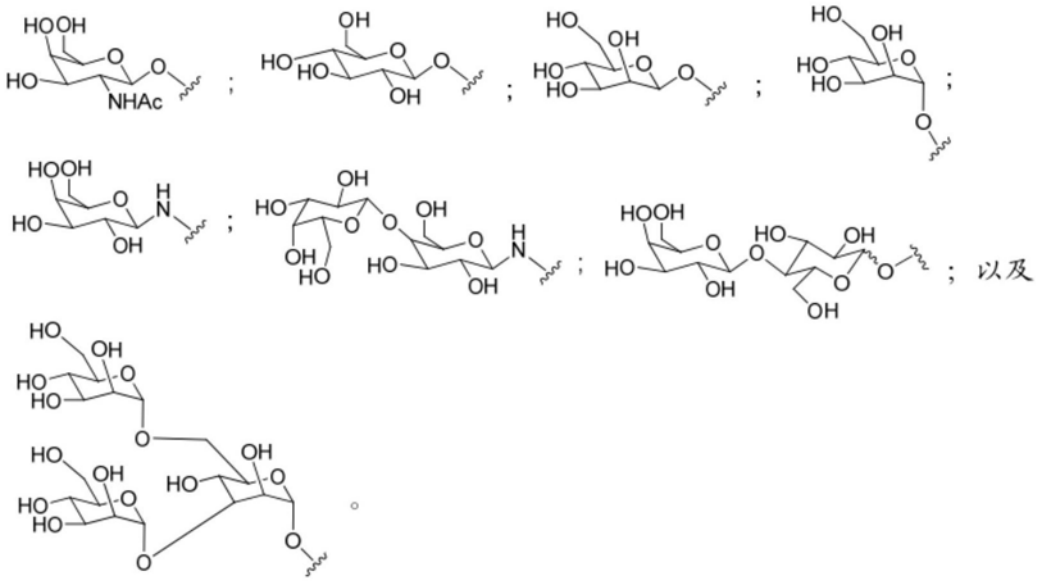
[0163] 实施方案74.如实施方案1-71中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体选自以下：

[0164] 

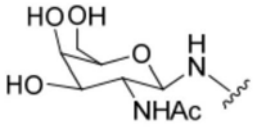
以及


[0165] 其中每个R_1选自OH和NHCOOH。

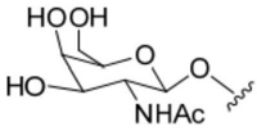
[0166] 实施方案75.如实施方案1-71中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体选自以下：

[0167] 

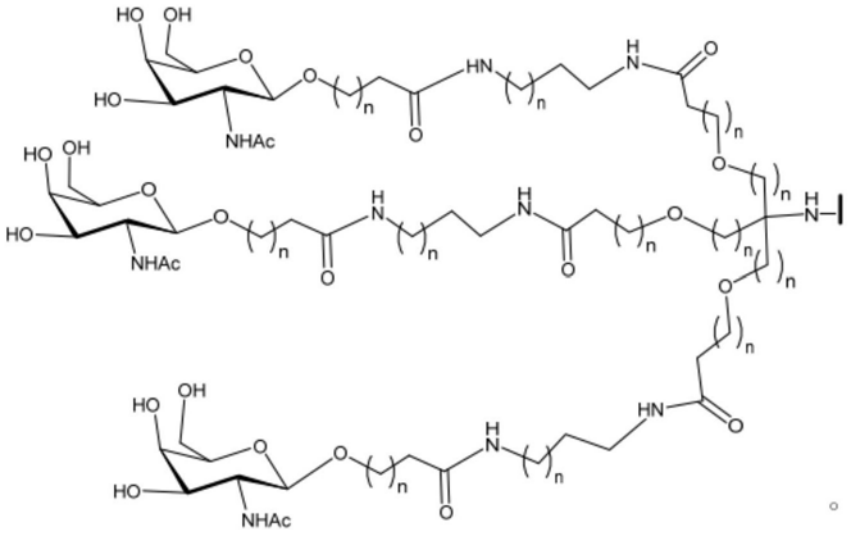
[0168] 实施方案76.如实施方案1-71中任一个所述的缀合反义化合物,其中每个配体具有以下结构:

[0169] 

[0170] 实施方案77.如实施方案1-71中任一个所述的缀合反义化合物,其中每个配体具有以下结构:

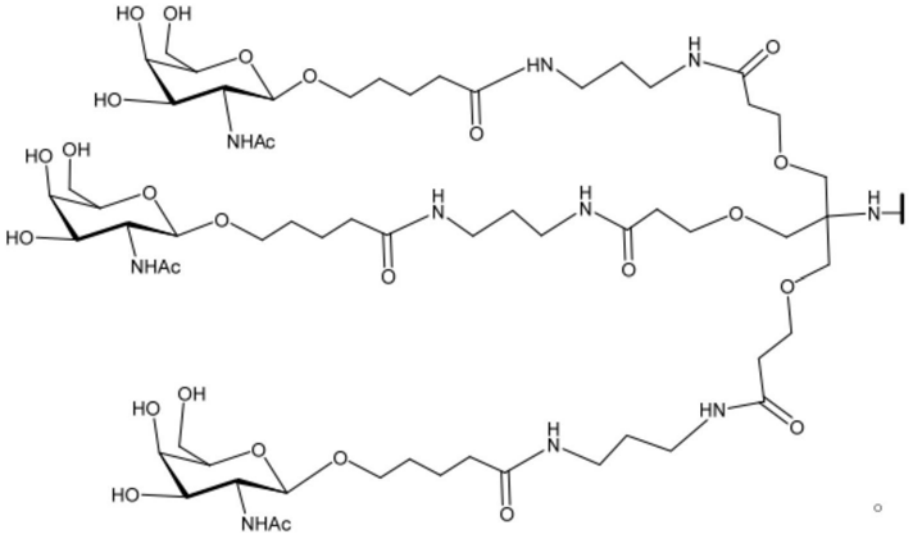
[0171] 

[0172] 实施方案78.如实施方案1-77中任一个所述的缀合反义化合物,其中细胞靶向基团具有以下结构:

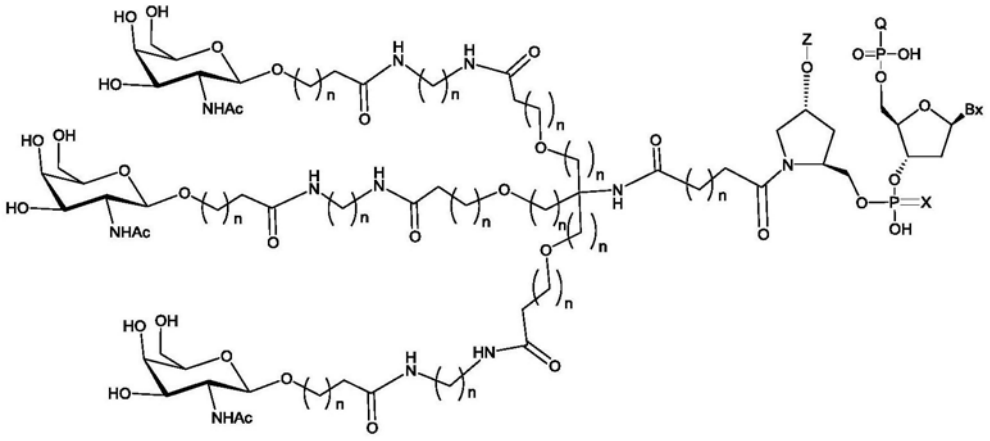
[0173] 

[0174] 其中每个n独立地为1至20。

[0175] 实施方案79.如实施方案1-77中任一个所述的缀合反义化合物,其中细胞靶向基团具有以下结构:

[0176] 

[0177] 实施方案80.如实施方案1-79中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物具有以下结构:

[0178] 

[0179] 其中每个n独立地为1至20;

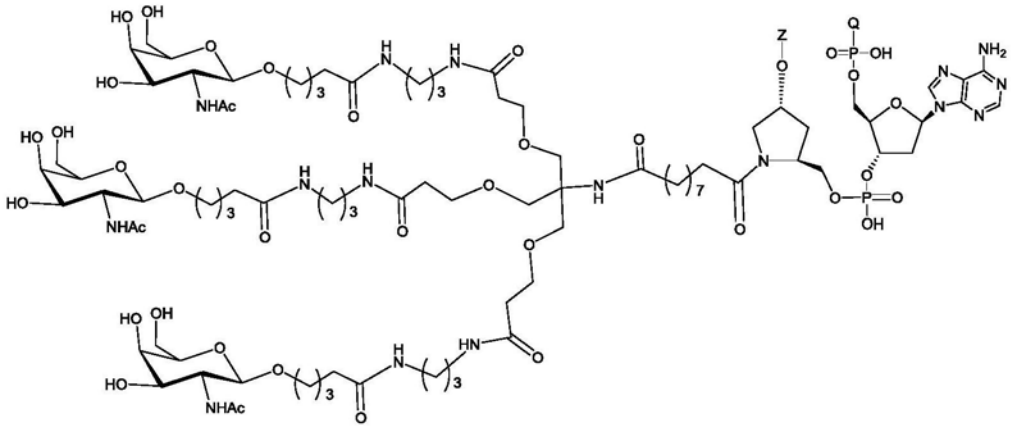
[0180] Z为H或连接的固体载体;

[0181] Q为所述反义化合物;

[0182] X为O或S;并且

[0183] Bx为杂环碱基部分。

[0184] 实施方案81.如实施方案1-79中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物具有以下结构:

[0185] 

[0186] 其中Z为H或连接的固体载体；

[0187] Q为所述反义化合物。

[0188] 实施方案82.如实施方案1-81中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的核苷的2’-位。

[0189] 实施方案83.如实施方案1-81中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的核苷的3’-位。

[0190] 实施方案84.如实施方案1-81中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的核苷的5’-位。

[0191] 实施方案85.如实施方案1-82中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的5’-末端核苷。

[0192] 实施方案86.如实施方案1-84中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的3’-末端核苷。

[0193] 实施方案87.如实施方案1-84中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的内部核苷。

[0194] 实施方案88.如实施方案1-87中任一个所述的缀合反义化合物，其中相对于未缀合反义化合物，缀合物基团增加了肝细胞对缀合反义化合物的摄取。

[0195] 实施方案89.如实施方案1-88中任一个所述的缀合反义化合物，其中相对于未缀合反义化合物，缀合物基团增加了肝脏细胞对缀合反义化合物的摄取。

[0196] 实施方案90.如实施方案1-89中任一个所述的缀合反义化合物，其中相对于未缀合反义化合物，缀合物基团增加了缀合反义化合物在肝脏中的积累。

[0197] 实施方案91.如实施方案1-90中任一个所述的缀合反义化合物，其中相对于未缀合反义化合物，缀合物基团减少了缀合反义化合物在肾中的积累。

[0198] 实施方案92.如实施方案1-91中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。

[0199] 实施方案93.如实施方案1-92中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少一个修饰核苷。

[0200] 实施方案94.如实施方案1-93中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸的每个核苷均为修饰核苷。

[0201] 实施方案95.如实施方案1-94中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸为单链的。

[0202] 实施方案96.如实施方案93-95所述的缀合反义化合物,其中至少一个修饰核苷包含修饰的糖部分。

[0203] 实施方案97.如实施方案96所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸具有包含以下的糖基序:

[0204] 由2-8个连接的5'-区核苷组成的5'-区,其中至少两个5'-区核苷为修饰核苷并且其中最3'的5'-区核苷为修饰核苷;

[0205] 由2-8个连接的3'-区核苷组成的3'-区,其中至少两个3'-区核苷为修饰核苷并且其中最5'的3'-区核苷为修饰核苷;以及

[0206] 由5-10个连接的中心区核苷组成的在所述5'-区与所述3'-区之间的中心区,每个所述中心区核苷独立地选自以下:修饰核苷和未修饰的脱氧核苷,其中最5'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷并且最3'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[0207] 实施方案98.如实施方案97所述的缀合反义化合物,其中5'-区由2个连接的5'-区核苷组成。

[0208] 实施方案99.如实施方案97所述的缀合反义化合物,其中5'-区由3个连接的5'-区核苷组成。

[0209] 实施方案100.如实施方案97所述的缀合反义化合物,其中5'-区由4个连接的5'-区核苷组成。

[0210] 实施方案101.如实施方案97所述的缀合反义化合物,其中5'-区由5个连接的5'-区核苷组成。

[0211] 实施方案102.如实施方案97-101中任一个所述的缀合反义化合物,其中3'-区由2个连接的3'-区核苷组成。

[0212] 实施方案103.如实施方案97-101中任一个所述的缀合反义化合物,其中3'-区由3个连接的3'-区核苷组成。

[0213] 实施方案104.如实施方案97-91中任一个所述的缀合反义化合物,其中3'-区由4个连接的3'-区核苷组成。

[0214] 实施方案105.如实施方案97-101中任一个所述的缀合反义化合物,其中3'-区由5个连接的3'-区核苷组成。

[0215] 实施方案106.如实施方案97-105中任一个所述的缀合反义化合物,其中中心区由5个连接的中心区核苷组成。

[0216] 实施方案107.如实施方案97-105中任一个所述的缀合反义化合物,其中中心区由6个连接的中心区核苷组成。

[0217] 实施方案108.如实施方案97-105中任一个所述的缀合反义化合物,其中中心区由7个连接的中心区核苷组成。

[0218] 实施方案109.如实施方案97-105中任一个所述的缀合反义化合物,其中中心区由8个连接的中心区核苷组成。

[0219] 实施方案110.如实施方案97-105中任一个所述的缀合反义化合物,其中中心区由9个连接的中心区核苷组成。

[0220] 实施方案111.如实施方案97-105中任一个所述的缀合反义化合物,其中中心区由10个连接的中心区核苷组成。

[0221] 实施方案112.如实施方案1-111中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸由14至26个连接核苷组成。

[0222] 实施方案113.如实施方案1-111中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸由15至25个连接核苷组成。

[0223] 实施方案114.如实施方案1-111中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸由16至20个连接核苷组成。

[0224] 实施方案115.如实施方案1-114中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个修饰核苷独立地包含2'-取代的糖部分或双环糖部分。

[0225] 实施方案116.如实施方案115所述的缀合反义化合物，其中至少一个修饰核苷包含2'-取代的糖部分。

[0226] 实施方案117.如实施方案116所述的缀合反义化合物，其中包含2'-取代的糖部分的每个修饰核苷包含独立地选自以下的2'取代基：卤素、任选取代的烯丙基、任选取代的氨基、叠氮基、任选取代的SH、CN、OCN、CF_3、OCF_3、O、S或N(Rm)-烷基；O、S或N(Rm)-烯基；O、S或N(Rm)-炔基；任选取代的O-亚烷基-O-烷基、任选取代的炔基、任选取代的烷芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的O-烷芳基、任选取代的O-芳烷基、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O-(CH_2)_2-O-N(Rm)(Rn)$或O-CH2-C(=O)-N(Rm)(Rn)，其中每个Rm和Rn独立地为H、氨基保护基或取代或未取代的C_1-C_{10}烷基；

[0227] 其中每个任选取代的基团被独立地选自以下的取代基任选取代：羟基、氨基、烷氧基、羧基、苯甲基、苯基、硝基(NO_2)、巯基、硫代烷氧基(S-烷基)、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。

[0228] 实施方案118.如实施方案116所述的缀合反义化合物，其中每个2'取代基独立地选自以下：卤素、OCH_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CH_3、$O(CH_2)_2F$、OCH_2CHF_2、OCH_2CF_3、$OCH_2-CH=CH_2$、$O(CH_2)_2-OCH_3$、$O(CH_2)_2-SCH_3$、$O(CH_2)_2-OCF_3$、$O(CH_2)_3-N(R_1)(R_2)$、$O(CH_2)_2-ON(R_1)(R_2)$、$O(CH_2)_2-O(CH_2)_2-N(R_1)(R_2)$、$OCH_2C(=O)-N(R_1)(R_2)$、$OCH_2C(=O)-N(R_3)-(CH_2)_2-N(R_1)(R_2)$以及$O(CH_2)_2-N(R_3)-C(=NR_4)[N(R_1)(R_2)]$；其中$R_1$、$R_2$、$R_3$和$R_4$各自独立地为H或$C_1-C_6$烷基。

[0229] 实施方案119.如实施方案116所述的缀合反义化合物，其中每个2'取代基独立地选自以下：卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、$OCH_2-CH=CH_2$、$O(CH_2)_2-OCH_3$(MOE)、$O(CH_2)_2-O(CH_2)_2-N(CH_3)_2$、$OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$、$OCH_2C(=O)-N(H)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$以及$OCH_2-N(H)-C(=NH)NH_2$。

[0230] 实施方案120.如实施方案116所述的缀合反义化合物，其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-MOE糖部分。

[0231] 实施方案121.如实施方案116所述的缀合反义化合物，其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-OMe糖部分。

[0232] 实施方案122.如实施方案116所述的缀合反义化合物，其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-F糖部分。

[0233] 实施方案123.如实施方案1-122中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少一个修饰核苷，所述修饰核苷包含糖替代物。

[0234] 实施方案124.如实施方案123所述的缀合反义化合物，其中修饰核苷包含F-HNA糖部分。

[0235] 实施方案125.如实施方案123所述的缀合反义化合物,其中修饰核苷包含HNA糖部分。

[0236] 实施方案126.如实施方案1-125中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸包含至少一个修饰核苷,所述修饰核苷包含双环糖部分。

[0237] 实施方案127.如实施方案126所述的缀合反义化合物,其中双环糖部分为cEt糖部分。

[0238] 实施方案128.如实施方案126所述的缀合反义化合物,其中双环糖部分为LNA糖部分。

[0239] 实施方案129.如实施方案1-128中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷间键联。

[0240] 实施方案130.如实施方案129所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸的每个核苷间键联为修饰的核苷间键联。

[0241] 实施方案131.如实施方案129所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸包含至少一个修饰键联和至少一个未修饰的磷酸二酯核苷间键联。

[0242] 实施方案132.如实施方案129-131中任一个所述的缀合反义化合物,其中至少一个修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[0243] 实施方案133.如实施方案129-122中任一个所述的缀合反义化合物,其中每个修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[0244] 实施方案134.如实施方案129-133中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸包含至少2个磷酸二酯核苷间键联。

[0245] 实施方案135.如实施方案129-133中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸包含至少3个磷酸二酯核苷间键联。

[0246] 实施方案136.如实施方案129-132中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸包含至少4个磷酸二酯核苷间键联。

[0247] 实施方案137.如实施方案129-132中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸包含至少5个磷酸二酯核苷间键联。

[0248] 实施方案138.如实施方案129-132中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸包含至少6个磷酸二酯核苷间键联。

[0249] 实施方案139.如实施方案129-132中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸包含至少7个磷酸二酯核苷间键联。

[0250] 实施方案140.如实施方案129-132中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸包含至少8个磷酸二酯核苷间键联。

[0251] 实施方案141.如实施方案129-132中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸包含至少9个磷酸二酯核苷间键联。

[0252] 实施方案142.如实施方案129-132中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸包含至少10个磷酸二酯核苷间键联。

[0253] 实施方案143.如实施方案129-142中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸包含少于16个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0254] 实施方案144.如实施方案129-142中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡

核苷酸包含少于15个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0255] 实施方案145.如实施方案129-142中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于14个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0256] 实施方案146.如实施方案129-142中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于13个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0257] 实施方案147.如实施方案129-142中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于12个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0258] 实施方案148.如实施方案129-142中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于11个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0259] 实施方案149.如实施方案129-142中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于10个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0260] 实施方案150.如实施方案129-142中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于9个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0261] 实施方案151.如实施方案129-142中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于8个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0262] 实施方案152.如实施方案129-142中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于7个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0263] 实施方案153.如实施方案129-142中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于6个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0264] 实施方案154.如实施方案129-153中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸的每个末端核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[0265] 实施方案155.如实施方案129-154中任一个所述的缀合反义化合物，其中连接反义寡核苷酸的两个脱氧核苷的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[0266] 实施方案156.如实施方案129-155中任一个所述的缀合反义化合物，其中连接反义寡核苷酸的两个修饰核苷的每个非末端核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[0267] 实施方案157.如实施方案129-156中任一个所述的缀合反义化合物，其中作为修饰核苷的3'的反义寡核苷酸的每个非末端核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[0268] 实施方案158.如实施方案129-157中任一个所述的缀合反义化合物，其中作为脱氧核苷的3'的反义寡核苷酸的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[0269] 实施方案159.如实施方案1-158中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸具有选自以下的化学基序：

[0270] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[0271] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5}$)MyMsM

[0272] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[0273] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[0274] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[0275] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[0276] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[0277] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[0278] MsMyMyMy(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MsM

[0279] MsMyMyMy(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MyMsM

[0280] MsMyMyMy(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MyMyMsM

[0281] MsMyMyMy(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MyMyMyMsM

[0282] MsMyMyMyMy(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MsM

[0283] MsMyMyMyMy(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MyMsM

[0284] MsMyMyMyMy(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MyMyMsM;以及

[0285] MsMyMyMyMy(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MyMyMyMsM;

[0286] 其中每个M独立地为修饰核苷,每个D为脱氧核苷;每个s为硫代磷酸酯核苷间键联,并且每个y为磷酸二酯核苷间键联或硫代磷酸酯核苷间键联,前提是至少一个y为磷酸二酯核苷间键联。

[0287] 实施方案160.如实施方案1-158中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸具有选自以下的化学基序:

[0288] MsMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMsM

[0289] MsMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMoMsM

[0290] MsMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMoMoMsM

[0291] MsMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MsM

[0292] MsMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMsM

[0293] MsMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMoMsM

[0294] MsMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMoMoMsM

[0295] MsMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MsM

[0296] MsMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMsM

[0297] MsMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMoMsM

[0298] MsMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMoMoMsM

[0299] MsMoMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MsM

[0300] MsMoMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMsM

[0301] MsMoMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMoMsM;以及

[0302] MsMoMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMoMoMsM;

[0303] 其中每个M独立地为修饰核苷,每个D为脱氧核苷;每个o为磷酸二酯核苷间键联,并且每个s为硫代磷酸酯核苷间键联。

[0304] 实施方案161.如实施方案159或160所述的缀合反义化合物,其中每个M独立地选自以下:2'-MOE核苷和双环核苷。

[0305] 实施方案162.如实施方案161所述的缀合反义化合物,其中每个M独立地选自以下:2'-MOE核苷、cEt核苷以及LNA核苷。

[0306] 实施方案163.如实施方案159或160所述的缀合反义化合物,其中每个M为2'-MOE核苷。

[0307] 实施方案164.如实施方案159或160所述的缀合反义化合物,其中每个M为cEt核苷。

[0308] 实施方案165.如实施方案159或160所述的缀合反义化合物,其中每个M为LNA核

苷。

[0309] 实施方案166.如实施方案1-165中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少8个核碱基部分的核碱基序列。

[0310] 实施方案167.如实施方案1-165中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少10个核碱基部分的核碱基序列。

[0311] 实施方案168.如实施方案1-165中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少12个核碱基部分的核碱基序列。

[0312] 实施方案169.如实施方案1-165中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少14个核碱基部分的核碱基序列。

[0313] 实施方案170.如实施方案1-165中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少16个核碱基部分的核碱基序列。

[0314] 实施方案171.如实施方案1-165中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少18个核碱基部分的核碱基序列。

[0315] 实施方案172.如实施方案1-171中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸与靶核酸至少90％互补。

[0316] 实施方案173.如实施方案1-171中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸与靶核酸至少95％互补。

[0317] 实施方案174.如实施方案1-171中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸与靶核酸100％互补。

[0318] 实施方案175.如实施方案166-174中任一个所述的缀合反义化合物，其中靶核酸为前体mRNA。

[0319] 实施方案176.如实施方案166-174中任一个所述的缀合反义化合物，其中靶核酸为mRNA。

[0320] 实施方案177.如实施方案166-176中任一个所述的缀合反义化合物，其中靶核酸在肝脏中表达。

[0321] 实施方案178.如实施方案177所述的缀合反义化合物，其中靶核酸在肝细胞中表达。

[0322] 实施方案179.如实施方案177或178所述的缀合反义化合物，其中靶核酸编码选自以下的蛋白质：雄激素受体、载脂蛋白(a)、载脂蛋白B、载脂蛋白C-III、C-反应蛋白、eIF-4E、因子VII、因子XI、糖皮质激素受体、胰高血糖素受体、蛋白酪氨酸磷酸酶1B、STAT3以及甲状腺素运载蛋白。

[0323] 实施方案180.如实施方案166-179所述的缀合反义化合物，其中靶核酸为病毒核酸。

[0324] 实施方案181.如实施方案180所述的缀合反义化合物，其中病毒核酸在肝脏中表达。

[0325] 实施方案182.如实施方案181所述的缀合反义化合物，其中靶核酸为乙型肝炎病毒核酸。

[0326] 实施方案183.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:17、18、19、20、21、22、23或24中的任一个的核碱基序列。

[0327] 实施方案184.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:25、26、27、28、29或30中的任一个的核碱基序列。

[0328] 实施方案185.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:31的核碱基序列。

[0329] 实施方案186.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:32的核碱基序列。

[0330] 实施方案187.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:33的核碱基序列。

[0331] 实施方案188.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:34的核碱基序列。

[0332] 实施方案189.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:35、36、37、38、39、40、41、42或43中的任一个的核碱基序列。

[0333] 实施方案190.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:44、45、46、47或48的核碱基序列。

[0334] 实施方案191.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:49、50、51、52、53、54、55、56、57、58或59中的任一个的核碱基序列。

[0335] 实施方案192.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:60、61、62、63、64、65、66或67中的任一个的核碱基序列。

[0336] 实施方案193.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:69、70、71或72中的任一个的核碱基序列。

[0337] 实施方案194.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:73的核碱基序列。

[0338] 实施方案195.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:74、75、76、77、78、79、80或81中的任一个的核碱基序列。

[0339] 实施方案196.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:68的核碱基序列。

[0340] 实施方案197.如实施方案1-179中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:82-103中的任一个的核碱基序列。

[0341] 实施方案198.一种减小细胞中靶核酸的量或活性的方法，其包括使细胞与如实施方案1-197中任一个所述的缀合反义化合物接触。

[0342] 实施方案199.如实施方案198所述的方法，其中细胞为肝脏细胞。

[0343] 实施方案200.如实施方案199所述的方法，其中细胞为肝细胞。

[0344] 实施方案201.如实施方案198-200中任一个所述的方法，其中细胞在体外。

[0345] 实施方案202.如实施方案198-200中任一个所述的方法，其中细胞在动物中。

[0346] 实施方案203.如实施方案202所述的方法，其中动物为小鼠。

[0347] 实施方案204.如实施方案202所述的方法，其中动物为人。

[0348] 实施方案205.一种药物组合物，其包含根据实施方案1-197中任一个所述的缀合反义化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0349] 实施方案206.如实施方案205所述的药物组合物，其中药学上可接受的载体或稀

释剂选自无菌水和无菌盐水。

[0350] 实施方案207.一种治疗动物的疾病或病状的方法,其包括向动物施用如实施方案205或206所述的药物组合物并从而治疗动物的疾病或病状。

[0351] 实施方案208.如实施方案207所述的方法,其中动物为小鼠。

[0352] 实施方案209.如实施方案207所述的方法,其中动物为人。

[0353] 实施方案210.如实施方案207-209中任一个所述的方法,其中疾病或病状为肝脏疾病或病状。

[0354] 实施方案211.如实施方案207-210中任一个所述的方法,其中施用为肠胃外的。

[0355] 实施方案212.如实施方案211所述的方法,其中施用为通过皮下注射。

[0356] 实施方案213.如实施方案211所述的方法,其中施用为通过静脉内注射。

[0357] 实施方案214.如实施方案211所述的方法,其中施用为通过肌肉内注射。

[0358] 实施方案215.如实施方案207-214中任一个所述的方法,其中以1-10mg/kg的剂量提供缀合反义化合物。

[0359] 实施方案216.如实施方案207-214中任一个所述的方法,其中以小于1mg/kg的剂量提供缀合反义化合物。

[0360] 实施方案217.如实施方案207-216中任一个所述的方法,其中以大于10mg/kg的剂量提供缀合反义化合物。

[0361] 实施方案218.如实施方案207-217中任一个所述的方法,其中提供缀合反义化合物持续至少2个月的给药期。

[0362] 实施方案219.如实施方案207-217中任一个所述的方法,其中提供缀合反义化合物持续至少4个月的给药期。

[0363] 实施方案220.如实施方案207-217中任一个所述的方法,其中提供缀合反义化合物持续至少6个月的给药期。

[0364] 实施方案221.如实施方案207-217中任一个所述的方法,其中以约每周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0365] 实施方案222.如实施方案207-217中任一个所述的方法,其中以约每两周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0366] 实施方案223.如实施方案207-217中任一个所述的方法,其中以约每三周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0367] 实施方案224.如实施方案207-217中任一个所述的方法,其中以每四周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0368] 实施方案225.如实施方案207-217中任一个所述的方法,其中以每五周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0369] 实施方案226.如实施方案207-217中任一个所述的方法,其中以每六周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0370] 实施方案227.如实施方案207-217中任一个所述的方法,其中以每七周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0371] 实施方案228.如实施方案207-217中任一个所述的方法,其中以每八周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0372] 实施方案229.一种缀合反义化合物,其包含:包含12-30个连接核苷的反义寡核苷酸和缀合物基团,其中缀合物基团包含至少一个细胞靶向部分。

[0373] 实施方案230.如实施方案229所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含2个细胞靶向部分。

[0374] 实施方案231.如实施方案229所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含3个细胞靶向部分。

[0375] 实施方案232.如实施方案229所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含4个细胞靶向部分。

[0376] 实施方案233.如实施方案229-232中任一个所述的缀合反义化合物,其中每个细胞靶向部分包含可裂解键。

[0377] 实施方案234.如实施方案229-233中任一个所述的缀合反义化合物,其中每个细胞靶向部分包含系链和配体。

[0378] 实施方案235.如实施方案234所述的缀合反义化合物,其中配体为细胞表面受体配体。

[0379] 实施方案236.如实施方案235所述的缀合反义化合物,其中至少一个系链包含可裂解键。

[0380] 实施方案237.如实施方案235所述的缀合反义化合物,其中每个系链包含可裂解键。

[0381] 实施方案238.如实施方案229-237中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含缀合物接头。

[0382] 实施方案239.如实施方案238所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头包含一个或多个可裂解键。

[0383] 实施方案240.如实施方案229-239中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含支链基团。

[0384] 实施方案241.如实施方案240所述的缀合反义化合物,其中支链基团包含一个或多个可裂解键。

[0385] 实施方案242.如实施方案229-241中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含可裂解部分。

[0386] 实施方案243.如实施方案242所述的缀合反义化合物,其中可裂解部分包含一个或多个可裂解键。

[0387] 实施方案244.如实施方案229-243中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含至少一个可裂解键。

[0388] 实施方案245.如实施方案229-243中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含至少两个可裂解键。

[0389] 实施方案246.如实施方案229-243中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含至少3个可裂解键。

[0390] 实施方案247.如实施方案229-243中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含至少4个可裂解键。

[0391] 实施方案248.如实施方案229-243中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物

基团包含至少5个可裂解键。

[0392] 实施方案249.如实施方案229-248中任一个所述的缀合反义化合物，其包含选自以下的可裂解键：酰胺、聚酰胺、酯、醚、磷酸二酯、磷酸酯、氨基甲酸酯、二硫化物或肽。

[0393] 实施方案250.如实施方案249所述的缀合反义化合物，其中肽为二肽。

[0394] 实施方案251.如实施方案249所述的缀合反义化合物，其中肽为三肽。

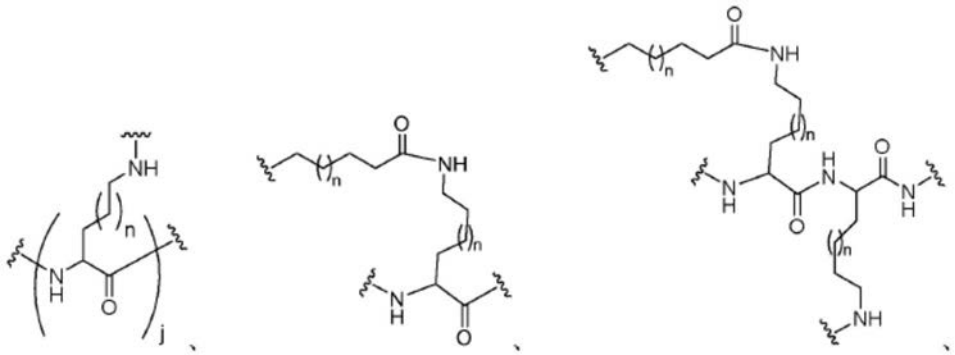
[0395] 实施方案252.如实施方案249所述的缀合反义化合物，其中肽为赖氨酸。

[0396] 实施方案253.如实施方案249所述的缀合反义化合物，其中肽为赖氨酸衍生物。

[0397] 实施方案254.如实施方案250-251中任一个所述的缀合反义化合物，其中一个或多个肽为赖氨酸。

[0398] 实施方案255.如实施方案250-251中任一个所述的缀合反义化合物，其中两个或更多个肽为赖氨酸。

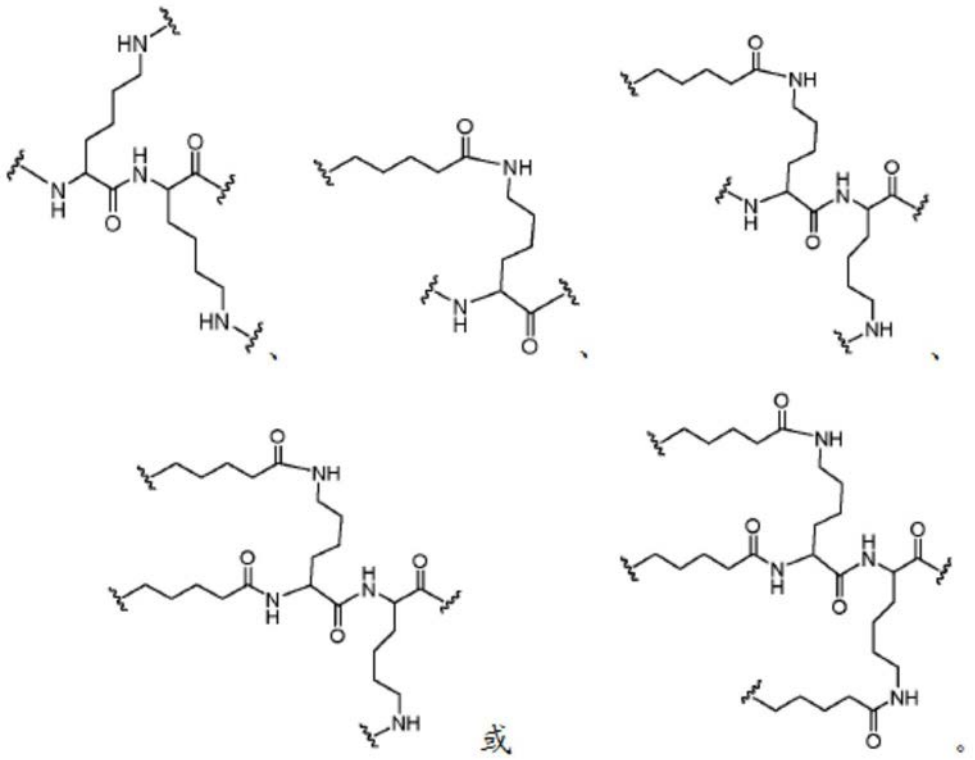
[0399] 实施方案256.如实施方案229至255中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含：

[0400] 

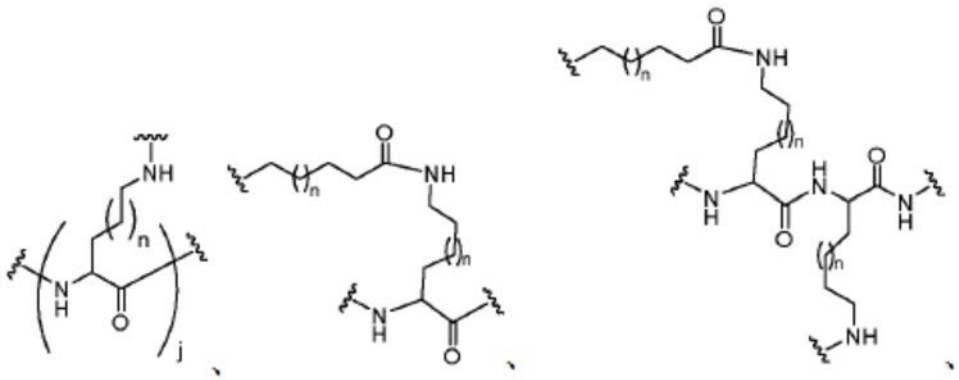
[0401] 其中每个j为1至3的整数；并且

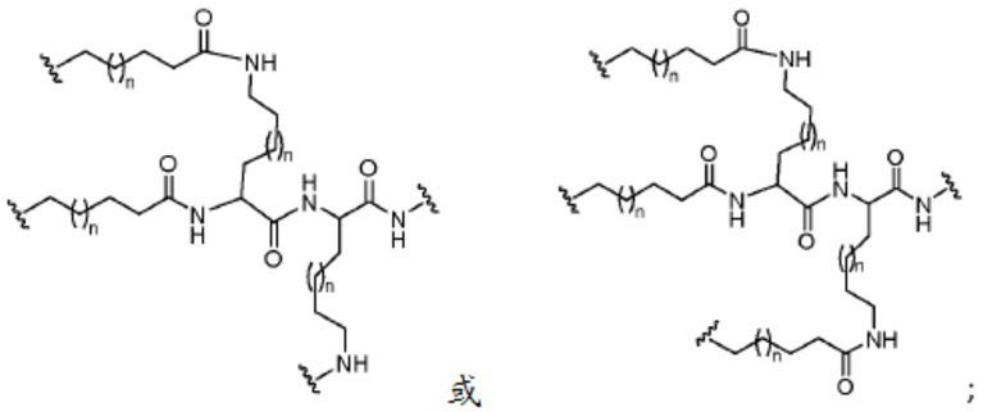
[0402] 其中每个n为1至20的整数。

[0403] 实施方案257.如实施方案229至255中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含：

[0404] 

[0405] 实施方案258.如实施方案229至257中任一个所述的缀合反义化合物,其中支链基团包含:

[0406] 

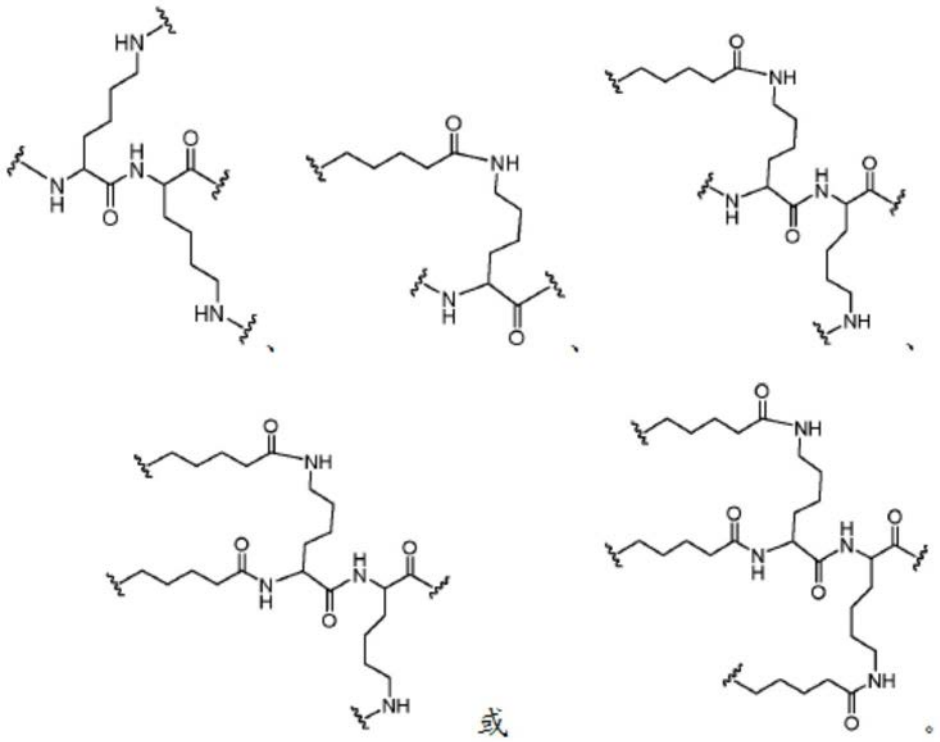
[0407] 

[0408] 其中每个j为1至3的整数;并且

[0409] 其中每个n为1至20的整数。

[0410] 实施方案259.如实施方案229至257中任一个所述的缀合反义化合物,其中支链基

团包含：

[0411] 

[0412] 实施方案260.如实施方案229-259中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含碳水化合物。

[0413] 实施方案261.如实施方案229-259中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含碳水化合物聚簇。

[0414] 实施方案262.如实施方案229-259中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含细胞表面受体配体。

[0415] 实施方案263.如实施方案229-259中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含至少一个N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。

[0416] 实施方案264.如实施方案229-263中任一个所述的缀合反义化合物，其中：

[0417] 可裂解部分共价结合至反义寡核苷酸；

[0418] 缀合物接头共价结合至可裂解部分；并且

[0419] 细胞靶向部分共价结合至缀合物接头。

[0420] 实施方案265.如实施方案229-264中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含支链基团。

[0421] 实施方案266.如实施方案265所述的缀合反义化合物，其中支链基团共价连接至缀合物接头。

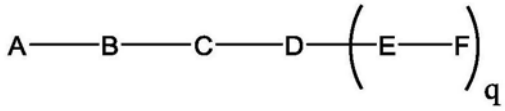
[0422] 实施方案267.如实施方案229-266中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含至少一个系链。

[0423] 实施方案268.如实施方案229-267中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链共价连接至支链基团。

[0424] 实施方案269.如实施方案229-267中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含至少一个配体。

[0425] 实施方案270.如实施方案269所述的缀合反义化合物，其中至少一个配体中的每一个共价连接至系链。

[0426] 实施方案271.如实施方案229-270中任一个所述的缀合反义化合物，其中化合物具有由以下式I表示的结构：

[0427] 

[0428] 其中

[0429] A为反义寡核苷酸；

[0430] B为可裂解部分

[0431] C为缀合物接头

[0432] D为支链基团

[0433] 每个E为系链；

[0434] 每个F为配体；并且

[0435] q为1与5之间的整数。

[0436] 实施方案272.如实施方案229-271中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分包含1-4个连接的可裂解部分核苷，其中反义寡核苷酸与第一可裂解部分核苷之间的键联为磷酸二酯核苷间键联。

[0437] 实施方案273.如实施方案272所述的缀合反义化合物，其中每个连接的可裂解部分核苷之间的每个核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[0438] 实施方案274.如实施方案271或272所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分包含1-3个连接的可裂解部分核苷。

[0439] 实施方案275.如实施方案271或272所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分包含1-2个连接的可裂解部分核苷。

[0440] 实施方案276.如实施方案271所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分包含一个可裂解部分核苷。

[0441] 实施方案277.如实施方案229至276中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分为选自由以下组成的组的可裂解部分核苷：嘌呤、取代的嘌呤、嘧啶或取代的嘧啶。

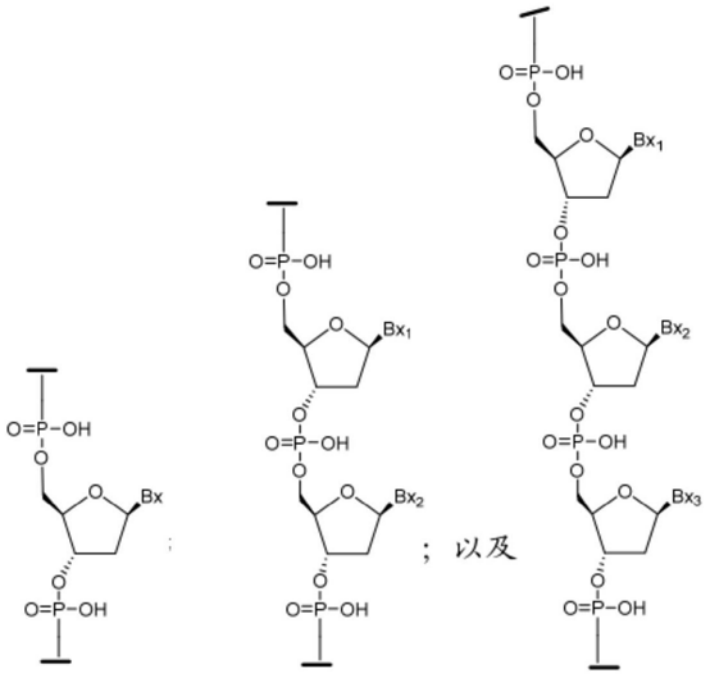
[0442] 实施方案278.如实施方案229至276中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分为选自胞苷、尿苷、腺苷、胸苷和鸟苷的可裂解部分核苷。

[0443] 实施方案279.如实施方案229至276中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分为选自脱氧腺苷、脱氧鸟苷、脱氧肌苷、胸苷、脱氧尿苷以及脱氧胞苷的可裂解部分脱氧核苷。

[0444] 实施方案280.如实施方案229至280中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分包含脱氧腺苷。

[0445] 实施方案281.如实施方案229至280中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分为脱氧腺苷。

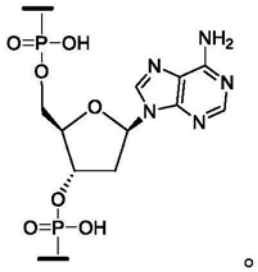
[0446] 实施方案282.如实施方案229至276中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分具有选自以下的结构：

[0447] 

[0448] 其中Bx、Bx_1、Bx_2和Bx_3中的每一个独立地为杂环碱基部分。

[0449] 实施方案283.如实施方案282所述的缀合反义化合物，其中杂环碱基部分选自以下：尿嘧啶、胸腺嘧啶、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、腺嘌呤或鸟嘌呤。

[0450] 实施方案284.如实施方案229至276中任一个所述的缀合反义化合物，其中可裂解部分具有以下结构：

[0451]  。

[0452] 实施方案285.如实施方案229至285中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含吡咯烷。

[0453] 实施方案286.如实施方案229至286中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含PEG。

[0454] 实施方案287.如实施方案229至287中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含酰胺。

[0455] 实施方案288.如实施方案229至288中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含聚酰胺。

[0456] 实施方案289.如实施方案229至289中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含胺。

[0457] 实施方案290.如实施方案229至290中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含一个或多个二硫键。

[0458] 实施方案291.如实施方案229至291中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物

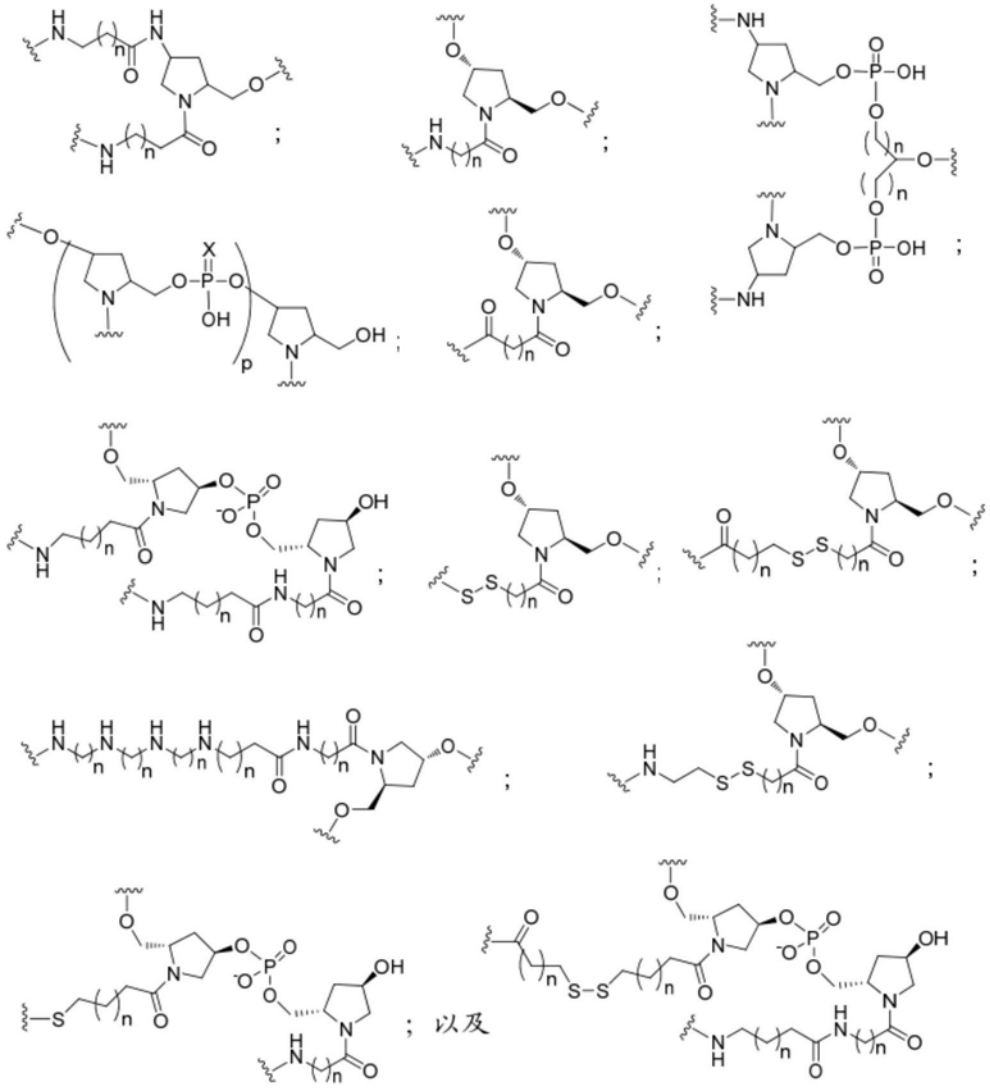
接头包含蛋白质结合部分。

[0459] 实施方案292.如实施方案292所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分包含脂质。

[0460] 实施方案293.如实施方案293所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分选自以下：胆固醇、胆酸、金刚烷乙酸、1-芘丁酸、二氢睾酮、1,3-二-O(十六烷基)甘油、香叶基氧基己基、十六烷基甘油、冰片、甲醇、1,3-丙二醇、十七烷基、棕榈酸、肉豆蔻酸、O3-(油酰基)石胆酸、O3-(油酰基)胆烯酸、二甲氧基三苯甲基或吩噁嗪)、维生素(例如，叶酸、维生素A、维生素E、生物素、吡哆醛)、肽、碳水化合物(例如，单糖、二糖、三糖、四糖、寡糖、多糖)、溶内体组分、类固醇(例如，熊果醇、龙舌兰皂苷配基、薯蓣皂苷配基)、萜烯(例如，三萜烯，例如萨洒皂草配基、无羁萜、表无羁萜醇衍生的石胆酸)或阳离子脂质。

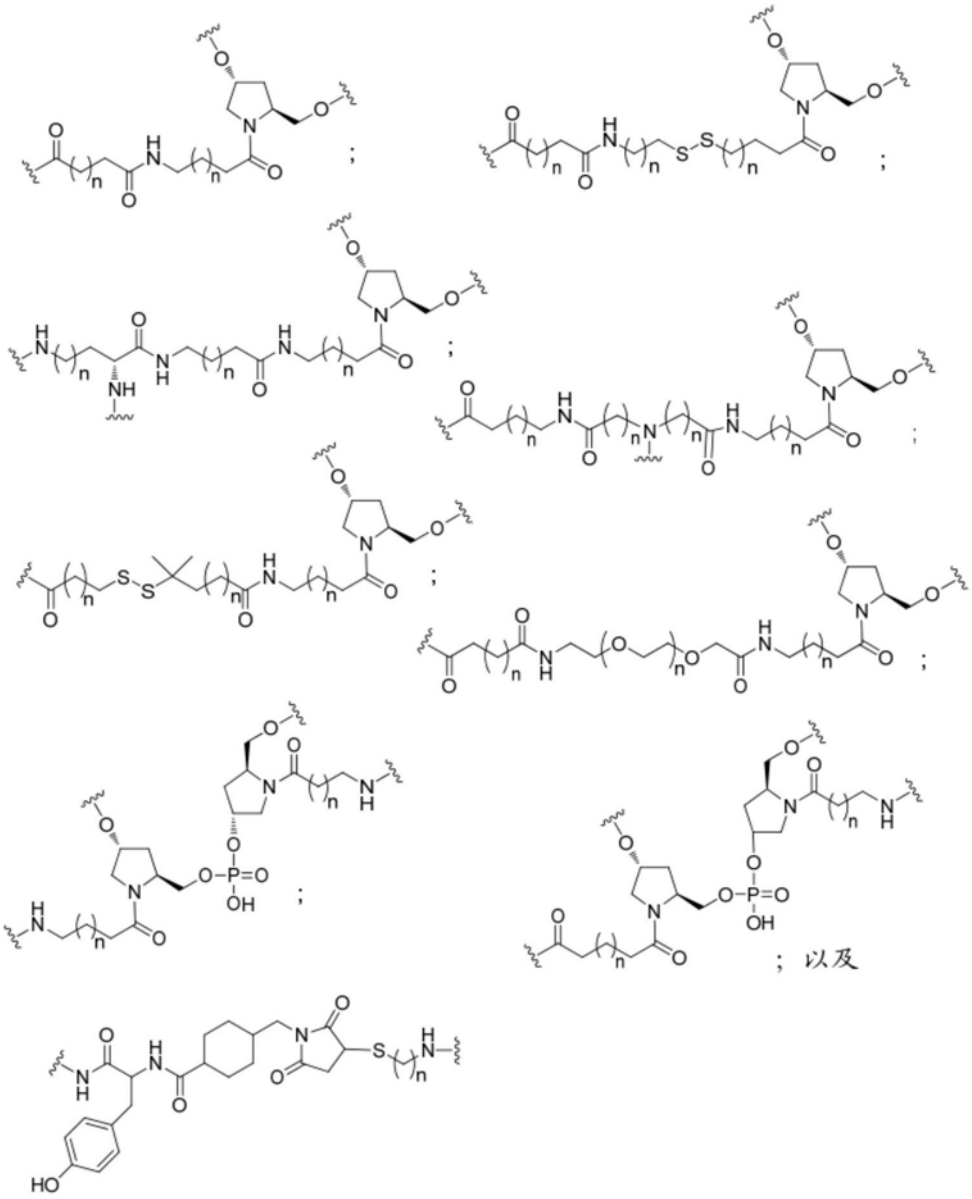
[0461] 实施方案294.如实施方案229至293中任一个所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分为C16至C22长链饱和或不饱和的脂肪酸、胆固醇、胆酸、维生素E、金刚烷或1-五氟丙基。

[0462] 实施方案295.如实施方案229至294中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

[0463] 

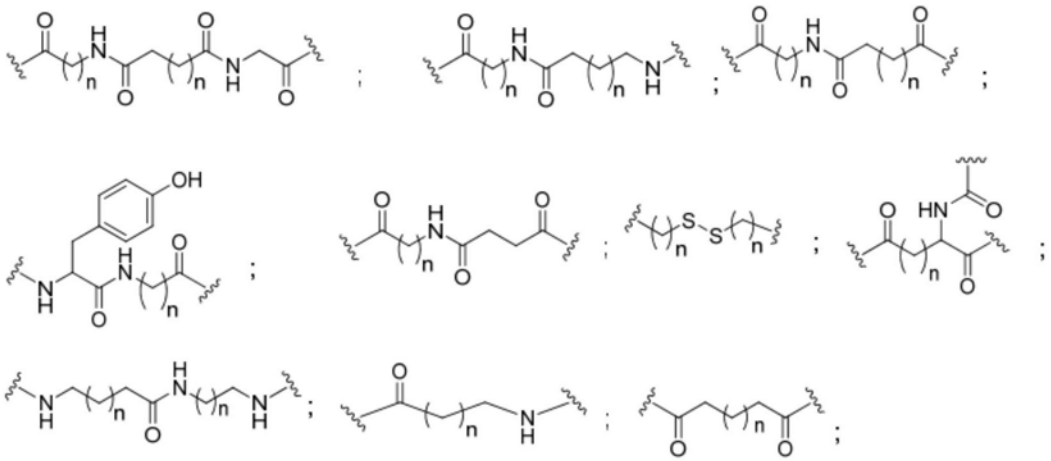
[0464] 其中每个n独立地为1至20；并且p为1至6。

[0465] 实施方案296.如实施方案229至295中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

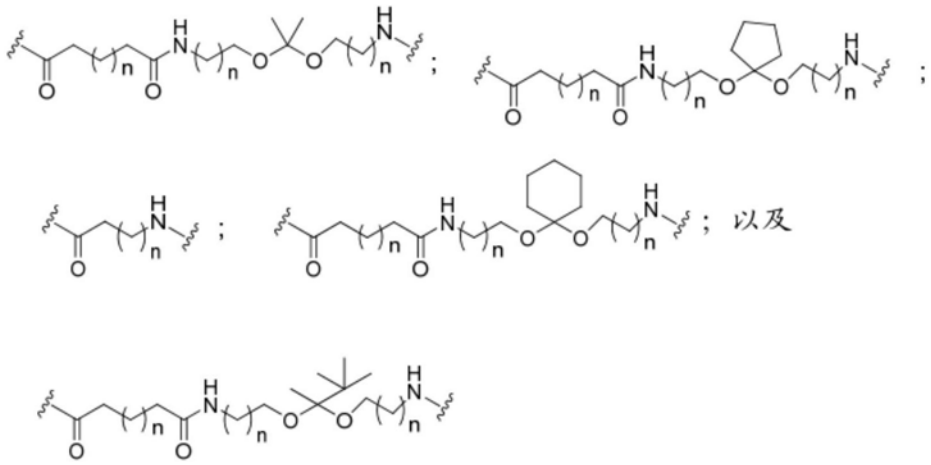
[0466] 

[0467] 其中每个n独立地为1至20。

[0468] 实施方案297.如实施方案229至295中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

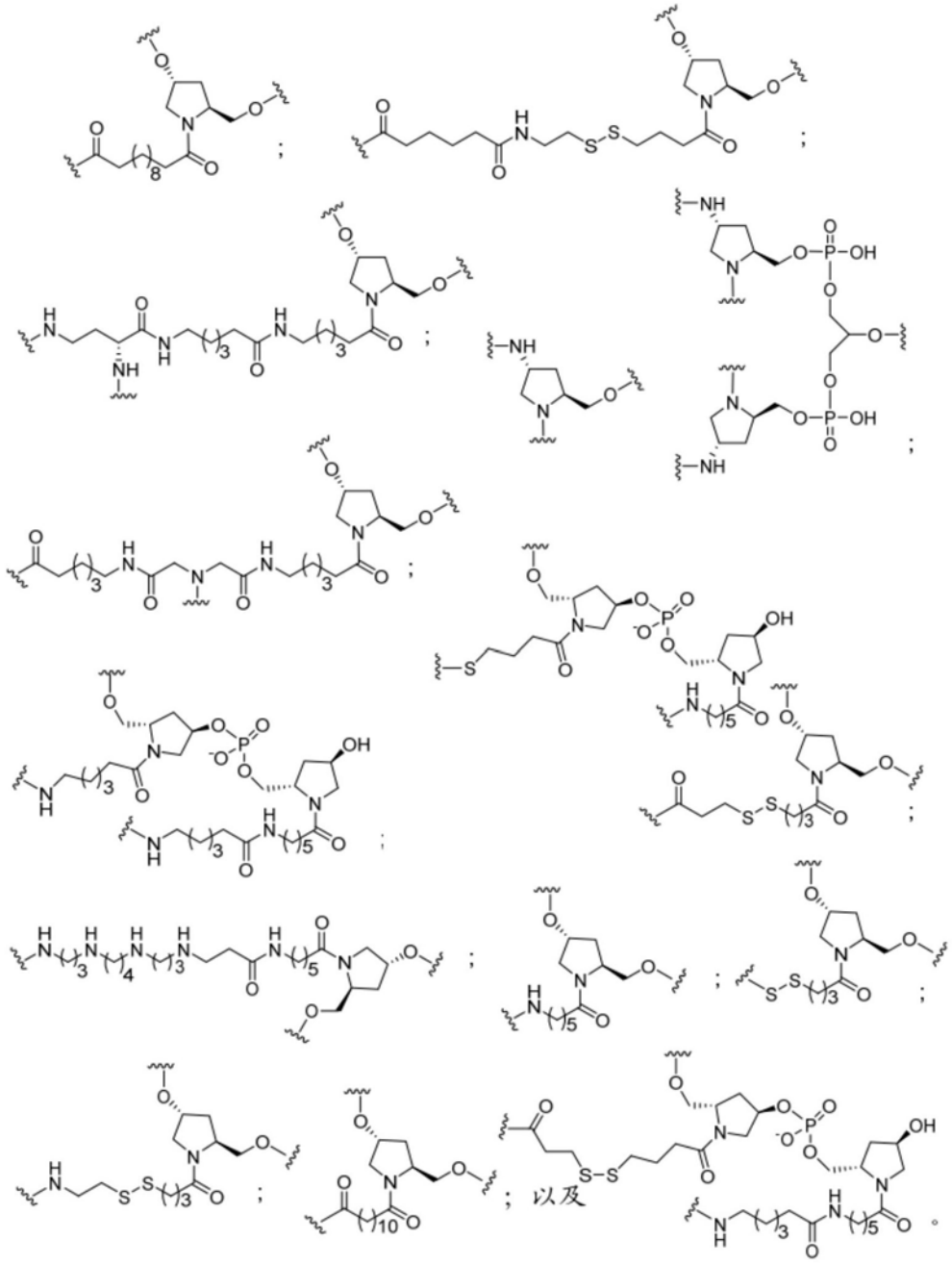


[0469]

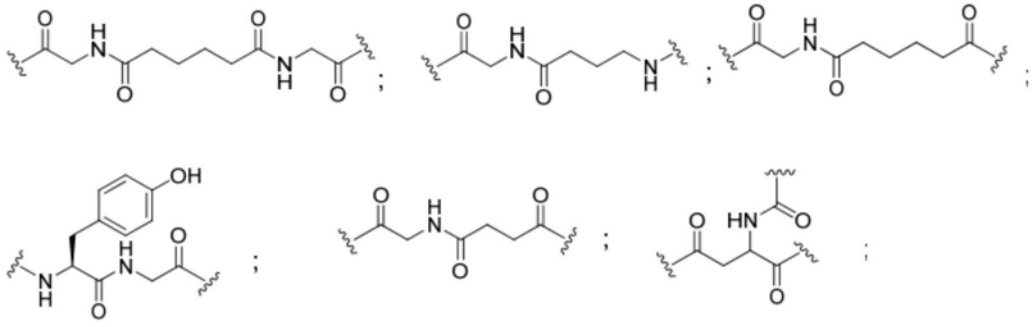


[0470] 其中每个n独立地为1至20。

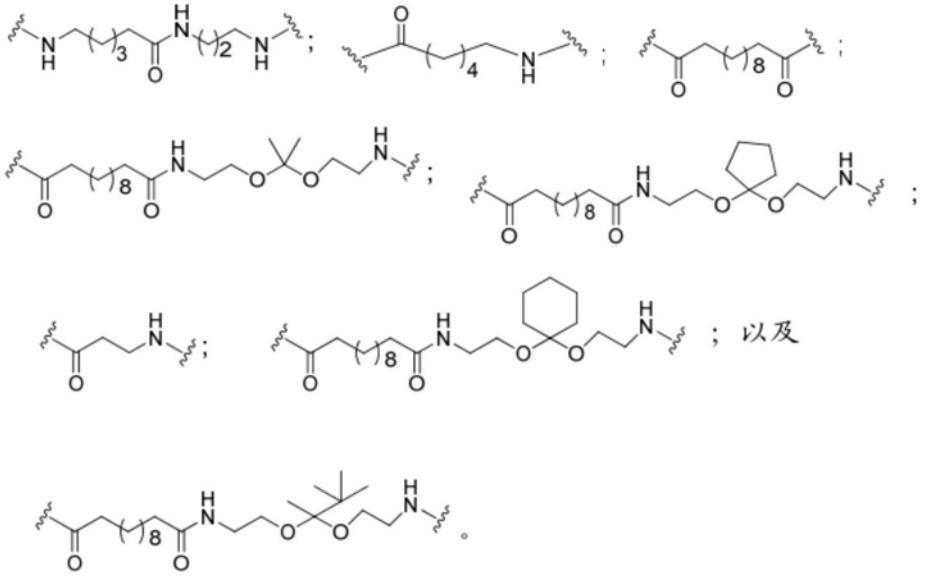
[0471] 实施方案298.如实施方案229至295中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

[0472] 

[0473] 实施方案299.如实施方案229至295中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

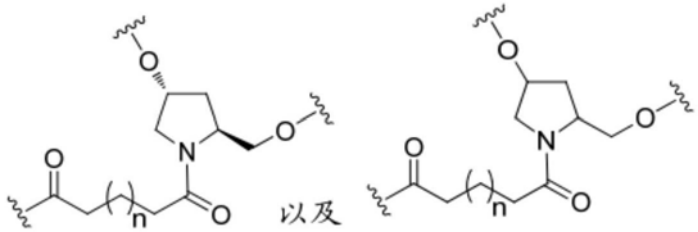


[0474]



[0475] 实施方案300.如实施方案229至295中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

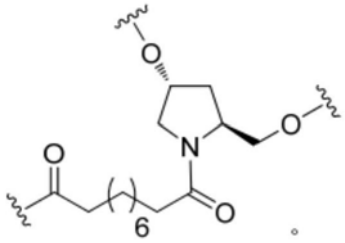
[0476]



[0477] 其中n为1至20。

[0478] 实施方案301.如实施方案229至295中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有以下结构：

[0479]



[0480] 实施方案302.如实施方案229至301中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含碳水化合物。

[0481] 实施方案303.如实施方案229至302中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶

向部分包含碳水化合物聚簇。

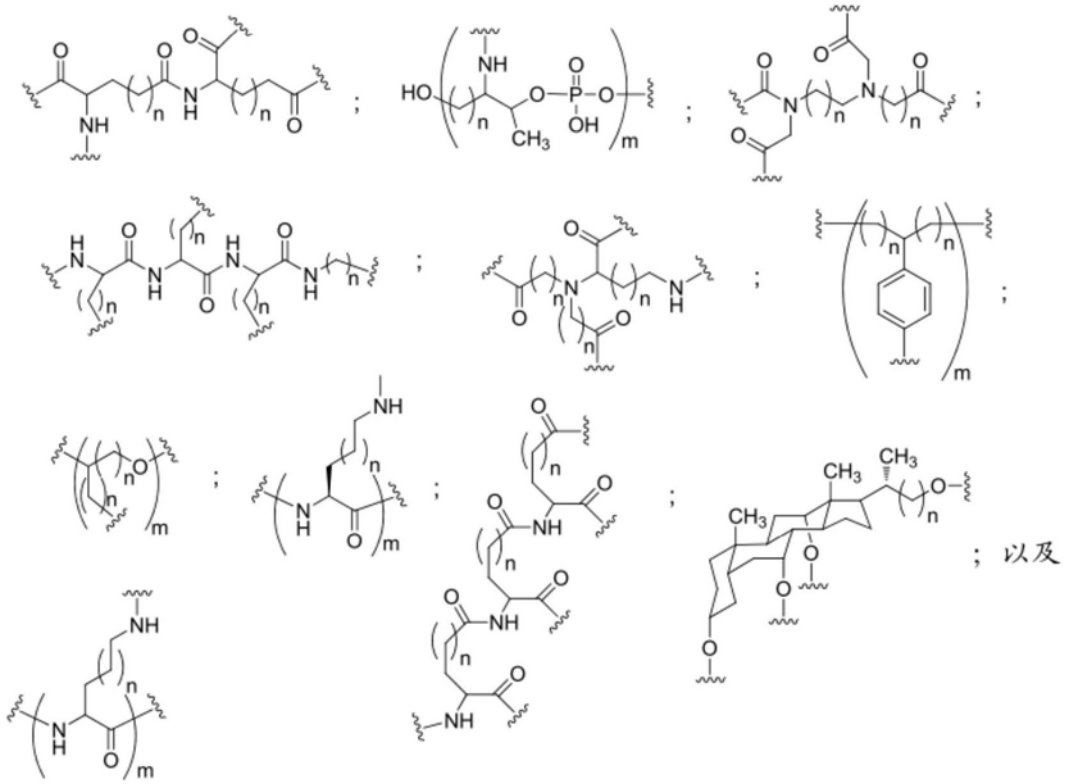
[0482] 实施方案304.如实施方案229至303中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含细胞表面受体配体。

[0483] 实施方案305.如实施方案229至304中任一个所述的缀合反义化合物，其中靶向部分包含至少一个N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。

[0484] 实施方案306.如实施方案229至305中任一个所述的缀合反义化合物，其中靶向部分包含支链基团。

[0485] 实施方案307.如实施方案306所述的缀合反义化合物，其中支链基团包含醚。

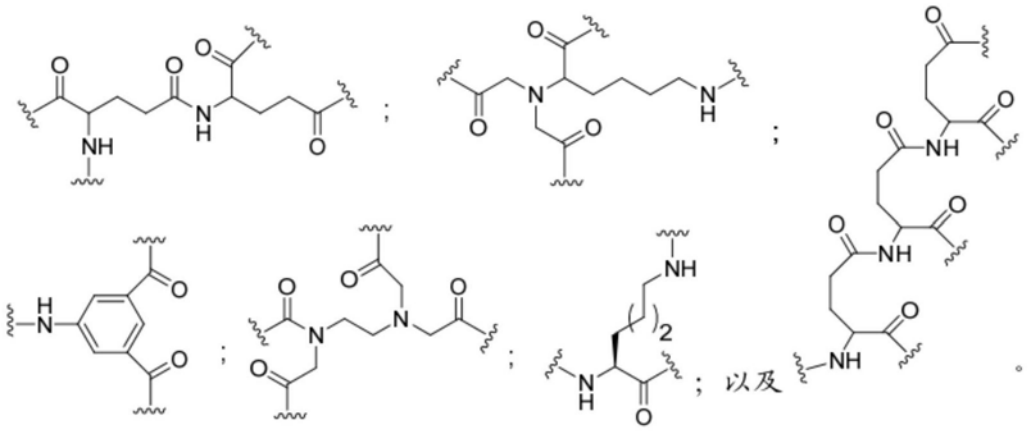
[0486] 实施方案308.如实施方案306或307所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[0487] 

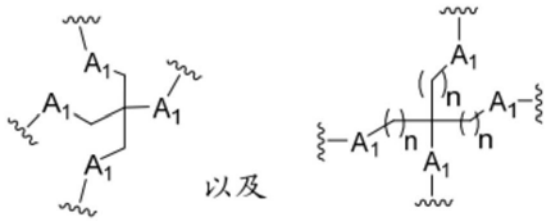
[0488] 其中每个n独立地为1至20;并且

[0489] m为2至6。

[0490] 实施方案309.如实施方案306或307所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[0491] 

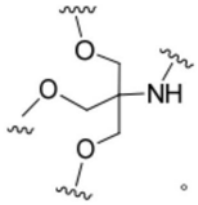
[0492] 实施方案310.如实施方案306或307所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[0493] 

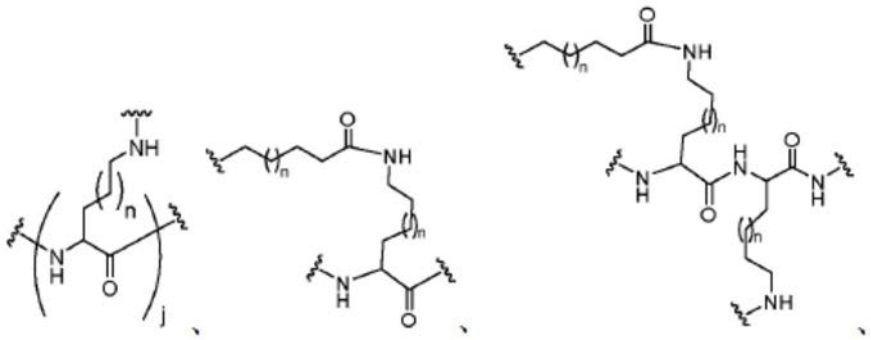
[0494] 其中每个A_1独立地为O、S、C＝O或NH；并且

[0495] 每个n独立地为1至20。

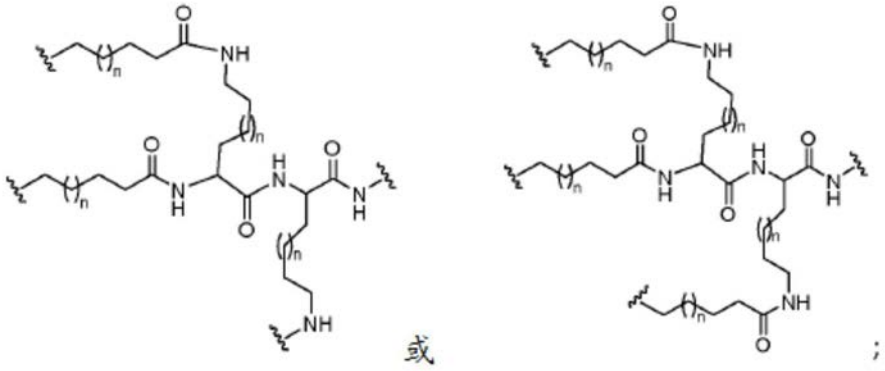
[0496] 实施方案311.如实施方案306或307所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[0497] 

[0498] 实施方案312.如实施方案306或307中任一个所述的缀合反义化合物，其中支链基团包含：



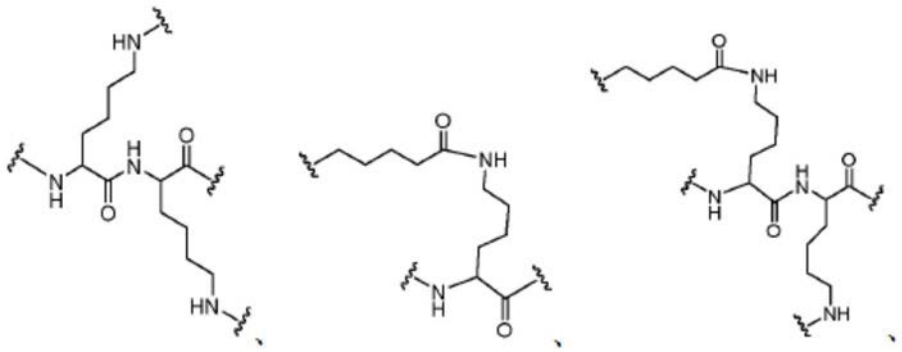
[0499]



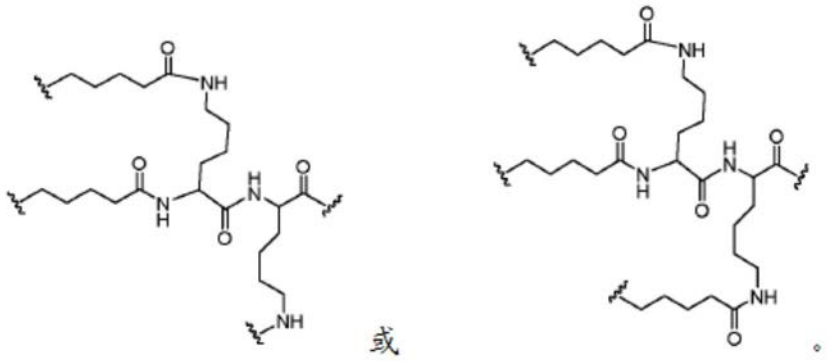
[0500] 其中每个j为1至3的整数;并且

[0501] 其中每个n为1至20的整数。

[0502] 实施方案313.如实施方案306或307中任一个所述的缀合反义化合物,其中支链基团包含:



[0503]



[0504] 实施方案314.如任何实施方案229-313所述的缀合反义化合物,其中细胞靶向部分包含系链。

[0505] 实施方案315.如任何实施方案229-313所述的缀合反义化合物,其中细胞靶向部

分包含两个系链。

[0506] 实施方案316.如任何实施方案229-313所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含三个系链。

[0507] 实施方案317.如任何实施方案229-313所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含四个或更多个系链。

[0508] 实施方案318.如实施方案229-317中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含PEG。

[0509] 实施方案319.如实施方案229-318中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含酰胺。

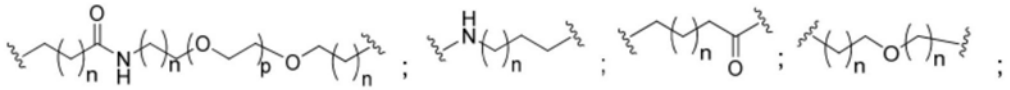
[0510] 实施方案320.如实施方案229-319中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含聚酰胺。

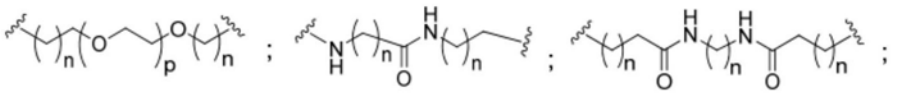
[0511] 实施方案321.如实施方案229-320中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含胺。

[0512] 实施方案322.如实施方案229-321中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少两个系链彼此不同。

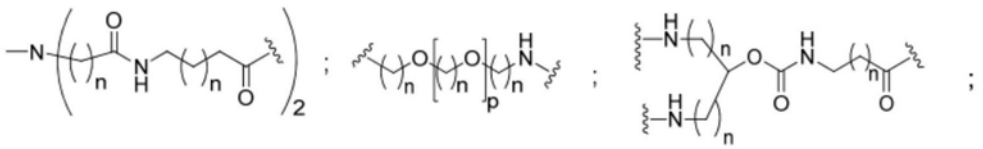
[0513] 实施方案323.如实施方案229-321中任一个所述的缀合反义化合物，其中所有系链彼此相同。

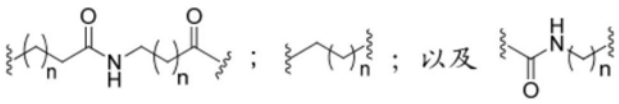
[0514] 实施方案324.如实施方案229-323中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个系链选自以下：





[0515]

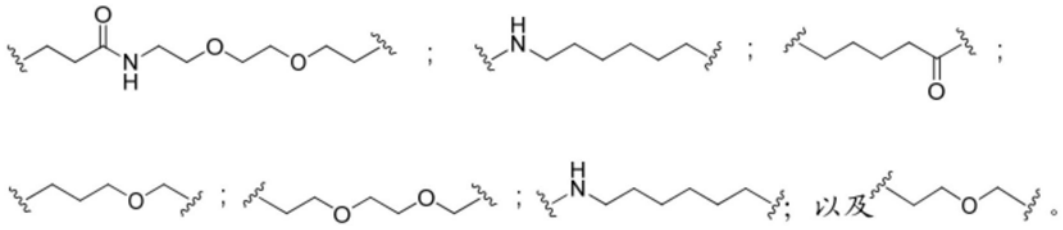




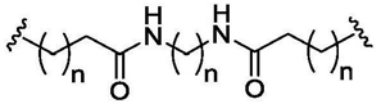
[0516] 其中每个n独立地为1至20;并且

[0517] 每个p为1至约6。

[0518] 实施方案325.如实施方案229-324中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个系链选自以下：

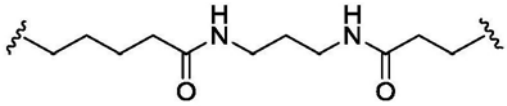
[0519] 

[0520] 实施方案326.如实施方案229-324中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个系链具有以下结构：

[0521] 

[0522] 其中每个n独立地为1至20。

[0523] 实施方案327.如实施方案229-324中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个系链具有以下结构：

[0524] 

[0525] 实施方案328.如实施方案229-328中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含至少一个配体。

[0526] 实施方案329.如实施方案328所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含一个配体。

[0527] 实施方案330.如实施方案328所述的缀合反义化合物，其中靶向部分包含两个配体。

[0528] 实施方案331.如实施方案328所述的缀合反义化合物，其中靶向部分包含三个配体。

[0529] 实施方案332.如实施方案328-331中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体共价连接至每个系链。

[0530] 实施方案333.如实施方案229-332中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个配体为N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。

[0531] 实施方案334.如实施方案229-332中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体为N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。

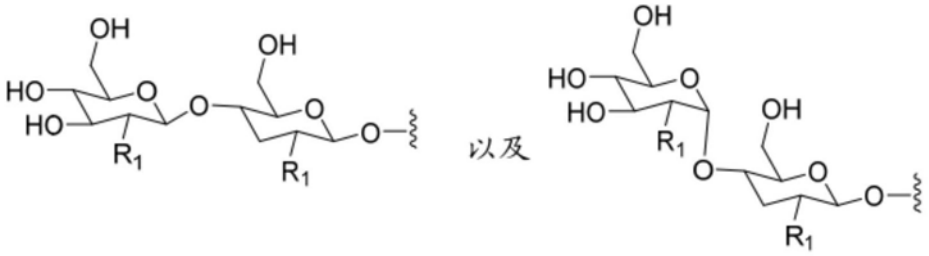
[0532] 实施方案335.如实施方案229-332中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体选自以下：多糖、修饰多糖、甘露糖、半乳糖、甘露糖衍生物、半乳糖衍生物、D-吡喃甘露糖、L-吡喃甘露糖、D-阿拉伯糖、L-半乳糖、D-呋喃木糖、L-呋喃木糖、D-葡萄糖、L-葡萄糖、D-半乳糖、L-半乳糖、α-D-呋喃甘露糖、β-D-呋喃甘露糖、α-D-吡喃甘露糖、β-D-吡喃甘露糖、α-D-吡喃葡萄糖、β-D-吡喃葡萄糖、α-D-呋喃葡萄糖、β-D-呋喃葡萄糖、α-D-呋喃果糖、α-D-吡喃果糖、α-D-吡喃半乳糖、β-D-吡喃半乳糖、α-D-呋喃半乳糖、β-D-呋喃半乳糖、葡糖胺、唾液酸、α-D-半乳糖胺、N-乙酰基半乳糖胺、2-氨基-3-O-[(R)-1-羧乙基]-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖、2-脱氧-2-甲基氨基-L-吡喃葡萄糖、4,6-二脱氧-4-甲酰胺基-2,3-二-O-甲基-D-吡喃甘露糖、2-脱氧-2-磺氨基-D-吡喃葡萄糖、N-乙醇酰基-α-神经氨酸、5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖、2,3,4-三-O-乙酰基-1-硫代-6-O-三苯甲基-α-D-吡喃葡萄糖苷甲酯、4-硫代-β-D-吡

喃半乳糖、3,4,6,7-四-O-乙酰基-2-脱氧-1,5-二硫代-α-D-葡糖-庚吡喃糖苷乙酯、2,5-脱水-D-阿洛糖腈、核糖、D-核糖、D-4-硫代核糖、L-核糖、L-4-硫代核糖。

[0533] 实施方案336.如实施方案229-332中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体为半乳糖。

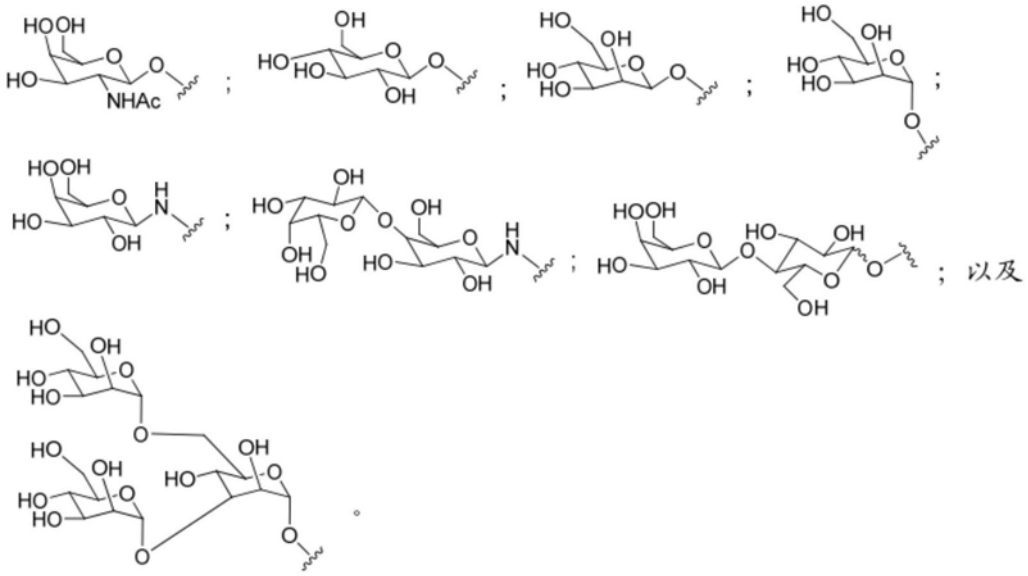
[0534] 实施方案337.如实施方案229-332中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体为甘露糖-6-磷酸。

[0535] 实施方案338.如实施方案229-332中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体选自以下：

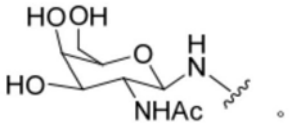
[0536] 

[0537] 其中每个R_1选自OH和NHCOOH。

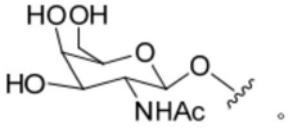
[0538] 实施方案339.如实施方案229-332中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体选自以下：

[0539] 

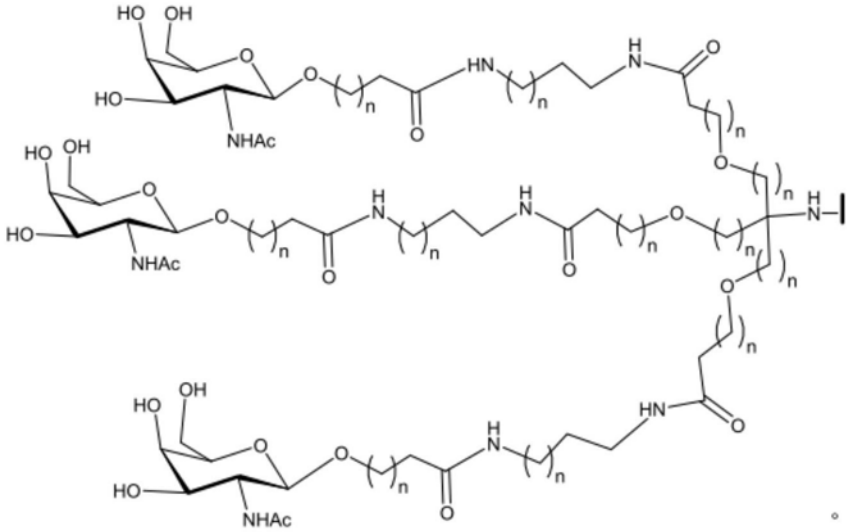
[0540] 实施方案340.如实施方案229-332中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体具有以下结构：

[0541] 

[0542] 实施方案341.如实施方案229-332中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体具有以下结构：

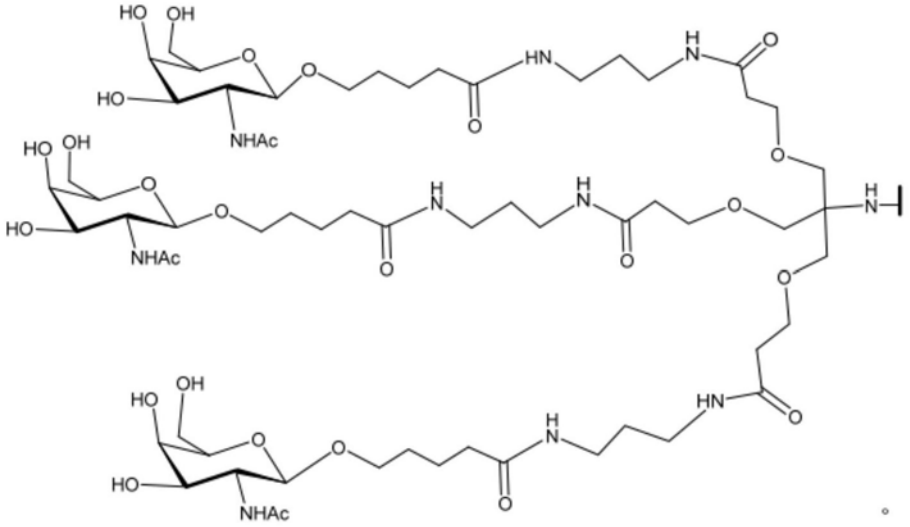
[0543] 

[0544] 实施方案342.如实施方案229-332中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向基团具有以下结构：

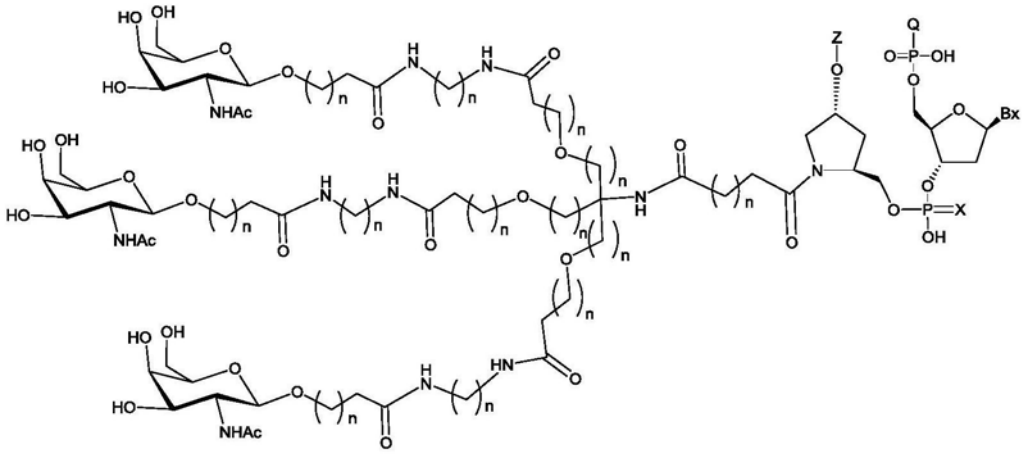
[0545] 

[0546] 其中每个n独立地为1至20。

[0547] 实施方案343.如实施方案229-336中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向基团具有以下结构：

[0548] 

[0549] 实施方案344.如实施方案229-336中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物具有以下结构：

[0550] 

[0551] 其中每个n独立地为1至20；

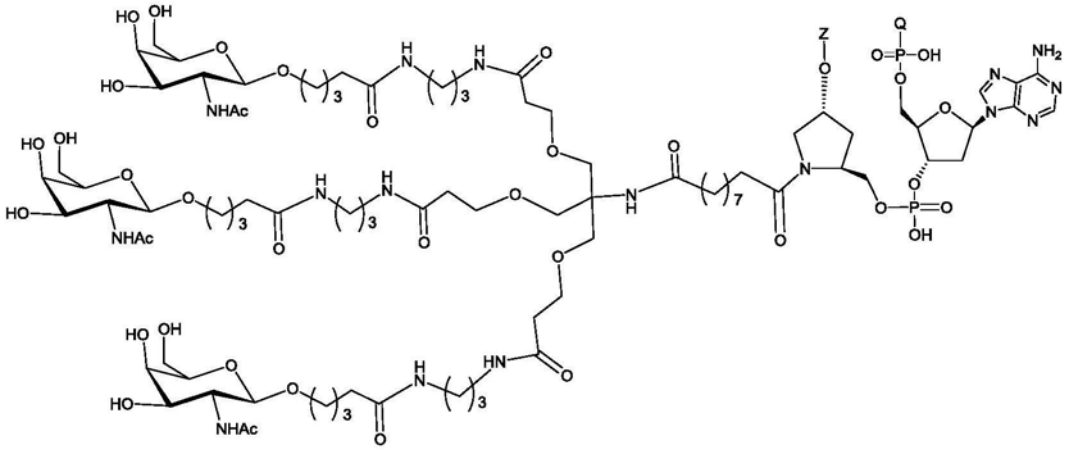
[0552] Z为H或连接的固体载体；

[0553] Q为所述反义化合物；

[0554] X为O或S；并且

[0555] Bx为杂环碱基部分。

[0556] 实施方案345.如实施方案229-336中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物具有以下结构：

[0557] 

[0558] 其中Z为H或连接的固体载体；并且

[0559] Q为所述反义化合物。

[0560] 实施方案346.如实施方案229-345中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的核苷的2’-位。

[0561] 实施方案347.如实施方案229-345中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的核苷的3’-位。

[0562] 实施方案348.如实施方案229-345中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的核苷的5’-位。

[0563] 实施方案349.如实施方案229-345中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的5’-末端核苷。

[0564] 实施方案350.如实施方案229-350中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的3’-末端核苷。

[0565] 实施方案351.如实施方案229-350中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的内部核苷。

[0566] 实施方案352.如实施方案229-351中任一个所述的缀合反义化合物，其中相对于未缀合反义化合物，缀合物基团增加了肝细胞对缀合反义化合物的摄取。

[0567] 实施方案353.如实施方案229-352中任一个所述的缀合反义化合物，其中相对于未缀合反义化合物，缀合物基团增加了肝脏细胞对缀合反义化合物的摄取。

[0568] 实施方案354.如实施方案229-353中任一个所述的缀合反义化合物，其中相对于未缀合反义化合物，缀合物基团增加了缀合反义化合物在肝脏中的积累。

[0569] 实施方案355.如实施方案229-354中任一个所述的缀合反义化合物，其中相对于未缀合反义化合物，缀合物基团减少了缀合反义化合物在肾中的积累。

[0570] 实施方案356.如实施方案229-355中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。

[0571] 实施方案357.如实施方案229-356中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少一个修饰核苷。

[0572] 实施方案358.如实施方案229-357中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸的每个核苷均为修饰核苷。

[0573] 实施方案359.如实施方案229-358中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸为单链的。

[0574] 实施方案360.如实施方案357-359所述的缀合反义化合物，其中至少一个修饰核苷包含修饰的糖部分。

[0575] 实施方案361.如实施方案359所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸具有包含以下的糖基序：

[0576] 由2-8个连接的5’-区核苷组成的5’-区，其中至少两个5’-区核苷为修饰核苷并且其中最3’的5’-区核苷为修饰核苷；

[0577] 由2-8个连接的3’-区核苷组成的3’-区，其中至少两个3’-区核苷为修饰核苷并且其中最5’的3’-区核苷为修饰核苷；以及

[0578] 由5-10个连接的中心区核苷组成的在所述5’-区与所述3’-区之间的中心区，每个所述中心区核苷独立地选自以下：修饰核苷和未修饰的脱氧核苷，其中最5’的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷并且最3’的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[0579] 实施方案362.如实施方案361所述的缀合反义化合物，其中5’-区由2个连接的5’-区核苷组成。

[0580] 实施方案363.如实施方案361所述的缀合反义化合物，其中5’-区由3个连接的5’-区核苷组成。

[0581] 实施方案364.如实施方案361所述的缀合反义化合物，其中5’-区由4个连接的5’-区核苷组成。

[0582] 实施方案365.如实施方案361所述的缀合反义化合物，其中5’-区由5个连接的5’-区核苷组成。

[0583] 实施方案366.如实施方案361-365中任一个所述的缀合反义化合物，其中3’-区由2个连接的3’-区核苷组成。

[0584] 实施方案367.如实施方案361-365中任一个所述的缀合反义化合物,其中3'-区由3个连接的3'-区核苷组成。

[0585] 实施方案368.如实施方案361-365中任一个所述的缀合反义化合物,其中3'-区由4个连接的3'-区核苷组成。

[0586] 实施方案369.如实施方案361-365中任一个所述的缀合反义化合物,其中3'-区由5个连接的3'-区核苷组成。

[0587] 实施方案370.如实施方案361-369中任一个所述的缀合反义化合物,其中中心区由5个连接的中心区核苷组成。

[0588] 实施方案371.如实施方案361-369中任一个所述的缀合反义化合物,其中中心区由6个连接的中心区核苷组成。

[0589] 实施方案372.如实施方案361-369中任一个所述的缀合反义化合物,其中中心区由7个连接的中心区核苷组成。

[0590] 实施方案373.如实施方案361-369中任一个所述的缀合反义化合物,其中中心区由8个连接的中心区核苷组成。

[0591] 实施方案374.如实施方案361-369中任一个所述的缀合反义化合物,其中中心区由9个连接的中心区核苷组成。

[0592] 实施方案375.如实施方案361-369中任一个所述的缀合反义化合物,其中中心区由10个连接的中心区核苷组成。

[0593] 实施方案376.如实施方案229-376中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸由14至26个连接核苷组成。

[0594] 实施方案377.如实施方案229-376中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸由15至25个连接核苷组成。

[0595] 实施方案378.如实施方案229-376中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸由16至20个连接核苷组成。

[0596] 实施方案379.如实施方案229-378中任一个所述的缀合反义化合物,其中每个修饰核苷独立地包含2'-取代的糖部分或双环糖部分。

[0597] 实施方案380.如实施方案379所述的缀合反义化合物,其中至少一个修饰核苷包含2'-取代的糖部分。

[0598] 实施方案381.如实施方案380所述的缀合反义化合物,其中包含2'-取代的糖部分的每个修饰核苷包含独立地选自以下的2'取代基:卤素、任选取代的烯丙基、任选取代的氨基、叠氮基、任选取代的SH、CN、OCN、CF3、OCF3、O、S或N(Rm)-烷基;O、S或N(Rm)-烯基;O、S或N(Rm)-炔基;任选取代的O-亚烷基-O-烷基、任选取代的炔基、任选取代的烷芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的O-烷芳基、任选取代的O-芳烷基、O(CH2)2SCH3、O-(CH2)2-O-N(Rm)(Rn)或O-CH2-C(=O)-N(Rm)(Rn),其中每个Rm和Rn独立地为H、氨基保护基或取代或未取代的C_1-C_{10}烷基;

[0599] 其中每个任选取代的基团被独立地选自以下的取代基任选取代:羟基、氨基、烷氧基、羧基、苯甲基、苯基、硝基(NO_2)、巯基、硫代烷氧基(S-烷基)、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。

[0600] 实施方案382.如实施方案380所述的缀合反义化合物,其中每个2'取代基独立地

选自以下：卤素、OCH_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CH_3、$O(CH_2)_2F$、OCH_2CHF_2、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、$O(CH_2)_2$-OCH_3、$O(CH_2)_2$-SCH_3、$O(CH_2)_2$-OCF_3、$O(CH_2)_3$-$N(R_1)(R_2)$、$O(CH_2)_2$-$ON(R_1)(R_2)$、$O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(R_1)(R_2)$、$OCH_2C(=O)$-$N(R_1)(R_2)$、$OCH_2C(=O)$-$N(R_3)$-$(CH_2)_2$-$N(R_1)(R_2)$以及$O(CH_2)_2$-$N(R_3)$-$C(=NR_4)[N(R_1)(R_2)]$；其中R_1、R_2、R_3和R_4各自独立地为H或C_1-C_6烷基。

[0601] 实施方案383.如实施方案380所述的缀合反义化合物，其中每个2'取代基独立地选自以下：卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、$O(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)、$O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$、$OCH_2C(=O)$-$N(H)CH_3$、$OCH_2C(=O)$-$N(H)$-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$以及OCH_2-$N(H)$-$C(=NH)NH_2$。

[0602] 实施方案384.如实施方案380所述的缀合反义化合物，其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-MOE糖部分。

[0603] 实施方案385.如实施方案380所述的缀合反义化合物，其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-OMe糖部分。

[0604] 实施方案386.如实施方案380所述的缀合反义化合物，其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-F糖部分。

[0605] 实施方案387.如实施方案229-386中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少一个修饰核苷，所述修饰核苷包含糖替代物。

[0606] 实施方案388.如实施方案387所述的缀合反义化合物，其中修饰核苷包含F-HNA糖部分。

[0607] 实施方案389.如实施方案387所述的缀合反义化合物，其中修饰核苷包含HNA糖部分。

[0608] 实施方案390.如实施方案229-389中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少一个修饰核苷，所述修饰核苷包含双环糖部分。

[0609] 实施方案391.如实施方案390所述的缀合反义化合物，其中双环糖部分为cEt糖部分。

[0610] 实施方案392.如实施方案390所述的缀合反义化合物，其中双环糖部分为LNA糖部分。

[0611] 实施方案393.如实施方案1-392中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷间键联。

[0612] 实施方案394.如实施方案393所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸的每个核苷间键联为修饰的核苷间键联。

[0613] 实施方案395.如实施方案394所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少一个修饰键联和至少一个未修饰的磷酸二酯核苷间键联。

[0614] 实施方案396.如实施方案393-395中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[0615] 实施方案397.如实施方案393-396中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[0616] 实施方案398.如实施方案393-396中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少2个磷酸二酯核苷间键联。

[0617] 实施方案399.如实施方案393-396中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡

核苷酸包含至少3个磷酸二酯核苷间键联。

[0618] 实施方案400.如实施方案393-396中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少4个磷酸二酯核苷间键联。

[0619] 实施方案401.如实施方案393-396中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少5个磷酸二酯核苷间键联。

[0620] 实施方案402.如实施方案393-396中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少6个磷酸二酯核苷间键联。

[0621] 实施方案403.如实施方案393-396中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少7个磷酸二酯核苷间键联。

[0622] 实施方案404.如实施方案393-396中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少8个磷酸二酯核苷间键联。

[0623] 实施方案405.如实施方案393-396中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少9个磷酸二酯核苷间键联。

[0624] 实施方案406.如实施方案393-396中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含至少10个磷酸二酯核苷间键联。

[0625] 实施方案407.如实施方案393-396或398-406中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于16个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0626] 实施方案408.如实施方案393-396或398-406中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于15个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0627] 实施方案409.如实施方案393-396或398-406中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于14个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0628] 实施方案410.如实施方案393-396或398-406中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于13个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0629] 实施方案411.如实施方案393-396或398-406中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于12个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0630] 实施方案412.如实施方案393-396或398-406中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于11个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0631] 实施方案413.如实施方案393-396或398-406中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于10个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0632] 实施方案414.如实施方案393-396或398-406中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于9个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0633] 实施方案415.如实施方案393-396或398-406中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于8个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0634] 实施方案416.如实施方案393-396或398-406中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于7个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0635] 实施方案417.如实施方案393-396或398-406中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含少于6个硫代磷酸酯核苷间键联。

[0636] 实施方案418.如实施方案393-418中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸的每个末端核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[0637] 实施方案419.如实施方案393-396或398-418中任一个所述的缀合反义化合物，其中连接反义寡核苷酸的两个脱氧核苷的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[0638] 实施方案420.如实施方案393-396或398-419中任一个所述的缀合反义化合物，其中连接反义寡核苷酸的两个修饰核苷的每个非末端核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[0639] 实施方案421.如实施方案393-396或398-420中任一个所述的缀合反义化合物，其中作为修饰核苷的3'的反义寡核苷酸的每个非末端核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[0640] 实施方案422.如实施方案393-396或398-418中任一个所述的缀合反义化合物，其中作为脱氧核苷的3'的反义寡核苷酸的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[0641] 实施方案423.如实施方案229-422中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸具有选自以下的化学基序：

[0642] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[0643] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[0644] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[0645] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[0646] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[0647] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[0648] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[0649] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[0650] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[0651] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[0652] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[0653] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[0654] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[0655] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[0656] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$；以及

[0657] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$；

[0658] 其中每个M独立地为修饰核苷，每个D为脱氧核苷；每个s为硫代磷酸酯核苷间键联，并且每个y为磷酸二酯核苷间键联或硫代磷酸酯核苷间键联，前提是至少一个y为磷酸二酯核苷间键联。

[0659] 实施方案424.如实施方案229-422中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸具有选自以下的化学基序：

[0660] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[0661] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[0662] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[0663] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[0664] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[0665] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[0666] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[0667] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[0668] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[0669] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[0670] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[0671] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[0672] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[0673] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$;以及

[0674] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$;

[0675] 其中每个M独立地为修饰核苷,每个D为脱氧核苷;每个o为磷酸二酯核苷间键联,并且每个s为硫代磷酸酯核苷间键联。

[0676] 实施方案425.如实施方案423或424所述的缀合反义化合物,其中每个M独立地选自以下:2'-MOE核苷和双环核苷。

[0677] 实施方案426.如实施方案425所述的缀合反义化合物,其中每个M独立地选自以下:2'-MOE核苷、cEt核苷以及LNA核苷。

[0678] 实施方案427.如实施方案425或426所述的缀合反义化合物,其中每个M为2'-MOE核苷。

[0679] 实施方案428.如实施方案425或426所述的缀合反义化合物,其中每个M为cEt核苷。

[0680] 实施方案429.如实施方案425或426所述的缀合反义化合物,其中每个M为LNA核苷。

[0681] 实施方案430.如实施方案229-429中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少8个核碱基部分的核碱基序列。

[0682] 实施方案431.如实施方案229-429中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少10个核碱基部分的核碱基序列。

[0683] 实施方案432.如实施方案229-429中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少12个核碱基部分的核碱基序列。

[0684] 实施方案433.如实施方案229-429中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少14个核碱基部分的核碱基序列。

[0685] 实施方案434.如实施方案229-429中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少16个核碱基部分的核碱基序列。

[0686] 实施方案435.如实施方案229-429中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少18个核碱基部分的核碱基序列。

[0687] 实施方案436.如实施方案229-435中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸与靶核酸至少90%互补。

[0688] 实施方案437.如实施方案229-435中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸与靶核酸至少95%互补。

[0689] 实施方案438.如实施方案229-435中任一个所述的缀合反义化合物,其中反义寡核苷酸与靶核酸100%互补。

[0690] 实施方案439.如实施方案430-438中任一个所述的缀合反义化合物,其中靶核酸为前体mRNA。

[0691] 实施方案440.如实施方案430-438中任一个所述的缀合反义化合物，其中靶核酸为mRNA。

[0692] 实施方案441.如实施方案430-440中任一个所述的缀合反义化合物，其中靶核酸在肝脏中表达。

[0693] 实施方案442.如实施方案441所述的缀合反义化合物，其中靶核酸在肝细胞中表达。

[0694] 实施方案443.如实施方案441或442所述的缀合反义化合物，其中靶核酸编码选自以下的蛋白质：雄激素受体、载脂蛋白(a)、载脂蛋白B、载脂蛋白C-III、C-反应蛋白、eIF-4E、因子VII、因子XI、糖皮质激素受体、胰高血糖素受体、蛋白酪氨酸磷酸酶1B、STAT3以及甲状腺素运载蛋白。

[0695] 实施方案444.如实施方案430-440所述的缀合反义化合物，其中靶核酸为病毒核酸。

[0696] 实施方案445.如实施方案444所述的缀合反义化合物，其中病毒核酸在肝脏中表达。

[0697] 实施方案446.如实施方案445所述的缀合反义化合物，其中靶核酸为乙型肝炎病毒核酸。

[0698] 实施方案447.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:17、18、19、20、21、22、23或24中的任一个的核碱基序列。

[0699] 实施方案448.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:25、26、27、28、29或30中的任一个的核碱基序列。

[0700] 实施方案449.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:31的核碱基序列。

[0701] 实施方案450.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:32的核碱基序列。

[0702] 实施方案451.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:33的核碱基序列。

[0703] 实施方案452.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:34的核碱基序列。

[0704] 实施方案453.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:35、36、37、38、39、40、41、42或43中的任一个的核碱基序列。

[0705] 实施方案454.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:44、45、46、47或48的核碱基序列。

[0706] 实施方案455.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:49、50、51、52、53、54、55、56、57、58或59中的任一个的核碱基序列。

[0707] 实施方案456.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:60、61、62、63、64、65、66或67中的任一个的核碱基序列。

[0708] 实施方案457.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:69、70、71或72中的任一个的核碱基序列。

[0709] 实施方案458.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡

核苷酸包含SEQ ID NO.:73的核碱基序列。

[0710] 实施方案459.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:74、75、76、77、78、79、80或81中的任一个的核碱基序列。

[0711] 实施方案460.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:68的核碱基序列。

[0712] 实施方案461.如实施方案229-443中任一个所述的缀合反义化合物，其中反义寡核苷酸包含SEQ ID NO.:82-103中的任一个的核碱基序列。

[0713] 实施方案462.一种减小细胞中靶核酸的量或活性的方法，其包括使细胞与如实施方案229-461中任一个所述的缀合反义化合物接触。

[0714] 实施方案463.如实施方案462所述的方法，其中细胞为肝脏细胞。

[0715] 实施方案464.如实施方案462所述的方法，其中细胞为肝细胞。

[0716] 实施方案465.如实施方案462-464中任一个所述的方法，其中细胞在体外。

[0717] 实施方案466.如实施方案462-464中任一个所述的方法，其中细胞在动物中。

[0718] 实施方案467.如实施方案466所述的方法，其中动物为小鼠。

[0719] 实施方案468.如实施方案466所述的方法，其中动物为人。

[0720] 实施方案469.一种药物组合物，其包含根据实施方案229-469中任一个所述的缀合反义化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0721] 实施方案470.如实施方案469所述的药物组合物，其中药学上可接受的载体或稀释剂选自无菌水和无菌盐水。

[0722] 实施方案471.一种治疗动物的疾病或病状的方法，其包括向动物施用如实施方案469或470所述的药物组合物并且由此治疗动物的疾病或病状。

[0723] 实施方案472.如实施方案471所述的方法，其中动物为小鼠。

[0724] 实施方案473.如实施方案471所述的方法，其中动物为人。

[0725] 实施方案474.如实施方案471-473中任一个所述的方法，其中疾病或病状为肝脏疾病或病状。

[0726] 实施方案475.如实施方案471-474中任一个所述的方法，其中施用为肠胃外的。

[0727] 实施方案476.如实施方案475所述的方法，其中施用为通过皮下注射。

[0728] 实施方案477.如实施方案475所述的方法，其中施用为通过静脉内注射。

[0729] 实施方案478.如实施方案475所述的方法，其中施用为通过肌肉内注射。

[0730] 实施方案479.如实施方案471-478中任一个所述的方法，其中以1-10mg/kg的剂量提供缀合反义化合物。

[0731] 实施方案480.如实施方案471-478中任一个所述的方法，其中以小于1mg/kg的剂量提供缀合反义化合物。

[0732] 实施方案481.如实施方案471-480中任一个所述的方法，其中以大于10mg/kg的剂量提供缀合反义化合物。

[0733] 实施方案482.如实施方案471-481中任一个所述的方法，其中提供缀合反义化合物持续至少2个月的给药期。

[0734] 实施方案483.如实施方案471-481中任一个所述的方法，其中提供缀合反义化合物持续至少4个月的给药期。

[0735] 实施方案484.如实施方案471-481中任一个所述的方法,其中提供缀合反义化合物持续至少6个月的给药期。

[0736] 实施方案485.如实施方案471-481中任一个所述的方法,其中以约每周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0737] 实施方案486.如实施方案471-481中任一个所述的方法,其中以约每两周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0738] 实施方案487.如实施方案471-481中任一个所述的方法,其中以约每三周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0739] 实施方案488.如实施方案471-481中任一个所述的方法,其中以每四周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0740] 实施方案489.如实施方案471-481中任一个所述的方法,其中以每五周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0741] 实施方案490.如实施方案471-481中任一个所述的方法,其中以每六周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0742] 实施方案491.如实施方案471-481中任一个所述的方法,其中以每七周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0743] 实施方案492.如实施方案471-481中任一个所述的方法,其中以每八周一次剂量的给药频率提供缀合反义化合物。

[0744] 实施方案493.一种缀合物化合物,其包含至少一个磷连接基团或中性连接基团和一个或多个配体。

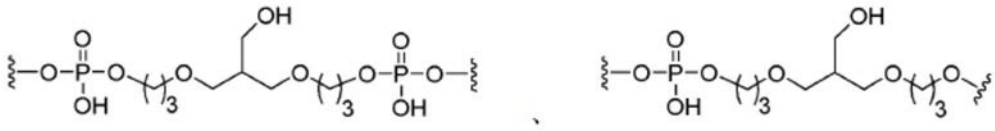
[0745] 实施方案494.如实施方案493所述的缀合物化合物,其包含两个或更多个配体。

[0746] 实施方案495.如实施方案493所述的缀合物化合物,其包含三个配体。

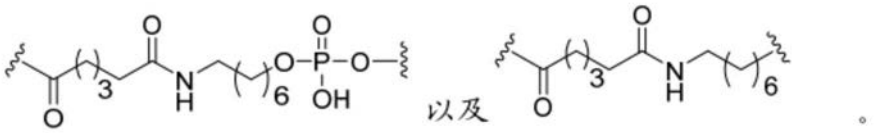
[0747] 实施方案496.如实施方案493至495中任一个所述的缀合物化合物,其中配体选自以下:多糖、修饰的多糖、甘露糖、半乳糖、甘露糖衍生物、半乳糖衍生物、D-吡喃甘露糖、L-吡喃甘露糖、D-阿拉伯糖、L-半乳糖、D-呋喃木糖、L-呋喃木糖、D-葡萄糖、L-葡萄糖、D-半乳糖、L-半乳糖、α-D-呋喃甘露糖、β-D-呋喃甘露糖、α-D-吡喃甘露糖、β-D-吡喃甘露糖、α-D-吡喃葡萄糖、β-D-吡喃葡萄糖、α-D-呋喃葡萄糖、β-D-呋喃葡萄糖、α-D-呋喃果糖、α-D-吡喃果糖、α-D-吡喃半乳糖、β-D-吡喃半乳糖、α-D-呋喃半乳糖、β-D-呋喃半乳糖、葡糖胺、唾液酸、α-D-半乳糖胺、N-乙酰基半乳糖胺、2-氨基-3-O-[(R)-1-羧乙基]-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖、2-脱氧-2-甲基氨基-L-吡喃葡萄糖、4,6-二脱氧-4-甲酰胺基-2,3-二-O-甲基-D-吡喃甘露糖、2-脱氧-2-磺氨基-D-吡喃葡萄糖、N-乙醇酰基-α-神经氨酸、5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖、2,3,4-三-O-乙酰基-1-硫代-6-O-三苯甲基-α-D-吡喃葡萄糖苷甲酯、4-硫代-β-D-吡喃半乳糖、3,4,6,7-四-O-乙酰基-2-脱氧-1,5-二硫代-α-D-葡糖-庚吡喃糖苷乙酯、2,5-脱水-D-阿洛糖腈、核糖、D-核糖、D-4-硫代核糖、L-核糖、L-4-硫代核糖。

[0748] 实施方案497.如实施方案493至495中任一个所述的缀合物化合物,其中配体为N-乙酰基半乳糖胺。

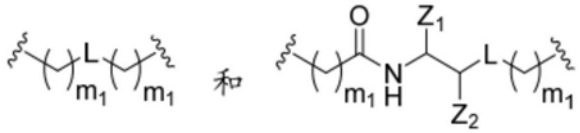
[0749] 实施方案498.如实施方案493至497中任一个所述的缀合物化合物,其中缀合物基团包含选自以下的结构:



[0750]



[0751] 实施方案499.如实施方案493至498中任一个所述的缀合物化合物，其中缀合物化合物具有系链，所述系链具有选自以下的结构：

[0752] 

[0753] 其中L为磷连接基团或中性连接基团；

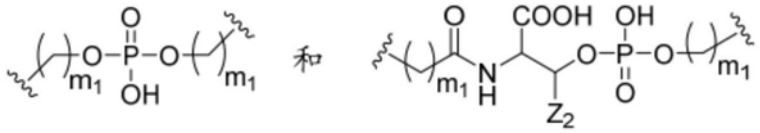
[0754] Z_1为C(=O)O-R_2；

[0755] Z_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；

[0756] R_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；并且

[0757] 每个m_1独立地为0至20，其中对于每个系链，至少一个m_1大于0。

[0758] 实施方案500.如实施方案499所述的缀合物化合物，其中系链具有选自以下的结构：

[0759] 

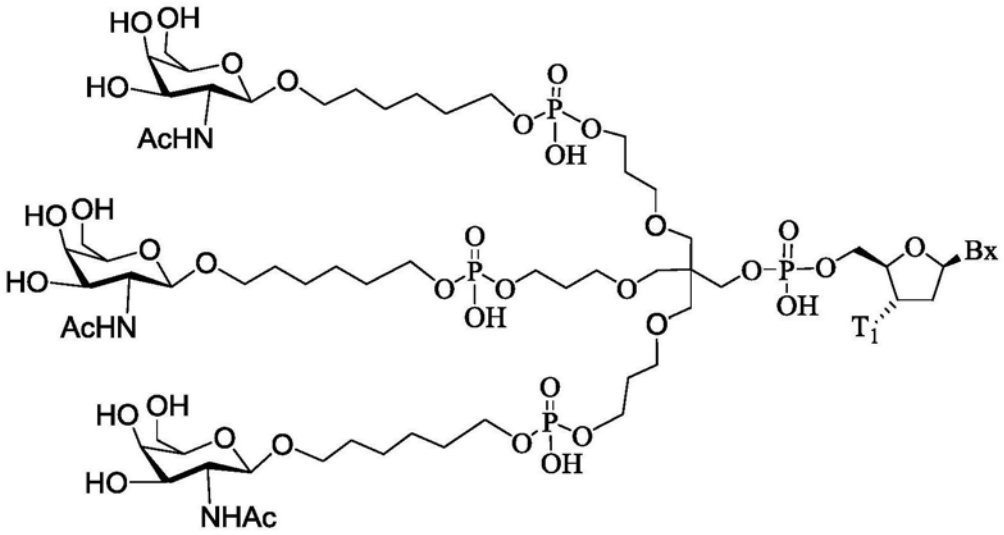
[0760] 其中Z_2为H或CH_3；并且

[0761] 每个m_1独立地为0至20，其中对于每个系链，至少一个m_1大于0。

[0762] 实施方案501.如实施方案493至500中任一个所述的缀合物化合物，其中缀合物化合物共价连接至寡核苷酸。

[0763] 实施方案502.一种低聚化合物，其包含寡核苷酸和至少一个缀合物基团，其中至少一个缀合物基团为如实施方案493至500中任一个所述的缀合物化合物。

[0764] 实施方案503.一种化合物，其具有式(I)：

[0765] 

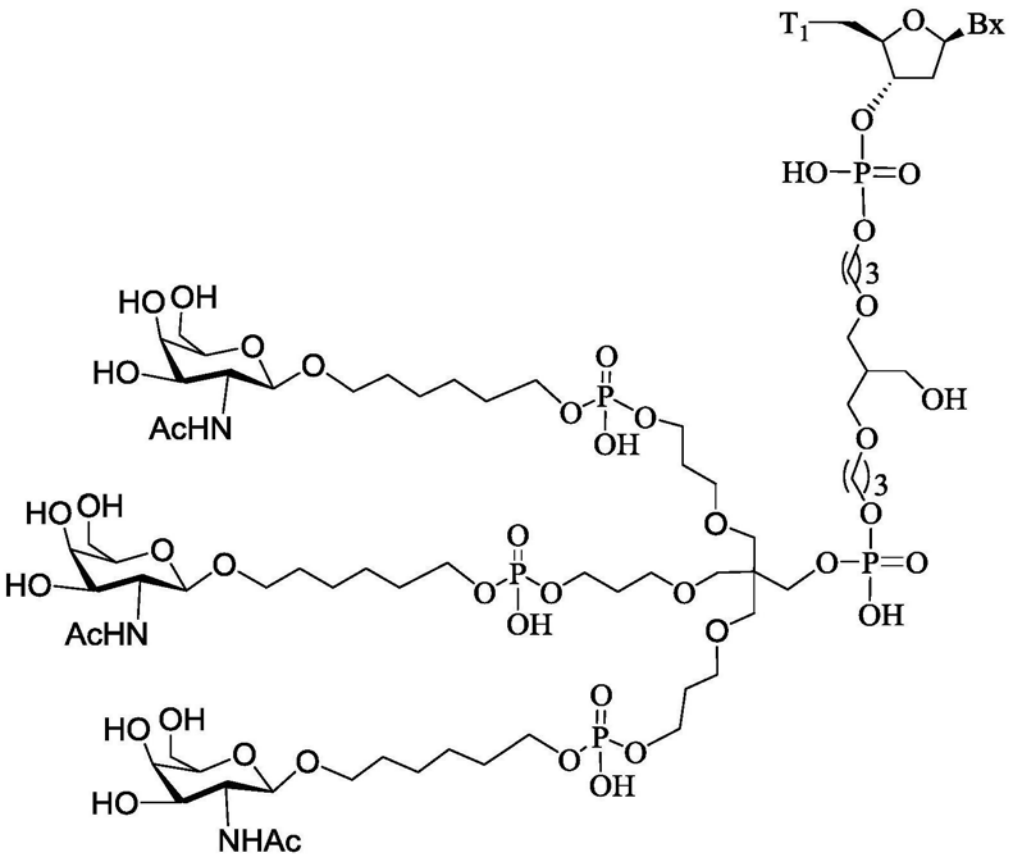
(I)

[0766] 其中：

[0767] Bx为杂环碱基部分；并且

[0768] T_1为羟基、氢、羟基保护基、磷部分或反应性磷基团。

[0769] 实施方案504.一种化合物，其具有式(II)：

[0770] 

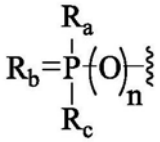
(II)

[0771] 其中：

[0772] Bx为杂环碱基部分;并且

[0773] T_1为羟基、氢、羟基保护基、磷部分或反应性磷基团。

[0774] 实施方案505.如实施方案503或504中任一个所述的化合物,其中所述磷部分具有下式:

[0775] 

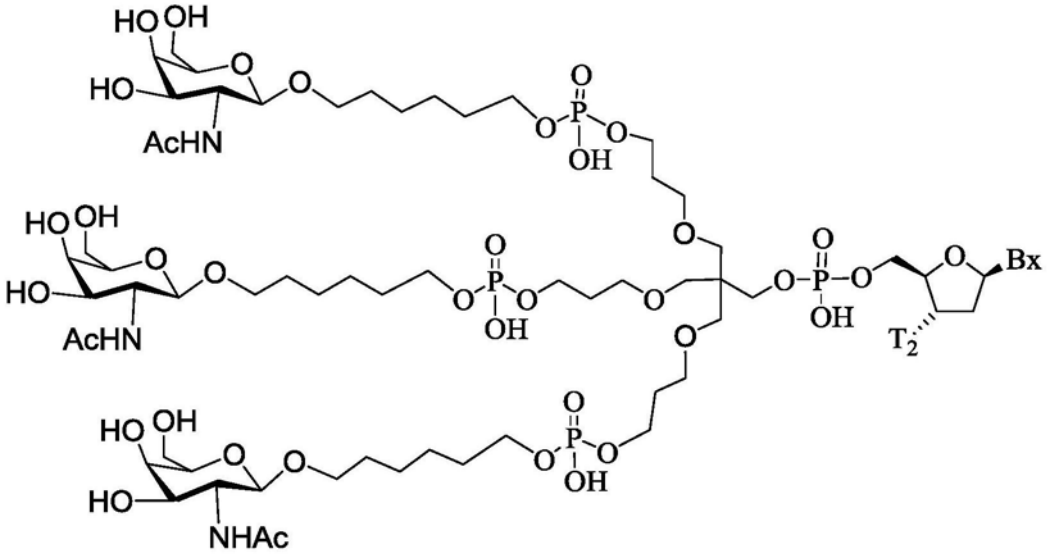
[0776] 其中:

[0777] n为0或1;

[0778] R_a和R_c各自独立地为OH、SH、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、氨基或取代的氨基;并且

[0779] R_b为O或S。

[0780] 实施方案506.一种低聚化合物,其包含寡核苷酸和至少一个缀合物基团,其中至少一个缀合物基团为式(III)的缀合物化合物:

[0781] 

(III)

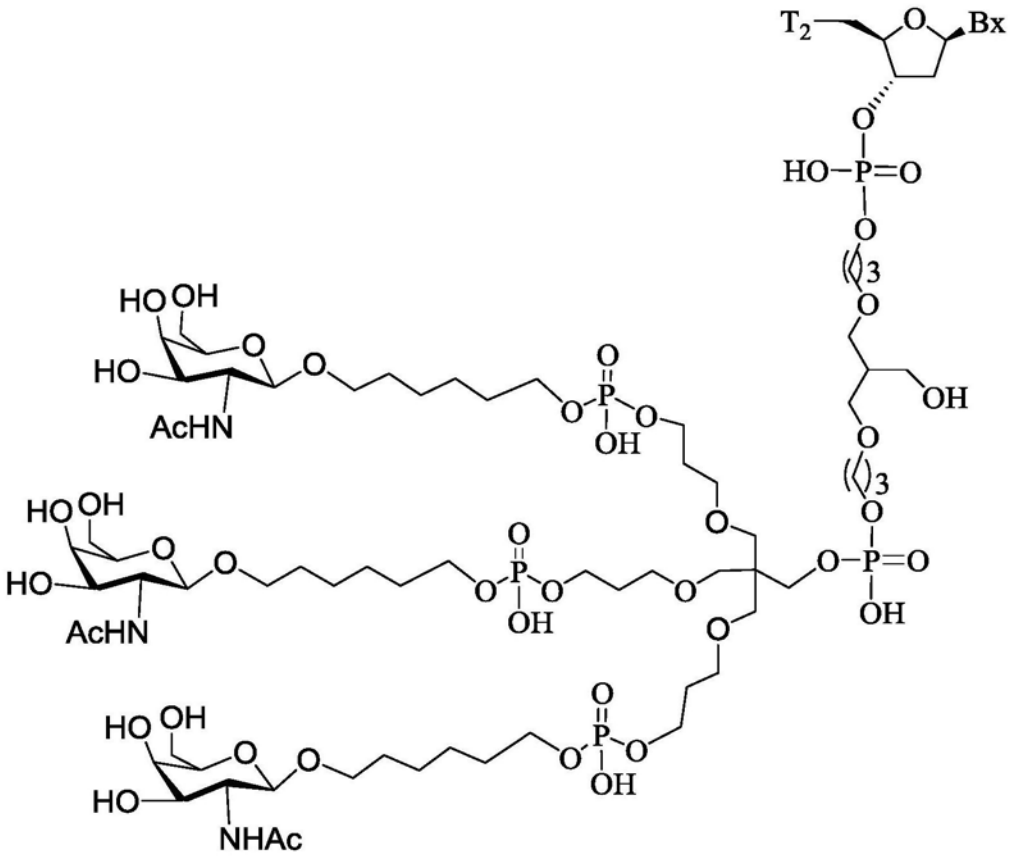
[0782] 其中:

[0783] Bx为杂环碱基部分;并且

[0784] T_2为连接至核苷、核苷酸、寡核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物的核苷间连接基团。

[0785] 实施方案507.一种低聚化合物,其包含寡核苷酸和至少一个缀合物基团,其中至少一个缀合物基团为式(IV)的缀合物化合物:

[0786]



(IV)

[0787] 其中：

[0788] Bx为杂环碱基部分；并且

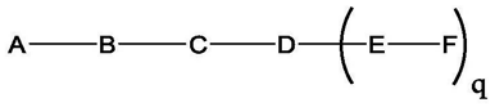
[0789] T_2为连接至核苷、核苷酸、寡核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物的核苷间连接基团。

[0790] 实施方案508.如实施方案503至507中任一个所述的化合物或低聚化合物，其中杂环碱基部分为嘧啶、取代的嘧啶、嘌呤或取代的嘌呤。

[0791] 实施方案509.如实施方案503至507中任一个所述的化合物或低聚化合物，其中Bx为尿嘧啶、胸腺嘧啶、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、腺嘌呤或鸟嘌呤。

[0792] 实施方案510.如实施方案503至507中任一个所述的化合物或低聚化合物，其中Bx为腺嘌呤。

[0793] 实施方案511.一种缀合反义化合物，其中化合物具有由下式表示的结构：

[0794] 

[0795] 其中

[0796] A为反义寡核苷酸；

[0797] B为可裂解部分

[0798] C为缀合物接头

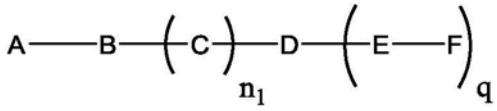
[0799] D为支链基团

[0800] 每个E为系链；

[0801] 每个F为配体；并且

[0802] q为1与5之间的整数。

[0803] 实施方案512.一种缀合反义化合物，其中化合物具有由下式表示的结构：

[0804] 

[0805] 其中：

[0806] A为反义寡核苷酸；

[0807] B为可裂解部分

[0808] C为缀合物接头

[0809] D为支链基团

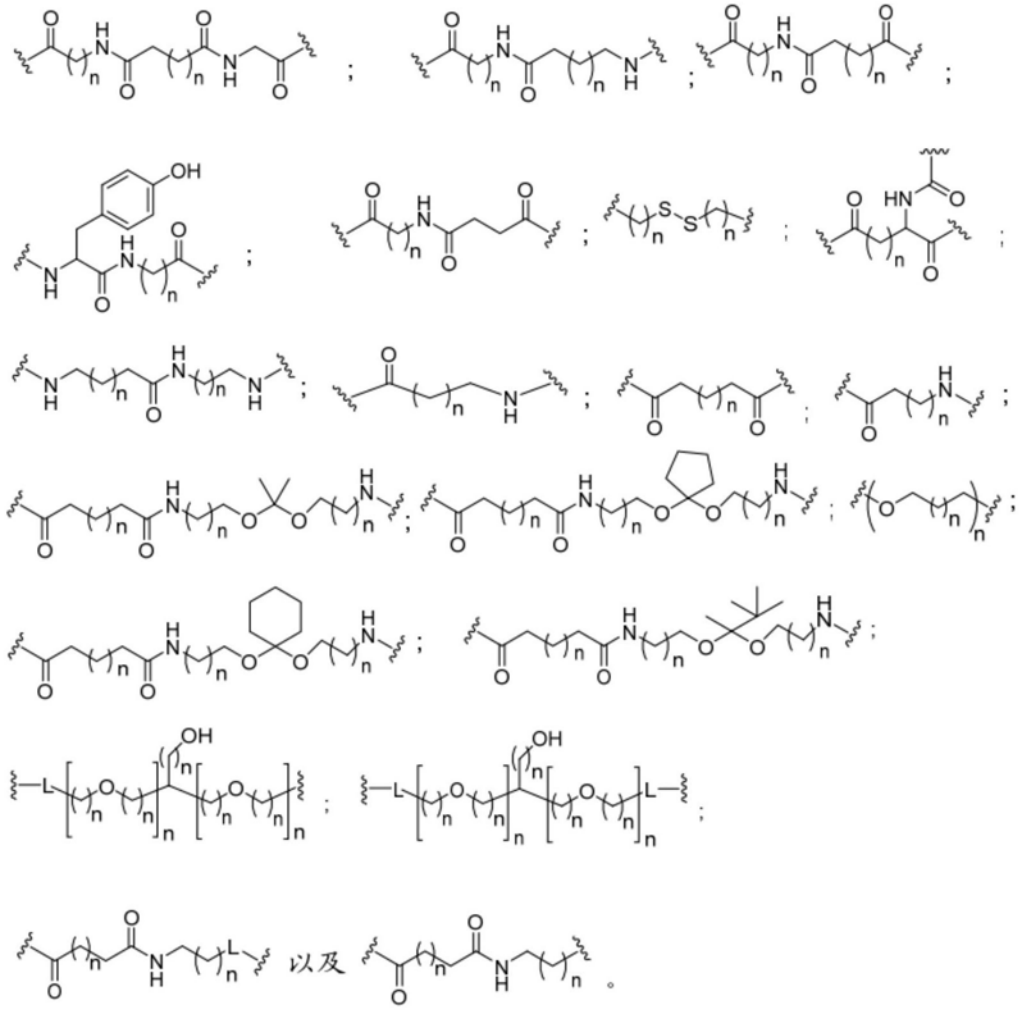
[0810] 每个E为系链；

[0811] 每个F为配体；

[0812] n_1为0或1；并且

[0813] q为1与5之间的整数。

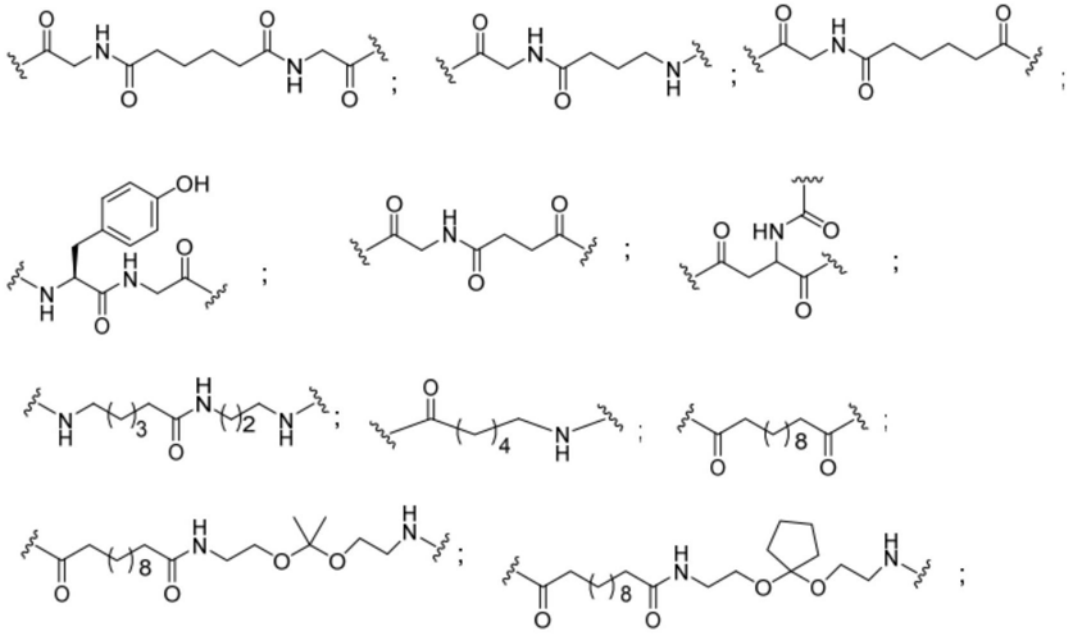
[0814] 实施方案513.如实施方案511或512所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

[0815] 

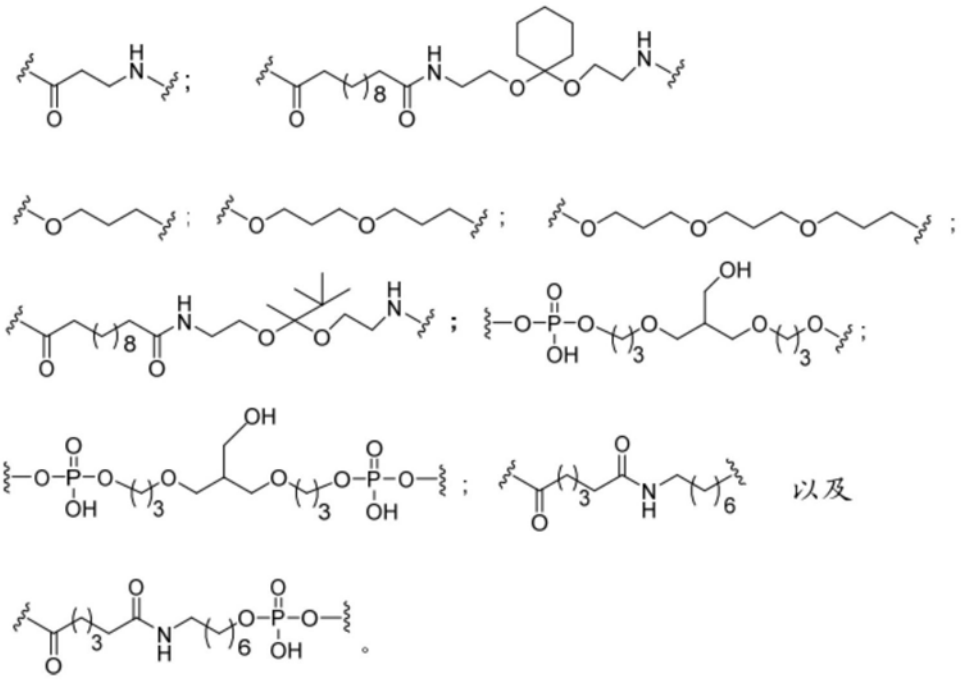
[0816] 其中每个L独立地为磷连接基团或中性连接基团;并且

[0817] 每个n独立地为1至20。

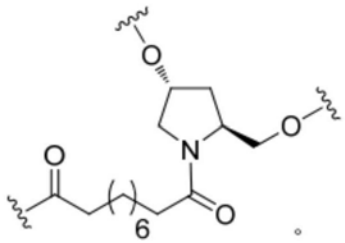
[0818] 实施方案514.如实施方案511或512所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:



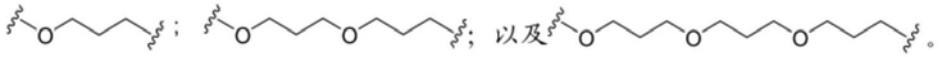
[0819]



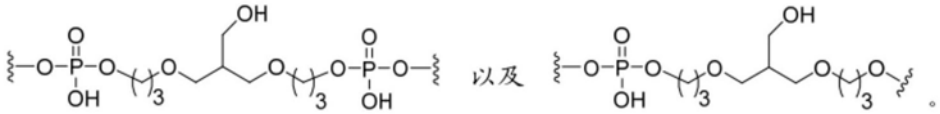
[0820] 实施方案515.如实施方案511或512所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有以下结构:

[0821] 

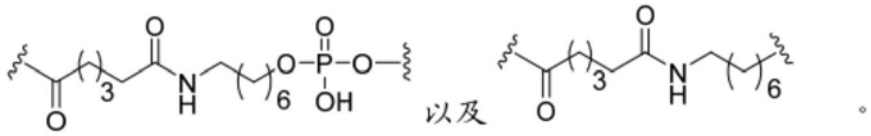
[0822] 实施方案516.如实施方案511或512所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构之一：

[0823] 

[0824] 实施方案517.如实施方案511或512所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构之一：

[0825] 

[0826] 实施方案518.如实施方案511或512所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构之一：

[0827] 

[0828] 实施方案519.如实施方案511或518中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含吡咯烷。

[0829] 实施方案520.如实施方案511或519中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头不包含吡咯烷。

[0830] 实施方案521.如实施方案511或520中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含PEG。

[0831] 实施方案522.如实施方案511或521中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含酰胺。

[0832] 实施方案523.如实施方案511或522中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头不包含酰胺。

[0833] 实施方案524.如实施方案511或523中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含聚酰胺。

[0834] 实施方案525.如实施方案511或524中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含胺。

[0835] 实施方案526.如实施方案511或525中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含一个或多个二硫键。

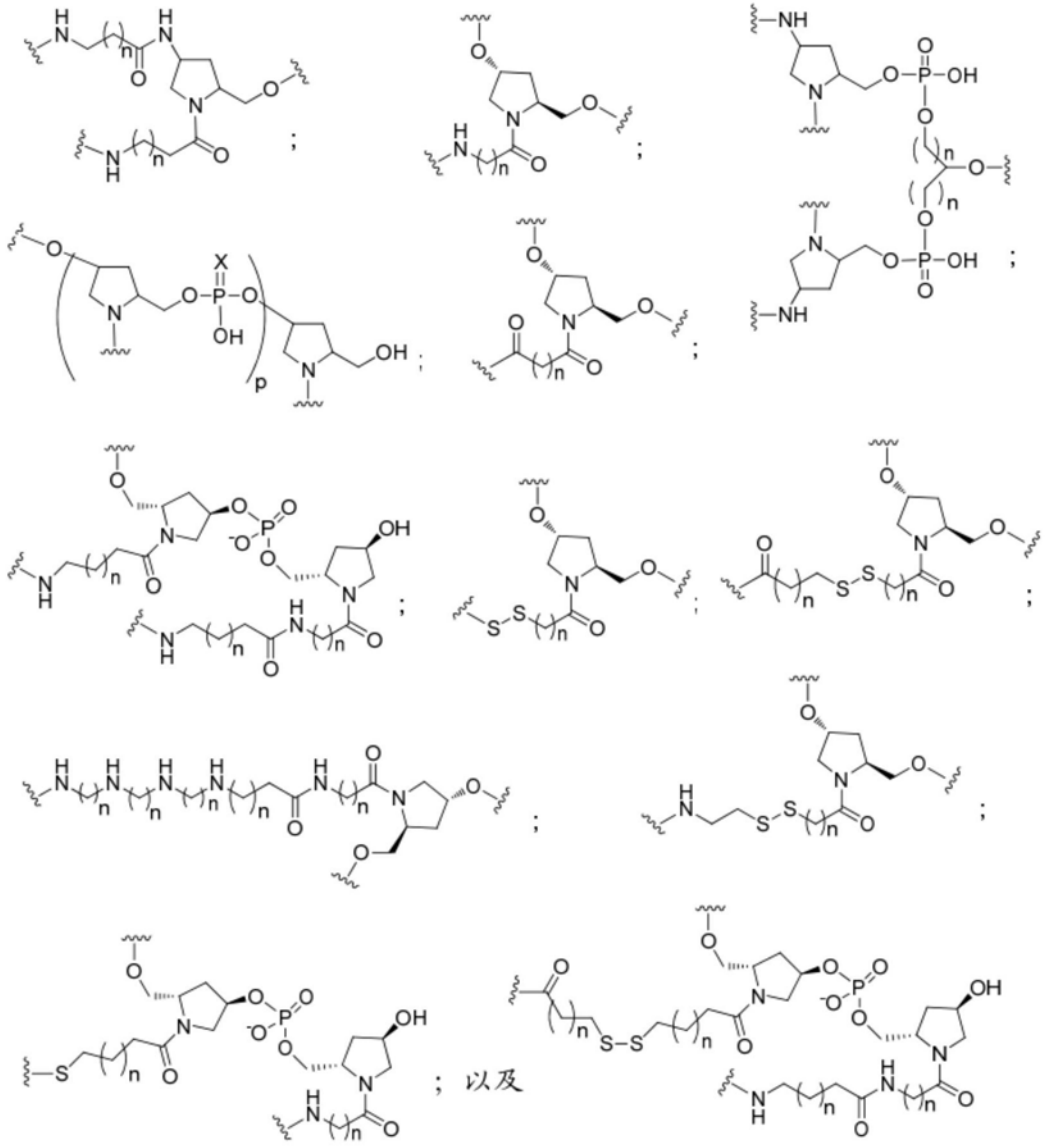
[0836] 实施方案527.如实施方案511或526中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含蛋白质结合部分。

[0837] 实施方案528.如实施方案527所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分包含脂质。

[0838] 实施方案529.如实施方案528所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分选自以下：胆固醇、胆酸、金刚烷乙酸、1-芘丁酸、二氢睾酮、1,3-二-O(十六烷基)甘油、香叶基氧基己基、十六烷基甘油、冰片、甲醇、1,3-丙二醇、十七烷基、棕榈酸、肉豆蔻酸、O3-(油酰基)石胆酸、O3-(油酰基)胆烯酸、二甲氧基三苯甲基或吩噁嗪)、维生素(例如，叶酸、维生素A、维生素E、生物素、吡哆醛)、肽、碳水化合物(例如，单糖、二糖、三糖、四糖、寡糖、多糖)、溶内体组分、类固醇(例如，熊果醇、龙舌兰皂苷配基、薯蓣皂苷配基)、萜烯(例如，三萜烯，例如萨洒皂草配基、无羁萜、表无羁萜醇衍生的石胆酸)或阳离子脂质。

[0839] 实施方案530.如实施方案527至529中任一个所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分为C16至C22长链饱和或不饱和的脂肪酸、胆固醇、胆酸、维生素E、金刚烷或1-五氟丙基。

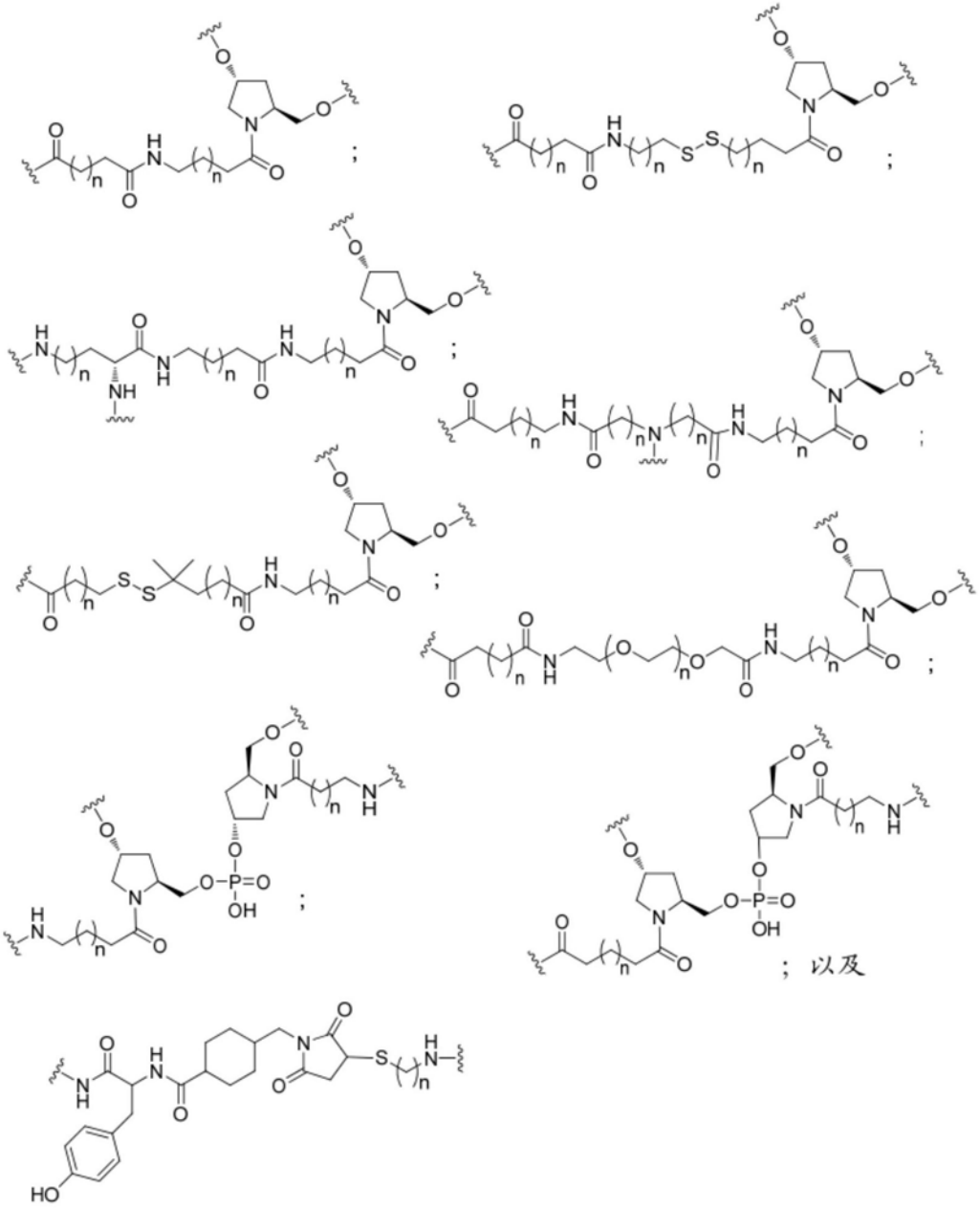
[0840] 实施方案531.如实施方案511至512中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

[0841] 

[0842] 其中每个n独立地为1至20；并且p为1至6。

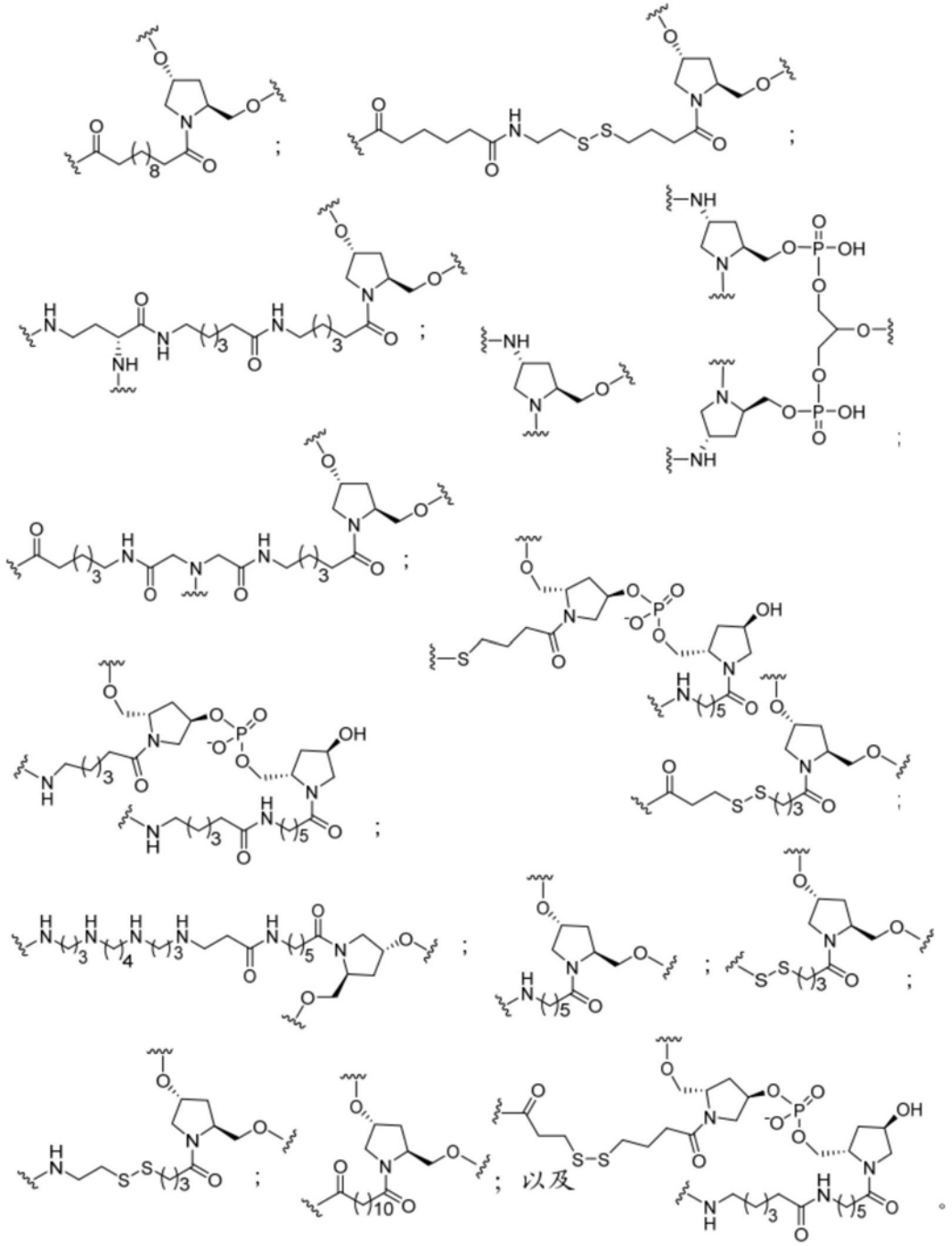
[0843] 实施方案532.如实施方案511至512中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物

接头具有选自以下的结构：

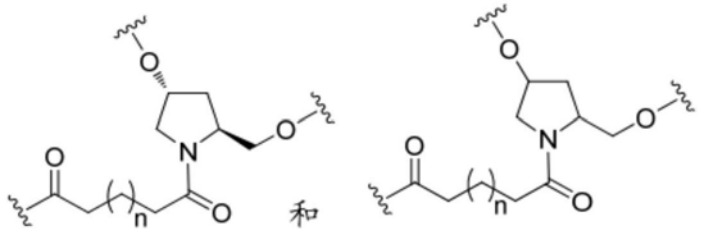
[0844] 

[0845] 其中每个n独立地为1至20。

[0846] 实施方案533.如实施方案511至512中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

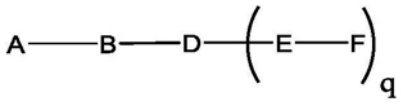
[0847] 

[0848] 实施方案534.如实施方案511至512中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

[0849] 

[0850] 其中n为1至20。

[0851] 实施方案535.一种缀合反义化合物,其中化合物具有由下式表示的结构:

[0852] 

[0853] 其中

[0854] A为反义寡核苷酸；

[0855] B为可裂解部分；

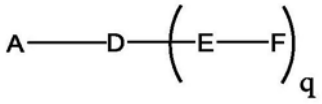
[0856] D为支链基团；

[0857] 每个E为系链；

[0858] 每个F为配体；并且

[0859] q为1与5之间的整数。

[0860] 实施方案536.一种缀合反义化合物，其中化合物具有由下式表示的结构：

[0861] 

[0862] 其中

[0863] A为反义寡核苷酸；

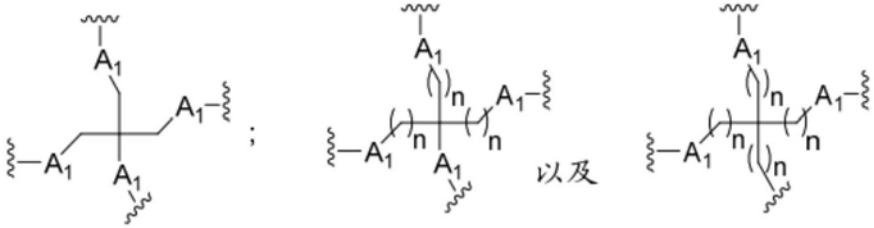
[0864] D为支链基团；

[0865] 每个E为系链；

[0866] 每个F为配体；并且

[0867] q为1与5之间的整数。

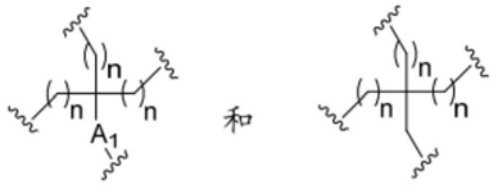
[0868] 实施方案537.如实施方案511至536所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构之一：

[0869] 

[0870] 其中每个A_1独立地为O、S、C＝O或NH；并且

[0871] 每个n独立地为1至20。

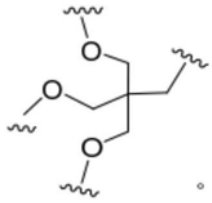
[0872] 实施方案538.如实施方案511至536所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构之一：

[0873] 

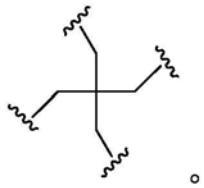
[0874] 其中每个A_1独立地为O、S、C＝O或NH；并且

[0875] 每个n独立地为1至20。

[0876] 实施方案539.如实施方案511至536所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

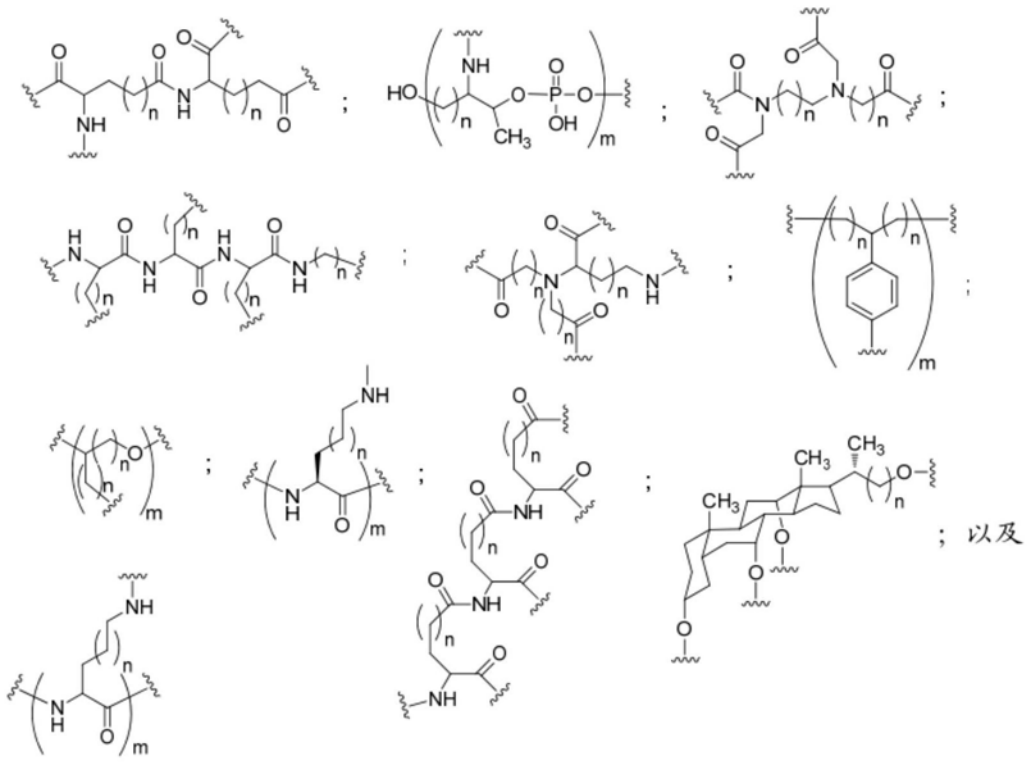
[0877] 

[0878] 实施方案540.如实施方案511至536所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[0879] 

[0880] 实施方案541.如实施方案511至536中任一个所述的缀合反义化合物，其中支链基团包含醚。

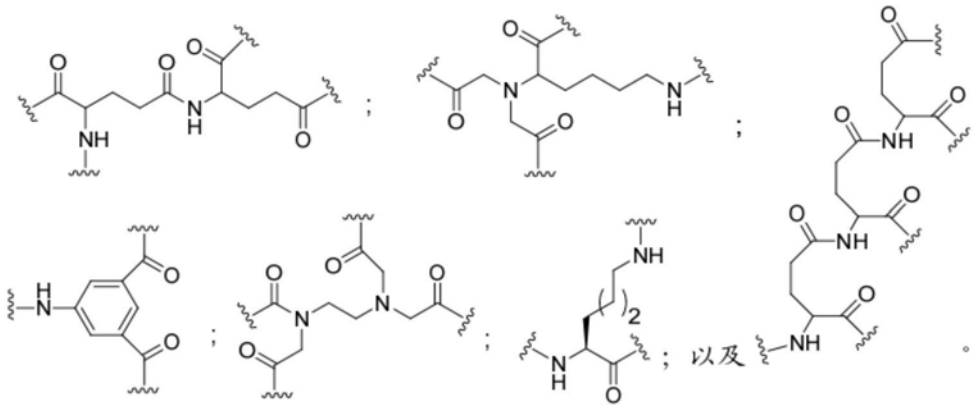
[0881] 实施方案542.如实施方案511至536所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[0882] 

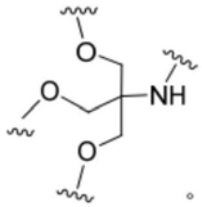
[0883] 每个n独立地为1至20；并且

[0884] m为2至6。

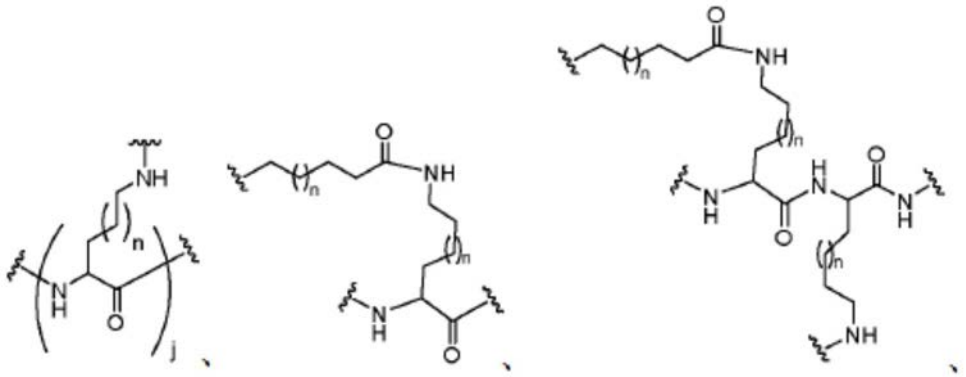
[0885] 实施方案543.如实施方案511至536所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

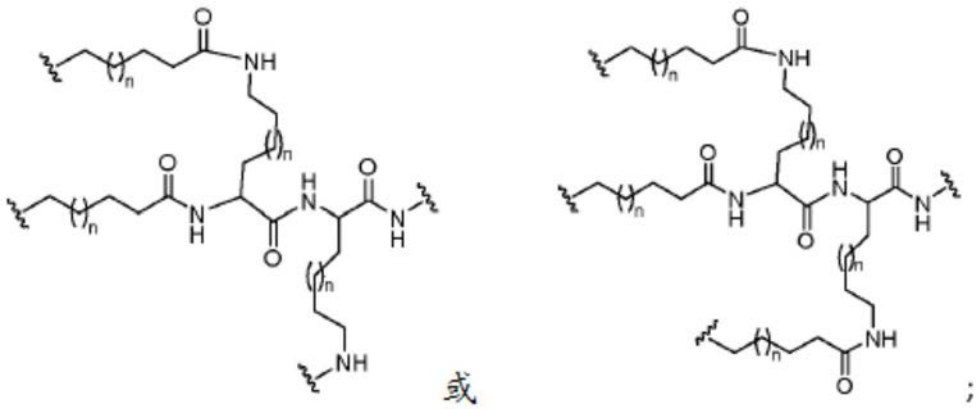
[0886] 

[0887] 实施方案544.如实施方案511至536所述的缀合反义化合物,其中支链基团具有以下结构:

[0888] 

[0889] 实施方案545.如实施方案511至536中任一个所述的缀合反义化合物,其中支链基团包含:

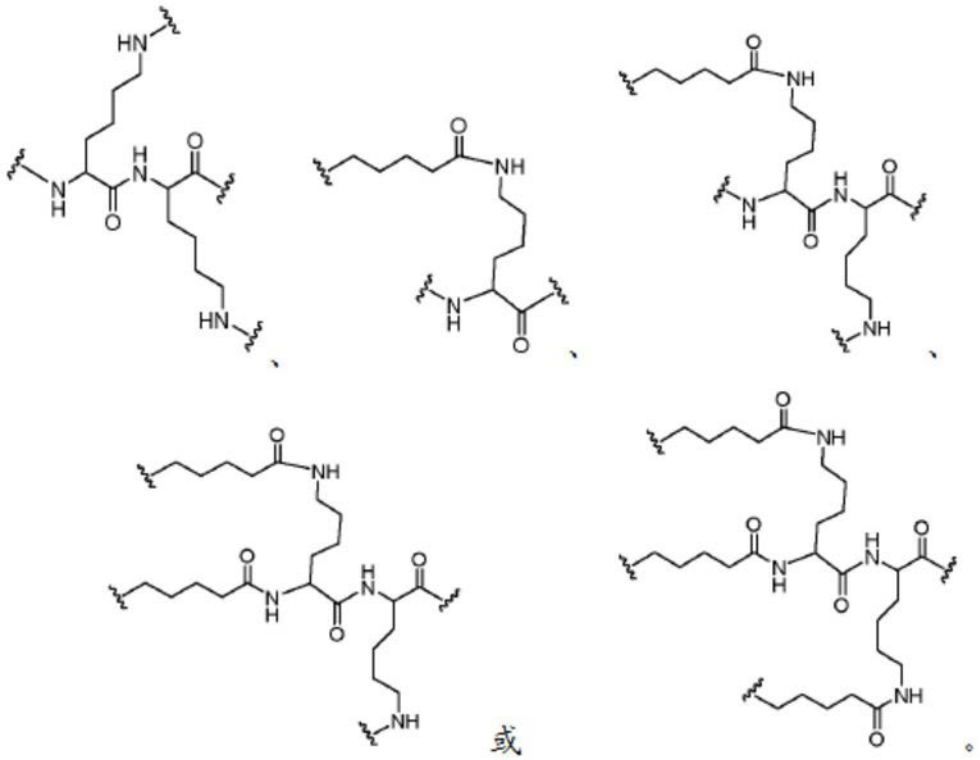
[0890] 

[0891] 

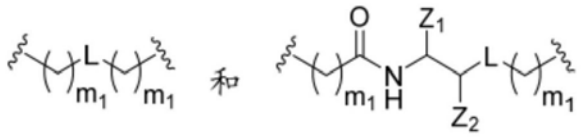
[0892] 其中每个j为1至3的整数;并且

[0893] 其中每个n为1至20的整数。

[0894] 实施方案546.如实施方案511至536中任一个所述的缀合反义化合物,其中支链基团包含:

[0895] 

[0896] 实施方案547.如实施方案511至546所述的缀合反义化合物，其中每个系链选自以下：

[0897] 

[0898] 其中L选自磷连接基团和中性连接基团；

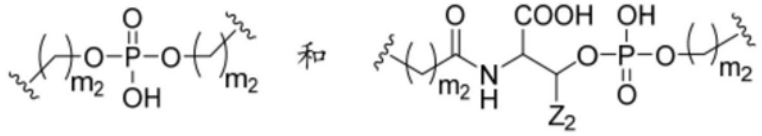
[0899] Z_1为C(=O)O-R_2；

[0900] Z_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；

[0901] R_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；并且

[0902] 每个m_1独立地为0至20，其中对于每个系链，至少一个m_1大于0。

[0903] 实施方案548.如实施方案511至546所述的缀合反义化合物，其中每个系链选自以下：

[0904] 

[0905] 其中Z_2为H或CH_3；并且

[0906] 每个m_2独立地为0至20，其中对于每个系链，至少一个m_2大于0。

[0907] 实施方案549.如实施方案511至546中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含PEG。

[0908] 实施方案550.如实施方案511至546中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含酰胺。

[0909] 实施方案551.如实施方案511至546中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一

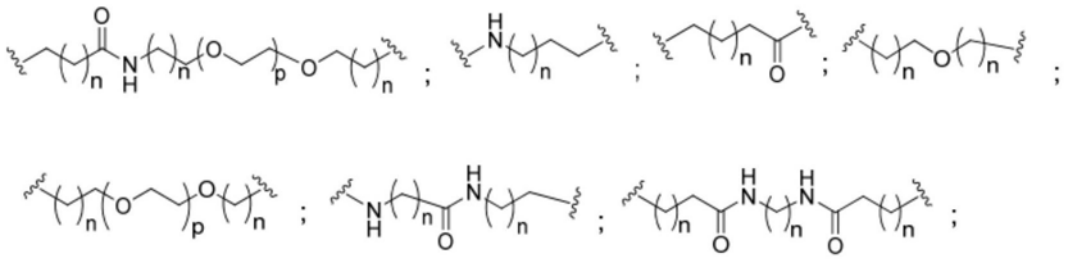
个系链包含聚酰胺。

[0910] 实施方案552.如实施方案511至546中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含胺。

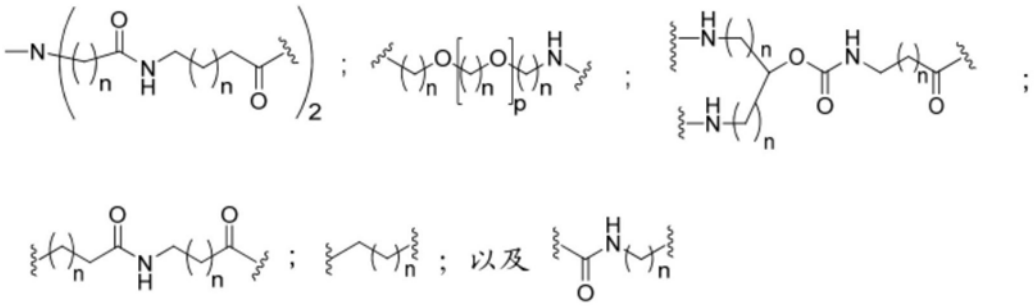
[0911] 实施方案553.如实施方案511至546中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少两个系链彼此不同。

[0912] 实施方案554.如实施方案511至546中任一个所述的缀合反义化合物，其中所有系链彼此相同。

[0913] 实施方案555.如实施方案511至546中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个系链选自以下：



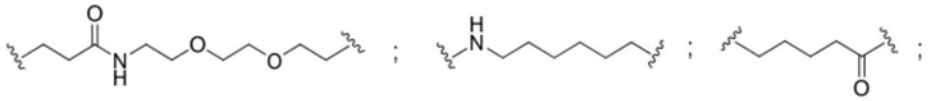
[0914]



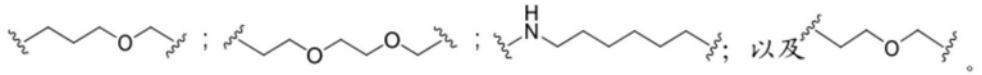
[0915] 其中每个n独立地为1至20;并且

[0916] 每个p为1至约6。

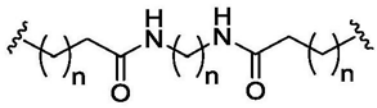
[0917] 实施方案556.如实施方案511至546中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个系链选自以下：



[0918]

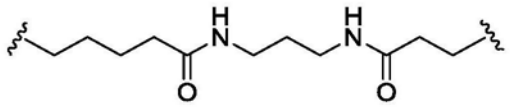


[0919] 实施方案557.如实施方案511至546中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个系链具有以下结构：

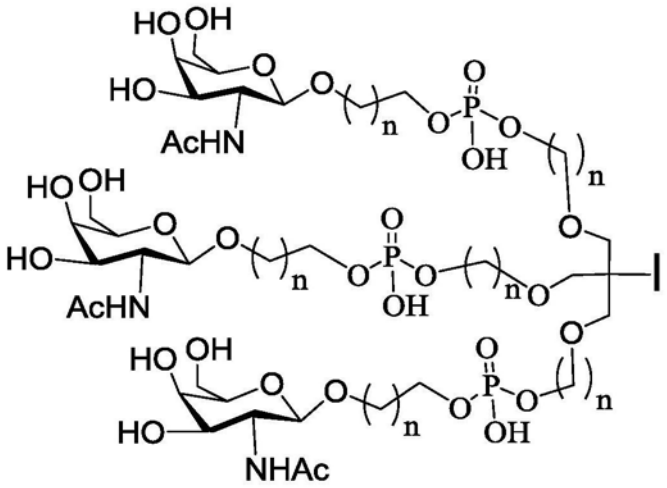
[0920] 

[0921] 其中每个n独立地为1至20。

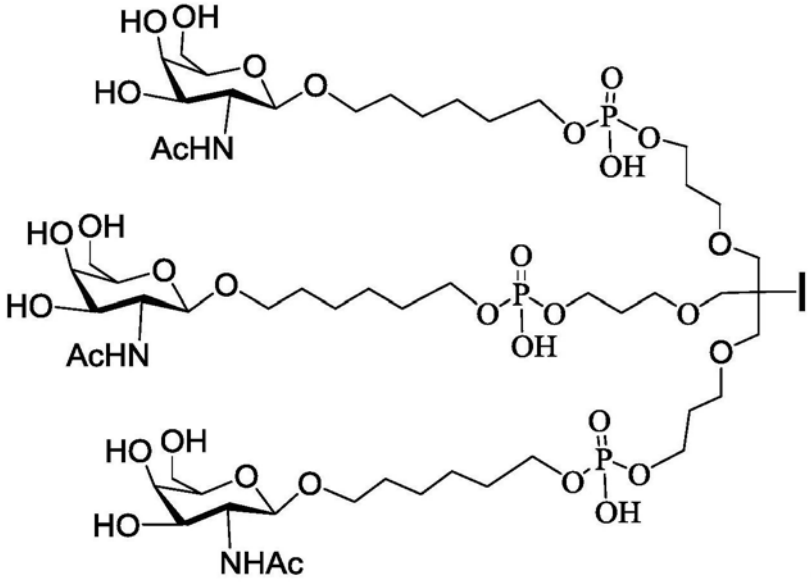
[0922] 实施方案558.如实施方案511至546中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个系链具有以下结构：

[0923] 

[0924] 实施方案559.如实施方案493至502或511至558中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分具有以下结构：

[0925] 

[0926] 实施方案560.如实施方案493至502或511至558中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分具有以下结构：

[0927] 

[0928] 实施方案561.如实施方案493至502或511至558中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含至少一个配体。

[0929] 实施方案562.如实施方案493至502或511至558所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含一个配体。

[0930] 实施方案563.如实施方案493至502或511至558所述的缀合反义化合物，其中靶向部分包含两个配体。

[0931] 实施方案564.如实施方案493至502或511至558所述的缀合反义化合物，其中靶向部分包含三个配体。

[0932] 实施方案565.如实施方案561至564中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配

体共价连接至每个系链。

[0933] 实施方案566.如实施方案561至564中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个配体为N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。

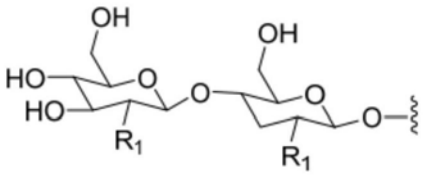
[0934] 实施方案567.如实施方案561至564中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体为N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。

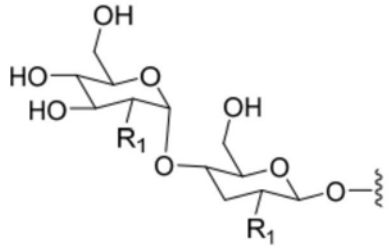
[0935] 实施方案568.如实施方案561至564中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体选自以下：多糖、修饰的多糖、甘露糖、半乳糖、甘露糖衍生物、半乳糖衍生物、D-吡喃甘露糖、L-吡喃甘露糖、D-阿拉伯糖、L-半乳糖、D-呋喃木糖、L-呋喃木糖、D-葡萄糖、L-葡萄糖、D-半乳糖、L-半乳糖、α-D-呋喃甘露糖、β-D-呋喃甘露糖、α-D-吡喃甘露糖、β-D-吡喃甘露糖、α-D-吡喃葡萄糖、β-D-吡喃葡萄糖、α-D-呋喃葡萄糖、β-D-呋喃葡萄糖、α-D-呋喃果糖、α-D-吡喃果糖、α-D-吡喃半乳糖、β-D-吡喃半乳糖、α-D-呋喃半乳糖、β-D-呋喃半乳糖、葡糖胺、唾液酸、α-D-半乳糖胺、N-乙酰基半乳糖胺、2-氨基-3-O-[(R)-1-羧乙基]-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖、2-脱氧-2-甲基氨基-L-吡喃葡萄糖、4,6-二脱氧-4-甲酰氨基-2,3-二-O-甲基-D-吡喃甘露糖、2-脱氧-2-磺氨基-D-吡喃葡萄糖、N-乙醇酰基-α-神经氨酸、5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖、2,3,4-三-O-乙酰基-1-硫代-6-O-三苯甲基-α-D-吡喃葡萄糖苷甲酯、4-硫代-β-D-吡喃半乳糖、3,4,6,7-四-O-乙酰基-2-脱氧-1,5-二硫代-α-D-葡糖-庚吡喃糖苷乙酯、2,5-脱水-D-阿洛糖腈、核糖、D-核糖、D-4-硫代核糖、L-核糖、L-4-硫代核糖。

[0936] 实施方案569.如实施方案561至564中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体为半乳糖。

[0937] 实施方案570.如实施方案561至564中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体为甘露糖-6-磷酸。

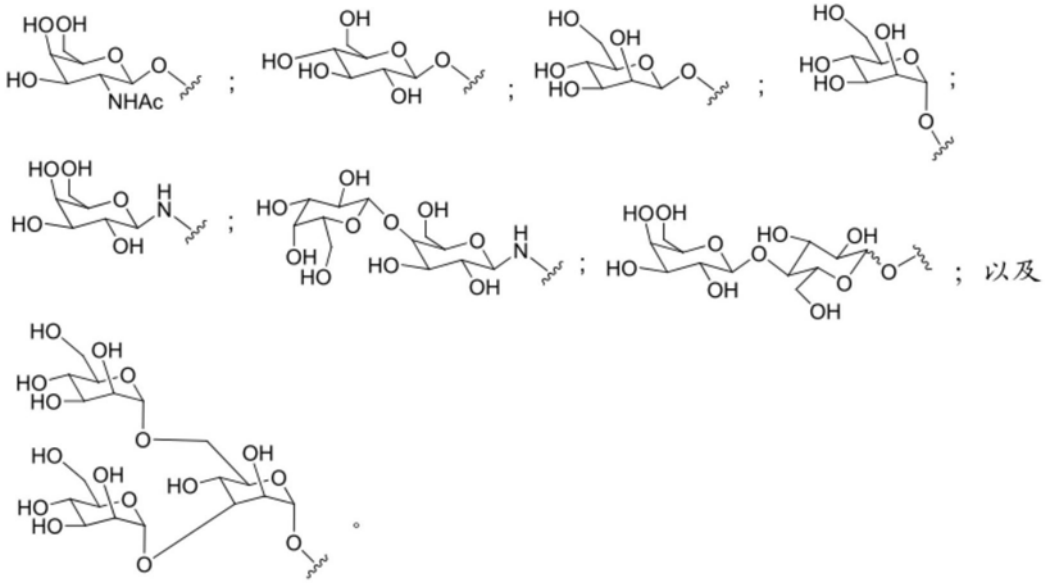
[0938] 实施方案571.如实施方案561至564中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体选自以下：

[0939] 

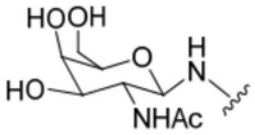
以及


[0940] 其中每个R_1选自OH和NHCOOH。

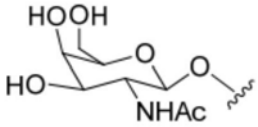
[0941] 实施方案572.如实施方案561至564中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体选自以下：

[0942] 

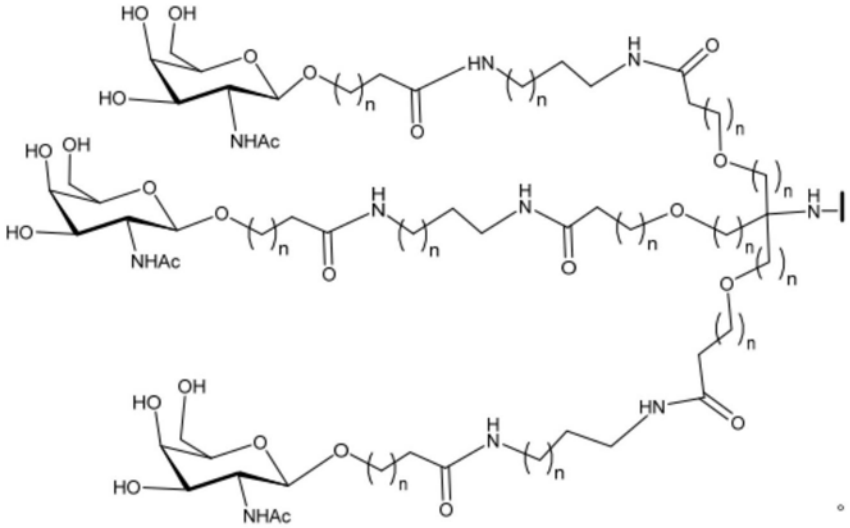
[0943] 实施方案573.如实施方案561至564中任一个所述的缀合反义化合物,其中每个配体具有以下结构:

[0944] 

[0945] 实施方案574.如实施方案561至564中任一个所述的缀合反义化合物,其中每个配体具有以下结构:

[0946] 

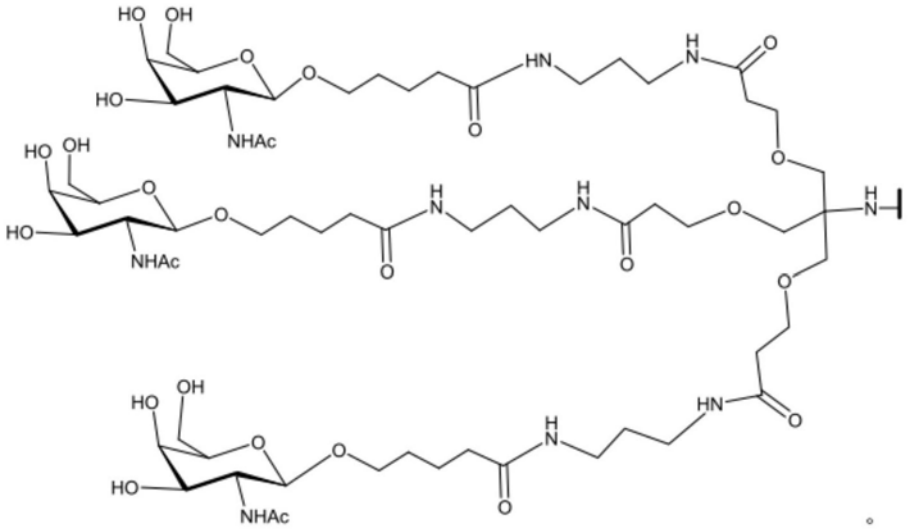
[0947] 实施方案575.如实施方案493至502或511至574中任一个所述的缀合反义化合物,其中细胞靶向部分具有以下结构:

[0948] 

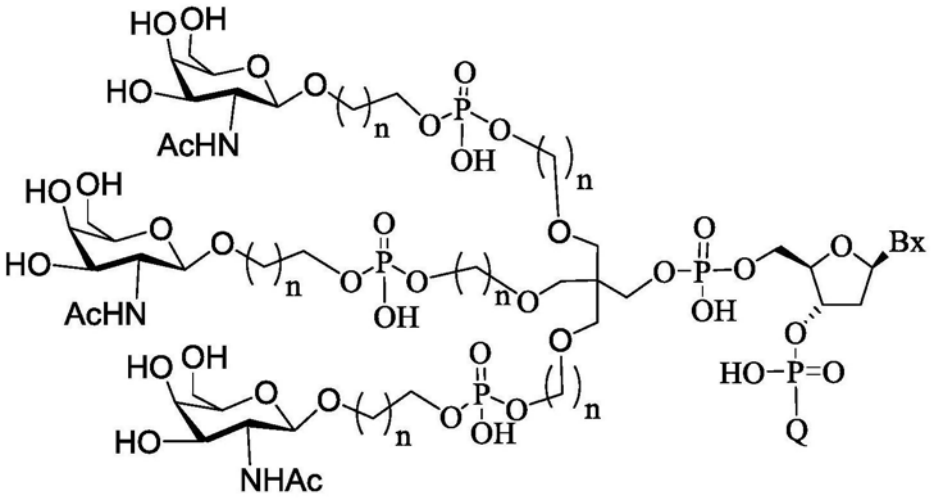
[0949] 其中每个n独立地为1至20。

[0950] 实施方案576.如实施方案493至502或511至574中任一个所述的缀合反义化合物,

其中细胞靶向部分具有以下结构：

[0951] 

[0952] 实施方案577.如实施方案493至502或511至574中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

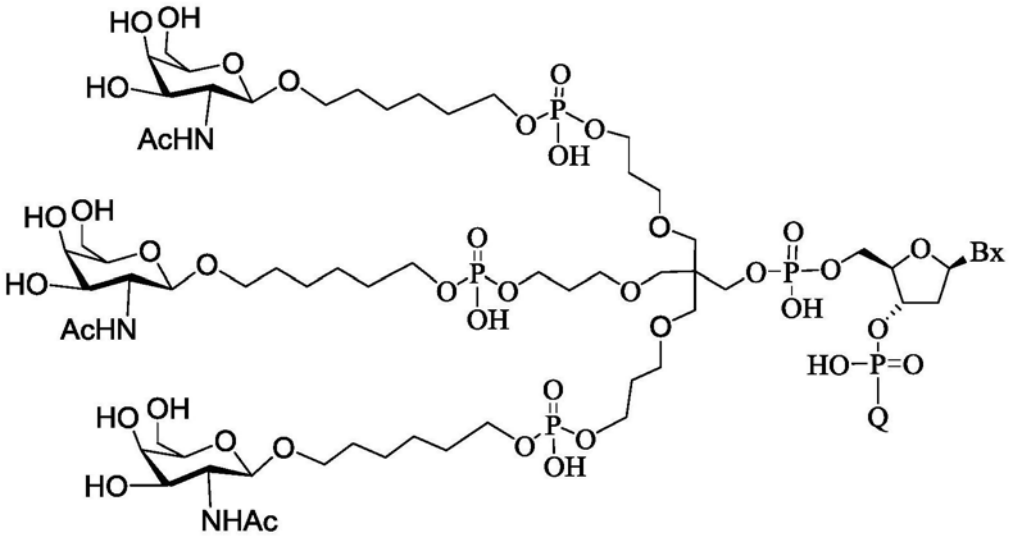
[0953] 

[0954] 其中每个n独立地为1至20；

[0955] Q为所述反义化合物；并且

[0956] Bx为杂环碱基部分。

[0957] 实施方案578.如实施方案493至502或511至574中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

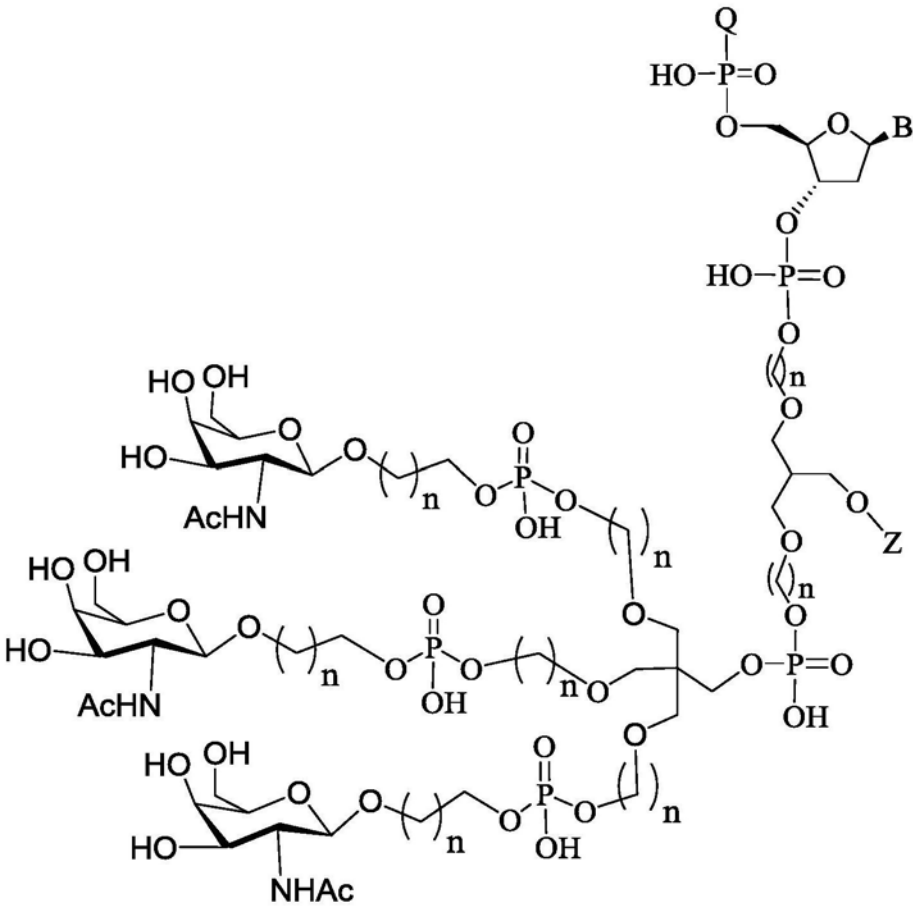
[0958] 

[0959] 其中每个n独立地为1至20；

[0960] Q为所述反义化合物；并且

[0961] Bx为杂环碱基部分。

[0962] 实施方案579.如实施方案493至502或511至574中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[0963] 

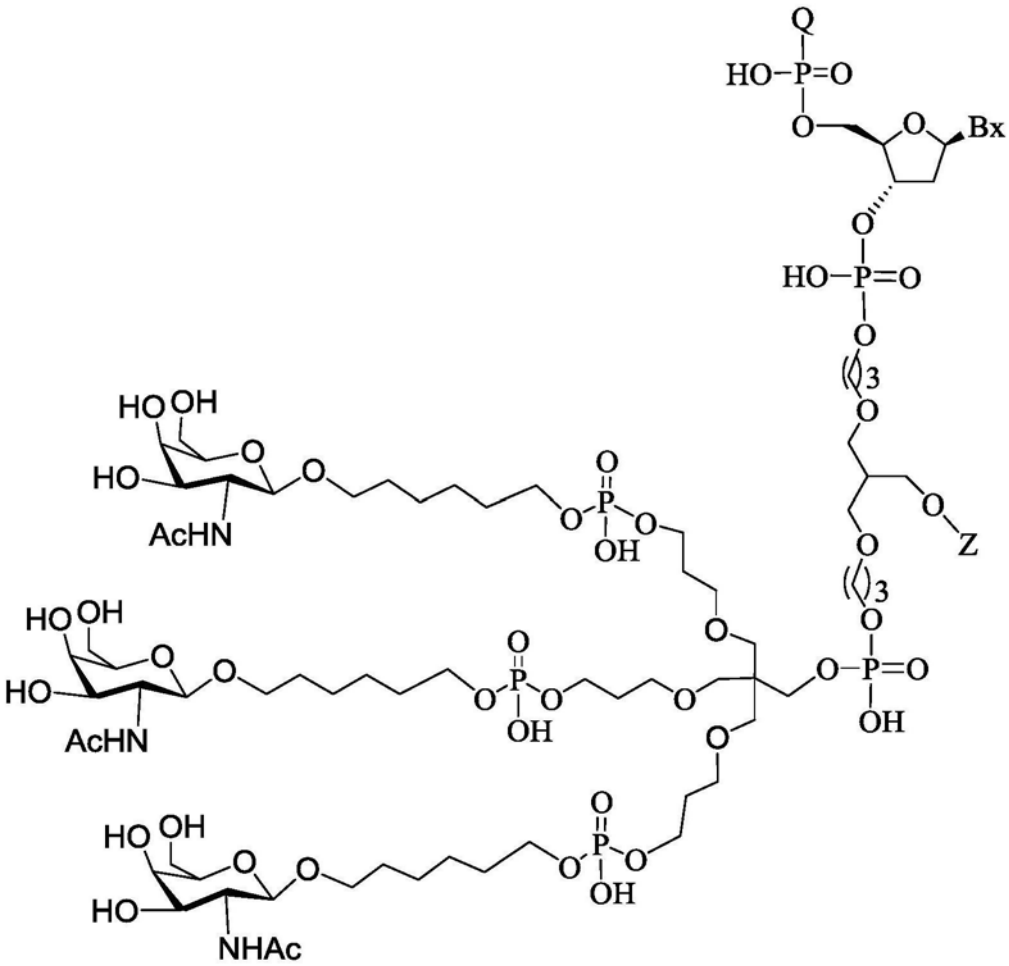
[0964] 其中每个n独立地为1至20；

[0965] Q为所述反义化合物；

[0966] Z为H或连接的固体载体；并且

[0967] Bx为杂环碱基部分。

[0968] 实施方案580.如实施方案493至502或511至574中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[0969] 

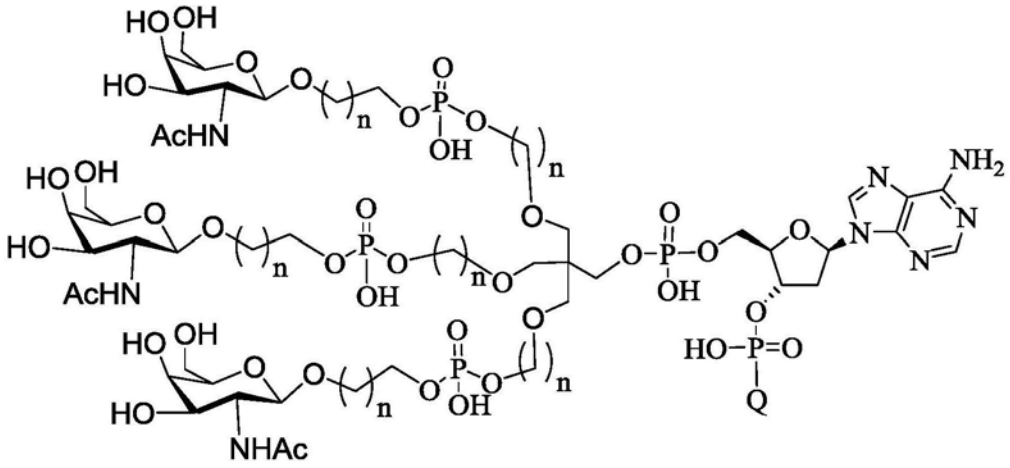
[0970] 其中每个n独立地为1至20；

[0971] Q为所述反义化合物；

[0972] Z为H或连接的固体载体；并且

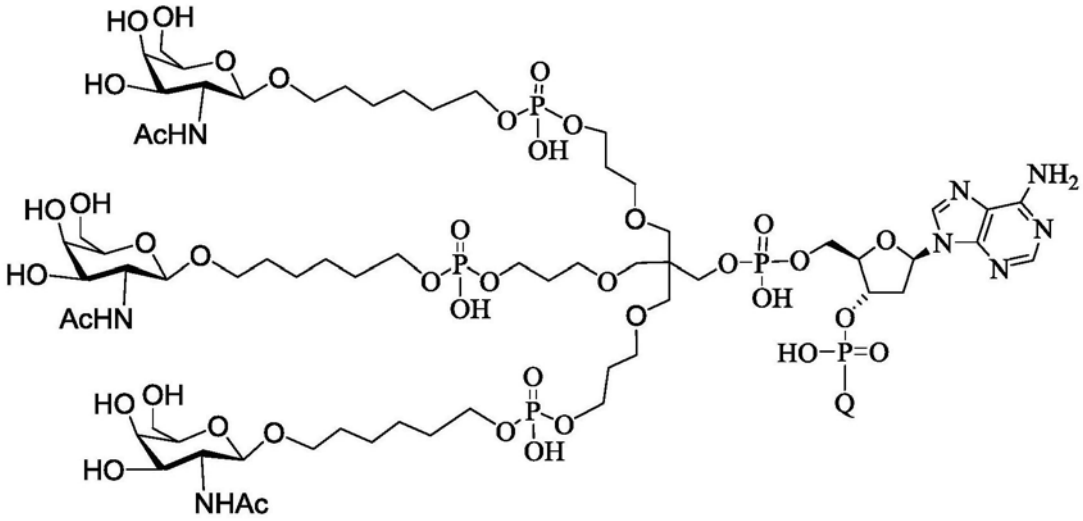
[0973] Bx为杂环碱基部分。

[0974] 实施方案581.如实施方案493至502或511至574中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[0975] 

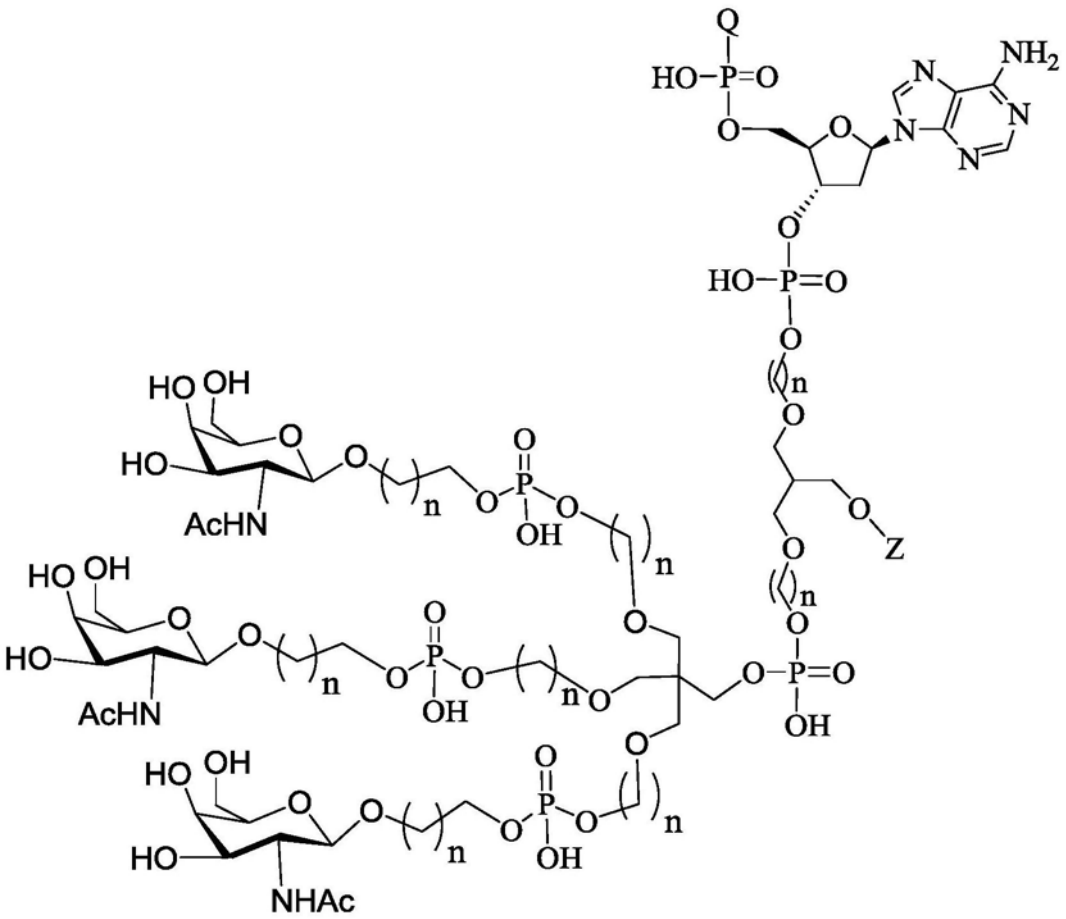
[0976] 其中Q为所述反义化合物。

[0977] 实施方案582.如实施方案493至502或511至574中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[0978] 

[0979] 其中Q为所述反义化合物。

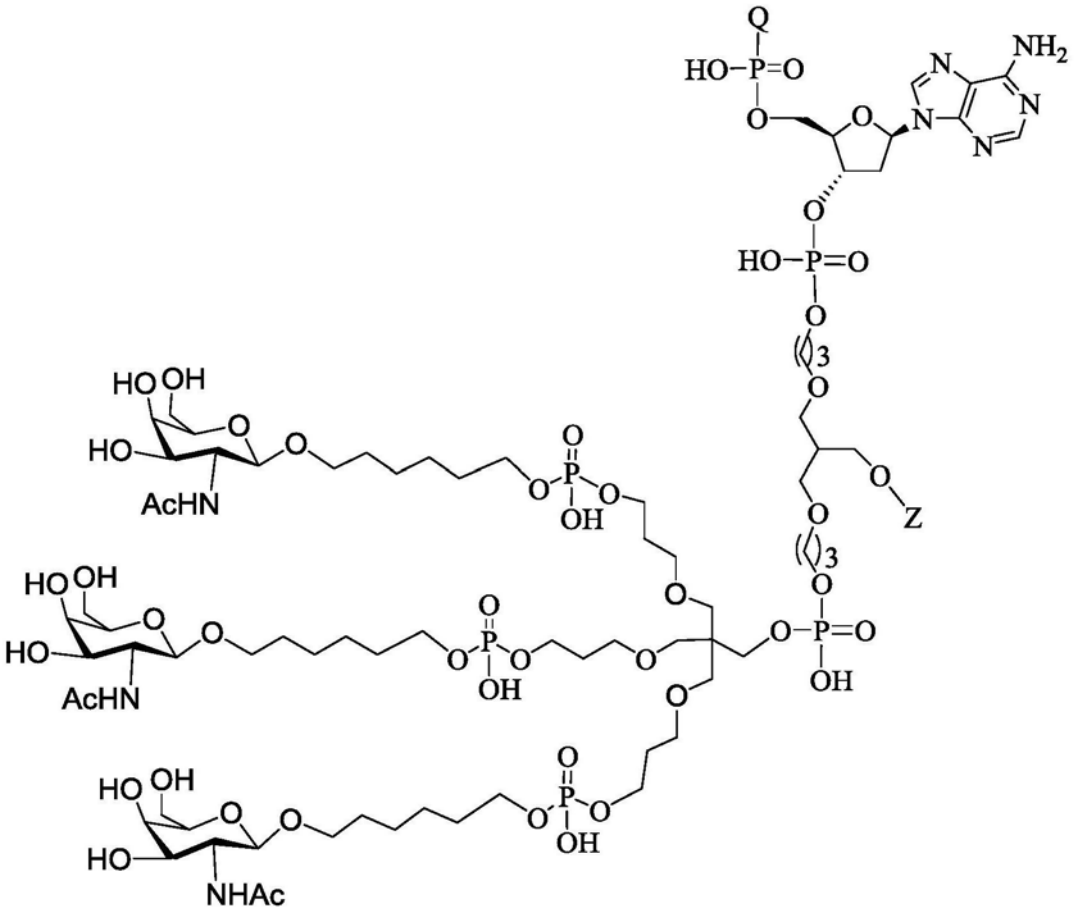
[0980] 实施方案583.如实施方案493至502或511至574中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[0981] 

[0982] 其中Q为所述反义化合物;并且

[0983] Z为H或连接的固体载体。

[0984] 实施方案584.如实施方案493至502或511至574中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[0985] 

[0986] 其中Q为所述反义化合物;并且

[0987] Z为H或连接的固体载体。

[0988] 实施方案585.一种缀合寡核苷酸,其包含寡核苷酸和缀合物基团,其中缀合物基团为如实施方案493至584中任一个所述的任何缀合物基团。

[0989] 实施方案586.如实施方案585所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸包含至少一个修饰核苷。

[0990] 实施方案587.如实施方案586所述的缀合寡核苷酸,其中至少一个修饰核苷包含修饰碱基。

[0991] 实施方案588.如实施方案586或587所述的缀合寡核苷酸,其中至少一个修饰核苷包含糖替代物。

[0992] 实施方案589.如实施方案588所述的缀合寡核苷酸,其中糖替代物为四氢吡喃。

[0993] 实施方案590.如实施方案589中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中四氢吡喃为F-HNA。

[0994] 实施方案591.如实施方案586至590中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸的剩余部分包含至少一个核苷,所述核苷包含修饰的糖。

[0995] 实施方案592.如实施方案591所述的缀合寡核苷酸,其中包含修饰的糖的至少一个修饰核苷选自双环核苷和2'-修饰核苷。

[0996] 实施方案593.如实施方案586所述的缀合寡核苷酸,其中至少一个修饰核苷为双环核苷。

[0997] 实施方案594.如实施方案593所述的缀合寡核苷酸，其中双环核苷为(4'-CH_2-O-2')BNA核苷。

[0998] 实施方案595.如实施方案593所述的缀合寡核苷酸，其中双环核苷为(4'-$(CH_2)_2$-O-2')BNA核苷。

[0999] 实施方案596.如实施方案593所述的缀合寡核苷酸，其中双环核苷为(4'-C(CH_3)H-O-2')BNA核苷。

[1000] 实施方案597.如实施方案586所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个修饰核苷为2'-修饰核苷。

[1001] 实施方案598.如实施方案597所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个2'-修饰核苷选自2'-F核苷、2'-OCH_3核苷以及2'-O$(CH_2)_2OCH_3$核苷。

[1002] 实施方案599.如实施方案598所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个2'-修饰核苷为2'-F核苷。

[1003] 实施方案600.如实施方案598所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个2'-修饰核苷为2'-OCH_3核苷。

[1004] 实施方案601.如实施方案598所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个2'-修饰核苷为2'-O$(CH_2)_2OCH_3$核苷。

[1005] 实施方案602.如实施方案585-601中任一个所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸包含至少一个未修饰核苷。

[1006] 实施方案603.如实施方案602所述的缀合寡核苷酸，其中未修饰核苷为核糖核苷。

[1007] 实施方案604.如实施方案602所述的缀合寡核苷酸，其中未修饰核苷为脱氧核糖核苷。

[1008] 实施方案605.如实施方案585至604中任一个所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸包含至少两个修饰核苷。

[1009] 实施方案606.如实施方案605所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷包含相同修饰。

[1010] 实施方案607.如实施方案605所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷包含不同修饰。

[1011] 实施方案608.如实施方案605至607中任一个所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷中的至少一个包含糖替代物。

[1012] 实施方案609.如实施方案605至608中任一个所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷中的至少一个包含2'-修饰。

[1013] 实施方案610.如实施方案609所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷中的每一个独立地选自2'-F核苷、2'-OCH_3核苷以及2'-O$(CH_2)_2OCH_3$核苷。

[1014] 实施方案611.如实施方案610所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷中的每一个为2'-F核苷。

[1015] 实施方案612.如实施方案610所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷中的每一个为2'-OCH_3核苷。

[1016] 实施方案613.如实施方案610所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷中的每一个为2'-O$(CH_2)_2OCH_3$核苷。

[1017] 实施方案614.如实施方案586至613中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中基本上寡核苷酸的每个核苷均为修饰核苷。

[1018] 实施方案615.如实施方案586至601或606至613中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸的每个核苷均为修饰核苷。

[1019] 实施方案616.如实施方案586至615中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸为单链的。

[1020] 实施方案617.如实施方案586至615中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸为双链的。

[1021] 实施方案618.如实施方案586至615中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸为反义化合物。

[1022] 实施方案619.如实施方案586至615中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸为基于RISC的寡核苷酸。

[1023] 实施方案620.如实施方案586至615中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸激活RISC途径。

[1024] 实施方案621.如实施方案586至615中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。

[1025] 实施方案622.如实施方案586至621中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的5'-末端核苷。

[1026] 实施方案623.如实施方案586至621中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的3'-末端核苷。

[1027] 实施方案624.如实施方案586至621中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的内部核苷。

[1028] 实施方案625.如实施方案586至624中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中相对于未缀合寡核苷酸化合物,缀合物基团增加了肝细胞对缀合寡核苷酸化合物的摄取。

[1029] 实施方案626.如实施方案586至624中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中相对于未缀合寡核苷酸化合物,缀合物基团增加了肝脏细胞对缀合寡核苷酸化合物的摄取。

[1030] 实施方案627.如实施方案586至626中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中相对于未缀合寡核苷酸化合物,缀合物基团增加了缀合寡核苷酸化合物在肝脏中的积累。

[1031] 实施方案628.如实施方案586至627中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中相对于未缀合寡核苷酸化合物,缀合物基团减少了缀合寡核苷酸化合物在肾中的积累。

[1032] 实施方案629.如实施方案586至628所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含以下的糖基序:

[1033] 由2-8个连接的5'-区核苷组成的5'-区,其中至少两个5'-区核苷为修饰核苷并且其中最3'的5'-区核苷为修饰核苷;

[1034] 由2-8个连接的3'-区核苷组成的3'-区,其中至少两个3'-区核苷为修饰核苷并且其中最5'的3'-区核苷为修饰核苷;以及

[1035] 由5-10个连接的中心区核苷组成的在所述5'-区与所述3'-区之间的中心区,每个所述中心区核苷独立地选自以下:修饰核苷和未修饰的脱氧核苷,其中最5'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷并且最3'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[1036] 实施方案630.如实施方案629所述的缀合寡核苷酸化合物,其中5'-区由2个连接的5'-区核苷组成。

[1037] 实施方案631.如实施方案629所述的缀合寡核苷酸化合物,其中5'-区由3个连接的5'-区核苷组成。

[1038] 实施方案632.如实施方案629所述的缀合寡核苷酸化合物,其中5'-区由4个连接的5'-区核苷组成。

[1039] 实施方案633.如实施方案629所述的缀合寡核苷酸化合物,其中5'-区由5个连接的5'-区核苷组成。

[1040] 实施方案634.如实施方案629-633中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中3'-区由2个连接的3'-区核苷组成。

[1041] 实施方案635.如实施方案629-633中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中3'-区由3个连接的3'-区核苷组成。

[1042] 实施方案636.如实施方案629-633中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中3'-区由4个连接的3'-区核苷组成。

[1043] 实施方案637.如实施方案629-633中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中3'-区由5个连接的3'-区核苷组成。

[1044] 实施方案638.如实施方案629-633中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中中心区由5个连接的中心区核苷组成。

[1045] 实施方案639.如实施方案629-633中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中中心区由6个连接的中心区核苷组成。

[1046] 实施方案640.如实施方案629-633中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中中心区由7个连接的中心区核苷组成。

[1047] 实施方案641.如实施方案629-633中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中中心区由8个连接的中心区核苷组成。

[1048] 实施方案642.如实施方案629-633中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中中心区由9个连接的中心区核苷组成。

[1049] 实施方案643.如实施方案629-633中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中中心区由10个连接的中心区核苷组成。

[1050] 实施方案644.如实施方案629-644中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸由14至26个连接核苷组成。

[1051] 实施方案645.如实施方案629-644中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸由15至25个连接核苷组成。

[1052] 实施方案646.如实施方案629-644中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸由16至20个连接核苷组成。

[1053] 实施方案647.如实施方案629-644中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个修饰核苷独立地包含2'-取代的糖部分或双环糖部分。

[1054] 实施方案648.如实施方案647所述的缀合寡核苷酸化合物,其中至少一个修饰核苷包含2'-取代的糖部分。

[1055] 实施方案649.如实施方案648所述的缀合寡核苷酸化合物,其中包含2'-取代的糖

部分的每个修饰核苷包含独立地选自以下的2'取代基:卤素、任选取代的烯丙基、任选取代的氨基、叠氮基、任选取代的SH、CN、OCN、CF_3、OCF_3、O、S或N(Rm)-烷基;O、S或N(Rm)-烯基;O、S或N(Rm)-炔基;任选取代的O-亚烷基-O-烷基、任选取代的炔基、任选取代的烷芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的O-烷芳基、任选取代的O-芳烷基、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O-(CH_2)_2-O-N(Rm)(Rn)$或$O-CH_2-C(=O)-N(Rm)(Rn)$,其中每个Rm和Rn独立地为H、氨基保护基或取代或未取代的C_1-C_{10}烷基;

[1056] 其中每个任选取代的基团被独立地选自以下的取代基任选取代:羟基、氨基、烷氧基、羧基、苯甲基、苯基、硝基(NO_2)、巯基、硫代烷氧基(S-烷基)、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。

[1057] 实施方案650.如实施方案648所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个2'取代基独立地选自以下:卤素、OCH_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CH_3、$O(CH_2)_2F$、OCH_2CHF_2、OCH_2CF_3、$OCH_2-CH=CH_2$、$O(CH_2)_2-OCH_3$、$O(CH_2)_2-SCH_3$、$O(CH_2)_2-OCF_3$、$O(CH_2)_3-N(R_1)(R_2)$、$O(CH_2)_2-ON(R_1)(R_2)$、$O(CH_2)_2-O(CH_2)_2-N(R_1)(R_2)$、$OCH_2C(=O)-N(R_1)(R_2)$、$OCH_2C(=O)-N(R_3)-(CH_2)_2-N(R_1)(R_2)$以及$O(CH_2)_2-N(R_3)-C(=NR_4)[N(R_1)(R_2)]$;其中$R_1$、$R_2$、$R_3$和$R_4$各自独立地为H或$C_1-C_6$烷基。

[1058] 实施方案651.如实施方案648所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个2'取代基独立地选自以下:卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、$OCH_2-CH=CH_2$、$O(CH_2)_2-OCH_3$(MOE)、$O(CH_2)_2-O(CH_2)_2-N(CH_3)_2$、$OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$、$OCH_2C(=O)-N(H)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$以及$OCH_2-N(H)-C(=NH)NH_2$。

[1059] 实施方案652.如实施方案648所述的缀合寡核苷酸化合物,其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-MOE糖部分。

[1060] 实施方案653.如实施方案648所述的缀合寡核苷酸化合物,其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-OMe糖部分。

[1061] 实施方案654.如实施方案648所述的缀合寡核苷酸化合物,其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-F糖部分。

[1062] 实施方案655.如实施方案629-644中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少一个修饰核苷,所述修饰核苷包含糖替代物。

[1063] 实施方案656.如实施方案655所述的缀合寡核苷酸化合物,其中修饰核苷包含F-HNA糖部分。

[1064] 实施方案657.如实施方案655所述的缀合寡核苷酸化合物,其中修饰核苷包含HNA糖部分。

[1065] 实施方案658.如实施方案629-657中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少一个修饰核苷,所述修饰核苷包含双环糖部分。

[1066] 实施方案659.如实施方案658所述的缀合寡核苷酸化合物,其中双环糖部分为cEt糖部分。

[1067] 实施方案660.如实施方案658所述的缀合寡核苷酸化合物,其中双环糖部分为LNA糖部分。

[1068] 实施方案661.如实施方案585至660中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷间键联。

[1069] 实施方案662.如实施方案661所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸的

每个核苷间键联为修饰的核苷间键联。

[1070] 实施方案663.如实施方案661所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少一个修饰键联和至少一个未修饰的磷酸二酯核苷间键联。

[1071] 实施方案664.如实施方案661至663中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中至少一个修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[1072] 实施方案665.如实施方案661至663中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中每个修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[1073] 实施方案666.如实施方案661至662中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少2个磷酸二酯核苷间键联。

[1074] 实施方案667.如实施方案661至662中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少3个磷酸二酯核苷间键联。

[1075] 实施方案668.如实施方案661至662中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少4个磷酸二酯核苷间键联。

[1076] 实施方案669.如实施方案661至662中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少5个磷酸二酯核苷间键联。

[1077] 实施方案670.如实施方案661至662中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少6个磷酸二酯核苷间键联。

[1078] 实施方案671.如实施方案661至662中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少7个磷酸二酯核苷间键联。

[1079] 实施方案672.如实施方案661至662中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少8个磷酸二酯核苷间键联。

[1080] 实施方案673.如实施方案661至662中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少9个磷酸二酯核苷间键联。

[1081] 实施方案674.如实施方案661至662中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少10个磷酸二酯核苷间键联。

[1082] 实施方案675.如实施方案661或663至674中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含少于16个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1083] 实施方案676.如实施方案661或663至674中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含少于15个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1084] 实施方案677.如实施方案661或663至674中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含少于14个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1085] 实施方案678.如实施方案661或663至674中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含少于13个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1086] 实施方案679.如实施方案661或663至674中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含少于12个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1087] 实施方案680.如实施方案661或663至674中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含少于11个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1088] 实施方案681.如实施方案661或663至674中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含少于10个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1089] 实施方案682.如实施方案661或663至674中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含少于9个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1090] 实施方案683.如实施方案661或663至674中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含少于8个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1091] 实施方案684.如实施方案661或663至674中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含少于7个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1092] 实施方案685.如实施方案661或663至674中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含少于6个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1093] 实施方案686.如实施方案585至685中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸的每个末端核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[1094] 实施方案687.如实施方案585至662或665至686中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中连接缀合寡核苷酸的两个脱氧核苷的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[1095] 实施方案688.如实施方案585至662或665至687中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中连接缀合寡核苷酸的两个修饰核苷的每个非末端核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[1096] 实施方案689.如实施方案585至662或665至688中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中作为修饰核苷的3’的缀合寡核苷酸的每个非末端核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[1097] 实施方案690.如实施方案585至662或665至689中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中作为脱氧核苷的3’的缀合寡核苷酸的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[1098] 实施方案691.如实施方案585至662或665至690中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸具有选自以下的化学基序：

[1099] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1100] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[1101] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[1102] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[1103] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1104] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[1105] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[1106] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[1107] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1108] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[1109] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[1110] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[1111] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1112] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[1113] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$；以及

[1114] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$;

[1115] 其中每个M独立地为修饰核苷,每个D为脱氧核苷;每个s为硫代磷酸酯核苷间键联,并且每个y为磷酸二酯核苷间键联或硫代磷酸酯核苷间键联,前提是至少一个y为磷酸二酯核苷间键联。

[1116] 实施方案692.如实施方案585至662或665至690中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有选自以下的化学基序:

[1117] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[1118] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[1119] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[1120] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1121] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[1122] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[1123] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[1124] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1125] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[1126] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[1127] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[1128] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1129] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[1130] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$;以及

[1131] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$;

[1132] 其中每个M独立地为修饰核苷,每个D为脱氧核苷;每个o为磷酸二酯核苷间键联,并且每个s为硫代磷酸酯核苷间键联。

[1133] 实施方案693.如实施方案691或692所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M独立地选自2'-MOE核苷和双环核苷。

[1134] 实施方案694.如实施方案693所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M独立地选自2'-MOE核苷、cEt核苷以及LNA核苷。

[1135] 实施方案695.如实施方案693或694所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M为2'-MOE核苷。

[1136] 实施方案696.如实施方案693或694所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M为cEt核苷。

[1137] 实施方案697.如实施方案693或694所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M为LNA核苷。

[1138] 实施方案698.如实施方案585至697中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少8个核碱基部分的核碱基序列。

[1139] 实施方案699.如实施方案585至697中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少10个核碱基部分的核碱基序列。

[1140] 实施方案700.如实施方案585至697中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少12个核碱基部分的核碱基序列。

[1141] 实施方案701.如实施方案585至697中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少14个核碱基部分的核碱基序列。

[1142] 实施方案702.如实施方案585至697中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少16个核碱基部分的核碱基序列。

[1143] 实施方案703.如实施方案585至697中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少18个核碱基部分的核碱基序列。

[1144] 实施方案704.如实施方案585至697中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸与靶核酸至少90%互补。

[1145] 实施方案705.如实施方案585至697中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸与靶核酸至少95%互补。

[1146] 实施方案706.如实施方案585至697中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸与靶核酸100%互补。

[1147] 实施方案707.如实施方案698至706中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中靶核酸为前体mRNA。

[1148] 实施方案708.如实施方案698至706中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中靶核酸为mRNA。

[1149] 实施方案709.如实施方案698至706中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中靶核酸为微小RNA。

[1150] 实施方案710.如实施方案698至709中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中靶核酸在肝脏中表达。

[1151] 实施方案711.如实施方案698至709中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中靶核酸在肝细胞中表达。

[1152] 实施方案712.如实施方案698至709中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中靶核酸编码选自以下的蛋白质:雄激素受体、载脂蛋白(a)、载脂蛋白B、载脂蛋白C-III、C-反应蛋白、eIF-4E、因子VII、因子XI、糖皮质激素受体、胰高血糖素受体、蛋白酪氨酸磷酸酶1B、STAT3以及甲状腺素运载蛋白。

[1153] 实施方案713.如实施方案698至709中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中靶核酸为病毒核酸。

[1154] 实施方案714.如实施方案713所述的缀合寡核苷酸化合物,其中病毒核酸在肝脏中表达。

[1155] 实施方案715.如实施方案714所述的缀合寡核苷酸化合物,其中靶核酸为乙型肝炎病毒核酸。

[1156] 实施方案716.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:17、18、19、20、21、22、23或24中的任一个的核碱基序列。

[1157] 实施方案717.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:25、26、27、28、29或30中的任一个的核碱基序列。

[1158] 实施方案718.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:31的核碱基序列。

[1159] 实施方案719.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀

合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:32的核碱基序列。

[1160] 实施方案720.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:33的核碱基序列。

[1161] 实施方案721.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:34的核碱基序列。

[1162] 实施方案722.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:35、36、37、38、39、40、41、42或43中的任一个的核碱基序列。

[1163] 实施方案723.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:44、45、46、47或48的核碱基序列。

[1164] 实施方案724.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:49、50、51、52、53、54、55、56、57、58或59中的任一个的核碱基序列。

[1165] 实施方案725.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:60、61、62、63、64、65、66或67中的任一个的核碱基序列。

[1166] 实施方案726.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:69、70、71或72中的任一个的核碱基序列。

[1167] 实施方案727.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:73的核碱基序列。

[1168] 实施方案728.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:74、75、76、77、78、79、80或81中的任一个的核碱基序列。

[1169] 实施方案729.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:68的核碱基序列。

[1170] 实施方案730.如实施方案585至708中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:82-103中的任一个的核碱基序列。

[1171] 实施方案731.如实施方案585至731中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸为反义寡核苷酸。

[1172] 实施方案732.一种减小细胞中靶核酸的量或活性的方法,其包括使细胞与如实施方案493至731中任一个所述的化合物或缀合反义化合物接触。

[1173] 实施方案733.如实施方案732所述的方法,其中细胞为肝脏细胞。

[1174] 实施方案734.如实施方案732所述的方法,其中细胞为肝细胞。

[1175] 实施方案735.如实施方案732至734中任一个所述的方法,其中细胞在体外。

[1176] 实施方案736.如实施方案732至734中任一个所述的方法,其中细胞在动物中。

[1177] 实施方案737.如实施方案736所述的方法,其中动物为小鼠。

[1178] 实施方案738.如实施方案736所述的方法,其中动物为人。

[1179] 实施方案739.一种药物组合物,其包含根据实施方案493至731中任一个所述的化合物或缀合寡核苷酸和药学上可接受的载体或稀释剂。

[1180] 实施方案740.如实施方案739所述的药物组合物,其中药学上可接受的载体或稀释剂选自无菌水和无菌盐水。

[1181] 实施方案741.一种治疗动物的疾病或病状的方法,其包括向动物施用如实施方案

739或740所述的药物组合物并且由此治疗动物的疾病或病状。

[1182] 实施方案742.如实施方案741所述的方法,其中动物为小鼠。

[1183] 实施方案743.如实施方案741所述的方法,其中动物为人。

[1184] 实施方案744.如实施方案741至743中任一个所述的方法,其中疾病或病状为肝脏疾病或病状。

[1185] 实施方案745.如实施方案741至743中任一个所述的方法,其中施用为肠胃外的。

[1186] 实施方案746.如实施方案745所述的方法,其中施用为通过皮下注射。

[1187] 实施方案747.如实施方案745所述的方法,其中施用为通过静脉内注射。

[1188] 实施方案748.如实施方案745所述的方法,其中施用为通过肌肉内注射。

[1189] 实施方案749.如实施方案741至748中任一个所述的方法,其中以1-10mg/kg的剂量提供缀合寡核苷酸。

[1190] 实施方案750.如实施方案741至748中任一个所述的方法,其中以小于1mg/kg的剂量提供缀合寡核苷酸。

[1191] 实施方案751.如实施方案741至748中任一个所述的方法,其中以大于10mg/kg的剂量提供缀合寡核苷酸。

[1192] 实施方案752.如实施方案741至751中任一个所述的方法,其中提供缀合寡核苷酸持续至少2个月的给药期。

[1193] 实施方案753.如实施方案741至751中任一个所述的方法,其中提供缀合寡核苷酸持续至少4个月的给药期。

[1194] 实施方案754.如实施方案741至751中任一个所述的方法,其中提供缀合寡核苷酸持续至少6个月的给药期。

[1195] 实施方案755.如实施方案741至751中任一个所述的方法,其中以约每周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1196] 实施方案756.如实施方案741至751中任一个所述的方法,其中以约每两周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1197] 实施方案757.如实施方案741至751中任一个所述的方法,其中以约每三周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1198] 实施方案758.如实施方案741至751中任一个所述的方法,其中以每四周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1199] 实施方案759.如实施方案741至751中任一个所述的方法,其中以每五周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1200] 实施方案760.如实施方案741至751中任一个所述的方法,其中以每六周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1201] 实施方案761.如实施方案741至751中任一个所述的方法,其中以每七周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1202] 实施方案762.如实施方案741至751中任一个所述的方法,其中以每八周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1203] 实施方案763.一种缀合反义化合物,其包含:包含12-30个连接核苷的反义寡核苷酸和缀合物基团,其中缀合物基团包含至少一个细胞靶向部分。

[1204] 实施方案764.一种减小细胞中载脂蛋白C-III蛋白的活性或量的方法,其包括使细胞与如实施方案493至731中任一个所述的至少一种缀合反义化合物接触;并且由此减小细胞中载脂蛋白C-III蛋白的活性或量。

[1205] 实施方案765.一种减少总胆固醇的方法,其包括使细胞与如实施方案493至731中任一个所述的至少一种化合物接触;并且由此减少总胆固醇。

[1206] 实施方案766.一种减少甘油三酯的方法,其包括使细胞与如实施方案493至731中任一个所述的至少一种化合物接触;并且由此减少甘油三酯。

[1207] 实施方案767.一种降低LDL的方法,其包括使细胞与如实施方案493至731中任一个所述的至少一种化合物接触;并且由此降低LDL。

[1208] 实施方案768.一种增加HDL的方法,其包括使细胞与如实施方案493至731中任一个所述的至少一种化合物接触;并且由此增加HDL。

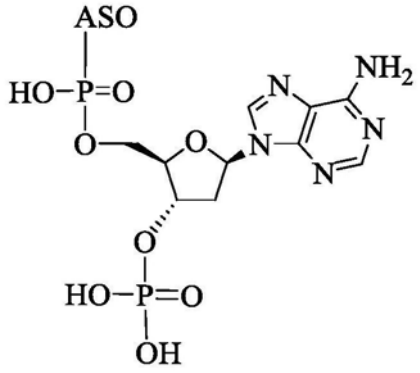
[1209] 实施方案769.如实施方案764至768中任一个所述的方法,其中细胞在体外。

[1210] 实施方案770.如实施方案764至768中任一个所述的方法,其中细胞在动物中。

[1211] 实施方案771.如实施方案764至768中任一个所述的方法,其中动物为人。

[1212] 实施方案772.如实施方案1-771中任一个所述的化合物或缀合寡核苷酸或其前药。

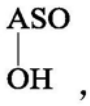
[1213] 实施方案773.一种反义化合物的前药,其包含以下结构:

[1214] 

,

[1215] 其中ASO表示如实施方案1-771中任一个所述的反义寡核苷酸。

[1216] 实施方案774.一种包含所述结构的反义化合物的前药,其中前药的一种或多种代谢物具有以下结构:

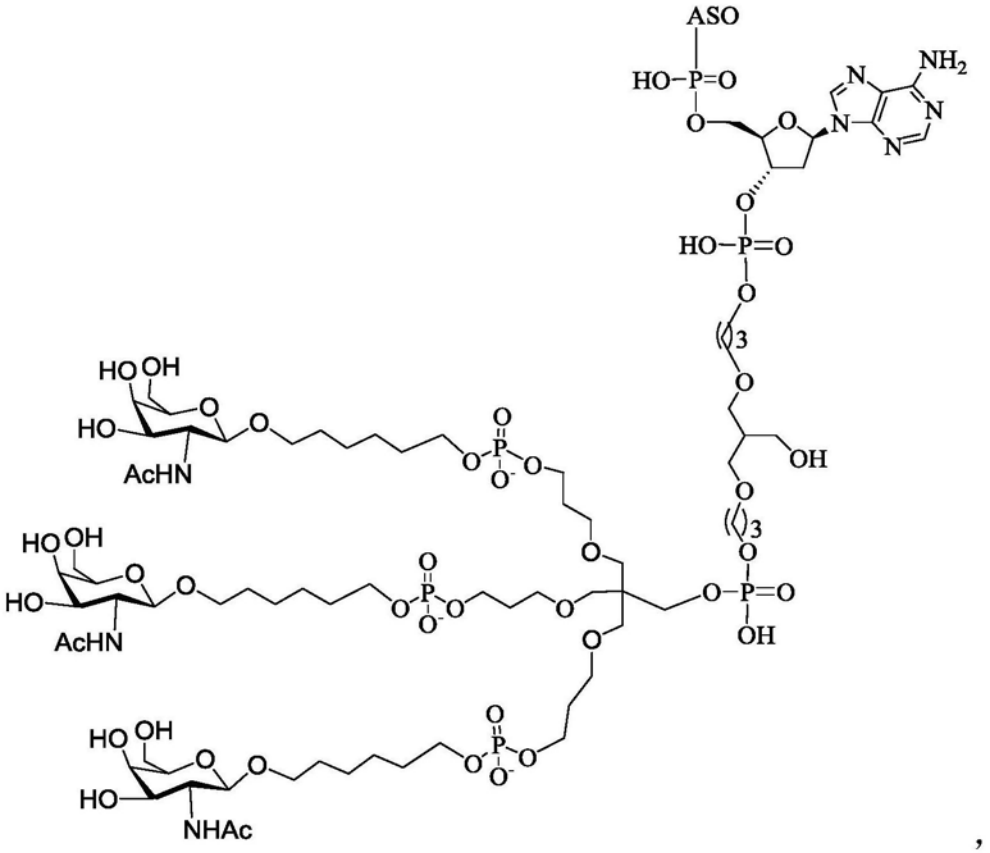
[1217] 

,

[1218] 并且其中ASO表示如实施方案1-771中任一个所述的反义寡核苷酸。

[1219] 实施方案775.一种反义化合物的前药,其中前药的一种或多种代谢物包含如实施方案1-771中任一个所述的反义寡核苷酸。

[1220] 实施方案776.一种前药,其包含:

[1221] 

[1222] 其中ASO表示如权利要求1至731中任一项所述的反义寡核苷酸。

[1223] 实施方案777.一种制造如实施方案1-771中任一个所述的反义寡核苷酸的方法。

[1224] 实施方案778.一种制备如实施方案1-771中任一个所述的反义寡核苷酸的方法。

[1225] 实施方案779.一种缀合物化合物,其包含至少一个磷连接基团或中性连接基团和一个或多个配体。

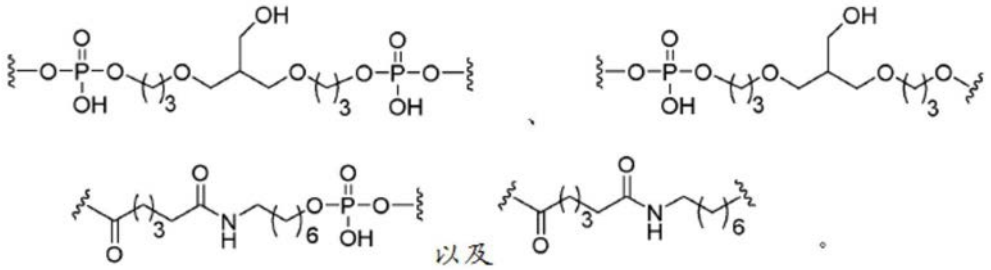
[1226] 实施方案780.如实施方案779所述的缀合物化合物,其包含两个或更多个配体。

[1227] 实施方案781.如实施方案779所述的缀合物化合物,其包含三个配体。

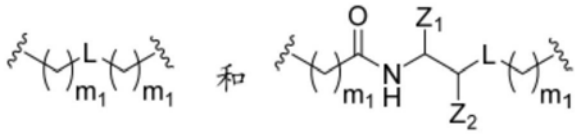
[1228] 实施方案782.如实施方案779至781中任一个所述的缀合物化合物,其中配体选自以下:多糖、修饰的多糖、甘露糖、半乳糖、甘露糖衍生物、半乳糖衍生物、D-吡喃甘露糖、L-吡喃甘露糖、D-阿拉伯糖、L-半乳糖、D-呋喃木糖、L-呋喃木糖、D-葡萄糖、L-葡萄糖、D-半乳糖、L-半乳糖、α-D-呋喃甘露糖、β-D-呋喃甘露糖、α-D-吡喃甘露糖、β-D-吡喃甘露糖、α-D-吡喃葡萄糖、β-D-吡喃葡萄糖、α-D-呋喃葡萄糖、β-D-呋喃葡萄糖、α-D-呋喃果糖、α-D-吡喃果糖、α-D-吡喃半乳糖、β-D-吡喃半乳糖、α-D-呋喃半乳糖、β-D-呋喃半乳糖、葡糖胺、唾液酸、α-D-半乳糖胺、N-乙酰基半乳糖胺、2-氨基-3-O-[(R)-1-羧乙基]-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖、2-脱氧-2-甲基氨基-L-吡喃葡萄糖、4,6-二脱氧-4-甲酰胺基-2,3-二-O-甲基-D-吡喃甘露糖、2-脱氧-2-磺氨基-D-吡喃葡萄糖、N-乙醇酰基-α-神经氨酸、5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖、2,3,4-三-O-乙酰基-1-硫代-6-O-三苯甲基-α-D-吡喃葡萄糖苷甲酯、4-硫代-β-D-吡喃半乳糖、3,4,6,7-四-O-乙酰基-2-脱氧-1,5-二硫代-α-D-葡糖-庚吡喃糖苷乙酯、2,5-脱水-D-阿洛糖腈、核糖、D-核糖、D-4-硫代核糖、L-核糖、L-4-硫代核糖。

[1229] 实施方案783.如实施方案779至781中任一个所述的缀合物化合物,其中配体为N-乙酰基半乳糖胺。

[1230] 实施方案784.如实施方案779至783中任一个所述的缀合物化合物，其中缀合物基团包含选自以下的结构：

[1231] 

[1232] 实施方案785.如实施方案779至784中任一个所述的缀合物化合物，其中缀合物化合物具有系链，所述系链具有选自以下的结构：

[1233] 

[1234] 其中L为磷连接基团或中性连接基团；

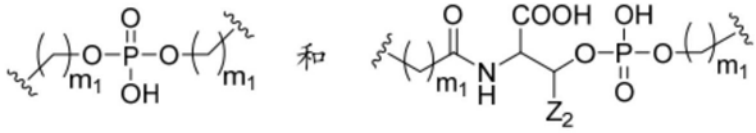
[1235] Z_1为C(=O)O-R_2；

[1236] Z_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；

[1237] R_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；并且

[1238] 每个m_1独立地为0至20，其中对于每个系链，至少一个m_1大于0。

[1239] 实施方案786.如实施方案785所述的缀合物化合物，其中系链具有选自以下的结构：

[1240] 

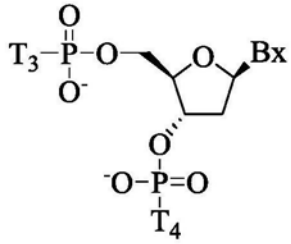
[1241] 其中Z_2为H或CH_3；并且

[1242] 每个m_1独立地为0至20，其中对于每个系链，至少一个m_1大于0。

[1243] 实施方案787.如实施方案779至786中任一个所述的缀合物化合物，其中缀合物化合物共价连接至寡核苷酸。

[1244] 实施方案788.一种低聚化合物，其包含寡核苷酸和至少一个缀合物基团，其中至少一个缀合物基团为如实施方案780至786中任一个所述的缀合物化合物。

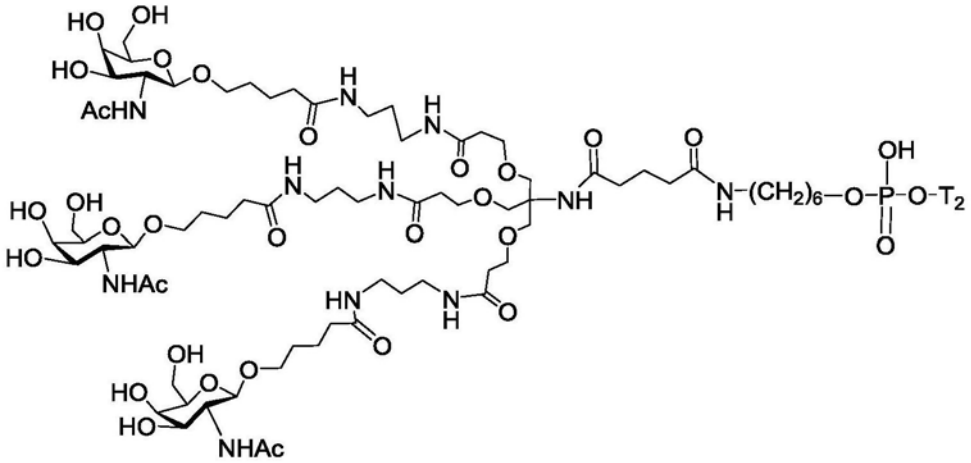
[1245] 实施方案789.一种化合物，其具有式(V)：

[1246] 

[1247] 其中T_3或T_4中的一个选自以下：$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a或$GalNAc_3$-11a；

[1248] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下:羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物;并且其中Bx为杂环碱基部分。

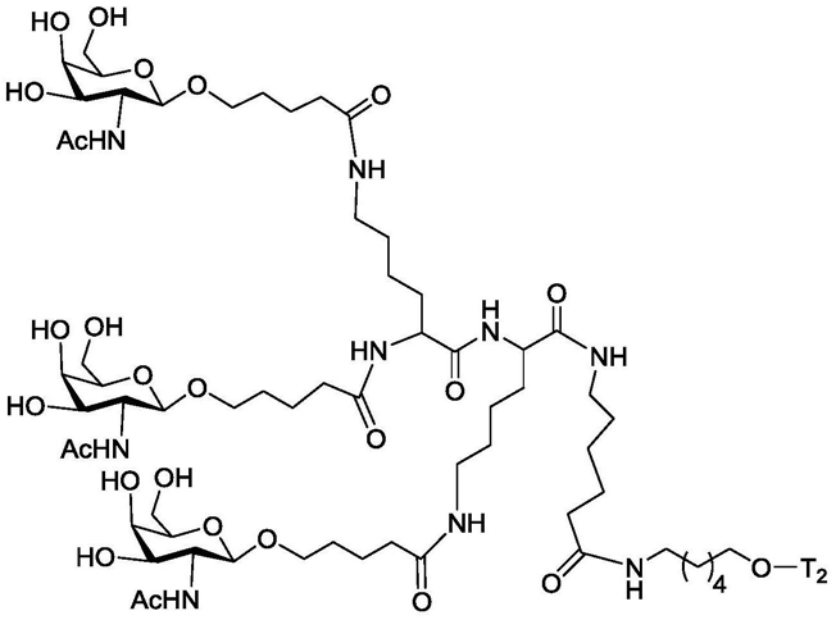
[1249] 实施方案790.一种化合物,其具有式(VIII):

[1250] 

[1251] 其中:

[1252] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

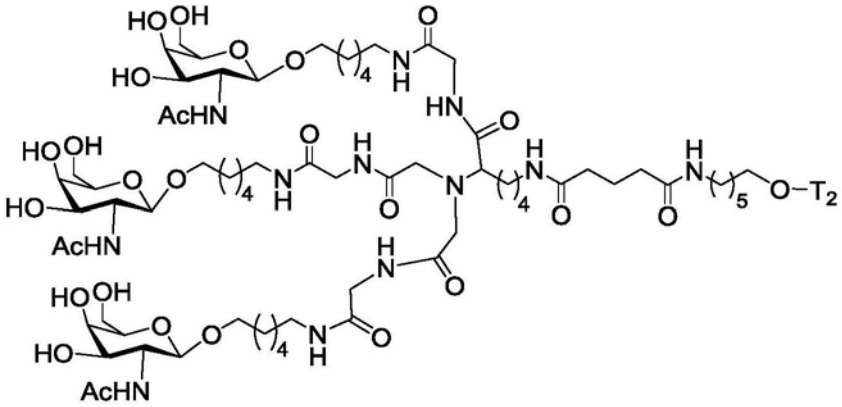
[1253] 实施方案791.一种化合物,其具有式(IX):

[1254] 

[1255] 其中:

[1256] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

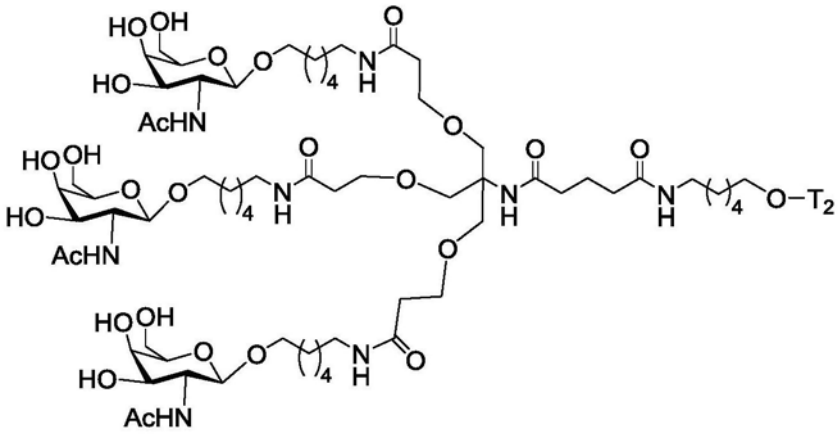
[1257] 实施方案792.一种化合物,其具有式(X):

[1258] 

[1259] 其中：

[1260] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

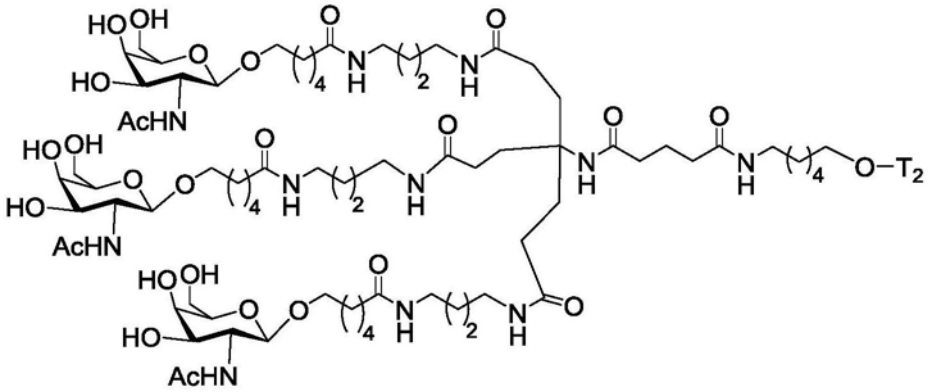
[1261] 实施方案793.一种化合物，其具有式(XI)：

[1262] 

[1263] 其中：

[1264] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

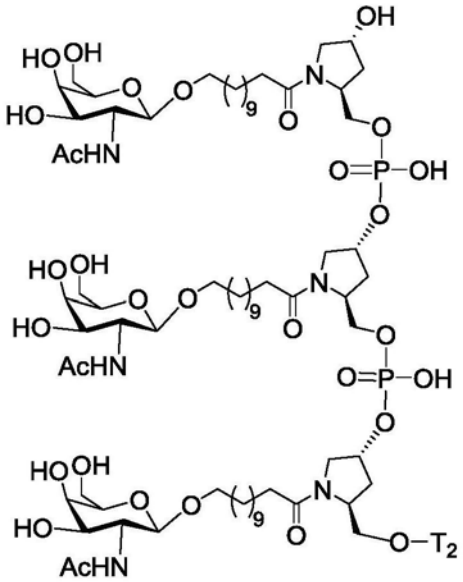
[1265] 实施方案794.一种化合物，其具有式(XII)：

[1266] 

[1267] 其中：

[1268] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

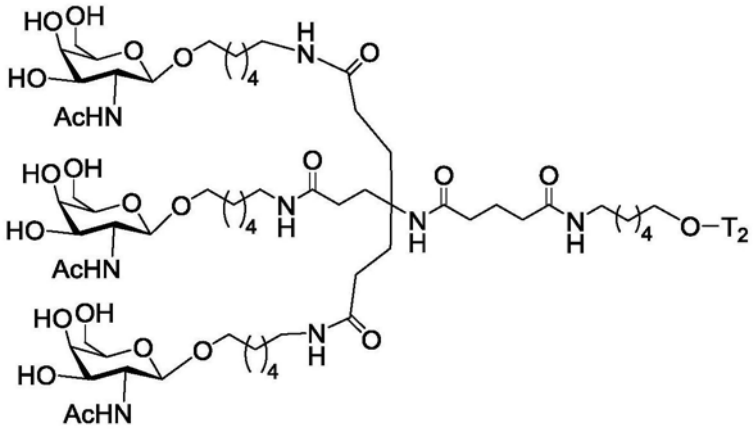
[1269] 实施方案795.一种化合物，其具有式(XIII)：

[1270] 

[1271] 其中：

[1272] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

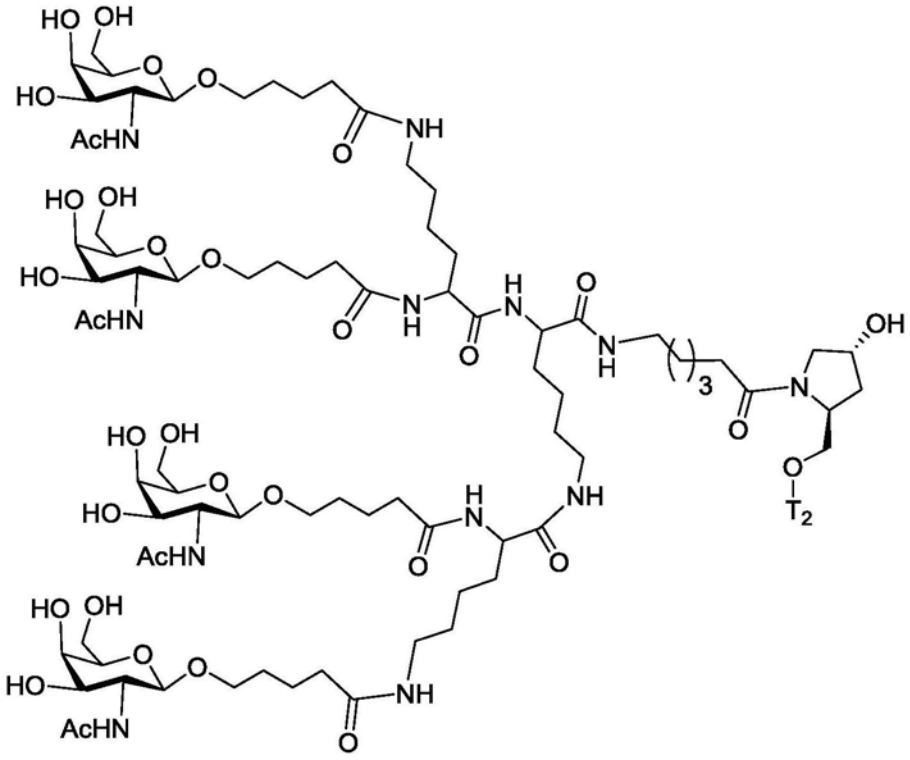
[1273] 实施方案796.一种化合物，其具有式(XIV)：

[1274] 

[1275] 其中：

[1276] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

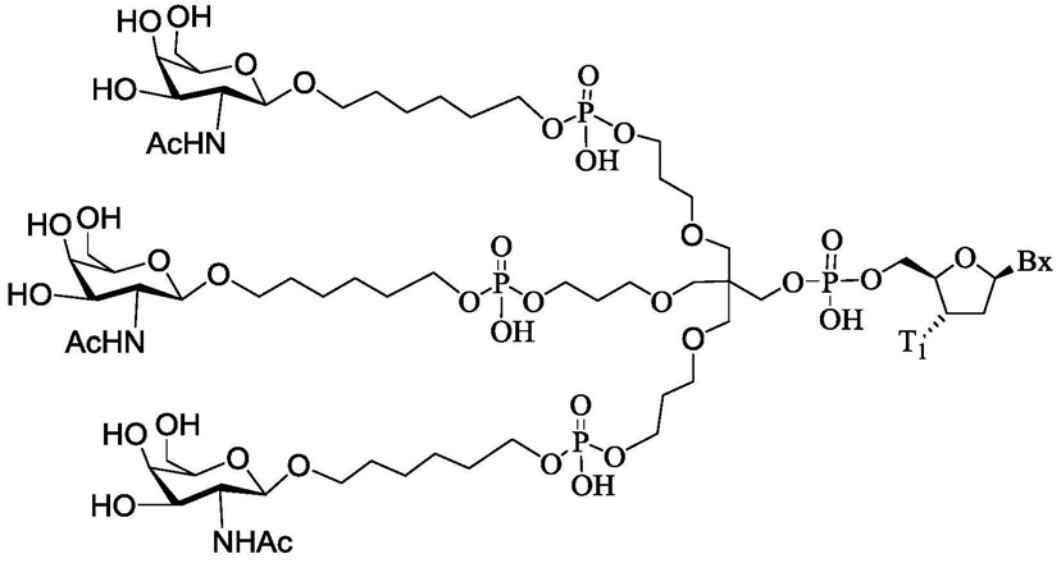
[1277] 实施方案797.一种化合物，其具有式(XV)：

[1278] 

[1279] 其中：

[1280] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[1281] 实施方案798.一种化合物，其具有式(I)：

[1282] 

(I)

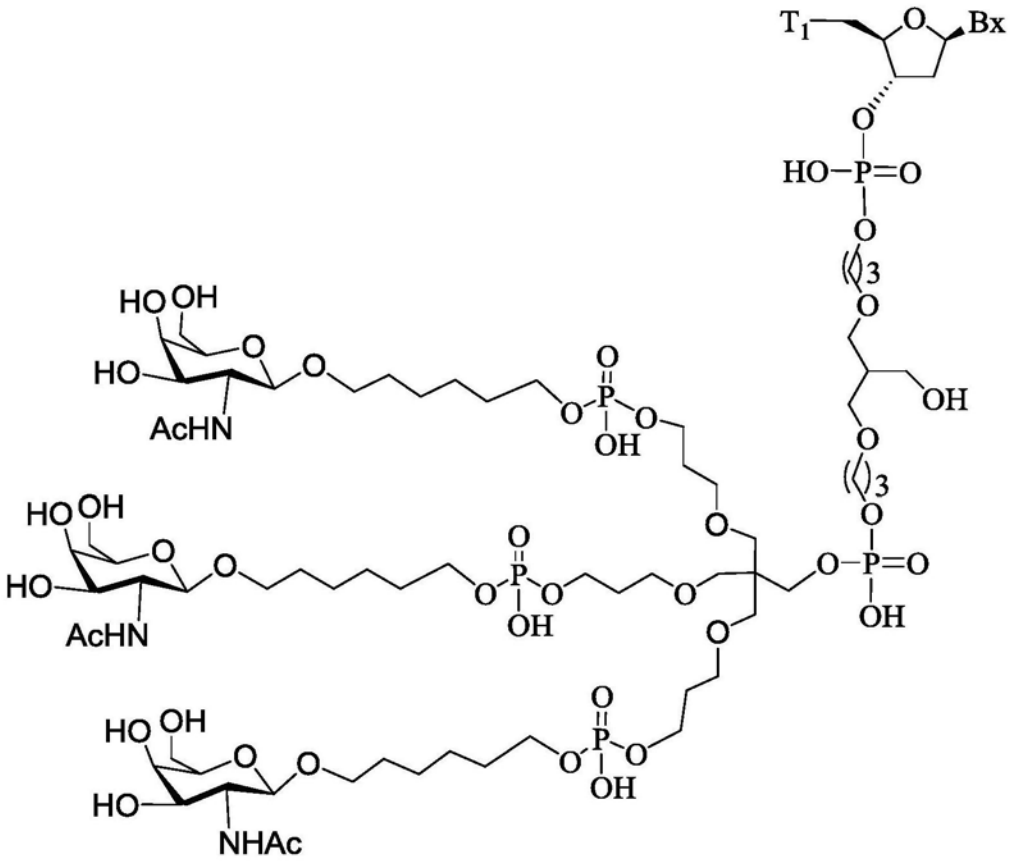
[1283] 其中：

[1284] Bx为杂环碱基部分；并且

[1285] T_1为羟基、氢、羟基保护基、磷部分或反应性磷基团。

[1286] 实施方案799.一种化合物，其具有式(II)：

[1287]



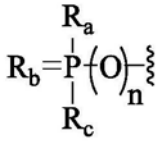
(II)

[1288] 其中：

[1289] Bx为杂环碱基部分；并且

[1290] T_1为羟基、氢、羟基保护基、磷部分或反应性磷基团。

[1291] 实施方案800.如实施方案798或799中任一个所述的化合物，其中磷部分具有下式：

[1292] 

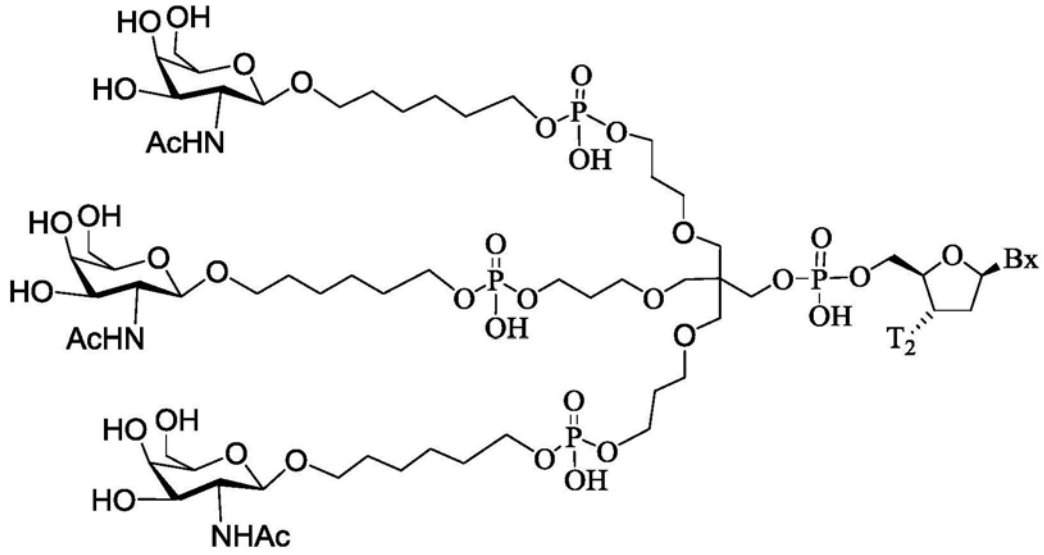
[1293] 其中：

[1294] n为0或1；

[1295] R_a和R_c各自独立地为OH、SH、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、氨基或取代的氨基；并且

[1296] R_b为O或S。

[1297] 实施方案801.一种低聚化合物，其包含寡核苷酸和至少一个缀合物基团，其中至少一个缀合物基团为式(III)的缀合物化合物：

[1298] 

(III)

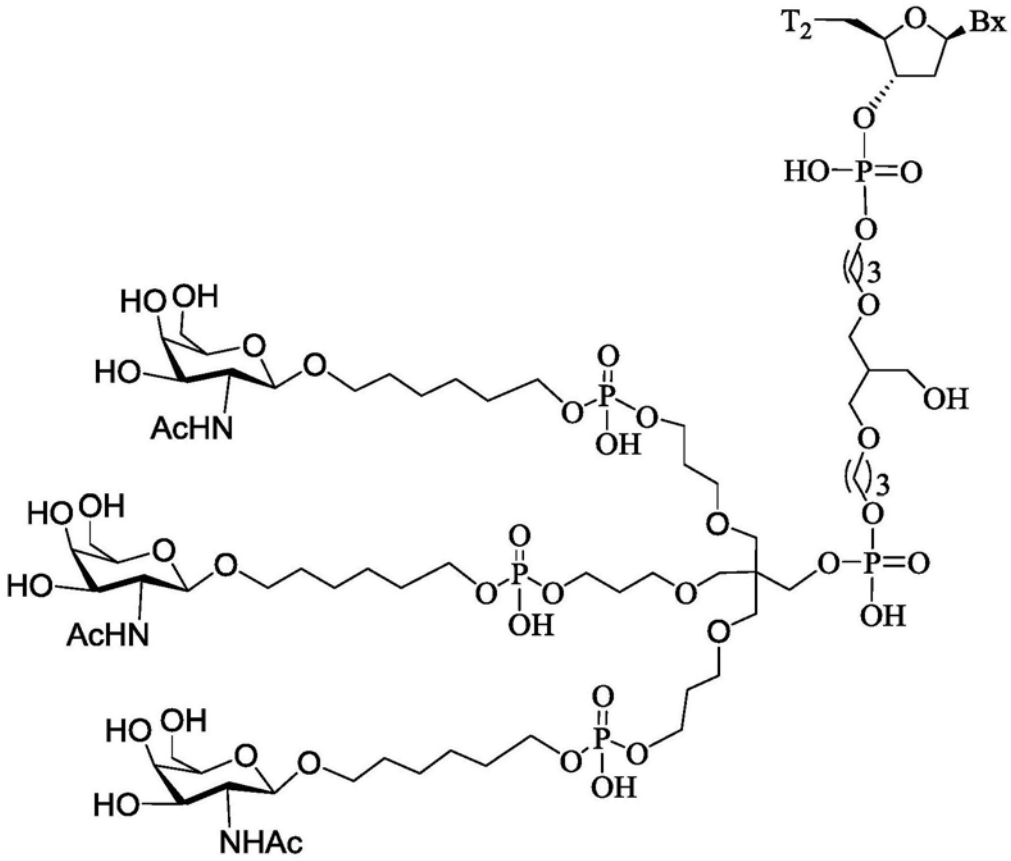
[1299] 其中；

[1300] Bx为杂环碱基部分；并且

[1301] T_2为连接至核苷、核苷酸、寡核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物的核苷间连接基团。

[1302] 实施方案802.一种低聚化合物，其包含寡核苷酸和至少一个缀合物基团，其中至少一个缀合物基团为式(IV)的缀合物化合物：

[1303]



(IV)

[1304] 其中：

[1305] Bx为杂环碱基部分；并且

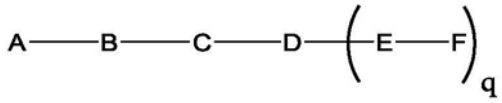
[1306] T_2为连接至核苷、核苷酸、寡核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物的核苷间连接基团。

[1307] 实施方案803.如实施方案798至802中任一个所述的化合物或低聚化合物，其中杂环碱基部分为嘧啶、取代的嘧啶、嘌呤或取代的嘌呤。

[1308] 实施方案804.如实施方案798至802中任一个所述的化合物或低聚化合物，其中Bx为尿嘧啶、胸腺嘧啶、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、腺嘌呤或鸟嘌呤。

[1309] 实施方案805.如实施方案798至802中任一个所述的化合物或低聚化合物，其中Bx为腺嘌呤。

[1310] 实施方案806.一种缀合反义化合物，其中化合物具有由下式表示的结构：

[1311] 

[1312] 其中：

[1313] A为反义寡核苷酸；

[1314] B为可裂解部分

[1315] C为缀合物接头

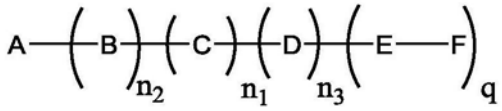
[1316] D为支链基团

[1317] 每个E为系链；

[1318] 每个F为配体；并且

[1319] q为1与5之间的整数。

[1320] 实施方案807.一种缀合反义化合物，其中化合物具有由下式表示的结构：

[1321] 

[1322] 其中：

[1323] A为反义寡核苷酸；

[1324] B为可裂解部分

[1325] C为缀合物接头

[1326] D为支链基团

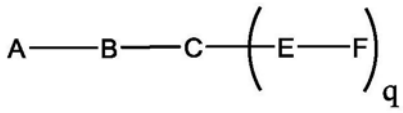
[1327] 每个E为系链；

[1328] 每个F为配体；

[1329] n_1为0或1；并且

[1330] q为1与5之间的整数。

[1331] 实施方案808.一种缀合反义化合物，其中化合物具有由下式表示的结构：

[1332] 

[1333] 其中

[1334] A为反义寡核苷酸；

[1335] B为可裂解部分；

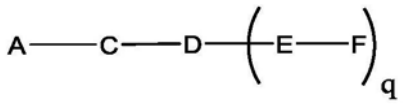
[1336] C为缀合物接头；

[1337] 每个E为系链；

[1338] 每个F为配体；并且

[1339] q为1与5之间的整数。

[1340] 实施方案809.一种缀合反义化合物，其中化合物具有由下式表示的结构：

[1341] 

[1342] 其中

[1343] A为反义寡核苷酸；

[1344] C为缀合物接头；

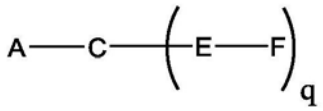
[1345] D为支链基团；

[1346] 每个E为系链；

[1347] 每个F为配体；并且

[1348] q为1与5之间的整数。

[1349] 实施方案810.一种缀合反义化合物，其中化合物具有由下式表示的结构：

[1350] 

[1351] 其中

[1352] A为反义寡核苷酸;

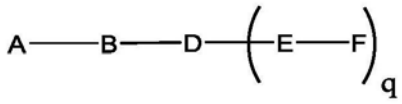
[1353] C为缀合物接头;

[1354] 每个E为系链;

[1355] 每个F为配体;并且

[1356] q为1与5之间的整数。

[1357] 实施方案811.一种缀合反义化合物,其中化合物具有由下式表示的结构:

[1358] 

[1359] 其中

[1360] A为反义寡核苷酸;

[1361] B为可裂解部分;

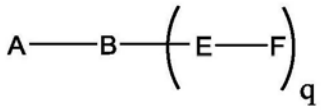
[1362] D为支链基团;

[1363] 每个E为系链;

[1364] 每个F为配体;并且

[1365] q为1与5之间的整数。

[1366] 实施方案812.一种缀合反义化合物,其中化合物具有由下式表示的结构:

[1367] 

[1368] 其中

[1369] A为反义寡核苷酸;

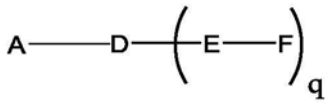
[1370] B为可裂解部分;

[1371] 每个E为系链;

[1372] 每个F为配体;并且

[1373] q为1与5之间的整数。

[1374] 实施方案813.一种缀合反义化合物,其中化合物具有由下式表示的结构:

[1375] 

[1376] 其中

[1377] A为反义寡核苷酸;

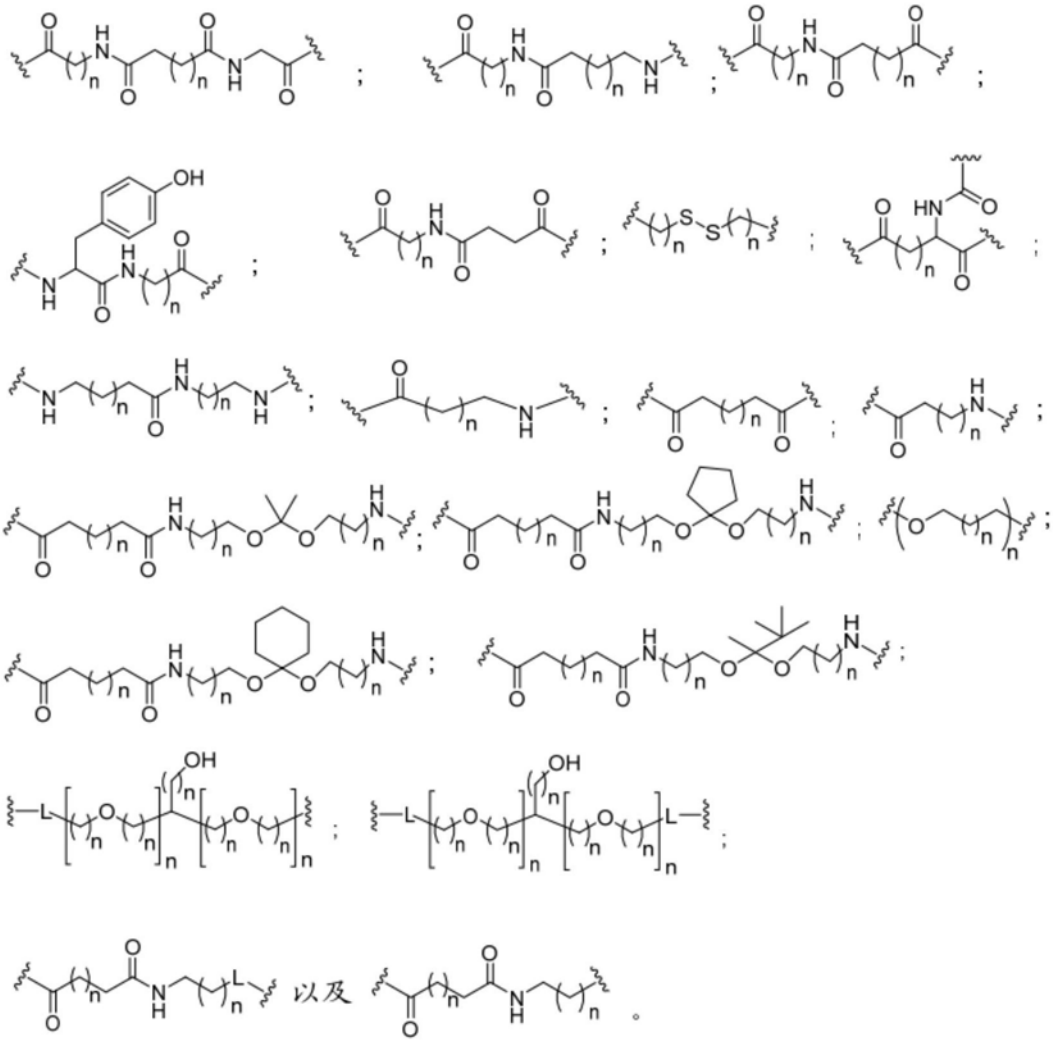
[1378] D为支链基团;

[1379] 每个E为系链;

[1380] 每个F为配体;并且

[1381] q为1与5之间的整数。

[1382] 实施方案814.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

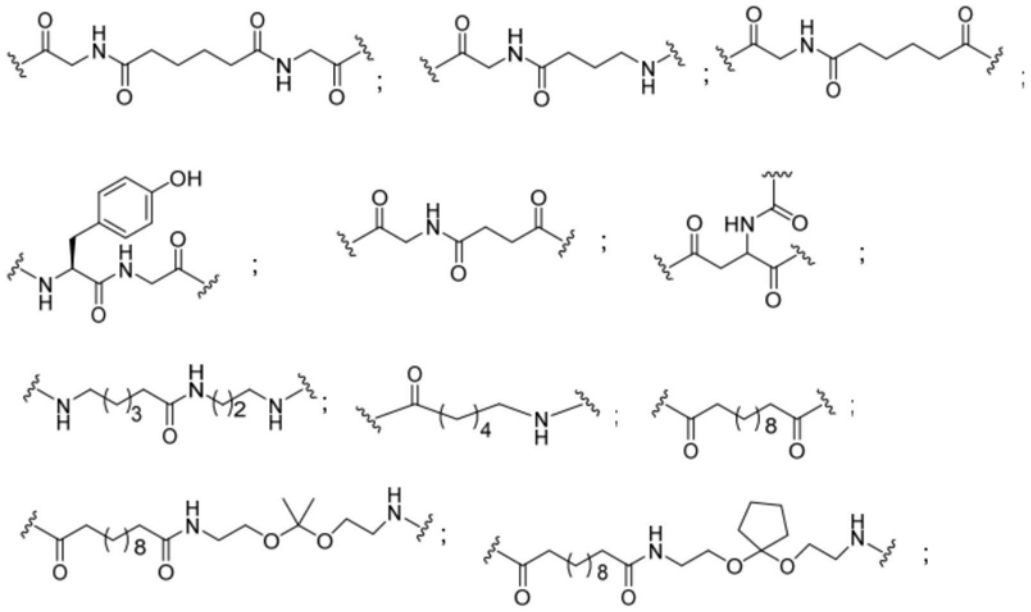


[1383]

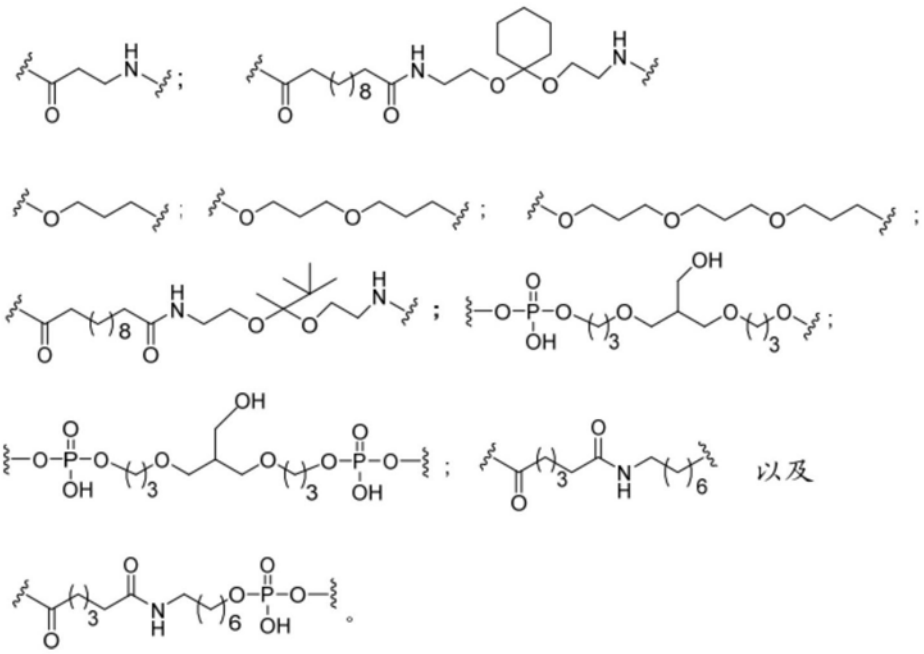
[1384] 其中每个L独立地为磷连接基团或中性连接基团；并且

[1385] 每个n独立地为1至20。

[1386] 实施方案815.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

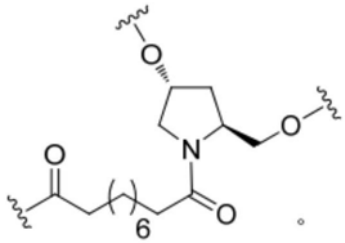


[1387]



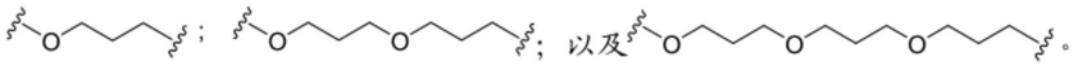
[1388] 实施方案816.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有以下结构：

[1389]

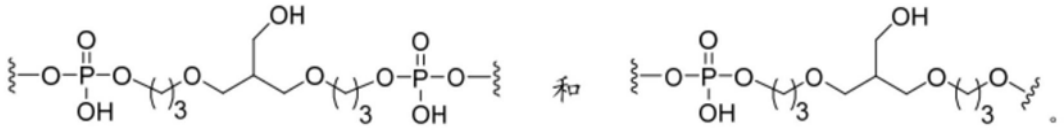


[1390] 实施方案817.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构之一：

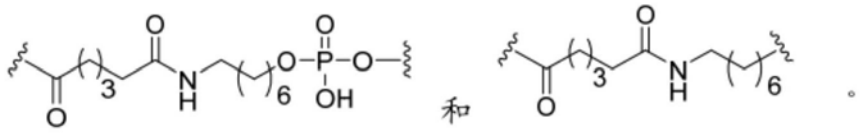
[1391]



[1392] 实施方案818.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构之一：

[1393] 

[1394] 实施方案819.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构之一：

[1395] 

[1396] 实施方案820.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含吡咯烷。

[1397] 实施方案821.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头不包含吡咯烷。

[1398] 实施方案822.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含PEG。

[1399] 实施方案823.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含酰胺。

[1400] 实施方案824.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头不包含酰胺。

[1401] 实施方案825.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含聚酰胺。

[1402] 实施方案826.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含胺。

[1403] 实施方案827.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含一个或多个二硫键。

[1404] 实施方案828.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含蛋白质结合部分。

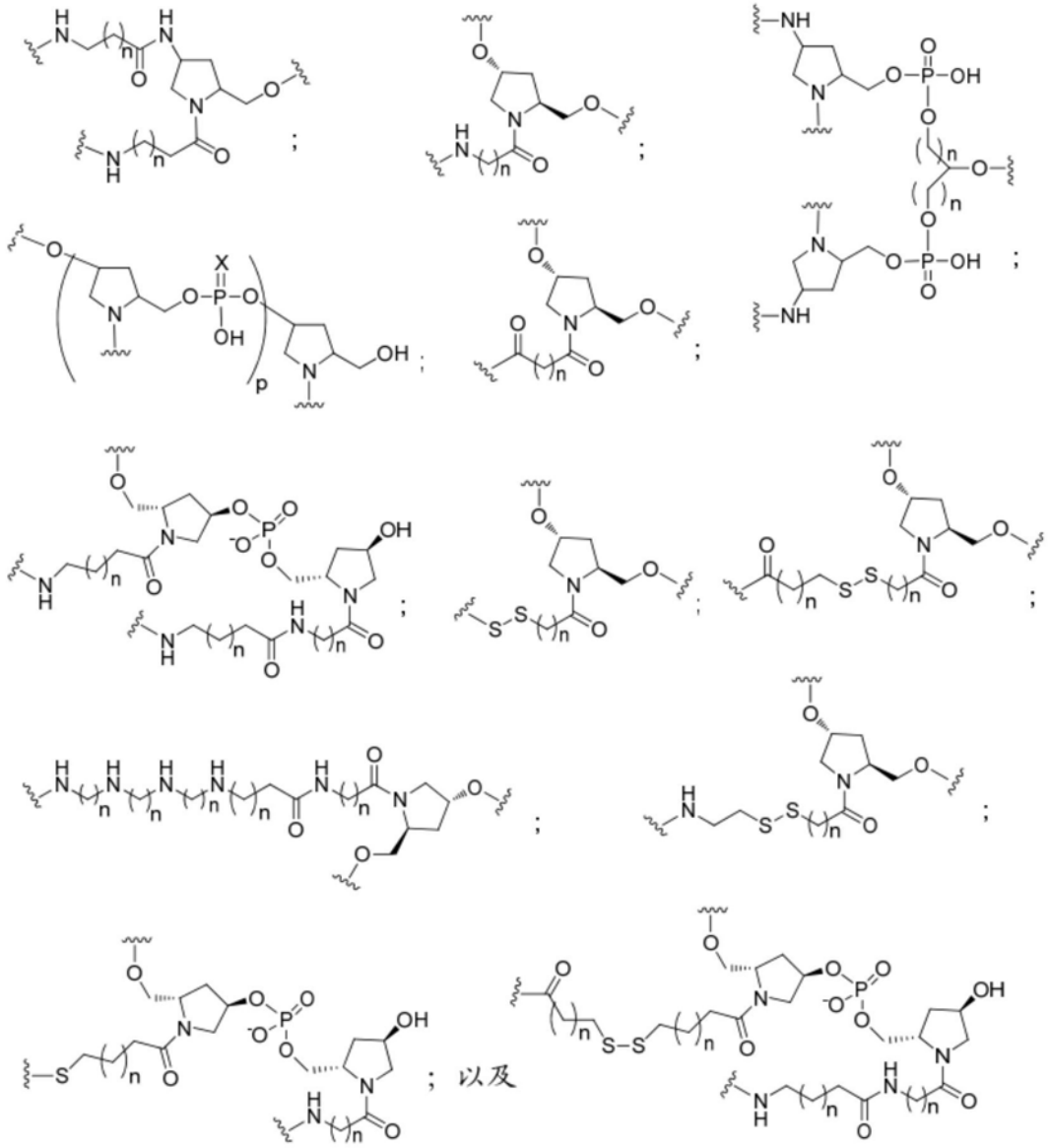
[1405] 实施方案829.如实施方案828所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分包含脂质。

[1406] 实施方案830.如实施方案829所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分选自以下：胆固醇、胆酸、金刚烷乙酸、1-芘丁酸、二氢睾酮、1,3-二-O(十六烷基)甘油、香叶基氧基己基、十六烷基甘油、冰片、甲醇、1,3-丙二醇、十七烷基、棕榈酸、肉豆蔻酸、O3-(油酰基)石胆酸、O3-(油酰基)胆烯酸、二甲氧基三苯甲基或吩噁嗪)、维生素(例如，叶酸、维生素A、维生素E、生物素、吡哆醛)、肽、碳水化合物(例如，单糖、二糖、三糖、四糖、寡糖、多糖)、溶内体组分、类固醇(例如，熊果醇、龙舌兰皂苷配基、薯蓣皂苷配基)、萜烯(例如，三萜烯，例如萨洒皂草配基、无羁萜、表无羁萜醇衍生的石胆酸)或阳离子脂质。

[1407] 实施方案831.如实施方案828至830中任一个所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分为C16至C22长链饱和或不饱和的脂肪酸、胆固醇、胆酸、维生素E、金刚烷或1-五氟

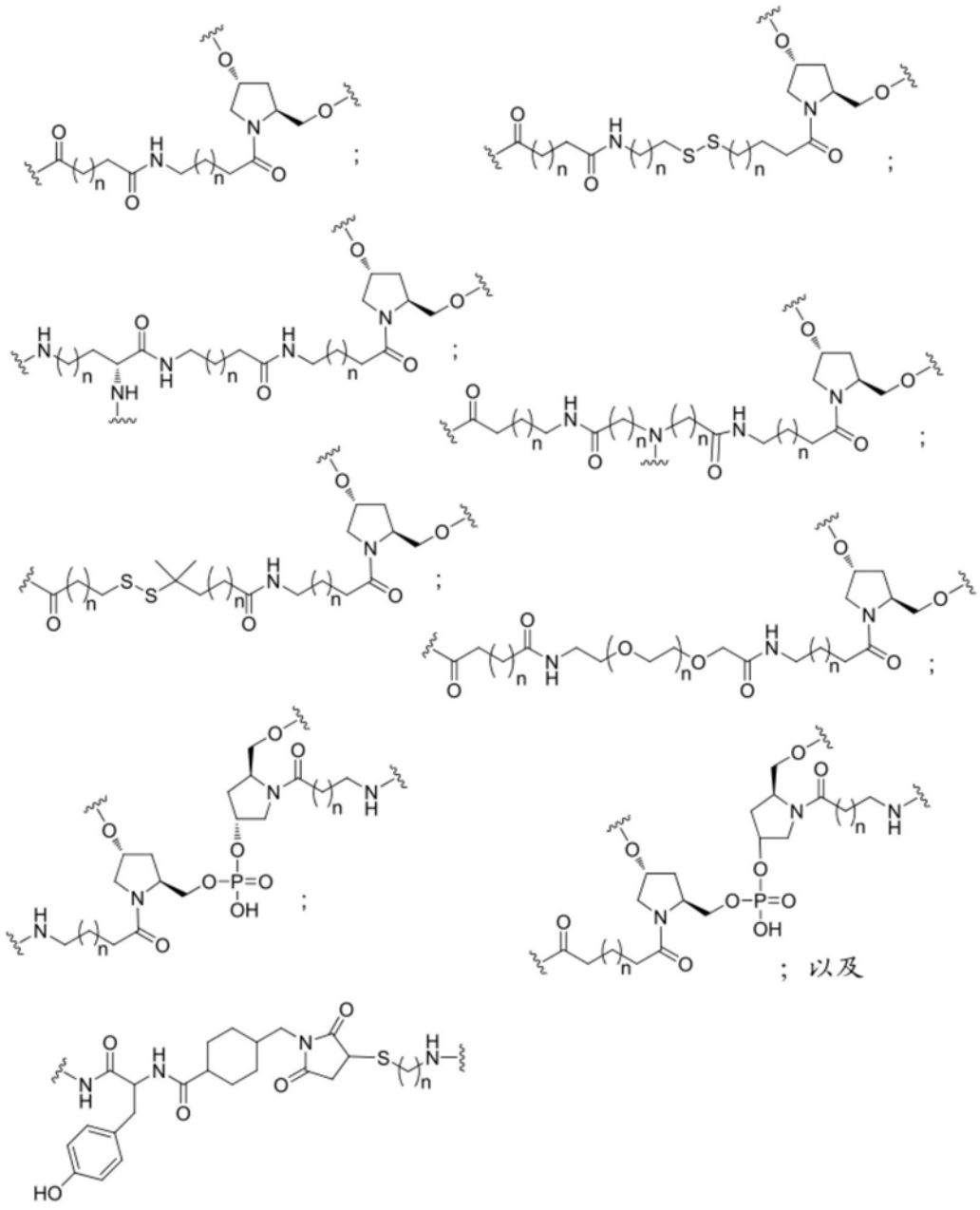
丙基。

[1408] 实施方案832.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

[1409] 

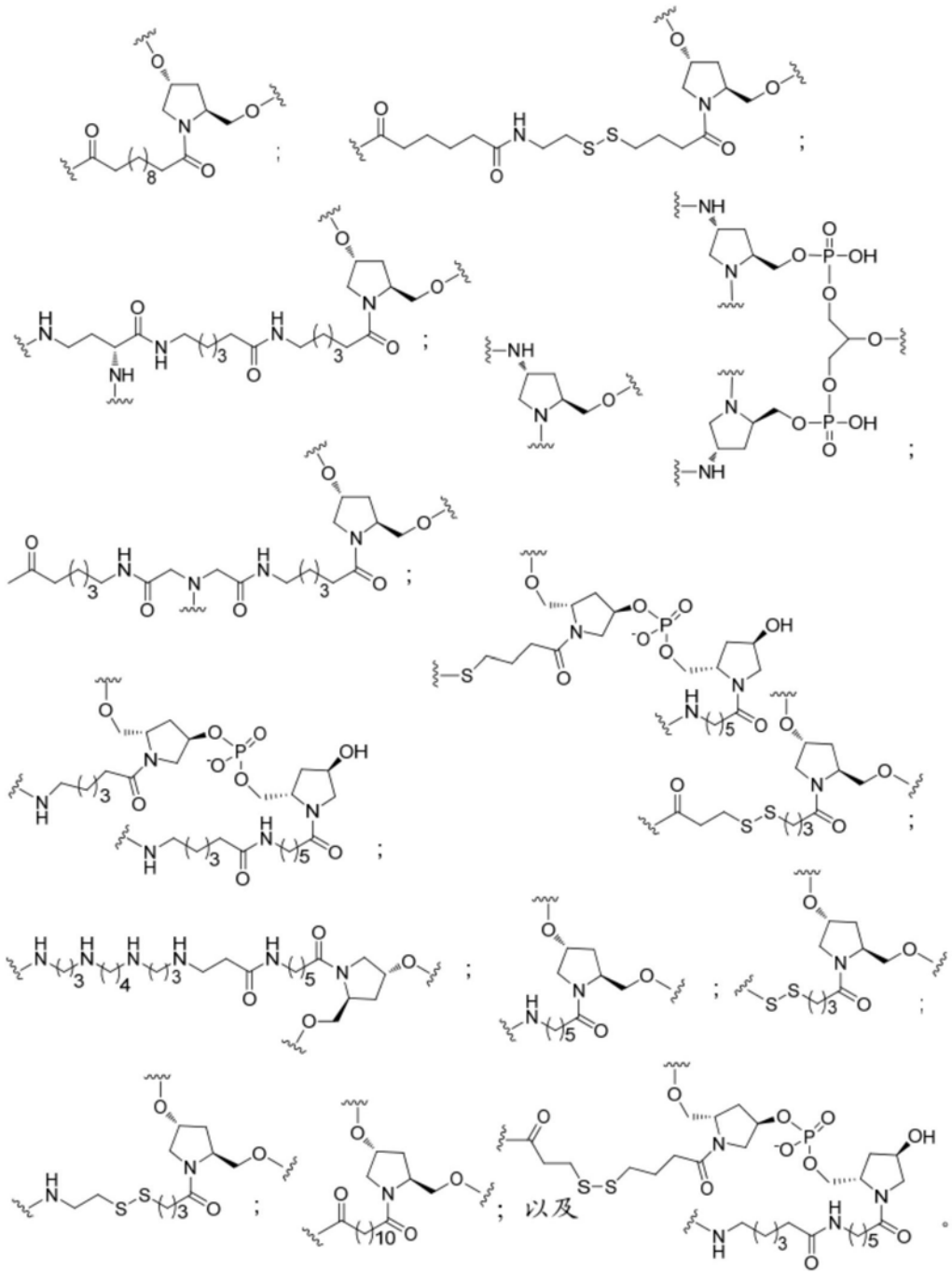
[1410] 其中每个n独立地为1至20；并且p为1至6。

[1411] 实施方案833.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

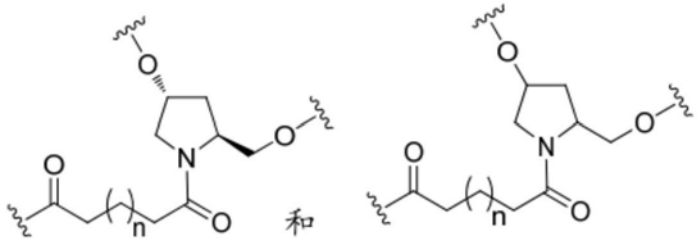
[1412] 

[1413] 其中每个n独立地为1至20。

[1414] 实施方案834.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

[1415] 

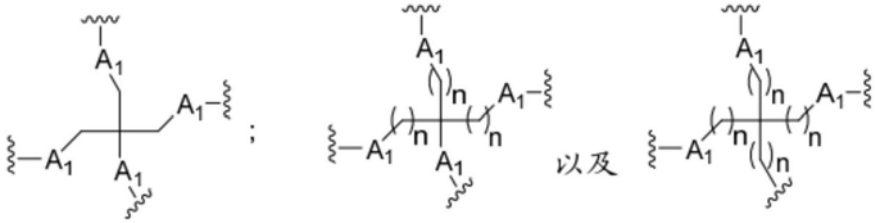
[1416] 实施方案835.如实施方案806至810中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

[1417] 

[1418] 其中n为1至20。

[1419] 实施方案836.如实施方案806至835所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以

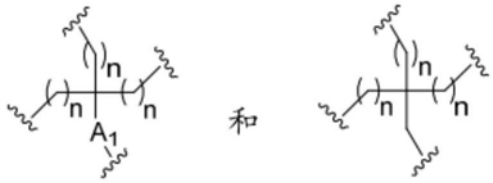
下结构之一：

[1420] 

[1421] 其中每个A_1独立地为O、S、C＝O或NH；并且

[1422] 每个n独立地为1至20。

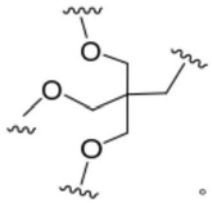
[1423] 实施方案837.如实施方案806至835所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构之一：

[1424] 

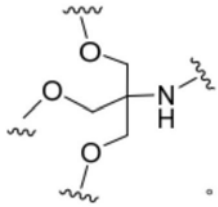
[1425] 其中每个A_1独立地为O、S、C＝O或NH；并且

[1426] 每个n独立地为1至20。

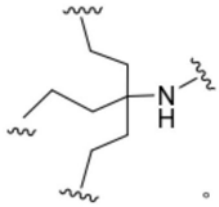
[1427] 实施方案838.如实施方案806至835所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[1428] 

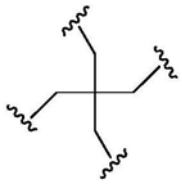
[1429] 实施方案839.如实施方案806至835所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[1430] 

[1431] 实施方案840.如实施方案806至835所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

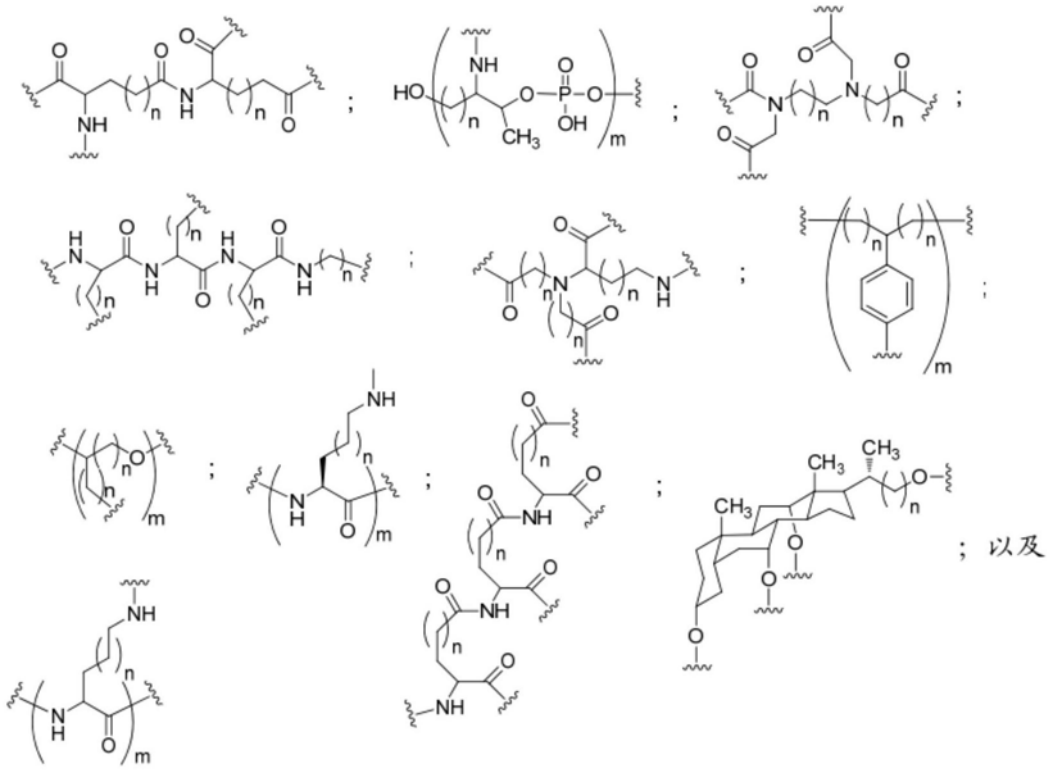
[1432] 

[1433] 实施方案841.如实施方案806至835所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[1434]  。

[1435] 实施方案842.如实施方案806至835中任一个所述的缀合反义化合物，其中支链基团包含醚。

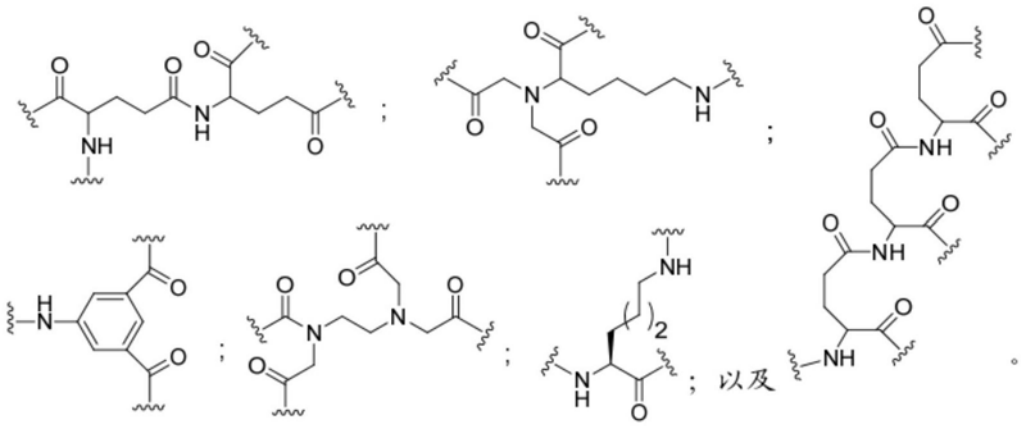
[1436] 实施方案843.如实施方案806至835所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[1437] 

[1438] 每个n独立地为1至20；并且

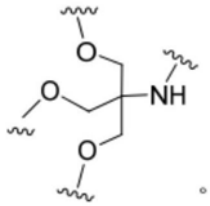
[1439] m为2至6。

[1440] 实施方案844.如实施方案806至835所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

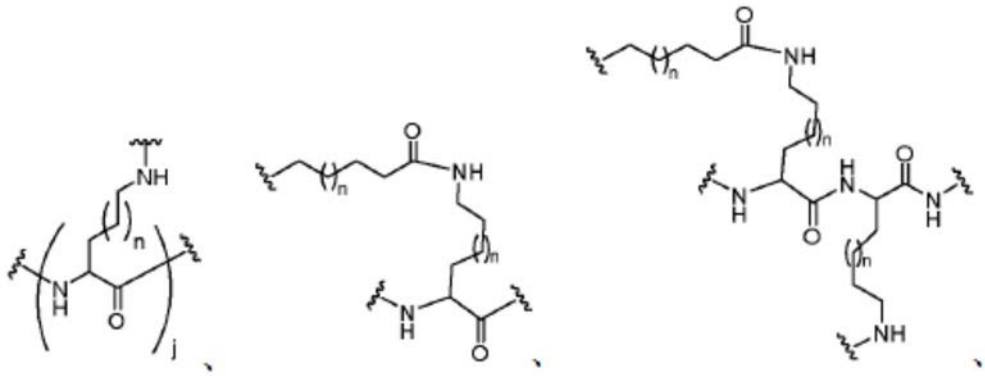
[1441] 

[1442] 实施方案845.如实施方案806至835所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以

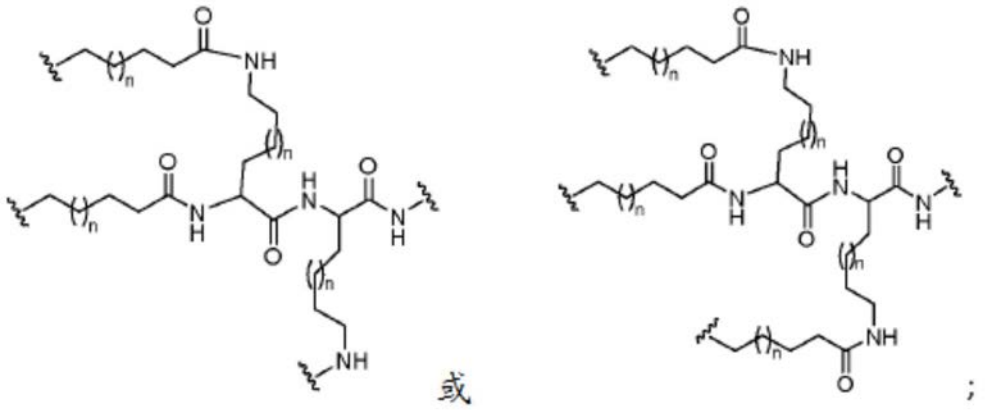
下结构：

[1443] 

[1444] 实施方案846.如实施方案806至835中任一个所述的缀合反义化合物，其中支链基团包含：



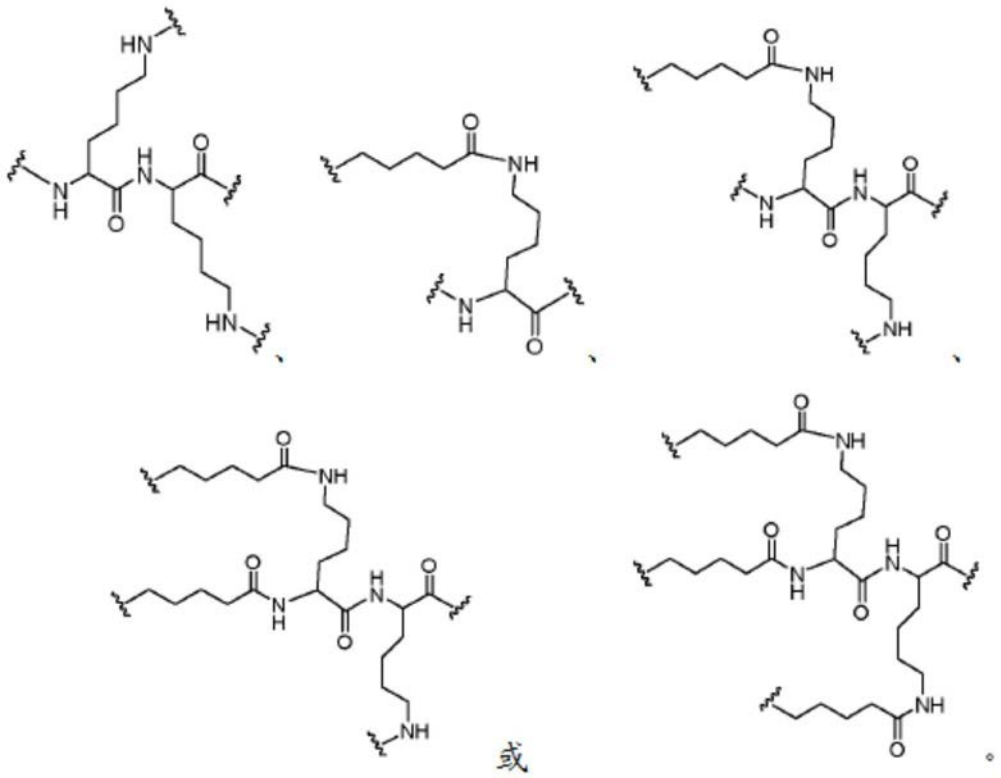
[1445]



[1446] 其中每个j为1至3的整数；并且

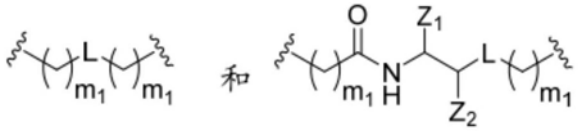
[1447] 其中每个n为1至20的整数。

[1448] 实施方案847.如实施方案806至835中任一个所述的缀合反义化合物，其中支链基团包含：

[1449] 

或

[1450] 实施方案848.如实施方案806至847所述的缀合反义化合物，其中每个系链选自以下：

[1451] 

[1452] 其中L选自磷连接基团和中性连接基团；

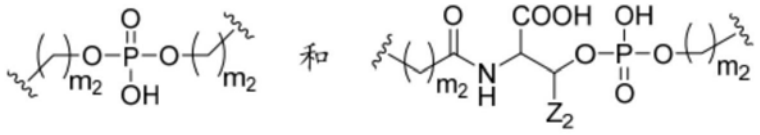
[1453] Z_1为C(=O)O-R_2；

[1454] Z_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；

[1455] R_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；并且

[1456] 每个m_1独立地为0至20，其中对于每个系链，至少一个m_1大于0。

[1457] 实施方案849.如实施方案806至847所述的缀合反义化合物，其中每个系链选自以下：

[1458] 

[1459] 其中Z_2为H或CH_3；并且

[1460] 每个m_2独立地为0至20，其中对于每个系链，至少一个m_2大于0。

[1461] 实施方案850.如实施方案806至847中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含PEG。

[1462] 实施方案851.如实施方案806至847中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含酰胺。

[1463] 实施方案852.如实施方案806至847中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一

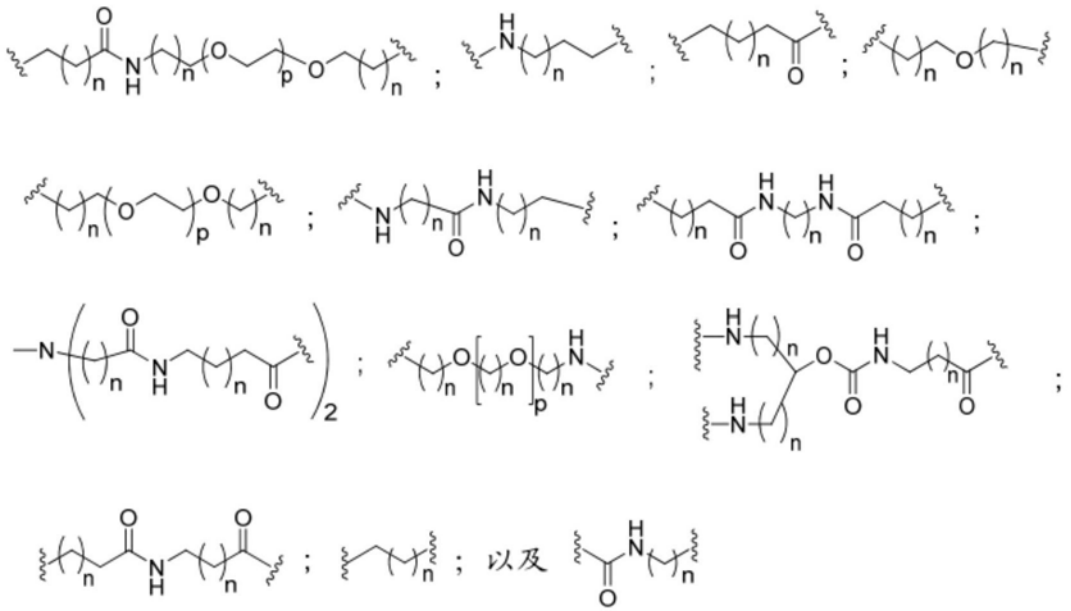
个系链包含聚酰胺。

[1464] 实施方案853.如实施方案806至847中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个系链包含胺。

[1465] 实施方案854.如实施方案806至847中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少两个系链彼此不同。

[1466] 实施方案855.如实施方案806至847中任一个所述的缀合反义化合物，其中所有系链彼此相同。

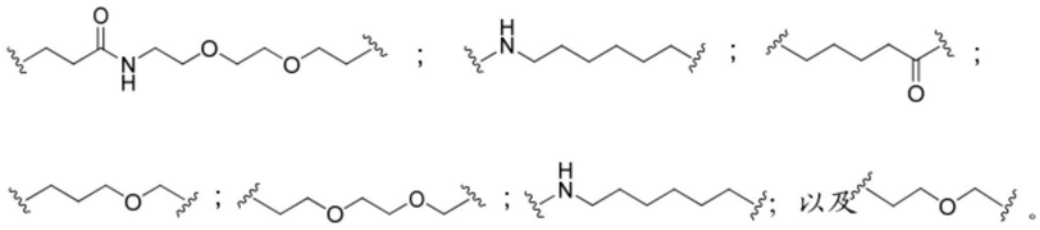
[1467] 实施方案856.如实施方案806至847中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个系链选自以下：

[1468] 

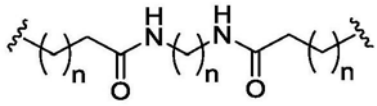
[1469] 其中每个n独立地为1至20;并且

[1470] 每个p为1至约6。

[1471] 实施方案857.如实施方案806至847中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个系链选自以下：

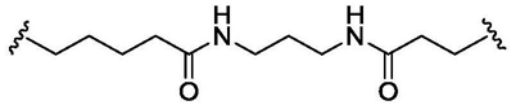
[1472] 

[1473] 实施方案858.如实施方案806至847中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个系链具有以下结构：

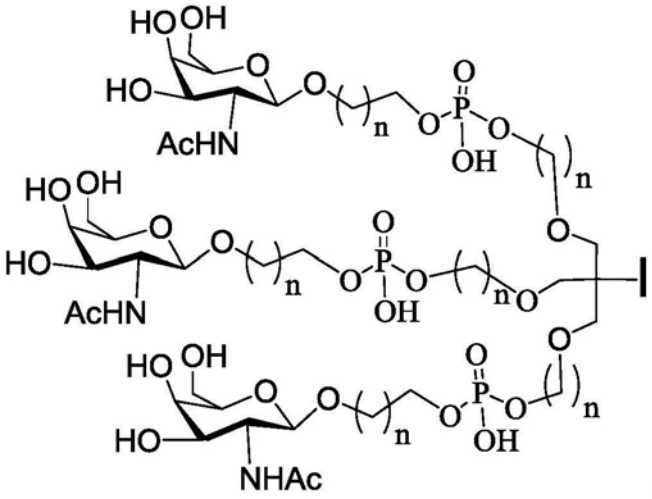
[1474] 

[1475] 其中每个n独立地为1至20。

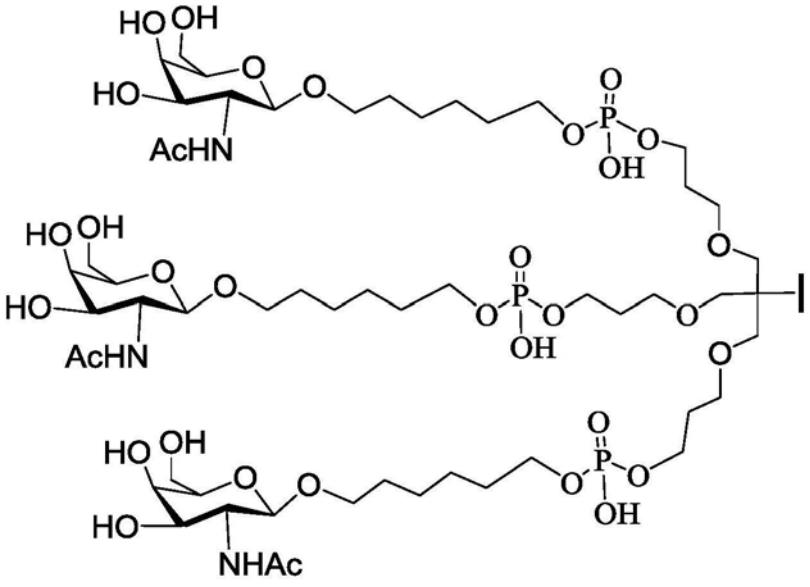
[1476] 实施方案859.如实施方案806至847中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个系链具有以下结构：

[1477] 

[1478] 实施方案860.如实施方案806至860中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[1479] 

[1480] 实施方案861.如实施方案806至860中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[1481] 

[1482] 实施方案862.如实施方案806至859中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含至少一个配体。

[1483] 实施方案863.如实施方案806至859中任一个所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含一个配体。

[1484] 实施方案864.如实施方案806至859中任一个所述的缀合反义化合物，其中靶向部分包含两个配体。

[1485] 实施方案865.如实施方案806至859中任一个所述的缀合反义化合物，其中靶向部分包含三个配体。

[1486] 实施方案866.如实施方案806至859中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配

体共价连接至每个系链。

[1487] 实施方案867.如实施方案862至866中任一个所述的缀合反义化合物，其中至少一个配体为N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。

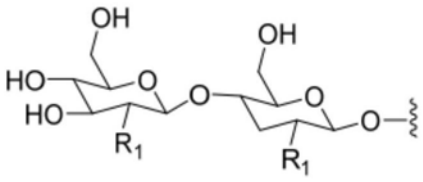
[1488] 实施方案868.如实施方案862至866中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体为N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。

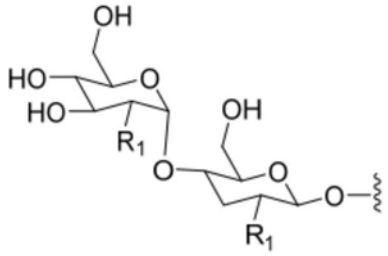
[1489] 实施方案869.如实施方案862至866中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体选自以下：多糖、修饰的多糖、甘露糖、半乳糖、甘露糖衍生物、半乳糖衍生物、D-吡喃甘露糖、L-吡喃甘露糖、D-阿拉伯糖、L-半乳糖、D-呋喃木糖、L-呋喃木糖、D-葡萄糖、L-葡萄糖、D-半乳糖、L-半乳糖、α-D-呋喃甘露糖、β-D-呋喃甘露糖、α-D-吡喃甘露糖、β-D-吡喃甘露糖、α-D-吡喃葡萄糖、β-D-吡喃葡萄糖、α-D-呋喃葡萄糖、β-D-呋喃葡萄糖、α-D-呋喃果糖、α-D-吡喃果糖、α-D-吡喃半乳糖、β-D-吡喃半乳糖、α-D-呋喃半乳糖、β-D-呋喃半乳糖、葡糖胺、唾液酸、α-D-半乳糖胺、N-乙酰基半乳糖胺、2-氨基-3-O-[(R)-1-羧乙基]-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖、2-脱氧-2-甲基氨基-L-吡喃葡萄糖、4,6-二脱氧-4-甲酰氨基-2,3-二-O-甲基-D-吡喃甘露糖、2-脱氧-2-磺氨基-D-吡喃葡萄糖、N-乙醇酰基-α-神经氨酸、5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖、2,3,4-三-O-乙酰基-1-硫代-6-O-三苯甲基-α-D-吡喃葡萄糖苷甲酯、4-硫代-β-D-吡喃半乳糖、3,4,6,7-四-O-乙酰基-2-脱氧-1,5-二硫代-α-D-葡糖-庚吡喃糖苷乙酯、2,5-脱水-D-阿洛糖腈、核糖、D-核糖、D-4-硫代核糖、L-核糖、L-4-硫代核糖。

[1490] 实施方案870.如实施方案862至866中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体为半乳糖。

[1491] 实施方案871.如实施方案862至866中任一个所述的缀合反义化合物，其中配体为甘露糖-6-磷酸。

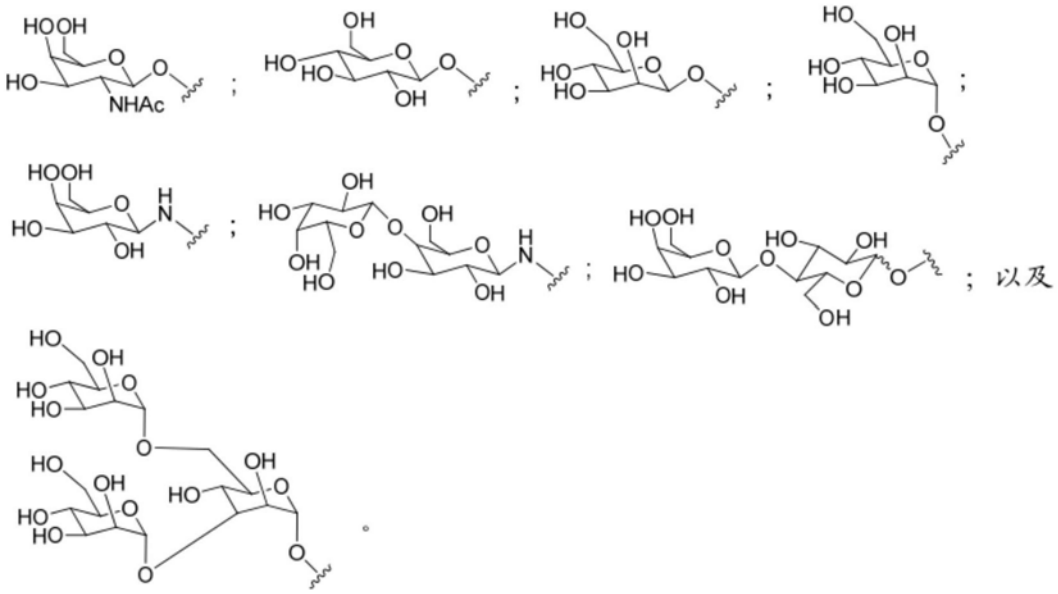
[1492] 实施方案872.如实施方案862至866中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体选自以下：

[1493] 

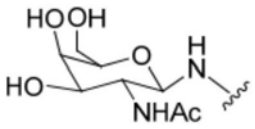
和


[1494] 其中每个R_1选自OH和NHCOOH。

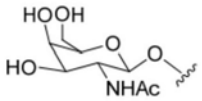
[1495] 实施方案873.如实施方案862至866中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体选自以下：

[1496] 

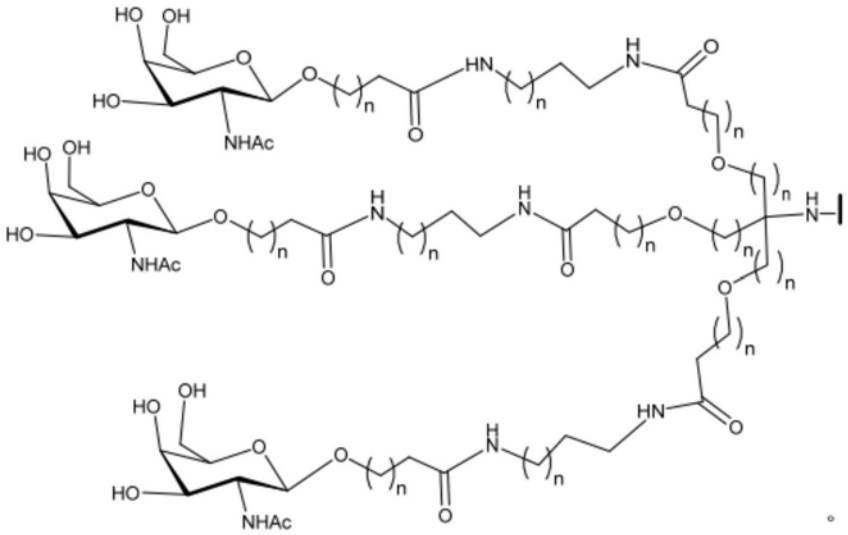
[1497] 实施方案874.如实施方案862至866中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体具有以下结构：

[1498] 

[1499] 实施方案875.如实施方案862至866中任一个所述的缀合反义化合物，其中每个配体具有以下结构：

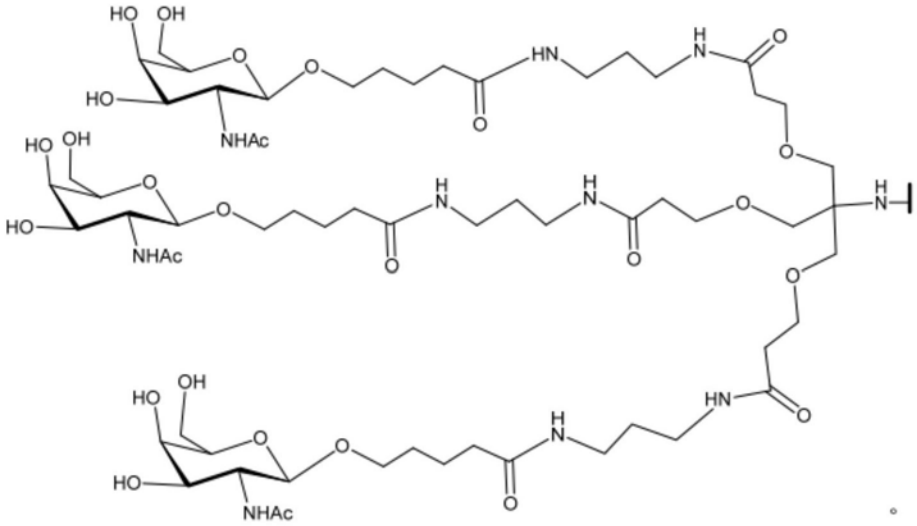
[1500] 

[1501] 实施方案876.如实施方案806至860中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

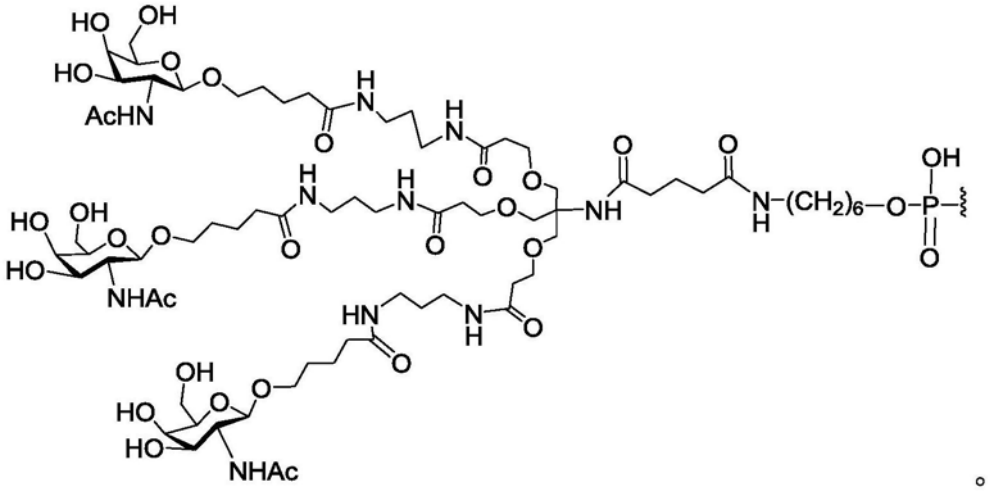
[1502] 

[1503] 其中每个n独立地为1至20。

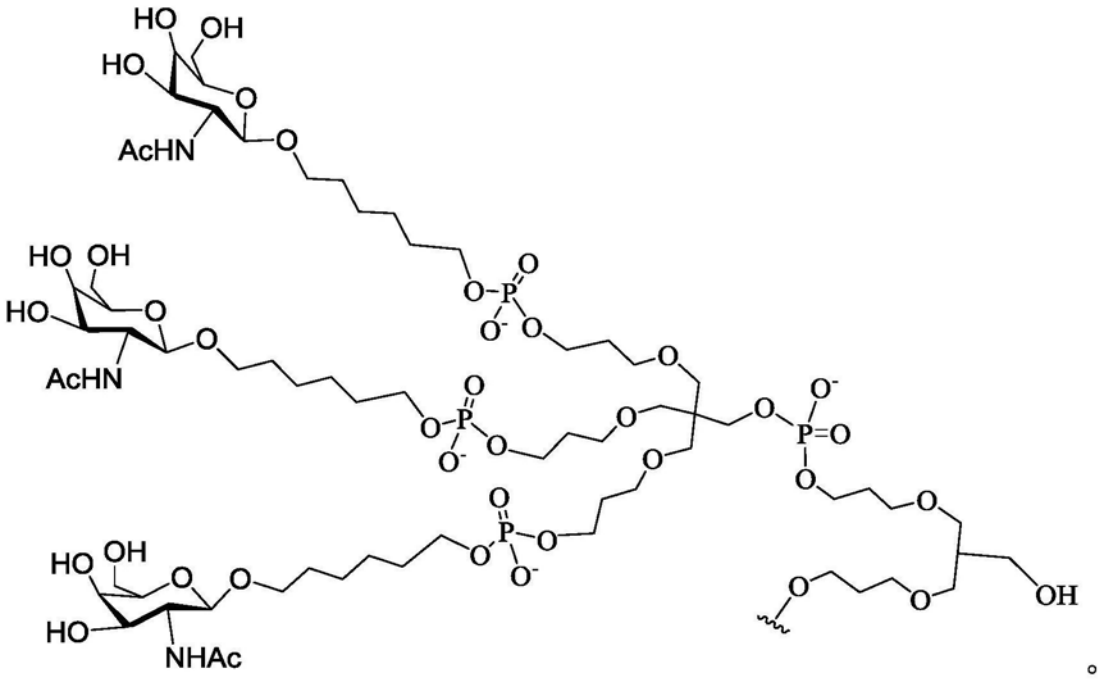
[1504] 实施方案877.如实施方案806至860中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[1505] 

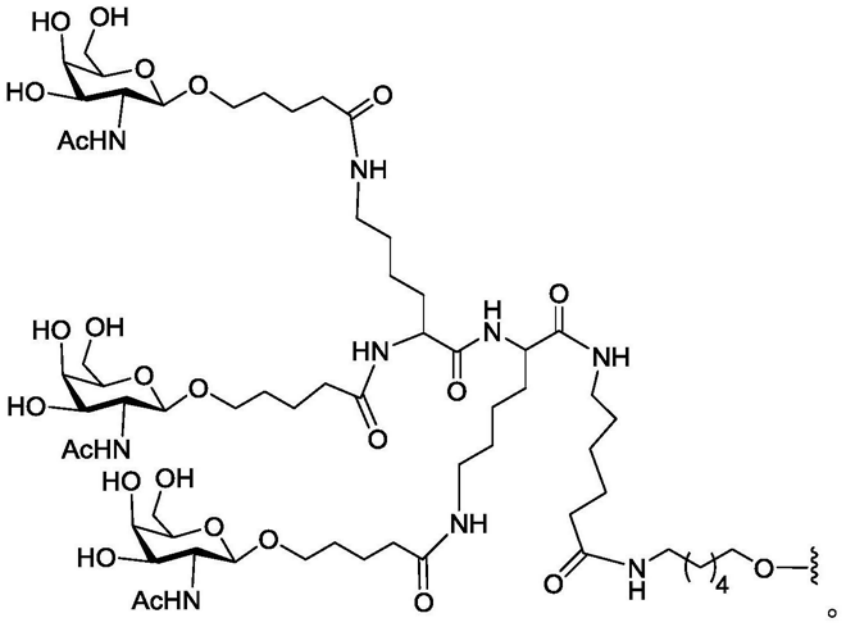
[1506] 实施方案878.如实施方案806至860中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[1507] 

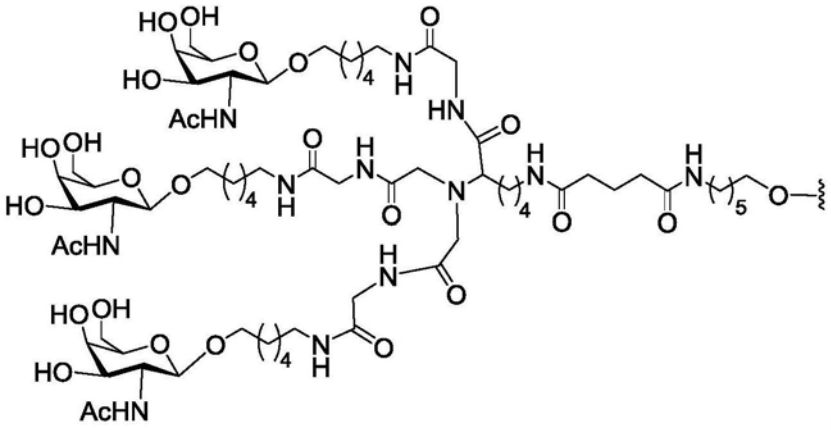
[1508] 实施方案879.如实施方案806至860中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[1509] 

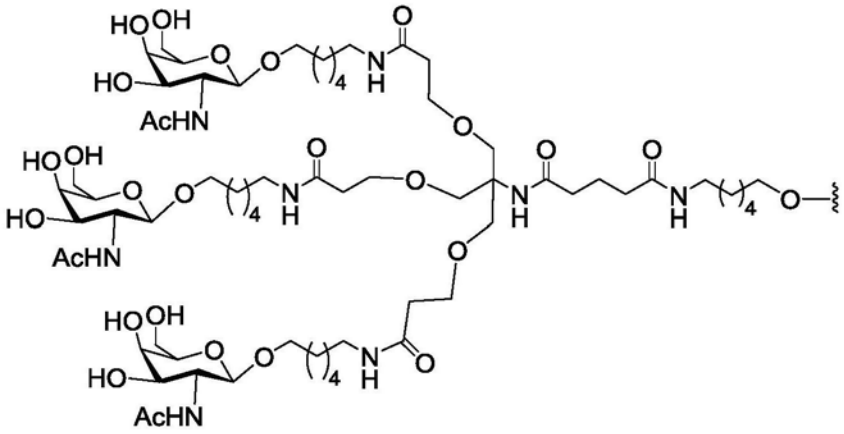
[1510] 实施方案880.如实施方案806至860中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[1511] 

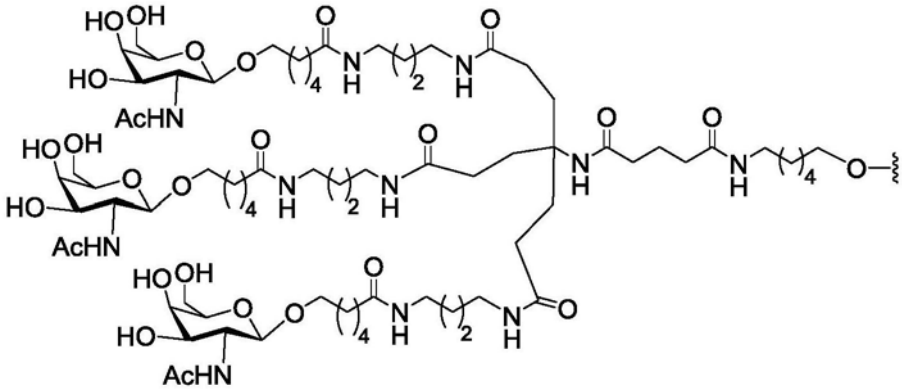
[1512] 实施方案881.如实施方案806至860中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[1513] 

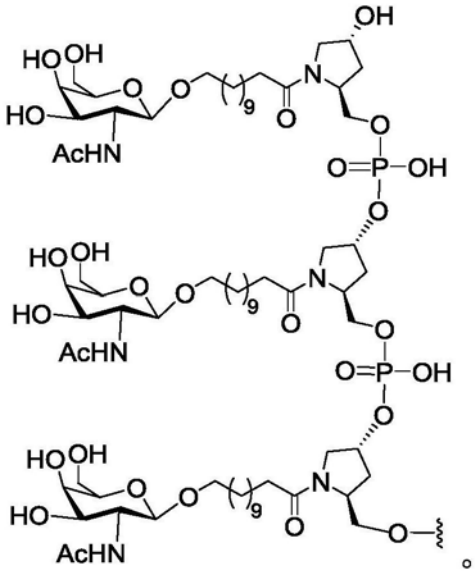
[1514] 实施方案882.如实施方案806至860中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[1515] 

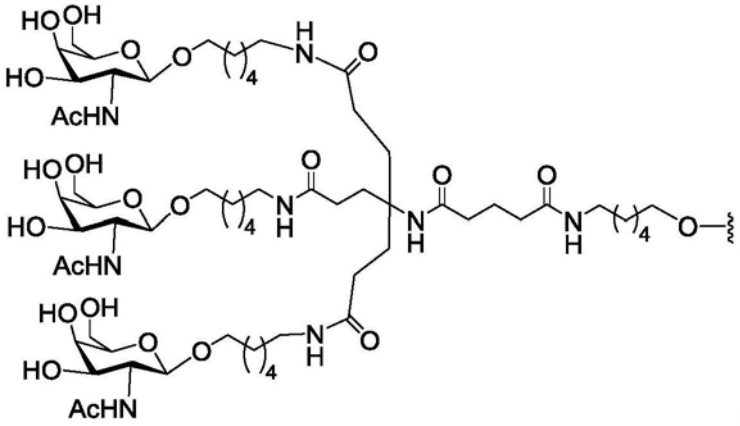
[1516] 实施方案883.如实施方案806至860中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[1517] 

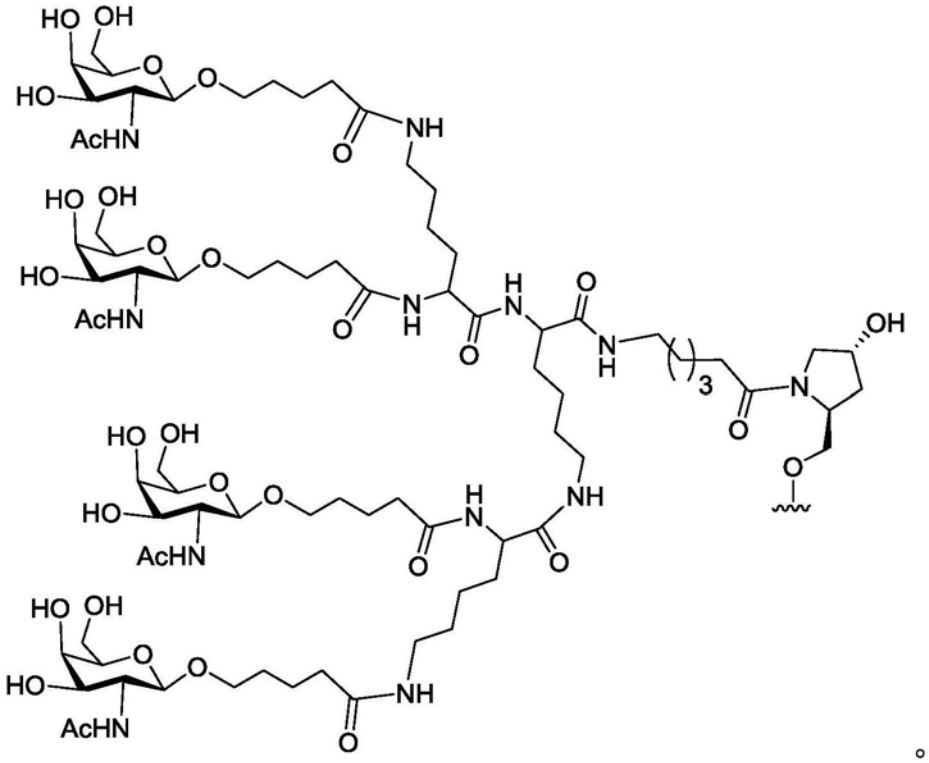
[1518] 实施方案884.如实施方案806至860中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[1519] 

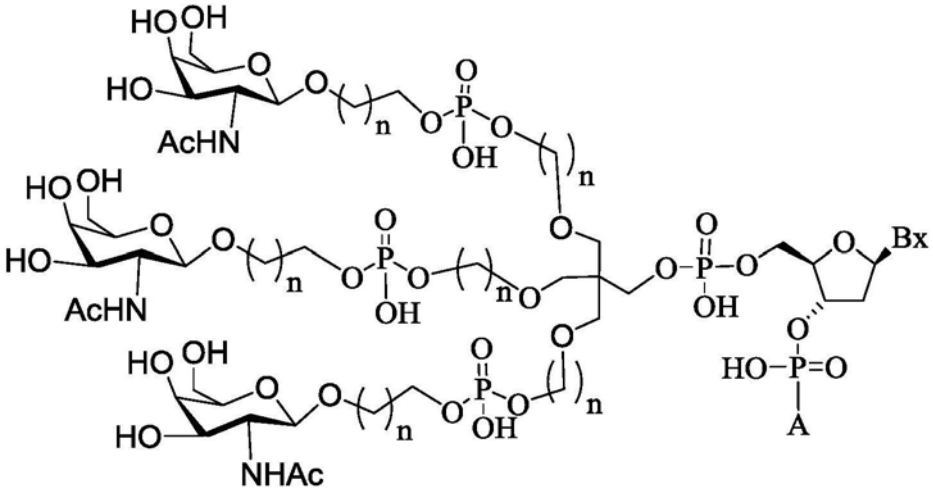
[1520] 实施方案885.如实施方案806至860中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[1521] 

[1522] 实施方案886.如实施方案806至860中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[1523] 

[1524] 实施方案887.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

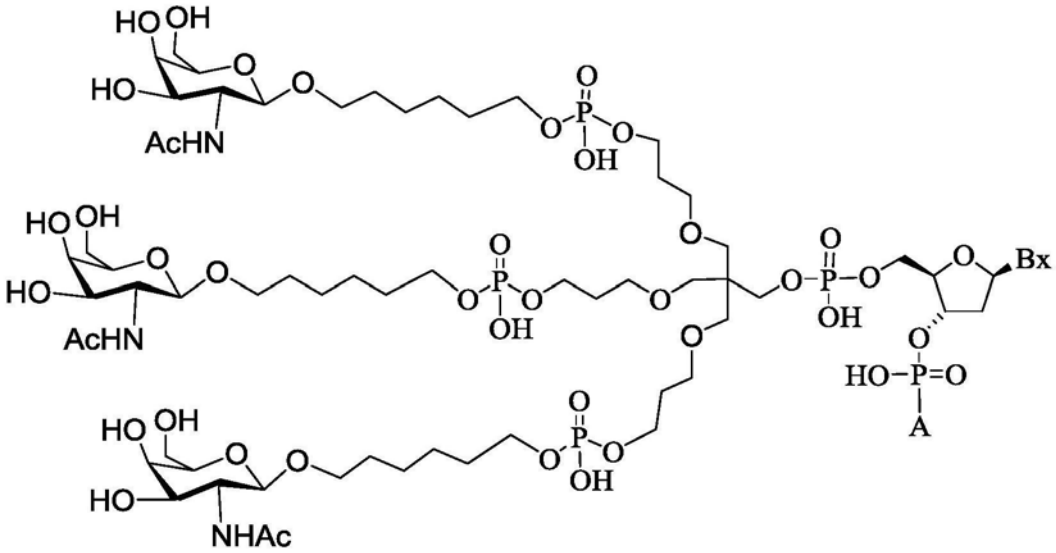
[1525] 

[1526] 其中每个n独立地为1至20;

[1527] A为反义寡核苷酸;并且

[1528] Bx为杂环碱基部分。

[1529] 实施方案888.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

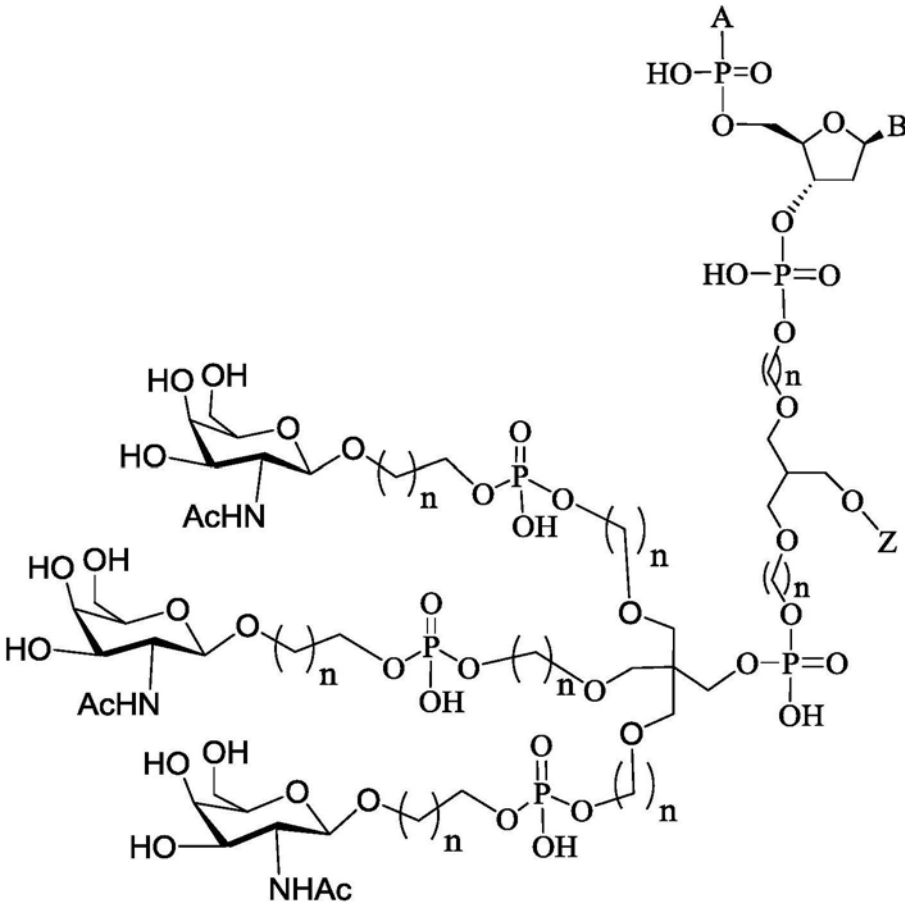
[1530] 

[1531] 其中每个n独立地为1至20；

[1532] A为反义寡核苷酸；并且

[1533] Bx为杂环碱基部分。

[1534] 实施方案889.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[1535] 

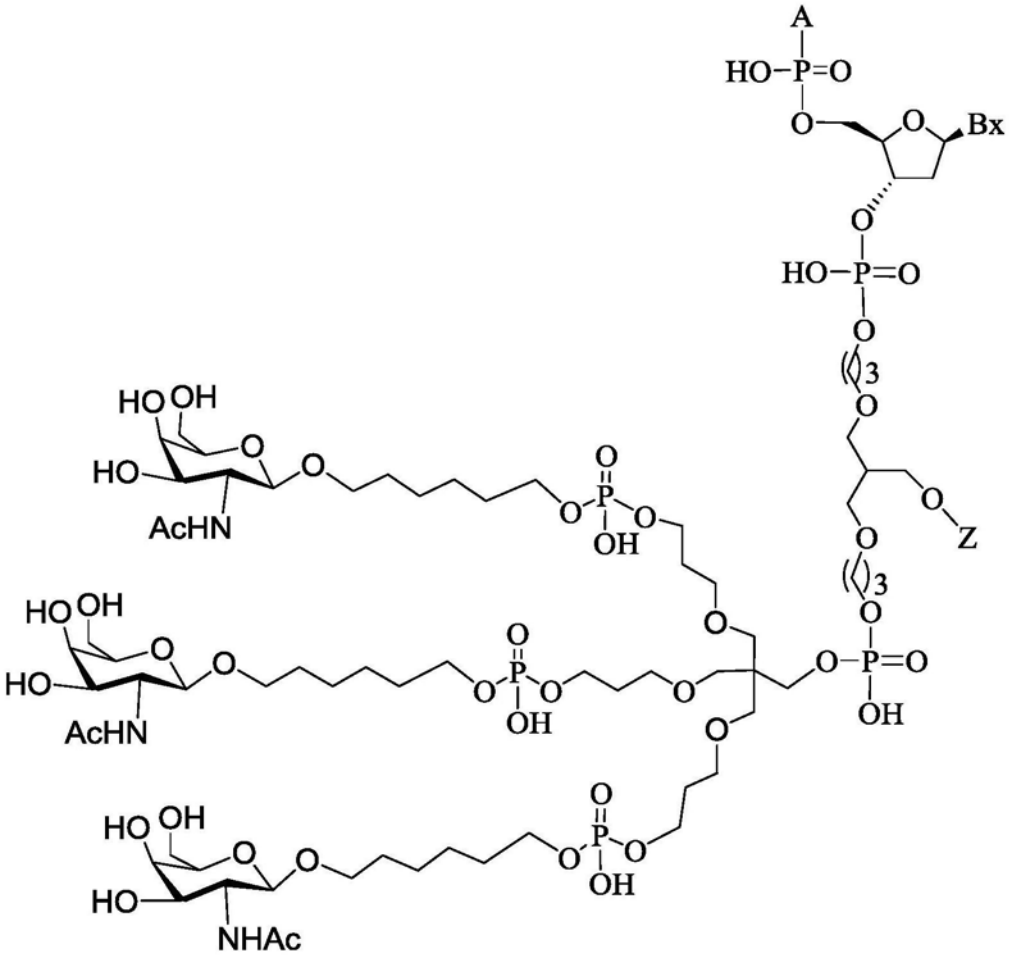
[1536] 其中每个n独立地为1至20；

[1537] A为反义寡核苷酸；

[1538] Z为H或连接的固体载体;并且

[1539] Bx为杂环碱基部分。

[1540] 实施方案890.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

[1541] 

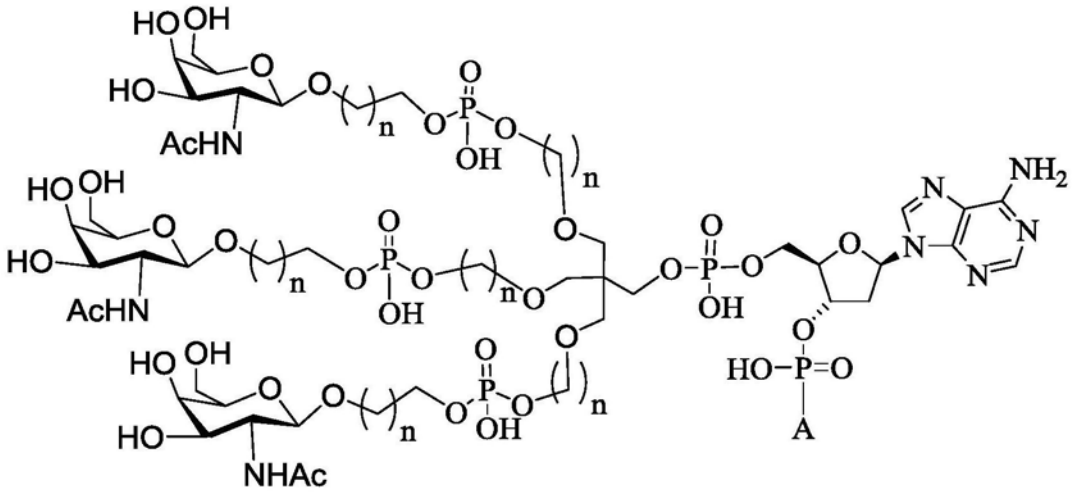
[1542] 其中每个n独立地为1至20;

[1543] A为反义寡核苷酸;

[1544] Z为H或连接的固体载体;并且

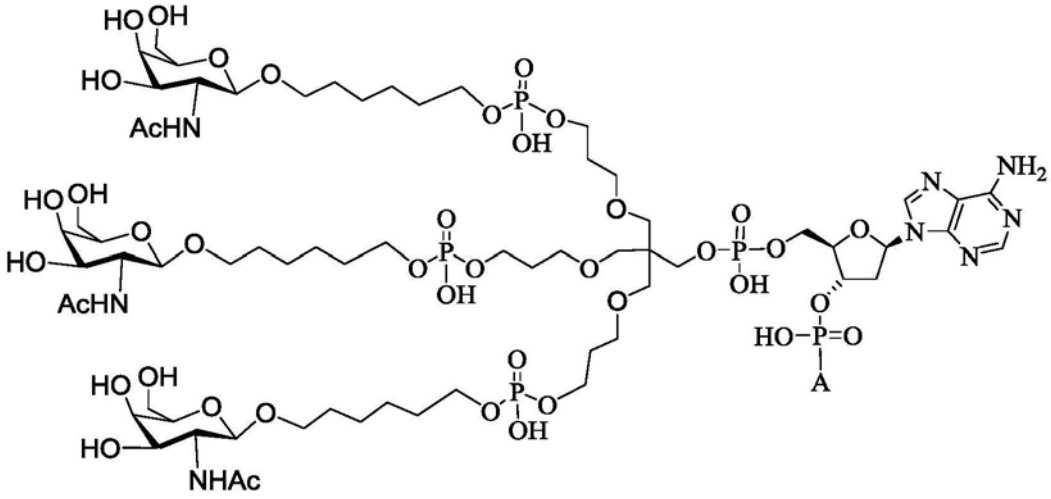
[1545] Bx为杂环碱基部分。

[1546] 实施方案891.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

[1547] 

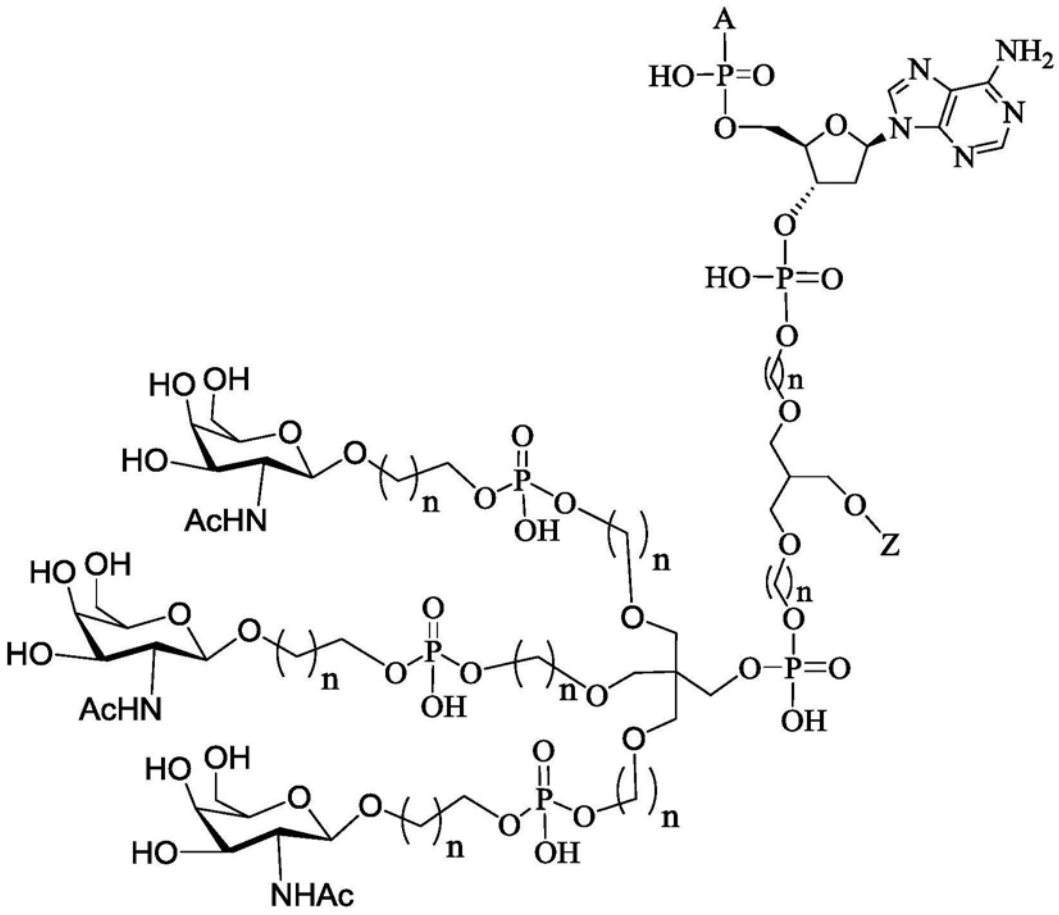
[1548] 其中A为反义寡核苷酸。

[1549] 实施方案892.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[1550] 

[1551] 其中A为反义寡核苷酸。

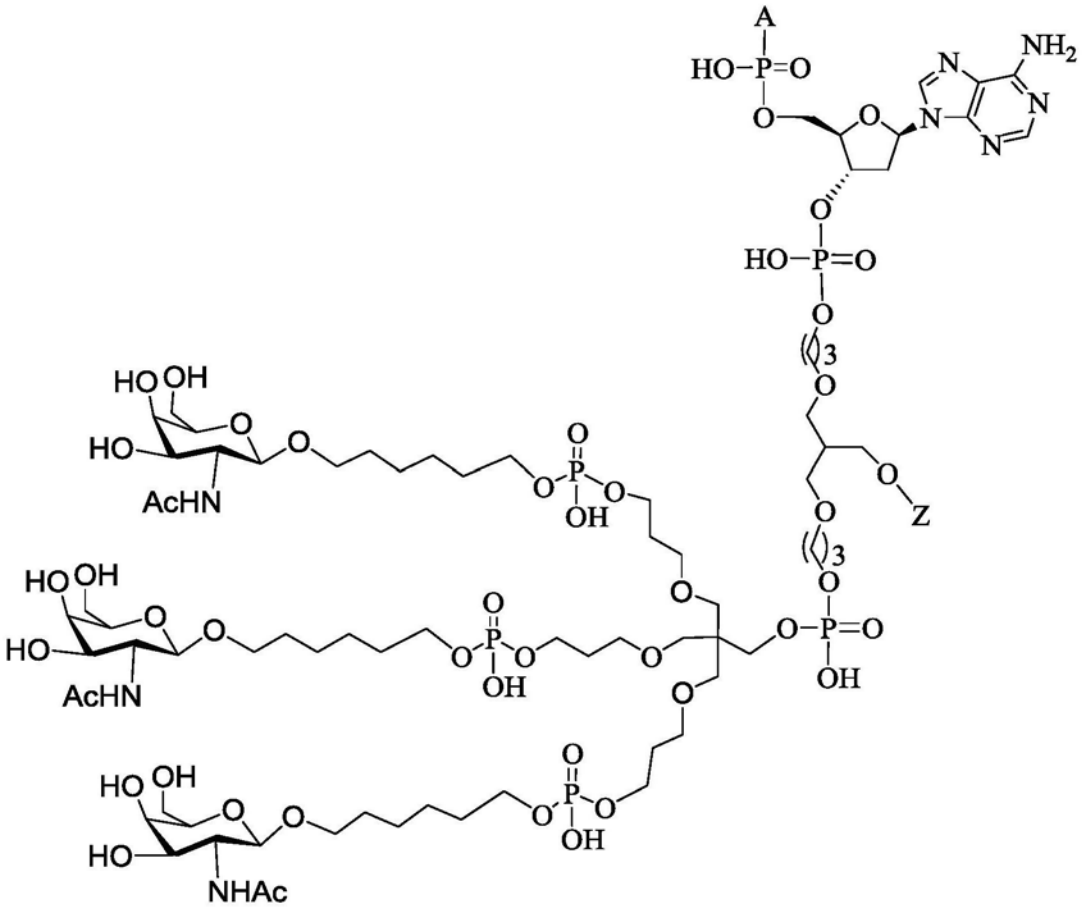
[1552] 实施方案893.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[1553] 

[1554] 其中A为反义寡核苷酸;并且

[1555] Z为H或连接的固体载体。

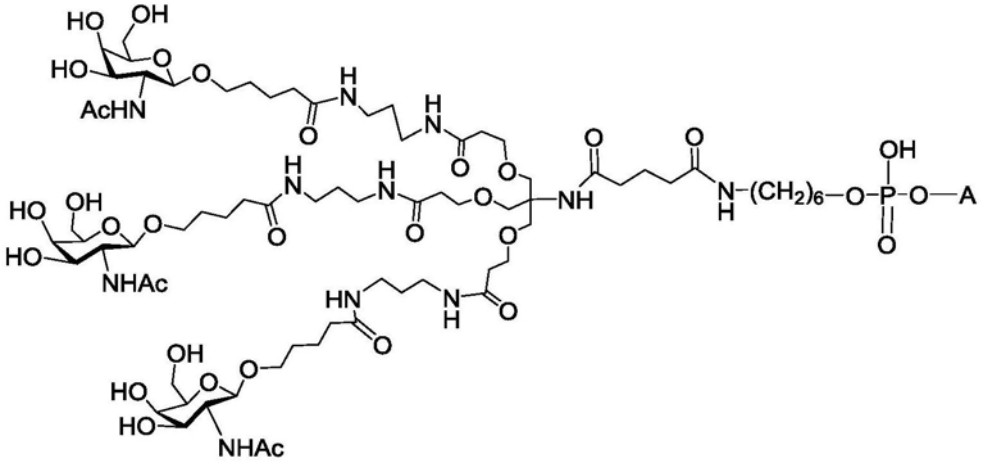
[1556] 实施方案894.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

[1557] 

[1558] 其中A为反义寡核苷酸;并且

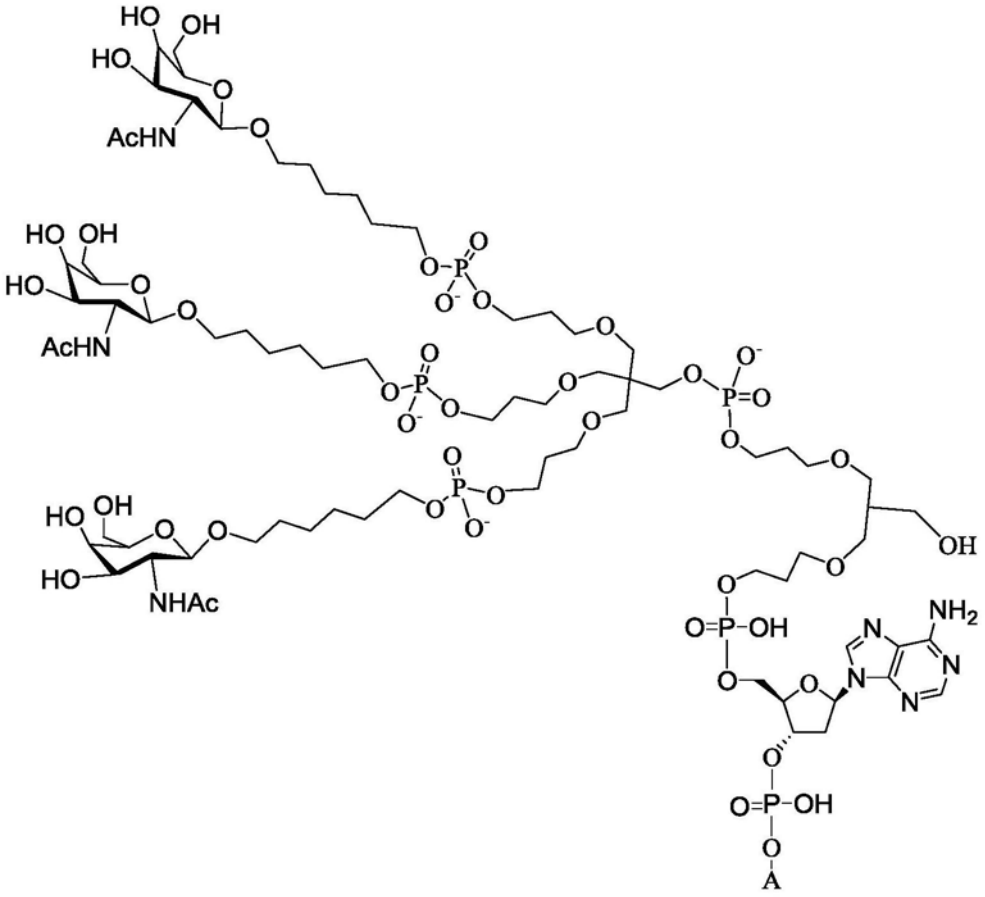
[1559] Z为H或连接的固体载体。

[1560] 实施方案895.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

[1561] 

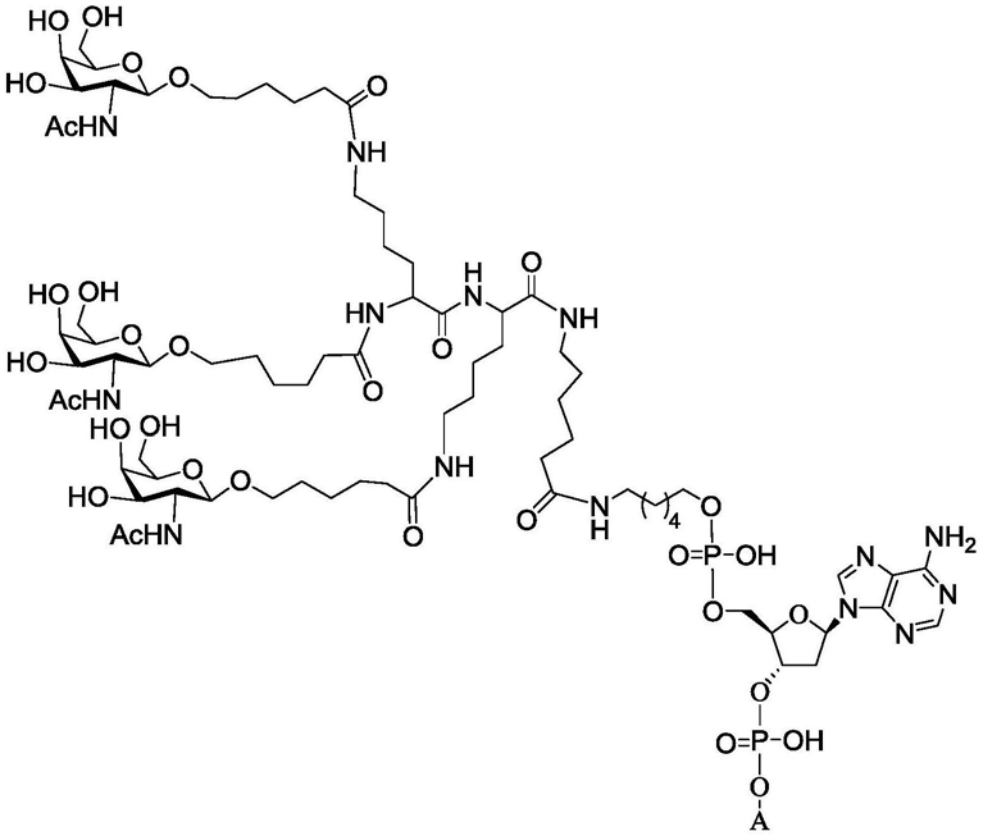
[1562] 并且其中A为反义寡核苷酸。

[1563] 实施方案896.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

[1564] 

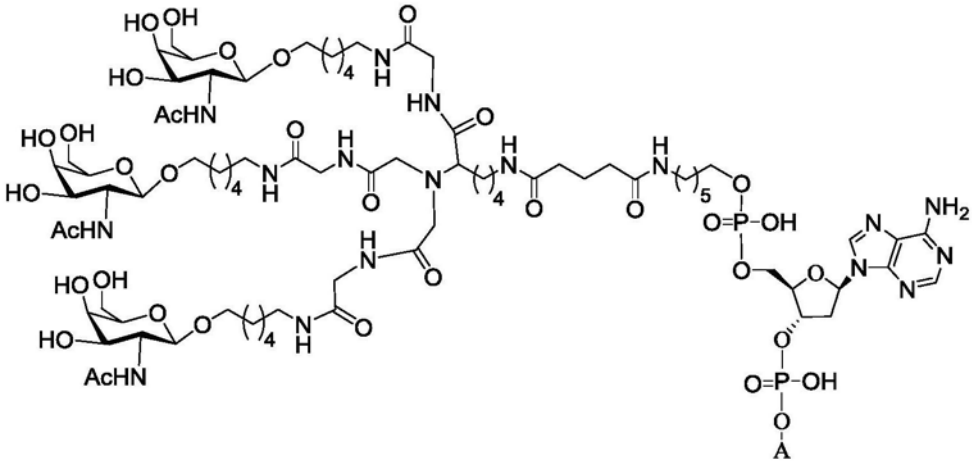
[1565] 并且其中A为反义寡核苷酸。

[1566] 实施方案897.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

[1567] 

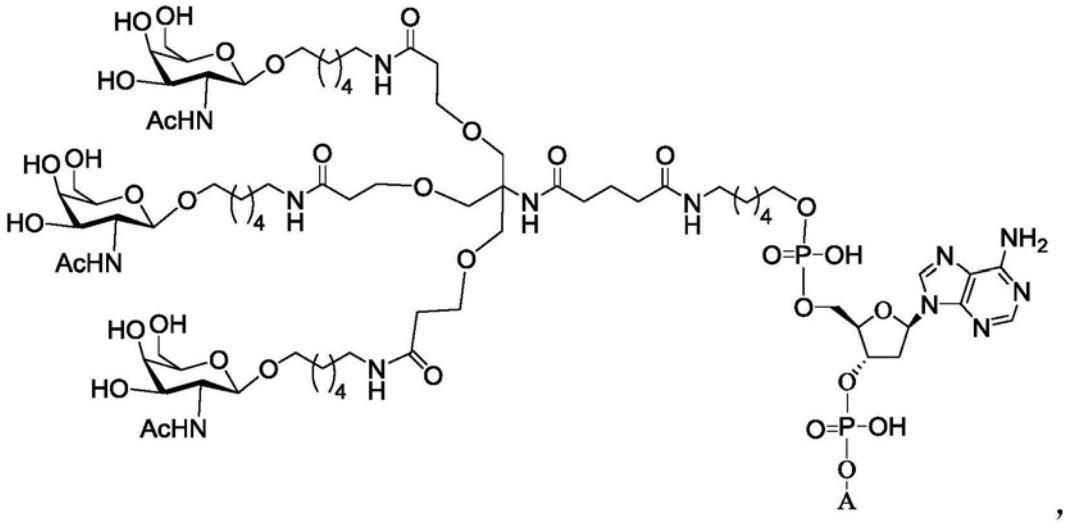
[1568] 并且其中A为反义寡核苷酸。

[1569] 实施方案898.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[1570] 

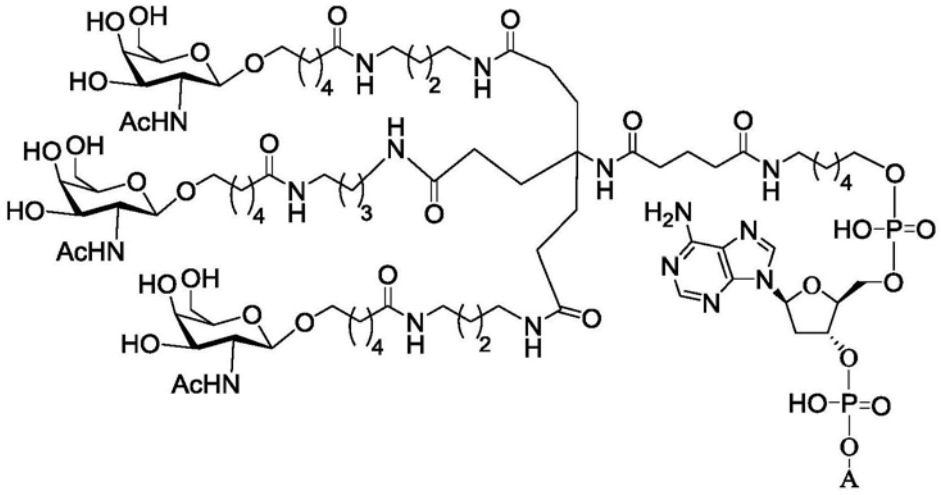
并且其中A为反义寡核苷酸。

[1571] 实施方案899.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

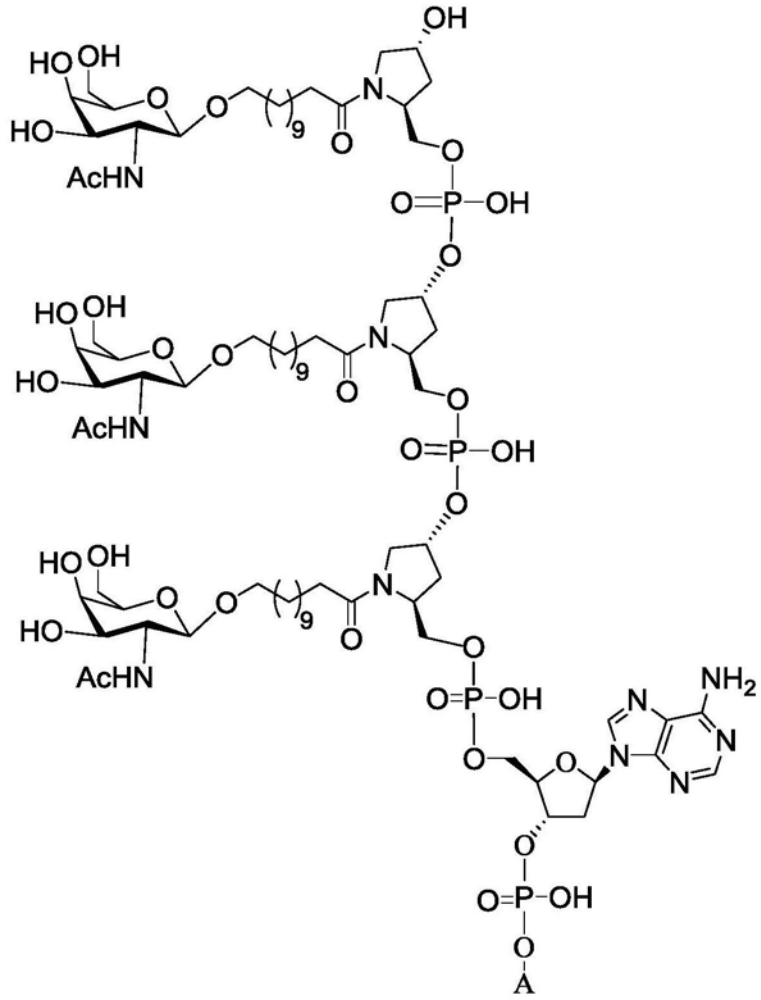
[1572] 

[1573] 并且其中A为反义寡核苷酸。

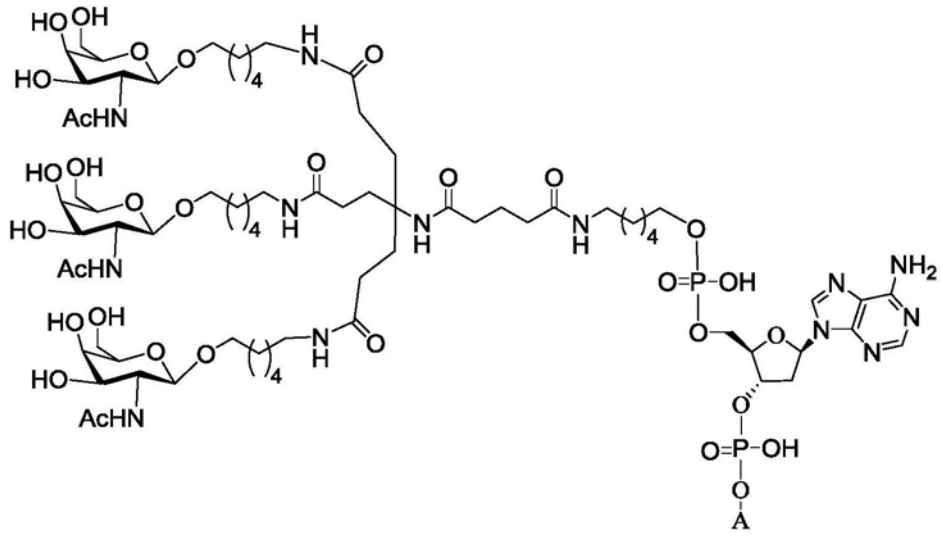
[1574] 实施方案900.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

[1575]  并且其中A为反义寡核苷酸。

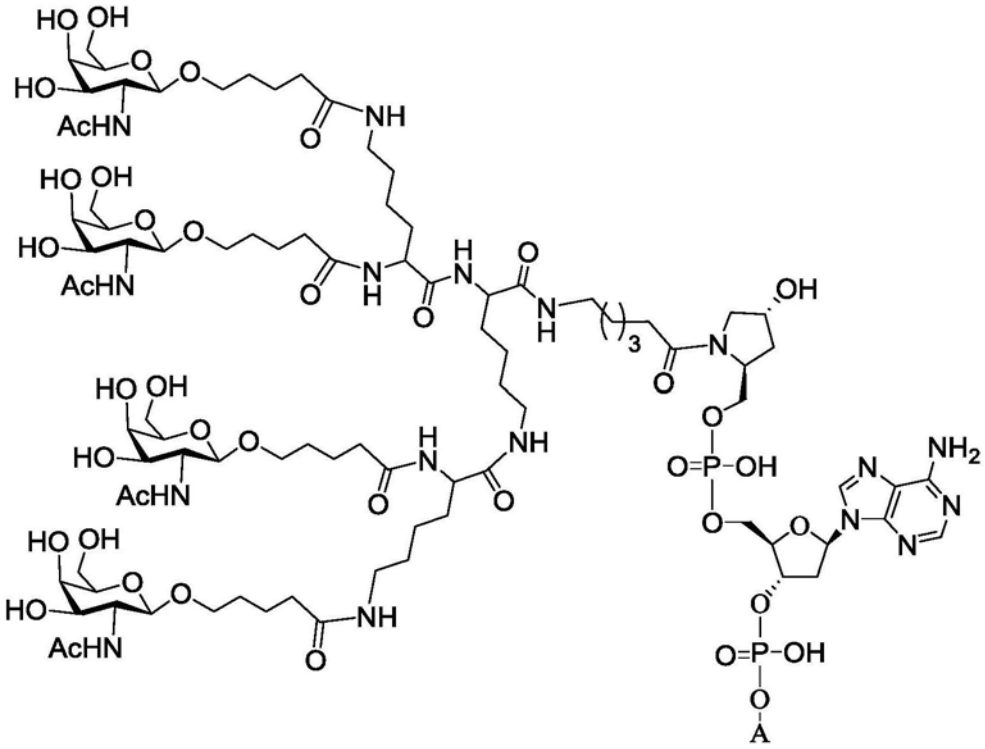
[1576] 实施方案901.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

[1577]  并且其中A为反义寡核苷酸。

[1578] 实施方案902.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

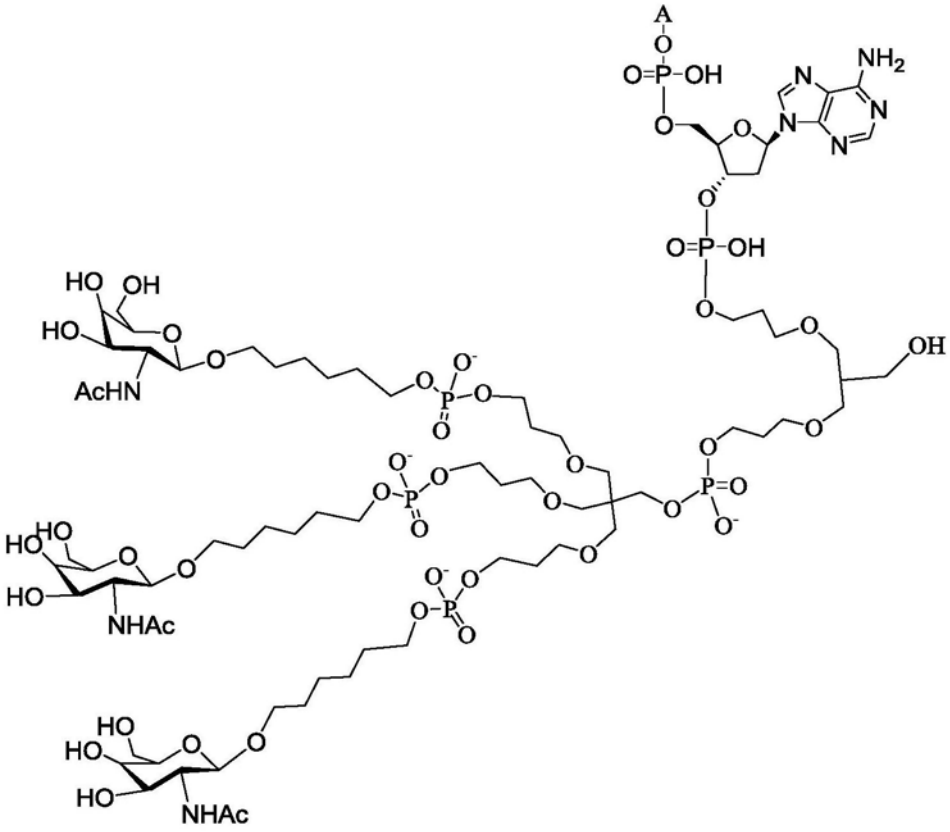
[1579]  并且其中A为反义寡核苷酸。

[1580] 实施方案903.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

[1581] 

[1582] 并且其中A为反义寡核苷酸。

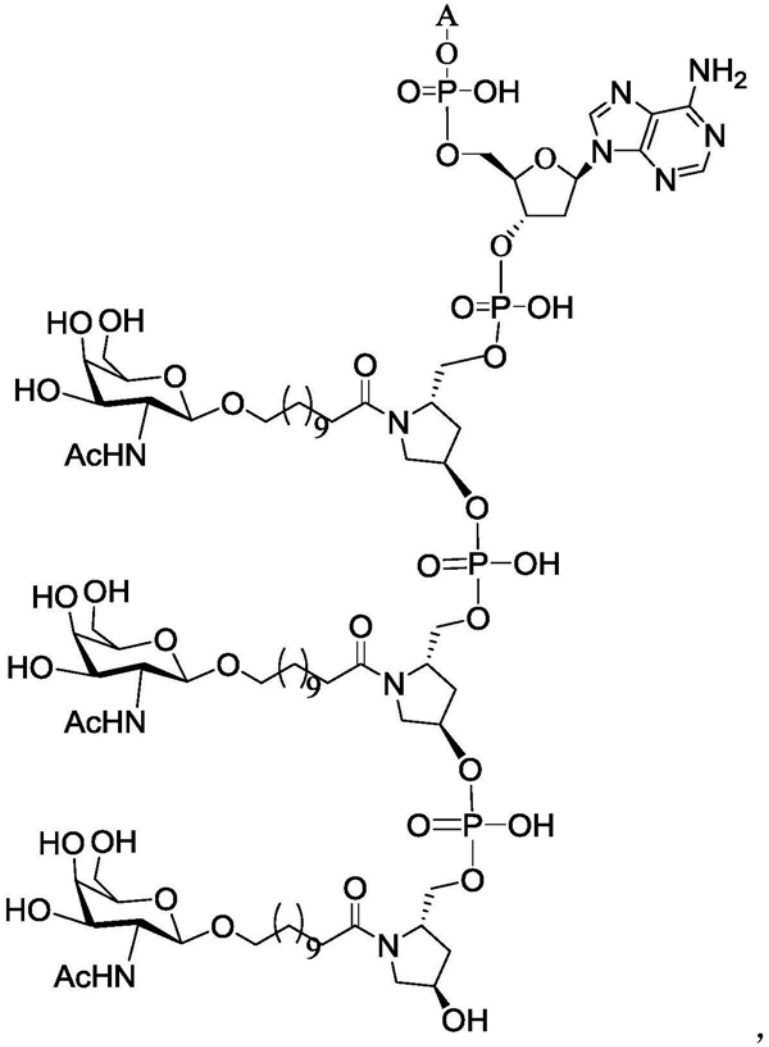
[1583] 实施方案904.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

[1584] 

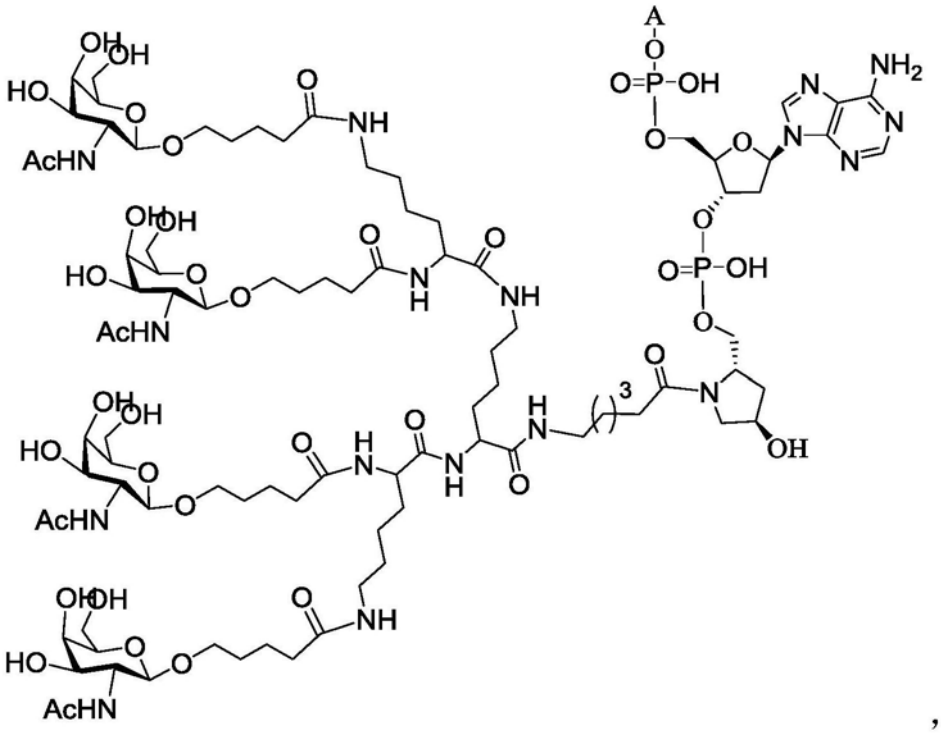
并且其中A为反义寡核苷酸。

[1585] 实施方案905.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物,其中缀合物

基团具有以下结构：

[1586]  并且其中A为反义寡核苷酸。

[1587] 实施方案906.如实施方案779至789中任一个所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[1588]  并且其中A为反义寡核苷酸。

[1589] 实施方案907.一种缀合寡核苷酸，其包含寡核苷酸和缀合物基团，其中缀合物基团为如实施方案779至907中任一个所述的任何缀合物基团。

[1590] 实施方案908.如实施方案907所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸包含至少一个修饰核苷。

[1591] 实施方案909.如实施方案908所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个修饰核苷包含修饰碱基。

[1592] 实施方案910.如实施方案908或909所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个修饰核苷包含糖替代物。

[1593] 实施方案911.如实施方案910所述的缀合寡核苷酸，其中糖替代物为四氢吡喃。

[1594] 实施方案912.如实施方案911中任一个所述的缀合寡核苷酸，其中四氢吡喃为F-HNA。

[1595] 实施方案913.如实施方案908至912中任一个所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸的剩余部分包含至少一个核苷，所述核苷包含修饰的糖。

[1596] 实施方案914.如实施方案913所述的缀合寡核苷酸，其中包含修饰的糖的至少一个修饰核苷选自双环核苷和2'-修饰核苷。

[1597] 实施方案915.如实施方案914所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个修饰核苷为双环核苷。

[1598] 实施方案916.如实施方案915所述的缀合寡核苷酸，其中双环核苷为(4'-CH_2-O-2')BNA核苷。

[1599] 实施方案917.如实施方案915所述的缀合寡核苷酸，其中双环核苷为(4'-$(CH_2)_2$-O-2')BNA核苷。

[1600] 实施方案918.如实施方案915所述的缀合寡核苷酸，其中双环核苷为(4'-C(CH_3)

H-O-2')BNA核苷。

[1601] 实施方案919.如实施方案914所述的缀合寡核苷酸,其中至少一个修饰核苷为2'-修饰核苷。

[1602] 实施方案920.如实施方案919所述的缀合寡核苷酸,其中至少一个2'-修饰核苷选自2'-F核苷、2'-OCH_3核苷以及2'-$O(CH_2)_2OCH_3$核苷。

[1603] 实施方案921.如实施方案920所述的缀合寡核苷酸,其中至少一个2'-修饰核苷为2'-F核苷。

[1604] 实施方案922.如实施方案920所述的缀合寡核苷酸,其中至少一个2'-修饰核苷为2'-OCH_3核苷。

[1605] 实施方案923.如实施方案920所述的缀合寡核苷酸,其中至少一个2'-修饰核苷为2'-$O(CH_2)_2OCH_3$核苷。

[1606] 实施方案924.如实施方案907-923中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸包含至少一个未修饰核苷。

[1607] 实施方案925.如实施方案924所述的缀合寡核苷酸,其中未修饰核苷为核糖核苷。

[1608] 实施方案926.如实施方案924所述的缀合寡核苷酸,其中未修饰核苷为脱氧核糖核苷。

[1609] 实施方案927.如实施方案907至926中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸包含至少两个修饰核苷。

[1610] 实施方案928.如实施方案927所述的缀合寡核苷酸,其中至少两个修饰核苷包含相同修饰。

[1611] 实施方案929.如实施方案927所述的缀合寡核苷酸,其中至少两个修饰核苷包含不同修饰。

[1612] 实施方案930.如实施方案927至929中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中至少两个修饰核苷中的至少一个包含糖替代物。

[1613] 实施方案931.如实施方案927至930中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中至少两个修饰核苷中的至少一个包含2'-修饰。

[1614] 实施方案932.如实施方案931所述的缀合寡核苷酸,其中至少两个修饰核苷中的每一个独立地选自2'-F核苷、2'-OCH_3核苷以及2'-$O(CH_2)_2OCH_3$核苷。

[1615] 实施方案933.如实施方案932所述的缀合寡核苷酸,其中至少两个修饰核苷中的每一个为2'-F核苷。

[1616] 实施方案934.如实施方案932所述的缀合寡核苷酸,其中至少两个修饰核苷中的每一个为2'-OCH_3核苷。

[1617] 实施方案935.如实施方案932所述的缀合寡核苷酸,其中至少两个修饰核苷中的每一个为2'-$O(CH_2)_2OCH_3$核苷。

[1618] 实施方案936.如实施方案907至935中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中基本上寡核苷酸的每个核苷均为修饰核苷。

[1619] 实施方案937.如实施方案907至927或930至936中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸的每个核苷均为修饰核苷。

[1620] 实施方案938.如实施方案907至937中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸

为单链的。

[1621] 实施方案939.如实施方案907至937中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸为双链的。

[1622] 实施方案940.如实施方案907至937中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸为反义化合物。

[1623] 实施方案941.如实施方案907至937中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸为基于RISC的寡核苷酸。

[1624] 实施方案942.如实施方案907至937中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸激活RISC途径。

[1625] 实施方案943.如实施方案907至937中任一个所述的缀合寡核苷酸,其中寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。

[1626] 实施方案944.如实施方案907至943中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的5'-末端核苷。

[1627] 实施方案945.如实施方案907至943中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的3'-末端核苷。

[1628] 实施方案946.如实施方案907至943中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的内部核苷。

[1629] 实施方案947.如实施方案907至943中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中相对于未缀合寡核苷酸化合物,缀合物基团增加了肝细胞对缀合寡核苷酸化合物的摄取。

[1630] 实施方案948.如实施方案907至943中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中相对于未缀合寡核苷酸化合物,缀合物基团增加了肝脏细胞对缀合寡核苷酸化合物的摄取。

[1631] 实施方案949.如实施方案907至943中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中相对于未缀合寡核苷酸化合物,缀合物基团增加了缀合寡核苷酸化合物在肝脏中的积累。

[1632] 实施方案950.如实施方案907至943中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中相对于未缀合寡核苷酸化合物,缀合物基团减少了缀合寡核苷酸化合物在肾中的积累。

[1633] 实施方案951.如实施方案907至935或938至950所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含以下的糖基序:

[1634] 由2-8个连接的5'-区核苷组成的5'-区,其中至少两个5'-区核苷为修饰核苷并且其中最3'的5'-区核苷为修饰核苷;

[1635] 由2-8个连接的3'-区核苷组成的3'-区,其中至少两个3'-区核苷为修饰核苷并且其中最5'的3'-区核苷为修饰核苷;以及

[1636] 由5-10个连接的中心区核苷组成的在所述5'-区与所述3'-区之间的中心区,每个所述中心区核苷独立地选自以下:修饰核苷和未修饰的脱氧核苷,其中最5'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷并且最3'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[1637] 实施方案952.如实施方案951所述的缀合寡核苷酸化合物,其中5'-区由2个连接的5'-区核苷组成。

[1638] 实施方案953.如实施方案951所述的缀合寡核苷酸化合物,其中5'-区由3个连接的5'-区核苷组成。

[1639] 实施方案954.如实施方案951所述的缀合寡核苷酸化合物,其中5'-区由4个连接

的5’-区核苷组成。

[1640] 实施方案955.如实施方案951所述的缀合寡核苷酸化合物，其中5’-区由5个连接的5’-区核苷组成。

[1641] 实施方案956.如实施方案951-955中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中3’-区由2个连接的3’-区核苷组成。

[1642] 实施方案957.如实施方案951-955中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中3’-区由3个连接的3’-区核苷组成。

[1643] 实施方案958.如实施方案951-955中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中3’-区由4个连接的3’-区核苷组成。

[1644] 实施方案959.如实施方案951-955中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中3’-区由5个连接的3’-区核苷组成。

[1645] 实施方案960.如实施方案951-959中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中中心区由5个连接的中心区核苷组成。

[1646] 实施方案961.如实施方案951-959中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中中心区由6个连接的中心区核苷组成。

[1647] 实施方案962.如实施方案951-959中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中中心区由7个连接的中心区核苷组成。

[1648] 实施方案963.如实施方案951-959中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中中心区由8个连接的中心区核苷组成。

[1649] 实施方案964.如实施方案951-959中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中中心区由9个连接的中心区核苷组成。

[1650] 实施方案965.如实施方案951-959中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中中心区由10个连接的中心区核苷组成。

[1651] 实施方案966.如实施方案951-965中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸由14至26个连接核苷组成。

[1652] 实施方案967.如实施方案951-965中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸由15至25个连接核苷组成。

[1653] 实施方案968.如实施方案951-965中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸由16至20个连接核苷组成。

[1654] 实施方案969.如实施方案951-968中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中每个修饰核苷独立地包含2’-取代的糖部分或双环糖部分。

[1655] 实施方案970.如实施方案969所述的缀合寡核苷酸化合物，其中至少一个修饰核苷包含2’-取代的糖部分。

[1656] 实施方案971.如实施方案970所述的缀合寡核苷酸化合物，其中包含2’-取代的糖部分的每个修饰核苷包含独立地选自以下的2’取代基：卤素、任选取代的烯丙基、任选取代的氨基、叠氮基、任选取代的SH、CN、OCN、CF3、OCF3、O、S或N(Rm)-烷基；O、S或N(Rm)-烯基；O、S或N(Rm)-炔基；任选取代的O-亚烷基-O-烷基、任选取代的炔基、任选取代的烷芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的O-烷芳基、任选取代的O-芳烷基、O(CH2)2SCH3、O-(CH2)2-O-N(Rm)(Rn)或O-CH2-C(=O)-N(Rm)(Rn)，其中每个Rm和Rn独立地为H、氨基保护基或取代或未

取代的C_1-C_{10}烷基；

[1657] 其中每个任选取代的基团被独立地选自以下的取代基任选取代：羟基、氨基、烷氧基、羧基、苯甲基、苯基、硝基(NO_2)、巯基、硫代烷氧基(S-烷基)、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。

[1658] 实施方案972.如实施方案970所述的缀合寡核苷酸化合物，其中每个2'取代基独立地选自以下：卤素、OCH_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CH_3、$O(CH_2)_2F$、OCH_2CHF_2、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、$O(CH_2)_2$-OCH_3、$O(CH_2)_2$-SCH_3、$O(CH_2)_2$-OCF_3、$O(CH_2)_3$-$N(R_1)(R_2)$、$O(CH_2)_2$-$ON(R_1)(R_2)$、$O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(R_1)(R_2)$、$OCH_2C(=O)$-$N(R_1)(R_2)$、$OCH_2C(=O)$-$N(R_3)$-$(CH_2)_2$-$N(R_1)(R_2)$以及$O(CH_2)_2$-$N(R_3)$-$C(=NR_4)[N(R_1)(R_2)]$；其中R_1、R_2、R_3和R_4各自独立地为H或C_1-C_6烷基。

[1659] 实施方案973.如实施方案970所述的缀合寡核苷酸化合物，其中每个2'取代基独立地选自以下：卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、$O(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)、$O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$、$OCH_2C(=O)$-$N(H)CH_3$、$OCH_2C(=O)$-$N(H)$-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$以及OCH_2-$N(H)$-$C(=NH)NH_2$。

[1660] 实施方案974.如实施方案970所述的缀合寡核苷酸化合物，其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-MOE糖部分。

[1661] 实施方案975.如实施方案970所述的缀合寡核苷酸化合物，其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-OMe糖部分。

[1662] 实施方案976.如实施方案970所述的缀合寡核苷酸化合物，其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-F糖部分。

[1663] 实施方案977.如实施方案951-968中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少一个修饰核苷，所述修饰核苷包含糖替代物。

[1664] 实施方案978.如实施方案977所述的缀合寡核苷酸化合物，其中修饰核苷包含F-HNA糖部分。

[1665] 实施方案979.如实施方案977所述的缀合寡核苷酸化合物，其中修饰核苷包含HNA糖部分。

[1666] 实施方案980.如实施方案951-968中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少一个修饰核苷，所述修饰核苷包含双环糖部分。

[1667] 实施方案981.如实施方案980所述的缀合寡核苷酸化合物，其中双环糖部分为cEt糖部分。

[1668] 实施方案982.如实施方案980所述的缀合寡核苷酸化合物，其中双环糖部分为LNA糖部分。

[1669] 实施方案983.如实施方案907至982中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷间键联。

[1670] 实施方案984.如实施方案908所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸的每个核苷间键联为修饰的核苷间键联。

[1671] 实施方案985.如实施方案983所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少一个修饰键联和至少一个未修饰的磷酸二酯核苷间键联。

[1672] 实施方案986.如实施方案983至985中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中至少一个修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[1673] 实施方案987.如实施方案983至985中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[1674] 实施方案988.如实施方案983至984中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少2个磷酸二酯核苷间键联。

[1675] 实施方案989.如实施方案983至984中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少3个磷酸二酯核苷间键联。

[1676] 实施方案990.如实施方案983至984中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少4个磷酸二酯核苷间键联。

[1677] 实施方案991.如实施方案983至984中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少5个磷酸二酯核苷间键联。

[1678] 实施方案992.如实施方案983至984中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少6个磷酸二酯核苷间键联。

[1679] 实施方案993.如实施方案983至984中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少7个磷酸二酯核苷间键联。

[1680] 实施方案994.如实施方案983至984中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少8个磷酸二酯核苷间键联。

[1681] 实施方案995.如实施方案983至984中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少9个磷酸二酯核苷间键联。

[1682] 实施方案996.如实施方案983至984中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少10个磷酸二酯核苷间键联。

[1683] 实施方案997.如实施方案983或985至996中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于16个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1684] 实施方案998.如实施方案983或985至996中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于15个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1685] 实施方案999.如实施方案983或985至996中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于14个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1686] 实施方案1000.如实施方案983或985至996中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于13个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1687] 实施方案1001.如实施方案983或985至996中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于12个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1688] 实施方案1002.如实施方案983或985至996中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于11个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1689] 实施方案1003.如实施方案983或985至996中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于10个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1690] 实施方案1004.如实施方案983或985至996中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于9个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1691] 实施方案1005.如实施方案983或985至996中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于8个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1692] 实施方案1006.如实施方案983或985至996中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,

其中缀合寡核苷酸包含少于7个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1693] 实施方案1007.如实施方案983或985至996中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含少于6个硫代磷酸酯核苷间键联。

[1694] 实施方案1008.如实施方案907至1007中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸的每个末端核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[1695] 实施方案1009.如实施方案907至984或997至1008中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中连接缀合寡核苷酸的两个脱氧核苷的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[1696] 实施方案1010.如实施方案907至984或997至1009中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中连接缀合寡核苷酸的两个修饰核苷的每个非末端核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[1697] 实施方案1011.如实施方案907至984或997至1010中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中作为修饰核苷的3’的缀合寡核苷酸的每个非末端核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[1698] 实施方案1012.如实施方案907至984或997至1011中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中作为脱氧核苷的3’的缀合寡核苷酸的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[1699] 实施方案1013.如实施方案907至984或997至1012中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸具有选自以下的化学基序：

[1700] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1701] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[1702] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[1703] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[1704] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1705] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[1706] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[1707] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[1708] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1709] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[1710] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[1711] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[1712] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1713] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[1714] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$；以及

[1715] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$；

[1716] 其中每个M独立地为修饰核苷，每个D为脱氧核苷；每个s为硫代磷酸酯核苷间键联，并且每个y为磷酸二酯核苷间键联或硫代磷酸酯核苷间键联，前提是至少一个y为磷酸二酯核苷间键联。

[1717] 实施方案1014.如实施方案907至984或997至1012中任一个所述的缀合寡核苷酸

化合物,其中缀合寡核苷酸具有选自以下的化学基序:

[1718] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[1719] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[1720] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[1721] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1722] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[1723] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[1724] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[1725] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1726] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[1727] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[1728] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[1729] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[1730] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[1731] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$;以及

[1732] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$;

[1733] 其中每个M独立地为修饰核苷,每个D为脱氧核苷;每个o为磷酸二酯核苷间键联,并且每个s为硫代磷酸酯核苷间键联。

[1734] 实施方案1015.如实施方案1013或1014所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M独立地选自以下:2'-MOE核苷和双环核苷。

[1735] 实施方案1016.如实施方案1015所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M独立地选自以下:2'-MOE核苷、cEt核苷以及LNA核苷。

[1736] 实施方案1017.如实施方案1015或1016所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M为2'-MOE核苷。

[1737] 实施方案1018.如实施方案1015或1016所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M为cEt核苷。

[1738] 实施方案1019.如实施方案1015或1016所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M为LNA核苷。

[1739] 实施方案1020.如实施方案907至1019中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少8个核碱基部分的核碱基序列。

[1740] 实施方案1021.如实施方案907至1019中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少10个核碱基部分的核碱基序列。

[1741] 实施方案1022.如实施方案907至1019中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少12个核碱基部分的核碱基序列。

[1742] 实施方案1023.如实施方案907至1019中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少14个核碱基部分的核碱基序列。

[1743] 实施方案1024.如实施方案907至1019中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少16个核碱基部分的核碱基序列。

[1744] 实施方案1025.如实施方案907至1019中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中

缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少18个核碱基部分的核碱基序列。

[1745] 实施方案1026.如实施方案907至1019中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸与靶核酸至少90％互补。

[1746] 实施方案1027.如实施方案907至1019中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸与靶核酸至少95％互补。

[1747] 实施方案1028.如实施方案907至1019中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸与靶核酸100％互补。

[1748] 实施方案1029.如实施方案1020至1028中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸为前体mRNA。

[1749] 实施方案1030.如实施方案1020至1028中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸为mRNA。

[1750] 实施方案1031.如实施方案1020至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸为微小RNA。

[1751] 实施方案1032.如实施方案1020至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸在肝脏中表达。

[1752] 实施方案1033.如实施方案1020至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸在肝细胞中表达。

[1753] 实施方案1034.如实施方案1020至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸编码选自以下的蛋白质：雄激素受体、载脂蛋白(a)、载脂蛋白B、载脂蛋白C-III、C-反应蛋白、eIF-4E、因子VII、因子XI、糖皮质激素受体、胰高血糖素受体、蛋白酪氨酸磷酸酶1B、STAT3、SRB-1以及甲状腺素运载蛋白。

[1754] 实施方案1035.如实施方案1020至1031中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸为病毒核酸。

[1755] 实施方案1036.如实施方案1035所述的缀合寡核苷酸化合物，其中病毒核酸在肝脏中表达。

[1756] 实施方案1037.如实施方案1036所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸为乙型肝炎病毒核酸。

[1757] 实施方案1038.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:17、18、19、20、21、22、23或24中的任一个的核碱基序列。

[1758] 实施方案1039.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:25、26、27、28、29或30中的任一个的核碱基序列。

[1759] 实施方案1040.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:31的核碱基序列。

[1760] 实施方案1041.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:32的核碱基序列。

[1761] 实施方案1042.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:33的核碱基序列。

[1762] 实施方案1043.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:34的核碱基序列。

[1763] 实施方案1044.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:35、36、37、38、39、40、41、42或43中的任一个的核碱基序列。

[1764] 实施方案1045.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:44、45、46、47或48的核碱基序列。

[1765] 实施方案1046.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:49、50、51、52、53、54、55、56、57、58或59中的任一个的核碱基序列。

[1766] 实施方案1047.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:60、61、62、63、64、65、66或67中的任一个的核碱基序列。

[1767] 实施方案1048.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:69、70、71或72中的任一个的核碱基序列。

[1768] 实施方案1049.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:73的核碱基序列。

[1769] 实施方案1050.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:74、75、76、77、78、79、80或81中的任一个的核碱基序列。

[1770] 实施方案1051.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:68的核碱基序列。

[1771] 实施方案1052.如实施方案907至1030中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:82-103、111或113中的任一个的核碱基序列。

[1772] 实施方案1053.如实施方案907至1052中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸为反义寡核苷酸。

[1773] 实施方案1054.一种药物组合物，其包含根据实施方案779至1053中任一个所述的化合物或缀合寡核苷酸和药学上可接受的载体或稀释剂。

[1774] 实施方案1055.如实施方案1054所述的药物组合物，其中药学上可接受的载体或稀释剂选自无菌水和无菌盐水。

[1775] 实施方案1056.一种减小细胞中靶核酸的量或活性的方法，其包括使细胞与如实施方案779至1053中任一个所述的化合物或缀合反义化合物或如实施方案1054至1055所述的药物组合物接触。

[1776] 实施方案1057.如实施方案1056所述的方法，其中细胞为肝脏细胞。

[1777] 实施方案1058.如实施方案1056所述的方法，其中细胞为肝细胞。

[1778] 实施方案1059.如实施方案1056至1058中任一个所述的方法，其中细胞在体外。

[1779] 实施方案1060.如实施方案1056至1058中任一个所述的方法，其中细胞在动物中。

[1780] 实施方案1061.如实施方案1060所述的方法，其中动物为小鼠。

[1781] 实施方案1062.如实施方案1060所述的方法，其中动物为人。

[1782] 实施方案1063.一种治疗动物的疾病或病状的方法，其包括向动物施用如实施方案1054或1056所述的药物组合物并且由此治疗动物的疾病或病状。

[1783] 实施方案1064.如实施方案1063所述的方法，其中动物为小鼠。

[1784] 实施方案1065.如实施方案1063所述的方法，其中动物为人。

[1785] 实施方案1066.如实施方案1063至1065中任一个所述的方法，其中疾病或病状为

肝脏疾病或病状。

[1786] 实施方案1067.如实施方案1063至1065中任一个所述的方法,其中施用为肠胃外的。

[1787] 实施方案1068.如实施方案1067所述的方法,其中施用为通过皮下注射。

[1788] 实施方案1069.如实施方案1067所述的方法,其中施用为通过静脉内注射。

[1789] 实施方案1070.如实施方案1067所述的方法,其中施用为通过肌肉内注射。

[1790] 实施方案1071.如实施方案741至748中任一个所述的方法,其中以1-10mg/kg的剂量提供缀合寡核苷酸。

[1791] 实施方案1072.如实施方案1056至1070中任一个所述的方法,其中以小于1mg/kg的剂量提供缀合寡核苷酸。

[1792] 实施方案1073.如实施方案1056至1070中任一个所述的方法,其中以大于10mg/kg的剂量提供缀合寡核苷酸。

[1793] 实施方案1074.如实施方案1056至1073中任一个所述的方法,其中提供缀合寡核苷酸持续至少2个月的给药期。

[1794] 实施方案1075.如实施方案1056至1073中任一个所述的方法,其中提供缀合寡核苷酸持续至少4个月的给药期。

[1795] 实施方案1076.如实施方案1056至1073中任一个所述的方法,其中提供缀合寡核苷酸持续至少6个月的给药期。

[1796] 实施方案1077.如实施方案1056至1073中任一个所述的方法,其中以约每周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1797] 实施方案1078.如实施方案1056至1073中任一个所述的方法,其中以约每两周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1798] 实施方案1079.如实施方案1056至1073中任一个所述的方法,其中以约每三周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1799] 实施方案1080.如实施方案1056至1073中任一个所述的方法,其中以每四周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1800] 实施方案1081.如实施方案1056至1073中任一个所述的方法,其中以每五周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1801] 实施方案1082.如实施方案1056至1073中任一个所述的方法,其中以每六周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1802] 实施方案1083.如实施方案1056至1073中任一个所述的方法,其中以每七周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1803] 实施方案1084.如实施方案1056至1073中任一个所述的方法,其中以每八周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[1804] 实施方案1085.一种缀合反义化合物,其包含:包含12-30个连接核苷的反义寡核苷酸和缀合物基团,其中缀合物基团包含至少一个细胞靶向部分。

[1805] 实施方案1086.一种减小细胞中载脂蛋白C-III蛋白的活性或量的方法,其包括使细胞与如实施方案779至1055中任一个所述的至少一种缀合反义化合物接触;并且由此减小细胞中载脂蛋白C-III蛋白的活性或量。

[1806] 实施方案1087.一种减少总胆固醇的方法,其包括使细胞与如实施方案779至1055中任一个所述的至少一种化合物接触;并且由此减少总胆固醇。

[1807] 实施方案1088.一种减少甘油三酯的方法,其包括使细胞与如实施方案779至1055中任一个所述的至少一种化合物接触;并且由此减少甘油三酯。

[1808] 实施方案1089.一种降低LDL的方法,其包括使细胞与如实施方案779至1055中任一个所述的至少一种化合物接触;并且由此降低LDL。

[1809] 实施方案1090.一种增加HDL的方法,其包括使细胞与如实施方案779至1055中任一个所述的至少一种化合物接触;并且由此增加HDL。

[1810] 实施方案1091.如实施方案1086至1090中任一个所述的方法,其中细胞在体外。

[1811] 实施方案1092.如实施方案1086至1090中任一个所述的方法,其中细胞在动物中。

[1812] 实施方案1093.如实施方案1086至1090中任一个所述的方法,其中动物为人。

[1813] 实施方案1094.如实施方案1-1055中任一个所述的化合物或缀合寡核苷酸或其前药。

[1814] 实施方案1095.一种制造如实施方案1-1055中任一个所述的反义寡核苷酸的方法。

[1815] 实施方案1096.一种制备如实施方案1-1055中任一个所述的反义寡核苷酸的方法。

[1816] 实施方案1097.一种用于制造如实施方案1-1055中任一个所述的缀合反义化合物的方法,其中所述方法包括配制供人使用的缀合反义化合物,进行所配制的缀合反义化合物的色谱分析,以及包装准备销售的缀合反义化合物。

[1817] 实施方案1098.一种缀合物化合物,其包含至少一个磷连接基团或中性连接基团和一个或多个配体。

[1818] 实施方案1099.如权利要求1098所述的缀合物化合物,其包含两个或更多个配体。

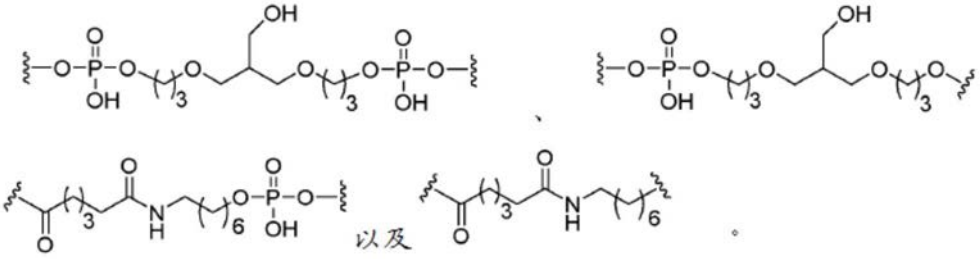
[1819] 实施方案1100.如权利要求1098所述的缀合物化合物,其包含三个配体。

[1820] 实施方案1101.如权利要求1098至1100中任一项所述的缀合物化合物,其中配体选自以下:多糖、修饰的多糖、甘露糖、半乳糖、甘露糖衍生物、半乳糖衍生物、D-吡喃甘露糖、L-吡喃甘露糖、D-阿拉伯糖、L-半乳糖、D-呋喃木糖、L-呋喃木糖、D-葡萄糖、L-葡萄糖、D-半乳糖、L-半乳糖、α-D-呋喃甘露糖、β-D-呋喃甘露糖、α-D-吡喃甘露糖、β-D-吡喃甘露糖、α-D-吡喃葡萄糖、β-D-吡喃葡萄糖、α-D-呋喃葡萄糖、β-D-呋喃葡萄糖、α-D-呋喃果糖、α-D-吡喃果糖、α-D-吡喃半乳糖、β-D-吡喃半乳糖、α-D-呋喃半乳糖、β-D-呋喃半乳糖、葡糖胺、唾液酸、α-D-半乳糖胺、N-乙酰基半乳糖胺、2-氨基-3-O-[(R)-1-羧乙基]-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖、2-脱氧-2-甲基氨基-L-吡喃葡萄糖、4,6-二脱氧-4-甲酰胺基-2,3-二-O-甲基-D-吡喃甘露糖、2-脱氧-2-磺氨基-D-吡喃葡萄糖、N-乙醇酰基-α-神经氨酸、5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖、2,3,4-三-O-乙酰基-1-硫代-6-O-三苯甲基-α-D-吡喃葡萄糖苷甲酯、4-硫代-β-D-吡喃半乳糖、3,4,6,7-四-O-乙酰基-2-脱氧-1,5-二硫代-α-D-葡糖-庚吡喃糖苷乙酯、2,5-脱水-D-阿洛糖腈、核糖、D-核糖、D-4-硫代核糖、L-核糖、L-4-硫代核糖。

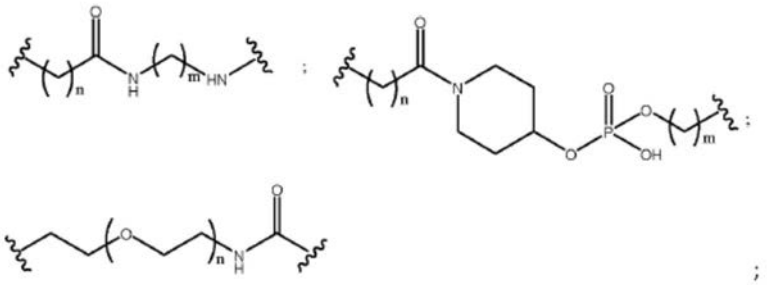
[1821] 实施方案1102.如权利要求1098至1101中任一项所述的缀合物化合物,其中配体为N-乙酰基半乳糖胺。

[1822] 实施方案1103.如权利要求1098至1102中任一项所述的缀合物化合物,其中缀合

物基团包含选自以下的结构：



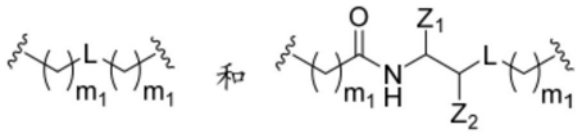
[1823]



[1824] 其中n为1至12;并且

[1825] 其中m为1至12。

[1826] 实施方案1104.如权利要求1098至1102中任一项所述的缀合物化合物,其中缀合物化合物具有系链,所述系链具有选自以下的结构：

[1827] 

[1828] 其中L为磷连接基团或中性连接基团;

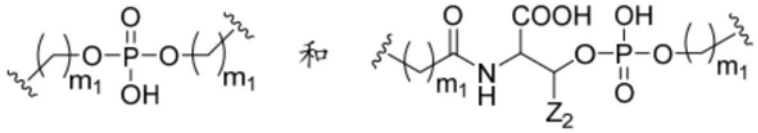
[1829] Z_1为C(=O)O-R_2;

[1830] Z_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基;

[1831] R_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基;并且

[1832] 每个m1独立地为0至20,其中对于每个系链,至少一个m_1大于0。

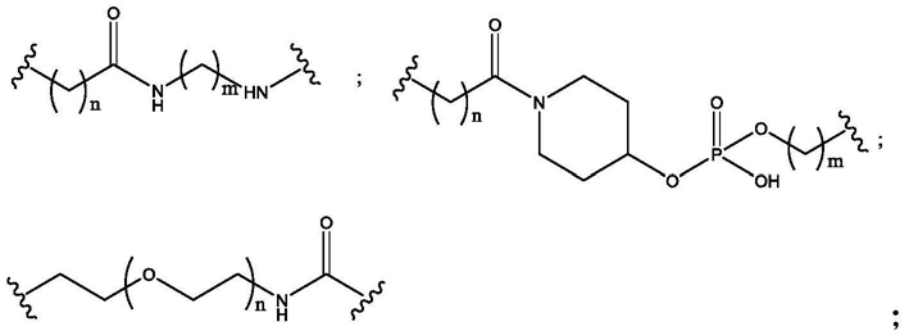
[1833] 实施方案1105.如权利要求1104所述的缀合物化合物,其中系链具有选自以下的结构：

[1834] 

[1835] 其中Z_2为H或CH_3;并且

[1836] 每个m_1独立地为0至20,其中对于每个系链,至少一个m_1大于0。

[1837] 实施方案1106.如权利要求1098至1102中任一项所述的缀合物化合物,其中系链具有选自以下的结构：

[1838] 

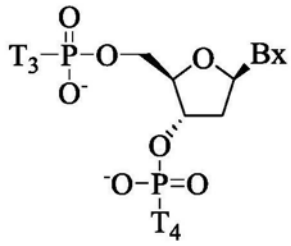
[1839] 其中n为1至12;并且

[1840] 其中m为1至12。

[1841] 实施方案1107.如权利要求1098至1106中任一项所述的缀合物化合物,其中缀合物化合物共价连接至寡核苷酸。

[1842] 实施方案1108.一种低聚化合物,其包含寡核苷酸和至少一个缀合物基团,其中至少一个缀合物基团为如权利要求1098至1108中任一项所述的缀合物化合物。

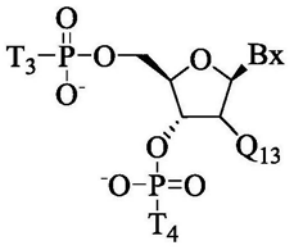
[1843] 实施方案1109.一种化合物,其具有式(V):

[1844] 

[1845] 其中T_3或T_4中的一个选自以下:$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a或$GalNAc_3$-22a。

[1846] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下:羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物;并且其中Bx为杂环碱基部分。

[1847] 实施方案1110.一种化合物,其具有式(Va):

[1848] 

[1849] 其中T_3或T_4中的一个选自以下:$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a或$GalNAc_3$-22a。

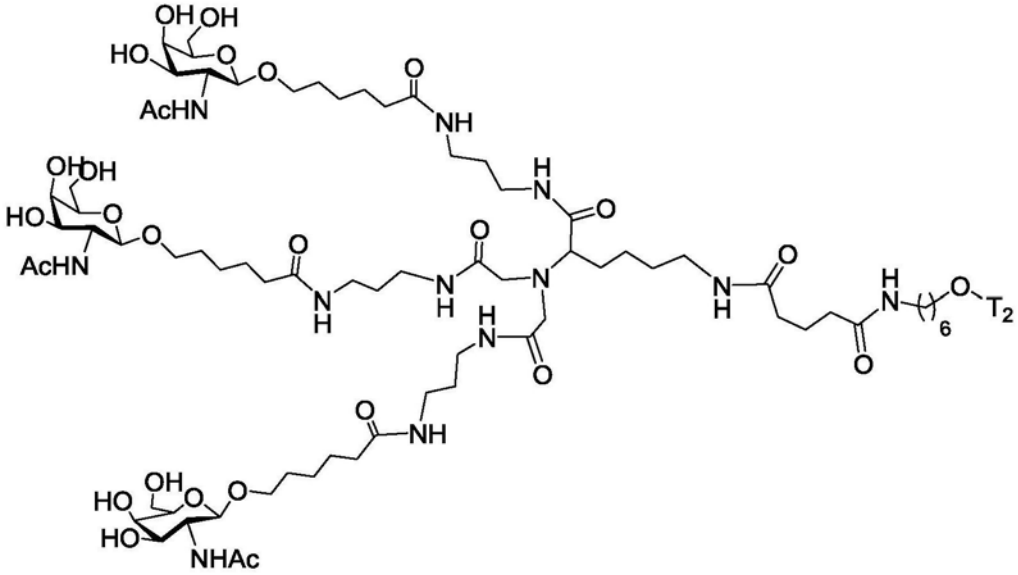
[1850] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下:羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物;其中Bx为杂环碱基部分;并且其中Q_{13}选自以下:卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、

OCH_2CF_3、OCH_2-CH=CH_2、O$(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)、O$(CH_2)_2$-O$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$、OCH_2C(=O)-N(H)CH_3、OCH_2C(=O)-N(H)-$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$以及OCH_2-N(H)-C(=NH)NH_2。

[1851] 实施方案1111.如权利要求1109或1110所述的化合物，其中B_x选自腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶或胞嘧啶。

[1852] 实施方案1112.如权利要求1109至1111中任一项所述的化合物，其中Q_{13}O$(CH_2)_2$-OCH_3。

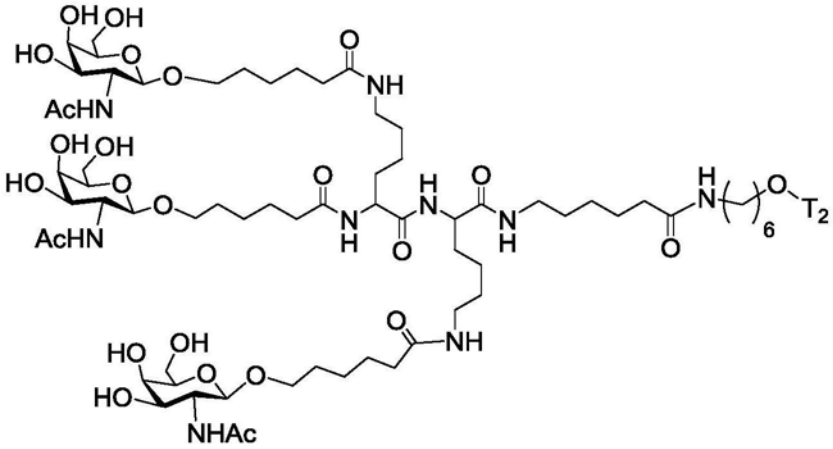
[1853] 实施方案1113.一种化合物，其具有式(XVI)：

[1854] 

[1855] 其中：

[1856] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

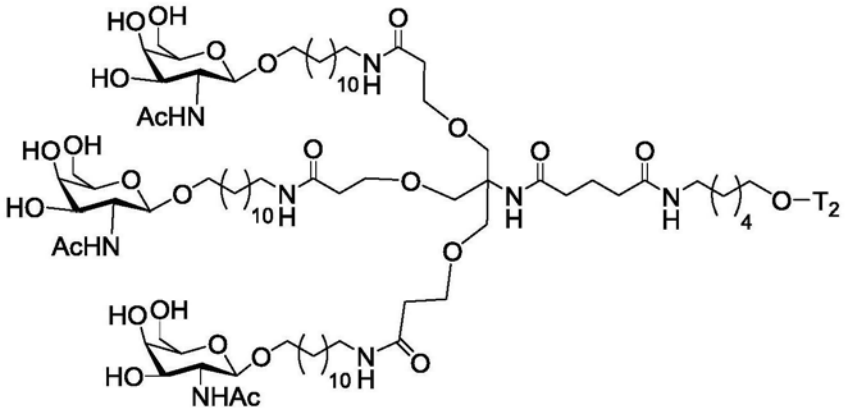
[1857] 实施方案1114.一种化合物，其具有式(XVII)：

[1858] 

[1859] 其中：

[1860] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

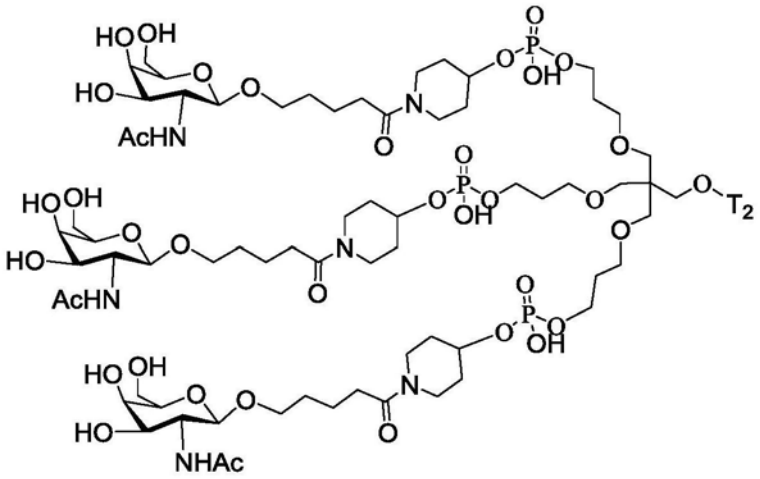
[1861] 实施方案1115.一种化合物，其具有式(XVIII)：

[1862] 

[1863] 其中：

[1864] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

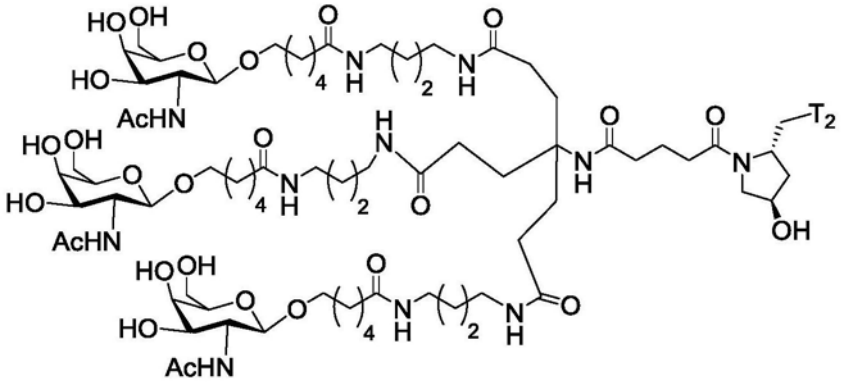
[1865] 实施方案1116.一种化合物，其具有式(XIX)：

[1866] 

[1867] 其中：

[1868] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

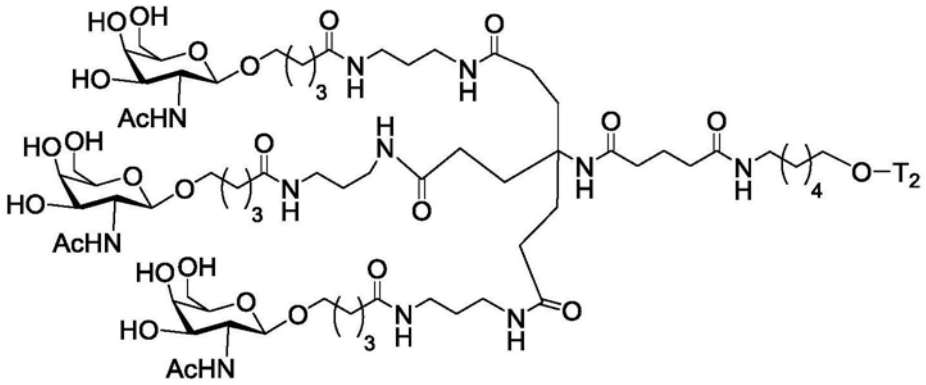
[1869] 实施方案1117.一种化合物，其具有式(XX)：

[1870] 

[1871] 其中：

[1872] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

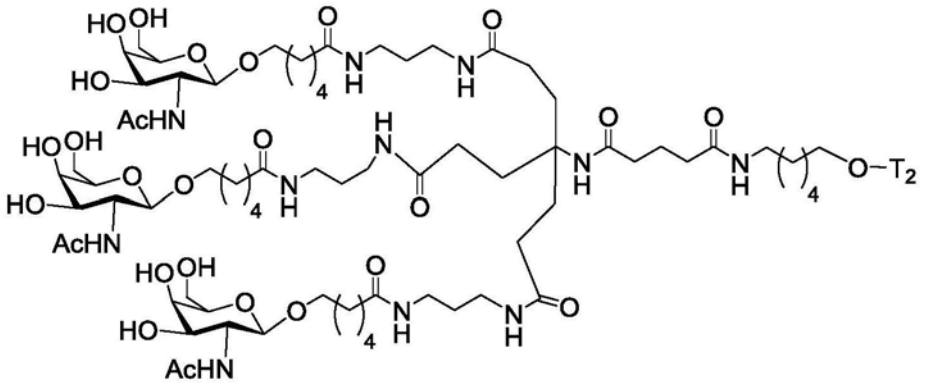
[1873] 实施方案1118.一种化合物，其具有式(XXI)：

[1874] 

[1875] 其中：

[1876] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

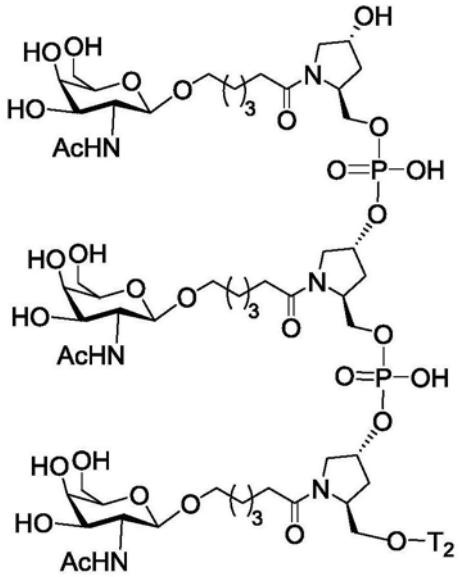
[1877] 实施方案1119.一种化合物，其具有式(XXII)：

[1878] 

[1879] 其中：

[1880] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

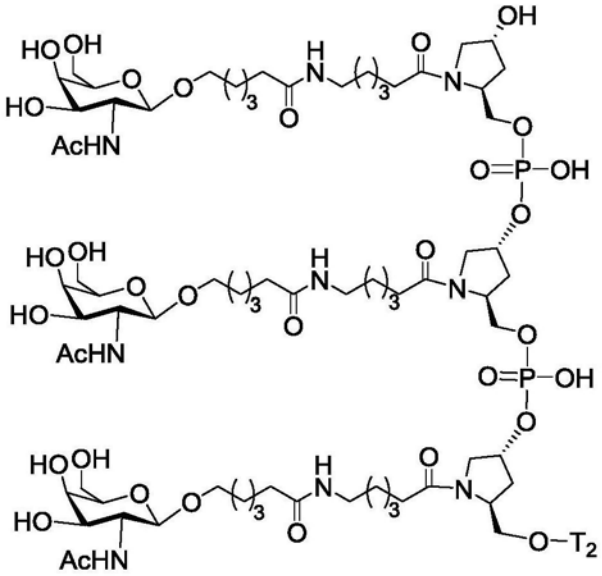
[1881] 实施方案1120.一种化合物，其具有式(XXIII)：

[1882] 

[1883] 其中：

[1884] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

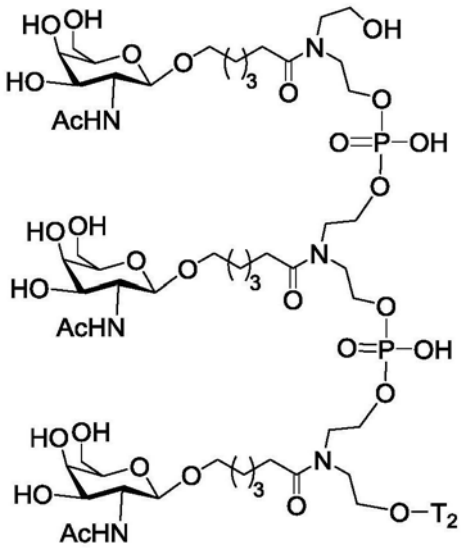
[1885] 实施方案1121.一种化合物，其具有式(XXIIIa)：

[1886] 

[1887] 其中：

[1888] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

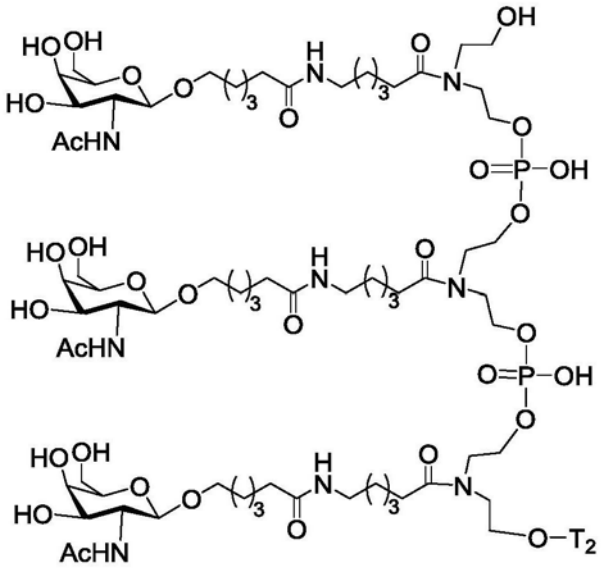
[1889] 实施方案1122.一种化合物，其具有式(XXIV)：

[1890] 

[1891] 其中：

[1892] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

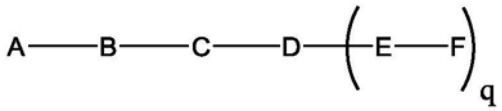
[1893] 实施方案1123.一种化合物，其具有式(XXIVa)：

[1894] 

[1895] 其中：

[1896] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[1897] 实施方案1124.一种缀合反义化合物，其中化合物具有由下式表示的结构：

[1898] 

[1899] 其中

[1900] A为反义寡核苷酸；

[1901] B为可裂解部分

[1902] C为缀合物接头

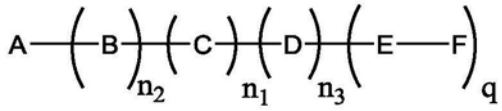
[1903] D为支链基团

[1904] 每个E为系链；

[1905] 每个F为配体；并且

[1906] q为1与5之间的整数。

[1907] 实施方案1125.一种缀合反义化合物，其中化合物具有由下式表示的结构：

[1908] 

[1909] 其中：

[1910] A为反义寡核苷酸；

[1911] B为可裂解部分

[1912] C为缀合物接头

[1913] D为支链基团

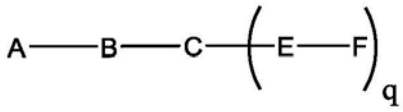
[1914] 每个E为系链；

[1915] 每个F为配体；

[1916] n_1为0或1；并且

[1917] q为1与5之间的整数。

[1918] 实施方案1126.一种缀合反义化合物,其中化合物具有由下式表示的结构:

[1919] 

[1920] 其中

[1921] A为反义寡核苷酸;

[1922] B为可裂解部分;

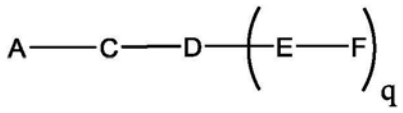
[1923] C为缀合物接头;

[1924] 每个E为系链;

[1925] 每个F为配体;并且

[1926] q为1与5之间的整数。

[1927] 实施方案1127.一种缀合反义化合物,其中化合物具有由下式表示的结构:

[1928] 

[1929] 其中

[1930] A为反义寡核苷酸;

[1931] C为缀合物接头;

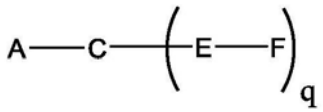
[1932] D为支链基团;

[1933] 每个E为系链;

[1934] 每个F为配体;并且

[1935] q为1与5之间的整数。

[1936] 实施方案1128.一种缀合反义化合物,其中化合物具有由下式表示的结构:

[1937] 

[1938] 其中

[1939] A为反义寡核苷酸;

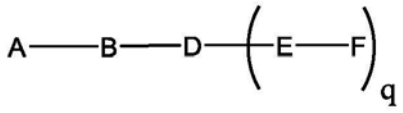
[1940] C为缀合物接头;

[1941] 每个E为系链;

[1942] 每个F为配体;并且

[1943] q为1与5之间的整数。

[1944] 实施方案1129.一种缀合反义化合物,其中化合物具有由下式表示的结构:

[1945] 

[1946] 其中

[1947] A为反义寡核苷酸;

[1948] B为可裂解部分;

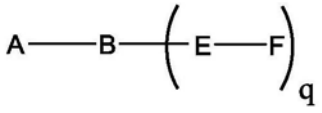
[1949] D为支链基团;

[1950] 每个E为系链；

[1951] 每个F为配体；并且

[1952] q为1与5之间的整数。

[1953] 实施方案1130.一种缀合反义化合物，其中化合物具有由下式表示的结构：

[1954] 

[1955] 其中

[1956] A为反义寡核苷酸；

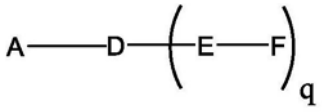
[1957] B为可裂解部分；

[1958] 每个E为系链；

[1959] 每个F为配体；并且

[1960] q为1与5之间的整数。

[1961] 实施方案1131.一种缀合反义化合物，其中化合物具有由下式表示的结构：

[1962] 

[1963] 其中

[1964] A为反义寡核苷酸；

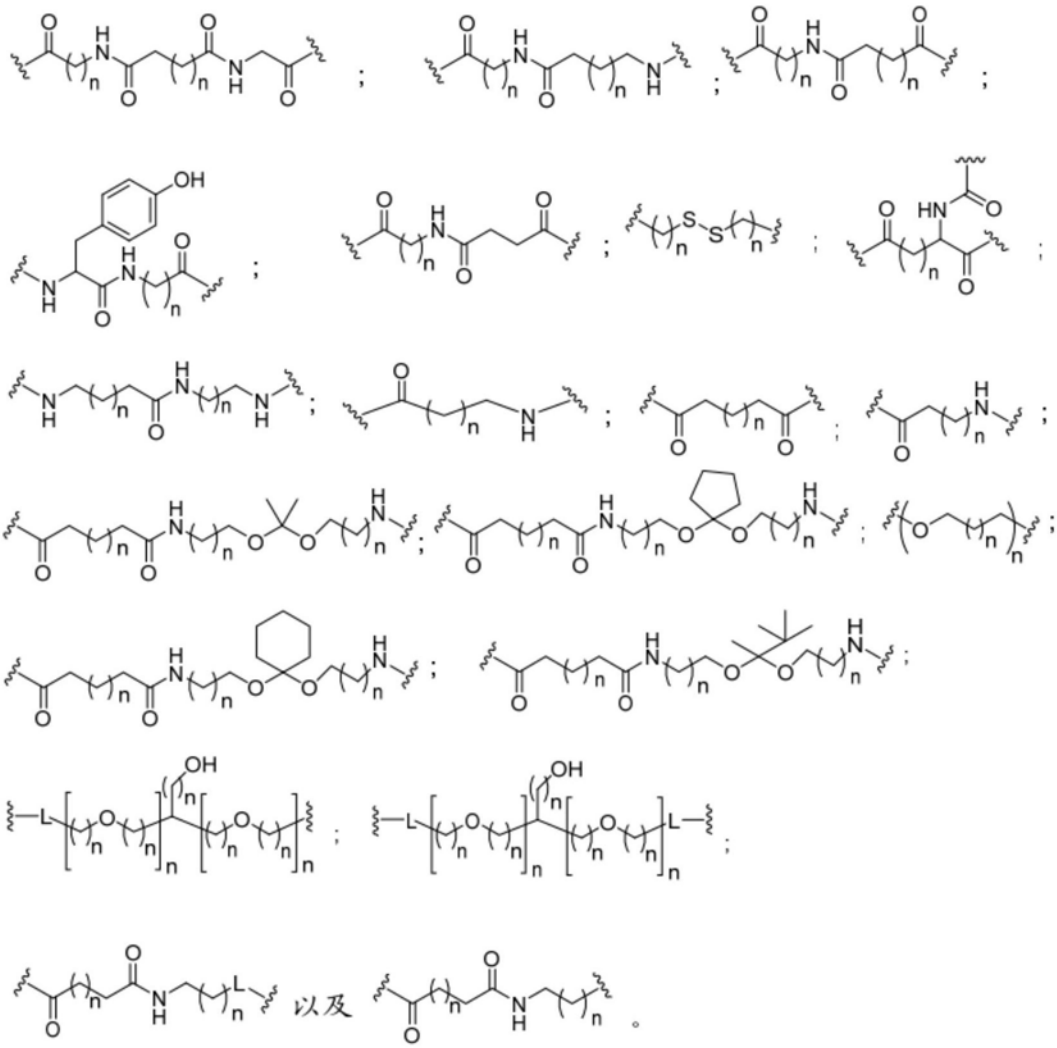
[1965] D为支链基团；

[1966] 每个E为系链；

[1967] 每个F为配体；并且

[1968] q为1与5之间的整数。

[1969] 实施方案1132.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

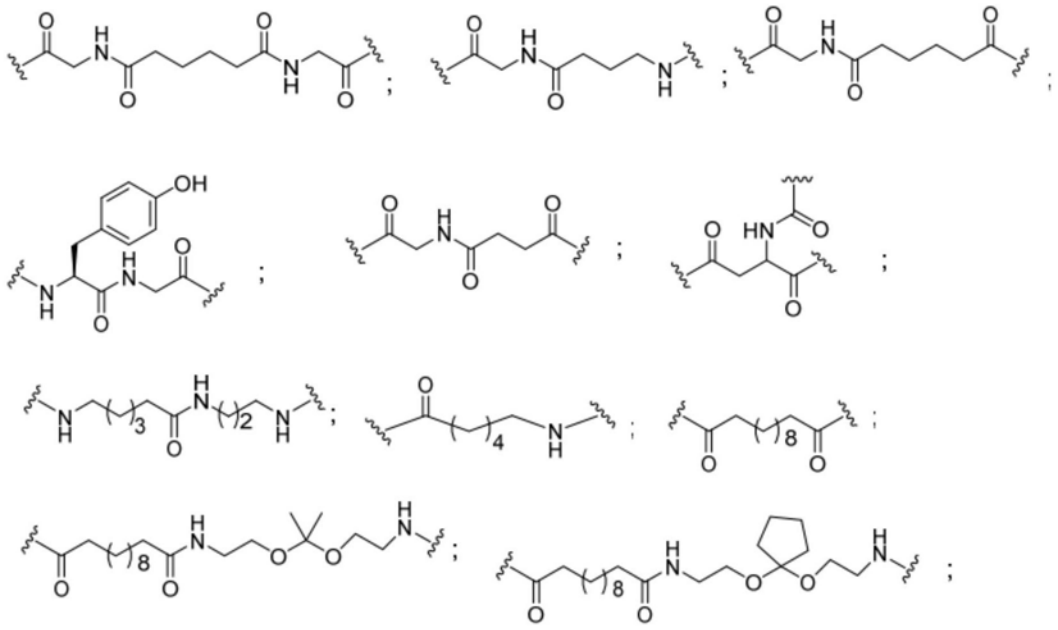


[1970]

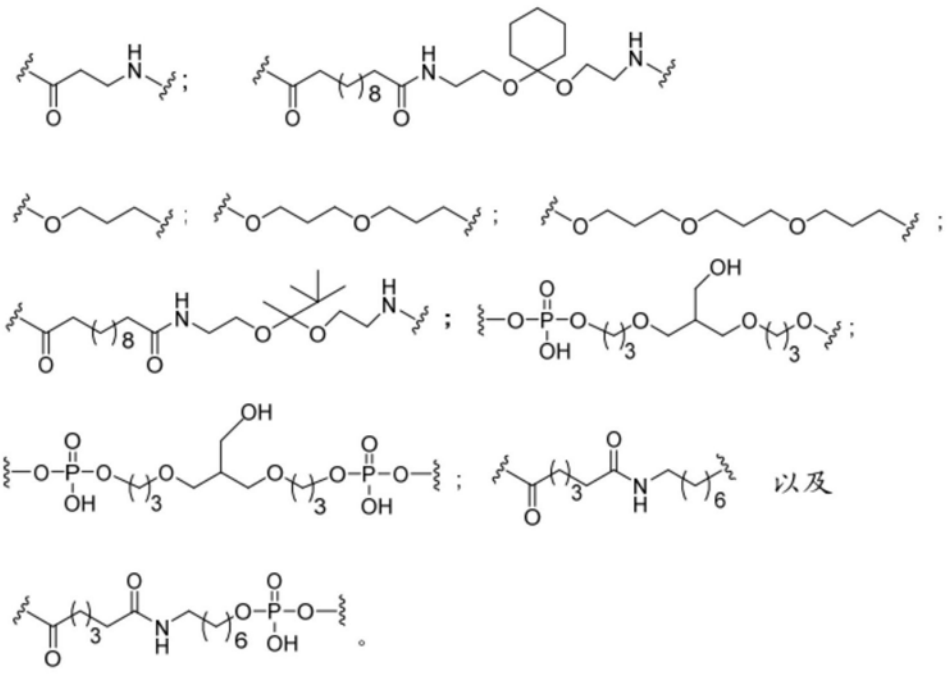
[1971] 其中每个L独立地为磷连接基团或中性连接基团;并且

[1972] 每个n独立地为1至20。

[1973] 实施方案1133.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

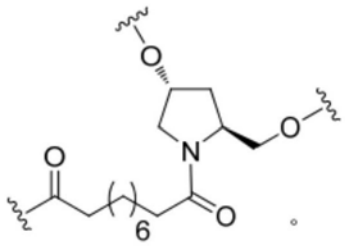


[1974]

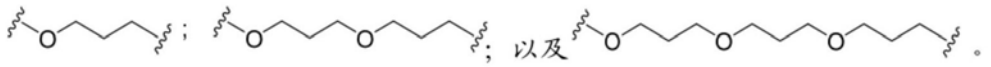


[1975] 实施方案1134.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有以下结构:

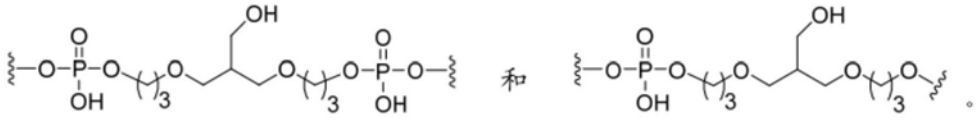
[1976]



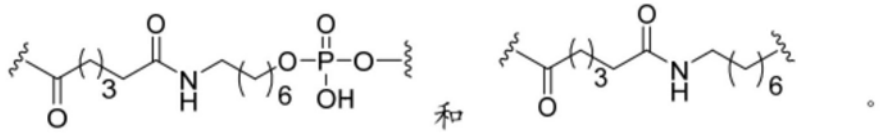
[1977] 实施方案1135.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构之一:

[1978] 

[1979] 实施方案1136.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构之一：

[1980] 

[1981] 实施方案1137.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构之一：

[1982] 

[1983] 实施方案1138.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含吡咯烷。

[1984] 实施方案1139.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头不包含吡咯烷。

[1985] 实施方案1140.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含PEG。

[1986] 实施方案1141.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含酰胺。

[1987] 实施方案1142.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头不包含酰胺。

[1988] 实施方案1143.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含聚酰胺。

[1989] 实施方案1144.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含胺。

[1990] 实施方案1145.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含一个或多个二硫键。

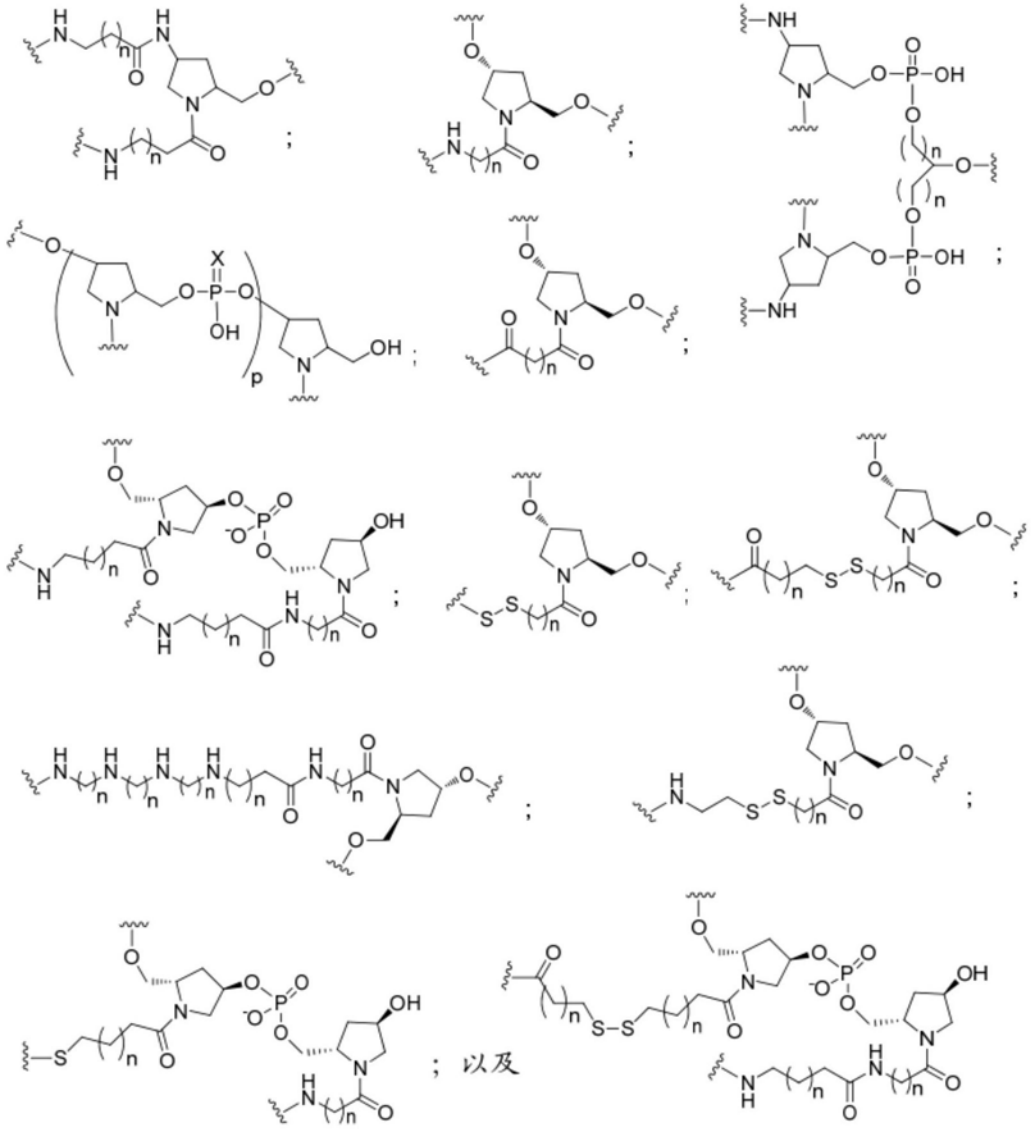
[1991] 实施方案1146.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头包含蛋白质结合部分。

[1992] 实施方案1147.如权利要求1146所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分包含脂质。

[1993] 实施方案1148.如权利要求1146所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分选自以下：胆固醇、胆酸、金刚烷乙酸、1-芘丁酸、二氢睾酮、1,3-二-O(十六烷基)甘油、香叶基氧基己基、十六烷基甘油、冰片、甲醇、1,3-丙二醇、十七烷基、棕榈酸、肉豆蔻酸、O3-(油酰基)石胆酸、O3-(油酰基)胆烯酸、二甲氧基三苯甲基或吩噁嗪)、维生素(例如，叶酸、维生素A、维生素E、生物素、吡哆醛)、肽、碳水化合物(例如，单糖、二糖、三糖、四糖、寡糖、多糖)、溶内体组分、类固醇(例如，熊果醇、龙舌兰皂苷配基、薯蓣皂苷配基)、萜烯(例如，三萜烯，例如萨洒皂草配基、无羁萜、表无羁萜醇衍生的石胆酸)或阳离子脂质。

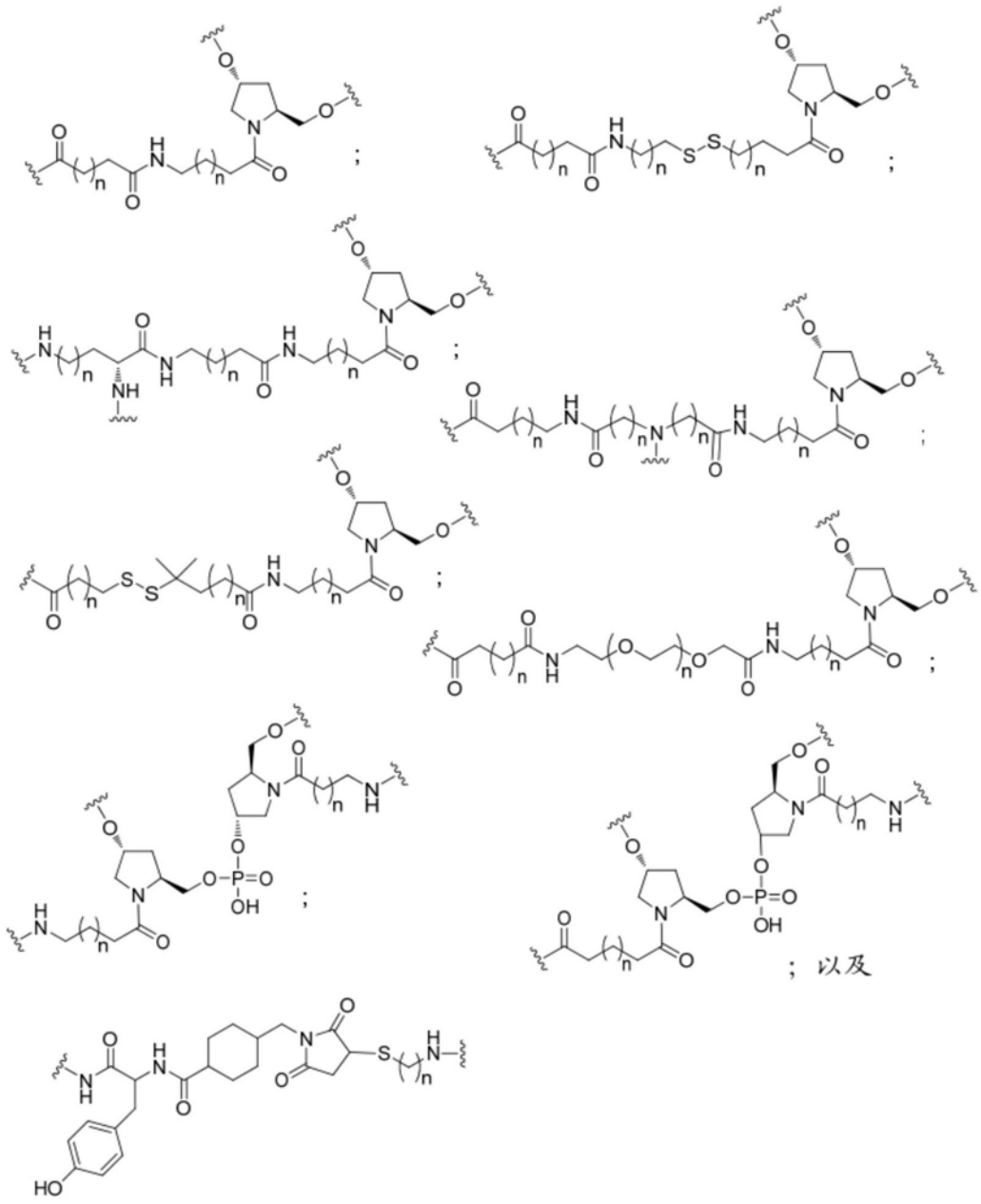
[1994] 实施方案1149.如权利要求1146至1147中任一项所述的缀合反义化合物，其中蛋白质结合部分为C16至C22长链饱和或不饱和的脂肪酸、胆固醇、胆酸、维生素E、金刚烷或1-五氟丙基。

[1995] 实施方案1150.如权利要求1124至1128中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

[1996] 

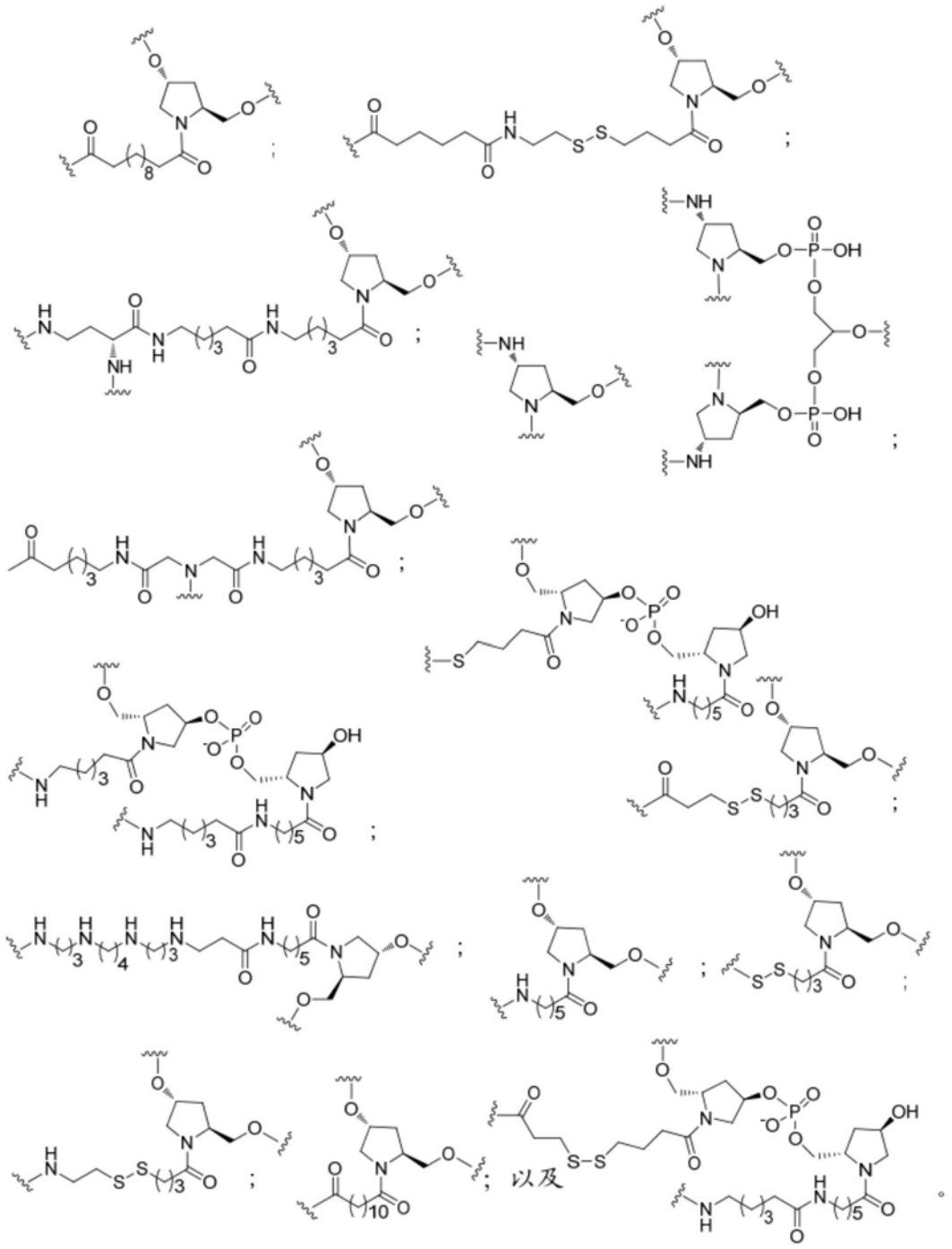
[1997] 其中每个n独立地为1至20；并且p为1至6。

[1998] 实施方案1151.如权利要求1124至1128中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物接头具有选自以下的结构：

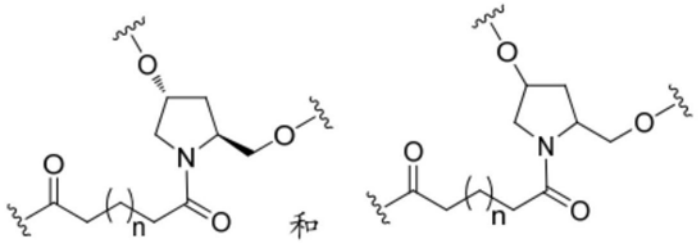
[1999] 

[2000] 其中每个n独立地为1至20。

[2001] 实施方案1152.如权利要求1124至1128中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

[2002] 

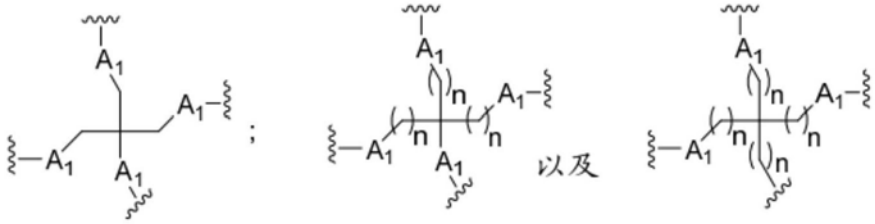
[2003] 实施方案1153.如权利要求1124至1128中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物接头具有选自以下的结构:

[2004] 

[2005] 其中n为1至20。

[2006] 实施方案1154.如权利要求1124至1154所述的缀合反义化合物,其中支链基团具

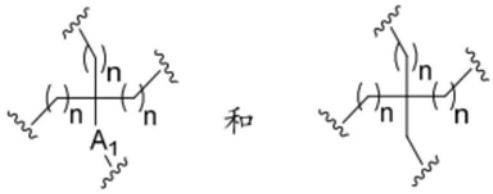
有以下结构之一：

[2007] 

[2008] 其中每个A_1独立地为O、S、C＝O或NH；并且

[2009] 每个n独立地为1至20。

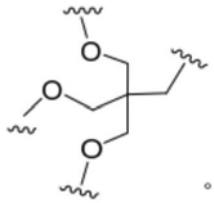
[2010] 实施方案1155.如权利要求1124至1154所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构之一：

[2011] 

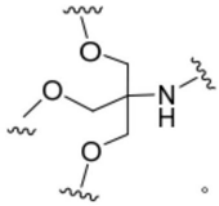
[2012] 其中每个A_1独立地为O、S、C＝O或NH；并且

[2013] 每个n独立地为1至20。

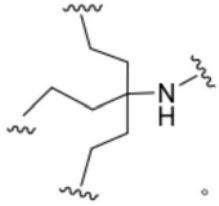
[2014] 实施方案1156.如权利要求1124至1154所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[2015] 

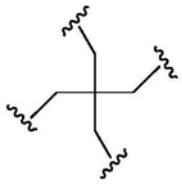
[2016] 实施方案1157.如权利要求1124至1154所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[2017] 

[2018] 实施方案1158.如权利要求1124至1154所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

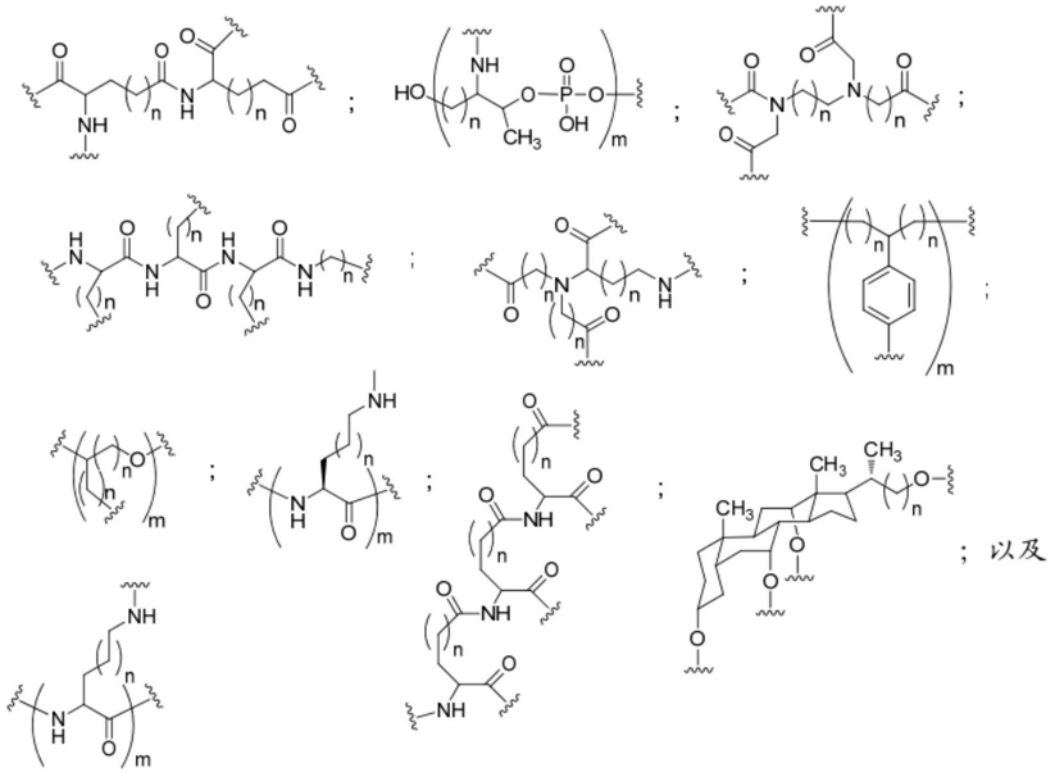
[2019] 

[2020] 实施方案1159.如权利要求1124至1154所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[2021]  。

[2022] 实施方案1160.如权利要求1124至1154中任一项所述的缀合反义化合物，其中支链基团包含醚。

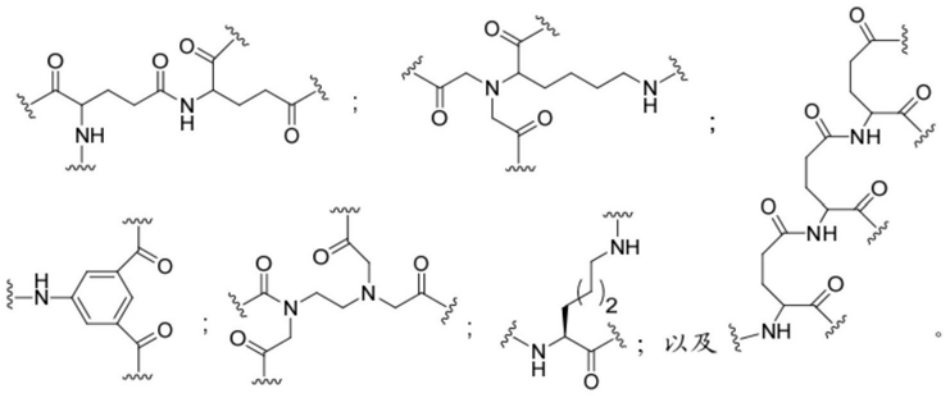
[2023] 实施方案1161.如权利要求1124至1154所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

[2024] 

[2025] 每个n独立地为1至20；并且

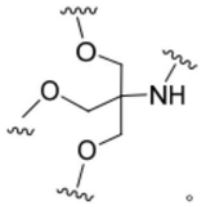
[2026] m为2至6。

[2027] 实施方案1162.如权利要求1124至1154所述的缀合反义化合物，其中支链基团具有以下结构：

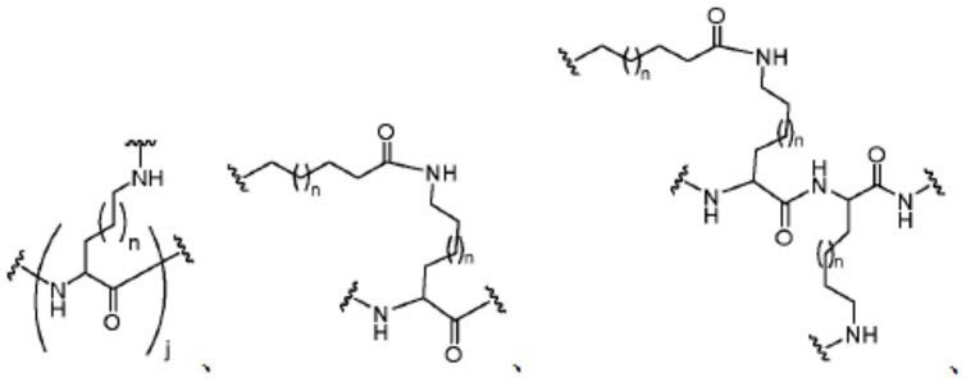
[2028] 

[2029] 实施方案1163.如权利要求1124至1154所述的缀合反义化合物，其中支链基团具

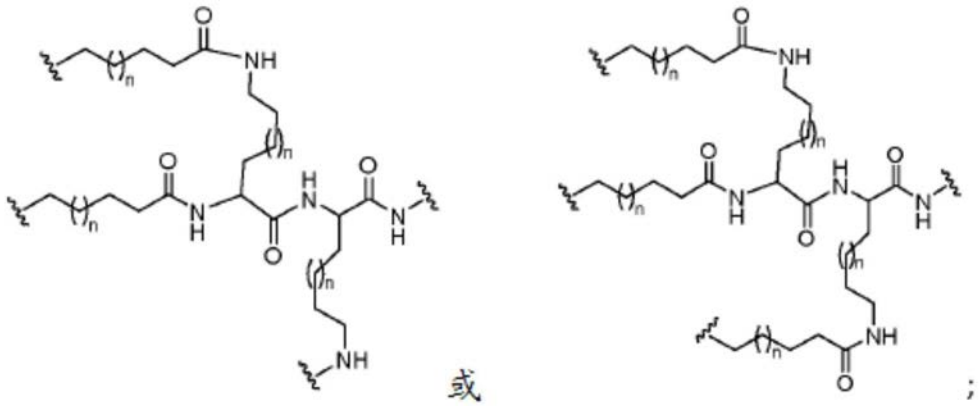
有以下结构：

[2030] 

[2031] 实施方案1164.如权利要求1124至1154中任一项所述的缀合反义化合物，其中支链基团包含：



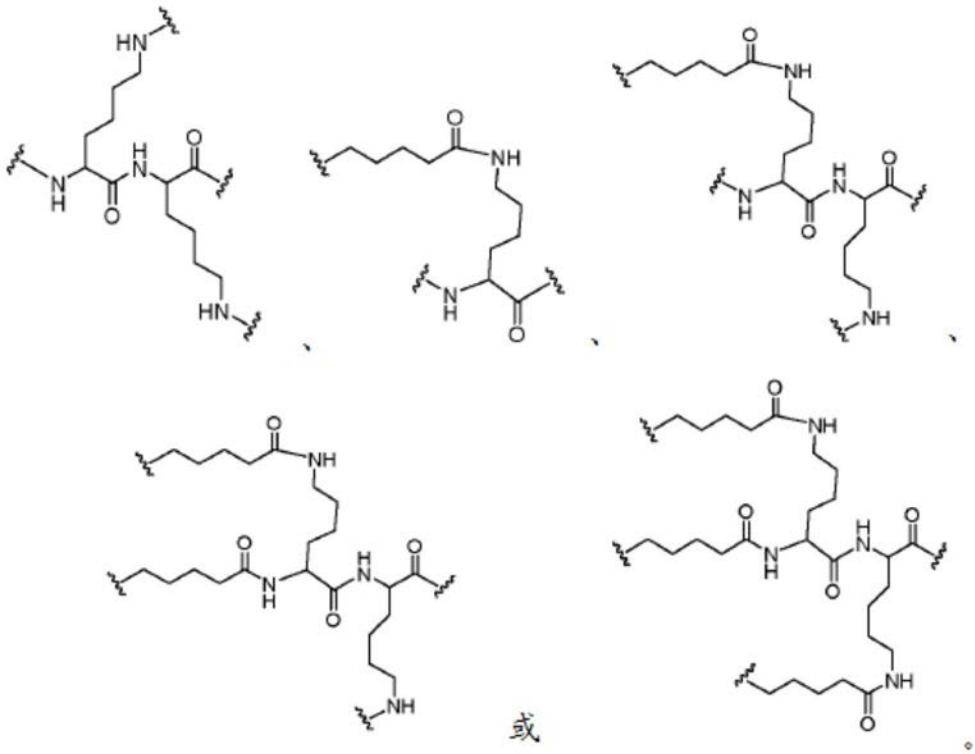
[2032]



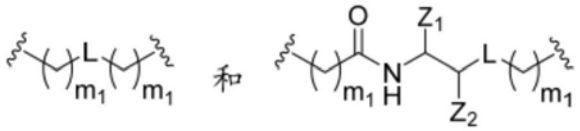
[2033] 其中每个j为1至3的整数；并且

[2034] 其中每个n为1至20的整数。

[2035] 实施方案1165.如权利要求1124至1154中任一项所述的缀合反义化合物，其中支链基团包含：

[2036] 

[2037] 实施方案1166.如权利要求1124至1165所述的缀合反义化合物,其中每个系链选自以下:

[2038] 

[2039] 其中L选自磷连接基团和中性连接基团;

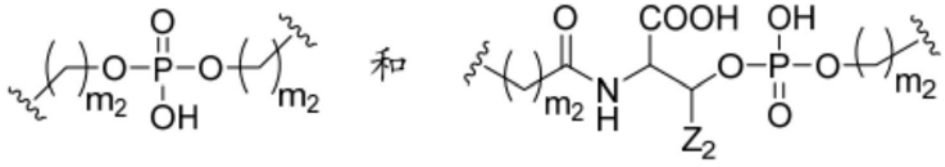
[2040] Z_1为C(=O)O-R_2;

[2041] Z_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基;

[2042] R_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基;并且

[2043] 每个m_1独立地为0至20,其中对于每个系链,至少一个m_1大于0。

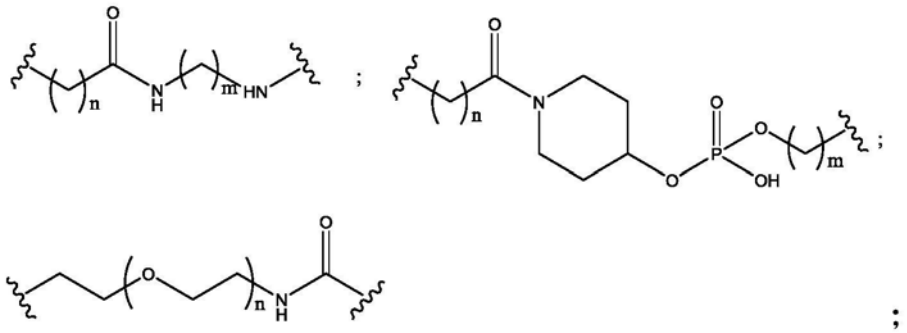
[2044] 实施方案1167.如权利要求1124至1165所述的缀合反义化合物,其中每个系链选自以下:

[2045] 

[2046] 其中Z_2为H或CH_3;并且

[2047] 每个m_2独立地为0至20,其中对于每个系链,至少一个m_2大于0。

[2048] 实施方案1168.如权利要求1124至1165所述的缀合反义化合物,其中每个系链选自以下:

[2049] 

[2050] 其中n为1至12;并且

[2051] 其中m为1至12。

[2052] 实施方案1169.如权利要求1124至1165中任一项所述的缀合反义化合物,其中至少一个系链包含PEG。

[2053] 实施方案1170.如权利要求1124至1165中任一项所述的缀合反义化合物,其中至少一个系链包含酰胺。

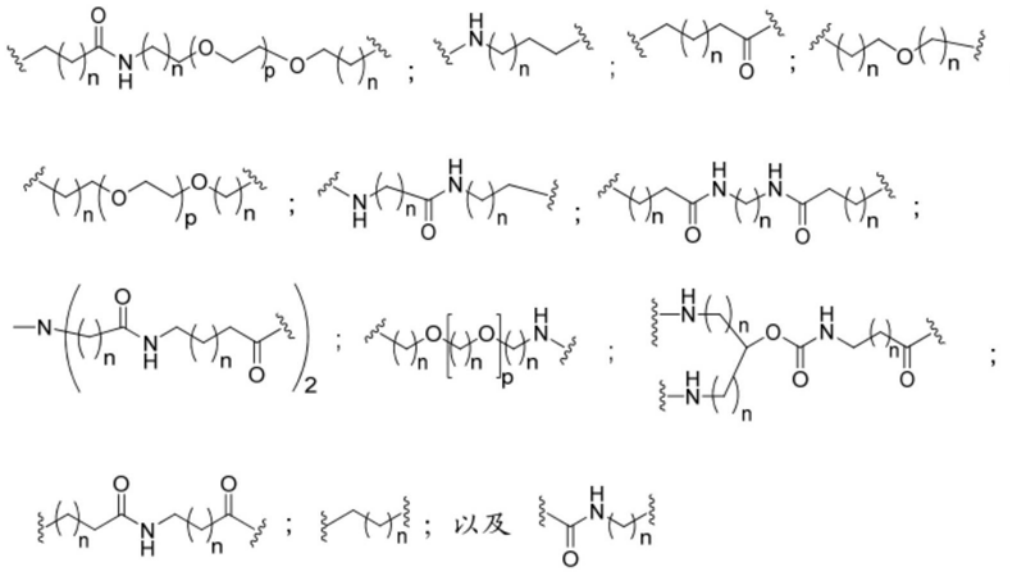
[2054] 实施方案1171.如权利要求1124至1165中任一项所述的缀合反义化合物,其中至少一个系链包含聚酰胺。

[2055] 实施方案1172.如权利要求1124至1165中任一项所述的缀合反义化合物,其中至少一个系链包含胺。

[2056] 实施方案1173.如权利要求1124至1165中任一项所述的缀合反义化合物,其中至少两个系链彼此不同。

[2057] 实施方案1174.如权利要求1124至1165中任一项所述的缀合反义化合物,其中所有系链彼此相同。

[2058] 实施方案1175.如权利要求1124至1165中任一项所述的缀合反义化合物,其中每个系链选自以下:

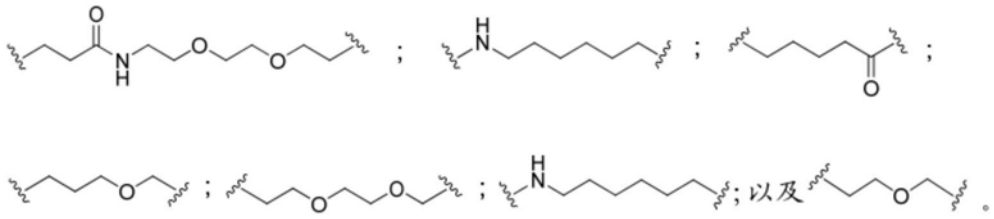
[2059] 

[2060] 其中每个n独立地为1至20;并且

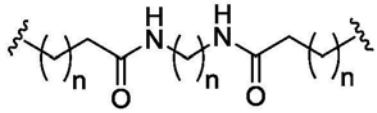
[2061] 每个p为1至约6。

[2062] 实施方案1176.如权利要求1124至1165中任一项所述的缀合反义化合物,其中每

个系链选自以下：

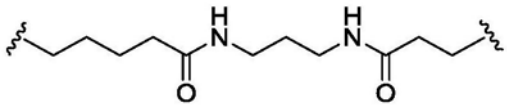
[2063] 

[2064] 实施方案1177.如权利要求1124至1165中任一项所述的缀合反义化合物，其中每个系链具有以下结构：

[2065] 

[2066] 其中每个n独立地为1至20。

[2067] 实施方案1178.如权利要求1124至1165中任一项所述的缀合反义化合物，其中每个系链具有以下结构：

[2068] 

[2069] 实施方案1179.如权利要求1124至1178中任一项所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含至少一个配体。

[2070] 实施方案1180.如权利要求1124至1178中任一项所述的缀合反义化合物，其中细胞靶向部分包含一个配体。

[2071] 实施方案1181.如权利要求1124至1178中任一项所述的缀合反义化合物，其中靶向部分包含两个配体。

[2072] 实施方案1182.如权利要求1124至1178中任一项所述的缀合反义化合物，其中靶向部分包含三个配体。

[2073] 实施方案1183.如权利要求1179至1182中任一项所述的缀合反义化合物，其中每个配体共价连接至每个系链。

[2074] 实施方案1184.如权利要求1179至1182中任一项所述的缀合反义化合物，其中至少一个配体为N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。

[2075] 实施方案1185.如权利要求1179至1182中任一项所述的缀合反义化合物，其中每个配体为N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。

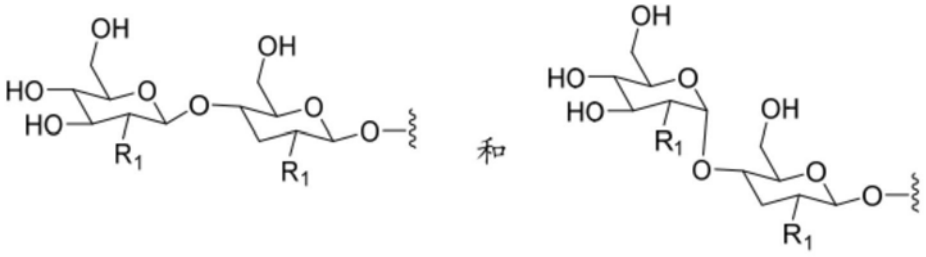
[2076] 实施方案1186.如权利要求1179至1182中任一项所述的缀合反义化合物，其中配体选自以下：多糖、修饰的多糖、甘露糖、半乳糖、甘露糖衍生物、半乳糖衍生物、D-吡喃甘露糖、L-吡喃甘露糖、D-阿拉伯糖、L-半乳糖、D-呋喃木糖、L-呋喃木糖、D-葡萄糖、L-葡萄糖、D-半乳糖、L-半乳糖、α-D-呋喃甘露糖、β-D-呋喃甘露糖、α-D-吡喃甘露糖、β-D-吡喃甘露糖、α-D-吡喃葡萄糖、β-D-吡喃葡萄糖、α-D-呋喃葡萄糖、β-D-呋喃葡萄糖、α-D-呋喃果糖、α-D-吡喃果糖、α-D-吡喃半乳糖、β-D-吡喃半乳糖、α-D-呋喃半乳糖、β-D-呋喃半乳糖、葡糖胺、唾液酸、α-D-半乳糖胺、N-乙酰基半乳糖胺、2-氨基-3-O-[(R)-1-羧乙基]-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖、2-脱氧-2-甲基氨基-L-吡喃葡萄糖、4,6-二脱氧-4-甲酰氨基-2,3-二-O-甲

基-D-吡喃甘露糖、2-脱氧-2-磺氨基-D-吡喃葡萄糖、N-乙醇酰基-α-神经氨酸、5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖、2,3,4-三-O-乙酰基-1-硫代-6-O-三苯甲基-α-D-吡喃葡萄糖苷甲酯、4-硫代-β-D-吡喃半乳糖、3,4,6,7-四-O-乙酰基-2-脱氧-1,5-二硫代-α-D-葡糖-庚吡喃糖苷乙酯、2,5-脱水-D-阿洛糖腈、核糖、D-核糖、D-4-硫代核糖、L-核糖、L-4-硫代核糖。

[2077] 实施方案1187.如权利要求1179至1182中任一项所述的缀合反义化合物，其中配体为半乳糖。

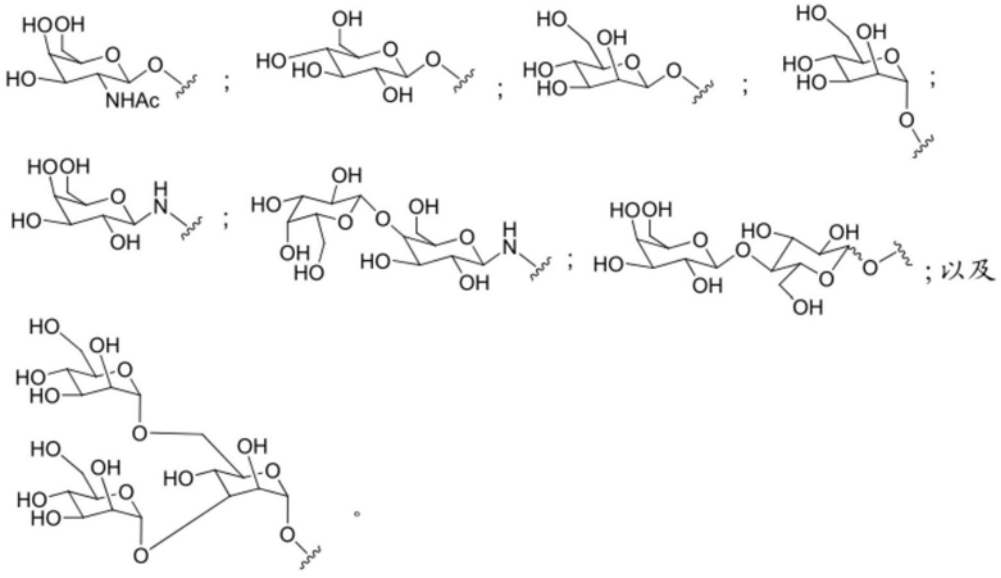
[2078] 实施方案1188.如权利要求1179至1182中任一项所述的缀合反义化合物，其中配体为甘露糖-6-磷酸。

[2079] 实施方案1189.如权利要求1179至1182中任一项所述的缀合反义化合物，其中每个配体选自以下：

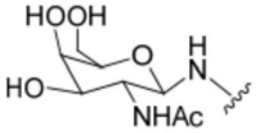
[2080] 

[2081] 其中每个R_1选自OH和NHCOOH。

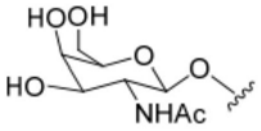
[2082] 实施方案1190.如权利要求1179至1182中任一项所述的缀合反义化合物，其中每个配体选自以下：

[2083] 

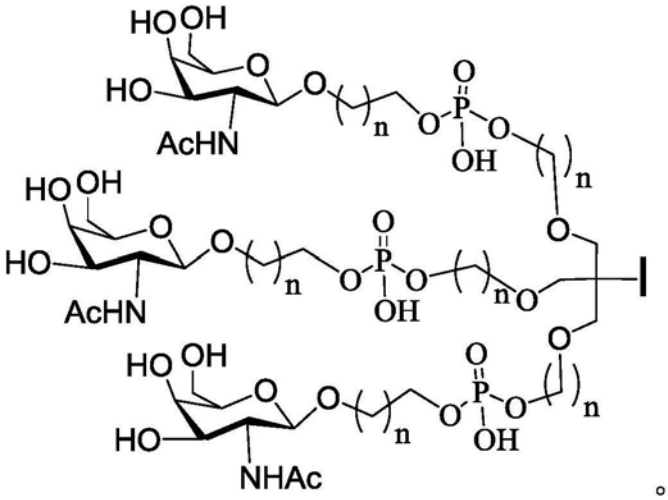
[2084] 实施方案1191.如权利要求1179至1182中任一项所述的缀合反义化合物，其中每个配体具有以下结构：

[2085] 

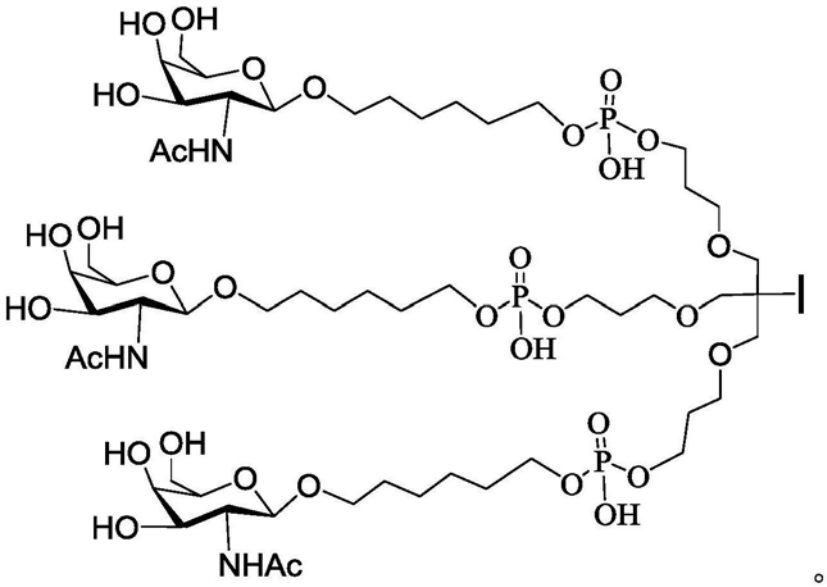
[2086] 实施方案1192.如权利要求1179至1182中任一项所述的缀合反义化合物，其中每个配体具有以下结构：

[2087] 

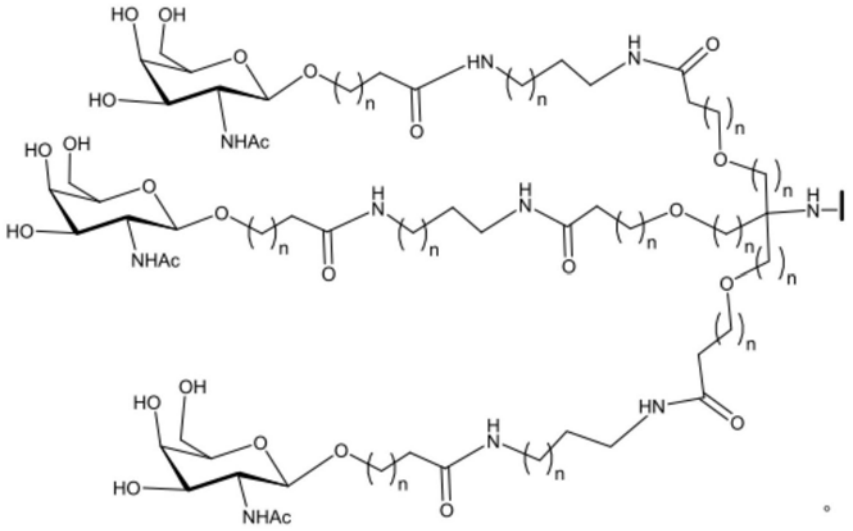
[2088] 实施方案1193.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分:

[2089] 

[2090] 实施方案1194.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分:

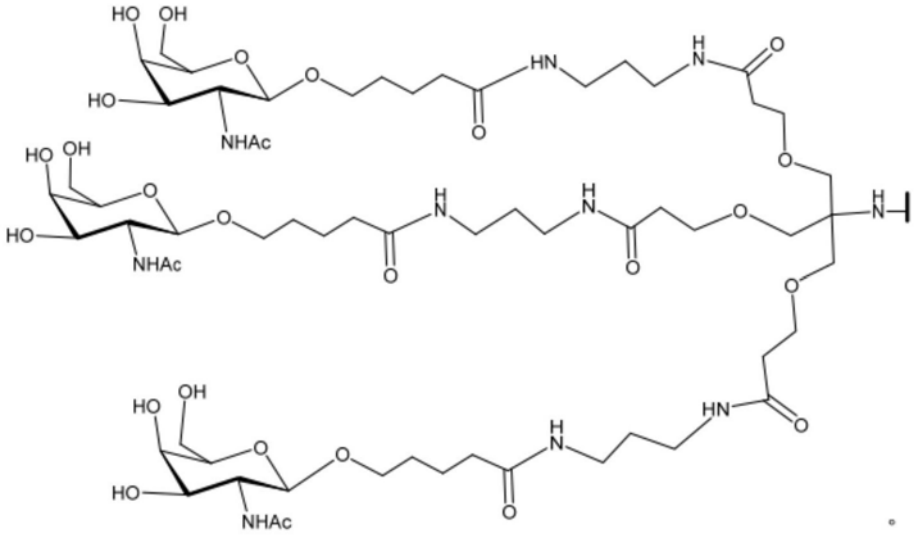
[2091] 

[2092] 实施方案1195.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分:

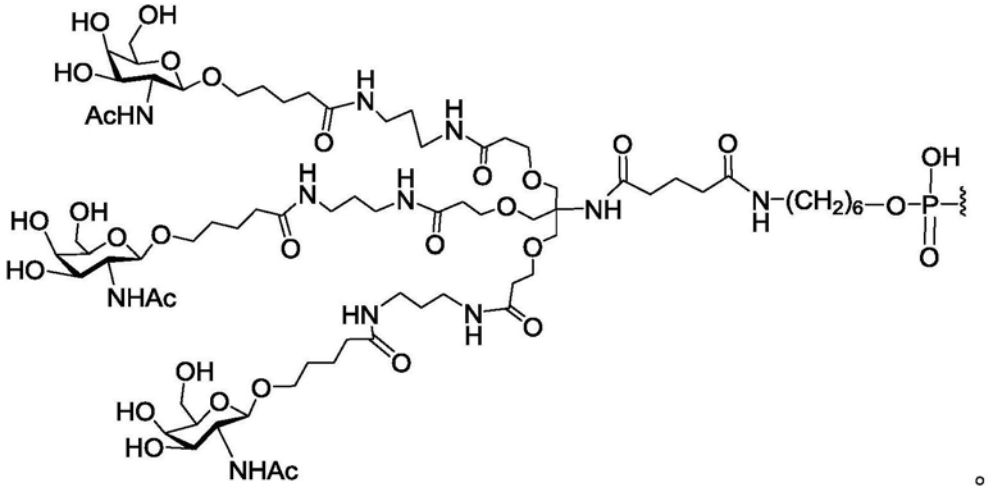
[2093] 

[2094] 其中每个n独立地为1至20。

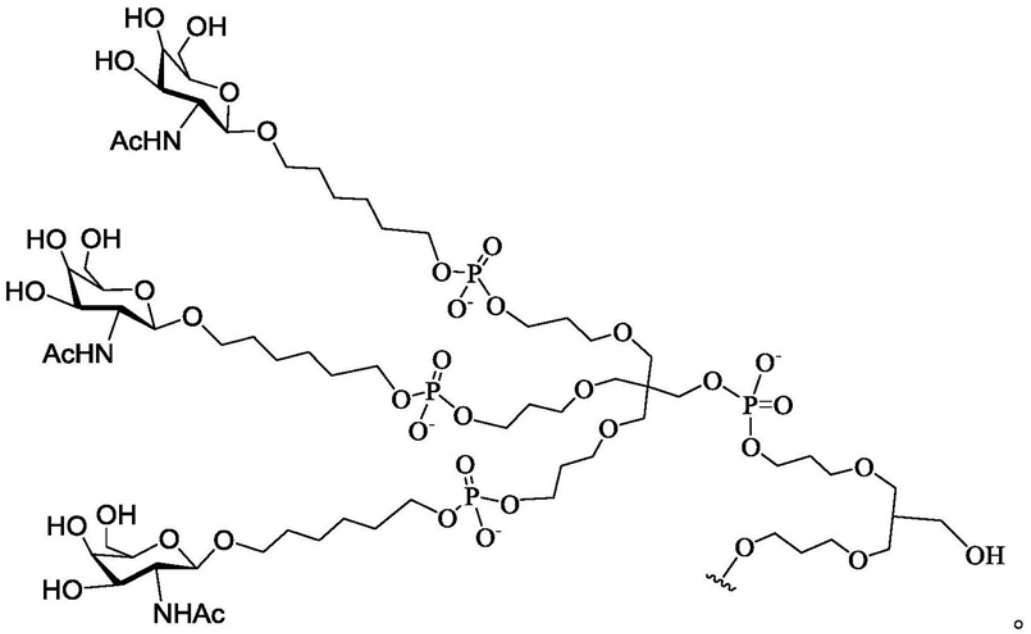
[2095] 实施方案1196.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[2096] 

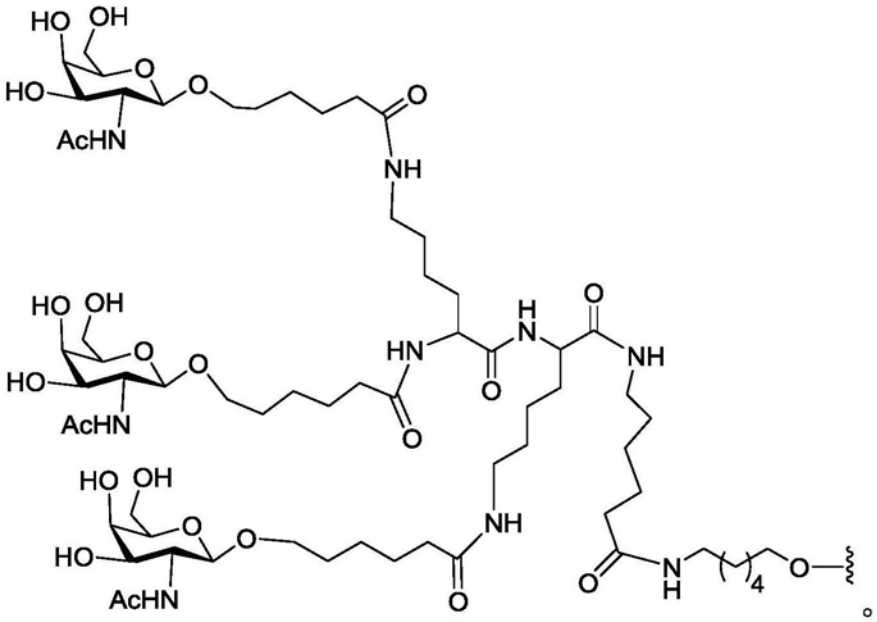
[2097] 实施方案1197.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[2098] 

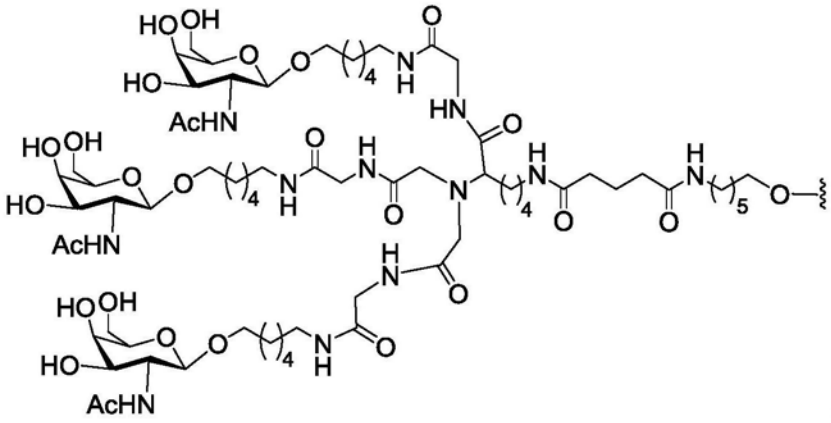
[2099] 实施方案1198.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[2100] 

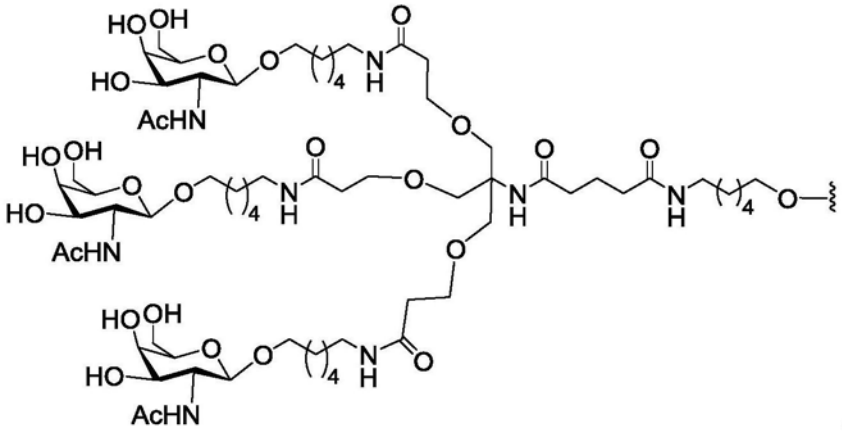
[2101] 实施方案1199.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[2102] 

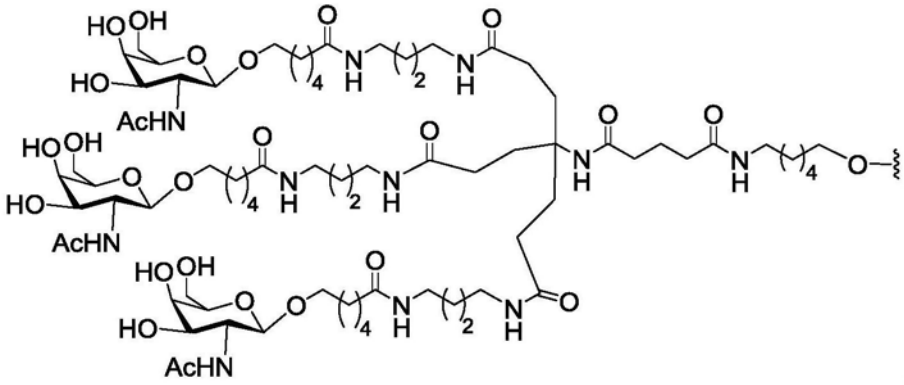
[2103] 实施方案1200.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[2104] 

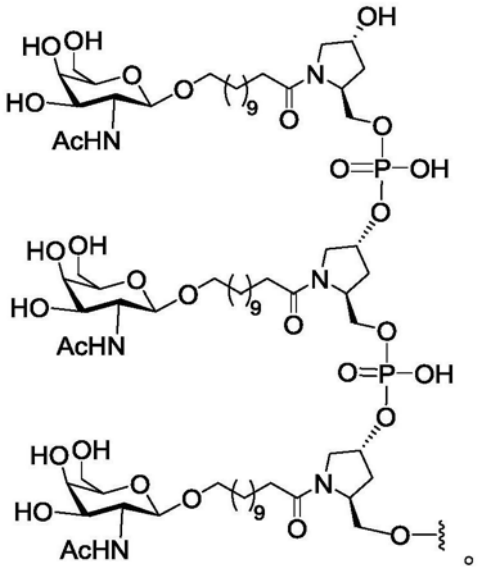
[2105] 实施方案1201.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[2106] 

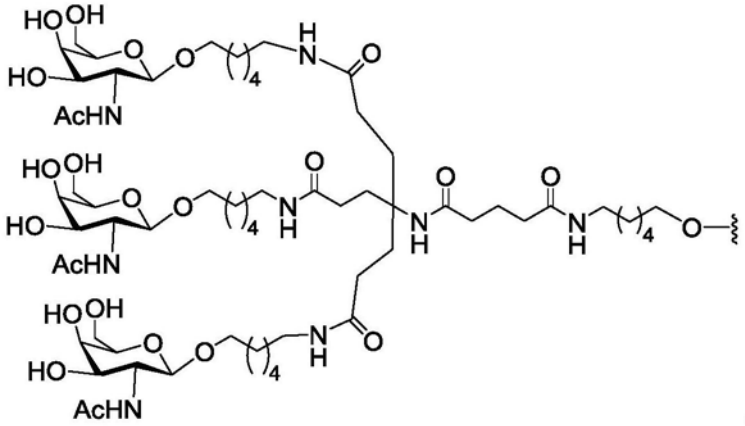
[2107] 实施方案1202.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[2108] 

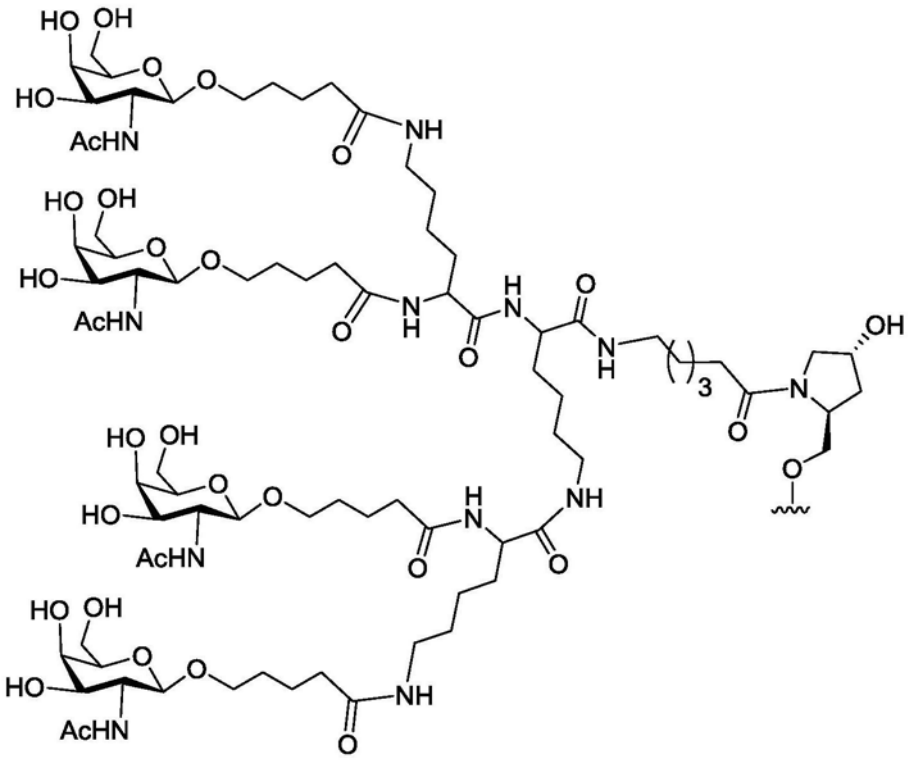
[2109] 实施方案1203.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[2110] 

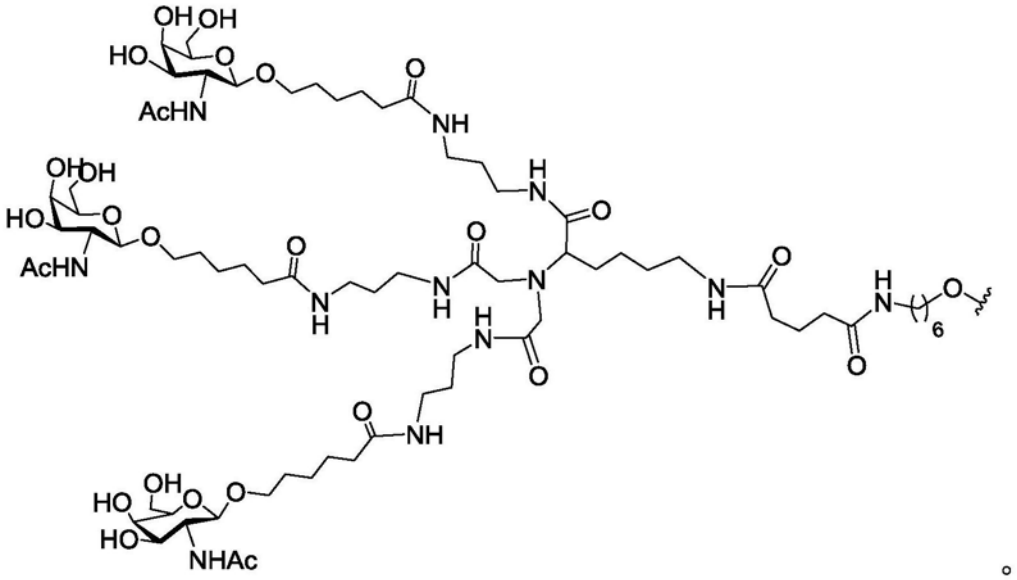
[2111] 实施方案1204.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分:

[2112] 

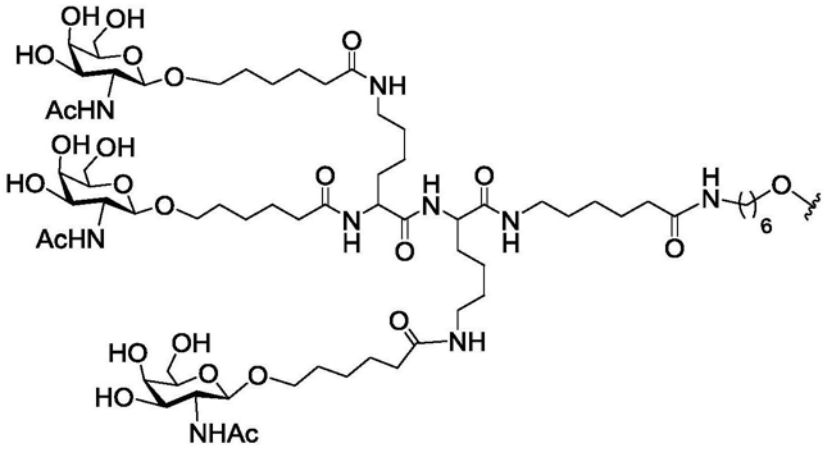
[2113] 实施方案1205.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分:

[2114] 

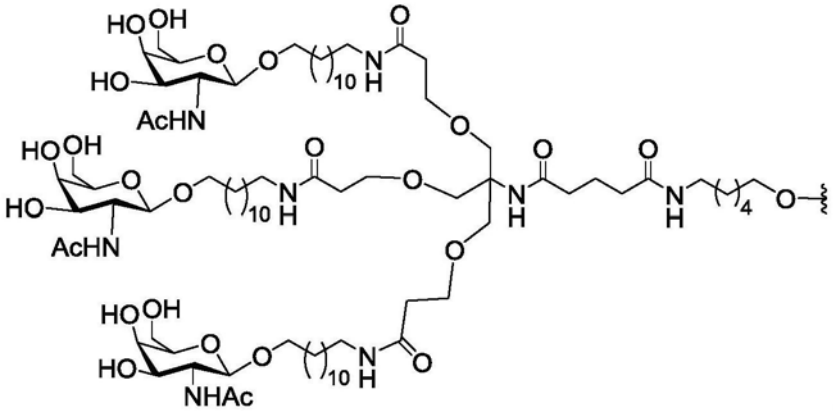
[2115] 实施方案1206.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分:

[2116] 

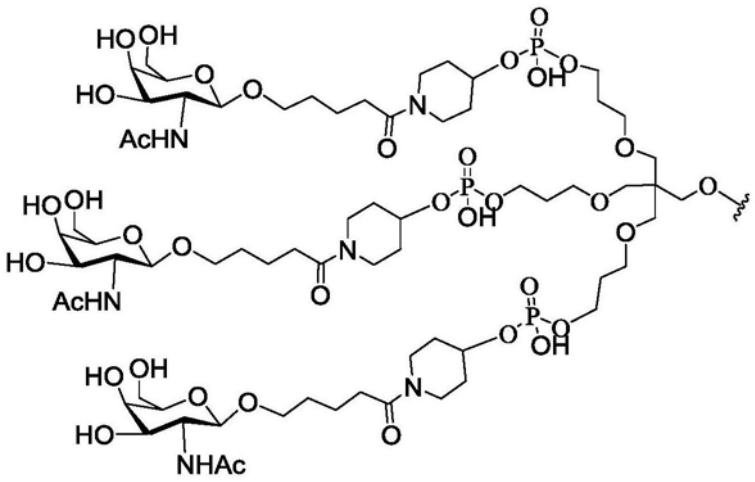
[2117] 实施方案1207.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分:

[2118] 

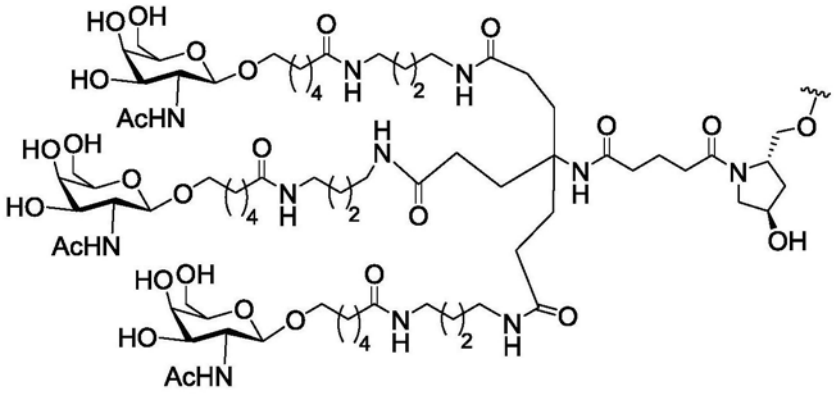
[2119] 实施方案1208.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[2120] 

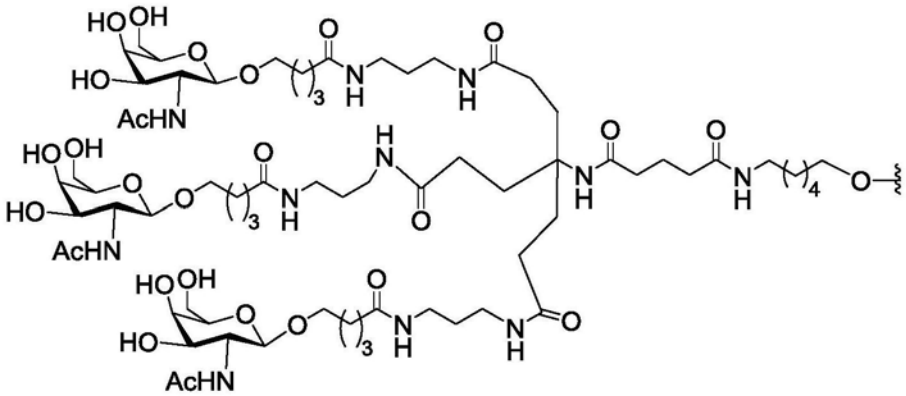
[2121] 实施方案1209.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[2122] 

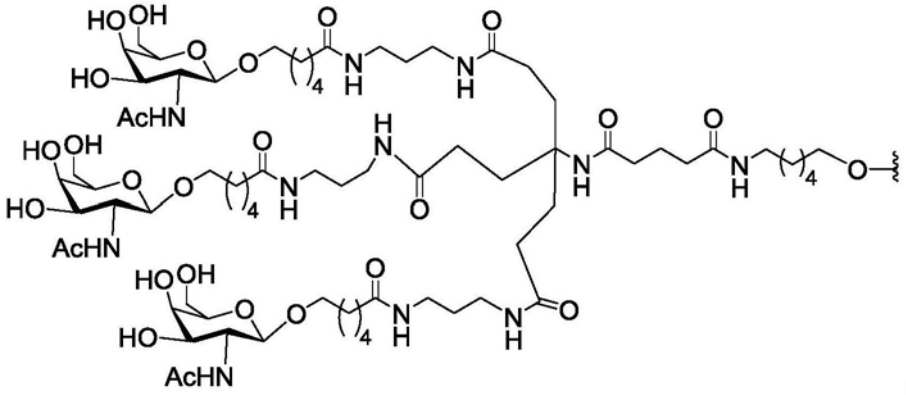
[2123] 实施方案1210.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[2124] 

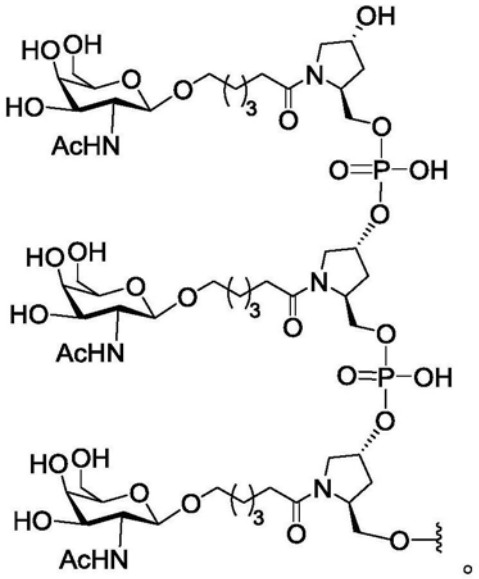
[2125] 实施方案1211.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分:

[2126] 

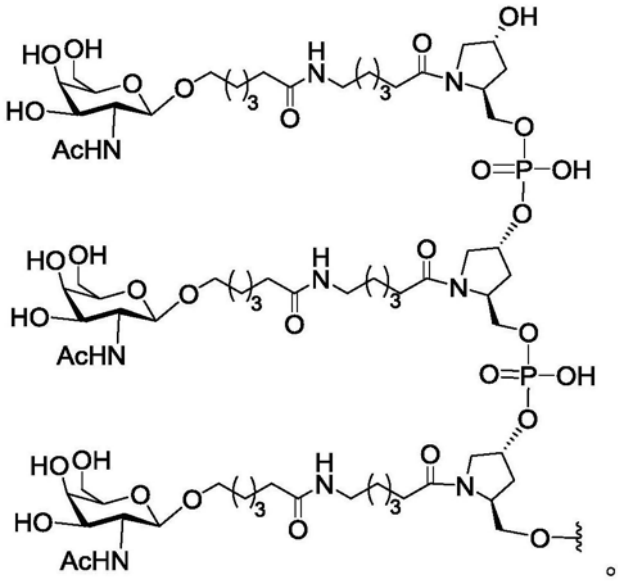
[2127] 实施方案1212.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分:

[2128] 

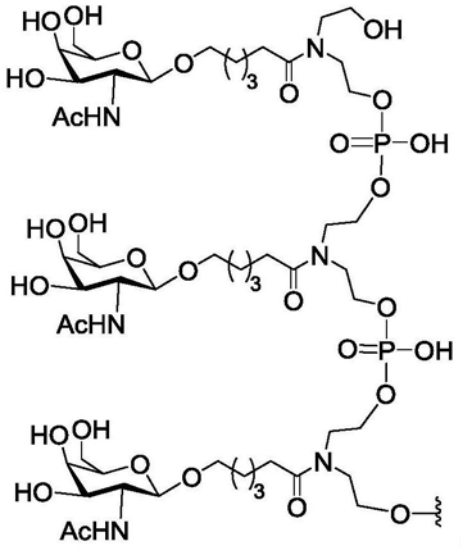
[2129] 实施方案1213.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分:

[2130] 

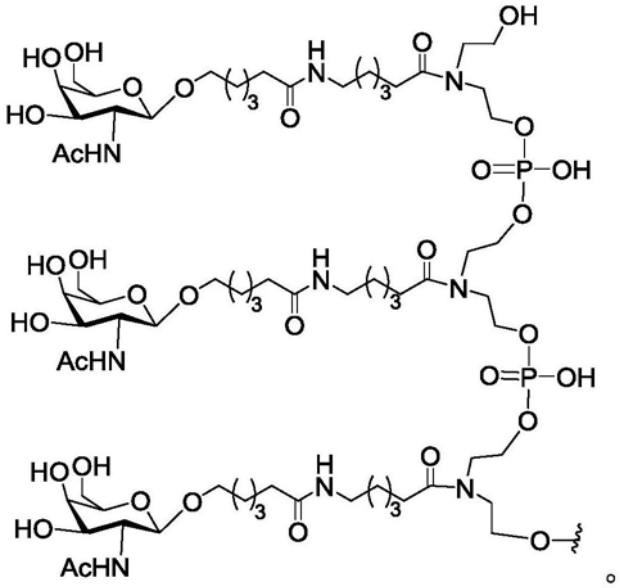
[2131] 实施方案1214.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[2132] 

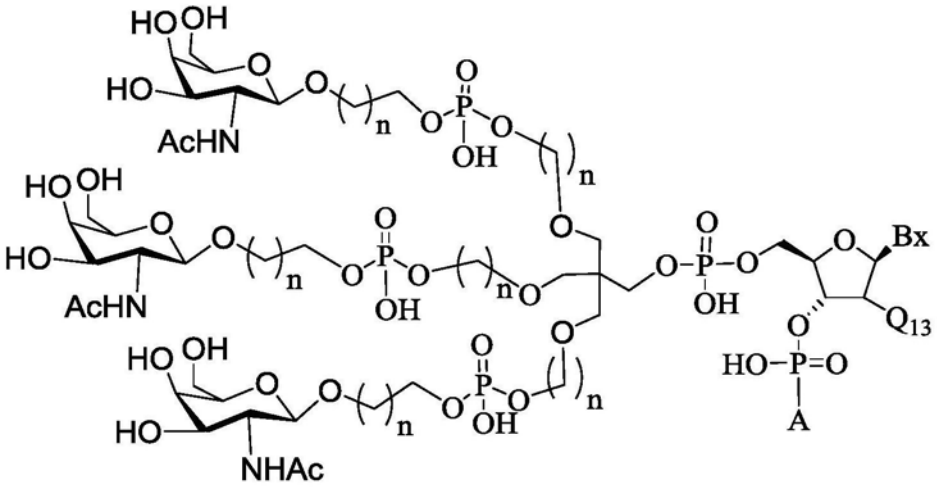
[2133] 实施方案1215.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分：

[2134] 

[2135] 实施方案1216.如权利要求1124至1153中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团包含具有以下结构的细胞靶向部分:

[2136] 

[2137] 实施方案1217.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物,其中缀合物基团具有以下结构:

[2138] 

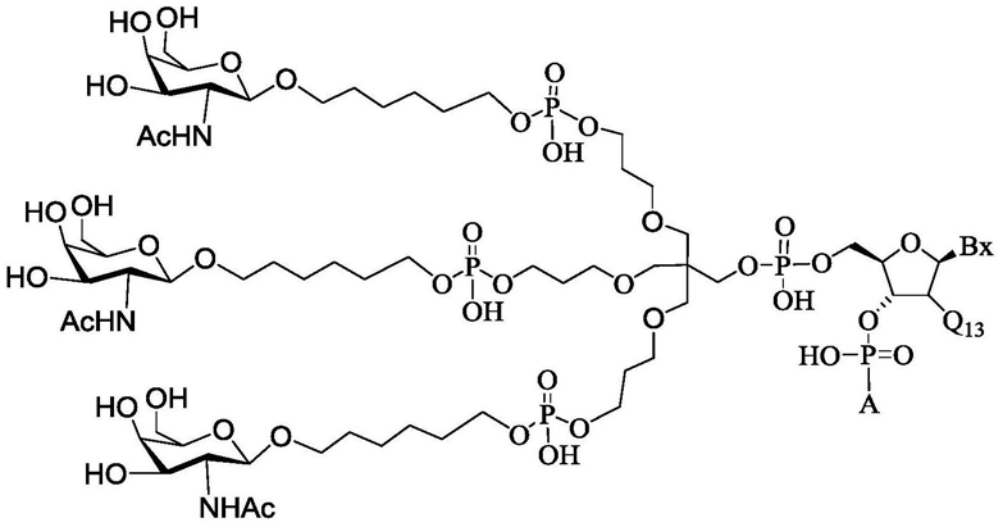
[2139] 其中每个n独立地为1至20；

[2140] Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2141] A为反义寡核苷酸；并且

[2142] Bx为杂环碱基部分。

[2143] 实施方案1218.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[2144] 

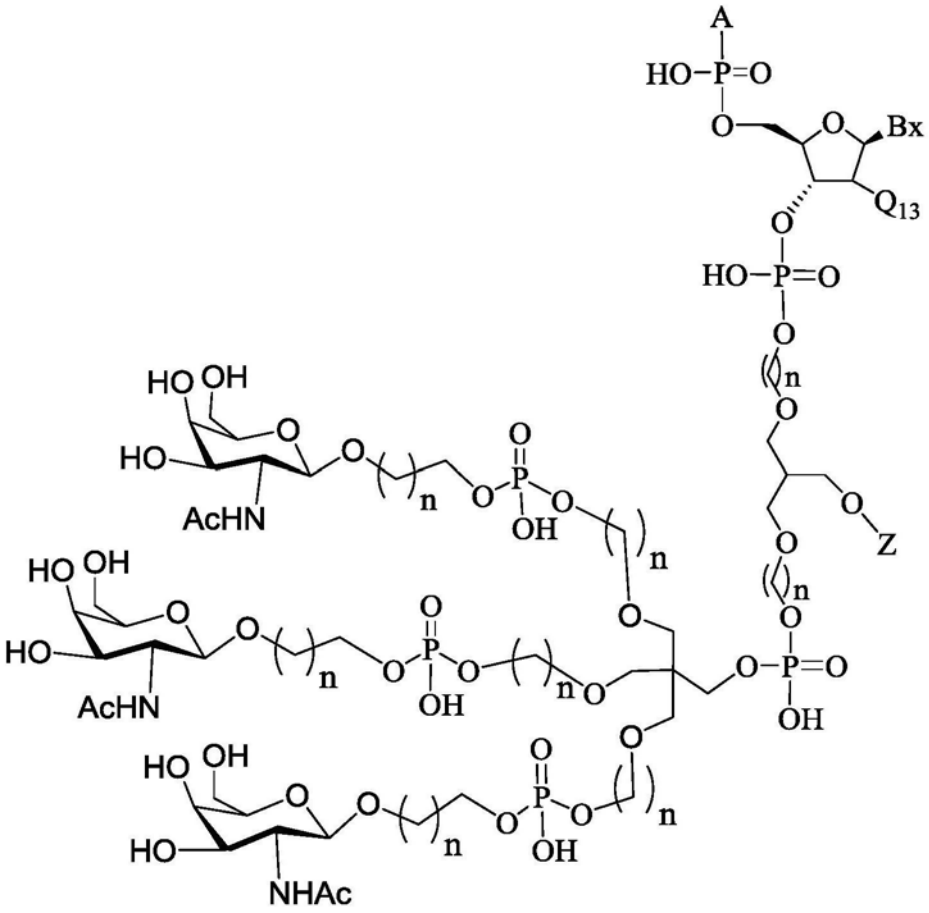
[2145] 其中每个n独立地为1至20；

[2146] Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2147] A为反义寡核苷酸；并且

[2148] Bx为杂环碱基部分。

[2149] 实施方案1219.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[2150] 

[2151] 其中每个n独立地为1至20；

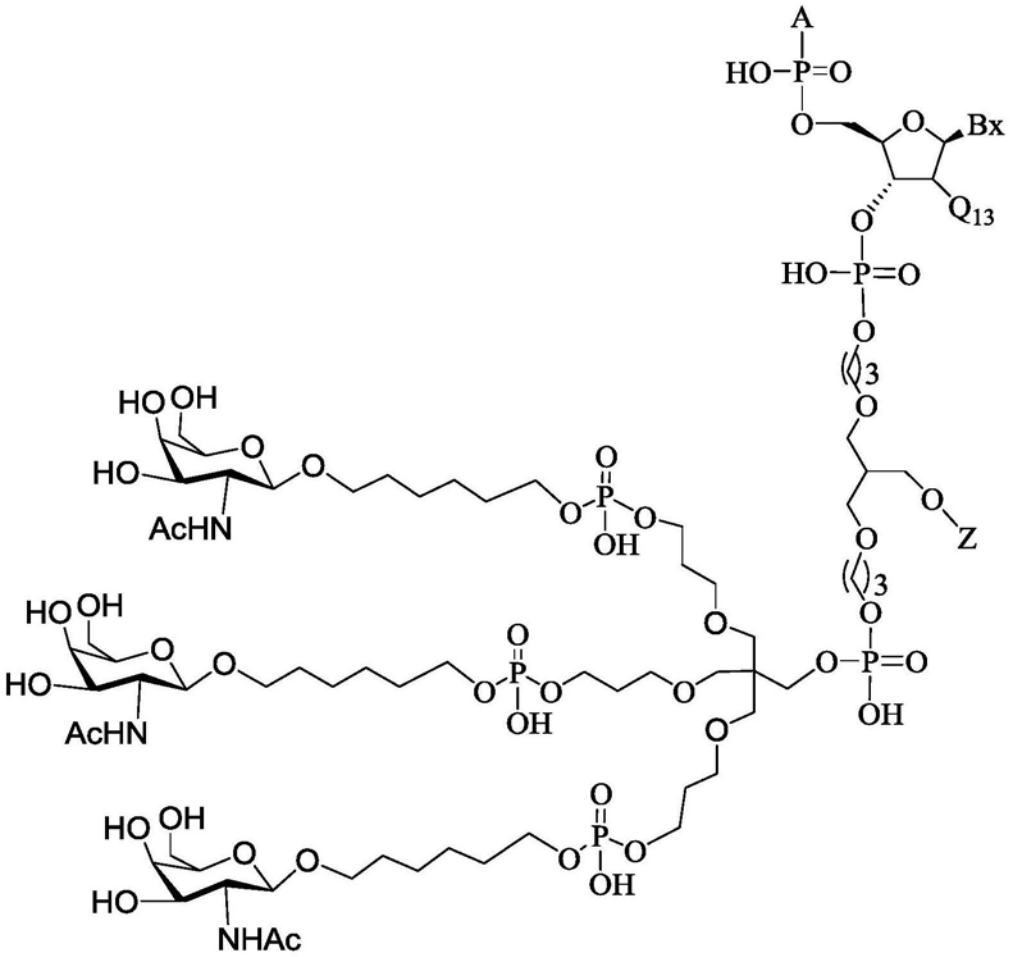
[2152] Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2153] A为反义寡核苷酸；

[2154] Z为H或连接的固体载体；并且

[2155] Bx为杂环碱基部分。

[2156] 实施方案1220.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[2157] 

[2158] 其中每个n独立地为1至20；

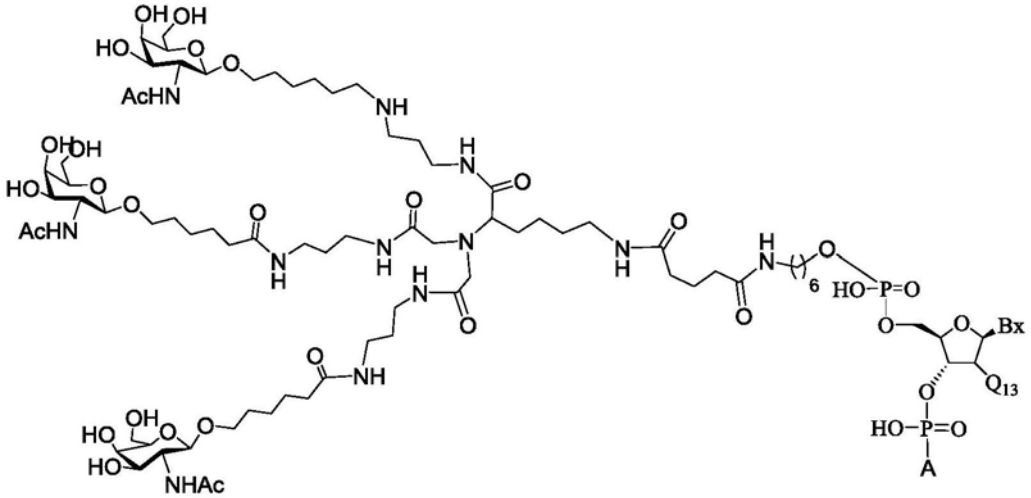
[2159] Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2160] A为反义寡核苷酸；

[2161] Z为H或连接的固体载体；并且

[2162] Bx为杂环碱基部分。

[2163] 实施方案1221.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

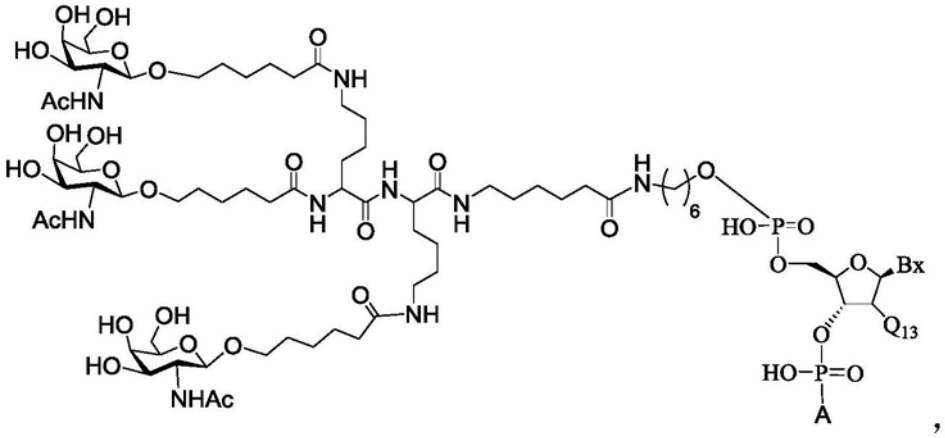
[2164] 

[2165] 其中Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2166] A为反义寡核苷酸；并且

[2167] Bx为杂环碱基部分。

[2168] 实施方案1222.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

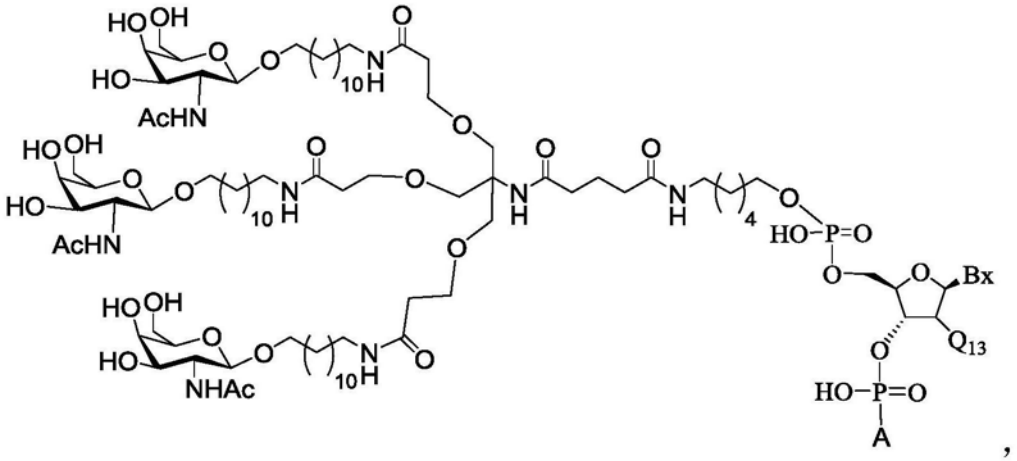
[2169] 

[2170] 其中Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2171] A为反义寡核苷酸；并且

[2172] Bx为杂环碱基部分。

[2173] 实施方案1223.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

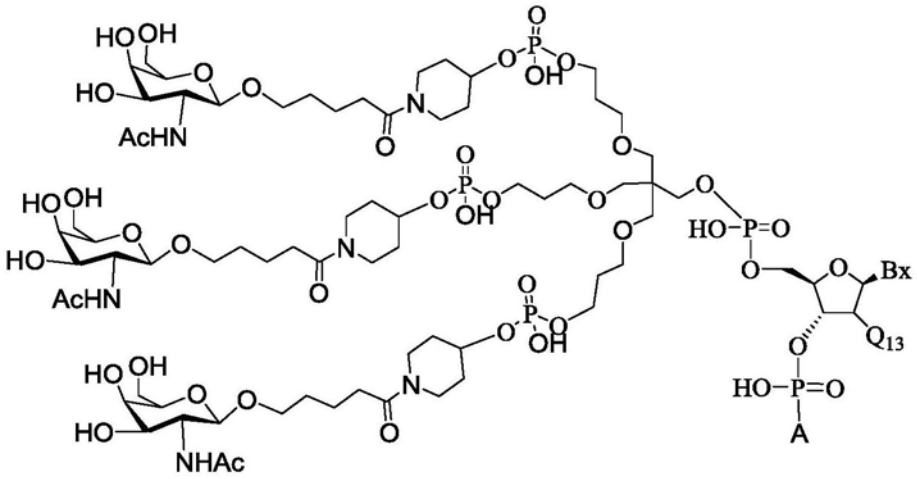
[2174] 

[2175] 其中Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2176] A为反义寡核苷酸；并且

[2177] Bx为杂环碱基部分。

[2178] 实施方案1224.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

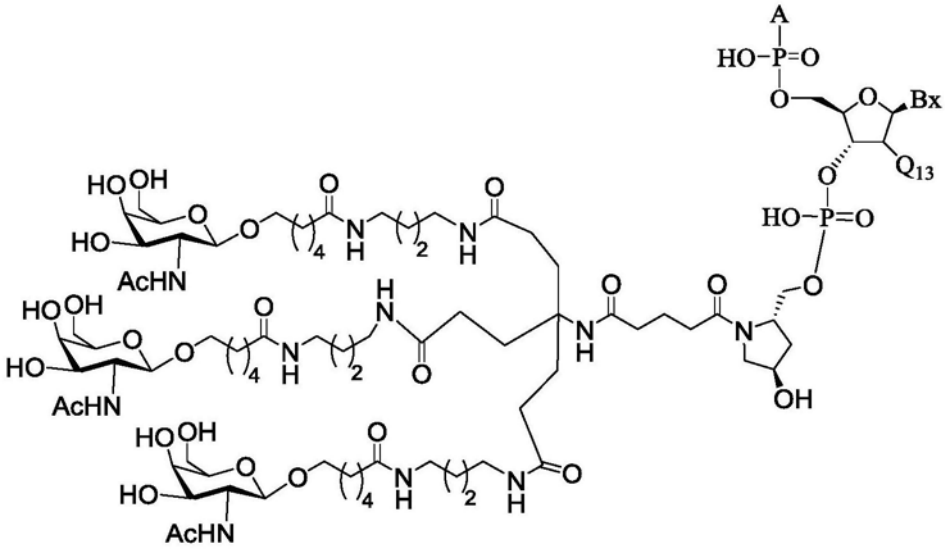
[2179] 

[2180] 其中Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2181] A为反义寡核苷酸；并且

[2182] Bx为杂环碱基部分。

[2183] 实施方案1225.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

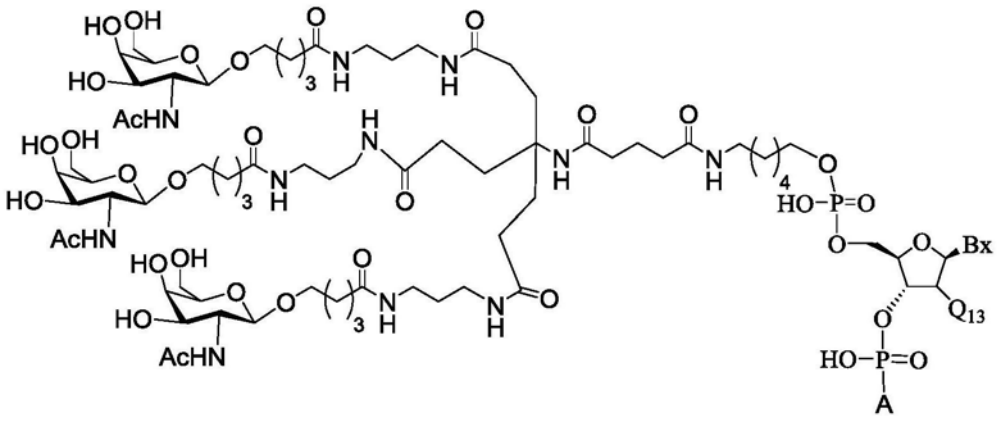
[2184] 

[2185] 其中Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2186] A为反义寡核苷酸；并且

[2187] Bx为杂环碱基部分。

[2188] 实施方案1226.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

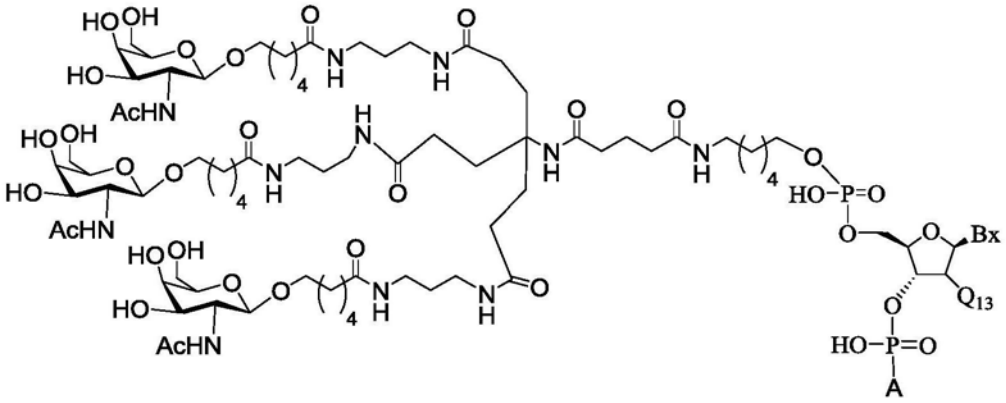
[2189] 

[2190] 其中Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2191] A为反义寡核苷酸；并且

[2192] Bx为杂环碱基部分。

[2193] 实施方案1227.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

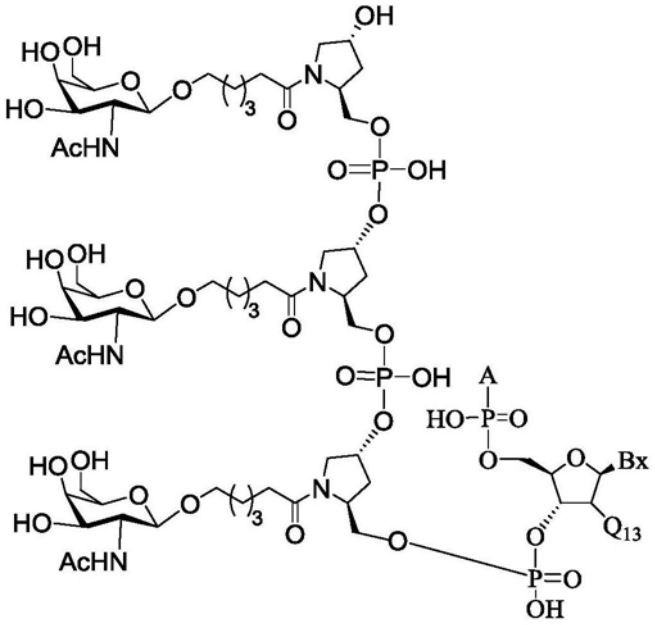
[2194] 

[2195] 其中Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2196] A为反义寡核苷酸；并且

[2197] Bx为杂环碱基部分。

[2198] 实施方案1228.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

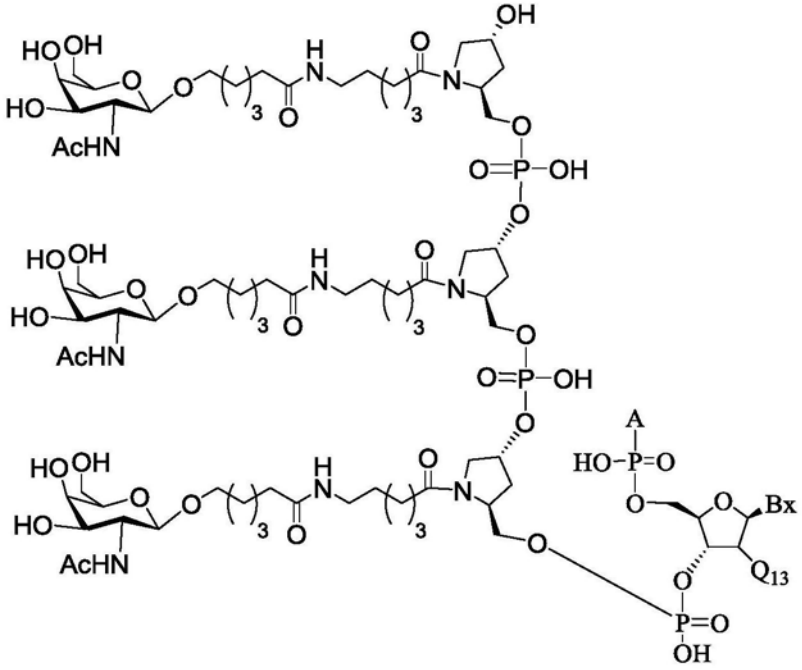
[2199] 

[2200] 其中Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2201] A为反义寡核苷酸；并且

[2202] Bx为杂环碱基部分。

[2203] 实施方案1229.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

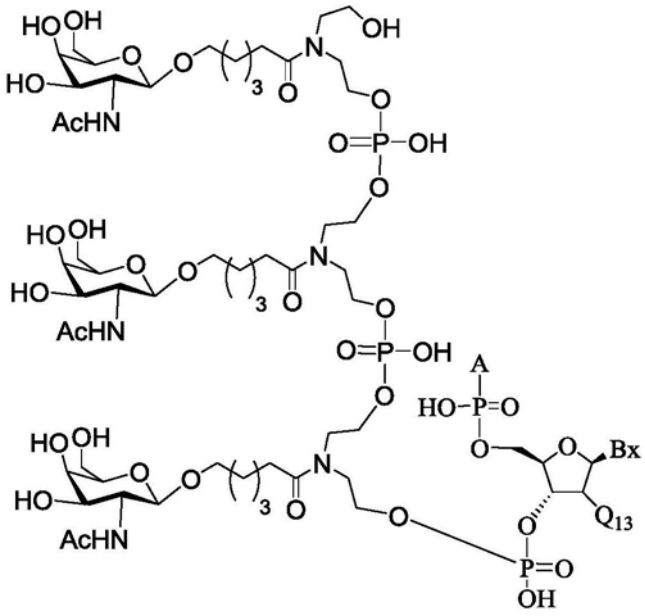
[2204] 

[2205] 其中Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2206] A为反义寡核苷酸；并且

[2207] Bx为杂环碱基部分。

[2208] 实施方案1230.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

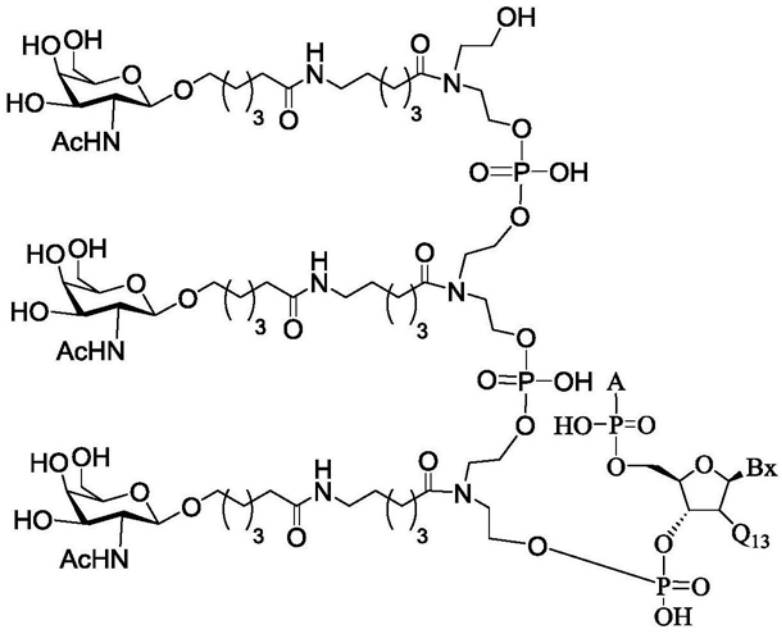
[2209] 

[2210] 其中Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2211] A为反义寡核苷酸；并且

[2212] Bx为杂环碱基部分。

[2213] 实施方案1231.如权利要求1124至1131中任一项所述的缀合反义化合物，其中缀合物基团具有以下结构：

[2214] 

[2215] 其中Q_{13}为H或$O(CH_2)_2$-OCH_3；

[2216] A为反义寡核苷酸；并且

[2217] Bx为杂环碱基部分。

[2218] 实施方案1232.如权利要求1217至1231中任一项所述的化合物，其中B_x选自腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶或胞嘧啶。

[2219] 实施方案1233.如权利要求1217至1231中任一项所述的化合物，其中B_x为腺嘌呤。

[2220] 实施方案1234.如权利要求1217至1231中任一项所述的化合物，其中B_x为胸腺嘧

啶。

[2221] 实施方案1235.如权利要求1217至1234中任一项所述的化合物，其中Q_{13}为O$(CH_2)_2$-OCH_3。

[2222] 实施方案1236.如权利要求1217至1234中任一项所述的化合物，其中Q_{13}为H。

[2223] 实施方案1237.一种缀合寡核苷酸，其包含寡核苷酸和缀合物基团，其中缀合物基团为如权利要求1098至1236中任一项所述的任何缀合物基团。

[2224] 实施方案1238.如权利要求1237所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸包含至少一个修饰核苷。

[2225] 实施方案1239.如权利要求1237所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个修饰核苷包含修饰碱基。

[2226] 实施方案1240.如权利要求1238或1239所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个修饰核苷包含糖替代物。

[2227] 实施方案1241.如权利要求1240所述的缀合寡核苷酸，其中糖替代物为四氢吡喃。

[2228] 实施方案1242.如权利要求1241中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中四氢吡喃为F-HNA。

[2229] 实施方案1243.如权利要求1238至1242中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸的剩余部分包含至少一个核苷，所述核苷包含修饰的糖。

[2230] 实施方案1244.如权利要求1243所述的缀合寡核苷酸，其中包含修饰的糖的至少一个修饰核苷选自双环核苷和2'-修饰核苷。

[2231] 实施方案1245.如权利要求1244所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个修饰核苷为双环核苷。

[2232] 实施方案1246.如权利要求1245所述的缀合寡核苷酸，其中双环核苷为(4'-CH_2-O-2')BNA核苷。

[2233] 实施方案1247.如权利要求1245所述的缀合寡核苷酸，其中双环核苷为(4'-$(CH_2)_2$-O-2')BNA核苷。

[2234] 实施方案1248.如权利要求1245所述的缀合寡核苷酸，其中双环核苷为(4'-C(CH_3)H-O-2')BNA核苷。

[2235] 实施方案1249.如权利要求1244所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个修饰核苷为2'-修饰核苷。

[2236] 实施方案1250.如权利要求1249所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个2'-修饰核苷选自2'-F核苷、2'-OCH_3核苷以及2'-O$(CH_2)_2OCH_3$核苷。

[2237] 实施方案1251.如权利要求1250所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个2'-修饰核苷为2'-F核苷。

[2238] 实施方案1252.如权利要求1250所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个2'-修饰核苷为2'-OCH_3核苷。

[2239] 实施方案1253.如权利要求1250所述的缀合寡核苷酸，其中至少一个2'-修饰核苷为2'-O$(CH_2)_2OCH_3$核苷。

[2240] 实施方案1254.如权利要求1237-1253中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸包含至少一个未修饰核苷。

[2241] 实施方案1255.如权利要求1254所述的缀合寡核苷酸，其中未修饰核苷为核糖核苷。

[2242] 实施方案1256.如权利要求1254所述的缀合寡核苷酸，其中未修饰核苷为脱氧核糖核苷。

[2243] 实施方案1257.如权利要求1237至1256中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸包含至少两个修饰核苷。

[2244] 实施方案1258.如权利要求1257所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷包含相同修饰。

[2245] 实施方案1259.如权利要求1257所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷包含不同修饰。

[2246] 实施方案1260.如权利要求1257至1259中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷中的至少一个包含糖替代物。

[2247] 实施方案1261.如权利要求1257至1260中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷中的至少一个包含2'-修饰。

[2248] 实施方案1262.如权利要求1261所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷中的每一个独立地选自2'-F核苷、2'-OCH_3核苷以及2'-$O(CH_2)_2OCH_3$核苷。

[2249] 实施方案1263.如权利要求1262所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷中的每一个均为2'-F核苷。

[2250] 实施方案1264.如权利要求1262所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷中的每一个均为2'-OCH_3核苷。

[2251] 实施方案1265.如权利要求1262所述的缀合寡核苷酸，其中至少两个修饰核苷中的每一个均为2'-$O(CH_2)_2OCH_3$核苷。

[2252] 实施方案1266.如权利要求1237至1265中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中基本上寡核苷酸的每个核苷均为修饰核苷。

[2253] 实施方案1267.如权利要求1237至1257或1260至1266中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸的每个核苷均为修饰核苷。

[2254] 实施方案1268.如权利要求1237至1267中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸为单链的。

[2255] 实施方案1269.如权利要求1237至1267中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸为双链的。

[2256] 实施方案1270.如权利要求1237至1267中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸为反义化合物。

[2257] 实施方案1271.如权利要求1237至1267中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸为基于RISC的寡核苷酸。

[2258] 实施方案1272.如权利要求1237至1267中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸激活RISC途径。

[2259] 实施方案1273.如权利要求1237至1267中任一项所述的缀合寡核苷酸，其中寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。

[2260] 实施方案1274.如权利要求1237至1273中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其

中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的5’-末端核苷。

[2261] 实施方案1275.如权利要求1237至1273中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的3’-末端核苷。

[2262] 实施方案1276.如权利要求1237至1273中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的内部核苷。

[2263] 实施方案1277.如权利要求1237至1273中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中相对于未缀合寡核苷酸化合物，缀合物基团增加了肝细胞对缀合寡核苷酸化合物的摄取。

[2264] 实施方案1278.如权利要求1237至1273中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中相对于未缀合寡核苷酸化合物，缀合物基团增加了肝脏细胞对缀合寡核苷酸化合物的摄取。

[2265] 实施方案1279.如权利要求1237至1273中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中相对于未缀合寡核苷酸化合物，缀合物基团增加了缀合寡核苷酸化合物在肝脏中的积累。

[2266] 实施方案1280.如权利要求1237至1273中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中相对于未缀合寡核苷酸化合物，缀合物基团减少了缀合寡核苷酸化合物在肾中的积累。

[2267] 实施方案1281.如权利要求1237至1265或1268至1280所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸具有包含以下的糖基序：

[2268] 由2-8个连接的5’-区核苷组成的5’-区，其中至少两个5’-区核苷为修饰核苷并且其中最3’的5’-区核苷为修饰核苷；

[2269] 由2-8个连接的3’-区核苷组成的3’-区，其中至少两个3’-区核苷为修饰核苷并且其中最5’的3’-区核苷为修饰核苷；以及

[2270] 由5-10个连接的中心区核苷组成的在所述5’-区与所述3’-区之间的中心区，每个所述中心区核苷独立地选自以下：修饰核苷和未修饰的脱氧核苷，其中最5’的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷并且最3’的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[2271] 实施方案1282.如权利要求1281所述的缀合寡核苷酸化合物，其中5’-区由2个连接的5’-区核苷组成。

[2272] 实施方案1283.如权利要求1281所述的缀合寡核苷酸化合物，其中5’-区由3个连接的5’-区核苷组成。

[2273] 实施方案1284.如权利要求1281所述的缀合寡核苷酸化合物，其中5’-区由4个连接的5’-区核苷组成。

[2274] 实施方案1285.如权利要求1281所述的缀合寡核苷酸化合物，其中5’-区由5个连接的5’-区核苷组成。

[2275] 实施方案1286.如权利要求1281-1285中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中3’-区由2个连接的3’-区核苷组成。

[2276] 实施方案1287.如权利要求1281-1285中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中3’-区由3个连接的3’-区核苷组成。

[2277] 实施方案1288.如权利要求1281-1285中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中3’-区由4个连接的3’-区核苷组成。

[2278] 实施方案1289.如权利要求1281-1285中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中3'-区由5个连接的3'-区核苷组成。

[2279] 实施方案1290.如权利要求1281-1289中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中中心区由5个连接的中心区核苷组成。

[2280] 实施方案1291.如权利要求1281-1289中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中中心区由6个连接的中心区核苷组成。

[2281] 实施方案1292.如权利要求1281-1289中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中中心区由7个连接的中心区核苷组成。

[2282] 实施方案1293.如权利要求1281-1289中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中中心区由8个连接的中心区核苷组成。

[2283] 实施方案1294.如权利要求1281-1289中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中中心区由9个连接的中心区核苷组成。

[2284] 实施方案1295.如权利要求1281-1289中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中中心区由10个连接的中心区核苷组成。

[2285] 实施方案1296.如权利要求1281-1295中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸由14至26个连接核苷组成。

[2286] 实施方案1297.如权利要求1281-1295中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸由15至25个连接核苷组成。

[2287] 实施方案1298.如权利要求1281-1295中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸由16至20个连接核苷组成。

[2288] 实施方案1299.如权利要求1281-1298中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中每个修饰核苷独立地包含2'-取代的糖部分或双环糖部分。

[2289] 实施方案1300.如权利要求1299所述的缀合寡核苷酸化合物，其中至少一个修饰核苷包含2'-取代的糖部分。

[2290] 实施方案1301.如权利要求1300所述的缀合寡核苷酸化合物，其中包含2'-取代的糖部分的每个修饰核苷包含独立地选自以下的2'取代基：卤素、任选取代的烯丙基、任选取代的氨基、叠氮基、任选取代的SH、CN、OCN、CF3、OCF3、O、S或N(Rm)-烷基；O、S或N(Rm)-烯基；O、S或N(Rm)-炔基；任选取代的O-亚烷基-O-烷基、任选取代的炔基、任选取代的烷芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的O-烷芳基、任选取代的O-芳烷基、O(CH2)2SCH3、O-(CH2)2-O-N(Rm)(Rn)或O-CH2-C(=O)-N(Rm)(Rn)，其中每个Rm和Rn独立地为H、氨基保护基或取代或未取代的C_1-C_{10}烷基；

[2291] 其中每个任选取代的基团被独立地选自以下的取代基任选取代：羟基、氨基、烷氧基、羧基、苯甲基、苯基、硝基(NO_2)、巯基、硫代烷氧基(S-烷基)、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。

[2292] 实施方案1302.如权利要求1300所述的缀合寡核苷酸化合物，其中每个2'取代基独立地选自以下：卤素、OCH_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CH_3、$O(CH_2)_2F$、OCH_2CHF_2、OCH_2CF_3、OCH_2-CH=CH_2、$O(CH_2)_2$-OCH_3、$O(CH_2)_2$-SCH_3、$O(CH_2)_2$-OCF_3、$O(CH_2)_3$-$N(R_1)(R_2)$、$O(CH_2)_2$-$ON(R_1)(R_2)$、$O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(R_1)(R_2)$、$OCH_2C(=O)$-$N(R_1)(R_2)$、$OCH_2C(=O)$-$N(R_3)$-$(CH_2)_2$-$N(R_1)(R_2)$以及$O(CH_2)_2$-$N(R_3)$-$C(=NR_4)[N(R_1)(R_2)]$；其中R_1、R_2、R_3和R_4各自独立地为H或C_1-C_6烷

基。

[2293] 实施方案1303.如权利要求1300所述的缀合寡核苷酸化合物，其中每个2'取代基独立地选自以下：卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、O$(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)，O$(CH_2)_2$-O$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$、OCH_2C(＝O)-N(H)CH_3、OCH_2C(＝O)-N(H)-$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$以及OCH_2-N(H)-C(＝NH)NH_2。

[2294] 实施方案1304.如权利要求1300所述的缀合寡核苷酸化合物，其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-MOE糖部分。

[2295] 实施方案1305.如权利要求1300所述的缀合寡核苷酸化合物，其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-OMe糖部分。

[2296] 实施方案1306.如权利要求1300所述的缀合寡核苷酸化合物，其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-F糖部分。

[2297] 实施方案1307.如权利要求1281-1298中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少一个修饰核苷，所述修饰核苷包含糖替代物。

[2298] 实施方案1308.如权利要求1307所述的缀合寡核苷酸化合物，其中修饰核苷包含F-HNA糖部分。

[2299] 实施方案1309.如权利要求1307所述的缀合寡核苷酸化合物，其中修饰核苷包含HNA糖部分。

[2300] 实施方案1310.如权利要求1281-1298中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少一个修饰核苷，所述修饰核苷包含双环糖部分。

[2301] 实施方案1311.如权利要求1310所述的缀合寡核苷酸化合物，其中双环糖部分为cEt糖部分。

[2302] 实施方案1312.如权利要求1310所述的缀合寡核苷酸化合物，其中双环糖部分为LNA糖部分。

[2303] 实施方案1313.如权利要求1237至1312中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷间键联。

[2304] 实施方案1314.如权利要求1238所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸的每个核苷间键联为修饰的核苷间键联。

[2305] 实施方案1315.如权利要求1313所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少一个修饰键联和至少一个未修饰的磷酸二酯核苷间键联。

[2306] 实施方案1316.-如权利要求1313或1315中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中至少一个修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[2307] 实施方案1317.-如权利要求1313或1315中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中每个修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[2308] 实施方案1318.如权利要求1313或1314中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少2个磷酸二酯核苷间键联。

[2309] 实施方案1319.如权利要求1313或1314中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少3个磷酸二酯核苷间键联。

[2310] 实施方案1320.如权利要求1313或1314中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含至少4个磷酸二酯核苷间键联。

[2311] 实施方案1321.如权利要求1313或1314中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少5个磷酸二酯核苷间键联。

[2312] 实施方案1322.如权利要求1313或1314中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少6个磷酸二酯核苷间键联。

[2313] 实施方案1323.如权利要求1313或1314中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少7个磷酸二酯核苷间键联。

[2314] 实施方案1324.如权利要求1313或1314中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少8个磷酸二酯核苷间键联。

[2315] 实施方案1325.如权利要求1313或1314中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少9个磷酸二酯核苷间键联。

[2316] 实施方案1326.如权利要求1313或1314中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含至少10个磷酸二酯核苷间键联。

[2317] 实施方案1327.如权利要求1313或1315至1326中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于16个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2318] 实施方案1328.如权利要求1313或1315至1326中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于15个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2319] 实施方案1329.如权利要求1313或1315至1326中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于14个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2320] 实施方案1330.如权利要求1313或1315至1326中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于13个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2321] 实施方案1331.如权利要求1313或1315至1326中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于12个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2322] 实施方案1332.如权利要求1313或1315至1326中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于11个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2323] 实施方案1333.如权利要求1313或1315至1326中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于10个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2324] 实施方案1334.如权利要求1313或1315至1326中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于9个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2325] 实施方案1335.如权利要求1313或1315至1326中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于8个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2326] 实施方案1336.如权利要求1313或1315至1326中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于7个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2327] 实施方案1337.如权利要求1313或1315至1326中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含少于6个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2328] 实施方案1338.如权利要求1237至1337中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸的每个末端核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[2329] 实施方案1339.如权利要求1237至1314或1327至1338中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中连接缀合寡核苷酸的两个脱氧核苷的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[2330] 实施方案1340.如权利要求1237至1314或1327至1339中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中连接缀合寡核苷酸的两个修饰核苷的每个非末端核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[2331] 实施方案1341.如权利要求1237至1314或1327至1340中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中作为修饰核苷的3'的缀合寡核苷酸的每个非末端核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[2332] 实施方案1342.如权利要求1237至1314或1327至1341中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中作为脱氧核苷的3'的缀合寡核苷酸的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[2333] 实施方案1343.如权利要求1237至1314或1327至1342中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸具有选自以下的化学基序：

[2334] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[2335] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[2336] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[2337] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[2338] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[2339] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[2340] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[2341] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[2342] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[2343] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[2344] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[2345] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[2346] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[2347] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[2348] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$；以及

[2349] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$；

[2350] 其中每个M独立地为修饰核苷，每个D为脱氧核苷；每个s为硫代磷酸酯核苷间键联，并且每个y为磷酸二酯核苷间键联或硫代磷酸酯核苷间键联，前提是至少一个y为磷酸二酯核苷间键联。

[2351] 实施方案1344.如权利要求1237至1314或1327至1342中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸具有选自以下的化学基序：

[2352] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[2353] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[2354] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[2355] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[2356] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[2357] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[2358] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[2359] MsMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MsM

[2360] MsMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMsM

[2361] MsMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMoMsM

[2362] MsMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMoMoMsM

[2363] MsMoMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MsM

[2364] MsMoMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMsM

[2365] MsMoMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMoMsM;以及

[2366] MsMoMoMoMo(Ds)$_{0-1}$(DsDs)$_{(3-5)}$MoMoMoMsM;

[2367] 其中每个M独立地为修饰核苷,每个D为脱氧核苷;每个o为磷酸二酯核苷间键联,并且每个s为硫代磷酸酯核苷间键联。

[2368] 实施方案1345.如权利要求1343或1344所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M独立地选自以下:2'-MOE核苷和双环核苷。

[2369] 实施方案1346.如权利要求1345所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M独立地选自以下:2'-MOE核苷、cEt核苷以及LNA核苷。

[2370] 实施方案1347.如权利要求1345或1346所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M为2'-MOE核苷。

[2371] 实施方案1348.如权利要求1345或1346所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M为cEt核苷。

[2372] 实施方案1349.如权利要求1345或1346所述的缀合寡核苷酸化合物,其中每个M为LNA核苷。

[2373] 实施方案1350.如权利要求1237至1349中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少8个核碱基部分的核碱基序列。

[2374] 实施方案1351.如权利要求1237至1349中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少10个核碱基部分的核碱基序列。

[2375] 实施方案1352.如权利要求1237至1349中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少12个核碱基部分的核碱基序列。

[2376] 实施方案1353.如权利要求1237至1349中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少14个核碱基部分的核碱基序列。

[2377] 实施方案1354.如权利要求1237至1349中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少16个核碱基部分的核碱基序列。

[2378] 实施方案1355.如权利要求1237至1349中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少18个核碱基部分的核碱基序列。

[2379] 实施方案1356.如权利要求1237至1349中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸与靶核酸至少90%互补。

[2380] 实施方案1357.如权利要求1237至1349中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸与靶核酸至少95%互补。

[2381] 实施方案1358.如权利要求1237至1349中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸与靶核酸100%互补。

[2382] 实施方案1359.如权利要求1350至1358中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物,其

中靶核酸为前体mRNA。

[2383] 实施方案1360.如权利要求1350至1358中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸为mRNA。

[2384] 实施方案1361.如权利要求1350至1358中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸为微小RNA。

[2385] 实施方案1362.如权利要求1350至1358中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸在肝脏中表达。

[2386] 实施方案1363.如权利要求1350至1358中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸在肝细胞中表达。

[2387] 实施方案1364.如权利要求1350至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸编码选自以下的蛋白质：α1抗胰蛋白酶、雄激素受体、载脂蛋白(a)、载脂蛋白B、载脂蛋白C-III、C-反应蛋白、eIF-4E、因子VII、因子XI、糖皮质激素受体、胰高血糖素受体、蛋白酪氨酸磷酸酶1B、STAT3、SRB-1以及甲状腺素运载蛋白。

[2388] 实施方案1365.如权利要求1350至1361中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸为病毒核酸。

[2389] 实施方案1366.如权利要求1365所述的缀合寡核苷酸化合物，其中病毒核酸在肝脏中表达。

[2390] 实施方案1367.如权利要求1366所述的缀合寡核苷酸化合物，其中靶核酸为乙型肝炎病毒核酸。

[2391] 实施方案1368.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:17、18、19、20、21、22、23或24中的任一个的核碱基序列。

[2392] 实施方案1369.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:25、26、27、28、29或30中的任一个的核碱基序列。

[2393] 实施方案1370.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:31的核碱基序列。

[2394] 实施方案1371.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:32的核碱基序列。

[2395] 实施方案1372.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:33的核碱基序列。

[2396] 实施方案1373.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:34的核碱基序列。

[2397] 实施方案1374.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:35、36、37、38、39、40、41、42或43中的任一个的核碱基序列。

[2398] 实施方案1375.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:44、45、46、47或48的核碱基序列。

[2399] 实施方案1376.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:49、50、51、52、53、54、55、56、57、58或59中的任一个的核碱基序列。

[2400] 实施方案1377.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:60、61、62、63、64、65、66或67中的任一个的核碱基序列。

[2401] 实施方案1378.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:69、70、71或72中的任一个的核碱基序列。

[2402] 实施方案1379.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:73的核碱基序列。

[2403] 实施方案1380.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:74、75、76、77、78、79、80或81中的任一个的核碱基序列。

[2404] 实施方案1381.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:68的核碱基序列。

[2405] 实施方案1382.如权利要求1237至1360中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:82-103、111或113中的任一个的核碱基序列。

[2406] 实施方案1383.如权利要求1237至1382中任一项所述的缀合寡核苷酸化合物，其中缀合寡核苷酸为反义寡核苷酸。

[2407] 实施方案1384.一种药物组合物，其包含根据权利要求1098至1383中任一项所述的化合物或缀合寡核苷酸和药学上可接受的载体或稀释剂。

[2408] 实施方案1385.如权利要求1384所述的药物组合物，其中药学上可接受的载体或稀释剂选自无菌水和无菌盐水。

[2409] 实施方案1386.一种减小细胞中靶核酸的量或活性的方法，其包括使细胞与如权利要求1098至1383中任一项所述的化合物或缀合反义化合物或如权利要求1384至1385所述的药物组合物接触。

[2410] 实施方案1387.如权利要求1386所述的方法，其中细胞为肝脏细胞。

[2411] 实施方案1388.如权利要求1386所述的方法，其中细胞为肝细胞。

[2412] 实施方案1389.如权利要求1386至1388中任一项所述的方法，其中细胞在体外。

[2413] 实施方案1390.如权利要求1386至1388中任一项所述的方法，其中细胞在动物中。

[2414] 实施方案1391.如权利要求1060所述的方法，其中动物为小鼠。

[2415] 实施方案1392.如权利要求1060所述的方法，其中动物为人。

[2416] 实施方案1393.一种治疗动物的疾病或病状的方法，其包括向动物施用如权利要求1384或1386所述的药物组合物并且由此治疗动物的疾病或病状。

[2417] 实施方案1394.如权利要求1393所述的方法，其中动物为小鼠。

[2418] 实施方案1395.如权利要求1393所述的方法，其中动物为人。

[2419] 实施方案1396.如权利要求1393至1395中任一项所述的方法，其中疾病或病状为肝脏疾病或病状。

[2420] 实施方案1397.如权利要求1393至1395中任一项所述的方法，其中施用为肠胃外的。

[2421] 实施方案1398.如权利要求1397所述的方法，其中施用为通过皮下注射。

[2422] 实施方案1399.如权利要求1397所述的方法，其中施用为通过静脉内注射。

[2423] 实施方案1400.如权利要求1397所述的方法，其中施用为通过肌肉内注射。

[2424] 实施方案1401.如权利要求1393至1400中任一项所述的方法，其中以1-10mg/kg的

剂量提供缀合寡核苷酸。

[2425] 实施方案1402.如权利要求1393至1400中任一项所述的方法，其中以小于1mg/kg的剂量提供缀合寡核苷酸。

[2426] 实施方案1403.如权利要求1393至1400中任一项所述的方法，其中以大于10mg/kg的剂量提供缀合寡核苷酸。

[2427] 实施方案1404.如权利要求1393至1403中任一项所述的方法，其中提供缀合寡核苷酸持续至少2个月的给药期。

[2428] 实施方案1405.如权利要求1393至1403中任一项所述的方法，其中提供缀合寡核苷酸持续至少4个月的给药期。

[2429] 实施方案1406.如权利要求1393至1403中任一项所述的方法，其中提供缀合寡核苷酸持续至少6个月的给药期。

[2430] 实施方案1407.如权利要求1393至1403中任一项所述的方法，其中以约每周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[2431] 实施方案1408.如权利要求1393至1403中任一项所述的方法，其中以约每两周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[2432] 实施方案1409.如权利要求1393至1403中任一项所述的方法，其中以约每三周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[2433] 实施方案1410.如权利要求1393至1403中任一项所述的方法，其中以每四周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[2434] 实施方案1411.如权利要求1393至1403中任一项所述的方法，其中以每五周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[2435] 实施方案1412.如权利要求1393至1403中任一项所述的方法，其中以每六周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[2436] 实施方案1413.如权利要求1393至1403中任一项所述的方法，其中以每七周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[2437] 实施方案1414.如权利要求1393至1403中任一项所述的方法，其中以每八周一次剂量的给药频率提供缀合寡核苷酸。

[2438] 实施方案1415.一种缀合反义化合物，其包含：包含12-30个连接核苷的反义寡核苷酸和缀合物基团，其中缀合物基团包含至少一个细胞靶向部分。

[2439] 实施方案1416.一种减小细胞中载脂蛋白C-III蛋白的活性或量的方法，其包括使细胞与如权利要求1098至1385中任一项所述的至少一种缀合反义化合物接触；并且由此减小细胞中载脂蛋白C-III蛋白的活性或量。

[2440] 实施方案1417.一种减少总胆固醇的方法，其包括使细胞与如权利要求1098至1385中任一项所述的至少一种化合物接触；并且由此减少总胆固醇。

[2441] 实施方案1418.一种减少甘油三酯的方法，其包括使细胞与如权利要求1098至1385中任一项所述的至少一种化合物接触；并且由此减少甘油三酯。

[2442] 实施方案1419.一种降低LDL的方法，其包括使细胞与如权利要求1098至1385中任一项所述的至少一种化合物接触；并且由此降低LDL。

[2443] 实施方案1420.一种增加HDL的方法，其包括使细胞与如权利要求1098至1385中任

一项所述的至少一种化合物接触;并且由此增加HDL。

[2444] 实施方案1421.如权利要求1416至1420中任一项所述的方法,其中细胞在体外。

[2445] 实施方案1422.如权利要求1416至1420中任一项所述的方法,其中细胞在动物中。

[2446] 实施方案1423.如权利要求1416至1420中任一项所述的方法,其中动物为人。

[2447] 实施方案1424.如权利要求1-1385中任一项所述的化合物或缀合寡核苷酸或其前药。

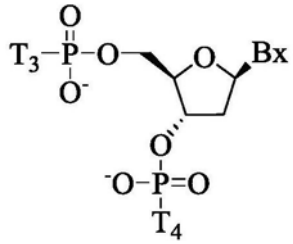
[2448] 实施方案1425.一种制造如权利要求1-1385中任一项所述的反义寡核苷酸的方法。

[2449] 实施方案1426.一种制备如权利要求1-1385中任一项所述的反义寡核苷酸的方法。

[2450] 实施方案1427.一种用于制造如权利要求1-1385中任一项所述的缀合反义化合物的方法,其中所述方法包括配制供人使用的缀合反义化合物,进行所配制的缀合反义化合物的色谱分析,以及包装准备销售的缀合反义化合物。

[2451] 实施方案1428.如实施方案1237至1360中任一个所述的缀合寡核苷酸化合物,其中缀合寡核苷酸包含SEQ ID NO.:117、118、119、120、121、122、123、124、125、126或127中的任一个的核碱基序列。

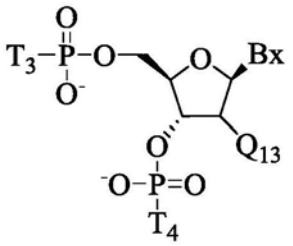
[2452] 实施方案1429.一种化合物,其具有式(V):

[2453] 

[2454] 其中T_3或T_4中的一个选自以下:$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a或GalNAc-23a。

[2455] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下:羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物;并且其中Bx为杂环碱基部分。

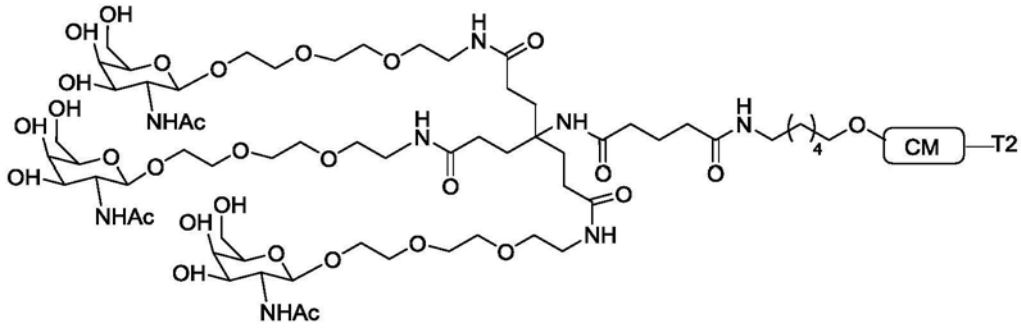
[2456] 实施方案1430.一种化合物,其具有式(Va):

[2457] 

[2458] 其中T_3或T_4中的一个选自以下:$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a或$GalNAc_3$-23a。

[2459] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下:羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物;其中Bx为杂环碱基部分;并且其中Q_{13}选自以下:卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH=CH_2、O$(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)、O$(CH_2)_2$-O$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$、OCH_2C(=O)-N(H)CH_3、OCH_2C(=O)-N(H)-$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$以及OCH_2-N(H)-C(=NH)NH_2。

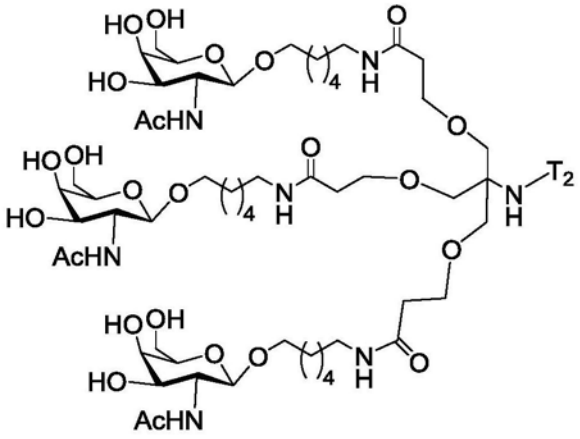
[2460] 实施方案1431.一种化合物,其具有式(XXV):

[2461] 

[2462] 其中:

[2463] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[2464] 实施方案1432.一种化合物,其具有式(XXVI):

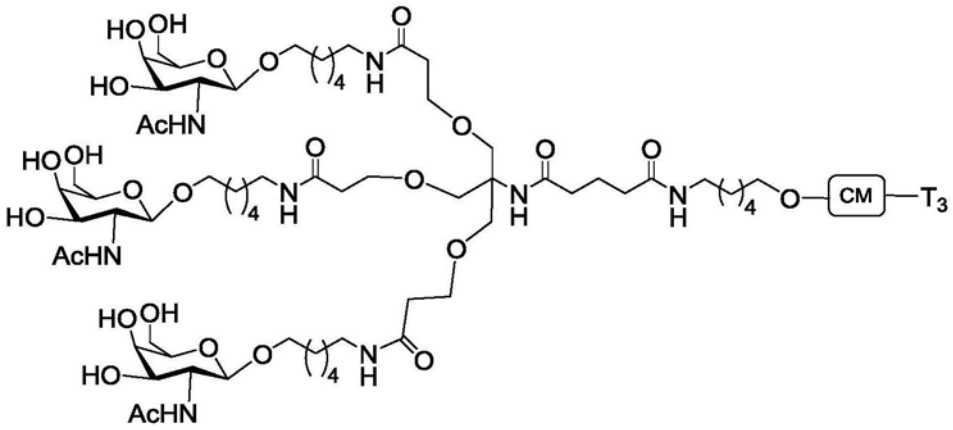
[2465] 

(XXVI)

[2466] 其中:

[2467] T_2包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物。

[2468] 实施方案1433.一种化合物,其具有式(XXVII):

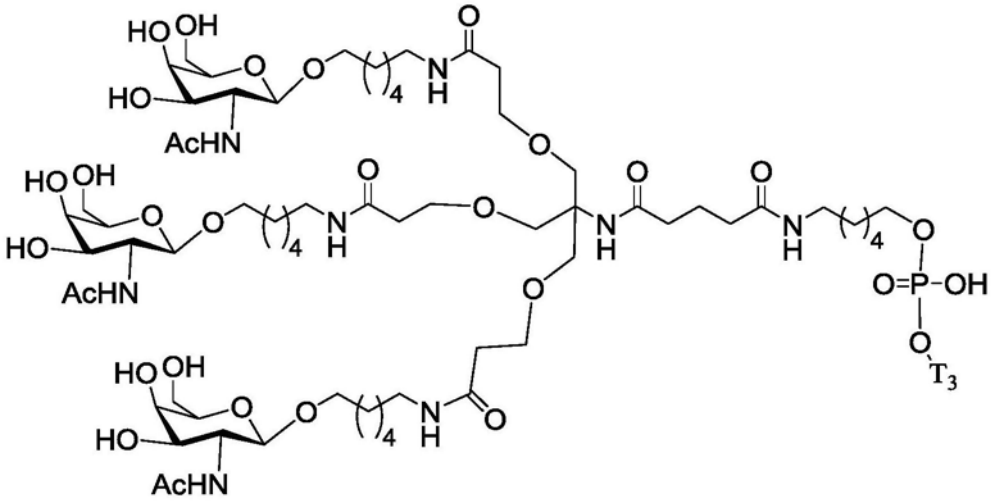
[2469] 

(XXVII)

[2470] 其中：

[2471] CM表示可裂解部分并且T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[2472] 实施方案1434.一种化合物，其具有式(XXVIII)：

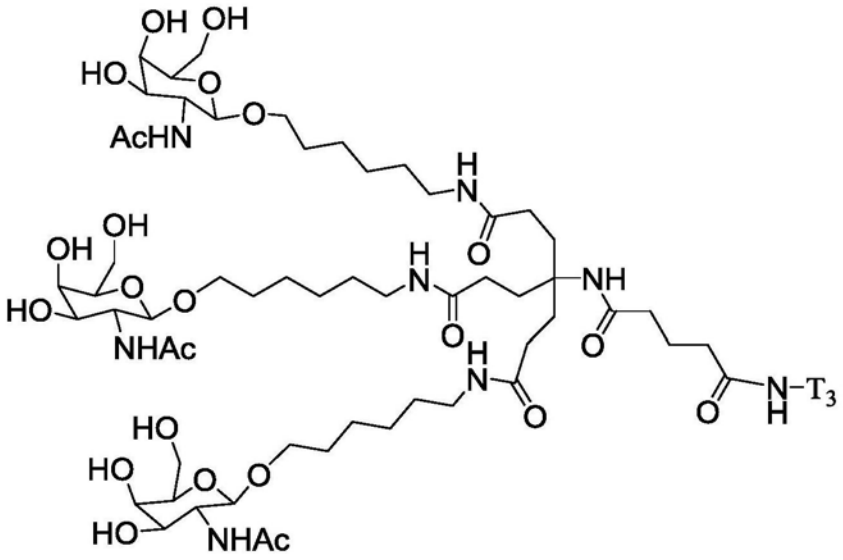
[2473] 

(XXVIII)

[2474] 其中：

[2475] T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

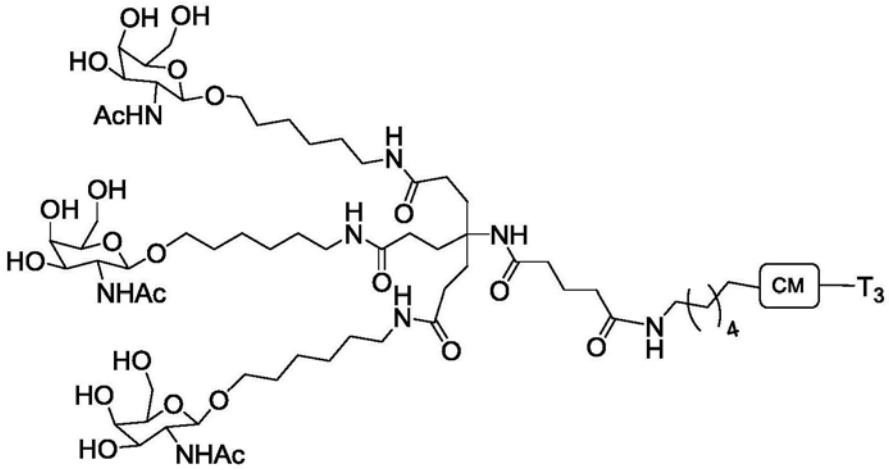
[2476] 实施方案1435.一种化合物，其具有式(XXIX)：

[2477] 

(XXIX)

[2478] 其中：

[2479] T_3为包含核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物的基团。实施方案1436.一种化合物，其具有式(XXX)：

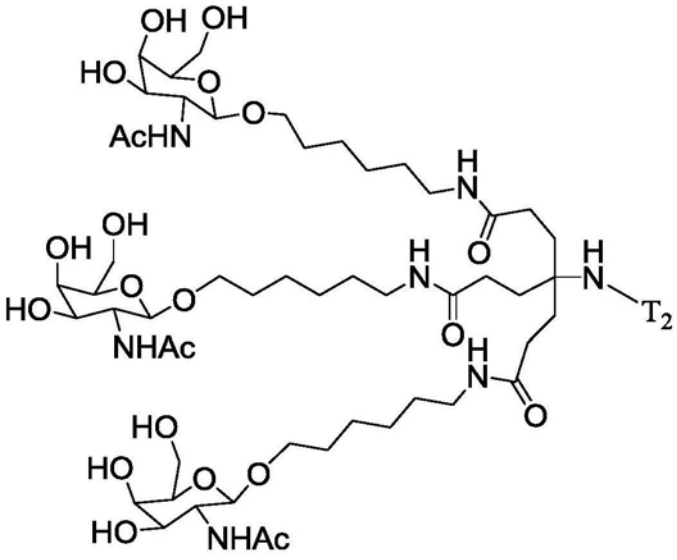
[2480] 

(XXX)

[2481] 其中：

[2482] CM表示可裂解部分并且T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[2483] 实施方案1437.一种化合物，其具有式(XXXI)：

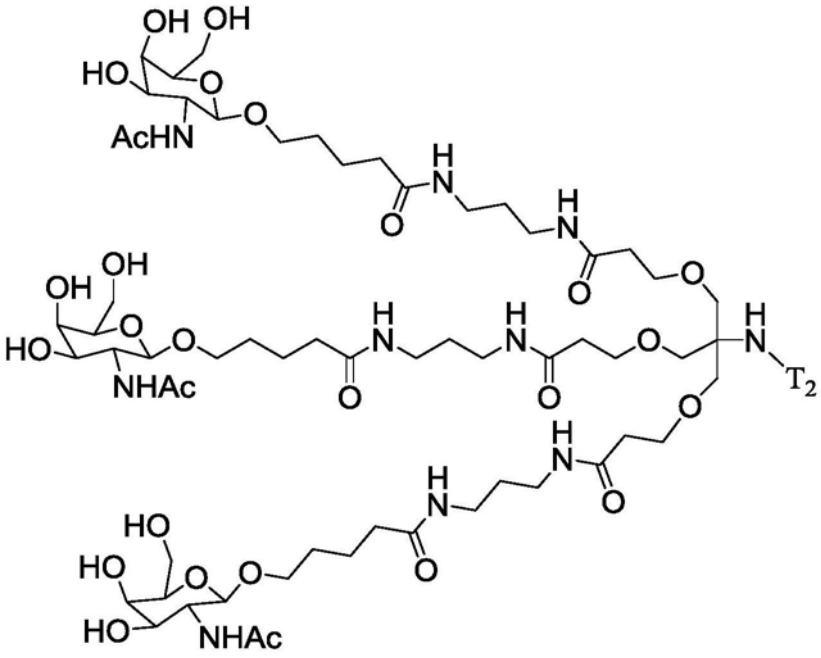
[2484] 

(XXXI)

[2485] 其中：

[2486] T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

[2487] 实施方案1438.一种化合物，其具有式(XXXII)：

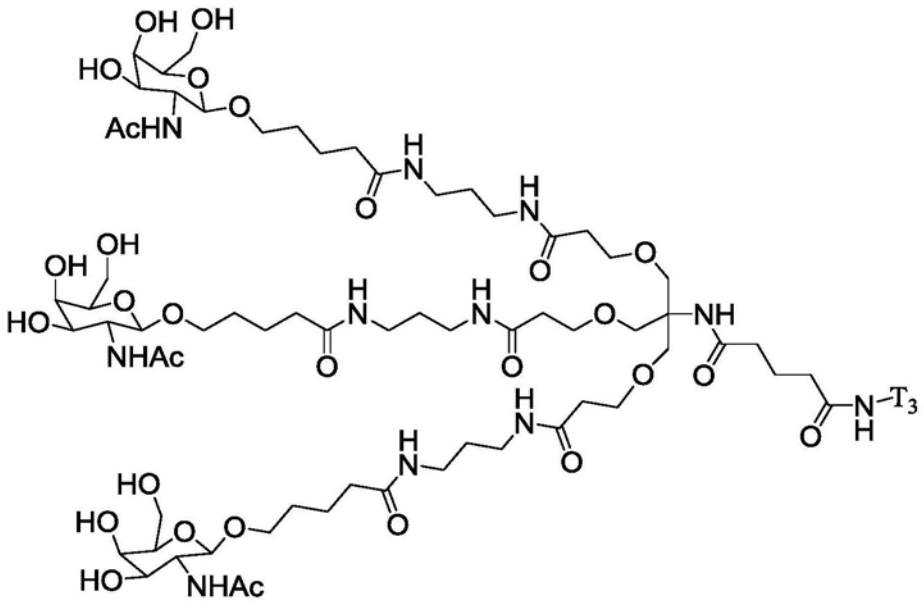
[2488] 

(XXXII)

[2489] 其中：

[2490] T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

[2491] 实施方案1439.一种化合物，其具有式(XXXIII)：

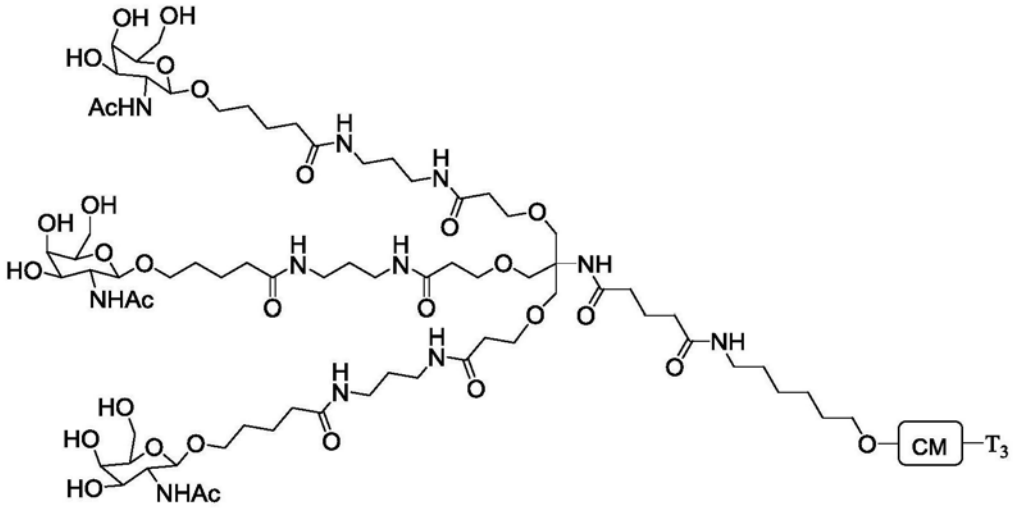
[2492] 

(XXXIII)

[2493] 其中：

[2494] T_3为包含核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物的基团。

[2495] 实施方案1440.一种化合物，其具有式(XXXIV)：

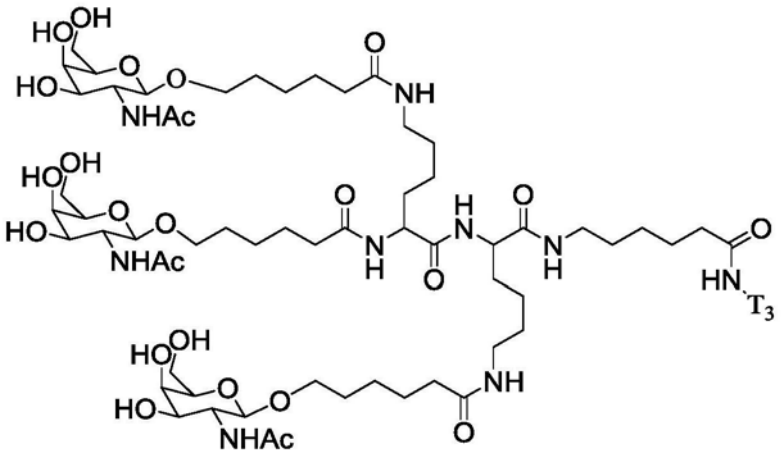
[2496] 

(XXXIV)

[2497] 其中：

[2498] CM表示可裂解部分并且T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[2499] 实施方案1441.一种化合物，其具有式(XXXV)：

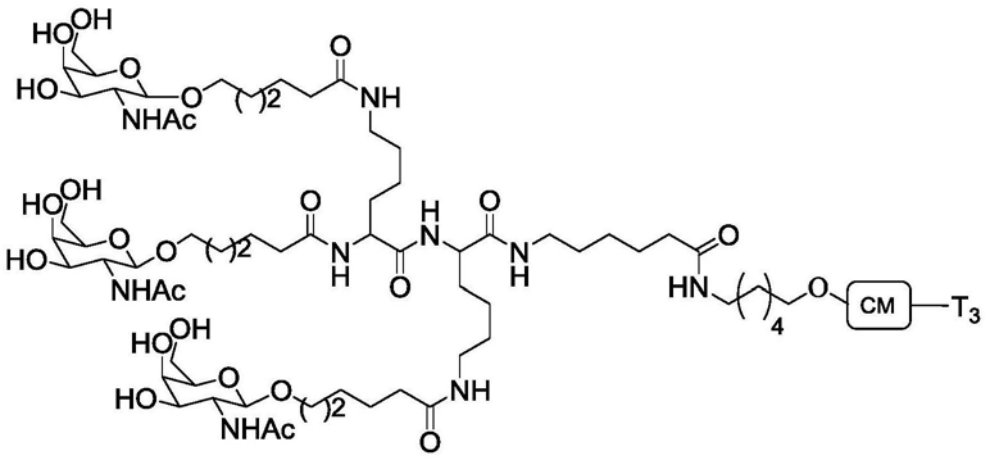
[2500] 

(XXXV)

[2501] 其中：

[2502] T_3为包含接头、核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物的基团。

[2503] 实施方案1442.一种化合物，其具有式(XXXVI)：

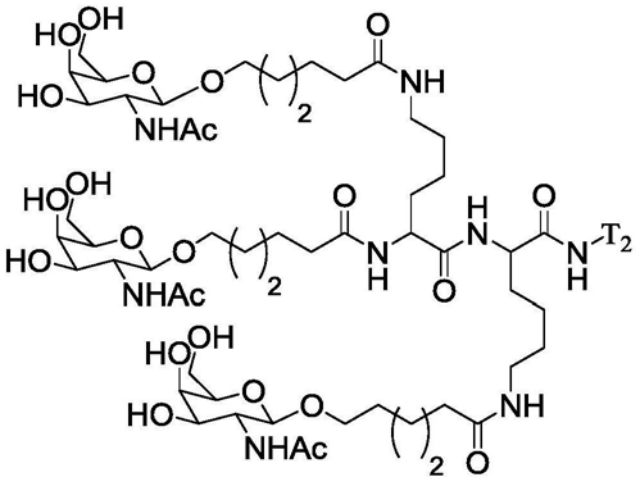
[2504] 

(XXXVI)

[2505] 其中：

[2506] CM表示可裂解部分并且T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[2507] 实施方案1443.一种化合物，其具有式(XXXVII)：

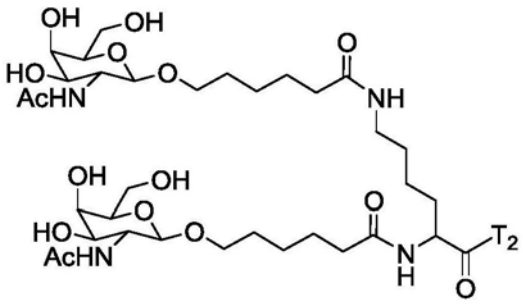
[2508] 

(XXXVII)

[2509] 其中：

[2510] T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

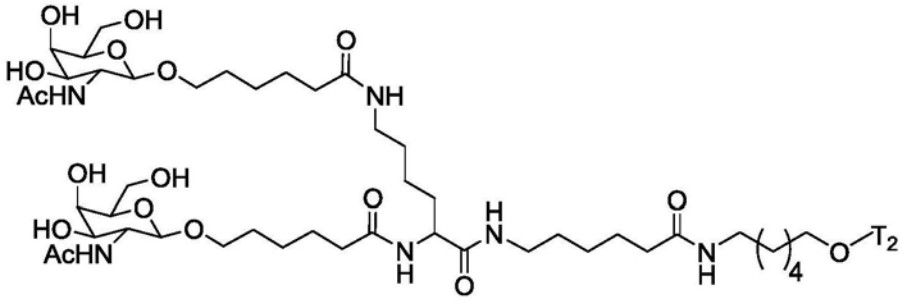
[2511] 实施方案1444.一种化合物，其具有式(XXXVIII)：

[2512] 

(XXXVIII)

[2513] 其中：T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

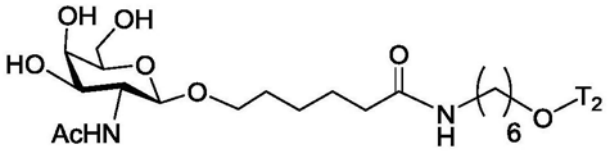
[2514] 实施方案1445.一种化合物，其具有式(XXXIX)：

[2515] 

(XXXIX)

[2516] 其中：T_2为核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物。

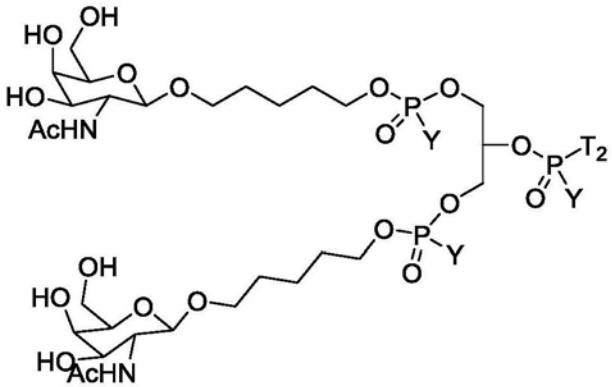
[2517] 实施方案1446.一种化合物,其具有式(XL):

[2518] 

(XL)

[2519] 其中:T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

[2520] 实施方案1447.一种化合物,其具有式(XLI):

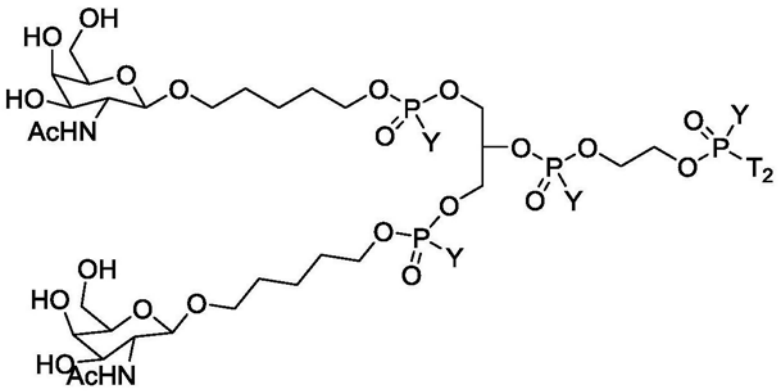
[2521] 

(XLI)

[2522] 其中每个Y选自O、S、取代或未取代的C_1-C_{10}烷基、氨基、取代的氨基、叠氮基、烯基或炔基;

[2523] 并且其中T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

[2524] 实施方案1448.一种化合物,其具有式(XLII):

[2525] 

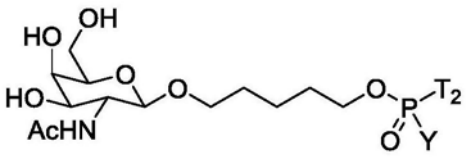
(XLII)

[2526] 其中每个Y选自O、S、取代或未取代的C_1-C_{10}烷基、氨基、取代的氨基、叠氮基、烯基或炔基;

[2527] 并且其中T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化

合物的基团。

[2528] 实施方案1449.一种化合物,其具有式(XLIII):

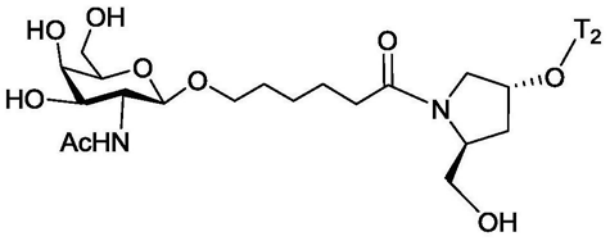
[2529] 

(XLIII)

[2530] 其中Y选自O、S、取代或未取代的C_1-C_{10}烷基、氨基、取代的氨基、叠氮基、烯基或炔基;

[2531] 并且其中T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

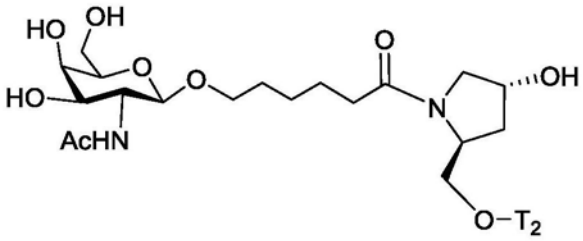
[2532] 实施方案1450.一种化合物,其具有式(XLIV):

[2533] 

(XLIV)

[2534] 其中T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

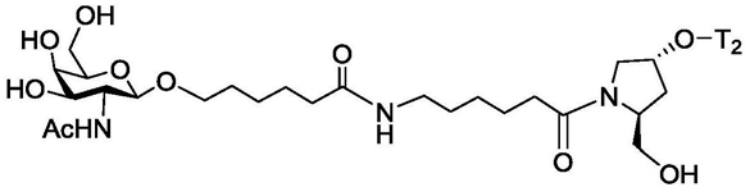
[2535] 实施方案1451.一种化合物,其具有式(XLV):

[2536] 

(XLV)

[2537] 其中T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

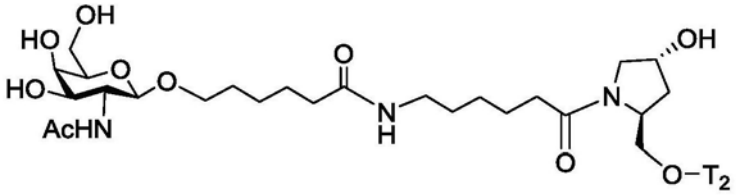
[2538] 实施方案1452.一种化合物,其具有式(XLV):

[2539] 

(XLV)

[2540] 其中T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

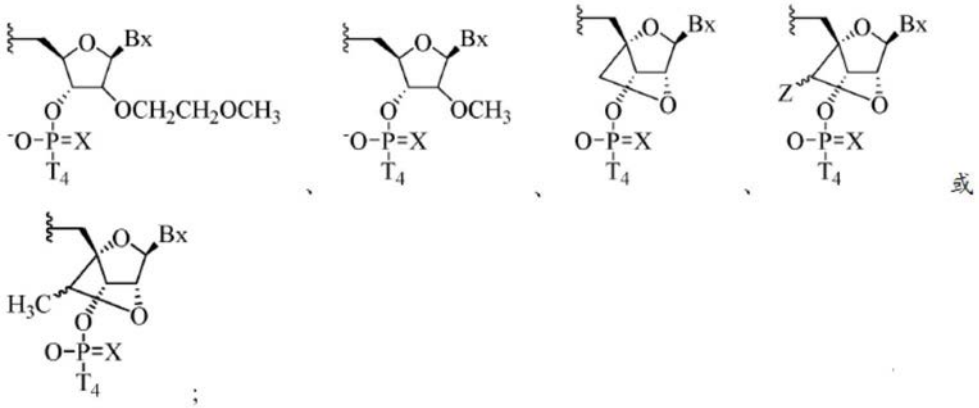
[2541] 实施方案1453.一种化合物，其具有式(XLV)：

[2542] 

(XLV)

[2543] 其中T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

[2544] 实施方案1454.如实施方案1432至1453中任一个所述的化合物，其中T_2或T_3选自以下：

[2545] 

[2546] 其中：

[2547] Bx为杂环碱基部分；

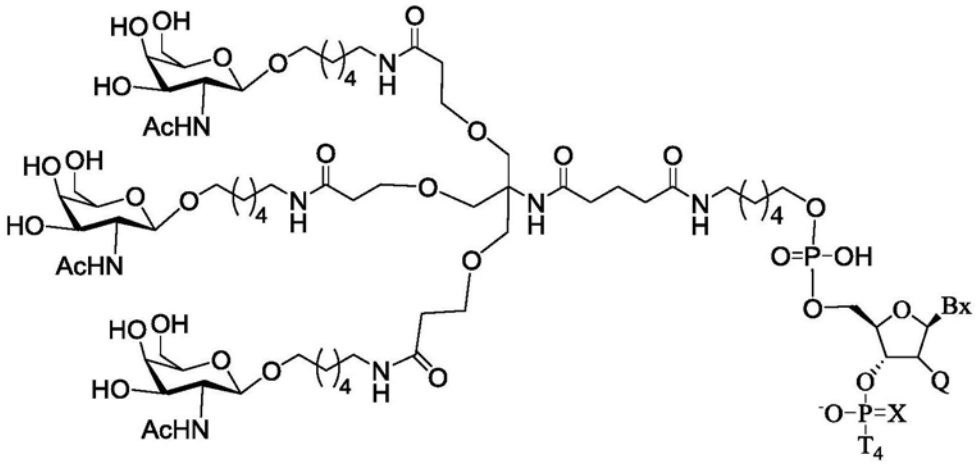
[2548] T_4为H、羟基保护基或反应性磷基团；

[2549] X为O或S；

[2550] Z为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、酰基、取代的酰基、取代的酰胺、巯基或取代的硫代基；

[2551] 并且其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2552] 实施方案1455.一种化合物，其具有下式：

[2553] 

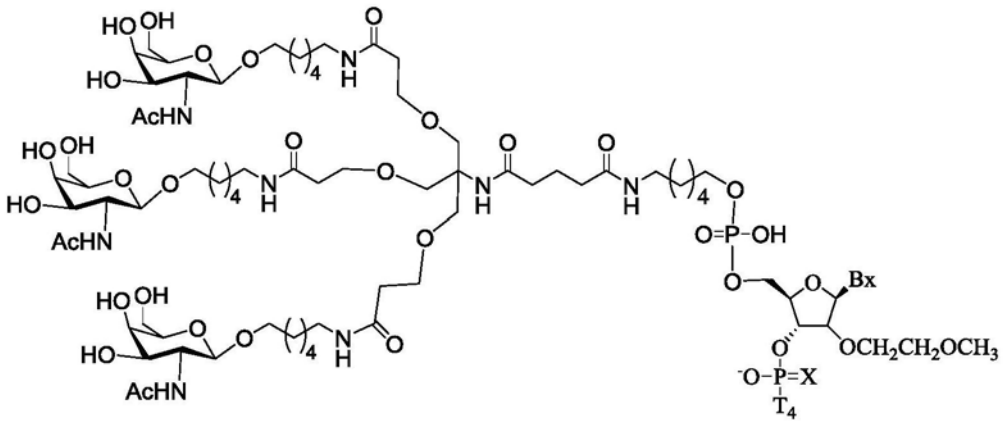
[2554] 其中X为O或S；

[2555] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2556] 其中Q选自以下：H、卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、$O(CH_2)_2$-OCH_3、$O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$、$OCH_2C(=O)$-N(H)CH_3、$OCH_2C(=O)$-N(H)-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$以及OCH_2-N(H)-C(＝NH)NH_2；

[2557] 并且其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2558] 实施方案1456.一种化合物，其具有下式：

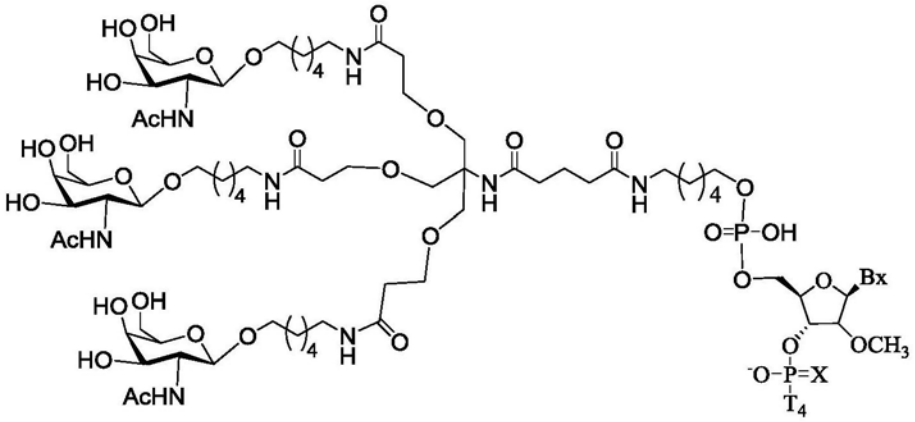
[2559] 

[2560] 其中X为O或S；

[2561] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2562] 并且其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2563] 实施方案1457.一种化合物，其具有下式：

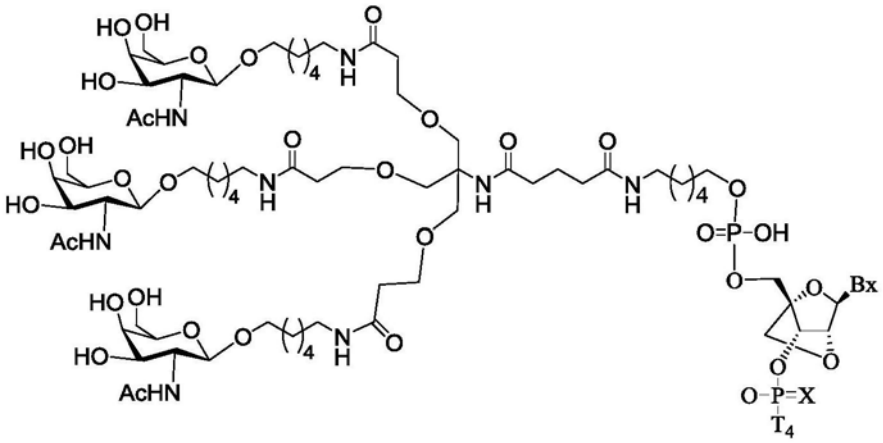
[2564] 

[2565] 其中X为O或S；

[2566] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2567] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2568] 实施方案1458.一种化合物，其具有下式：

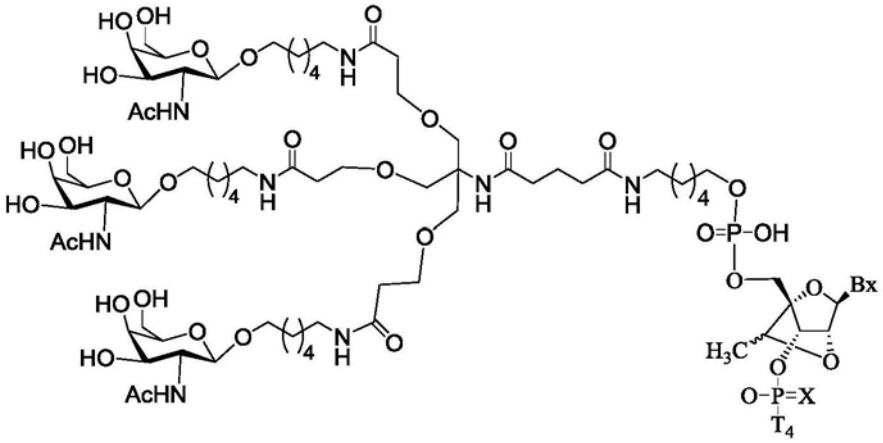
[2569] 

[2570] 其中X为O或S；

[2571] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2572] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2573] 实施方案1459.一种化合物，其具有下式：

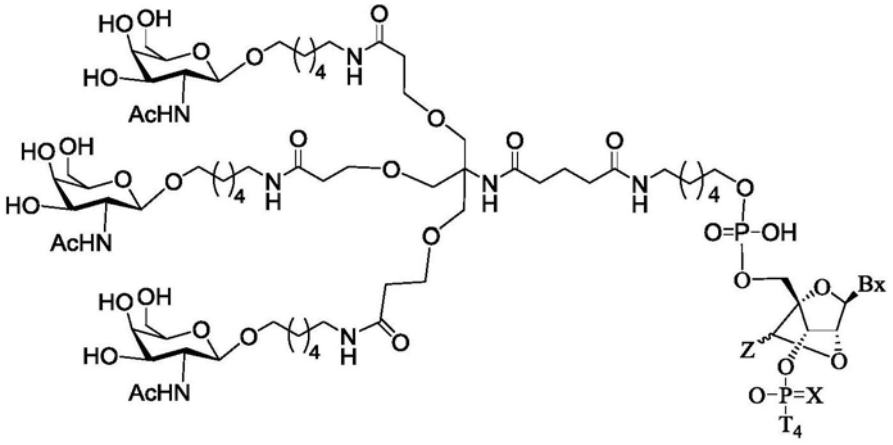
[2574] 

[2575] 其中X为O或S；

[2576] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2577] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2578] 实施方案1460.一种化合物，其具有下式：

[2579] 

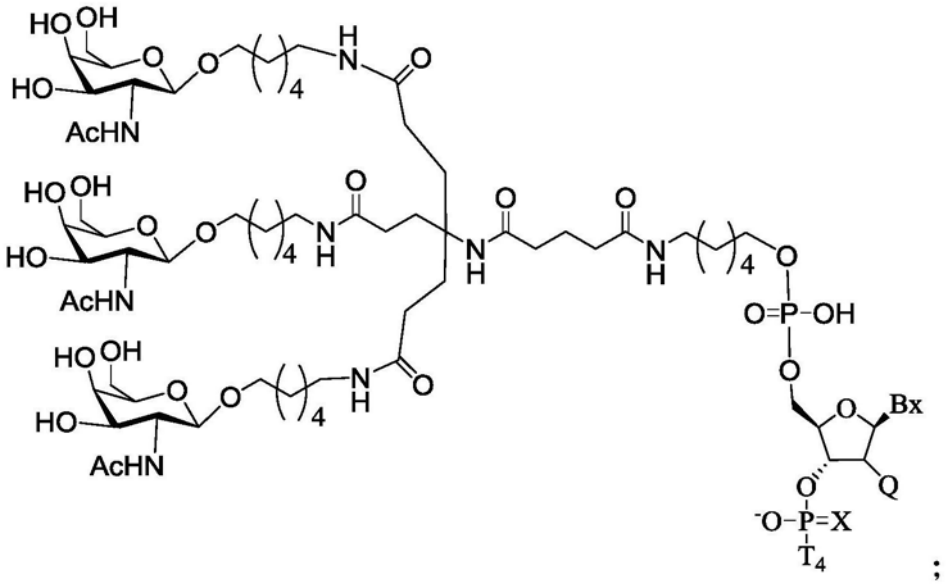
[2580] 其中X为O或S；

[2581] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2582] 其中Z为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、酰基、取代的酰基或取代的酰胺；并且

[2583] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2584] 实施方案1461.一种化合物，其具有下式：

[2585] 

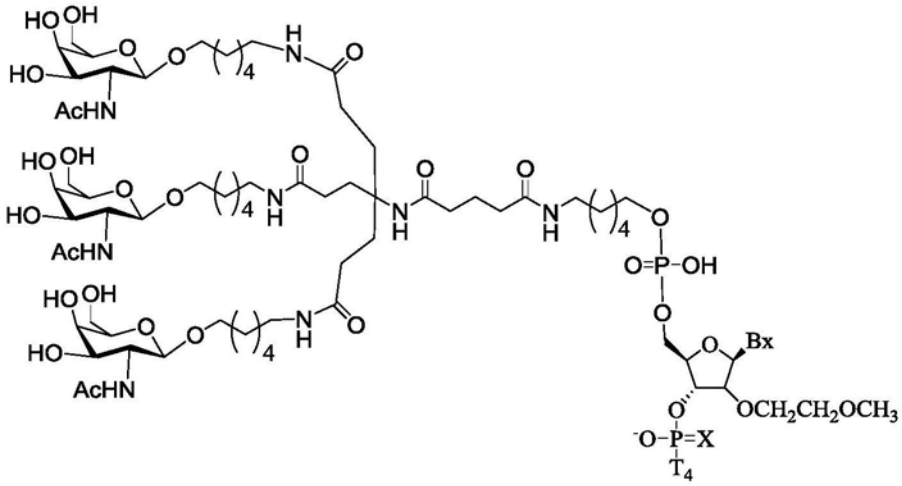
[2586] 其中X为O或S；

[2587] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2588] 其中Q选自以下：卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、$O(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)、$O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$、$OCH_2C(=O)$-$N(H)CH_3$、$OCH_2C(=O)$-$N(H)$-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$以及OCH_2-$N(H)$-$C(=NH)NH_2$并且

[2589] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2590] 实施方案1462.一种化合物，其具有下式：

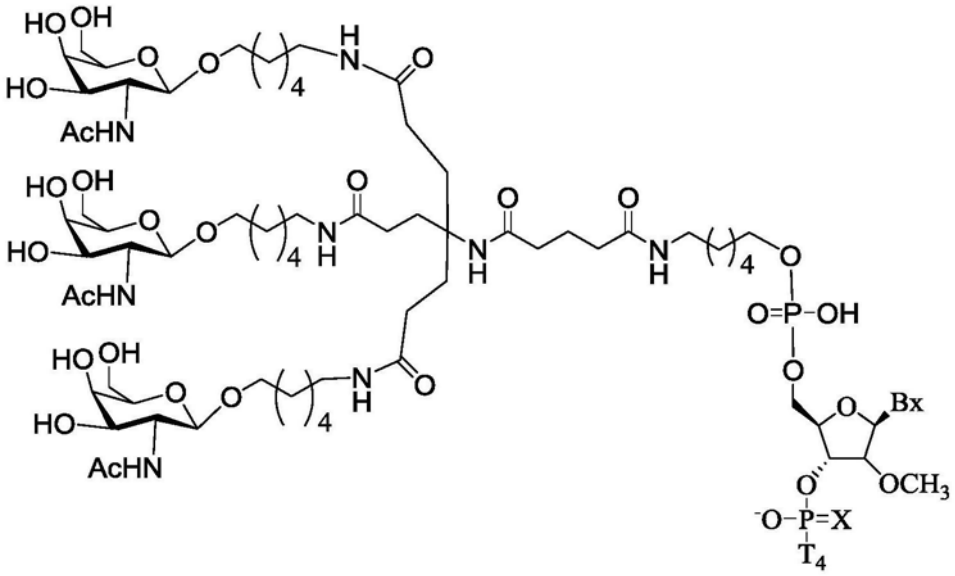
[2591] 

[2592] 其中X为O或S；

[2593] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2594] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2595] 实施方案1463.一种化合物，其具有下式：

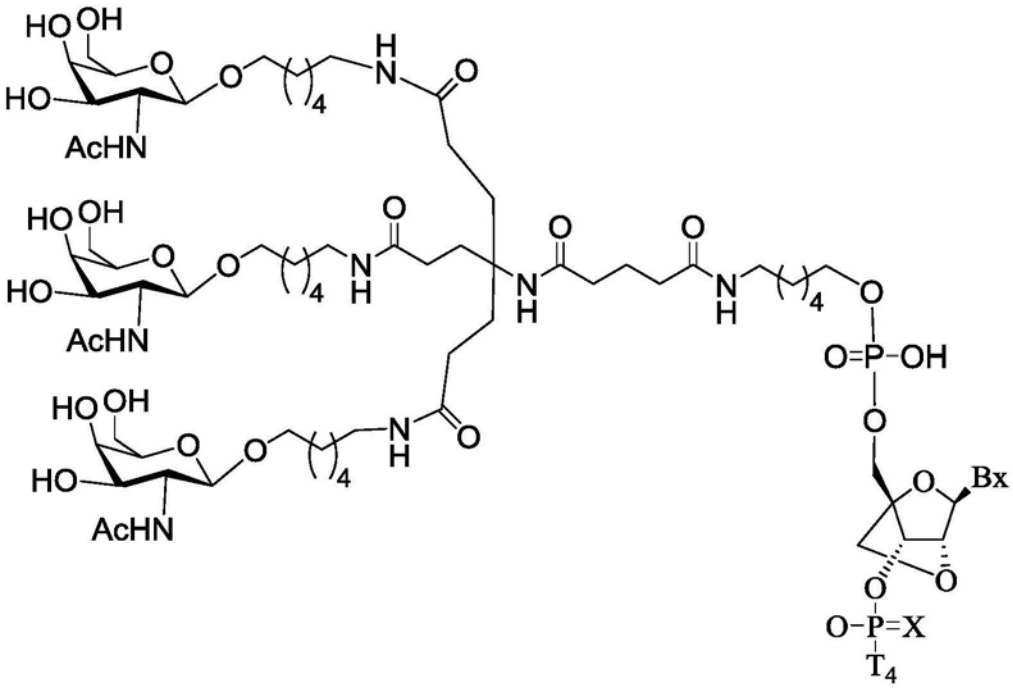
[2596] 

[2597] 其中X为O或S；

[2598] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2599] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2600] 实施方案1464.一种化合物，其具有下式：

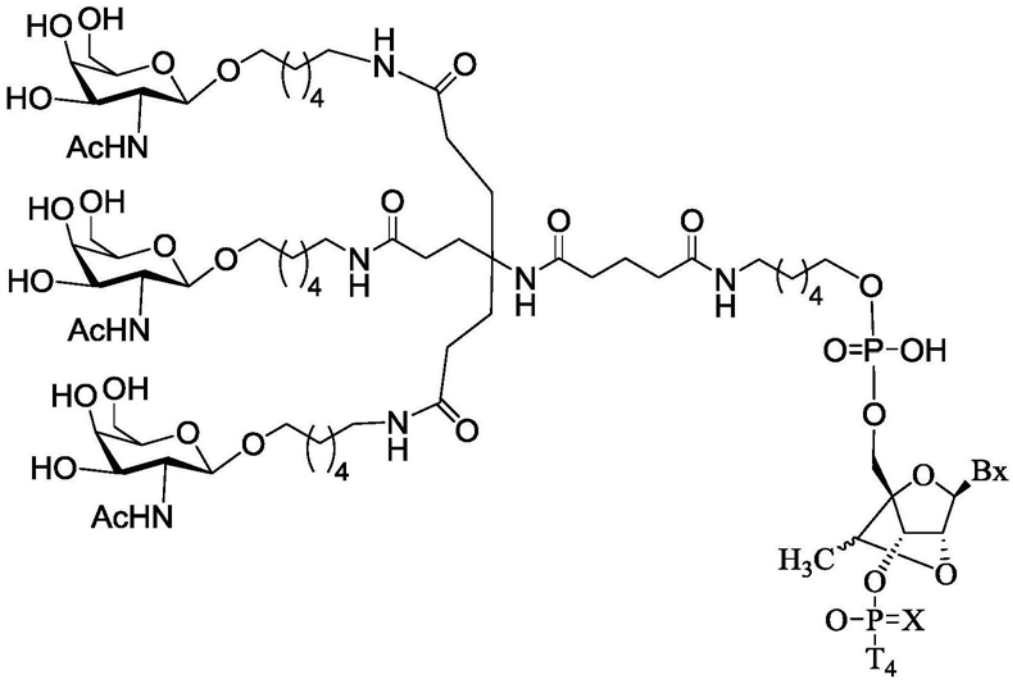
[2601] 

[2602] 其中X为O或S；

[2603] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2604] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2605] 实施方案1465.一种化合物，其具有下式：

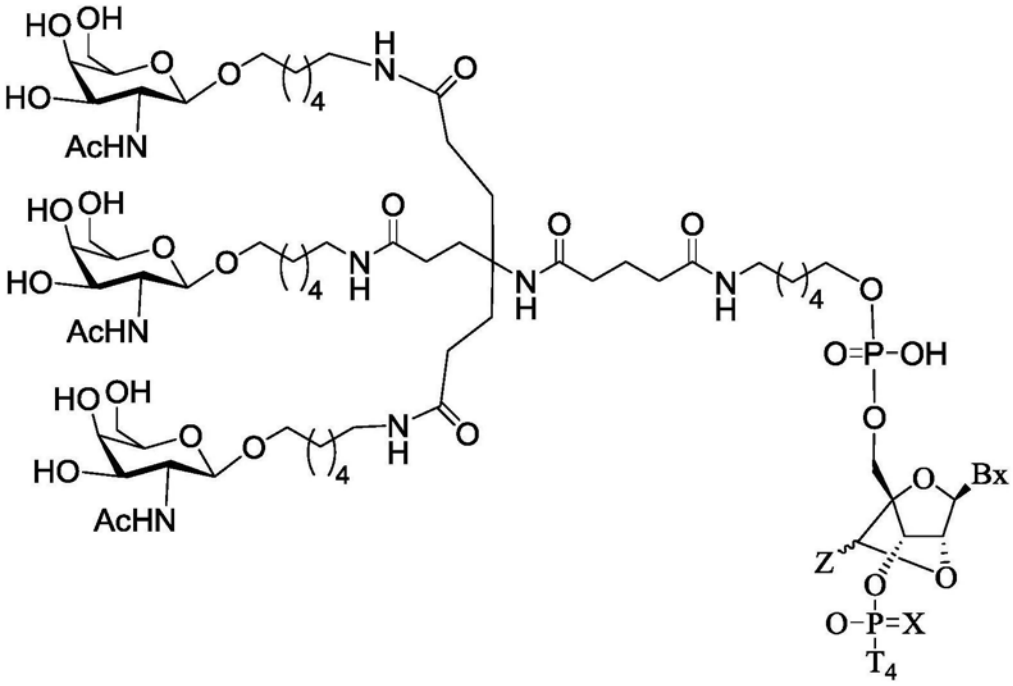
[2606] 

[2607] 其中X为O或S；

[2608] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2609] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2610] 实施方案1466.一种化合物，其具有下式：

[2611] 

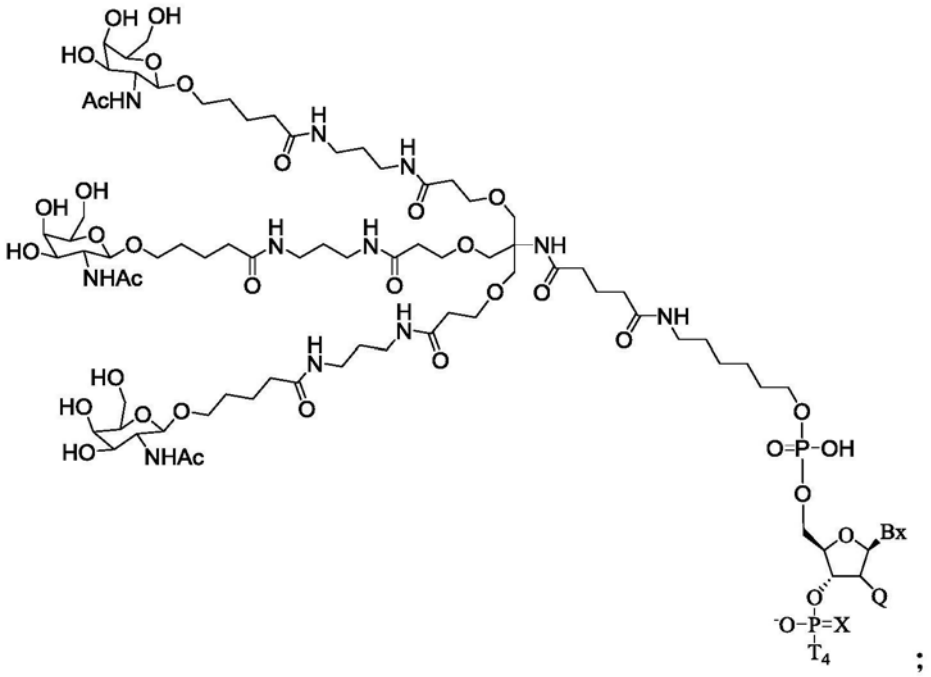
[2612] 其中X为O或S；

[2613] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2614] 其中Z为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、酰基、取代的酰基或取代的酰胺；并且

[2615] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2616] 实施方案1467.一种化合物，其具有下式：

[2617] 

[2618] 其中X为O或S；

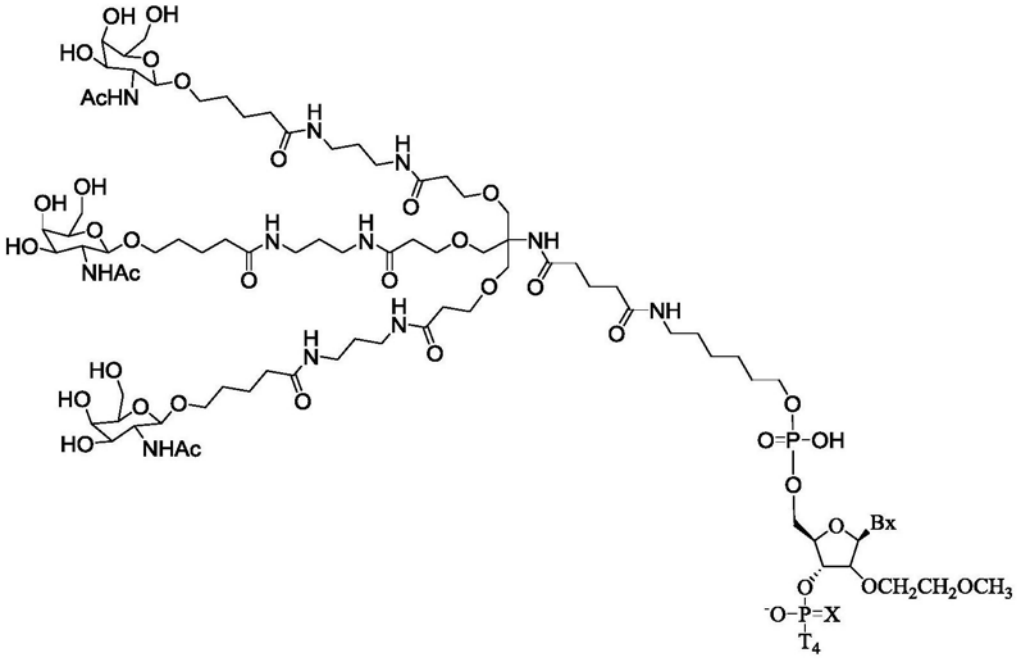
[2619] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2620] 其中Q选自以下：卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、$O(CH_2)_2$-OCH_3

(MOE)、O(CH$_2$)$_2$-O(CH$_2$)$_2$-N(CH$_3$)$_2$、OCH$_2$C(=O)-N(H)CH$_3$、OCH$_2$C(=O)-N(H)-(CH$_2$)$_2$-N(CH$_3$)$_2$以及OCH$_2$-N(H)-C(=NH)NH$_2$；

[2621] 其中T$_4$为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2622] 实施方案1468.一种化合物，其具有下式：

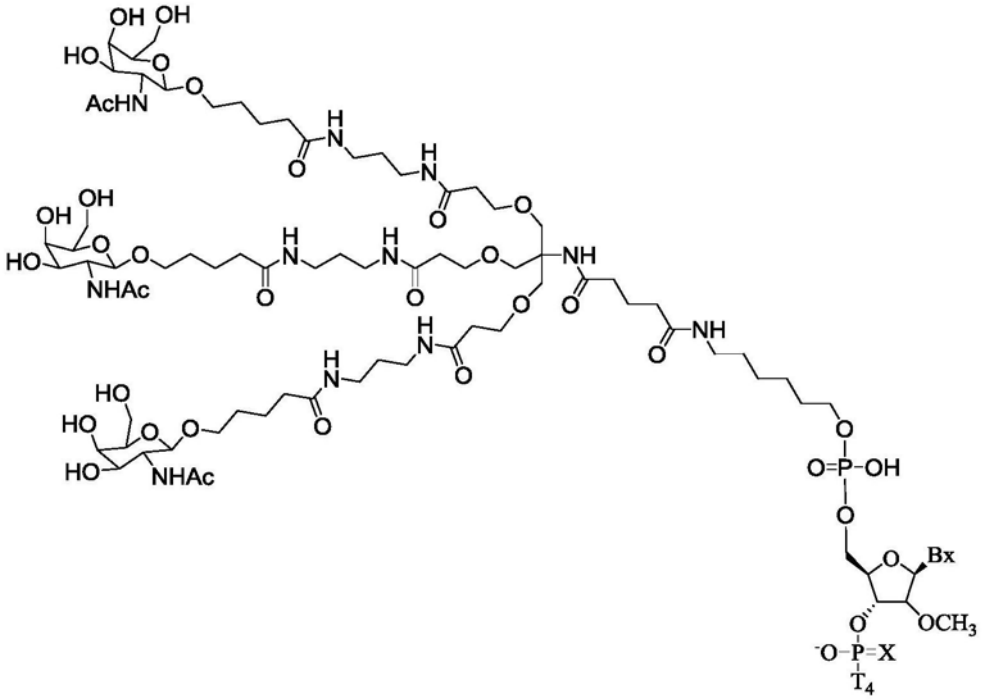
[2623] 

[2624] 其中X为O或S；

[2625] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2626] 其中T$_4$为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2627] 实施方案1469.一种化合物，其具有下式：

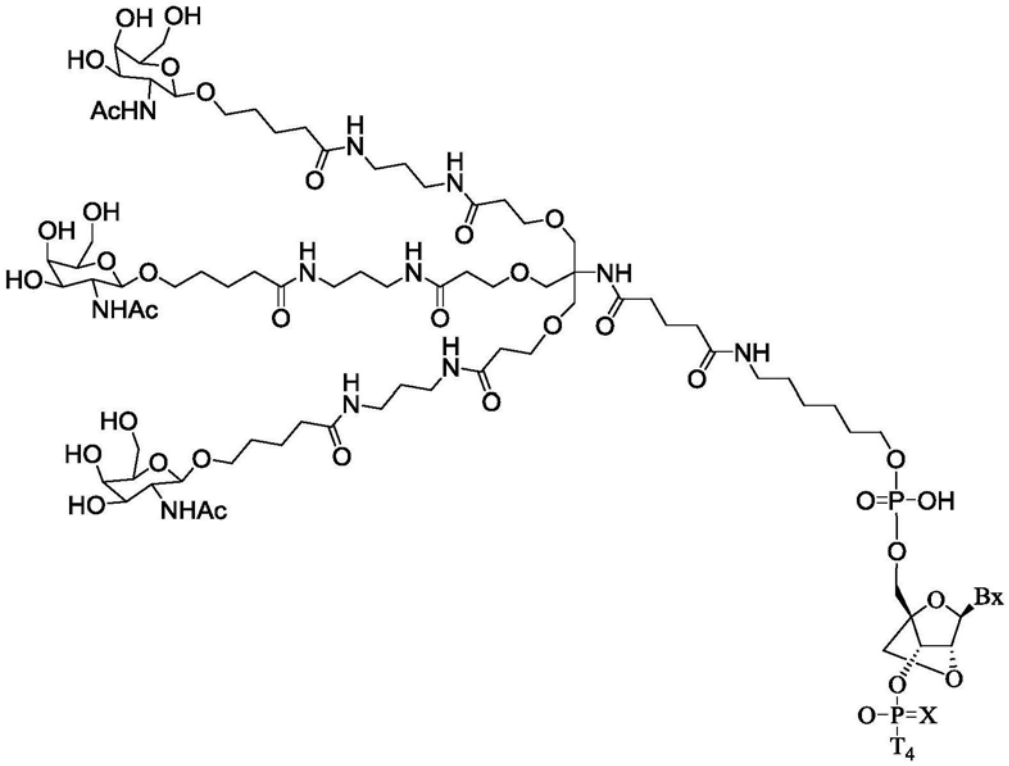
[2628] 

[2629] 其中X为O或S；

[2630] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2631] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2632] 实施方案1470.一种化合物，其具有下式：

[2633] 

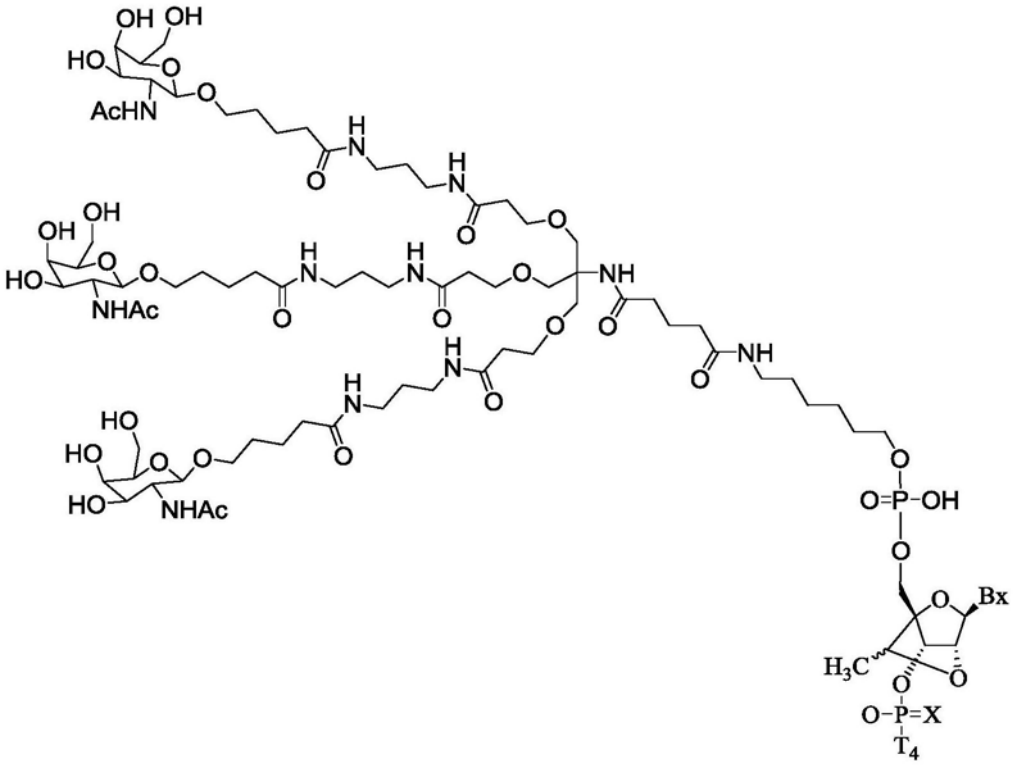
[2634] 其中X为O或S；

[2635] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2636] 其中Z为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、酰基、取代的酰基或取代的酰胺；并且

[2637] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2638] 实施方案1471.一种化合物，其具有下式：

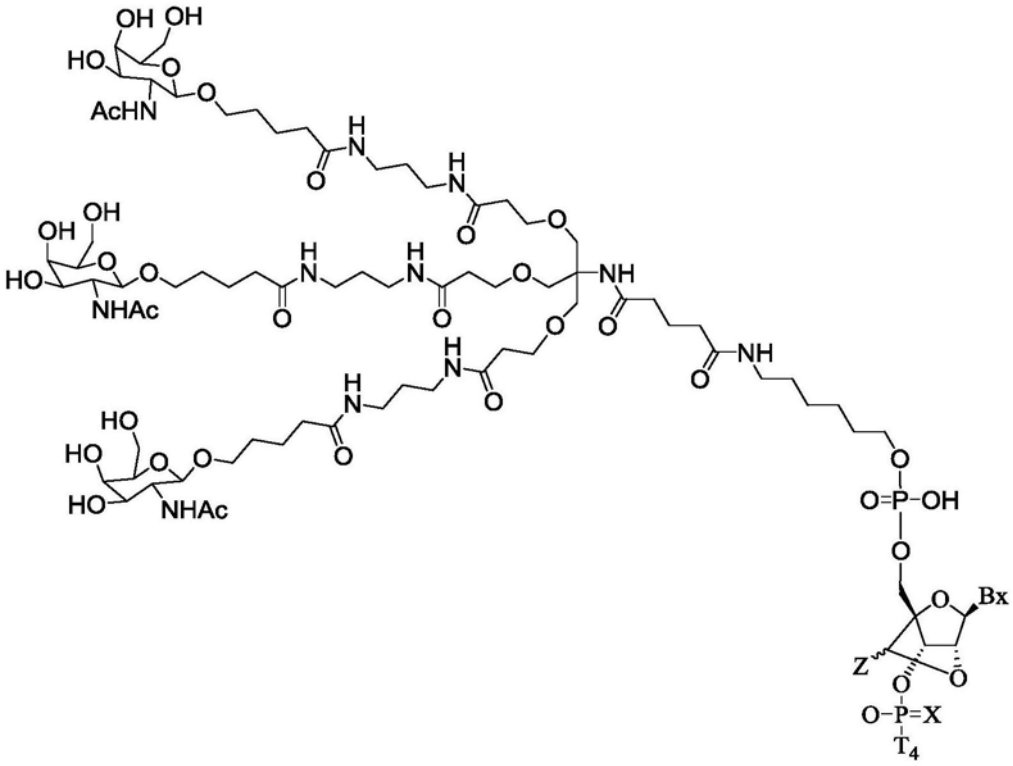
[2639] 

[2640] 其中X为O或S；

[2641] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2642] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2643] 实施方案1472.一种化合物，其具有下式：

[2644] 

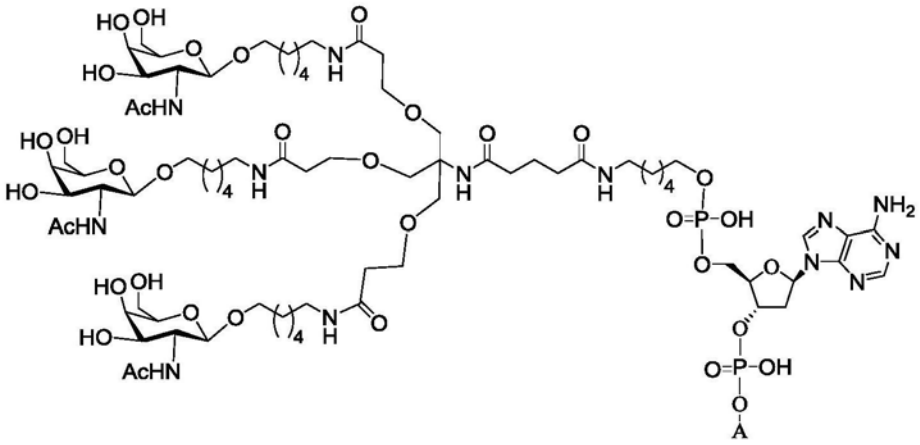
[2645] 其中X为O或S；

[2646] 其中Bx为杂环碱基部分；

[2647] 其中Z为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、酰基、取代的酰基或取代的酰胺;并且

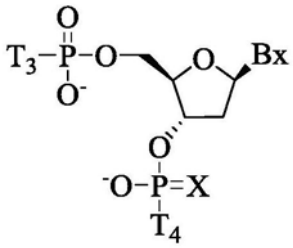
[2648] 其中T_4为核苷、单体亚基或低聚化合物。

[2649] 实施方案1473.一种化合物,其具有下式:

[2650] 

并且其中A为修饰寡核苷酸。

[2651] 实施方案1474.一种化合物,其具有式(V):

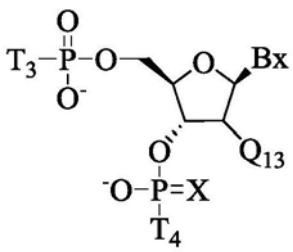
[2652] 

[2653] 其中T_3或T_4中的一个选自以下:$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a。

[2654] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下:羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物;并且其中Bx为杂环碱基部分;

[2655] 并且其中X选自O或S。

[2656] 实施方案1475.一种化合物,其具有式(Va):

[2657] 

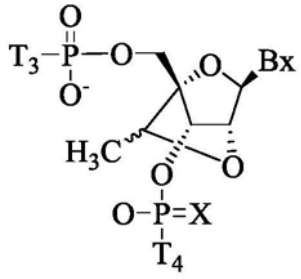
[2658] 其中T_3或T_4中的一个选自以下:$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、

$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a，

[2659] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下：羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物；其中Bx为杂环碱基部分；并且其中Q_{13}选自以下：卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH=CH_2、$O(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)、$O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$、$OCH_2C(=O)$-N(H)CH_3、$OCH_2C(=O)$-N(H)-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$以及OCH_2-N(H)-C(=NH)NH_2；

[2660] 并且其中X选自O或S。

[2661] 实施方案1476.一种化合物，其具有下式：

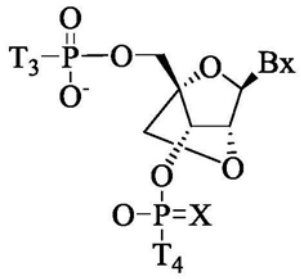
[2662] 

[2663] 其中T_3或T_4中的一个选自以下：$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a；

[2664] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下：羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物；其中Bx为杂环碱基部分；

[2665] 并且其中X选自O或S。

[2666] 实施方案1477.一种化合物，其具有下式：

[2667] 

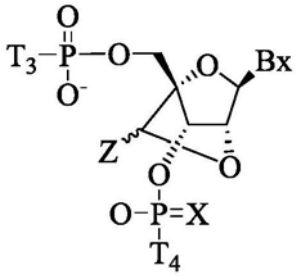
[2668] 其中T_3或T_4中的一个选自以下：$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a；

[2669] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下：羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或

低聚化合物;其中Bx为杂环碱基部分;

[2670] 并且其中X选自O或S。

[2671] 实施方案1478.一种化合物,其具有下式:

[2672] 

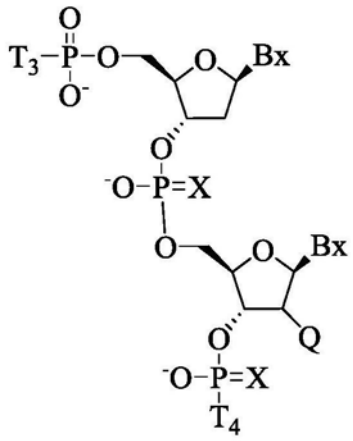
[2673] 其中Z为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、卤素、酰基、取代的酰基、取代的酰胺、巯基或取代的硫代基;

[2674] T_3或T_4中的一个选自以下:$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a;

[2675] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下:羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物;其中Bx为杂环碱基部分;

[2676] 并且其中X选自O或S。

[2677] 实施方案1479.一种化合物,其具有下式:

[2678] 

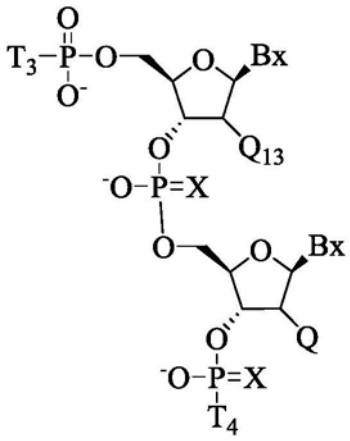
[2679] 其中T_3或T_4中的一个选自以下:$GalNAc_3$-1a、GalNAc3-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a;

[2680] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下:羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物;并且其中Bx为杂环碱基部分;

[2681] 并且其中Q选自以下：氢、卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、O$(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)、O$(CH_2)_2$-O$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$、OCH_2C(＝O)-N(H)CH_3、OCH_2C(＝O)-N(H)-$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$以及OCH_2-N(H)-C(＝NH)NH_2；

[2682] 并且其中X选自O或S。

[2683] 实施方案1480.一种化合物，其具有下式：

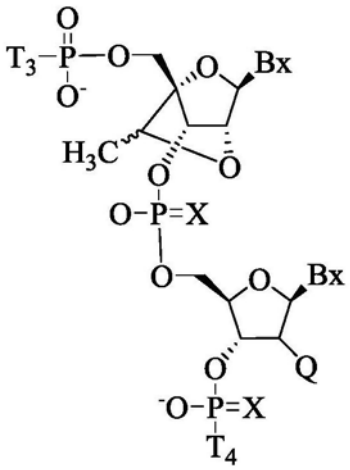
[2684] 

[2685] 其中T_3或T_4中的一个选自以下：$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a，

[2686] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下：羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物；其中Bx为杂环碱基部分；并且其中Q或Q_{13}选自以下：氢、卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、O$(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)、O$(CH_2)_2$-O$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$、OCH_2C(＝O)-N(H)CH_3、OCH_2C(＝O)-N(H)-$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$以及OCH_2-N(H)-C(＝NH)NH_2；

[2687] 并且其中X选自O或S。

[2688] 实施方案1481.一种化合物，其具有下式：

[2689] 

[2690] 其中T_3或T_4中的一个选自以下：$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、

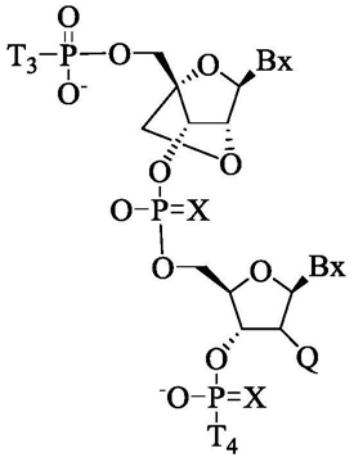
$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a；

[2691] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下：羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物；其中Bx为杂环碱基部分；

[2692] 并且其中Q选自以下：氢、卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、O$(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)、O$(CH_2)_2$-O$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$、OCH_2C(＝O)-N(H)CH_3、OCH_2C(＝O)-N(H)-$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$以及OCH_2-N(H)-C(＝NH)NH_2；

[2693] 并且其中X选自O或S。

[2694] 实施方案1482.一种化合物，其具有下式：

[2695] 

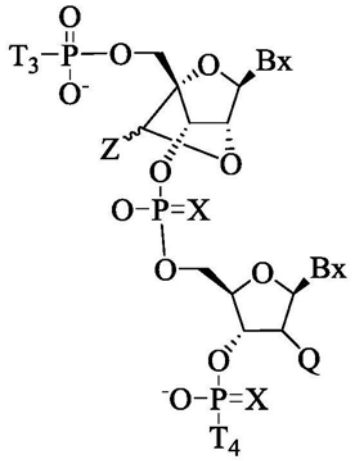
[2696] 其中T_3或T_4中的一个选自以下：$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a；

[2697] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下：羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物；其中Bx为杂环碱基部分；

[2698] 并且其中Q选自以下：氢、卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、O$(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)、O$(CH_2)_2$-O$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$、OCH_2C(＝O)-N(H)CH_3、OCH_2C(＝O)-N(H)-$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$以及OCH_2-N(H)-C(＝NH)NH_2；

[2699] 并且其中X选自O或S。

[2700] 实施方案1483.一种化合物，其具有下式：

[2701] 

[2702] 其中Z为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、卤素、酰基、取代的酰基、取代的酰胺、巯基或取代的硫代基；

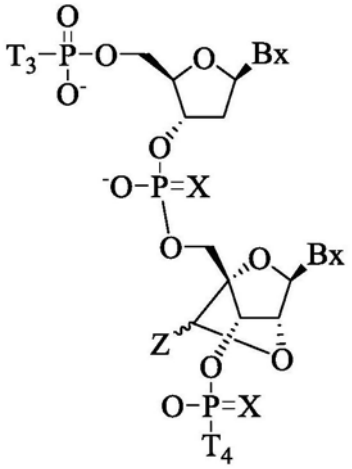
[2703] T_3或T_4中的一个选自以下：$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a；

[2704] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下：羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物；其中Bx为杂环碱基部分；

[2705] 并且其中Q选自以下：氢、卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、O$(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)、O$(CH_2)_2$-O$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$、OCH_2C(＝O)-N(H)CH_3、OCH_2C(＝O)-N(H)-$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$以及OCH_2-N(H)-C(＝NH)NH_2；

[2706] 并且其中X选自O或S。

[2707] 实施方案1484.一种化合物，其具有下式：

[2708] 

[2709] 其中T_3或T_4中的一个选自以下：$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-

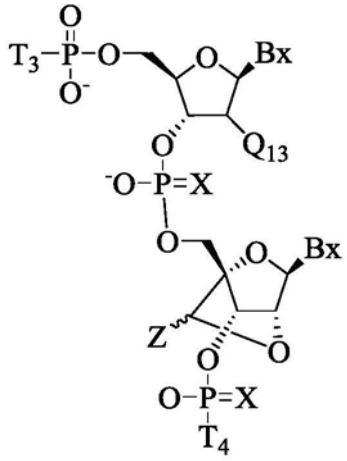
24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a；

[2710] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下：羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物；并且其中Bx为杂环碱基部分；

[2711] 并且其中X选自O或S

[2712] 并且其中Z为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、卤素、氢、酰基、取代的酰基、取代的酰胺、巯基或取代的硫代基。

[2713] 实施方案1485.一种化合物，其具有下式：

[2714] 

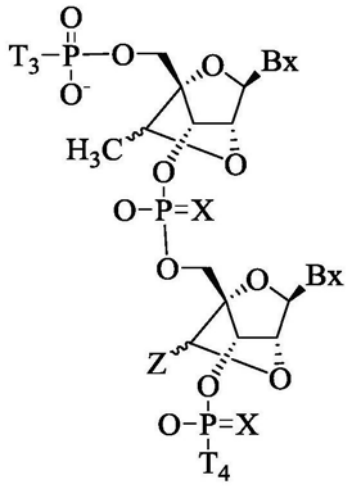
[2715] 其中T_3或T_4中的一个选自以下：$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a；

[2716] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下：羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物；其中Bx为杂环碱基部分；并且其中Q_{13}选自以下：氢、卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、O$(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)、O$(CH_2)_2$-O$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$、OCH_2C(＝O)-N(H)CH_3、OCH_2C(＝O)-N(H)-$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$以及OCH_2-N(H)-C(＝NH)NH_2；

[2717] 并且其中X选自O或S

[2718] 并且其中Z为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、卤素、氢、酰基、取代的酰基、取代的酰胺、巯基或取代的硫代基。

[2719] 实施方案1486.一种化合物，其具有下式：

[2720] 

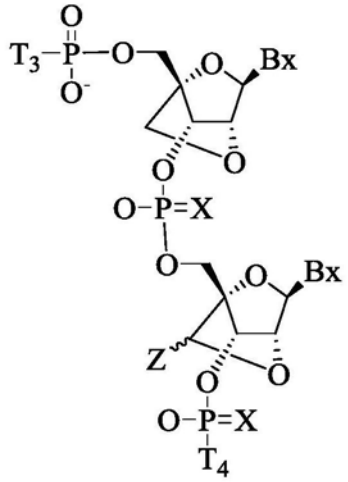
[2721] 其中T_3或T_4中的一个选自以下:$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a;

[2722] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下:羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物;其中Bx为杂环碱基部分;

[2723] 并且其中X选自O或S

[2724] 并且其中Z为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、卤素、氢、酰基、取代的酰基、取代的酰胺、巯基或取代的硫代基。

[2725] 实施方案1487.一种化合物,其具有下式:

[2726] 

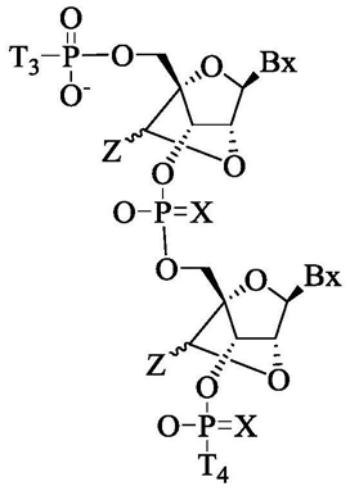
[2727] 其中T_3或T_4中的一个选自以下:$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a;

[2728] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下:羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物;其中Bx为杂环碱基部分;

[2729] 并且其中X选自O或S。

[2730] 并且其中Z为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、卤素、氢、酰基、取代的酰基、取代的酰胺、巯基或取代的硫代基。

[2731] 实施方案1488.一种化合物,其具有下式:

[2732] 

[2733] 其中Z为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、酰基、取代的酰基、取代的酰胺、巯基或取代的硫代基;

[2734] T_3或T_4中的一个选自以下:$GalNAc_3$-1a、$GalNAc_3$-2a、$GalNAc_3$-3a、$GalNAc_3$-4a、$GalNAc_3$-5a、$GalNAc_3$-6a、$GalNAc_3$-7a、$GalNAc_3$-8a、$GalNAc_3$-9a、$GalNAc_3$-10a、$GalNAc_3$-11a、$GalNAc_3$-12a、$GalNAc_3$-13a、$GalNAc_3$-14a、$GalNAc_3$-15a、$GalNAc_3$-16a、$GalNAc_3$-17a、$GalNAc_3$-18a、$GalNAc_3$-19a、$GalNAc_3$-20a、$GalNAc_3$-21a、$GalNAc_3$-22a、$GalNAc_3$-23a、GalNAc-24a、GalNAc-25a、GalNAc-26a、GalNAc-27a、GalNAc-28a、GalNAc-29a、GalNAc-30a、GalNAc-31a以及GalNAc-32a;

[2735] 并且T_3或T_4中的另一个选自以下:羟基、羟基保护基、核苷、寡核苷酸、单体亚基或低聚化合物;其中Bx为杂环碱基部分;

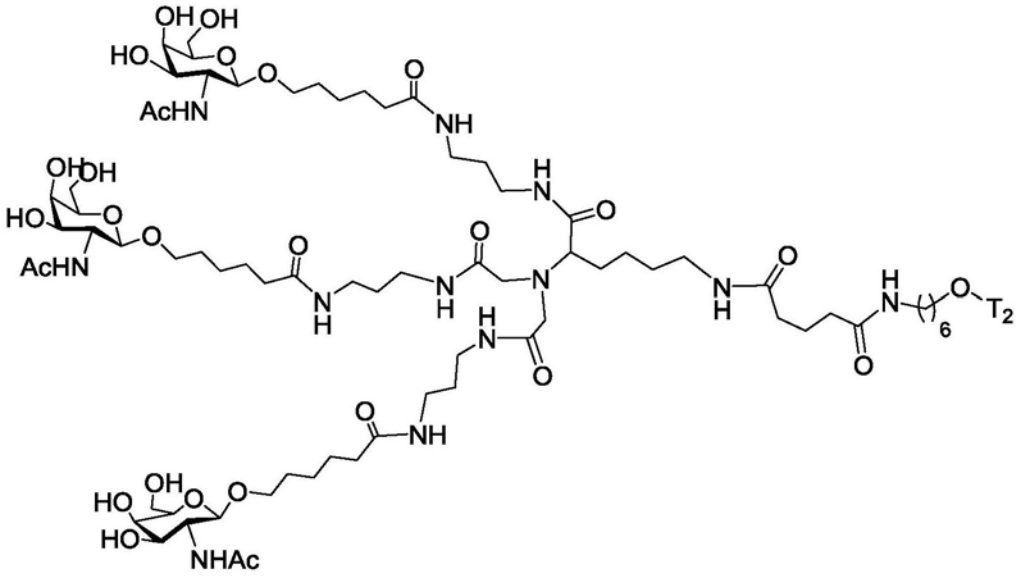
[2736] 并且其中X为O或S;

[2737] 并且其中Z为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、卤素、氢、酰基、取代的酰基、取代的酰胺、巯基或取代的硫代基。

[2738] 实施方案1489.如实施方案1474至1488中任一个所述的化合物,其中B_x选自腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶、胞嘧啶或5-甲基胞嘧啶。

[2739] 实施方案1490.如实施方案1474至1483或1485中任一个所述的化合物,其中Q或Q_{13}为$O(CH_2)_2$-OCH_3。

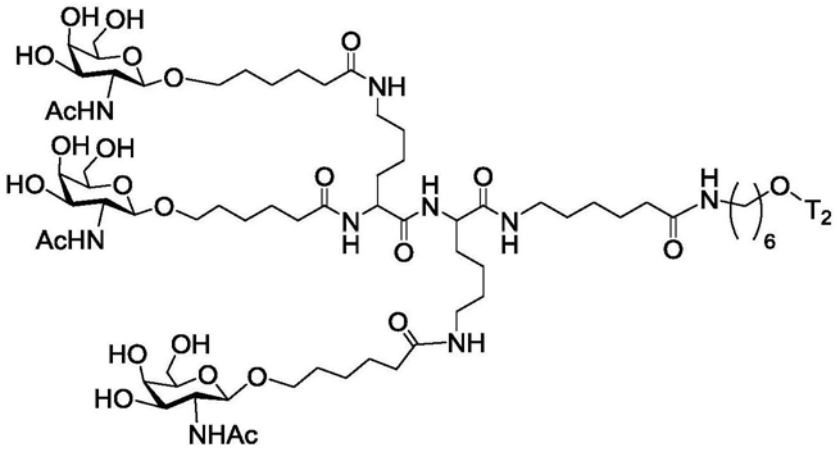
[2740] 实施方案1491.一种化合物,其具有式(XVI):

[2741] 

[2742] 其中：

[2743] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

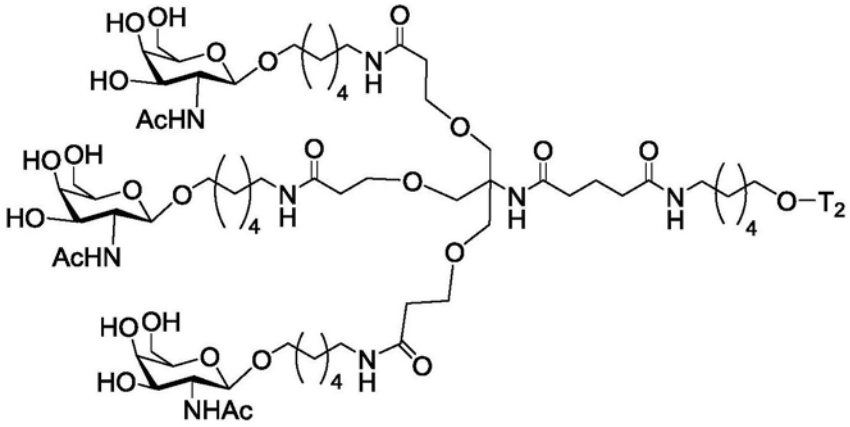
[2744] 实施方案1492.一种化合物，其具有式(XVII)：

[2745] 

[2746] 其中：

[2747] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

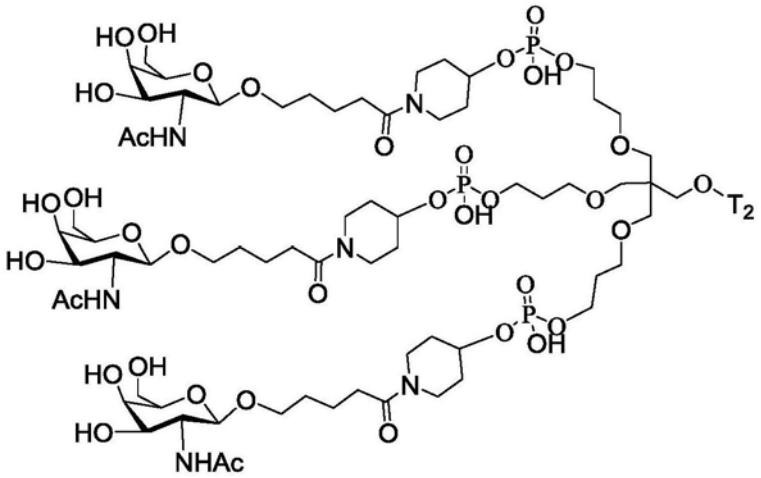
[2748] 实施方案1493.一种化合物，其具有式(XVIII)：

[2749] 

[2750] 其中：

[2751] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

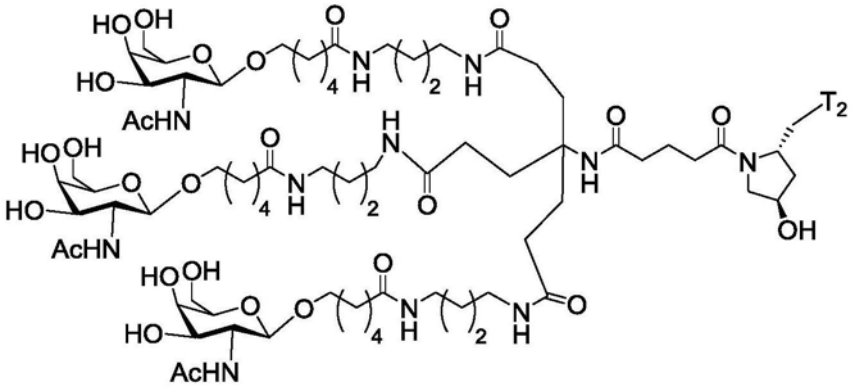
[2752] 实施方案1494.一种化合物,其具有式(XIX):

[2753] 

[2754] 其中:

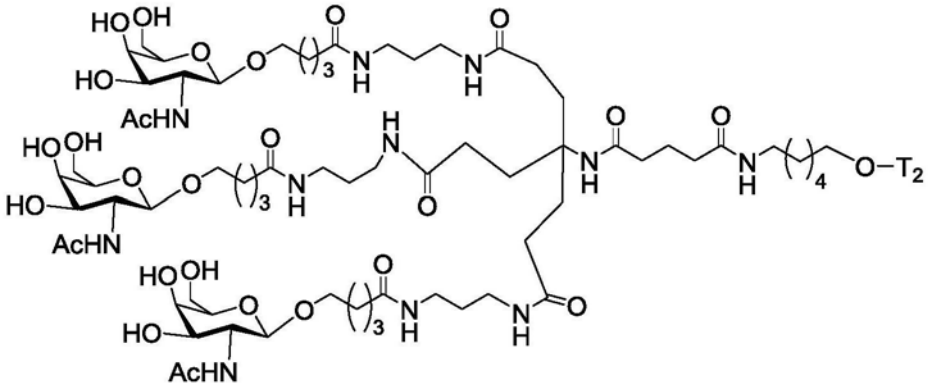
[2755] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[2756] 实施方案1495.一种化合物,其具有式(XX):

[2757] 

[2758] 其中:

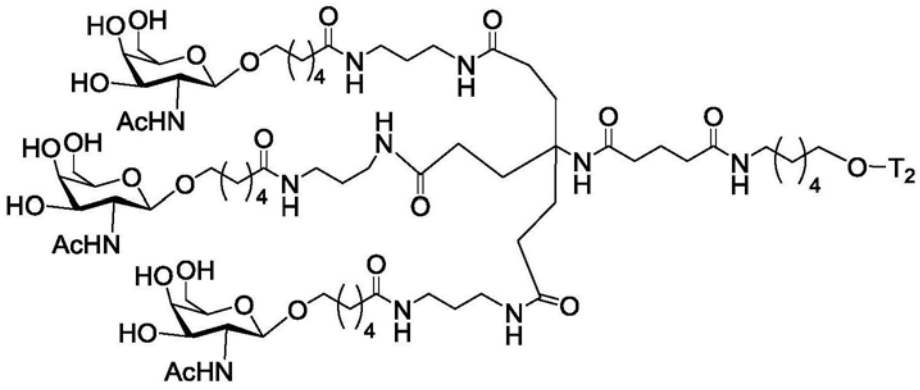
[2759] T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物的基团。实施方案1496.一种化合物,其具有式(XXI):

[2760] 

[2761] 其中:

[2762] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

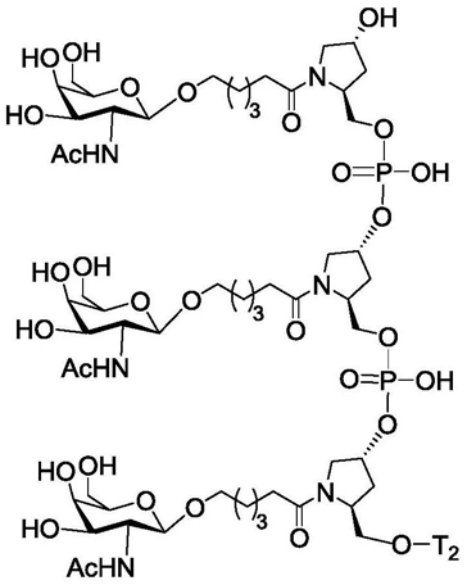
[2763] 实施方案1497.一种化合物,其具有式(XXII):

[2764] 

[2765] 其中：

[2766] T_2为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

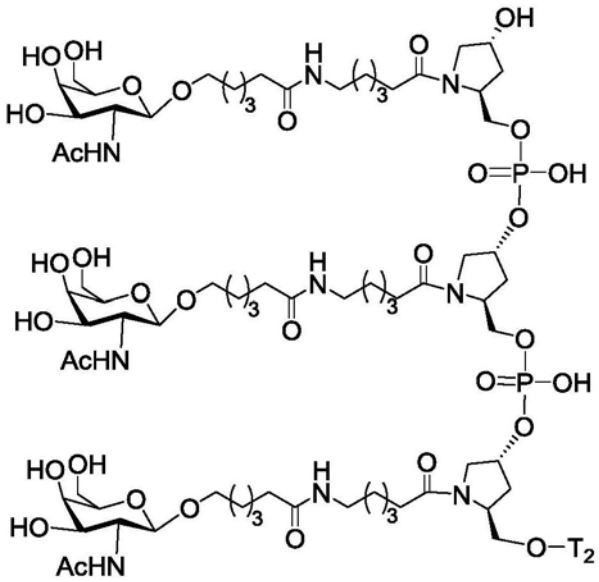
[2767] 实施方案1498.一种化合物，其具有式(XXIII)：

[2768] 

[2769] 其中：

[2770] T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物的基团。

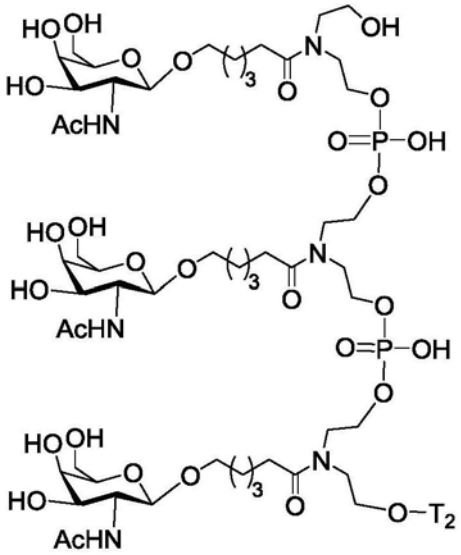
[2771] 实施方案1499.一种化合物，其具有式(XXIIIa)：

[2772] 

[2773] 其中：

[2774] T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物的基团。

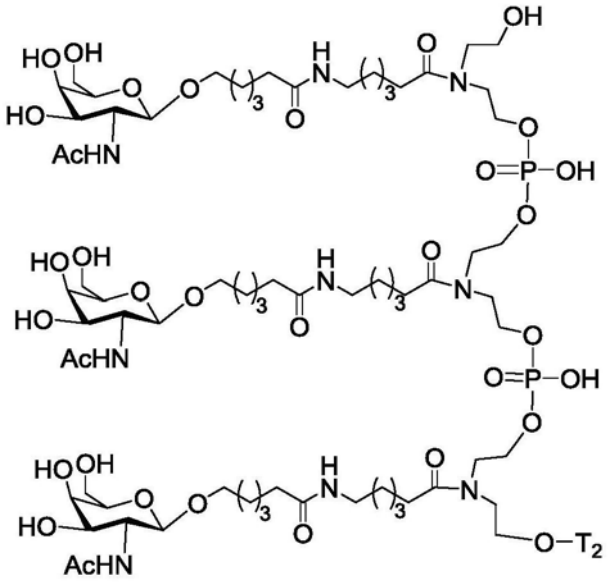
[2775] 实施方案1500.一种化合物，其具有式(XXIV)：

[2776] 

[2777] 其中：

[2778] T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物的基团。

[2779] 实施方案1501.一种化合物，其具有式(XXIVa)：

[2780] 

[2781] 其中：

[2782] T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物的基团。

[2783] 实施方案1502.如实施方案1432至1502中任一个所述的化合物，其中低聚化合物为修饰寡核苷酸。

[2784] 实施方案1503.如实施方案1502所述的化合物，其中修饰寡核苷酸为缺口聚物。

[2785] 实施方案1504.如实施方案1502所述的化合物，其中修饰寡核苷酸在结合互补靶核酸时激活RNA酶H。

[2786] 实施方案1505.如实施方案1502至1504中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含至少一个修饰核苷。

[2787] 实施方案1506.如实施方案1505所述的化合物，其中至少一个修饰核苷包含修饰碱基。

[2788] 实施方案1507.如实施方案1505或1506所述的化合物，其中至少一个修饰核苷包含糖替代物。

[2789] 实施方案1508.如实施方案1507所述的化合物，其中糖替代物为四氢吡喃。

[2790] 实施方案1509.如实施方案1508所述的化合物，其中四氢吡喃为F-HNA。

[2791] 实施方案1510.如实施方案1505至1509中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸的剩余部分包含至少一个核苷，所述核苷包含修饰的糖。

[2792] 实施方案1511.如实施方案1502至1510中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含至少一个核苷，所述核苷包含修饰的糖。

[2793] 实施方案1512.如实施方案1511所述的化合物，其中包含修饰的糖的至少一个修饰核苷选自双环核苷和2'-修饰核苷。

[2794] 实施方案1513.如实施方案1512所述的化合物，其中至少一个修饰核苷为双环核苷。

[2795] 实施方案1514.如实施方案1513所述的化合物，其中双环核苷为(4'-CH_2-O-2')BNA核苷。

[2796] 实施方案1515.如实施方案1513所述的化合物，其中双环核苷为(4'-$(CH_2)_2$-O-2')

BNA核苷。

[2797] 实施方案1516.如实施方案1513所述的化合物，其中双环核苷为(4'-C(CH_3)H-O-2')BNA核苷。

[2798] 实施方案1517.如实施方案1513所述的化合物，其中至少一个修饰核苷为2'-修饰核苷。

[2799] 实施方案1518.如实施方案1512所述的化合物，其中至少一个2'-修饰核苷选自2'-F核苷、2'-OCH_3核苷以及2'-O(CH_2)$_2$OCH_3核苷。

[2800] 实施方案1519.如实施方案1518所述的化合物，其中至少一个2'-修饰核苷为2'-F核苷。

[2801] 实施方案1520.如实施方案1518所述的化合物，其中至少一个2'-修饰核苷为2'-OCH_3核苷。

[2802] 实施方案1521.如实施方案1518所述的化合物，其中至少一个2'-修饰核苷为2'-O(CH_2)$_2$OCH_3核苷。

[2803] 实施方案1522.如实施方案1502至1521中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含至少一个未修饰核苷。

[2804] 实施方案1523.如实施方案1522所述的化合物，其中未修饰核苷为核糖核苷。

[2805] 实施方案1524.如实施方案1522所述的化合物，其中未修饰核苷为脱氧核糖核苷。

[2806] 实施方案1525.如实施方案1502至1524中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含至少两个修饰核苷。

[2807] 实施方案1526.如实施方案1525所述的化合物，其中至少两个修饰核苷包含相同修饰。

[2808] 实施方案1527.如实施方案1525所述的化合物，其中至少两个修饰核苷包含不同修饰。

[2809] 实施方案1528.如实施方案1525至1527中任一个所述的化合物，其中至少两个修饰核苷中的至少一个包含糖替代物。

[2810] 实施方案1529.如实施方案1525至1528中任一个所述的化合物，其中至少两个修饰核苷中的至少一个包含2'-修饰。

[2811] 实施方案1530.如实施方案1529所述的化合物，其中至少两个修饰核苷中的每一个独立地选自2'-F核苷、2'-OCH_3核苷和2'-O(CH_2)$_2$OCH_3核苷。

[2812] 实施方案1531.如实施方案1530所述的化合物，其中至少两个修饰核苷中的每一个均为2'-F核苷。

[2813] 实施方案1532.如实施方案1530所述的化合物，其中至少两个修饰核苷中的每一个均为2'-OCH_3核苷。

[2814] 实施方案1533.如实施方案1530所述的化合物，其中至少两个修饰核苷中的每一个均为2'-O(CH_2)$_2$OCH_3核苷。

[2815] 实施方案1534.如实施方案1502至1533中任一个所述的化合物，其中基本上修饰寡核苷酸的每个核苷均为修饰核苷。

[2816] 实施方案1535.如实施方案1502至1522或1525至1534中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸的每个核苷均为修饰核苷。

[2817] 实施方案1536.如实施方案1502至1533中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸的至少4个核苷为脱氧核糖核苷。

[2818] 实施方案1537.如实施方案1520至1533中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸的至少5个核苷为脱氧核糖核苷。

[2819] 实施方案1538.如实施方案1502至1533中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸的至少6个核苷为脱氧核糖核苷。

[2820] 实施方案1539.如实施方案1502至1533中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸的至少7个核苷为脱氧核糖核苷。

[2821] 实施方案1540.如实施方案1502至1533中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸的至少8个核苷为脱氧核糖核苷。

[2822] 实施方案1541.如实施方案1502至1533中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸的至少9个核苷为脱氧核糖核苷。

[2823] 实施方案1542.如实施方案1502至1533中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸的至少10个核苷为脱氧核糖核苷。

[2824] 实施方案1543.如实施方案1536至1542中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸的每个脱氧核糖核苷由核苷间键联连续连接。

[2825] 实施方案1544.如实施方案1502至1543中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为单链的。

[2826] 实施方案1545.如实施方案1502至1543中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为双链的。

[2827] 实施方案1546.如实施方案1502至1543中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为反义化合物。

[2828] 实施方案1547.如实施方案1502至1543中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为基于RISC的寡核苷酸。

[2829] 实施方案1548.如实施方案1502至1543中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸激活RISC途径。

[2830] 实施方案1549.如实施方案1502至1547中任一个所述的化合物,其中寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。

[2831] 实施方案1550.如实施方案1502至1534或1536至1546中任一个所述的化合物,其中化合物具有包含以下的糖基序:

[2832] 由2-8个连接的5'-区核苷组成的5'-区,其中至少两个5'-区核苷为修饰核苷并且其中最3'的5'-区核苷为修饰核苷;

[2833] 由2-8个连接的3'-区核苷组成的3'-区,其中至少两个3'-区核苷为修饰核苷并且其中最5'的3'-区核苷为修饰核苷;以及

[2834] 由5-10个连接的中心区核苷组成的在所述5'-区与所述3'-区之间的中心区,每个所述中心区核苷独立地选自以下:修饰核苷和未修饰的脱氧核苷,其中最5'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷并且最3'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[2835] 实施方案1551.如实施方案1550所述的化合物,其中5'-区由2个连接的5'-区核苷组成。

[2836] 实施方案1552.如实施方案1550所述的化合物,其中5'-区由3个连接的5'-区核苷组成。

[2837] 实施方案1553.如实施方案1550所述的化合物,其中5'-区由4个连接的5'-区核苷组成。

[2838] 实施方案1554.如实施方案1550所述的化合物,其中5'-区由5个连接的5'-区核苷组成。

[2839] 实施方案1555.如实施方案1550至1554中任一个所述的化合物,其中3'-区由2个连接的3'-区核苷组成。

[2840] 实施方案1556.如实施方案1550至1554中任一个所述的化合物,其中3'-区由3个连接的3'-区核苷组成。

[2841] 实施方案1557.如实施方案1550至1554中任一个所述的化合物,其中3'-区由4个连接的3'-区核苷组成。

[2842] 实施方案1558.如实施方案1550至1554中任一个所述的化合物,其中3'-区由5个连接的3'-区核苷组成。

[2843] 实施方案1559.如实施方案1550至1558中任一个所述的化合物,其中中心区由5个连接的中心区核苷组成。

[2844] 实施方案1560.如实施方案1550至1558中任一个所述的化合物,其中中心区由6个连接的中心区核苷组成。

[2845] 实施方案1561.如实施方案1550至1558中任一个所述的化合物,其中中心区由7个连接的中心区核苷组成。

[2846] 实施方案1562.如实施方案1550至1558中任一个所述的化合物,其中中心区由8个连接的中心区核苷组成。

[2847] 实施方案1563.如实施方案1550至1558中任一个所述的化合物,其中中心区由9个连接的中心区核苷组成。

[2848] 实施方案1564.如实施方案1550至1558中任一个所述的化合物,其中中心区由10个连接的中心区核苷组成。

[2849] 实施方案1565.如实施方案1550至1564中任一个所述的化合物,其中化合物由14至26个连接核苷组成。

[2850] 实施方案1566.如实施方案1550至1564中任一个所述的化合物,其中化合物由15至25个连接核苷组成。

[2851] 实施方案1567.如实施方案1550至1564中任一个所述的化合物,其中化合物由16至20个连接核苷组成。

[2852] 实施方案1568.如实施方案1550至1567中任一个所述的化合物,其中每个修饰核苷独立地包含2'-取代的糖部分或双环糖部分。

[2853] 实施方案1569.如实施方案1568所述的化合物,其中至少一个修饰核苷包含2'-取代的糖部分。

[2854] 实施方案1570.如实施方案1569所述的化合物,其中包含2'-取代的糖部分的每个修饰核苷包含独立地选自以下的2'取代基:卤素、任选取代的烯丙基、任选取代的氨基、叠氮基、任选取代的SH、CN、OCN、CF3、OCF3、O、S或N(Rm)-烷基;O、S或N(Rm)-烯基;O、S或N(Rm)-

炔基;任选取代的O-亚烷基-O-烷基、任选取代的炔基、任选取代的烷芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的O-烷芳基、任选取代的O-芳烷基、O(CH2)2SCH3、O-(CH2)2-O-N(Rm)(Rn)或O-CH2-C(=O)-N(Rm)(Rn),其中每个Rm和Rn独立地为H、氨基保护基或取代或未取代的C_1-C_{10}烷基;

[2855] 其中每个任选取代的基团被独立地选自以下的取代基任选取代:羟基、氨基、烷氧基、羧基、苯甲基、苯基、硝基(NO_2)、巯基、硫代烷氧基(S-烷基)、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。

[2856] 实施方案1571.如实施方案1569所述的化合物,其中每个2'取代基独立地选自以下:卤素、OCH_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CH_3、$O(CH_2)_2F$、OCH_2CHF_2、OCH_2CF_3、OCH_2-CH=CH_2、$O(CH_2)_2$-OCH_3、$O(CH_2)_2$-SCH_3、$O(CH_2)_2$-OCF_3、$O(CH_2)_3$-$N(R_1)(R_2)$、$O(CH_2)_2$-$ON(R_1)(R_2)$、$O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(R_1)(R_2)$、$OCH_2C(=O)$-$N(R_1)(R_2)$、$OCH_2C(=O)$-$N(R_3)$-$(CH_2)_2$-$N(R_1)(R_2)$以及$O(CH_2)_2$-$N(R_3)$-$C(=NR_4)[N(R_1)(R_2)]$;其中R_1、R_2、R_3和R_4各自独立地为H或C_1-C_6烷基。

[2857] 实施方案1572.如实施方案1569所述的化合物,其中每个2'取代基独立地选自以下:卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2-CH=CH_2、$O(CH_2)_2$-OCH_3(MOE)、$O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$、$OCH_2C(=O)$-$N(H)CH_3$、$OCH_2C(=O)$-$N(H)$-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$以及OCH_2-$N(H)$-$C(=NH)NH_2$。

[2858] 实施方案1573.如实施方案1569所述的化合物,其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-MOE糖部分。

[2859] 实施方案1574.如实施方案1569所述的化合物,其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-OMe糖部分。

[2860] 实施方案1575.如实施方案1569所述的化合物,其中至少一个2'-修饰核苷包含2'-F糖部分。

[2861] 实施方案1576.如实施方案1550至1575中任一个所述的化合物,其中化合物包含至少一个修饰核苷,所述修饰核苷包含糖替代物。

[2862] 实施方案1577.如实施方案1576所述的化合物,其中修饰核苷包含F-HNA糖部分。

[2863] 实施方案1578.如实施方案1576所述的化合物,其中修饰核苷包含HNA糖部分。

[2864] 实施方案1579.如实施方案1550至1578中任一个所述的化合物,其中化合物包含至少一个修饰核苷,所述修饰核苷包含双环糖部分。

[2865] 实施方案1580.如实施方案1579所述的化合物,其中双环糖部分为cEt糖部分。

[2866] 实施方案1581.如实施方案1579所述的化合物,其中双环糖部分为LNA糖部分。

[2867] 实施方案1582.如实施方案1502至1581中任一个所述的化合物,其中化合物包含至少一个修饰的核苷间键联。

[2868] 实施方案1583.如实施方案1582所述的化合物,其中化合物的每个核苷间键联为修饰的核苷间键联。

[2869] 实施方案1584.如实施方案1582所述的化合物,其中化合物包含至少一个修饰键联和至少一个未修饰的磷酸二酯核苷间键联。

[2870] 实施方案1585.如实施方案1582或1584中任一个所述的化合物,其中至少一个修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[2871] 实施方案1586.如实施方案1584或1585中任一个所述的化合物,其中每个修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[2872] 实施方案1587.如实施方案1584或1585中任一个所述的化合物,其中化合物包含至少2个磷酸二酯核苷间键联。

[2873] 实施方案1588.如实施方案1584或1585中任一个所述的化合物,其中化合物包含至少3个磷酸二酯核苷间键联。

[2874] 实施方案1589.如实施方案1584或1585中任一个所述的化合物,其中化合物包含至少4个磷酸二酯核苷间键联。

[2875] 实施方案1590.如实施方案1584或1585中任一个所述的化合物,其中化合物包含至少5个磷酸二酯核苷间键联。

[2876] 实施方案1591.如实施方案1584或1585中任一个所述的化合物,其中化合物包含至少6个磷酸二酯核苷间键联。

[2877] 实施方案1592.如实施方案1584或1585中任一个所述的化合物,其中化合物包含至少7个磷酸二酯核苷间键联。

[2878] 实施方案1593.如实施方案1584或1585中任一个所述的化合物,其中化合物包含至少8个磷酸二酯核苷间键联。

[2879] 实施方案1594.如实施方案1584或1585中任一个所述的化合物,其中化合物包含至少9个磷酸二酯核苷间键联。

[2880] 实施方案1595.如实施方案1584或1585中任一个所述的化合物,其中化合物包含至少10个磷酸二酯核苷间键联。

[2881] 实施方案1596.如实施方案1584或1595中任一个所述的化合物,其中化合物包含少于16个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2882] 实施方案1597.如实施方案1584或1595中任一个所述的化合物,其中化合物包含少于15个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2883] 实施方案1598.如实施方案1584或1595中任一个所述的化合物,其中化合物包含少于14个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2884] 实施方案1599.如实施方案1584或1595中任一个所述的化合物,其中化合物包含少于13个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2885] 实施方案1600.如实施方案1584或1595中任一个所述的化合物,其中化合物包含少于12个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2886] 实施方案1601.如实施方案1584或1595中任一个所述的化合物,其中化合物包含少于11个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2887] 实施方案1602.如实施方案1584或1595中任一个所述的化合物,其中化合物包含少于10个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2888] 实施方案1603.如实施方案1584或1595中任一个所述的化合物,其中化合物包含少于9个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2889] 实施方案1604.如实施方案1584或1595中任一个所述的化合物,其中化合物包含少于8个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2890] 实施方案1605.如实施方案1584或1595中任一个所述的化合物,其中化合物包含少于7个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2891] 实施方案1606.如实施方案1584或1595中任一个所述的化合物,其中化合物包含

少于6个硫代磷酸酯核苷间键联。

[2892] 实施方案1607.如实施方案1502至1605中任一个所述的化合物,其中化合物的每个末端核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[2893] 实施方案1608.如实施方案1502至1605中任一个所述的化合物,其中连接化合物的两个脱氧核苷的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[2894] 实施方案1609.如实施方案1502至1605中任一个所述的化合物,其中连接化合物的两个修饰核苷的每个非末端核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[2895] 实施方案1610.如实施方案1502至1605中任一个所述的化合物,其中作为修饰核苷的3'的化合物的每个非末端核苷间键联为磷酸二酯核苷间键联。

[2896] 实施方案1611.如实施方案1502至1605中任一个所述的化合物,其中作为脱氧核苷的3'的化合物的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[2897] 实施方案1612.如实施方案1502至1588中任一个所述的化合物,其中化合物具有选自以下的化学基序:

[2898] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[2899] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[2900] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[2901] $MsMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[2902] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[2903] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[2904] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[2905] $MsMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[2906] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[2907] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[2908] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$

[2909] $MsMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$

[2910] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[2911] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMsM$

[2912] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMsM$;以及

[2913] $MsMyMyMyMy(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MyMyMyMsM$;

[2914] 其中每个M独立地为修饰核苷,每个D为脱氧核苷;每个s为硫代磷酸酯核苷间键联,并且每个y为磷酸二酯核苷间键联或硫代磷酸酯核苷间键联,前提是至少一个y为磷酸二酯核苷间键联。

[2915] 实施方案1613.如实施方案1502至1588中任一个所述的化合物,其中化合物具有选自以下的化学基序:

[2916] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[2917] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[2918] $MsMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[2919] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[2920] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[2921] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[2922] $MsMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[2923] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[2924] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[2925] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$

[2926] $MsMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$

[2927] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MsM$

[2928] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMsM$

[2929] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMsM$;以及

[2930] $MsMoMoMoMo(Ds)_{0-1}(DsDs)_{(3-5)}MoMoMoMsM$;

[2931] 其中每个M独立地为修饰核苷,每个D为脱氧核苷;每个o为磷酸二酯核苷间键联,并且每个s为硫代磷酸酯核苷间键联。

[2932] 实施方案1614.如实施方案1612或1613所述的化合物,其中每个M独立地选自以下:2'-MOE核苷和双环核苷。

[2933] 实施方案1615.如实施方案1614所述的化合物,其中每个M独立地选自以下:2'-MOE核苷、cEt核苷以及LNA核苷。

[2934] 实施方案1616.如实施方案1612或1613所述的化合物,其中每个M为2'-MOE核苷。

[2935] 实施方案1617.如实施方案1612或1613所述的化合物,其中每个M为cEt核苷。

[2936] 实施方案1618.如实施方案1612或1613所述的化合物,其中每个M为LNA核苷。

[2937] 实施方案1619.如实施方案1502至1618中任一个所述的化合物,其中化合物具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少8个核碱基部分的核碱基序列。

[2938] 实施方案1620.如实施方案1502至1618中任一个所述的化合物,其中化合物具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少10个核碱基部分的核碱基序列。

[2939] 实施方案1621.如实施方案1502至1618中任一个所述的化合物,其中化合物具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少12个核碱基部分的核碱基序列。

[2940] 实施方案1622.如实施方案1502至1618中任一个所述的化合物,其中化合物具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少14个核碱基部分的核碱基序列。

[2941] 实施方案1623.如实施方案1502至1618中任一个所述的化合物,其中化合物具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少16个核碱基部分的核碱基序列。

[2942] 实施方案1624.如实施方案1502至1618中任一个所述的化合物,其中化合物具有包含与靶核酸的等长部分互补的至少18个核碱基部分的核碱基序列。

[2943] 实施方案1625.如实施方案1502至1618中任一个所述的化合物,其中化合物与靶核酸至少90%互补。

[2944] 实施方案1626.如实施方案1502至1618中任一个所述的化合物,其中化合物与靶核酸至少95%互补。

[2945] 实施方案1627.如实施方案1502至1618中任一个所述的化合物,其中化合物与靶核酸100%互补。

[2946] 实施方案1628.如实施方案1627所述的化合物,其中靶核酸为前体mRNA。

[2947] 实施方案1629.如实施方案1627所述的化合物,其中靶核酸为mRNA。

[2948] 实施方案1630.如实施方案1627所述的化合物,其中靶核酸为微小RNA。

[2949] 实施方案1631.如实施方案1627所述的化合物,其中靶核酸在肝脏中表达。

[2950] 实施方案1632.如实施方案1627所述的化合物,其中靶核酸在肝细胞中表达。

[2951] 实施方案1633.如实施方案1627所述的化合物,其中靶核酸编码选自以下的蛋白质:α1抗胰蛋白酶、雄激素受体、载脂蛋白(a)、载脂蛋白B、载脂蛋白C-III、C-反应蛋白、eIF-4E、因子VII、因子XI、糖皮质激素受体、胰高血糖素受体、蛋白酪氨酸磷酸酶1B、STAT3、SRB-1以及甲状腺素运载蛋白。

[2952] 实施方案1634.如实施方案1627所述的化合物,其中靶核酸为病毒核酸。

[2953] 实施方案1635.如实施方案1634所述的化合物,其中病毒核酸在肝脏中表达。

[2954] 实施方案1636.如实施方案1634所述的化合物,其中靶核酸为乙型肝炎病毒核酸。

[2955] 实施方案1637.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:17、18、19、20、21、22、23或24中的任一个的核碱基序列。

[2956] 实施方案1638.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:25、26、27、28、29或30中的任一个的核碱基序列。

[2957] 实施方案1639.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:31的核碱基序列。

[2958] 实施方案1640.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:32的核碱基序列。

[2959] 实施方案1641.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:33的核碱基序列。

[2960] 实施方案1642.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:34的核碱基序列。

[2961] 实施方案1643.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:35、36、37、38、39、40、41、42或43中的任一个的核碱基序列。

[2962] 实施方案1644.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:44、45、46、47或48的核碱基序列。

[2963] 实施方案1645.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:49、50、51、52、53、54、55、56、57、58或59中的任一个的核碱基序列。

[2964] 实施方案1646.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:60、61、62、63、64、65、66或67中的任一个的核碱基序列。

[2965] 实施方案1647.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:69、70、71或72中的任一个的核碱基序列。

[2966] 实施方案1648.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:73的核碱基序列。

[2967] 实施方案1649.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:74、75、76、77、78、79、80或81中的任一个的核碱基序列。

[2968] 实施方案1650.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含SEQ ID NO.:68的核碱基序列。

[2969] 实施方案1651.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物包含

SEQ ID NO.:82-103、111或113中的任一个的核碱基序列。

[2970] 实施方案1652.如实施方案1502至1627中任一个所述的化合物,其中化合物为反义寡核苷酸。

[2971] 实施方案1653.一种药物组合物,其包含根据实施方案1502至1652中任一个所述的化合物或化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

[2972] 实施方案1654.如实施方案1653所述的药物组合物,其中药学上可接受的载体或稀释剂选自无菌水和无菌盐水。

[2973] 实施方案1655.一种减小细胞中靶核酸的量或活性的方法,其包括使细胞与如实施方案1498至1648中任一个所述的化合物或缀合反义化合物或如实施方案1653至1654所述的药物组合物接触。

[2974] 实施方案1656.如实施方案1655所述的方法,其中细胞为肝脏细胞。

[2975] 实施方案1657.如实施方案1655所述的方法,其中细胞为肝细胞。

[2976] 实施方案1658.如实施方案1655至1657中任一个所述的方法,其中细胞在体外。

[2977] 实施方案1659.如实施方案1655至1657中任一个所述的方法,其中细胞在动物中。

[2978] 实施方案1660.如实施方案1659所述的方法,其中动物为小鼠。

[2979] 实施方案1661.如实施方案1659所述的方法,其中动物为人。

[2980] 实施方案1662.一种治疗动物的疾病或病状的方法,其包括向动物施用如实施方案1653或1654所述的药物组合物并且由此治疗动物的疾病或病状。

[2981] 实施方案1663.如实施方案1662所述的方法,其中动物为小鼠。

[2982] 实施方案1664.如实施方案1662所述的方法,其中动物为人。

[2983] 实施方案1665.如实施方案1662至1664中任一个所述的方法,其中疾病或病状为肝脏疾病或病状。

[2984] 实施方案1666.如实施方案1662至1665中任一个所述的方法,其中施用为肠胃外的。

[2985] 实施方案1667.如实施方案1662至1665中任一个所述的方法,其中施用为通过皮下注射。

[2986] 实施方案1668.如实施方案1662至1665中任一个所述的方法,其中施用为通过静脉内注射。

[2987] 实施方案1669.如实施方案1662至1665中任一个所述的方法,其中施用为通过肌肉内注射。

[2988] 实施方案1670.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法,其中以1-10mg/kg的剂量提供化合物。

[2989] 实施方案1671.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法,其中以小于1mg/kg的剂量提供化合物。

[2990] 实施方案1672.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法,其中以大于10mg/kg的剂量提供化合物。

[2991] 实施方案1673.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法,其中提供化合物持续至少2个月的给药期。

[2992] 实施方案1674.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法,其中提供化合物持

续至少4个月的给药期。

[2993] 实施方案1675.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法，其中提供化合物持续至少6个月的给药期。

[2994] 实施方案1676.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法，其中以约每周一次剂量的给药频率提供化合物。

[2995] 实施方案1677.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法，其中以约每两周一次剂量的给药频率提供化合物。

[2996] 实施方案1678.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法，其中以约每三周一次剂量的给药频率提供化合物。

[2997] 实施方案1679.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法，其中以每四周一次剂量的给药频率提供化合物。

[2998] 实施方案1680.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法，其中以每五周一次剂量的给药频率提供化合物。

[2999] 实施方案1681.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法，其中以每六周一次剂量的给药频率提供化合物。

[3000] 实施方案1682.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法，其中以每七周一次剂量的给药频率提供化合物。

[3001] 实施方案1683.如实施方案1662至1669中任一个所述的方法，其中以每八周一次剂量的给药频率提供化合物。

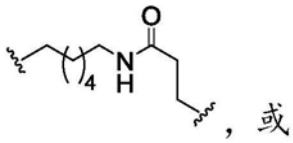
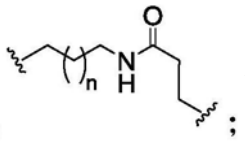
[3002] 实施方案1684.如实施方案1至1652中任一个所述的化合物或化合物或其前药。

[3003] 实施方案1685.一种制造如实施方案1至1652中任一个所述的反义寡核苷酸的方法。

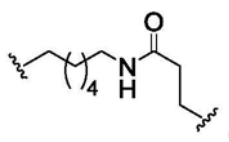
[3004] 实施方案1686.一种制备如实施方案1至1652中任一个所述的反义寡核苷酸的方法。

[3005] 实施方案1687.一种用于制造如实施方案1至1652中任一个所述的缀合反义化合物的方法，其中所述方法包括配制供人使用的缀合反义化合物，进行所配制的缀合反义化合物的色谱分析，以及包装准备销售的缀合反义化合物。

[3006] 实施方案1688.如实施方案1179至1182中任一个所述的缀合反义化合物，其中系链具有选自以下的结构：

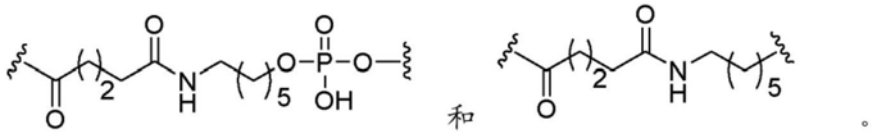
[3007]  ，或  ；其中每个n独立地为0、1、2、3、4、5、6或7。

[3008] 实施方案1689.如实施方案1179至1182中任一个所述的缀合反义化合物，其中系链具有以下结构：

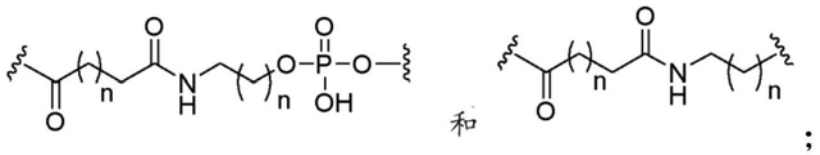
[3009]  。

[3010] 实施方案1690.如实施方案1179至1182或1688至1689中任一个所述的缀合反义化

合物，其中接头具有选自以下的结构：

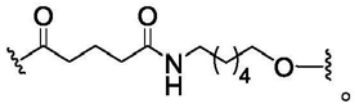
[3011] 

[3012] 实施方案1691.如实施方案1179至1182或1688至1689中任一个所述的缀合反义化合物，其中接头具有选自以下的结构：

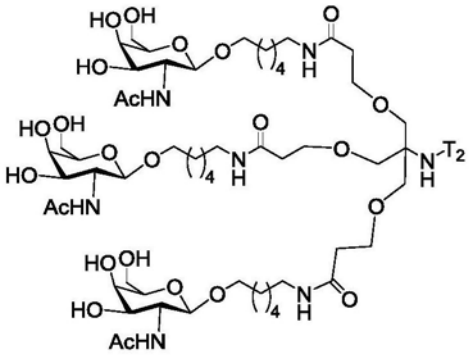
[3013] 

[3014] 其中每个n独立地为0、1、2、3、4、5、6或7。

[3015] 实施方案1692.如实施方案1179至1182或1688至1689中任一个所述的缀合反义化合物，其中接头具有以下结构：

[3016] 

[3017] 实施方案1693.一种化合物，其具有式(XXVI)：

[3018] 

(XXVI)

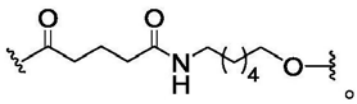
[3019] 其中：

[3020] T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

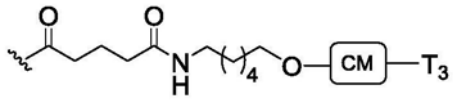
[3021] 实施方案1694.如实施方案1693所述的化合物，其中接头包含胺、酰胺、酯、醚、吡咯烷、PEG、聚酰胺或二硫键。

[3022] 实施方案1695.如实施方案1693或1694所述的化合物，其中接头不包含吡咯烷。

[3023] 实施方案1696.如实施方案1693至1695中任一个所述的化合物，其中接头具有下式：

[3024] 

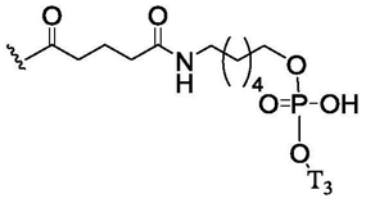
[3025] 实施方案1697.如实施方案1693至1696中任一个所述的化合物，其中T_2具有下式：

[3026] 

[3027] 其中：

[3028] CM为可裂解部分并且T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[3029] 实施方案1698.如实施方案1693至1697中任一个所述的化合物，其中T_2具有下式：

[3030] 

[3031] 其中：

[3032] T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[3033] 实施方案1699.如实施方案1693至1698中任一个所述的化合物，其中T_2或T_3为包含低聚化合物的基团，并且其中低聚化合物为修饰寡核苷酸。

[3034] 实施方案1700.如实施方案1699所述的化合物，其中修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成，其中至少一个核苷为修饰核苷。

[3035] 实施方案1701.如实施方案1699或1700所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含选自以下的至少一个修饰核苷：2'-MOE核苷、2'-OMe核苷、2'-F核苷、(4'-CH_2-O-2')双环核苷、(4'-$(CH_2)_2$-O-2')双环核苷、(4'-C(CH_3)H-O-2')双环核苷；和吗啉代。

[3036] 实施方案1702.如实施方案1699或1701中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸具有包含以下的缺口聚物糖基序：

[3037] 由2-8个连接的5'-区核苷组成的5'-区，其中至少两个5'-区核苷为修饰核苷并且其中最3'的5'-区核苷为修饰核苷；

[3038] 由2-8个连接的3'-区核苷组成的3'-区，其中至少两个3'-区核苷为修饰核苷并且其中最5'的3'-区核苷为修饰核苷；以及

[3039] 由5-10个连接的中心区核苷组成的在所述5'-区与所述3'-区之间的中心区，每个所述中心区核苷独立地选自以下：修饰核苷和未修饰的脱氧核苷，其中最5'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷并且最3'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[3040] 实施方案1703.如实施方案1702所述的化合物，其中每个5'-区核苷为修饰核苷；每个3'-区核苷为修饰核苷；并且每个中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[3041] 实施方案1704.如实施方案1702至1704中任一个所述的化合物，其中5'-区由2-5个连接的5'-区核苷组成；3'-区由2-5个连接的3'-区核苷组成；并且中心区由8-10个中心区核苷组成。

[3042] 实施方案1705.如实施方案1699至1704中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯核苷间键联。

[3043] 实施方案1706.如实施方案1699至1705中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷间键联。

[3044] 实施方案1707.如实施方案1699至1706中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联或磷酸二酯核苷间键联。

[3045] 实施方案1708.如实施方案1699至1707中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸在修饰寡核苷酸的5’-末端处连接至化合物的剩余部分。

[3046] 实施方案1709.如实施方案1699至1707中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸在修饰寡核苷酸的3’-末端处连接至化合物的剩余部分。

[3047] 实施方案1710.如实施方案1699至1709中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为反义寡核苷酸。

[3048] 实施方案1711.如实施方案1699至1710中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为单链的。

[3049] 实施方案1712.如实施方案1699至1710中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为双链的。

[3050] 实施方案1713.如实施方案1699至1712中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸激活RISC途径。

[3051] 实施方案1714.如实施方案1699至1712中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。

[3052] 实施方案1715.如实施方案1699至1712中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸改变靶前体mRNA的剪接。

[3053] 实施方案1716.如实施方案1699至1715中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸与靶核酸互补。

[3054] 实施方案1717.如实施方案1716所述的化合物,其中靶核酸选自以下:前体mRNA、微小RNA或长的非编码RNA。

[3055] 实施方案1718.如实施方案1699至1717中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸由12至30个连接核苷组成。

[3056] 实施方案1719.如实施方案1699至1717中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸由18至22个连接核苷组成。

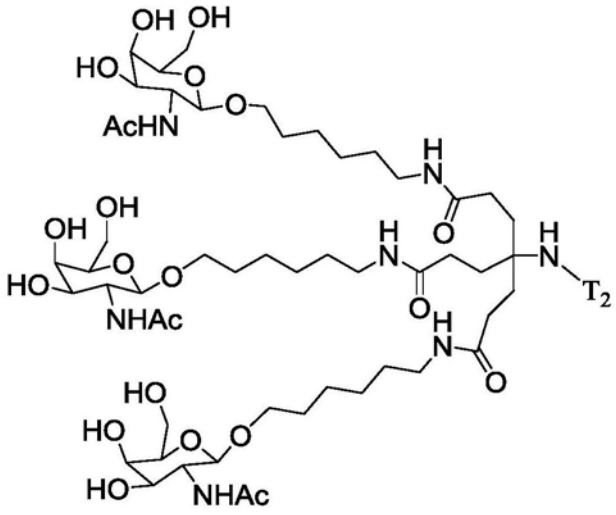
[3057] 实施方案1720.如实施方案1699至1717中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸由16至20个连接核苷组成。

[3058] 实施方案1721.一种向动物施用如实施方案1693至1720中任一个所述的化合物的方法。

[3059] 实施方案1722.一种治疗代谢病症的方法,其包括向有需要的受试者施用如实施方案1693至1720中任一个所述的化合物。

[3060] 实施方案1723.一种治疗心血管病症的方法,其包括向有需要的受试者施用如实施方案1693至1720中任一个所述的化合物。

[3061] 实施方案1724.一种化合物,其具有式(XXXI):

[3062] 

(XXXI)

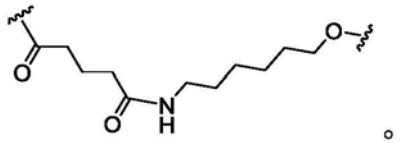
[3063] 其中：

[3064] T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

[3065] 实施方案1725.如实施方案1724所述的化合物，其中接头包含胺、酰胺、酯、醚、吡咯烷、PEG、聚酰胺或二硫键。

[3066] 实施方案1726.如实施方案1724或1725所述的化合物，其中接头不包含吡咯烷。

[3067] 实施方案1727.如实施方案1724至1726中任一个所述的化合物，其中接头为：

[3068]  。

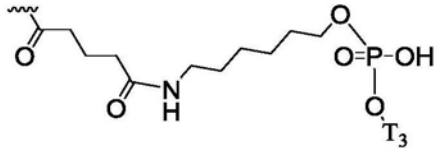
[3069] 实施方案1728.如实施方案1724至1727中任一个所述的化合物，其中T_2具有下式：

[3070] 

[3071] 其中：

[3072] CM表示可裂解部分并且T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[3073] 实施方案1729.如实施方案1724至1728中任一个所述的化合物，其中T_2具有下式：

[3074] 

[3075] 其中：

[3076] T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[3077] 实施方案1730.如实施方案1724至1729中任一个所述的化合物，其中T_2或T_3为包含低聚化合物的基团，并且其中低聚化合物为修饰寡核苷酸。

[3078] 实施方案1731.如实施方案1730所述的化合物,其中修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成,其中至少一个核苷为修饰核苷。

[3079] 实施方案1732.如实施方案1730或1731所述的化合物,其中修饰寡核苷酸包含选自以下的至少一个修饰核苷:2'-MOE核苷、2'-OMe核苷、2'-F核苷、(4'-CH_2-O-2')双环核苷、(4'-$(CH_2)_2$-O-2')双环核苷、(4'-C(CH_3)H-O-2')双环核苷;和吗啉代。

[3080] 实施方案1733.如实施方案1730至1732中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸具有包含以下的缺口聚物糖基序:

[3081] 由2-8个连接的5'-区核苷组成的5'-区,其中至少两个5'-区核苷为修饰核苷并且其中最3'的5'-区核苷为修饰核苷;

[3082] 由2-8个连接的3'-区核苷组成的3'-区,其中至少两个3'-区核苷为修饰核苷并且其中最5'的3'-区核苷为修饰核苷;以及

[3083] 由5-10个连接的中心区核苷组成的在所述5'-区与所述3'-区之间的中心区,每个所述中心区核苷独立地选自以下:修饰核苷和未修饰的脱氧核苷,其中最5'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷并且最3'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[3084] 实施方案1734.如实施方案1733所述的化合物,其中每个5'-区核苷为修饰核苷;每个3'-区核苷为修饰核苷;并且每个中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[3085] 实施方案1735.如实施方案1733至1734中任一个所述的化合物,其中5'-区由2-5个连接的5'-区核苷组成;3'-区由2-5个连接的3'-区核苷组成;并且中心区由8-10个中心区核苷组成。

[3086] 实施方案1736.如实施方案1730至1735中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯核苷间键联。

[3087] 实施方案1737.如实施方案1730至1736中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷间键联。

[3088] 实施方案1738.如实施方案1730至1737中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联或磷酸二酯核苷间键联。

[3089] 实施方案1739.如实施方案1730至1738中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸在修饰寡核苷酸的5'-末端处连接至化合物的剩余部分。

[3090] 实施方案1740.如实施方案1730至1738中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸在修饰寡核苷酸的3'-末端处连接至化合物的剩余部分。

[3091] 实施方案1741.如实施方案1730至1740中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为反义寡核苷酸。

[3092] 实施方案1742.如实施方案1730至1741中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为单链的。

[3093] 实施方案1743.如实施方案1730至1741中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为双链的。

[3094] 实施方案1744.如实施方案1730至1743中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸激活RISC途径。

[3095] 实施方案1745.如实施方案1730至1743中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。

[3096] 实施方案1746.如实施方案1730至1743中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸改变靶前体mRNA的剪接。

[3097] 实施方案1747.如实施方案1730至1746中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸与靶核酸互补。

[3098] 实施方案1748.如实施方案1747所述的化合物，其中靶核酸选自以下：前体mRNA、微小RNA或长的非编码RNA。

[3099] 实施方案1749.如实施方案1730至1748中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸由12至30个连接核苷组成。

[3100] 实施方案1750.如实施方案1730至1748中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸由18至22个连接核苷组成。

[3101] 实施方案1751.如实施方案1730至1748中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸由16至20个连接核苷组成。

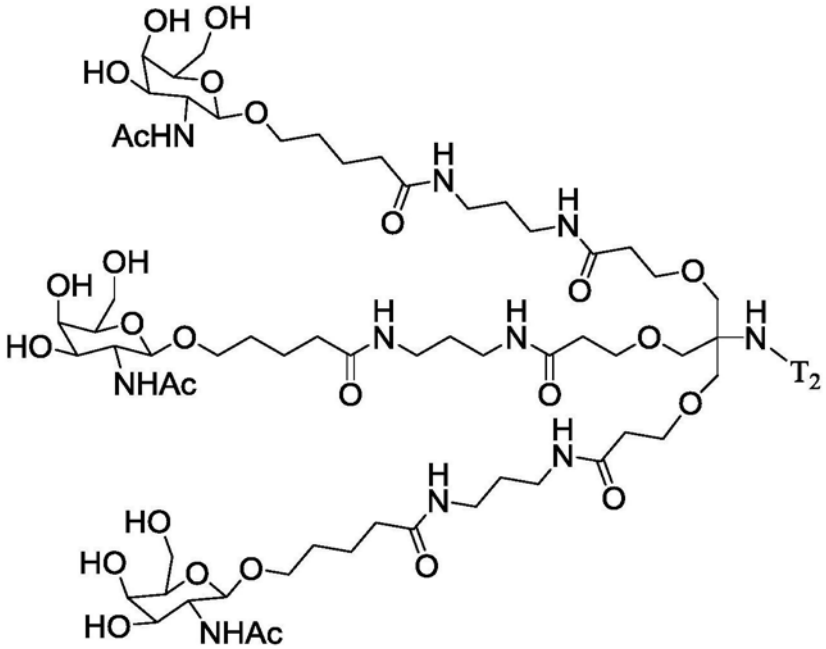
[3102] 实施方案1752.一种向动物施用如实施方案1724至1751中任一个所述的化合物的方法。

[3103] 实施方案1753.一种治疗代谢病症的方法，其包括向有需要的受试者施用如实施方案1724至1751中任一个所述的化合物。

[3104] 实施方案1754.一种治疗心血管病症的方法，其包括向有需要的受试者施用如实施方案1724至1751中任一个所述的化合物。

[3105] 实施方案1755.一种化合物，其具有式(XXXII)：

[3106]



(XXXII)

[3107] 其中：

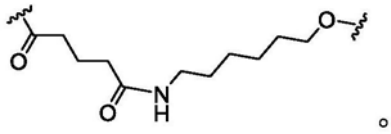
[3108] T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

[3109] 实施方案1756.如实施方案1755所述的化合物，其中接头包含胺、酰胺、酯、醚、吡

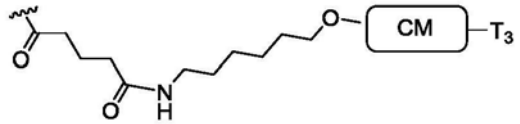
咯烷、PEG、聚酰胺或二硫键。

[3110] 实施方案1757.如实施方案1755或1756所述的化合物，其中接头不包含吡咯烷。

[3111] 实施方案1758.如实施方案1755至1757中任一个所述的化合物，其中接头为：

[3112]  。

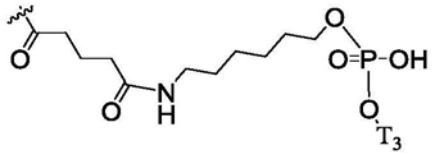
[3113] 实施方案1759.如实施方案1755至1758中任一个所述的化合物，其中T_2具有下式：

[3114] 

[3115] 其中：

[3116] CM为可裂解部分并且T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[3117] 实施方案1760.如实施方案1755至1759中任一个所述的化合物，其中T_2具有下式：

[3118] 

[3119] 其中：

[3120] T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[3121] 实施方案1761.如实施方案1755至1760中任一个所述的化合物，其中T_2或T_3为包含低聚化合物的基团，并且其中低聚化合物为修饰寡核苷酸。

[3122] 实施方案1762.如实施方案1761所述的化合物，其中修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成，其中至少一个核苷为修饰核苷。

[3123] 实施方案1763.如实施方案1761或1762所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含选自以下的至少一个修饰核苷：2'-MOE核苷、2'-OMe核苷、2'-F核苷、(4'-CH_2-O-2')双环核苷、(4'-$(CH_2)_2$-O-2')双环核苷、(4'-C(CH_3)H-O-2')双环核苷；和吗啉代。

[3124] 实施方案1764.如实施方案1761至1763中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸具有包含以下的缺口聚物糖基序：

[3125] 由2-8个连接的5'-区核苷组成的5'-区，其中至少两个5'-区核苷为修饰核苷并且其中最3'的5'-区核苷为修饰核苷；

[3126] 由2-8个连接的3'-区核苷组成的3'-区，其中至少两个3'-区核苷为修饰核苷并且其中最5'的3'-区核苷为修饰核苷；以及

[3127] 由5-10个连接的中心区核苷组成的在所述5'-区与所述3'-区之间的中心区，每个所述中心区核苷独立地选自以下：修饰核苷和未修饰的脱氧核苷，其中最5'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷并且最3'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[3128] 实施方案1765.如实施方案1764所述的化合物，其中每个5'-区核苷为修饰核苷；每个3'-区核苷为修饰核苷；并且每个中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[3129] 实施方案1766.如实施方案1764至1765中任一个所述的化合物，其中5'-区由2-5个连接的5'-区核苷组成；3'-区由2-5个连接的3'-区核苷组成；并且中心区由8-10个中心

区核苷组成。

[3130] 实施方案1767.如实施方案1761至1766中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯核苷间键联。

[3131] 实施方案1768.如实施方案1761至1767中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷间键联。

[3132] 实施方案1769.如实施方案1761至1768中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联或磷酸二酯核苷间键联。

[3133] 实施方案1770.如实施方案1761至1769中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸在修饰寡核苷酸的5'-末端处连接至化合物的剩余部分。

[3134] 实施方案1771.如实施方案1761至1769中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸在修饰寡核苷酸的3'-末端处连接至化合物的剩余部分。

[3135] 实施方案1772.如实施方案1761至1771中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为反义寡核苷酸。

[3136] 实施方案1773.如实施方案1761至1772中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为单链的。

[3137] 实施方案1774.如实施方案1761至1772中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为双链的。

[3138] 实施方案1775.如实施方案1761至1774中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸激活RISC途径。

[3139] 实施方案1776.如实施方案1761至1774中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。

[3140] 实施方案1777.如实施方案1761至1774中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸改变靶前体mRNA的剪接。

[3141] 实施方案1778.如实施方案1761至1777中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸与靶核酸互补。

[3142] 实施方案1779.如实施方案1779所述的化合物,其中靶核酸选自以下:前体mRNA、微小RNA或长的非编码RNA。

[3143] 实施方案1780.如实施方案1761至1779中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸由12至30个连接核苷组成。

[3144] 实施方案1781.如实施方案1761至1779中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸由18至22个连接核苷组成。

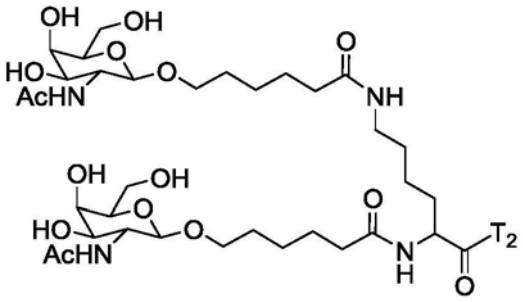
[3145] 实施方案1782.如实施方案1761至1779中任一个所述的化合物,其中修饰寡核苷酸由16至20个连接核苷组成。

[3146] 实施方案1783.一种向动物施用如实施方案1755至1782中任一个所述的化合物的方法。

[3147] 实施方案1784.一种治疗代谢病症的方法,其包括向有需要的受试者施用如实施方案1755至1782中任一个所述的化合物。

[3148] 实施方案1785.一种治疗心血管病症的方法,其包括向有需要的受试者施用如实施方案1755至1782中任一个所述的化合物。

[3149] 实施方案1786.一种化合物，其具有式(XXXVIII)：

[3150] 

(XXXVIII)

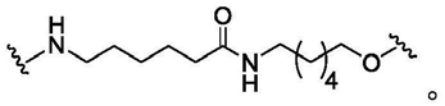
[3151] 其中：

[3152] T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

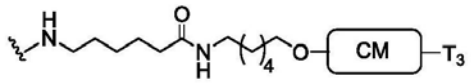
[3153] 实施方案1787.如实施方案1786所述的化合物，其中接头包含胺、酰胺、酯、醚、吡咯烷、PEG、聚酰胺或二硫键。

[3154] 实施方案1788.如实施方案1786或1787所述的化合物，其中接头不包含吡咯烷。

[3155] 实施方案1789.如实施方案1786至1788中任一个所述的化合物，其中接头为：

[3156]  。

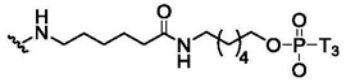
[3157] 实施方案1790.如实施方案1786至1789中任一个所述的化合物，其中T_2具有下式：

[3158] 

[3159] 其中：

[3160] CM为可裂解部分并且T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[3161] 实施方案1791.如实施方案1786至1790中任一个所述的化合物，其中T_2具有下式：

[3162] 

[3163] 其中：

[3164] T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[3165] 实施方案1792.如实施方案1786至1791中任一个所述的化合物，其中T_2或T_3为包含低聚化合物的基团，并且其中低聚化合物为修饰寡核苷酸。

[3166] 实施方案1793.如实施方案1792所述的化合物，其中修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成，其中至少一个核苷为修饰核苷。

[3167] 实施方案1794.如实施方案1792或1793所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含选自以下的至少一个修饰核苷：2'-MOE核苷、2'-OMe核苷、2'-F核苷、(4'-CH_2-O-2')双环核苷、(4'-$(CH_2)_2$-O-2')双环核苷、(4'-C(CH_3)H-O-2')双环核苷；和吗啉代。

[3168] 实施方案1795.如实施方案1792至1794中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸具有包含以下的缺口聚物糖基序：

[3169] 由2-8个连接的5’-区核苷组成的5’-区，其中至少两个5’-区核苷为修饰核苷并且其中最3’的5’-区核苷为修饰核苷；

[3170] 由2-8个连接的3’-区核苷组成的3’-区，其中至少两个3’-区核苷为修饰核苷并且其中最5’的3’-区核苷为修饰核苷；以及

[3171] 由5-10个连接的中心区核苷组成的在所述5’-区与所述3’-区之间的中心区，每个所述中心区核苷独立地选自以下：修饰核苷和未修饰的脱氧核苷，其中最5’的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷并且最3’的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[3172] 实施方案1796.如实施方案1795所述的化合物，其中每个5’-区核苷为修饰核苷；每个3’-区核苷为修饰核苷；并且每个中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[3173] 实施方案1797.如实施方案1795至1796中任一个所述的化合物，其中5’-区由2-5个连接的5’-区核苷组成；3’-区由2-5个连接的3’-区核苷组成；并且中心区由8-10个中心区核苷组成。

[3174] 实施方案1798.如实施方案1792至1797中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯核苷间键联。

[3175] 实施方案1799.如实施方案1792至1798中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷间键联。

[3176] 实施方案1800.如实施方案1792至1799中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联或磷酸二酯核苷间键联。

[3177] 实施方案1801.如实施方案1792至1800中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸在修饰寡核苷酸的5’-末端处连接至化合物的剩余部分。

[3178] 实施方案1802.如实施方案1792至1800中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸在修饰寡核苷酸的3’-末端处连接至化合物的剩余部分。

[3179] 实施方案1803.如实施方案1792至1802中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸为反义化合物。

[3180] 实施方案1804.如实施方案1792至1803中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸为单链的。

[3181] 实施方案1805.如实施方案1792至1803中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸为双链的。

[3182] 实施方案1806.如实施方案1792至1805中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸激活RISC途径。

[3183] 实施方案1807.如实施方案1792至1805中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。

[3184] 实施方案1808.如实施方案1792至1805中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸改变靶前体mRNA的剪接。

[3185] 实施方案1809.如实施方案1792至1808中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸与靶核酸互补。

[3186] 实施方案1810.如实施方案1809所述的化合物，其中靶核酸选自以下：前体mRNA、微小RNA或长的非编码RNA。

[3187] 实施方案1811.如实施方案1792至1810中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷

酸由12至30个连接核苷组成。

[3188] 实施方案1812.如实施方案1792至1810中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸由18至22个连接核苷组成。

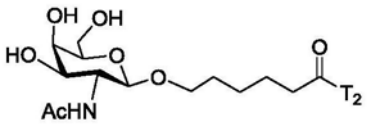
[3189] 实施方案1813.如实施方案1792至1810中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸由16至20个连接核苷组成。

[3190] 实施方案1814.一种向动物施用如实施方案1786至1813中任一个所述的化合物的方法。

[3191] 实施方案1815.一种治疗代谢病症的方法，其包括向有需要的受试者施用如实施方案1786至1813中任一个所述的化合物。

[3192] 实施方案1816.一种治疗心血管病症的方法，其包括向有需要的受试者施用如实施方案1786至1813中任一个所述的化合物。

[3193] 实施方案1817.一种化合物，其具有式(XL)：

[3194] 

(XL)

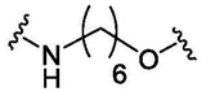
[3195] 其中：

[3196] T_2为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚化合物的基团。

[3197] 实施方案1818.如实施方案1817所述的化合物，其中接头包含胺、酰胺、酯、醚、吡咯烷、PEG、聚酰胺或二硫键。

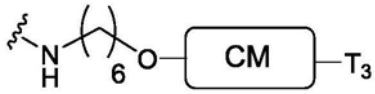
[3198] 实施方案1819.如实施方案1817或1818所述的化合物，其中接头不包含吡咯烷。

[3199] 实施方案1820.如实施方案1817至1819中任一个所述的化合物，其中接头为：

[3200] 

。

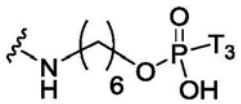
[3201] 实施方案1821.如实施方案1817至1820中任一个所述的化合物，其中T_2具有下式：

[3202] 

[3203] 其中：

[3204] CM为可裂解部分并且T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[3205] 实施方案1822.如实施方案1817至1821中任一个所述的化合物，其中T_2具有下式：

[3206] 

[3207] 其中：

[3208] T_3为核苷、核苷酸、单体亚基或低聚化合物。

[3209] 实施方案1823.如实施方案1817至1822中任一个所述的化合物，其中T_2或T_3为包含

低聚化合物的基团，并且其中低聚化合物为修饰寡核苷酸。

[3210] 实施方案1824.如实施方案1823所述的化合物，其中修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成，其中至少一个核苷为修饰核苷。

[3211] 实施方案1825.如实施方案1824所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含选自以下的至少一个修饰核苷：2'-MOE核苷、2'-OMe核苷、2'-F核苷、(4'-CH_2-O-2')双环核苷、(4'-$(CH_2)_2$-O-2')双环核苷、(4'-C(CH_3)H-O-2')双环核苷；和吗啉代。

[3212] 实施方案1826.如实施方案1824至1825中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸具有包含以下的缺口聚物糖基序：

[3213] 由2-8个连接的5'-区核苷组成的5'-区，其中至少两个5'-区核苷为修饰核苷并且其中最3'的5'-区核苷为修饰核苷；

[3214] 由2-8个连接的3'-区核苷组成的3'-区，其中至少两个3'-区核苷为修饰核苷并且其中最5'的3'-区核苷为修饰核苷；以及

[3215] 由5-10个连接的中心区核苷组成的在所述5'-区与所述3'-区之间的中心区，每个所述中心区核苷独立地选自以下：修饰核苷和未修饰的脱氧核苷，其中最5'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷并且最3'的中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[3216] 实施方案1827.如实施方案1826所述的化合物，其中每个5'-区核苷为修饰核苷；每个3'-区核苷为修饰核苷；并且每个中心区核苷为未修饰的脱氧核苷。

[3217] 实施方案1828.如实施方案1825至1826中任一个所述的化合物，其中5'-区由2-5个连接的5'-区核苷组成；3'-区由2-5个连接的3'-区核苷组成；并且中心区由8-10个中心区核苷组成。

[3218] 实施方案1829.如实施方案1824至1828中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯核苷间键联。

[3219] 实施方案1830.如实施方案1824至1829中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷间键联。

[3220] 实施方案1831.如实施方案1824至1830中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联或磷酸二酯核苷间键联。

[3221] 实施方案1832.如实施方案1824至1831中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸在修饰寡核苷酸的5'-末端处连接至化合物的剩余部分。

[3222] 实施方案1833.如实施方案1824至1831中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸在修饰寡核苷酸的3'-末端处连接至化合物的剩余部分。

[3223] 实施方案1834.如实施方案1824至1833中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸为反义寡核苷酸。

[3224] 实施方案1835.如实施方案1824至1834中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸为单链的。

[3225] 实施方案1836.如实施方案1824至1834中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸为双链的。

[3226] 实施方案1837.如实施方案1824至1836中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸激活RISC途径。

[3227] 实施方案1838.如实施方案1824至1836中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷

酸为基于RNA酶H的反义化合物。

[3228] 实施方案1839.如实施方案1824至1836中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸改变靶前体mRNA的剪接。

[3229] 实施方案1840.如实施方案1824至1839中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸与靶核酸互补。

[3230] 实施方案1841.如实施方案1840所述的化合物，其中靶核酸选自以下：前体mRNA、微小RNA或长的非编码RNA。

[3231] 实施方案1842.如实施方案1824至1841中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸由12至30个连接核苷组成。

[3232] 实施方案1843.如实施方案1824至1841中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸由18至22个连接核苷组成。

[3233] 实施方案1844.如实施方案1824至1841中任一个所述的化合物，其中修饰寡核苷酸由16至20个连接核苷组成。

[3234] 实施方案1845.一种向动物施用如实施方案1817至1844中任一个所述的化合物的方法。

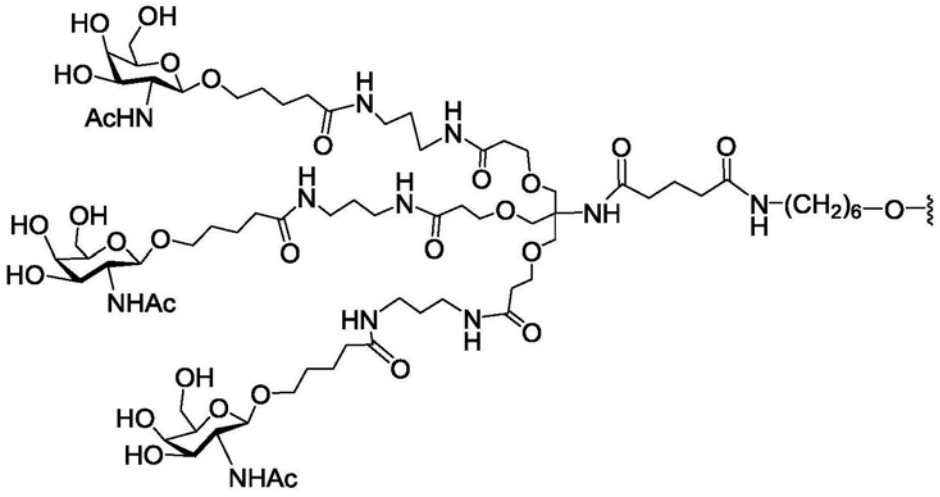
[3235] 实施方案1846.一种治疗代谢病症的方法，其包括向有需要的受试者施用如实施方案1817至1844中任一个所述的化合物。

[3236] 实施方案1847.一种治疗心血管病症的方法，其包括向有需要的受试者施用如实施方案1817至1844中任一个所述的化合物。

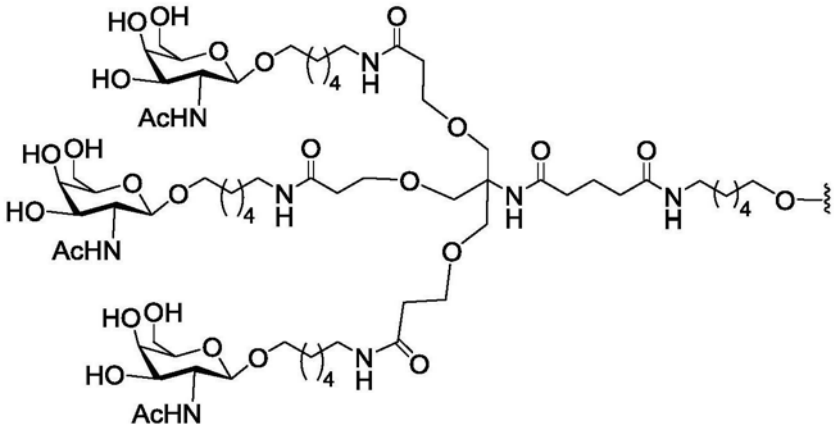
[3237] 实施方案1848.一种方法，其包括向动物施用缀合反义化合物，其中所述缀合反义化合物包含具有缺口聚物糖基序的修饰寡核苷酸和包含GalNAc的缀合物。

[3238] 实施方案1849.一种减小动物中的细胞中的靶核酸的量或活性的方法，其包括向所述动物施用包含修饰寡核苷酸和缀合物的缀合反义化合物，其中所述修饰寡核苷酸具有缺口聚物糖基序并且所述缀合物包含GalNAc；并且由此减小所述动物中的所述细胞中的所述靶核酸的量或活性。

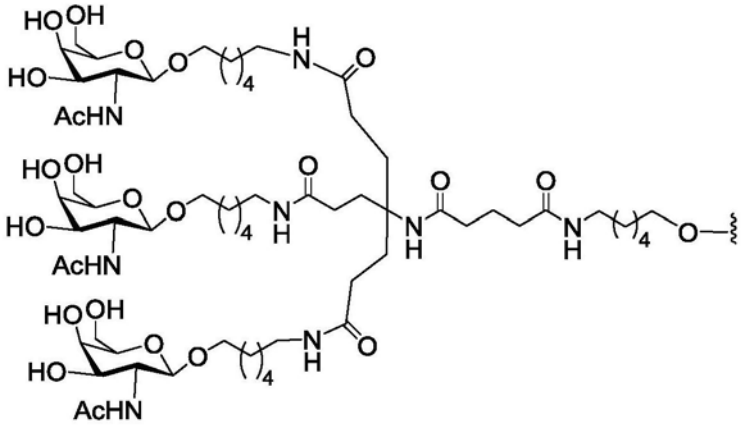
[3239] 实施方案1850.如实施方案1848或1849所述的方法，其中缀合物包含以下结构：

[3240] 

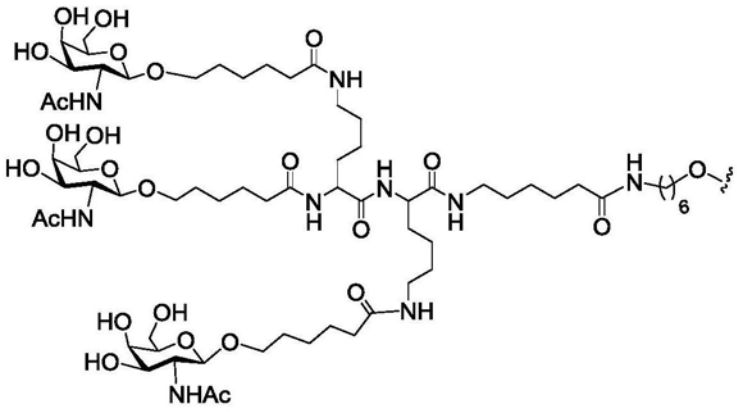
[3241] 实施方案1851.如实施方案1848或1849所述的方法，其中缀合物包含以下结构：

[3242] 

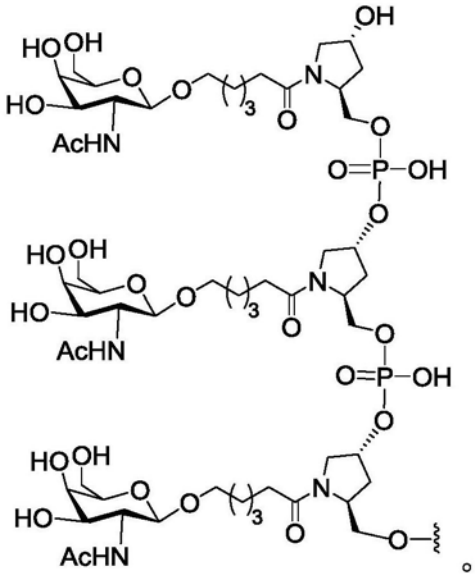
[3243] 实施方案1852.如实施方案1848或1849所述的方法,其中缀合物包含以下结构:

[3244] 

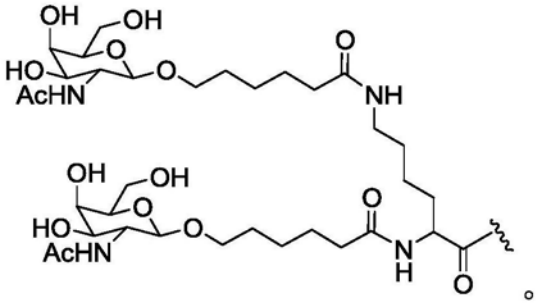
[3245] 实施方案1853.如实施方案1848或1849所述的方法,其中缀合物包含以下结构:

[3246] 

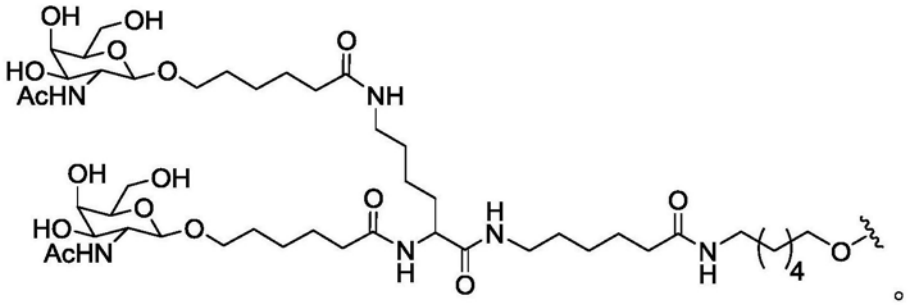
[3247] 实施方案1854.如实施方案1848或1849所述的方法,其中缀合物包含以下结构:

[3248] 

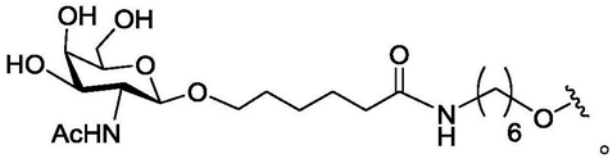
[3249] 实施方案1855.如实施方案1848或1849所述的方法,其中缀合物包含以下结构:

[3250] 

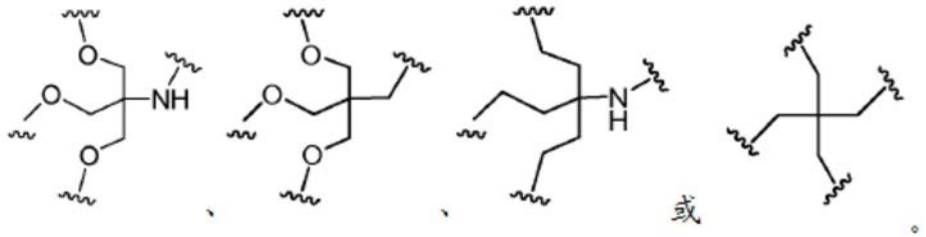
[3251] 实施方案1856.如实施方案1848或1849所述的方法,其中缀合物包含以下结构:

[3252] 

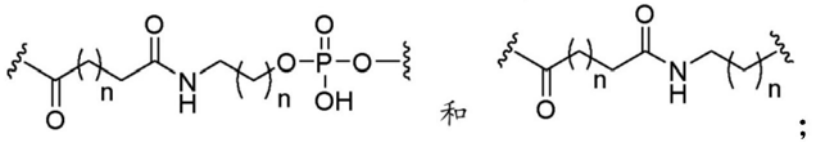
[3253] 实施方案1857.如实施方案1848或1849所述的方法,其中缀合物包含以下结构:

[3254] 

[3255] 实施方案1858.如实施方案1848或1849所述的方法,其中缀合物具有选自以下结构的支链基团:

[3256] 

[3257] 实施方案1859.如实施方案1848或1849所述的方法，其中缀合物具有选自以下结构的接头：

[3258] 

[3259] 其中每个n独立地选自0、1、2、3、4、5、6或7。

[3260] 实施方案1860.如实施方案1848至1859中任一个所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷间键联。

[3261] 实施方案1861.如实施方案1860所述的方法，其中修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[3262] 实施方案1862.如实施方案1860或1861所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷间键联。

[3263] 实施方案1863.如实施方案1860或1861所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少2个磷酸二酯核苷间键联。

[3264] 实施方案1864.如实施方案1860或1861所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少3个磷酸二酯核苷间键联。

[3265] 实施方案1865.如实施方案1860或1861所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少4个磷酸二酯核苷间键联。

[3266] 实施方案1866.如实施方案1860或1861所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少5个磷酸二酯核苷间键联。

[3267] 实施方案1867.如实施方案1860或1861所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少6个磷酸二酯核苷间键联。

[3268] 实施方案1868.如实施方案1860或1861所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少7个磷酸二酯核苷间键联。

[3269] 实施方案1869.如实施方案1848至1868中任一个所述的方法，其中修饰寡核苷酸的每个核苷间键联选自磷酸二酯核苷间键联和硫代磷酸酯核苷间键联。

[3270] 实施方案1870.如实施方案1869所述的方法，其中修饰寡核苷酸的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[3271] 实施方案1871.如实施方案1848至1870中任一个所述的方法，其中修饰寡核苷酸与靶核酸至少80％互补。

[3272] 实施方案1872.如实施方案1848至1870中任一个所述的方法，其中修饰寡核苷酸与靶核酸至少85％互补。

[3273] 实施方案1873.如实施方案1848至1870中任一个所述的方法，其中修饰寡核苷酸

与靶核酸至少90％互补。

[3274] 实施方案1874.如实施方案1848至1870中任一个所述的方法，其中修饰寡核苷酸与靶核酸100％互补。

[3275] 实施方案1875.如实施方案1848至1874中任一个所述的方法，其中靶核酸在肝脏中表达。

[3276] 实施方案1876.如实施方案1848至1875中任一个所述的方法，其中靶核酸在肝细胞中表达。

[3277] 实施方案1877.如实施方案1848至1876中任一个所述的方法，其中靶核酸编码选自以下的蛋白质：雄激素受体、载脂蛋白(a)、载脂蛋白B、载脂蛋白C-III、C-反应蛋白、eIF-4E、因子VII、因子XI、糖皮质激素受体、胰高血糖素受体、蛋白酪氨酸磷酸酶1B、STAT3以及甲状腺素运载蛋白。

[3278] 实施方案1878.一种调节细胞中的前体mRNA靶核酸的剪接的方法，其包括使所述细胞与缀合反义化合物接触，其中所述缀合反义化合物包含修饰寡核苷酸和缀合物；并且其中所述缀合物包含GalNac；并且由此调节所述细胞中的所述前体mRNA靶核酸的剪接。

[3279] 实施方案1879.如实施方案1878所述的方法，其中前体mRNA靶核酸在肝细胞中表达。

[3280] 实施方案1880.如实施方案1878或1879所述的方法，其中细胞在体外。

[3281] 实施方案1881.如实施方案1878或1879所述的方法，其中细胞在体内。

[3282] 实施方案1882.如实施方案1878或1879所述的方法，其中细胞在动物中。

[3283] 实施方案1883.如实施方案1878至1882中任一个所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少一个修饰核苷。

[3284] 实施方案1884.如实施方案1883所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少一个核苷，所述核苷包含2'-O$(CH_2)_2OCH_3$修饰。

[3285] 实施方案1885.如实施方案1883或1884所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少一个核苷，所述核苷包含2'-OCH_3修饰。

[3286] 实施方案1886.如实施方案1878至1885中任一个所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少一个双环核苷。

[3287] 实施方案1887.如实施方案1886所述的方法，其包含(4'-CH_2-O-2')BNA核苷。

[3288] 实施方案1888.如实施方案1886或1887所述的方法，其包含(4'-$(CH_2)_2$-O-2')BNA核苷。

[3289] 实施方案1889.如实施方案1886至1888中任一个所述的方法，(4'-C(CH_3)H-O-2')BNA核苷。

[3290] 实施方案1890.如实施方案1878至1889中任一个所述的方法，其中修饰寡核苷酸的每个核苷均为修饰核苷。

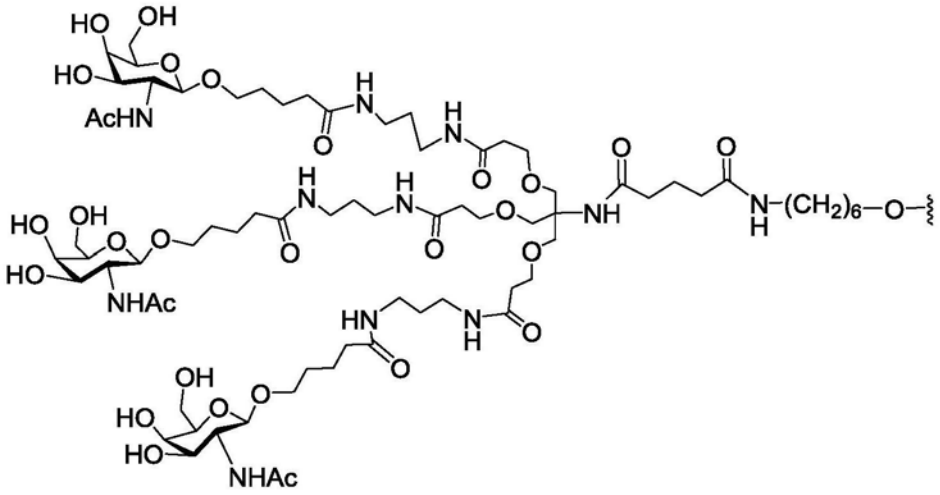
[3291] 实施方案1891.如实施方案1890所述的方法，其中修饰寡核苷酸的每个修饰核苷包含相同修饰。

[3292] 实施方案1892.如实施方案1890所述的方法，其中修饰寡核苷酸的至少两个修饰核苷包含彼此不同的修饰。

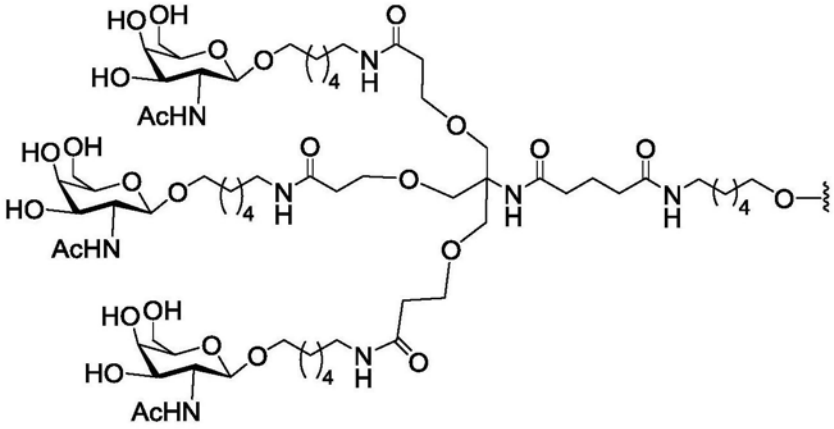
[3293] 实施方案1893.如实施方案1878至1889或1891至1892中任一个所述的方法，其中

修饰寡核苷酸的至少一个核苷为未修饰的脱氧核苷。

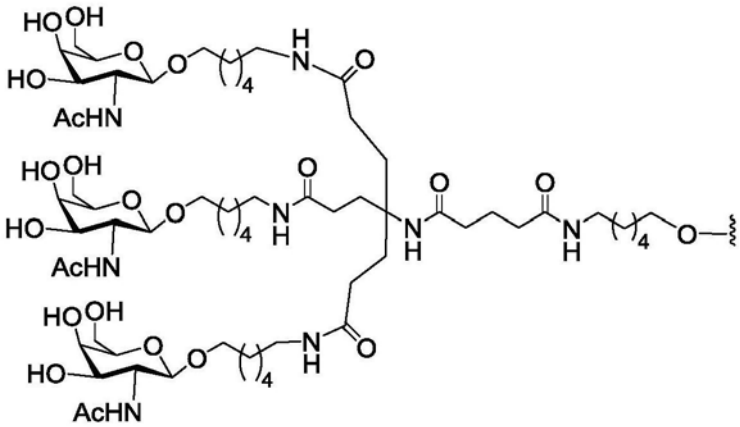
[3294] 实施方案1894.如实施方案1878至1893中任一个所述的方法,其中缀合物包含以下结构:

[3295] 

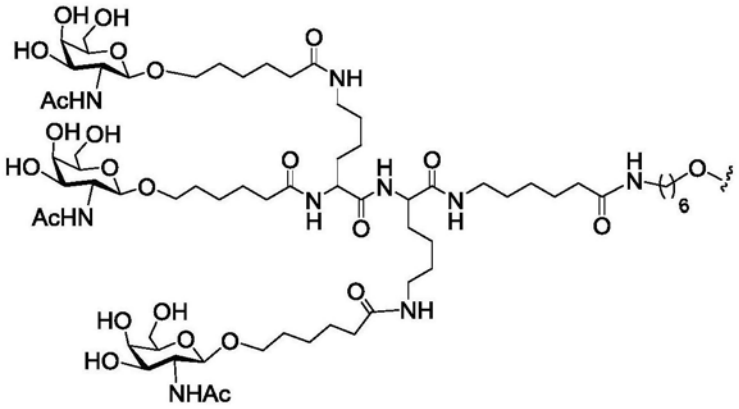
[3296] 实施方案1895.如实施方案1878至1893中任一个所述的方法,其中缀合物包含以下结构:

[3297] 

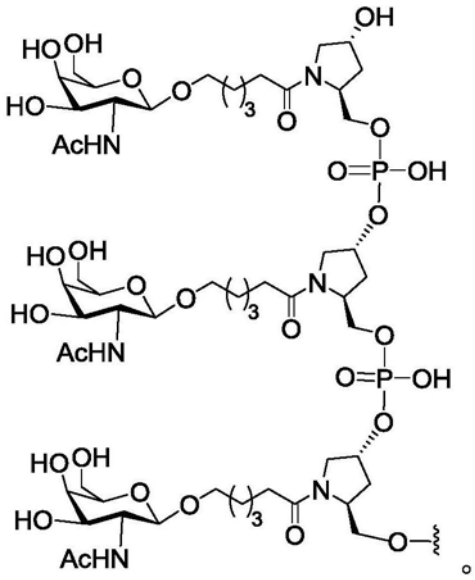
[3298] 实施方案1896.如实施方案1878至1893中任一个所述的方法,其中缀合物包含以下结构:

[3299] 

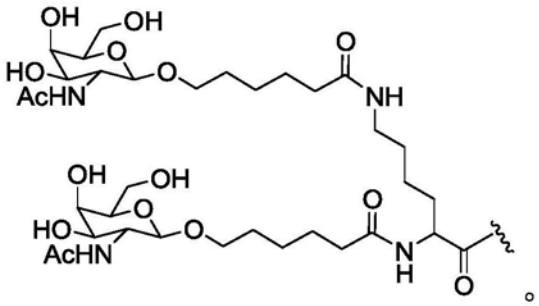
[3300] 实施方案1897.如实施方案1878至1893中任一个所述的方法,其中缀合物包含以下结构:

[3301] 

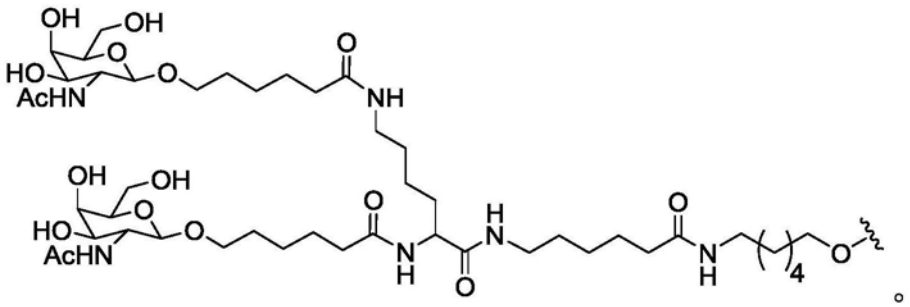
[3302] 实施方案1898.如实施方案1878至1893中任一个所述的方法,其中缀合物包含以下结构:

[3303] 

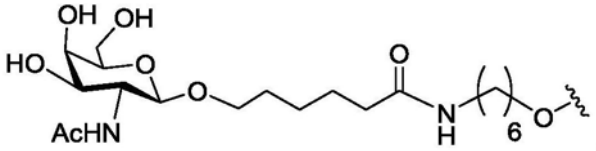
[3304] 实施方案1899.如实施方案1878至1893中任一个所述的方法,其中缀合物包含以下结构:

[3305] 

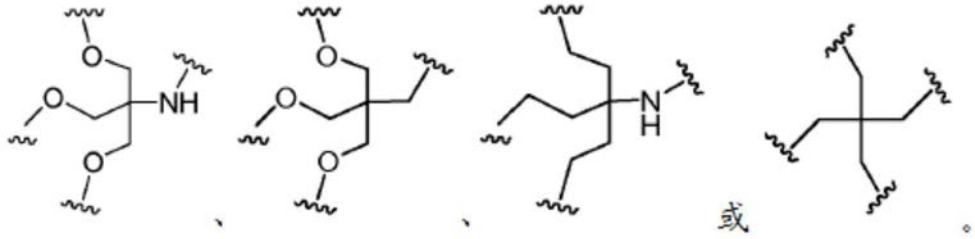
[3306] 实施方案1900.如实施方案1878至1893中任一个所述的方法,其中缀合物包含以下结构:

[3307] 

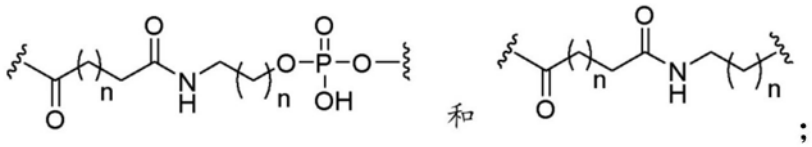
[3308] 实施方案1901.如实施方案1878至1893中任一个所述的方法，其中缀合物包含以下结构：

[3309] 

[3310] 实施方案1902.如实施方案1878至1893中任一个所述的方法，其中缀合物具有选自以下结构的支链基团：

[3311] 

[3312] 实施方案1903.如实施方案1878至1893中任一个所述的方法，其中缀合物具有选自以下结构的接头：

[3313] 

[3314] 其中每个n独立地选自0、1、2、3、4、5、6或7。

[3315] 实施方案1904.如实施方案1878至1903中任一个所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷间键联。

[3316] 实施方案1905.如实施方案1904所述的方法，其中修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[3317] 实施方案1906.如实施方案1904或1905所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷间键联。

[3318] 实施方案1907.如实施方案1904或1905所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少2个磷酸二酯核苷间键联。

[3319] 实施方案1908.如实施方案1904或1905所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少3个磷酸二酯核苷间键联。

[3320] 实施方案1909.如实施方案1904或1905所述的方法，其中修饰寡核苷酸包含至少4个磷酸二酯核苷间键联。

[3321] 实施方案1910.如实施方案1904或1905所述的方法,其中修饰寡核苷酸包含至少5个磷酸二酯核苷间键联。

[3322] 实施方案1911.如实施方案1904或1905所述的方法,其中修饰寡核苷酸包含至少6个磷酸二酯核苷间键联。

[3323] 实施方案1912.如实施方案1904或1905所述的方法,其中修饰寡核苷酸包含至少7个磷酸二酯核苷间键联。

[3324] 实施方案1913.如实施方案1904或1905中任一个所述的方法,其中修饰寡核苷酸的每个核苷间键联选自磷酸二酯核苷间键联和硫代磷酸酯核苷间键联。

[3325] 实施方案1914.如实施方案1913所述的方法,其中修饰寡核苷酸的每个核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。

[3326] 实施方案1915.如实施方案1878至1913中任一个所述的方法,其中修饰寡核苷酸的至少一个核苷为吗啉代核苷。

[3327] 实施方案1916.如实施方案1878至1913中任一个所述的方法,其中修饰寡核苷酸的每个核苷为吗啉代核苷。

[3328] 实施方案1917.一种包含反义寡核苷酸和缀合物的前药,其中所述缀合物包含至少一个GalNAc并且所述反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义寡核苷酸。

[3329] 实施方案1918.如实施方案1917所述的前药,其中基于RNA酶H的反义寡核苷酸为缺口聚物。

[3330] 实施方案1919.如实施方案1917或1918所述的前药,其中缀合物在反义寡核苷酸的5'-末端处连接至反义寡核苷酸。

[3331] 实施方案1920.一种包含反义寡核苷酸和缀合物的前药,其中所述缀合物包含至少一个GalNAc并且所述反义寡核苷酸为改变前体mRNA的剪接的反义寡核苷酸。

[3332] 实施方案1921.如实施方案1917至1920中任一个所述的前药,其中前药的体内代谢产生缺乏缀合物的反义寡核苷酸。

[3333] 实施方案1922.如实施方案1917至1921中任一个所述的前药,其中前药在体内的效力是缺乏缀合物的反义寡核苷酸的至少5倍。

[3334] 实施方案1923.如实施方案1917至1921中任一个所述的前药,其中前药在体内的效力是缺乏缀合物的反义寡核苷酸的至少8倍。

[3335] 实施方案1924.如实施方案1917至1921中任一个所述的前药,其中前药在体内的效力是缺乏缀合物的反义寡核苷酸的至少10倍。

[3336] 实施方案1925.一种向动物施用如实施方案1917至1924中任一个所述的前药的方法。

[3337] 实施方案1926.一种包含反义寡核苷酸和缀合物的化合物,其中所述缀合物包含至少一个GalNAc,其中所述反义寡核苷酸具有缺口聚物糖基序,并且其中所述反义寡核苷酸的核碱基序列不与选自以下的靶核酸100%互补:小鼠Raf激酶C、小鼠Fas受体或人磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN)。

[3338] 实施方案1927.如实施方案1926所述的化合物,其中缀合物连接至反义寡核苷酸的5'-末端。

[3339] 实施方案1928.如实施方案1926或1927中任一个所述的化合物,其中反义寡核苷

酸的核苷间键联包含至少一个磷酸二酯键联和至少一个硫代磷酸酯键联。

[3340] 实施方案1929.如实施方案1926至1928中任一个所述的化合物,其中缀合物基团不包含胆烷。

[3341] 实施方案1930.如实施方案1926至1929中任一个所述的化合物,其中支链基团包含季碳或氨基酸。

[3342] 实施方案1931.一种包含反义寡核苷酸和缀合物的化合物,其中所述缀合物包含至少一个GalNAc,其中所述反义寡核苷酸具有缺口聚物糖基序,并且其中所述反义寡核苷酸的核碱基序列与可被调节用于治疗代谢或心血管病症的靶核酸互补。

[3343] 实施方案1932.如实施方案1931所述的化合物,其中缀合物连接至反义寡核苷酸的5'-末端。

[3344] 实施方案1933.如实施方案1931或1932中任一个所述的化合物,其中反义寡核苷酸的核苷间键联包含至少一个磷酸二酯键联和至少一个硫代磷酸酯键联。

[3345] 实施方案1934.如实施方案1931至1933中任一个所述的化合物,其中缀合物基团不包含胆烷。

[3346] 实施方案1935.如实施方案1931至1934中任一个所述的化合物,其中支链基团包含季碳或氨基酸。

[3347] 实施方案1936.一种包含反义寡核苷酸和缀合物的化合物,其中所述缀合物包含至少一个GalNAc,并且其中所述反义寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯键联和至少一个硫代磷酸酯键联。

[3348] 实施方案1937.如实施方案1936所述的化合物,其中缀合物连接至反义寡核苷酸的5'-末端。

[3349] 实施方案1938.如实施方案1936或1937中任一个所述的化合物,其中反义寡核苷酸具有缺口聚物糖基序。

[3350] 实施方案1939.如实施方案1936至1938中任一个所述的化合物,其中缀合物基团不包含胆烷。

[3351] 实施方案1940.如实施方案1936至1939中任一个所述的化合物,其中支链基团包含季碳或氨基酸。

[3352] 实施方案1941.一种包含反义寡核苷酸和缀合物的化合物,其中所述缀合物包含至少一个GalNAc,其中所述缀合物基团不包含胆烷;并且其中所述反义寡核苷酸具有缺口聚物糖基序。

[3353] 实施方案1942.如实施方案1941所述的化合物,其中缀合物连接至反义寡核苷酸的5'-末端。

[3354] 实施方案1943.如实施方案1941或1942中任一个所述的化合物,其中反义寡核苷酸的核苷间键联包含至少一个磷酸二酯键联和至少一个硫代磷酸酯键联。

[3355] 实施方案1944.如实施方案1941至1943中任一个所述的化合物,其中支链基团包含季碳或氨基酸。

[3356] 实施方案1945.一种包含反义寡核苷酸和缀合物的化合物,其中所述缀合物包含至少一个GalNAc,其中所述反义寡核苷酸具有缺口聚物糖基序,并且其中所述支链基团包含季碳或氨基酸。

[3357] 实施方案1946.如实施方案1945所述的化合物,其中缀合物连接至反义寡核苷酸的5'-末端。

[3358] 实施方案1947.如实施方案1945或1946中任一个所述的化合物,其中反义寡核苷酸的核苷间键联包含至少一个磷酸二酯键联和至少一个硫代磷酸酯键联。

[3359] 实施方案1948.如实施方案1945至1957中任一个所述的化合物,其中缀合物基团不包含胆烷。

[3360] 实施方案1949.一种包含反义寡核苷酸和缀合物的化合物,其中所述缀合物包含至少一个GalNAc,并且其中所述反义寡核苷酸改变前体mRNA的剪接。

[3361] 实施方案1950.如实施方案1926至1949中任一个所述的化合物,其中反义寡核苷酸由10至30个连接核苷组成。

[3362] 实施方案1951.如实施方案1926至1949中任一个所述的化合物,其中反义寡核苷酸由18至22个连接核苷组成。

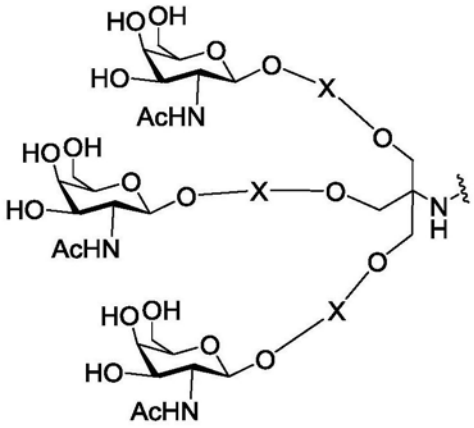
[3363] 实施方案1952.如实施方案1926至1949中任一个所述的化合物,其中反义寡核苷酸由16至20个连接核苷组成。

[3364] 实施方案1953.如实施方案1926至1949中任一个所述的方法,其中修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成。

[3365] 实施方案1954.如实施方案1926至1949中任一个所述的方法,其中修饰寡核苷酸由18至22个连接核苷组成。

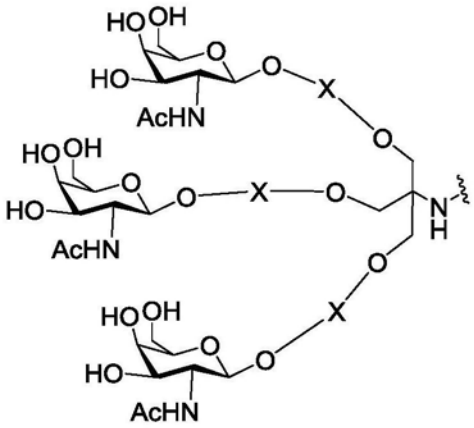
[3366] 实施方案1955.如实施方案1848至1916中任一个所述的方法,其中修饰寡核苷酸由16至20个连接核苷组成。

[3367] 实施方案1956.一种包含细胞靶向部分的化合物,所述细胞靶向部分具有以下结构:

[3368] 

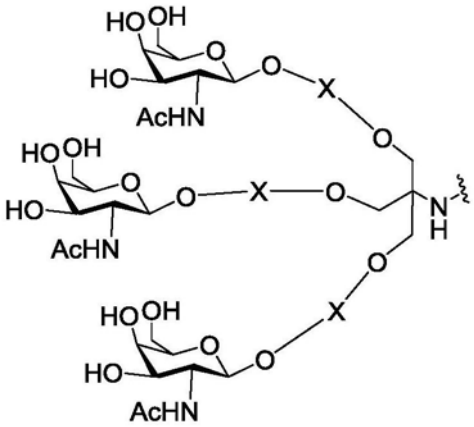
[3369] 其中X为具有六至十一个连续键合的原子的取代或未取代的系链。

[3370] 实施方案1957.一种包含细胞靶向部分的化合物,所述细胞靶向部分具有以下结构:

[3371] 

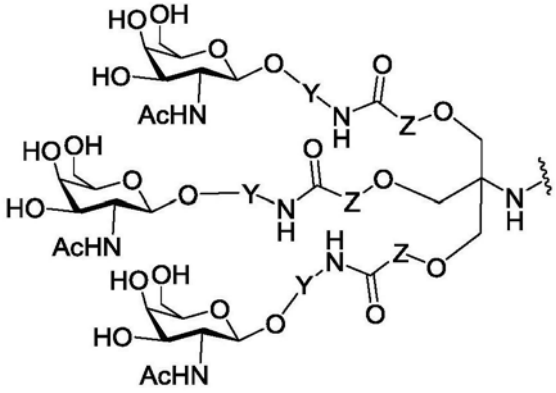
[3372] 其中X为具有十个连续键合的原子的取代或未取代的系链。

[3373] 实施方案1958.一种包含细胞靶向部分的化合物,所述细胞靶向部分具有以下结构:

[3374] 

[3375] 其中X为具有四至十一个连续键合的原子的取代或未取代的系链并且其中系链包含恰好一个酰胺键。

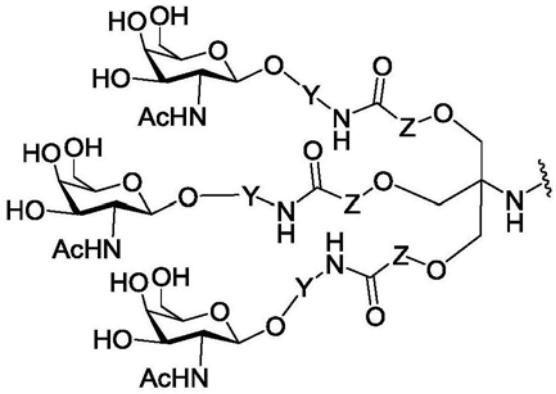
[3376] 实施方案1959.一种包含细胞靶向部分的化合物,所述细胞靶向部分具有以下结构:

[3377] 

[3378] 其中Y和Z独立地选自C_1-C_{12}取代或未取代的烷基、烯基或炔基,或包含醚、酮、酰胺、酯、氨基甲酸酯、胺、哌啶、磷酸酯、磷酸二酯、硫代磷酸酯、三唑、吡咯烷、二硫化物或硫醚的基团。

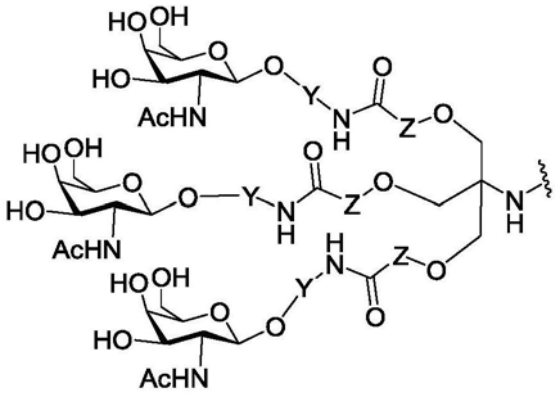
[3379] 实施方案1960.一种包含细胞靶向部分的化合物,所述细胞靶向部分具有以下结

构：

[3380] 

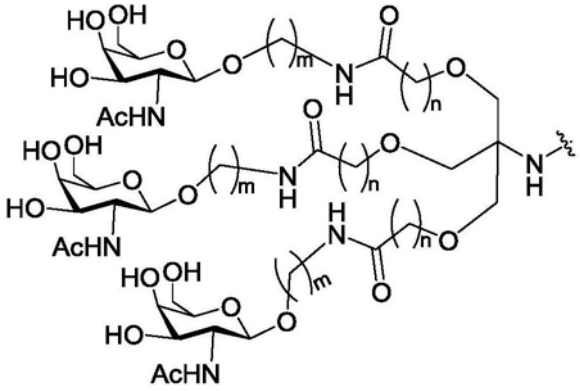
[3381] 其中Y和Z独立地选自C_1-C_{12}取代或未取代的烷基，或包含恰好一个醚或恰好两个醚、酰胺、胺、哌啶、磷酸酯、硫酸二酯或硫代磷酸酯的基团。

[3382] 实施方案1961.一种包含细胞靶向部分的化合物，所述细胞靶向部分具有以下结构：

[3383] 

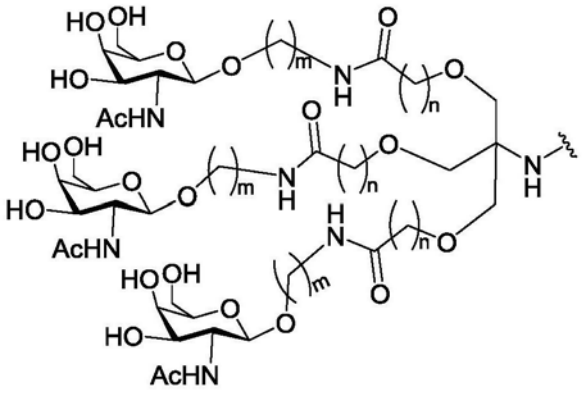
[3384] 其中Y和Z独立地选自C_1-C_{12}取代或未取代的烷基。

[3385] 实施方案1962.一种包含细胞靶向部分的化合物，所述细胞靶向部分具有以下结构：

[3386] 

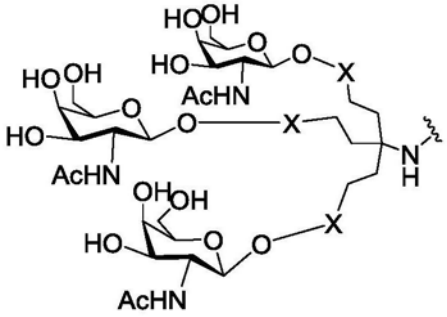
[3387] 其中m和n独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12。

[3388] 实施方案1963.一种包含细胞靶向部分的化合物，所述细胞靶向部分具有以下结构：

[3389] 

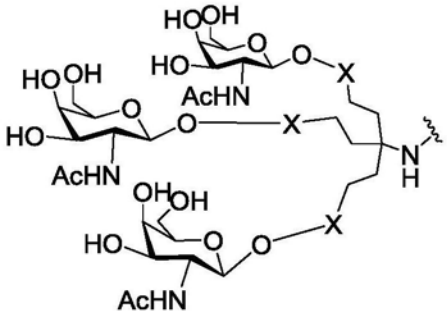
[3390] 其中m为4、5、6、7或8，并且n为1、2、3或4。

[3391] 实施方案1964.一种包含细胞靶向部分的化合物，所述细胞靶向部分具有以下结构：

[3392] 

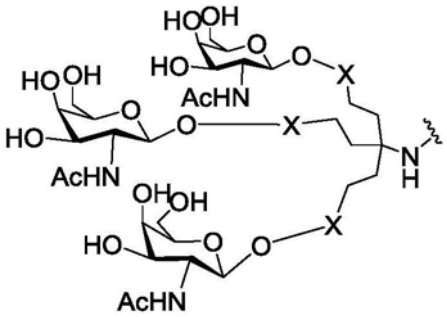
[3393] 其中X为具有四至十三个连续键合的原子的取代或未取代的系链，并且其中X不包含醚基团。

[3394] 实施方案1965.一种包含细胞靶向部分的化合物，所述细胞靶向部分具有以下结构：

[3395] 

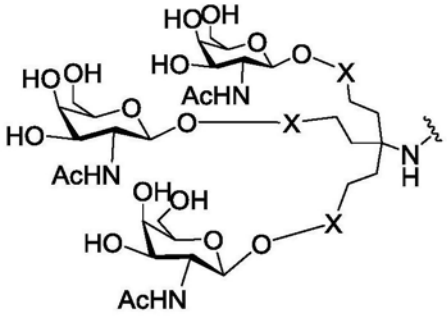
[3396] 其中X为具有八个连续键合的原子的取代或未取代的系链，并且其中X不包含醚基团。

[3397] 实施方案1966.一种包含细胞靶向部分的化合物，所述细胞靶向部分具有以下结构：

[3398] 

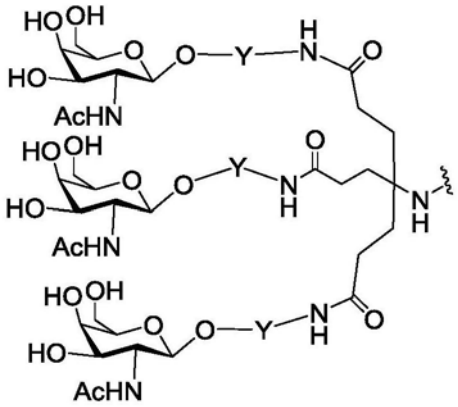
[3399] 其中X为具有四至十三个连续键合的原子的取代或未取代的系链，并且其中系链包含恰好一个酰胺键，并且其中X不包含醚基团。

[3400] 实施方案1967.一种包含细胞靶向部分的化合物，所述细胞靶向部分具有以下结构：

[3401] 

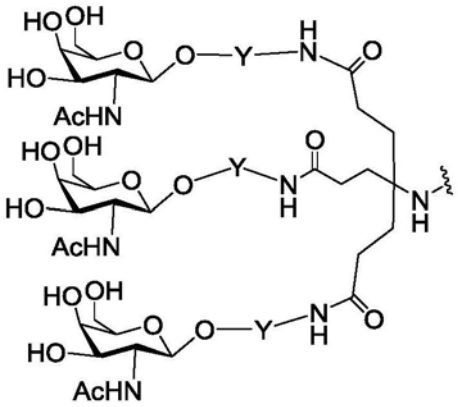
[3402] 其中X为具有四至十三个连续键合的原子的取代或未取代的系链并且其中系链由酰胺键和取代或未取代的C_2-C_{11}烷基组成。

[3403] 实施方案1968.一种包含细胞靶向部分的化合物，所述细胞靶向部分具有以下结构：

[3404] 

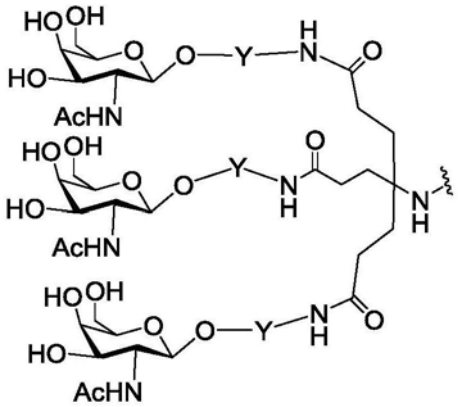
[3405] 其中Y选自C_1-C_{12}取代或未取代的烷基、烯基或炔基，或包含醚、酮、酰胺、酯、氨基甲酸酯、胺、哌啶、磷酸酯、磷酸二酯、硫代磷酸酯、三唑、吡咯烷、二硫化物或硫醚的基团。

[3406] 实施方案1969.一种包含细胞靶向部分的化合物，所述细胞靶向部分具有以下结构：

[3407] 

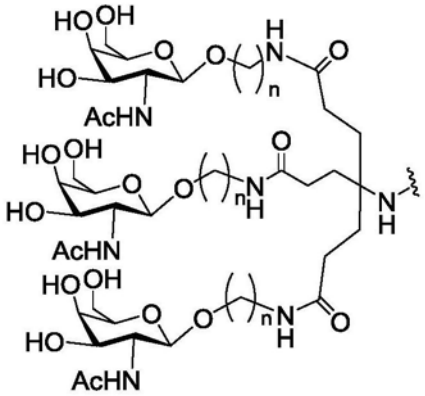
[3408] 其中Y选自C_1-C_{12}取代或未取代的烷基，或包含醚、胺、哌啶、磷酸酯、磷酸二酯或硫代磷酸酯的基团。

[3409] 实施方案1970.一种包含细胞靶向部分的化合物，所述细胞靶向部分具有以下结构：

[3410] 

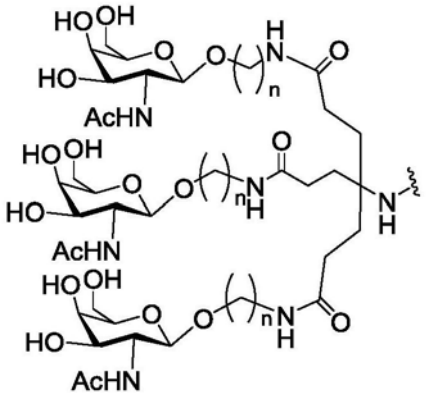
[3411] 其中Y选自C_1-C_{12}取代或未取代的烷基。

[3412] 实施方案1971.一种包含细胞靶向部分的化合物，所述细胞靶向部分具有以下结构：

[3413] 

[3414] 其中n为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12。

[3415] 实施方案1972.一种包含细胞靶向部分的化合物，所述细胞靶向部分具有以下结构：

[3416] 

[3417] 其中n为4、5、6、7或8。

[3418] 实施方案1973.一种包含缀合物基团和反义寡核苷酸的缀合反义寡核苷酸，其中缀合物基团包含恰好一个GalNAc，并且其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的5’末端。

[3419] 实施方案1974.一种包含缀合物基团和反义寡核苷酸的缀合反义寡核苷酸，其中缀合物基团包含恰好两个GalNAc配体，并且其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的5’末端。

[3420] 实施方案1975.一种包含缀合物基团和反义寡核苷酸的缀合反义寡核苷酸，其中缀合物基团包含恰好一个GalNAc，并且其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的3’末端。

[3421] 实施方案1976.一种包含缀合物基团和反义寡核苷酸的缀合反义寡核苷酸，其中缀合物基团包含恰好两个GalNAc配体，并且其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的3’末端。

[3422] 实施方案1977.一种包含缀合物基团和反义寡核苷酸的缀合反义寡核苷酸，其中缀合物基团包含1-4个GalNAc配体，并且其中反义寡核苷酸为缺口聚物。

[3423] 实施方案1978.如实施方案1977所述的缀合反义寡核苷酸，其中缀合物基团连接至反义寡核苷酸的5’末端。

[3424] 实施方案1979.如实施方案1977-1978中任一个所述的缀合反义寡核苷酸，其中缀合物基团包含接头，所述接头不包含二硫化物。

[3425] 实施方案1980.如实施方案1977-1979中任一个所述的缀合反义寡核苷酸，其中缀合物基团包含接头，所述接头不包含硫醚。

[3426] 实施方案1981.如实施方案1977-1980中任一个所述的缀合反义寡核苷酸，其中缀合物基团包含接头，所述接头不包含吡咯烷。

[3427] 实施方案1982.如实施方案1977-1981中任一个所述的缀合反义寡核苷酸，其中缀合物基团不包含多环部分。

[3428] 实施方案1983.如实施方案1977-1981中任一个所述的缀合反义寡核苷酸，其中缀合物基团包含支链基团，所述支链基团不包含多环部分。

[3429] 实施方案1984.如实施方案1977-1983中任一个所述的缀合反义寡核苷酸，其中缀合物基团包含接头，所述接头不包含脂质部分。

[3430] 实施方案1985.如实施方案1977-1984中任一个所述的缀合反义寡核苷酸，其中缀合物基团与反义寡核苷酸之间的键联不为硫代磷酸酯基团。

[3431] 实施方案1986.如实施方案1977-1985中任一个所述的缀合反义寡核苷酸，其中反

义寡核苷酸包含至少一个修饰核苷,其中修饰核苷为2'-O-甲氧基乙基(MOE)修饰的核苷。

[3432] 实施方案1987.如实施方案1977-1986中任一个所述的缀合反义寡核苷酸,其中反义寡核苷酸包含至少一个修饰核苷,其中修饰核苷为cEt修饰核苷。

[3433] 实施方案1988.如实施方案1977-1987中任一个所述的缀合反义寡核苷酸,其中反义寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯核苷间键联和至少一个磷酸二酯核苷间键联。

[3434] 实施方案1989.如实施方案1977-1987中任一个所述的缀合反义寡核苷酸,其中缺口聚物的翼包含至少两个不同的糖修饰。

[3435] 实施方案1990.如实施方案1977-1989中任一个所述的缀合反义寡核苷酸,其中反义寡核苷酸的序列选自SEQ ID NO.17-159。

[3436] 实施方案1991.一种包含缀合物基团和反义寡核苷酸的缀合反义寡核苷酸,其中缀合物基团包含如实施方案1956-1972中任一个所述的细胞靶向部分。

[3437] 实施方案1992.一种包含缀合物基团和反义寡核苷酸的缀合反义寡核苷酸,其中缀合物基团包含如实施方案1956-1972中任一个所述的细胞靶向部分,并且其中反义寡核苷酸包含缺口聚物。

[3438] 实施方案1993.一种包含缀合物基团和反义寡核苷酸的缀合反义寡核苷酸,其中缀合物基团包含如实施方案1956-1972中任一个所述的细胞靶向部分,并且其中反义寡核苷酸的糖统一被修饰。

[3439] 实施方案1994.一种包含缀合物基团和反义寡核苷酸的缀合反义寡核苷酸,其中缀合物基团包含如实施方案1956-1972中任一个所述的细胞靶向部分,并且其中反义寡核苷酸为单链的。

[3440] 实施方案1995.一种包含缀合物基团和反义寡核苷酸的缀合反义寡核苷酸,其中缀合物基团包含如实施方案1956-1972中任一个所述的细胞靶向部分,并且其中反义寡核苷酸为双链的。

[3441] 实施方案1996.如实施方案1991-1995中任一个所述的缀合反义寡核苷酸,其中缀合物连接至反义寡核苷酸的5'末端。

[3442] 实施方案1997.如实施方案1991-1995中任一个所述的缀合反义寡核苷酸,其中缀合物连接至反义寡核苷酸的3'末端。

[3443] 实施方案1998.一种包含缀合物基团和反义寡核苷酸的缀合反义寡核苷酸,其中缀合物基团包含1-4个GalNAc配体,并且其中反义寡核苷酸的糖统一被修饰。

[3444] 在具有多于一个具体变量(例如,多于一个“m”或“n”)的实施方案中,除非另外指出,否则独立选择每个所述具体变量。因此,对于具有多于一个n的结构,独立地选择每个n,所以它们可为或可不为彼此相同的。

[3445] 详述

[3446] 应该理解,上述一般描述和以下详细描述均仅为示例性和解释性的并且不限制本公开。在本文中,除非另外确切说明,否则单数的使用包括复数。如本文所使用,除非另外说明,否则“或”的使用意指“和/或”。此外,术语“包括(including)”以及其它形式如“包括(includes)”和“包括(included)”的使用不是限制性的。另外,除非另外确切说明,否则术语如“元件”或“组分”既涵盖包含一个单元的元件和组分,又涵盖包含多于一个子单元的元件和组分。

[3447] 本文所使用的小节标题仅出于组织性目的并且不解释为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文件或文件的部分，包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍和论文，均出于任何目的特此明确地以引用的方式整体并入。

[3448] A.定义

[3449] 除非提供确切的定义，否则结合本文所描述的分析化学、合成有机化学和医药化学所使用的命名法和这些化学领域的工序和技术为本领域熟知和常用的那些。标准技术可用于化学合成和化学分析。某些所述技术和工序可例如见于由Sangvi和Cook编著的“Carbohydrate Modifications in Antisense Research”,American Chemical Society,Washington D.C.,1994;"Remington's Pharmaceutical Sciences,"Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,第21版,2005;和由Stanley T.Crooke编著的“Antisense Drug Technology,Principles,Strategies,and Applications”,CRC Press,Boca Raton,Florida;以及Sambrook等,“Molecular Cloning,A laboratory Manual”,第2版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,1989,所述参考文献出于任何目的特此以引用的方式并入。如果允许，本公开通篇提及的所有专利、申请、已公布的申请和其它出版物以及其它数据以引用的方式整体并入本文。

[3450] 除非另外指出，否则以下术语具有以下含义：

[3451] 如本文所使用，“核苷”意指包含核碱基部分和糖部分的化合物。核苷包括但不限于天然存在的核苷(如在DNA和RNA中发现的)和修饰核苷。核苷可连接至磷酸部分。

[3452] 如本文所使用，“化学修饰”意指当与天然存在的对应物相比时化合物的化学差异。寡核苷酸的化学修饰包括核苷修饰(包括糖部分修饰和核碱基修饰)和核苷间键联修饰。就寡核苷酸而言，化学修饰不包括仅在核碱基序列上的差异。

[3453] 如本文所使用，“呋喃糖基”意指包含5元环的结构，所述5元环包含四个碳原子和一个氧原子。

[3454] 如本文所使用，“天然存在的糖部分”意指如在天然存在的RNA中发现的呋喃核糖基或如在天然存在的DNA中发现的脱氧呋喃核糖基。

[3455] 如本文所使用，“糖部分”意指核苷的天然存在的糖部分或修饰的糖部分。

[3456] 如本文所使用，“修饰的糖部分”意指取代的糖部分或糖替代物。

[3457] 如本文所使用，“取代的糖部分”意指并非天然存在的糖部分的呋喃糖基。取代的糖部分包括但不限于在2'-位、3'-位、5'-位和/或4'-位上包含取代基的呋喃糖基。某些取代的糖部分为双环糖部分。

[3458] 如本文所使用，“2'-取代的糖部分”意指在2'-位上包含除H或OH之外的取代基的呋喃糖基。除非另外指出，否则2'-取代的糖部分不是双环糖部分(即，2'-取代的糖部分的2'-取代基与呋喃糖基环的另一个原子不形成桥联。

[3459] 如本文所使用，“MOE”意指$-OCH_2CH_2OCH_3$。

[3460] 如本文所使用，“2'-F核苷”是指包含在2'位上包含氟的糖的核苷。除非另外指出，否则2'-F核苷中的氟在核糖位上(替代天然核糖的OH)。

[3461] 如本文所使用，术语“糖替代物”意指如下结构：所述结构不包含呋喃糖基并且能够替代核苷的天然存在的糖部分，使得所得到的核苷亚基能够连接在一起和/或与其它核苷连接以形成能够与互补的低聚化合物杂交的低聚化合物。所述结构包括如下环：所述环

包含与呋喃糖基(例如,4元环、6元环或7元环)不同的原子数;用非氧原子(例如,碳、硫或氮)替代呋喃糖基的氧;或原子数和氧替代均有所变化。所述结构还可包含对应于对于取代的糖部分所描述的那些取代的取代(例如,任选包含另外取代基的6元碳环双环糖替代物)。糖替代物还包括更复杂的糖代替物(例如,肽核酸的非环系统)。糖替代物包括但不限于吗啉代、环己烯基和环己六醇。

[3462] 如本文所使用,“双环糖部分”意指包含4至7元环的修饰的糖部分(包括但不限于呋喃糖基),所述糖部分包含连接4至7元环的两个原子以形成第二个环,从而产生双环结构的桥联。在某些实施方案中,4至7元环为糖环。在某些实施方案中,4至7元环为呋喃糖基。在某些所述实施方案中,桥联连接了呋喃糖基的2’-碳和4’-碳。

[3463] 如本文所使用,“核苷酸”意指还包含磷酸酯连接基团的核苷。如本文所使用,“连接核苷”可或可不通过磷酸酯键联连接并且因此包括但不限于“连接的核苷酸”。如本文所使用,“连接核苷”为以连续顺序连接的核苷(即,在那些连接的核苷之间不存在另外的核苷)。

[3464] 如本文所使用,“核碱基”意指可连接至糖部分以形成能够掺入到寡核苷酸中的核苷的原子基团,并且其中原子基团能够与另一个寡核苷酸或核酸的互补的天然存在的核碱基键合。核碱基可为天然存在的或可为修饰的。

[3465] 如本文所使用,术语“未修饰的核碱基”或“天然存在的核碱基”意指RNA或DNA的天然存在的杂环核碱基:嘌呤碱基腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G);以及嘧啶碱基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)(包括5-甲基C)和尿嘧啶(U)。

[3466] 如本文所使用,“修饰核碱基”意指并非天然存在的核碱基的任何核碱基。

[3467] 如本文所使用,“修饰核苷”意指与天然存在的RNA或DNA核苷相比包含至少一个化学修饰的核苷。修饰核苷包含修饰的糖部分和/或修饰的核碱基。

[3468] 如本文所使用,“双环核苷”或“BNA”意指包含双环糖部分的核苷。

[3469] 如本文所使用,“约束的乙基核苷”或“cEt”意指包含双环糖部分的核苷,所述双环糖部分包含4’-CH(CH_3)-O-2’桥联。

[3470] 如本文所使用,“锁核酸核苷”或“LNA”意指包含双环糖部分的核苷,所述双环糖部分包含4’-CH_2-O-2’桥联。

[3471] 如本文所使用,“2’-取代的核苷”意指在2’-位上包含除H或OH之外的取代基的核苷。除非另外指出,否则2’-取代的核苷不是双环核苷。

[3472] 如本文所使用,“脱氧核苷”意指包含如在天然存在的脱氧核糖核苷(DNA)中所发现的2’-H呋喃糖基糖部分的核苷。在某些实施方案中,2’-脱氧核苷可包含修饰的核碱基或可包含RNA核碱基(例如,尿嘧啶)。

[3473] 如本文所使用,“寡核苷酸”意指包含多个连接核苷的化合物。在某些实施方案中,寡核苷酸包含一个或多个未修饰的核糖核苷(RNA)和/或未修饰的脱氧核糖核苷(DNA)和/或一个或多个修饰核苷。

[3474] 如本文所使用,“寡核苷”意指其中没有核苷间键联含有磷原子的寡核苷酸。如本文所使用,寡核苷酸包含寡核苷。

[3475] 如本文所使用,“修饰寡核苷酸”意指包含至少一个修饰核苷和/或至少一个修饰的核苷间键联的寡核苷酸。

[3476] 如本文所使用，“键联”或“连接基团”意指将两个或更多个其它原子基团连接在一起的原子基团。

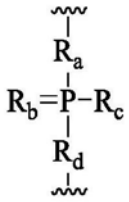
[3477] 如本文所使用，“核苷间键联”意指寡核苷酸中相邻核苷之间的共价键联。

[3478] 如本文所使用，“天然存在的核苷间键联”意指3’至5’磷酸二酯键联。

[3479] 如本文所使用，“修饰的核苷间键联”意指除了天然存在的核苷间键联之外的任何核苷间键联。

[3480] 如本文所使用，“末端核苷间键联”意指寡核苷酸或其限定区域的最后两个核苷之间的键联。

[3481] 如本文所使用，“磷连接基团”意指包含磷原子的连接基团。磷连接基团包括但不限于具有下式的基团：

[3482] 

[3483] 其中：

[3484] R_a和R_d各自独立地为O、S、CH_2、NH或NJ_1，其中J_1为C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；

[3485] R_b为O或S；

[3486] R_c为OH、SH、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、氨基或取代的氨基；并且

[3487] J_1为R_b为O或S。

[3488] 磷连接基团包括但不限于磷酸二酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、膦酸酯、氨基磷酸酯、硫代氨基磷酸酯、硫羰基烷基膦酸酯、磷酸三酯、硫羰基烷基磷酸三酯以及硼烷磷酸酯。

[3489] 如本文所使用，“核苷间磷连接基团”意指直接连接两个核苷的磷连接基团。

[3490] 如本文所使用，“非核苷间磷连接基团”意指不直接连接两个核苷的磷连接基团。在某些实施方案中，非核苷间磷连接基团将核苷连接至除核苷之外的基团。在某些实施方案中，非核苷间磷连接基团连接两个基团，所述两个基团中没有一个为核苷。

[3491] 如本文所使用，“中性连接基团”意指不带电荷的连接基团。中性连接基团包括但不限于磷酸三酯、甲基膦酸酯、MMI(-CH_2-N(CH_3)-O-)、酰胺-3(-CH_2-C(=O)-N(H)-)、酰胺-4(-CH_2-N(H)-C(=O)-)、甲乙缩醛(-O-CH_2-O-)以及硫代甲乙缩醛(-S-CH_2-O-)。另外的中性连接基团包括包含硅氧烷(二烷基硅氧烷)、羧酸酯、羧酰胺、硫化物、磺酸酯和酰胺的非离子键联(参见例如：Carbohydrate Modifications in Anti sense Research；Y.S.Sanghvi和P.D.Cook编著ACS Symposium Se ries 580；第3和4章，(第40-65页))。另外的中性连接基团包括包含混合的N、O、S和CH_2组成部分的非离子键联。

[3492] 如本文所使用，“核苷间中性连接基团”意指直接连接两个核苷的中性连接基团。

[3493] 如本文所使用，“非核苷间中性连接基团”意指不直接连接两个核苷的中性连接基团。在某些实施方案中，非核苷间中性连接基团将核苷连接至除核苷之外的基团。在某些实施方案中，非核苷间中性连接基团连接两个基团，所述两个基团中没有一个为核苷。

[3494] 如本文所使用，“低聚化合物”意指包含两个或更多个子结构的聚合结构。在某些实施方案中，低聚化合物包含寡核苷酸。在某些实施方案中，低聚化合物包含一个或多个缀合物基团和/或端基。在某些实施方案中，低聚化合物由寡核苷酸组成。低聚化合物还包括天然存在的核酸。在某些实施方案中，低聚化合物包含一个或多个连接的单体亚基的骨架，其中每个连接的单体亚基直接或间接地连接至杂环碱基部分。在某些实施方案中，低聚化合物还可包括没有连接至杂环碱基部分的单体亚基，从而提供无碱基位点。在某些实施方案中，连结单体亚基、糖部分或糖替代物以及杂环碱基部分的键联可独立地修饰。在某些实施方案中，可或可不包括杂环碱基的键联-糖单元可被模拟物如肽核酸中的单体取代。

[3495] 如本文所使用，“端基”意指连接至寡核苷酸的3’末端或5’末端中的任一或两者的一个或多个原子。在某些实施方案中，端基为缀合物基团。在某些实施方案中，端基包含一个或多个端基核苷。

[3496] 如本文所使用，“缀合物”或“缀合物基团”意指结合至寡核苷酸或低聚化合物的原子或原子基团。通常，缀合物基团改变它们所连接至的化合物的一种或多种性质，包括但不限于药效学、药物代谢动力学、结合、吸收、细胞分布、细胞摄取、电荷和/或清除性质。

[3497] 如本文所使用，在缀合物基团背景下的“缀合物接头”或“接头”意指包含任何原子或原子基团的缀合物基团的一部分并且其(1)将寡核苷酸共价连接至缀合物基团的另一个部分或(2)共价连接缀合物基团的两个或更多个部分。

[3498] 缀合物基团在本文中示为基团，提供用于形成至低聚化合物如反义寡核苷酸的共价连接的键。在某些实施方案中，低聚化合物上的连接点为低聚化合物的3’末端核苷的3’-羟基的3’-氧原子。在某些实施方案中，低聚化合物上的连接点为低聚化合物的5’末端核苷的5’-羟基的5’-氧原子。在某些实施方案中，用于形成至低聚化合物的连接的键为可裂解键。在某些所述实施方案中，所述可裂解键构成可裂解部分的全部或部分。

[3499] 在某些实施方案中，缀合物基团包含可裂解部分(例如，可裂解键或可裂解核苷)和碳水化合物聚簇部分，如GalNAc聚簇部分。所述碳水化合物聚簇部分包含：靶向部分和任选地缀合物接头。在某些实施方案中，通过配体的数目和身份来鉴定碳水化合物聚簇部分。例如，在某些实施方案中，碳水化合物聚簇部分包含3个GalNAc基团并且命名为“$GalNAc_3$”。在某些实施方案中，碳水化合物聚簇部分包含4个GalNAc基团并且命名为“$GalNAc_4$”。本文描述了具体的碳水化合物聚簇部分(具有具体系链、支链基团和缀合物接头基团)并且由后面跟着下标“a”的罗马数字命名。因此“$GalNac3\text{-}1_a$”是指具有3个GalNac基团和明确鉴定的系链、支链基团和连接基团的缀合物基团的具体碳水化合物聚簇部分。所述碳水化合物聚簇片段通过可裂解部分(如可裂解键或可裂解核苷)连接至低聚化合物。

[3500] 如本文所使用，“可裂解部分”意指能够在生理条件下裂解的键或基团。在某些实施方案中，可裂解部分在细胞或亚细胞区室(如内体或溶酶体)内部裂解。在某些实施方案中，可裂解部分通过内源性酶如核酸酶裂解。在某些实施方案中，可裂解部分包含具有一个、两个、三个、四个或多于四个可裂解键的原子基团。在某些实施方案中，可裂解部分为磷酸二酯键联。

[3501] 如本文所使用，“可裂解键”意指能够被断裂的任何化学键。在某些实施方案中，可裂解键选自以下：酰胺、聚酰胺、酯、醚、磷酸二酯的一个或两个酯、磷酸酯、氨基甲酸酯、二硫化物或肽。

[3502] 如本文所使用，“碳水化合物聚簇”意指具有连接至支架或接头基团的一个或多个碳水化合物残基的化合物。(对于碳水化合物缀合物聚簇的实例，参见，例如，Maier等，“Synthesis of Antisense Oligon ucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cel lular Targeting,”Bioconjugate Chemistry,2003,(14):18-29，所述参考文献以引用的方式整体并入本文，或Rensen等，“Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Ta rgeting of Lipoproteins to the Hepatic Asiaglycoprotein Receptor,”J.Med.Chem.2004,(47):5798-5808)。

[3503] 如本文所使用，“修饰的碳水化合物”意指相对于天然存在的碳水化合物具有一个或多个化学修饰的任何碳水化合物。

[3504] 如本文所使用，“碳水化合物衍生物”意指可使用碳水化合物作为起始材料或中间体合成的任何化合物。

[3505] 如本文所使用，“碳水化合物”意指天然存在的碳水化合物、修饰的碳水化合物或碳水化合物衍生物。

[3506] 如本文所使用，“保护基”意指本领域技术人员已知的任何化合物或保护基。保护基的非限制性实例可见于″Protective Groups in Organic Chemistry″,T.W.Greene、P.G.M.Wuts,ISBN 0-471-62301-6,John Wiley&Sons,Inc,New York，所述参考文献以引用的方式整体并入本文。

[3507] 如本文所使用，“单链的”意指不与其补体杂交并且缺乏足够自身互补性以形成稳定自身双链体的低聚化合物。

[3508] 如本文所使用，“双链的”意指彼此杂交的低聚化合物对或形成发夹结构的单个自身互补的低聚化合物。在某些实施方案中，双链低聚化合物包含第一和第二低聚化合物。

[3509] 如本文所使用，“反义化合物”意指包含寡核苷酸或由寡核苷酸组成的化合物，所述寡核苷酸的至少一部分与其能够杂交的靶核酸互补，从而导致至少一种反义活性。

[3510] 如本文所使用，“反义活性”意指可归因于反义化合物与其靶核酸的杂交的任何可检测和/或可测量的变化。在某些实施方案中，反义活性包括靶核酸转录物(例如mRNA)的量或活性的调节。在某些实施方案中，反义活性包括前体mRNA的剪接的调节。

[3511] 如本文所使用，“基于RNA酶H的反义化合物”意指反义化合物，其中反义化合物的至少一些反义活性可归因于反义化合物与靶核酸的杂交和随后的RNA酶H对靶核酸的裂解。

[3512] 如本文所使用，“基于RISC的反义化合物”意指反义化合物，其中反义化合物的至少一些反义活性可归因于RNA诱导的沉默复合物(RISC)。

[3513] 如本文所使用，“检测”或“测量”意指用于进行检测或测量的测试或测定。所述检测和/或测量可能得到零值。因此，如果用于检测或测量的测试得到没有活性(活性为零)的发现，尽管如此，也已经进行了检测或测量活性的步骤。

[3514] 如本文所使用，“可检测和/或可测量的活性”意指不为零的在统计学上显著的活性。

[3515] 如本文所使用，“基本上未变化”意指具体地相对于变化更多的另一个参数，具体参数几乎没有或没有变化。在某些实施方案中，当参数变化小于5％时，所述参数基本上未变化。在某些实施方案中，如果参数变化小于两倍而另一个参数变化至少十倍，则所述参数

基本上未变化。例如，在某些实施方案中，反义活性为靶核酸的量的变化。在某些所述实施方案中，如果非靶核酸的量比靶核酸的量变化的小得多，那么所述非靶核酸的量基本上未变化，但变化不必需为零。

[3516] 如本文所使用，“表达”意指基因最终产生蛋白质的过程。表达包括但不限于转录、转录后修饰(例如，剪接、聚腺苷酸化、添加5’-帽)以及翻译。

[3517] 如本文所使用，“靶核酸”意指反义化合物意图与其杂交以产生希望的反义活性的核酸分子。反义寡核苷酸与其靶核酸具有足够的互补性以允许在生理条件下杂交。

[3518] 如本文所使用，在提到核碱基时的“核碱基互补性”或“互补性”意指能够与另一个核碱基碱基配对的核碱基。例如，在DNA中，腺嘌呤(A)与胸腺嘧啶(T)互补。例如，在RNA中，腺嘌呤(A)与尿嘧啶(U)互补。在某些实施方案中，互补核碱基意指能够与其靶核酸的核碱基碱基配对的反义化合物的核碱基。例如，如果反义化合物的某个位置上的核碱基能够与靶核酸的某个位置上的核碱基氢键合，那么寡核苷酸与靶核酸之间的氢键合的位置被认为在所述核碱基对上是互补的。包含某些修饰的核碱基可维持与对应核碱基配对的能力，并且因此仍能够具有核碱基互补性。

[3519] 如本文所使用，关于核碱基的“非互补性”意指彼此不形成氢键的核碱基对。

[3520] 如本文所使用，关于低聚化合物(例如，连接核苷、寡核苷酸或核酸)的“互补性”意指所述低聚化合物或其区域与另一个低聚化合物或其区域通过核碱基互补性杂交的能力。互补的低聚化合物不必需在每个核苷上均具有核碱基互补性。相反，容忍一些错配。在某些实施方案中，互补的低聚化合物或区域在70％的核碱基上互补(70％互补)。在某些实施方案中，互补的低聚化合物或区域80％互补。在某些实施方案中，互补的低聚化合物或区域90％互补。在某些实施方案中，互补的低聚化合物或区域95％互补。在某些实施方案中，互补的低聚化合物或区域100％互补。

[3521] 如本文所使用，“错配”意指当第一和第二低聚化合物对准时，不能够与第二低聚化合物的对应位置上的核碱基配对的第一低聚化合物的核碱基。第一和第二低聚化合物中的任一或两者可为寡核苷酸。

[3522] 如本文所使用，“杂交”意指互补低聚化合物(例如，反义化合物及其靶核酸)的配对。虽然不限于具体机制，但配对的最常见机制涉及氢键合，所述氢键合可为互补核碱基之间的Watson-Crick、Hoogsteen或反向Hoogsteen氢键合。

[3523] 如本文所使用，“特异性杂交”意指低聚化合物与一个核酸位点杂交比它与另一个核酸位点杂交具有更大亲合力的能力。

[3524] 如本文所使用，关于寡核苷酸或其部分的“完全互补”意指寡核苷酸或其部分的每个核碱基均能够与互补核酸或其邻接部分的核碱基配对。因此，完全互补区在任一链中均不包含错配或未杂交的核碱基。

[3525] 如本文所使用，“互补百分比”意指与靶核酸的等长部分互补的低聚化合物的核碱基的百分数。通过将与靶核酸中的对应位置上的核碱基互补的低聚化合物的核碱基数除以低聚化合物的总长度来计算互补百分比。

[3526] 如本文所使用，“同一性百分比”意指与第二核酸中的对应位置上的核碱基相同类型(不依赖于化学修饰)的第一核酸中的核碱基数除以第一核酸中的核碱基总数。

[3527] 如本文所使用，“调节”意指当与调节前的分子、功能或活性的量或质量相比时分

子、功能或活性的量或质量的变化。例如，调节包括基因表达的变化，增加(刺激或诱导)或减少(抑制或降低)。作为另一个实例，表达的调节可包括前体mRNA加工的剪接位点选择的变化，从而导致与不存在调节情况下的量相比的具体剪接变体的绝对或相对量的变化。

[3528] 如本文所使用，“化学基序”意指寡核苷酸或其区域中的化学修饰的模式(pattern)。可通过寡核苷酸的某些核苷和/或某些连接基团上的修饰来定义基序。

[3529] 如本文所使用，“核苷基序”意指寡核苷酸或其区域中的核苷修饰的模式。这样的寡核苷酸的键联可为修饰或未修饰的。除非另外指出，否则本文中仅描述核苷的基序意图为核苷基序。因此，在所述情况下，键联不受限制。

[3530] 如本文所使用，“糖基序”意指寡核苷酸或其区域中的糖修饰的模式。

[3531] 如本文所使用，“键联基序”意指寡核苷酸或其区域中的键联修饰的模式。这样的寡核苷酸的核苷可为修饰或未修饰的。除非另外指出，否则本文中仅描述键联的基序意图为键联基序。因此，在所述情况下，核苷不受限制。

[3532] 如本文所使用，“核碱基修饰基序”意指沿着寡核苷酸的核碱基的修饰的模式。除非另外指出，否则核碱基修饰基序不依赖于核碱基序列。

[3533] 如本文所使用，“序列基序”意指沿着寡核苷酸或其部分布置的核碱基的模式。除非另外指出，否则序列基序不依赖于化学修饰并且因此可具有化学修饰的任何组合，包括没有化学修饰。

[3534] 如本文所使用，关于核苷或一种“类型”的核苷的“修饰类型”意指核苷的化学修饰并且包括修饰和未修饰的核苷。因此，除非另外指出，否则“具有第一类型的修饰的核苷”可为未修饰的核苷。

[3535] 如本文所使用，“不同修饰的”意指彼此不同的化学修饰或化学取代基，包括不存在修饰。因此，例如，MOE核苷和未修饰的DNA核苷为“不同修饰的”，即使DNA核苷为未修饰的。同样，DNA和RNA为“不同修饰的”，即使这两者均为天然存在的未修饰的核苷。相同但包含不同核碱基的核苷不为不同修饰的。例如，包含2’-OMe修饰的糖和未修饰的腺嘌呤核碱基的核苷和包含2’-OMe修饰的糖和未修饰的胸腺嘧啶核碱基的核苷不为不同修饰的。

[3536] 如本文所使用，“相同类型的修饰”是指彼此相同的修饰，包括不存在修饰。因此，例如，两个未修饰的DNA核苷具有“相同类型的修饰”，即使DNA核苷为未修饰的。具有相同类型修饰的所述核苷可包含不同的核碱基。

[3537] 如本文所使用，“单独区域”意指寡核苷酸的部分，其中任何相邻部分的化学修饰或化学修饰的基序包括至少一个差异以允许单独的区域彼此区分。

[3538] 如本文所使用，“药学上可接受的载体或稀释剂”意指适合用于向动物施用的任何物质。在某些实施方案中，药学上可接受的载体或稀释剂为无菌盐水。在某些实施方案中，所述无菌盐水为药用级盐水。

[3539] 如本文所使用，术语“代谢病症”意指主要特征在于代谢失调-与食物分解产生能量相关的一系列复杂化学反应的疾病或病状。

[3540] 如本文所使用，术语“心血管病症”意指主要特征在于心脏或血管功能受损的疾病或病状。

[3541] 如本文所使用，术语“单环系统或多环系统”意指包括选自单一或多环基团环系统的所有环系统，其中环稠合或连接并且意图包括单独地选自以下的单环系统和混合环系

统:脂肪族、脂环族、芳基、杂芳基、芳烷基、芳基烷基、杂环、杂芳基、杂芳香族和杂芳基烷基。所述单环结构和多环结构可含有环,所述环各自具有相同水平的饱和或各自独立地具有不同程度的饱和,包括完全饱和、部分饱和或完全不饱和。每个环可包含选自C、N、O和S的环原子以产生杂环以及仅包含C环原子的环,所述环可存在于混合基序中,例如像苯并咪唑,其中一个环仅具有碳环原子并且稠环具有两个氮原子。单环系统或多环系统可进一步被取代基取代,例如像具有两个连接至环中的一个的=O基团的邻苯二甲酰亚胺。单环系统或多环系统可使用各种策略连接至母体分子,如直接通过环原子、通过多个环原子稠合、通过取代基或通过双官能连接部分。

[3542] 如本文所使用,"前药"意指化合物的无活性或具有较小活性的形式,当向受试者施用时,所述前药被代谢形成活性或更具活性的化合物(例如,药物)。

[3543] 如本文所使用,"取代基(substituent)"和"取代基(substituent group)"意指替代指定母体化合物的原子或基团的原子或基团。例如,修饰核苷的取代基为不同于在天然存在的核苷中发现的原子或基团的任何原子或基团(例如,修饰的2'-取代基为在核苷的2'-位上的除H或OH之外的任何原子或基团)。取代基可为保护或未保护的。在某些实施方案中,本公开的化合物在母体化合物的一个位置上或多于一个位置上具有取代基。取代基还可进一步被其它取代基取代并且可直接连接或通过连接基团如烷基或烃基连接至母体化合物。

[3544] 同样,如本文所使用,关于化学官能团的"取代基"意指不同于通常存在于指定官能团中的原子或原子基团的原子或原子基团。在某些实施方案中,取代基替代官能团的氢原子(例如,在某些实施方案中,取代的甲基的取代基为替代未取代的甲基的一个氢原子的除氢之外的原子或基团)。除非另外指出,否则适合用作取代基的基团包括但不限于卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、酰基(-C(O)R_{aa})、羧基(-C(O)O-R_{aa})、脂族基团、脂环基、烷氧基、取代的氧基(-O-R_{aa})、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基烷基、氨基(-N(R_{bb})(R_{cc}))、亚氨基(=NR_{bb})、酰胺基(-C(O)N(R_{bb})(R_{cc})或-N(R_{bb})C(O)R_{aa})、叠氮基(-N_3)、硝基(-NO_2)、氰基(-CN)、脲基(carbamido)(-OC(O)N(R_{bb})(R_{cc})或-N(R_{bb})C(O)OR_{aa})、脲基(ureido)(-N(R_{bb})C(O)N(R_{bb})(R_{cc}))、硫脲基(-N(R_{bb})C(S)N(R_{bb})(R_{cc}))、胍基(-N(R_{bb})C(=NR_{bb})N(R_{bb})(R_{cc}))、脒基(-C(=NR_{bb})N(R_{bb})(R_{cc})或-N(R_{bb})C(=NR_{bb})(R_{aa}))、巯基(-SR_{bb})、亚硫酰基(-S(O)R_{bb})、磺酰基(-$S(O)_2R_{bb}$)以及氨磺酰基(-$S(O)_2$N(R_{bb})(R_{cc})-或-N(R_{bb})$S(O)_2R_{bb}$)。其中每个R_{aa}、R_{bb}和R_{cc}独立地为H、任选连接的化学官能团或另外的具有优选列表的取代基,所述列表包括但不限于烷基、烯基、炔基、脂肪族、烷氧基、酰基、芳基、芳烷基、杂芳基、脂环族、杂环和杂芳基烷基。本文描述的化合物内的所选取代基以一定递归度存在。

[3545] 如本文所使用,如本文所使用的"烷基"意指含有最多至二十四个碳原子的饱和直链或支链烃基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、正己基、辛基、癸基、十二烷基等。烷基通常包括1至约24个碳原子,更通常地1至约12个碳原子(C_1-C_{12}烷基),其中1至约6个碳原子更优选。

[3546] 如本文所使用,"烯基"意指含有最多至二十四个碳原子并且具有至少一个碳-碳双键的直链或支链链烃基。烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、二烯如1,3-丁二烯等。烯基通常包括2至约24个碳原子,更通常地2至约12个碳原子,其中2至约6个碳原子更优选。如本文所使用的烯基可任选地包括一个或多个另外的取

代基。

[3547] 如本文所使用，“炔基”意指含有最多至二十四个碳原子并且具有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。炔基的实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基等。炔基通常包括2至约24个碳原子，更通常地2至约12个碳原子，其中2至约6个碳原子更优选。如本文所使用的炔基可任选地包括一个或多个另外的取代基。

[3548] 如本文所使用，“酰基”意指通过从有机酸中去除羟基形成的基团并且具有通式-C(O)-X，其中X通常为脂肪族、脂环族或芳香族。实例包括脂肪族羰基、芳香族羰基、脂肪族磺酰基、芳香族亚硫酰基、脂肪族亚硫酰基、芳香族磷酸酯、脂肪族磷酸酯等。如本文所使用的酰基可任选地包括另外的取代基。

[3549] 如本文所使用，“脂环族”意指其中环为脂肪族的环系统。环系统可包含一个或多个环，其中至少一个环为脂肪族。优选的脂环族包括其中具有约5至约9个碳原子的环。如本文所使用的脂环族可任选地包括另外的取代基。

[3550] 如本文所使用，“脂肪族”意指含有最多至二十四个碳原子的直链或支链烃基，其中任何两个碳原子之间的饱和度为单键、双键或三键。脂肪族基团优选含有1至约24个碳原子，更通常地1至约12个碳原子，其中1至约6个碳原子更优选。脂肪族基团的直链或支链可被一个或多个杂原子中断，所述杂原子包括氮、氧、硫和磷。被杂原子中断的所述脂肪族基团包括但不限于聚烷氧基，如聚亚烷基二醇、聚胺和聚亚胺。如本文所使用的脂肪族基团可任选地包括另外的取代基。

[3551] 如本文所使用，“烷氧基”意指在烷基与氧原子之间形成的基团，其中氧原子用来将烷氧基连接至母体分子。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基、正己氧基等。如本文所使用的烷氧基可任选地包括另外的取代基。

[3552] 如本文所使用，“氨基烷基”意指氨基取代的C_1-C_{12}烷基。基团的烷基部分与母体分子形成共价键。氨基可位于任何位置并且氨基烷基可在烷基和/或氨基部分上被另外的取代基取代。

[3553] 如本文所使用，“芳烷基”和“芳基烷基”意指共价连接至C_1-C_{12}烷基的芳香族基团。所得到的芳烷基(或芳基烷基)的烷基部分与母体分子形成共价键。实例包括但不限于苯甲基、苯乙基等。如本文所使用的芳烷基可任选地包括连接至烷基、芳基或形成基团的这两个基团的另外的取代基。

[3554] 如本文所使用，“芳基”和“芳香族”意指具有一个或多个芳环的单环或多环碳环系统基团。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、茚满基、茚基等。优选的芳环系统在一个或多个环中具有约5至约20个碳原子。如本文所使用的芳基可任选地包括另外的取代基。

[3555] 如本文所使用，“卤代基”和“卤素”意指选自氟、氯、溴和碘的原子。

[3556] 如本文所使用，“杂芳基”和“杂芳香族”意指包含单环或多环芳环、环系统或稠环系统的基团，其中至少一个环为芳香族的并且包括一个或多个杂原子。杂芳基还意图包括稠环系统，所述稠环系统包括其中一个或多个稠环不含有杂原子的系统。杂芳基通常包括一个选自硫、氮或氧的环原子。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉

基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹喔啉基等。杂芳基可直接或通过连接部分如脂肪族基团或杂原子连接至母体分子。如本文所使用的杂芳基可任选地包括另外的取代基。

[3557] 如本文所使用，“缀合物化合物”意指适合用作缀合物基团的任何原子、原子基团或连接的原子基团。在某些实施方案中，缀合物化合物可具有或赋予一种或多种性质，包括但不限于药效学、药物代谢动力学、结合、吸收、细胞分布、细胞摄取、电荷和/或清除性质。

[3558] 如本文所使用，除非另外指出或修改，术语“双链的”是指彼此杂交的两个单独的低聚化合物。所述双链化合物可在一个或两个链的一个或两个末端上具有一个或多个或非杂交的核苷(突出端)和/或一个或多个内部非杂交核苷(错配)，前提是存在足够互补性，以维持在生理学相关条件下的杂交。

[3559] B.某些化合物

[3560] 在某些实施方案中，本发明提供缀合反义化合物，所述缀合反义化合物包含反义寡核苷酸和缀合物。

[3561] a.某些反义寡核苷酸

[3562] 在某些实施方案中，本发明提供反义寡核苷酸。所述反义寡核苷酸包含连接核苷，每个核苷包含糖部分和核碱基。可根据化学特征(例如，修饰和修饰的模式)和核碱基序列(例如，反义寡核苷酸的序列、靶核酸的身份和序列)来考虑所述反义寡核苷酸的结构。

[3563] i.某些化学特征

[3564] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸包含一个或多个修饰。在某些所述实施方案中，反义寡核苷酸包含一个或多个修饰核苷和/或修饰的核苷间键联。在某些实施方案中，修饰核苷包含修饰的糖部分和/或修饰的核碱基。

[3565] 1.某些糖部分

[3566] 在某些实施方案中，本公开的化合物包含一个或多个修饰核苷，所述修饰核苷包含修饰的糖部分。相对于仅包含包含有天然存在的糖部分的核苷的寡核苷酸，包含一个或多个糖修饰的核苷的所述化合物可具有希望的性质，如增强的核酸酶稳定性或增大的与靶核酸的结合亲合力。在某些实施方案中，修饰的糖部分为取代的糖部分。在某些实施方案中，修饰的糖部分为糖替代物。所述糖替代物可包含对应于取代的糖部分的那些取代的一个或多个取代。

[3567] 在某些实施方案中，修饰的糖部分为包含一个或多个非桥联糖取代基的取代的糖部分，包括但不限于在2’位和/或5’位上的取代基。适于2’-位的糖取代基的实例包括但不限于：2’-F、2’-OCH_3(“OMe”或“O-甲基”)和2’-$O(CH_2)_2OCH_3$(“MOE”)。在某些实施方案中，2’位上的糖取代基选自烯丙基、氨基、叠氮基、硫代基、O-烯丙基、O-C_1-C_{10}烷基、O-C_1-C_{10}取代的烷基；OCF_3、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2$-O-N(Rm)(Rn)以及O-CH_2-C(=O)-N(Rm)(Rn)，其中每个Rm和Rn独立地为H或取代或未取代的C_1-C_{10}烷基。5’-位上的糖取代基的实例包括但不限于：5’-甲基(R或S)；5’-乙烯基和5’-甲氧基。在某些实施方案中，取代的糖包含多于一个非桥联糖取代基，例如，2’-F-5’-甲基糖部分(对于另外的5’，2’-双取代的糖部分和核苷，参见，例如，PCT国际申请WO 2008/101157)。

[3568] 包含2’-取代的糖部分的核苷称为2’-取代的核苷。在某些实施方案中，2’-取代的核苷包含选自以下的2’-取代基：卤代基、烯丙基、氨基、叠氮基、SH、CN、OCN、CF_3、OCF_3、O、S或N(R_m)-烷基；O、S或N(R_m)-烯基；O、S或N(R_m)-炔基；O-亚烷基-O-烷基、炔基、烷芳基、芳烷基、

O-烷芳基、O-芳烷基、O(CH$_2$)$_2$SCH$_3$、O-(CH$_2$)$_2$-O-N(R$_m$)(R$_n$)或O-CH$_2$-C(=O)-N(R$_m$)(R$_n$)，其中每个R$_m$和R$_n$独立地为H、氨基保护基或取代或未取代的C$_1$-C$_{10}$烷基。这些2'-取代基可被独立地选自以下的一个或多个取代基进一步取代：羟基、氨基、烷氧基、羧基、苯甲基、苯基、硝基(NO$_2$)、巯基、硫代烷氧基(S-烷基)、卤素、烷基、芳基、烯基以及炔基。

[3569] 在某些实施方案中，2'-取代的核苷包含选自以下的2'-取代基：F、NH$_2$、N$_3$、OCF$_3$、O-CH$_3$、O(CH$_2$)$_3$NH$_2$、CH$_2$-CH=CH$_2$、O-CH$_2$-CH=CH$_2$、OCH$_2$CH$_2$OCH$_3$、O(CH$_2$)$_2$SCH$_3$、O-(CH$_2$)$_2$-O-N(R$_m$)(R$_n$)、O(CH$_2$)$_2$O(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)$_2$以及N-取代的乙酰胺(O-CH$_2$-C(=O)-N(R$_m$)(R$_n$)，其中每个R$_m$和R$_n$独立地为H、氨基保护基或取代或未取代的C$_1$-C$_{10}$烷基。

[3570] 在某些实施方案中，2'-取代的核苷包含糖部分，所述糖部分包含选自以下的2'-取代基：F、OCF$_3$、O-CH$_3$、OCH$_2$CH$_2$OCH$_3$、O(CH$_2$)$_2$SCH$_3$、O-(CH$_2$)$_2$-O-N(CH$_3$)$_2$、-O(CH$_2$)$_2$O(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)$_2$以及O-CH$_2$-C(=O)-N(H)CH$_3$。

[3571] 在某些实施方案中，2'-取代的核苷包含糖部分，所述糖部分包含选自以下的2'-取代基：F、O-CH$_3$和OCH$_2$CH$_2$OCH$_3$。

[3572] 某些修饰的糖部分包含桥联糖取代基，所述桥联糖取代基形成第二个环，从而产生双环糖部分。在某些所述实施方案中，双环糖部分在4'呋喃糖环原子与2'呋喃糖环原子之间包含桥联。所述4'至2'糖取代基的实例包括但不限于：-[C(R$_a$)(R$_b$)]$_n$-、-[C(R$_a$)(R$_b$)]$_n$-O-、-C(R$_a$R$_b$)-N(R)-O-或-C(R$_a$R$_b$)-O-N(R)-；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'(cEt)和4'-CH(CH$_2$OCH$_3$)-O-2'以及其类似物(参见，例如，2008年7月15日授权的美国专利7,399,845)；4'-C(CH$_3$)(CH$_3$)-O-2'及其类似物(参见，例如，2009年1月8日公布的WO2009/006478)；4'-CH$_2$-N(OCH$_3$)-2'及其类似物(参见，例如，2008年12月11日公布的WO2008/150729)；4'-CH$_2$-O-N(CH$_3$)-2'(参见，例如，2004年9月2日公布的US2004/0171570)；4'-CH$_2$-O-N(R)-2'以及4'-CH$_2$-N(R)-O-2'-，其中每个R独立地为H、保护基或C$_1$-C$_{12}$烷基；4'-CH$_2$-N(R)-O-2'，其中R为H、C$_1$-C$_{12}$烷基或保护基(参见，2008年9月23日授权的美国专利7,427,672)；4'-CH$_2$-C(H)(CH$_3$)-2'(参见，例如，Chattopadhyaya等，J.Org.Chem.，2009，74，118-134)；以及4'-CH$_2$-C(=CH$_2$)-2'及其类似物(参见，2008年12月8日公布的已公布的PCT国际申请WO2008/154401)。

[3573] 在某些实施方案中，所述4'至2'桥联独立地包含1至4个连接的基团，所述基团独立地选自以下：-[C(R$_a$)(R$_b$)]$_n$-、-C(R$_a$)=C(R$_b$)-、-C(R$_a$)=N-、-C(=NR$_a$)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-Si(R$_a$)$_2$-、-S(=O)$_x$-以及-N(R$_a$)-；

[3574] 其中：

[3575] x为0、1或2；

[3576] n为1、2、3或4；

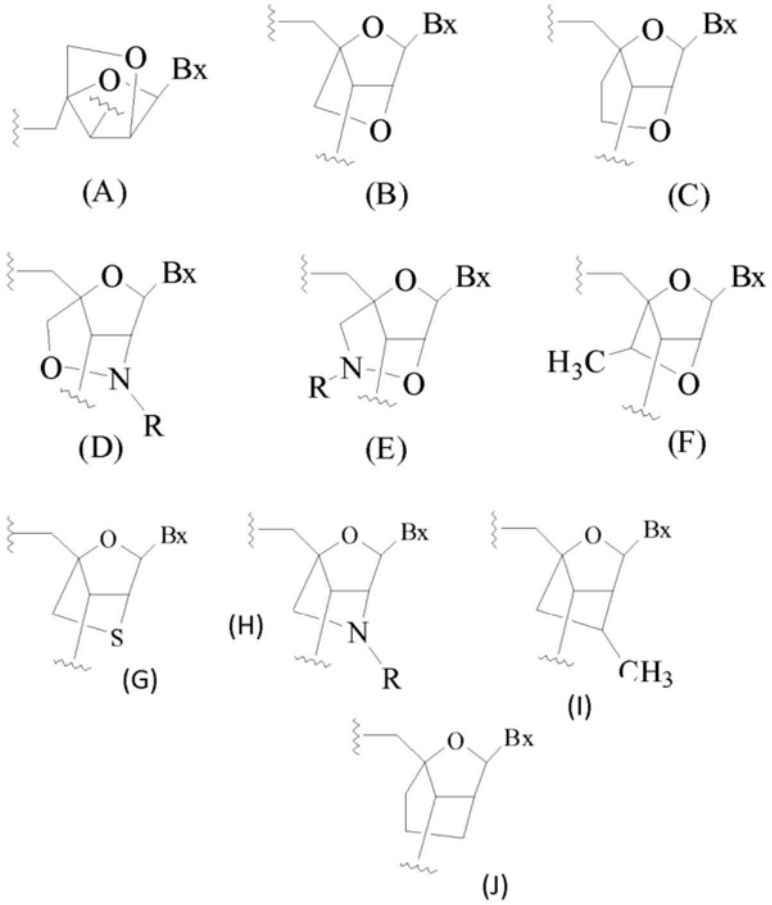
[3577] 每个R$_a$和R$_b$独立地为H、保护基、羟基、C$_1$-C$_{12}$烷基、取代的C$_1$-C$_{12}$烷基、C$_2$-C$_{12}$烯基、取代的C$_2$-C$_{12}$烯基、C$_2$-C$_{12}$炔基、取代的C$_2$-C$_{12}$炔基、C$_5$-C$_{20}$芳基、取代的C$_5$-C$_{20}$芳基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、C$_5$-C$_7$脂环基、取代的C$_5$-C$_7$脂环基、卤素、OJ$_1$、NJ$_1$J$_2$、SJ$_1$、N$_3$、COOJ$_1$、酰基(C(=O)-H)、取代的酰基、CN、磺酰基(S(=O)$_2$-J$_1$)或亚磺酰基(S(=O)-J$_1$)；并且

[3578] 每个J$_1$和J$_2$独立地为H、C$_1$-C$_{12}$烷基、取代的C$_1$-C$_{12}$烷基、C$_2$-C$_{12}$烯基、取代的C$_2$-C$_{12}$烯基、C$_2$-C$_{12}$炔基、取代的C$_2$-C$_{12}$炔基、C$_5$-C$_{20}$芳基、取代的C$_5$-C$_{20}$芳基、酰基(C(=O)-H)、取代的

酰基、杂环基、取代的杂环基、C_1-C_{12}氨基烷基、取代的C_1-C_{12}氨基烷基或保护基。

[3579] 包含双环糖部分的核苷称为双环核苷或BNA。双环核苷包括但不限于如下所描绘的(A)α-L-亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')BNA、(B)β-D-亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')BNA(也称为锁核酸或LNA)、(C)亚乙基氧基(4'-$(CH_2)_2$-O-2')BNA、(D)氨基氧基(4'-CH_2-O-N(R)-2')BNA、(E)氧氨基(4'-CH_2-N(R)-O-2')BNA、(F)甲基(亚甲基氧基)(4'-CH(CH_3)-O-2')BNA(也称为约束乙基或cEt)、(G)亚甲基-硫代基(4'-CH_2-S-2')BNA、(H)亚甲基-氨基(4'-CH2-N(R)-2')BNA、(I)甲基碳环(4'-CH_2-CH(CH_3)-2')BNA,以及(J)丙烯碳环(4'-$(CH_2)_3$-2')BNA。

[3580]



[3581] 其中Bx为核碱基部分并且R独立地为H、保护基或C_1-C_{12}烷基。

[3582] 另外的双环糖部分为本领域中已知的,例如:Singh等,Chem.Commun.,1998,4,455-456;Koshkin等,Tetrahedron,1998,54,3607-3630;Wahlestedt等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,2000,97,5633-5638;Kumar等,Bioorg.Med.Chem.Lett.,1998,8,2219-2222;Singh等,J.Org.Chem.,1998,63,10035-10039;Srivastava等,J.Am.Chem.Soc.,129(26)8362-8379(2007年7月4日);Elayadi等,Curr.Opinion Invens.Drugs,2001,2,558-561;Braasch等,Chem.Biol.,2001,8,1-7;Orum等,Curr.Opinion Mol.Ther.,

[3583] 2001,3,239-243;美国专利号7,053,207、6,268,490、6,770,748、6,794,499、7,034,133、6,525,191、6,670,461和7,399,845;WO 2004/106356、WO1994/14226、WO 2005/021570和WO 2007/134181;美国专利公布号US2004/0171570、US2007/0287831和US2008/0039618;美国专利序列号12/129,154、60/989,574、61/026,995、61/026,998、61/056,564、61/086,231、61/097,787和61/099,844;以及PCT国际申请号PCT/US2008/064591、PCT/

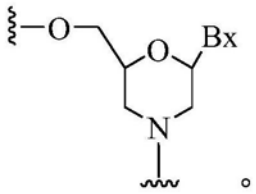
US2008/066154和PCT/US2008/068922。

[3584] 在某些实施方案中，双环糖部分和掺入所述双环糖部分的核苷通过异构构型进一步定义。例如，包含4'-2'亚甲基-氧基桥联的核苷可呈α-L构型或呈β-D构型。先前，已将α-L-亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')双环核苷掺入到显示反义活性的反义寡核苷酸中(Frieden等，Nucleic Acids Research，2003，21，6365-6372)。

[3585] 在某些实施方案中，取代的糖部分包含一个或多个非桥联糖取代基和一个或多个桥联糖取代基(例如，5'-取代的糖和4'-2'桥联的糖)。(参见，11/22/07公布的PCT国际申请WO 2007/134181，其中LNA被例如5'-甲基或5'-乙烯基取代)。

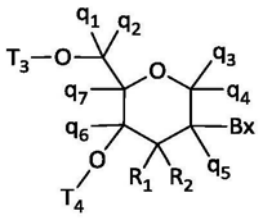
[3586] 在某些实施方案中，修饰的糖部分为糖替代物。在某些所述实施方案中，天然存在的糖的氧原子被例如硫、碳或氮原子取代。在某些所述实施方案中，所述修饰的糖部分还包含如上所述的桥联取代基和/或非桥联取代基。例如，某些糖替代物包含4'-硫原子和2'-位(参见，例如，2005年6月16日公布的已公布的美国专利申请US2005/0130923)和/或5'位上的取代。通过另外举例的方式，具有4'-2'桥联的碳环双环核苷已有所描述(参见，例如，Freier等，Nucleic Acids Research，1997，25(22)，4429-4443和Albaek等，J.Org.Chem.，2006，71，7731-7740)。

[3587] 在某些实施方案中，糖替代物包含具有除了5个原子以外的环。例如，在某些实施方案中，糖替代物包含吗啉代。吗啉代化合物及其在低聚化合物中的用途已报道于许多专利和出版的文章中(参见例如：Braasch等，Biochemistry，2002，41，4503-4510；和美国专利5，698，685；5，166，315；5，185，444和5，034，506)。如在此所使用，术语“吗啉代”意指具有以下结构的糖替代物：

[3588] 

[3589] 在某些实施方案中，可例如通过添加或改变来自以上吗啉代结构的各种取代基来修饰吗啉代。所述糖替代物在本文中称为“修饰的吗啉代”。

[3590] 对于另一个实例，在某些实施方案中，糖替代物包含六元四氢吡喃。所述四氢吡喃可被进一步修饰或取代。包含所述修饰的四氢吡喃的核苷包括但不限于己糖醇核酸(HNA)、anitol核酸(ANA)、甘露醇核酸(MNA)(参见Leumann，CJ.Bioorg.&Med.Chem.(2002)10:841-854)、氟代HNA(F-HNA)以及具有式VI的那些化合物：

[3591] 

VI

[3592] 其中独立地对于式VI的所述至少一个四氢吡喃核苷类似物中的每一个：

[3593] Bx为核碱基部分；

[3594] T_3和T_4各自独立地为将四氢吡喃核苷类似物连接至反义化合物的核苷间连接基团或T_3和T_4中的一个为将四氢吡喃核苷类似物连接至反义化合物的核苷间连接基团并且T_3和T_4中的另一个为H、羟基保护基、连接的缀合物基团或5'或3'-端基;

[3595] q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7各自独立地为H、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或取代的C_2-C_6炔基;并且

[3596] R_1和R_2中的每一个独立地选自以下:氢、卤素、取代或未取代的烷氧基、NJ_1J_2、SJ_1、N_3、$OC(=X)J_1$、$OC(=X)NJ_1J_2$、$NJ_3C(=X)NJ_1J_2$以及CN,其中X为O、S或NJ_1,并且每个J_1、J_2和J_3独立地为H或C_1-C_6烷基。

[3597] 在某些实施方案中,提供了式VI的修饰的THP核苷,其中q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7各自为H。在某些实施方案中,q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7中的至少一个不是H。在某些实施方案中,q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7中的至少一个为甲基。在某些实施方案中,提供了式VI的THP核苷,其中R_1和R_2中的一个为F。在某些实施方案中,R_1为氟代基并且R_2为H,R_1为甲氧基并且R_2为H,并且R_1为甲氧基乙氧基并且R_2为H。

[3598] 许多其它双环和三环糖替代物环系统也为本领域中已知的,其可用来修饰核苷以掺入到反义化合物中(参见,例如,综述文章:Leumann,J.C,Bioorganic&Medicinal Chemistry,2002,10,841-854)。

[3599] 还提供了修饰的组合,不限于如2'-F-5'-甲基取代的核苷(对于其它公开的5',2'-双取代核苷,参见8/21/08公布的PCT国际申请WO2008/101157)和用S替代核糖基环氧原子以及在2'-位上的进一步取代(参见2005年6月16日公布的已公布的美国专利申请US2005-0130923)或替代地双环核酸的5'-取代(参见11/22/07公布的PCT国际申请WO 2007/134181,其中4'-CH_2-O-2'双环核苷在5'位上被5'-甲基或5'-乙烯基进一步取代)。碳环双环核苷的合成和制备连同其低聚和生物化学研究也已有所描述(参见,例如,Srivastava等,J.Am.Chem.Soc.2007,129(26),8362-8379)。

[3600] 在某些实施方案中,本公开提供了包含修饰核苷的寡核苷酸。那些修饰核苷酸可包括修饰的糖、修饰的核碱基和/或修饰的键联。选择具体的修饰,使得所得到的寡核苷酸具有希望的特征。在某些实施方案中,寡核苷酸包含一个或多个RNA样核苷。在某些实施方案中,寡核苷酸包含一个或多个DNA样核苷酸。

[3601] 2.某些核碱基修饰

[3602] 在某些实施方案中,本公开的核苷包含一个或多个未修饰核碱基。在某些实施方案中,本公开的核苷包含一个或多个修饰核碱基。

[3603] 在某些实施方案中,修饰核碱基选自以下:通用碱基、疏水碱基、混杂碱基、尺寸膨胀碱基以及如本文所定义的氟化碱基。5-取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶和N-2、N-6和O-6取代的嘌呤,包括2-氨基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶;5-丙炔基胞嘧啶;5-羟甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、腺嘌呤和鸟嘌呤的6-甲基和其它烷基衍生物、腺嘌呤和鸟嘌呤的2-丙基和其它烷基衍生物、2-硫代尿嘧啶、2-硫代胸腺嘧啶和2-硫代胞嘧啶、5-卤代尿嘧啶和胞嘧啶、5-丙炔基(-C≡C-CH_3)尿嘧啶和胞嘧啶以及嘧啶碱基的其它炔基衍生物、6-偶氮尿嘧啶、胞嘧啶和胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫代尿嘧啶、8-卤代基、8-氨基、8-巯基、8-硫代烷基、8-羟基和其它8-取代的腺嘌呤和鸟嘌呤、5-卤代基具体地为5-溴、5-三氟甲基和其它5-取代的尿嘧啶和胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤和7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-

氨基-腺嘌呤、8-氮杂鸟嘌呤和8-氮杂腺嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤和7-脱氮腺嘌呤、3-脱氮鸟嘌呤和3-脱氮腺嘌呤、通用碱基、疏水碱基、混杂碱基、尺寸膨胀碱基以及如本文所定义的氟化碱基。另外的修饰核碱基包括三环嘧啶如吩噁嗪胞嘧啶([5,4-b][1,4]苯并嗪-2(3H)-酮)、吩噻嗪胞嘧啶(1H-嘧啶并[5,4-b][1,4]苯并噻嗪-2(3H)-酮);G-夹如取代的吩噁嗪胞嘧啶(例如9-(2-氨基乙氧基)-H-嘧啶并[5,4-b][1,4]苯并嗪-2(3H)-酮)、咔唑胞嘧啶(2H-嘧啶并[4,5-b]吲哚-2-酮)、吡啶并吲哚胞嘧啶(H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-酮)。修饰核碱基还可包括其中嘌呤或嘧啶碱基被其它杂环例如7-脱氮-腺嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤、2-氨基吡啶和2-吡啶酮替代的那些。另外的核碱基包括公开于美国专利号3,687,808中的那些、公开于The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering,Kroschwitz,J.I.编著,John Wiley&Sons,1990,858-859中的那些;由Englisch等,Angewandte Chemie,国际版,1991,30,613公开的那些;以及由Sanghvi,Y.S.,第15章,Antisense Research and Applications,Crooke,S.T.和Lebleu,B.编著,CRC Press,1993,273-288公开的那些。

[3604] 教导某些上述修饰核碱基以及其它修饰核碱基的制备的代表性美国专利包括但不限于U.S.3,687,808;4,845,205;5,130,302;5,134,066;5,175,273;5,367,066;5,432,272;5,457,187;5,459,255;5,484,908;5,502,177;5,525,711;5,552,540;5,587,469;5,594,121;5,596,091;5,614,617;5,645,985;5,681,941;5,750,692;5,763,588;5,830,653和6,005,096,某些所述美国专利与本申请共有,并且所述美国专利中的每一个均以引用的方式整体并入本文。

[3605] 3.某些核苷间键联

[3606] 在某些实施方案中,本公开提供了包含连接核苷的寡核苷酸。在所述实施方案中,核苷可使用任何核苷间键联连接在一起。通过磷原子的存在或不存在来定义两大类核苷间连接基团。代表性含磷核苷间键联包括但不限于磷酸二酯(PO)、磷酸三酯、甲基膦酸酯、氨基磷酸酯以及硫代磷酸酯(PS)。代表性的不含磷的核苷间连接基团包括但不限于亚甲基甲基亚氨基(-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-)、硫二酯(-O-C(O)-S-)、氨基甲硫羰酸酯(-O-C(O)(NH)-S-);硅氧烷(-O-Si(H)$_2$-O-);以及N,N'-二甲基肼(-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-)。与天然磷酸二酯键联相比,修饰的键联可用来改变(通常为增加)寡核苷酸的核酸酶抗性。在某些实施方案中,具有手性原子的核苷间键联可制备为外消旋混合物或制备为单独的对映异构体。代表性手性键联包括但不限于烷基膦酸酯和硫代磷酸酯。制备含磷和不含磷核苷间键联的方法是本领域技术人员熟知的。

[3607] 本文描述的寡核苷酸含有一个或多个不对称中心并且因此产生对映异构体、非对映异构体和可根据绝对立体化学定义为(R)或(S)、□或□如对于糖端基异构体或定义为(D)或(L)如对于氨基酸等的其它立体异构构型。在本文提供的反义化合物中包括所有所述可能的异构体以及其外消旋形式和光学纯形式。

[3608] 中性核苷间键联包括但不限于磷酸三酯、甲基膦酸酯、MMI(3'-CH_2-N(CH_3)-O-5')、酰胺-3(3'-CH_2-C(=O)-N(H)-5')、酰胺-4(3'-CH_2-N(H)-C(=O)-5')、甲乙缩醛(3'-O-CH_2-O-5')以及硫代甲乙缩醛(3'-S-CH_2-O-5')。另外的中性核苷间键联包括包含硅氧烷(二烷基硅氧烷)、羧酸酯、羧酰胺、硫化物、磺酸酯以及酰胺的非离子键联(参见例如:Carbohydrate Modifications in Antisense Research;Y.S.Sanghvi和P.D.Cook编著,

ACS座谈会系列580;第3和4章,40-65)。另外的中性核苷间键联包括包含混合的N、O、S和CH_2组成部分的非离子键联。

[3609] 4.某些基序

[3610] 在某些实施方案中,反义寡核苷酸包含一个或多个修饰核苷(例如,包含修饰的糖和/或修饰的核碱基的核苷)和/或一个或多个修饰的核苷间键联。寡核苷酸上的所述修饰的模式在本文中称为基序。在某些实施方案中,糖、核碱基和键联基序彼此独立。

[3611] a.某些糖基序

[3612] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含以限定的模式或糖修饰基序沿着寡核苷酸或其区域布置的一种或多种类型的修饰的糖部分和/或天然存在的糖部分。所述基序可包括本文讨论的任何糖修饰和/或其它已知的糖修饰。

[3613] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含具有缺口聚物糖基序的区域或由所述区域组成,所述缺口聚物糖基序包含两个外部区域或"翼"以及中心或内部区域或"缺口"。缺口聚物糖基序的三个区域(5'-翼、缺口和3'-翼)形成连续的核苷序列,其中每个翼的核苷的至少一些糖部分不同于缺口的核苷的至少一些糖部分。确切来说,每个翼的核苷的至少最接近缺口的糖部分(5'-翼的最3'核苷和3'-翼的最5'核苷)不同于邻近缺口核苷的糖部分,从而限定了翼与缺口之间的边界。在某些实施方案中,缺口内的糖部分彼此相同。在某些实施方案中,缺口包括一个或多个核苷,所述核苷具有不同于缺口的一个或多个其它核苷的糖部分的糖部分。在某些实施方案中,两翼的糖基序彼此相同(对称的糖缺口聚物)。在某些实施方案中,5'-翼的糖基序不同于3'-翼的糖基序(不对称的糖缺口聚物)。

[3614] i.某些5'-翼

[3615] 在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由1至8个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由1至7个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由1至6个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由1至5个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由2至5个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由3至5个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由4或5个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由1至4个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由1至3个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由1或2个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由2至4个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由2或3个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由3或4个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由1个核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由2个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由3个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由4个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由5个连接核苷组成。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼由6个连接核苷组成。

[3616] 在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼包含至少一个双环核苷。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼包含至少两个双环核苷。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼包含至少三个双环核苷。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼包含至少四个双环核苷。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼包含至少一个约束乙基核苷。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼包含至少一个LNA核苷。在某些实施方案中,缺口聚物的5'-翼的每个核苷均为双环核

苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼的每个核苷均为约束乙基核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼的每个核苷均为LNA核苷。

[3617] 在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个非双环修饰核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个2’-取代的核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个2’-MOE核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个2’-OMe核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼的每个核苷均为非双环修饰核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼的每个核苷均为2’-取代的核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼的每个核苷均为2’-MOE核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼的每个核苷均为2’-OMe核苷。

[3618] 在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼的每个核苷均为2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个核糖核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼的每个核苷均为核糖核苷。在某些实施方案中，5’-翼的核苷中的一个、多于一个、或每一个为RNA样核苷。

[3619] 在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个双环核苷和至少一个非双环修饰核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个双环核苷和至少一个2’-取代的核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个双环核苷和至少一个2’-MOE核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个双环核苷和至少一个2’-OMe核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个双环核苷和至少一个2’-脱氧核苷。

[3620] 在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个约束乙基核苷和至少一个非双环修饰核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个约束乙基核苷和至少一个2’-取代的核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个约束乙基核苷和至少一个2’-MOE核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个约束乙基核苷和至少一个2’-OMe核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的5’-翼包含至少一个约束乙基核苷和至少一个2’-脱氧核苷。

[3621] ii.某些3’-翼

[3622] 在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由1至8个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由1至7个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由1至6个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由1至5个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由2至5个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由3至5个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由4或5个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由1至4个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由1至3个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由1或2个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由2至4个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由2或3个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由3或4个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由1个核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由2个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由3个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由4个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由5个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼由6个连接核苷组成。

[3623] 在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个双环核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个约束乙基核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个LNA核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼的每个核苷均为双环核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼的每个核苷均为约束乙基核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼的每个核苷均为LNA核苷。

[3624] 在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个非双环修饰核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少两个非双环修饰核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少三个非双环修饰核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少四个非双环修饰核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个2’-取代的核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个2’-MOE核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个2’-OMe核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼的每个核苷均为非双环修饰核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼的每个核苷均为2’-取代的核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼的每个核苷均为2’-MOE核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼的每个核苷均为2’-OMe核苷。

[3625] 在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼的每个核苷均为2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个核糖核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼的每个核苷均为核糖核苷。在某些实施方案中，5’-翼的核苷中的一个、多于一个、或每一个为RNA样核苷。

[3626] 在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个双环核苷和至少一个非双环修饰核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个双环核苷和至少一个2’-取代的核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个双环核苷和至少一个2’-MOE核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个双环核苷和至少一个2’-OMe核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个双环核苷和至少一个2’-脱氧核苷。

[3627] 在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个约束乙基核苷和至少一个非双环修饰核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个约束乙基核苷和至少一个2’-取代的核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个约束乙基核苷和至少一个2’-MOE核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个约束乙基核苷和至少一个2’-OMe核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个约束乙基核苷和至少一个2’-脱氧核苷。

[3628] 在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个LNA核苷和至少一个非双环修饰核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个LNA核苷和至少一个2’-取代的核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个LNA核苷和至少一个2’-MOE核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个LNA核苷和至少一个2’-OMe核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个LNA核苷和至少一个2’-脱氧核苷。

[3629] 在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个双环核苷、至少一个非双环修饰核苷以及至少一个2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个约束乙基核苷、至少一个非双环修饰核苷以及至少一个2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个LNA核苷、至少一个非双环修饰核苷以及至少一个2’-脱氧核苷。

[3630] 在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个双环核苷、至少一个2’-取代的核苷以及至少一个2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个约束乙基核苷、至少一个2’-取代的核苷以及至少一个2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个LNA核苷、至少一个2’-取代的核苷以及至少一个2’-脱氧核苷。

[3631] 在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个双环核苷、至少一个2’-MOE核苷以及至少一个2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个约束乙基核苷、至少一个2’-MOE核苷以及至少一个2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个LNA核苷、至少一个2’-MOE核苷以及至少一个2’-脱氧核苷。

[3632] 在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个双环核苷、至少一个2’-OMe核苷以及至少一个2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个约束乙基核苷、至少一个2’-OMe核苷以及至少一个2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的3’-翼包含至少一个LNA核苷、至少一个2’-OMe核苷以及至少一个2’-脱氧核苷。

[3633] iii.某些中心区(缺口)

[3634] 在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由6至20个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由6至15个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由6至12个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由6至10个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由6至9个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由6至8个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由6或7个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由7至10个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由7至9个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由7或8个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由8至10个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由8或9个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由6个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由7个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由8个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由9个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由10个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由11个连接核苷组成。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口由12个连接核苷组成。

[3635] 在某些实施方案中，缺口聚物的缺口的每个核苷均为2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口包含一个或多个修饰核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口的每个核苷均为2’-脱氧核苷或为“DNA样”的修饰核苷。在所述实施方案中，“DNA样”意指核苷具有与DNA类似的特征，使得包含缺口聚物和RNA分子的双链体能够激活RNA酶H。例如，在某些条件下，2’-(ara)-F已显示支持RNA酶H激活，并且因此为DNA样的。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口的一个或多个核苷不为2’-脱氧核苷并且不为DNA样的。在某些所述实施方案中，尽管如此，缺口聚物仍然支持RNA酶H激活(例如，凭借非DNA核苷的数目或位置)。

[3636] 在某些实施方案中，缺口包含被一个或多个修饰核苷中断的未修饰的2’-脱氧核苷的链段(stretch)，从而产生三个子区(两个具有一个或多个2’-脱氧核苷的链段和一个具有一个或多个中断的修饰核苷的链段)。在某些实施方案中，未修饰的2’-脱氧核苷的链段不长于5、6或7个核苷。在某些实施方案中，通过使用短缺口区来实现所述短链段。在某些实施方案中，通过中断较长的缺口区来实现短链段。

[3637] 在某些实施方案中，缺口包含一个或多个修饰核苷。在某些实施方案中，缺口包含

选自以下的一个或多个修饰核苷：cEt、FHNA、LNA和2-硫代-胸苷。在某些实施方案中，缺口包含一个修饰核苷。在某些实施方案中，缺口包含选自以下的5'-取代的糖部分：5'-Me和5'-(R)-Me。在某些实施方案中，缺口包含两个修饰核苷。在某些实施方案中，缺口包含三个修饰核苷。在某些实施方案中，缺口包含四个修饰核苷。在某些实施方案中，缺口包含两个或更多个修饰核苷并且每个修饰核苷是相同的。在某些实施方案中，缺口包含两个或更多个修饰核苷并且每个修饰核苷是不同的。

[3638] 在某些实施方案中，缺口包含一个或多个修饰的键联。在某些实施方案中，缺口包含一个或多个甲基膦酸酯键联。在某些实施方案中，缺口包含两个或更多个修饰的键联。在某些实施方案中，缺口包含一个或多个修饰的键联和一个或多个修饰的核苷。在某些实施方案中，缺口包含一个修饰的键联和一个修饰的核苷。在某些实施方案中，缺口包含两个修饰的键联和两个或更多个修饰的核苷。

[3639] b.某些核苷间键联基序

[3640] 在某些实施方案中，寡核苷酸包含以限定的模式或修饰的核苷间键联基序沿着寡核苷酸或其区域布置的修饰的核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含具有交替的核苷间键联基序的区域。在某些实施方案中，本公开的寡核苷酸包含具有统一修饰的核苷间键联的区域。在某些所述实施方案中，寡核苷酸包含通过硫代磷酸酯核苷间键联统一连接的区域。在某些实施方案中，寡核苷酸通过硫代磷酸酯核苷间键联统一连接。在某些实施方案中，寡核苷酸的每个核苷间键联选自磷酸二酯和硫代磷酸酯。在某些实施方案中，寡核苷酸的每个核苷间键联选自磷酸二酯和硫代磷酸酯并且至少一个核苷间键联为硫代磷酸酯。

[3641] 在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少6个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少7个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少8个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少9个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少10个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少11个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少12个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少13个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少14个硫代磷酸酯核苷间键联。

[3642] 在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个具有至少6个连续的硫代磷酸酯核苷间键联的嵌段。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个具有至少7个连续的硫代磷酸酯核苷间键联的嵌段。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个具有至少8个连续的硫代磷酸酯核苷间键联的嵌段。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个具有至少9个连续的硫代磷酸酯核苷间键联的嵌段。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个具有至少10个连续的硫代磷酸酯核苷间键联的嵌段。在某些实施方案中，寡核苷酸至少包含具有至少一种12个连续的硫代磷酸酯核苷间键联的嵌段。在某些所述实施方案中，至少一个所述嵌段位于寡核苷酸的3'末端。在某些所述实施方案中，至少一个所述嵌段位于寡核苷酸的3'末端的3个核苷内。在某些实施方案中，寡核苷酸包含少于15个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含少于14个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含少于13个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含少于12个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含少于11个硫代磷酸酯核苷间键联。在某

些实施方案中，寡核苷酸包含少于10个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含少于9个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含少于8个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含少于7个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含少于6个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含少于5个硫代磷酸酯核苷间键联。

[3643] c.某些核碱基修饰基序

[3644] 在某些实施方案中，寡核苷酸包含对以限定的模式或核碱基修饰基序沿着寡核苷酸或其区域布置的核碱基的化学修饰。在某些所述实施方案中，核碱基修饰以有缺口的基序布置。在某些实施方案中，核碱基修饰以交替基序布置。在某些实施方案中，每个核碱基均为修饰的。在某些实施方案中，没有一个核碱基为化学修饰的。

[3645] 在某些实施方案中，寡核苷酸包含修饰核碱基的嵌段。在某些所述实施方案中，嵌段处于寡核苷酸的3'-末端。在某些实施方案中，嵌段在寡核苷酸的3'-末端的3个核苷酸内。在某些所述实施方案中，嵌段处于寡核苷酸的5'-末端。在某些实施方案中，嵌段在寡核苷酸的5'-末端的3个核苷酸内。

[3646] 在某些实施方案中，核碱基修饰随寡核苷酸的具体位置上的天然碱基变化。例如，在某些实施方案中，寡核苷酸中的每个嘌呤或每个嘧啶均为修饰的。在某些实施方案中，每个腺嘌呤均为修饰的。在某些实施方案中，每个鸟嘌呤均为修饰的。在某些实施方案中，每个胸腺嘧啶均为修饰的。在某些实施方案中，每个胞嘧啶均为修饰的。在某些实施方案中，每个尿嘧啶均为修饰的。

[3647] 在某些实施方案中，寡核苷酸中的一些、所有或没有一个胞嘧啶部分为5-甲基胞嘧啶部分。在本文中，5-甲基胞嘧啶不为“修饰核碱基”。因此，除非另外指出，否则未修饰的核碱基包括具有5-甲基的胞嘧啶残基和缺乏5甲基的那些胞嘧啶残基。在某些实施方案中，指定了所有或一些胞嘧啶核碱基的甲基化状态。

[3648] 在某些实施方案中，对核碱基的化学修饰包括将某些缀合物基团连接至核碱基。在某些实施方案中，寡核苷酸中的每个嘌呤或每个嘧啶可任选地被修饰以包含缀合物基团。

[3649] d.某些总长度

[3650] 在某些实施方案中，本公开提供了具有各种长度范围中的任何一个的寡核苷酸。在某些实施方案中，寡核苷酸由X至Y个连接核苷组成，其中X表示范围内的最小核苷数并且Y表示范围内的最大核苷数。在某些所述实施方案中，X和Y各自独立地选自：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和50；前提是X≤Y。例如，在某些实施方案中，寡核苷酸可由8至9、8至10、8至11、8至12、8至13、8至14、8至15、8至16、8至17、8至18、8至19、8至20、8至21、8至22、8至23、8至24、8至25、8至26、8至27、8至28、8至29、8至30、9至10、9至11、9至12、9至13、9至14、9至15、9至16、9至17、9至18、9至19、9至20、9至21、9至22、9至23、9至24、9至25、9至26、9至27、9至28、9至29、9至30、10至11、10至12、10至13、10至14、10至15、10至16、10至17、10至18、10至19、10至20、10至21、10至22、10至23、10至24、10至25、10至26、10至27、10至28、10至29、10至30、11至12、11至13、11至14、11至15、11至16、11至17、11至18、11至19、11至20、11至21、11至22、11至23、11至24、11至25、11至26、11至27、11至28、11至29、11至

30、12至13、12至14、12至15、12至16、12至17、12至18、12至19、12至20、12至21、12至22、12至23、12至24、12至25、12至26、12至27、12至28、12至29、12至30、13至14、13至15、13至16、13至17、13至18、13至19、13至20、13至21、13至22、13至23、13至24、13至25、13至26、13至27、13至28、13至29、13至30、14至15、14至16、14至17、14至18、14至19、14至20、14至21、14至22、14至23、14至24、14至25、14至26、14至27、14至28、14至29、14至30、15至16、15至17、15至18、15至19、15至20、15至21、15至22、15至23、15至24、15至25、15至26、15至27、15至28、15至29、15至30、16至17、16至18、16至19、16至20、16至21、16至22、16至23、16至24、16至25、16至26、16至27、16至28、16至29、16至30、17至18、17至19、17至20、17至21、17至22、17至23、17至24、17至25、17至26、17至27、17至28、17至29、17至30、18至19、18至20、18至21、18至22、18至23、18至24、18至25、18至26、18至27、18至28、18至29、18至30、19至20、19至21、19至22、19至23、19至24、19至25、19至26、19至29、19至28、19至29、19至30、20至21、20至22、20至23、20至24、20至25、20至26、20至27、20至28、20至29、20至30、21至22、21至23、21至24、21至25、21至26、21至27、21至28、21至29、21至30、22至23、22至24、22至25、22至26、22至27、22至28、22至29、22至30、23至24、23至25、23至26、23至27、23至28、23至29、23至30、24至25、24至26、24至27、24至28、24至29、24至30、25至26、25至27、25至28、25至29、25至30、26至27、26至28、26至29、26至30、27至28、27至29、27至30、28至29、28至30或29至30个连接核苷组成。在其中化合物的寡核苷酸的核苷数限制至一定范围或具体数字的实施方案中，化合物仍然还可包含另外的其它取代基。例如，包含8-30个核苷的寡核苷酸不包括具有31个核苷的寡核苷酸，但是，除非另外指出，否则这样的寡核苷酸还可包含例如一个或多个缀合物基团、端基或其它取代基。

[3651] 另外，在通过总长度范围和通过具有指定长度的区域来描述寡核苷酸时并且在区域的指定长度的总和小于总长度范围的上限时，寡核苷酸可具有超出指定区域的那些核苷的另外的核苷，前提是核苷的总数不超过总长度范围的上限。

[3652] 5.某些反义寡核苷酸化学基序

[3653] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸的化学结构特征通过其糖基序、核苷间键联基序、核碱基修饰基序和总长度来表征。在某些实施方案中，所述参数各自彼此独立。因此，具有缺口聚物糖基序的寡核苷酸的每个核苷间键联均可为修饰或未修饰的并且可或可不遵循糖修饰的缺口聚物修饰模式。因此，糖-缺口聚物的翼区内的核苷间键联可为彼此相同或不同的，并且可与缺口区的核苷间键联相同或不同。同样，所述糖-缺口聚物寡核苷酸可包含一个或多个独立于糖修饰的缺口聚物模式的修饰核碱基。本领域技术人员将了解，可将所述基序组合以产生各种寡核苷酸。

[3654] 在某些实施方案中，核苷间键联和核苷修饰的选择彼此之间不是独立的。

[3655] i.某些序列和靶标

[3656] 在某些实施方案中，本发明提供了具有与靶核酸互补的序列的反义寡核苷酸。所述反义化合物能够与靶核酸杂交，产生至少一种反义活性。在某些实施方案中，反义化合物与一种或多种靶核酸特异性杂交。在某些实施方案中，特异性杂交的反义化合物具有核碱基序列，所述核碱基序列包含与靶核酸具有足够互补性以允许杂交和产生反义活性并且与任何非靶标具有不足够的互补性以便在希望特异性杂交的条件下(例如，在用于体内或治疗用途的生理条件下，和在体外测定的情况下进行测定的条件下)避免或减少与非靶核酸序列的非特异性杂交的区域。在某些实施方案中，寡核苷酸在靶标与非靶标之间为选择性

的，即使靶标和非靶标均包含靶序列。在所述实施方案中，选择性可由与另一种核酸分子相比一种核酸分子的靶区域的相对可接近性造成。

[3657] 在某些实施方案中，本公开提供了包含寡核苷酸的反义化合物，所述寡核苷酸在寡核苷酸的整个长度上与靶核酸完全互补。在某些实施方案中，寡核苷酸与靶核酸99％互补。在某些实施方案中，寡核苷酸与靶核酸95％互补。在某些实施方案中，所述寡核苷酸与靶核酸90％互补。

[3658] 在某些实施方案中，所述寡核苷酸与靶核酸85％互补。在某些实施方案中，所述寡核苷酸与靶核酸80％互补。在某些实施方案中，反义化合物包含与靶核酸完全互补并且在寡核苷酸的整个长度上与靶核酸至少80％互补的区域。在某些所述实施方案中，具有完全互补性的区域的长度为6至14个核碱基。

[3659] 在某些实施方案中，寡核苷酸包含杂交区和末端区。在某些所述实施方案中，杂交区由12-30个连接核苷组成并且与靶核酸完全互补。在某些实施方案中，相对于靶核酸，杂交区包括一个错配。在某些实施方案中，相对于靶核酸，杂交区包括两个错配。在某些实施方案中，相对于靶核酸，杂交区包括三个错配。在某些实施方案中，末端区由1-4个末端核苷组成。在某些实施方案中，末端核苷处于3’末端。在某些实施方案中，一个或多个末端核苷不与靶核酸互补。

[3660] 反义机制包括涉及寡核苷酸与靶核酸的杂交的任何机制，其中杂交产生生物作用。在某些实施方案中，所述杂交导致靶核酸降解或占位并伴有细胞机器的抑制或刺激，涉及例如靶核酸的翻译、转录或剪接。

[3661] 涉及靶RNA的降解的一种类型的反义机制为RNA酶H介导的反义。RNA酶H为裂解RNA:DNA双链体的RNA链的细胞核酸内切酶。本领域已知“DNA样”的单链反义化合物在哺乳动物细胞中引发RNA酶H活性。因此，RNA酶H的激活导致RNA靶标的裂解，从而极大地增强了基因表达的DNA样寡核苷酸介导的抑制的效率。

[3662] 在某些实施方案中，缀合物基团包含可裂解部分。在某些实施方案中，缀合物基团包含一个或多个可裂解键。在某些实施方案中，缀合物基团包含接头。在某些实施方案中，接头包含蛋白质结合部分。在某些实施方案中，缀合物基团包含细胞靶向部分(也称为细胞靶向基团)。在某些实施方案中，细胞靶向部分包含支链基团。在某些实施方案中，细胞靶向部分包含一个或多个系链。在某些实施方案中，细胞靶向部分包含碳水化合物或碳水化合物聚簇。

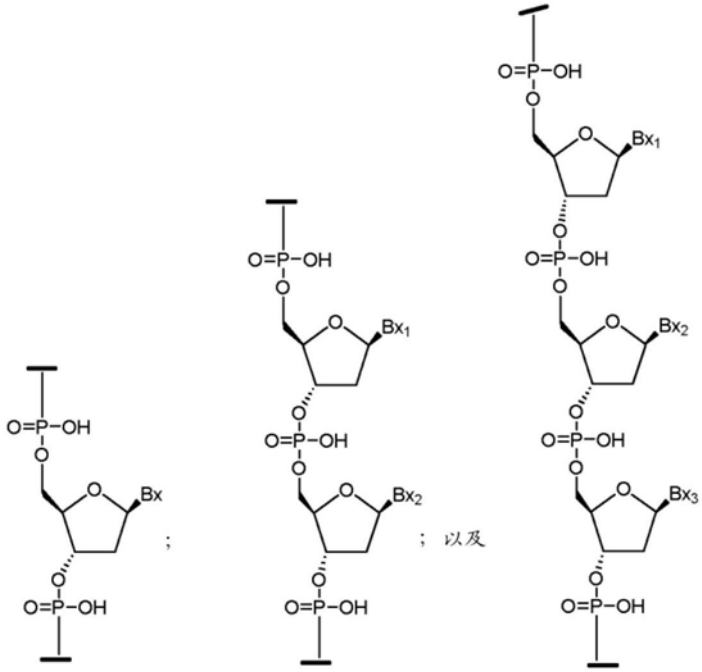
[3663] ii.某些可裂解部分

[3664] 在某些实施方案中，可裂解部分为可裂解键。在某些实施方案中，可裂解部分包含可裂解键。在某些实施方案中，缀合物基团包含可裂解部分。在某些所述实施方案中，可裂解部分连接至反义寡核苷酸。在某些所述实施方案中，可裂解部分直接连接至细胞靶向部分。在某些所述实施方案中，可裂解部分连接至缀合物接头。在某些实施方案中，可裂解部分包含磷酸酯或磷酸二酯。在某些实施方案中，可裂解部分为可裂解核苷或核苷类似物。在某些实施方案中，核苷或核苷类似物包含选自以下的任选保护的杂环碱基:嘌呤、取代的嘌呤、嘧啶或取代的嘧啶。在某些实施方案中，可裂解部分为包含选自以下的任何保护的杂环碱基的核苷:尿嘧啶、胸腺嘧啶、胞嘧啶、4-N-苯甲酰基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、4-N-苯甲酰基-5-甲基胞嘧啶、腺嘌呤、6-N-苯甲酰基腺嘌呤、鸟嘌呤以及2-N-异丁酰基鸟嘌呤。在某些

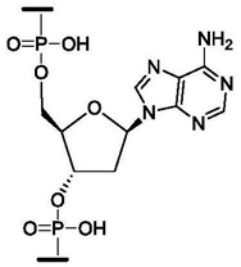
实施方案中，可裂解部分为2’-脱氧核苷，所述2’-脱氧核苷通过磷酸二酯键联连接至反义寡核苷酸的3’位并且通过磷酸二酯或硫代磷酸酯键联连接至接头。在某些实施方案中，可裂解部分为2’-脱氧腺苷，所述2’-脱氧腺苷通过磷酸二酯键联连接至反义寡核苷酸的3’位并且通过磷酸二酯或硫代磷酸酯键联连接至接头。在某些实施方案中，可裂解部分为2’-脱氧腺苷，所述2’-脱氧腺苷通过磷酸二酯键联连接至反义寡核苷酸的3’位并且通过磷酸二酯键联连接至接头。

[3665] 在某些实施方案中，可裂解部分连接至反义寡核苷酸的3’位。在某些实施方案中，可裂解部分连接至反义寡核苷酸的5’位。在某些实施方案中，可裂解部分连接至反义寡核苷酸的2’位。在某些实施方案中，可裂解部分通过磷酸二酯键联连接至反义寡核苷酸。在某些实施方案中，可裂解部分通过磷酸二酯或硫代磷酸酯键联连接至接头。在某些实施方案中，可裂解部分通过磷酸二酯键联连接至接头。在某些实施方案中，缀合物基团不包括可裂解部分。

[3666] 在某些实施方案中，在将复合物施用至动物之后，仅在被靶细胞内化之后，可裂解部分才被裂解。在细胞内部，可裂解部分裂解，从而释放活性反义寡核苷酸。虽然不希望受理论的束缚，但是据信可裂解部分在细胞内被一种或多种核酸酶裂解。在某些实施方案中，一种或多种核酸酶裂解可裂解部分与接头之间的磷酸二酯键联。在某些实施方案中，可裂解部分具有选自以下的结构：

[3667] 

[3668] 其中Bx、Bx_1、Bx_2和Bx_3中的每一个独立地为杂环碱基部分。在某些实施方案中，可裂解部分具有选自以下的结构：

[3669] 

[3670] iii.某些接头

[3671] 在某些实施方案中，缀合物基团包含接头。在某些所述实施方案中，接头共价结合至可裂解部分。在某些所述实施方案中，接头共价结合至反义寡核苷酸。在某些实施方案中，接头共价结合至细胞靶向部分。在某些实施方案中，接头还包含对固体载体的共价连接。在某些实施方案中，接头还包含对蛋白质结合部分的共价连接。在某些实施方案中，接头还包含对固体载体的共价连接并且还包含对蛋白质结合部分的共价连接。在某些实施方案中，接头包括多个用于连接束缚配体(tethered ligand)的位置。在某些实施方案中，接头包括多个用于连接束缚配体的位置并且不连接至支链基团。在某些实施方案中，接头还包含一个或多个可裂解键。在某些实施方案中，缀合物基团不包括接头。

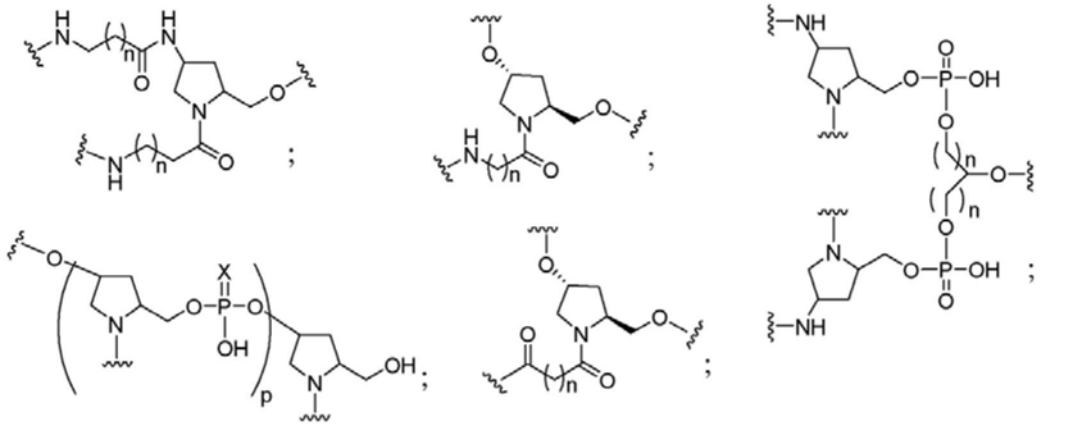
[3672] 在某些实施方案中，接头包括至少线性基团，所述线性基团包含选自以下的基团：烷基、酰胺、二硫化物、聚乙二醇、醚、硫醚(-S-)和羟氨基(-O-N(H)-)。在某些实施方案中，线性基团包含选自以下的基团：烷基、酰胺和醚基团。在某些实施方案中，线性基团包含选自烷基和醚基团的基团。在某些实施方案中，线性基团包含至少一个磷连接基团。在某些实施方案中，线性基团包含至少一个磷酸二酯基团。在某些实施方案中，线性基团包括至少一个中性连接基团。在某些实施方案中，线性基团共价连接至细胞靶向部分和可裂解部分。在某些实施方案中，线性基团共价连接至细胞靶向部分和反义寡核苷酸。在某些实施方案中，线性基团共价连接至细胞靶向部分、可裂解部分和固体载体。在某些实施方案中，线性基团共价连接至细胞靶向部分、可裂解部分、固体载体和蛋白质结合部分。在某些实施方案中，线性基团包括一个或多个可裂解键。

[3673] 在某些实施方案中，接头包括共价连接至支架基团的线性基团。在某些实施方案中，支架包括支链脂肪族基团，所述支链脂肪族基团包含选自以下的基团：烷基、酰胺、二硫化物、聚乙二醇、醚、硫醚和羟氨基。在某些实施方案中，支架包括支链脂肪族基团，所述支链脂肪族基团包含选自以下的基团：烷基、酰胺和醚基团。在某些实施方案中，支架包括至少一个单环系统或多环系统。在某些实施方案中，支架包括至少两个单环系统或多环系统。在某些实施方案中，线性基团共价连接至支架基团并且支架基团共价连接至可裂解部分和接头。在某些实施方案中，线性基团共价连接至支架基团并且支架基团共价连接至可裂解部分、接头和固体载体。在某些实施方案中，线性基团共价连接至支架基团并且支架基团共价连接至可裂解部分、接头和蛋白质结合部分。在某些实施方案中，线性基团共价连接至支架基团并且支架基团共价连接至可裂解部分、接头、蛋白质结合部分和固体载体。在某些实施方案中，支架基团包括一个或多个可裂解键。

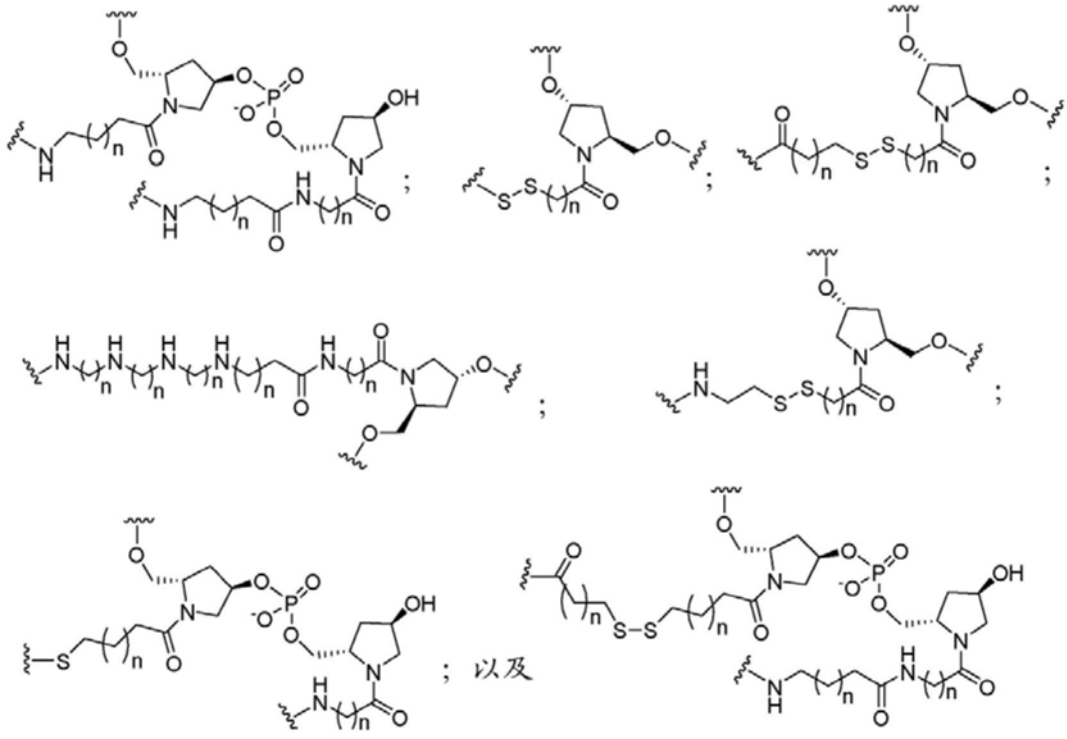
[3674] 在某些实施方案中，接头包括蛋白质结合部分。在某些实施方案中，蛋白质结合部分为脂质，例如像包括但不限于：胆固醇、胆酸、金刚烷乙酸、1-芘丁酸、二氢睾酮、1,3-二-O(十六烷基)甘油、香叶基氧基己基、十六烷基甘油、冰片、甲醇、1,3-丙二醇、十七烷基、棕榈

酸、肉豆蔻酸、03-(油酰基)石胆酸、03-(油酰基)胆烯酸、二甲氧基三苯甲基或吩噁嗪)、维生素(例如,叶酸、维生素A、维生素E、生物素、吡哆醛)、肽、碳水化合物(例如,单糖、二糖、三糖、四糖、寡糖、多糖)、溶内体组分、类固醇(例如,熊果醇、龙舌兰皂苷配基、薯蓣皂苷配基)、萜烯(例如,三萜烯,例如萨洒皂草配基、无羁萜、表无羁萜醇衍生的石胆酸)或阳离子脂质。在某些实施方案中,蛋白质结合部分为C16至C22长链饱和或不饱和的脂肪酸、胆固醇、胆酸、维生素E、金刚烷或1-五氟丙基。

[3675] 在某些实施方案中,接头具有选自以下的结构:

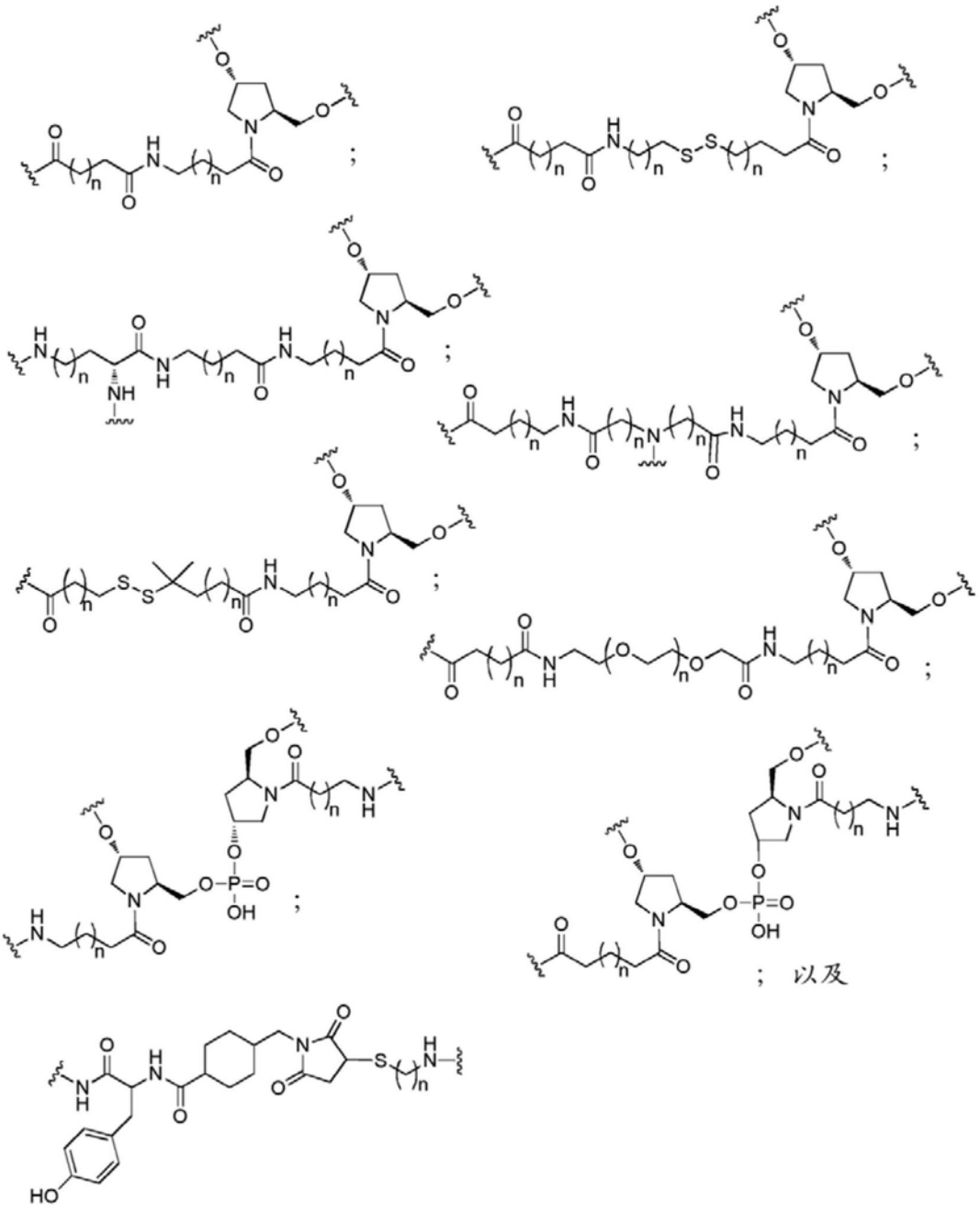


[3676]



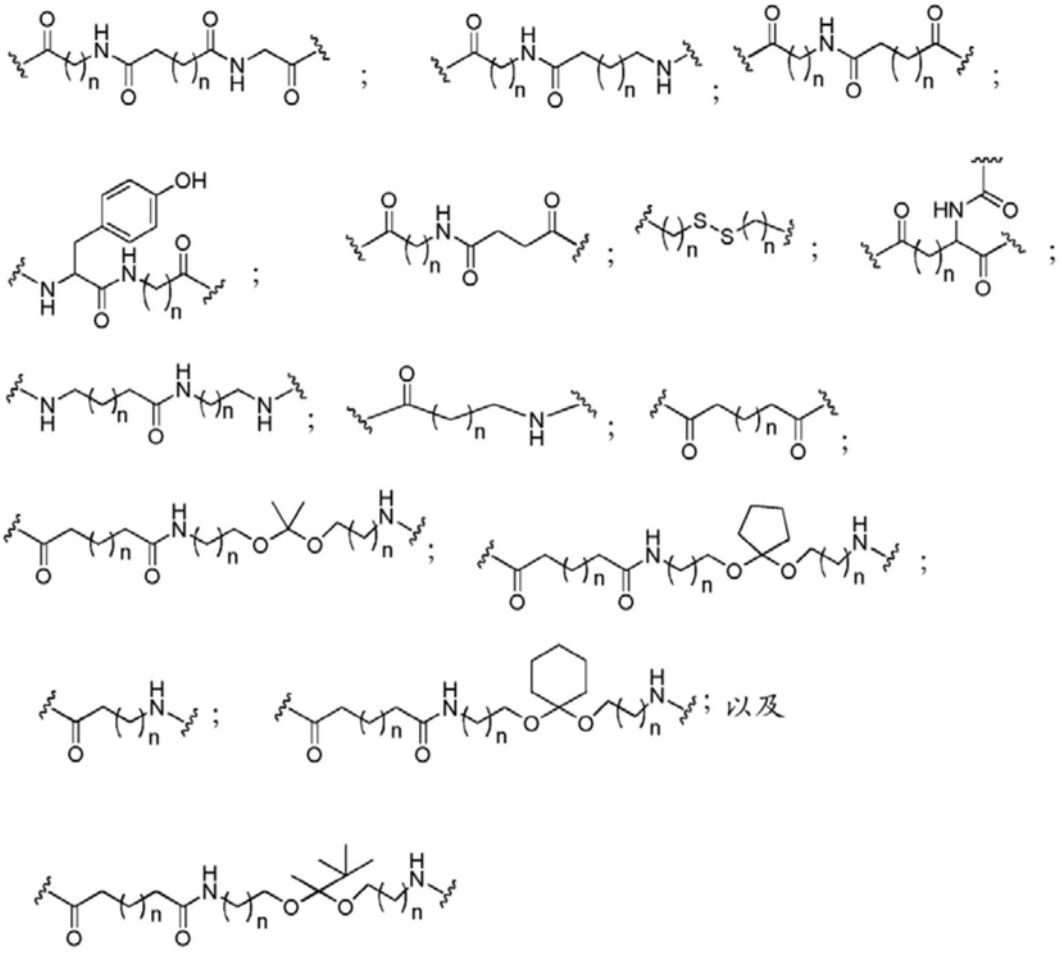
[3677] 其中每个n独立地为1至20;并且p为1至6。

[3678] 在某些实施方案中,接头具有选自以下的结构:

[3679] 

[3680] 其中每个n独立地为1至20。

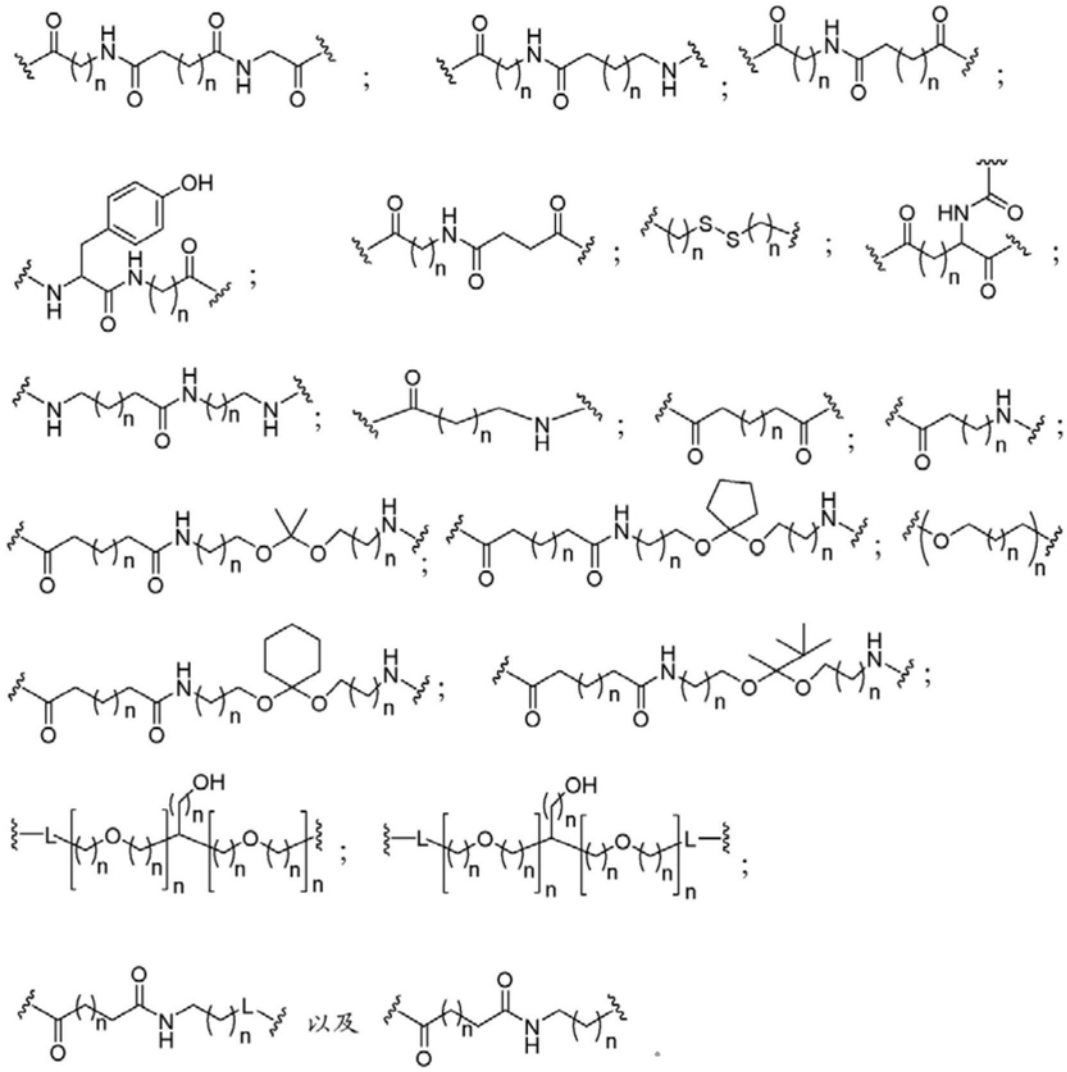
[3681] 在某些实施方案中，接头具有选自以下的结构：



[3682]

[3683] 其中n为1至20。

[3684] 在某些实施方案中,接头具有选自以下的结构:



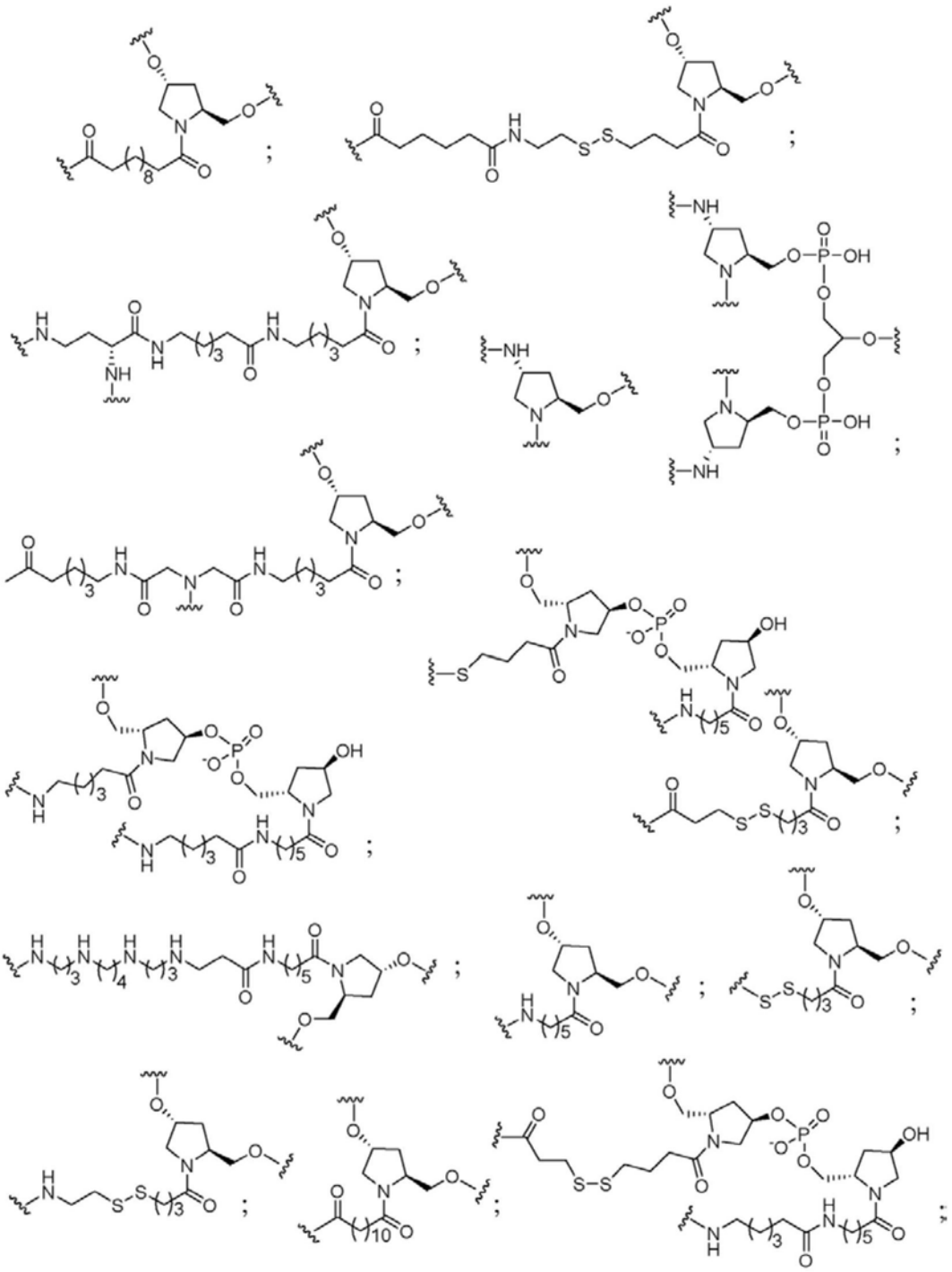
[3685]

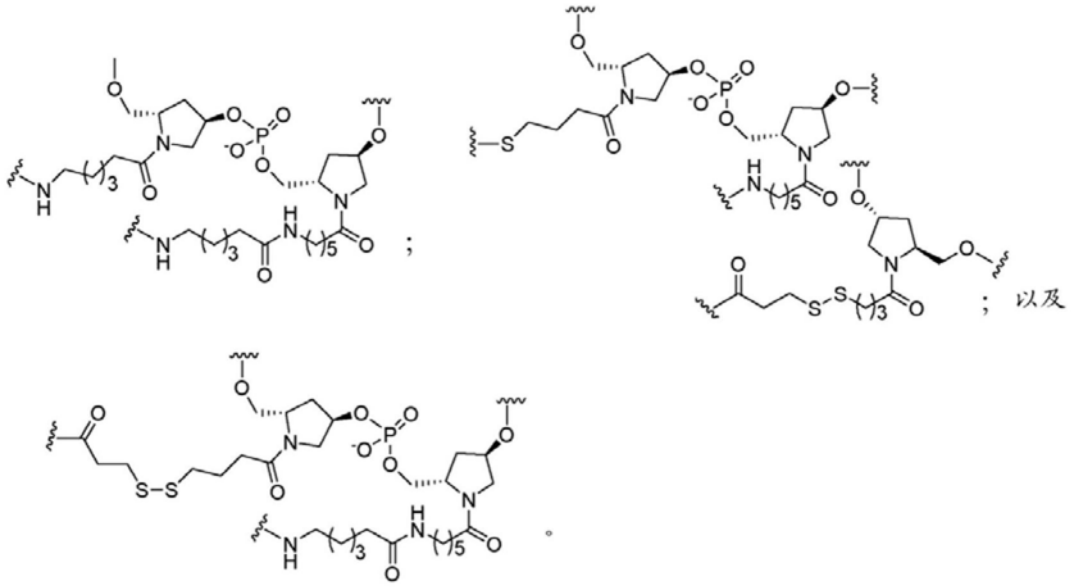
[3686] 其中每个L独立地为磷连接基团或中性连接基团;并且

[3687] 每个n独立地为1至20。

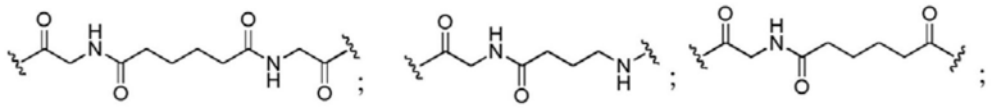
[3688] 在某些实施方案中,接头具有选自以下的结构:

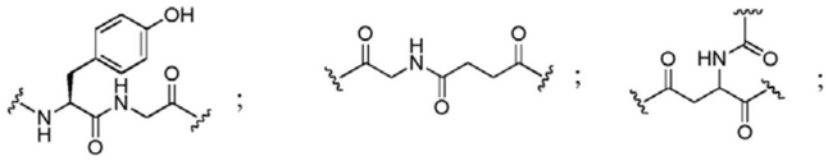
[3689]

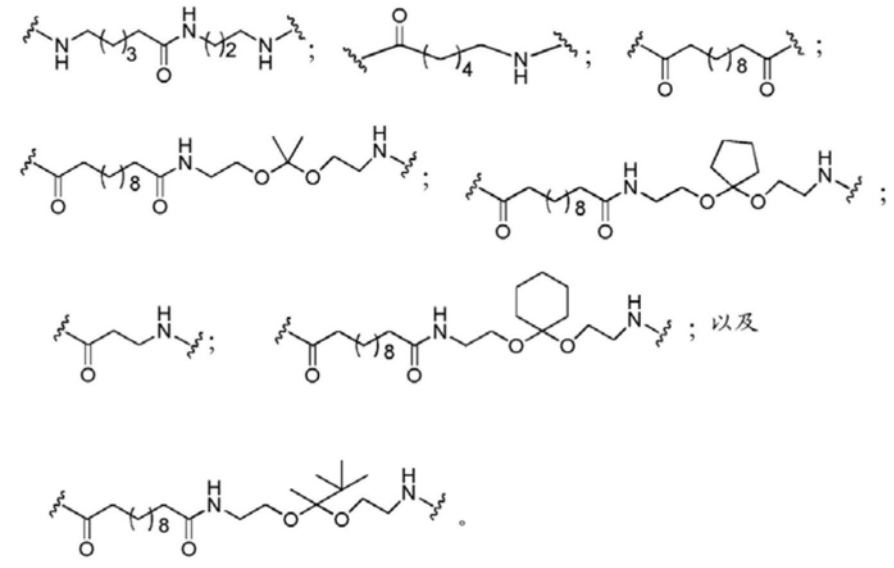


[3690] 

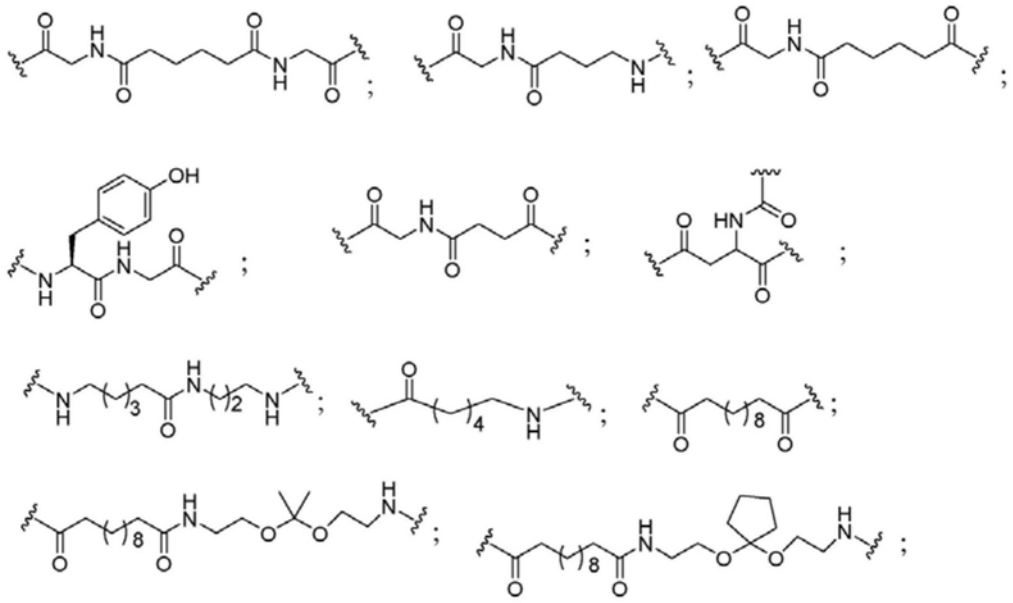
[3691] 在某些实施方案中，接头具有选自以下的结构：



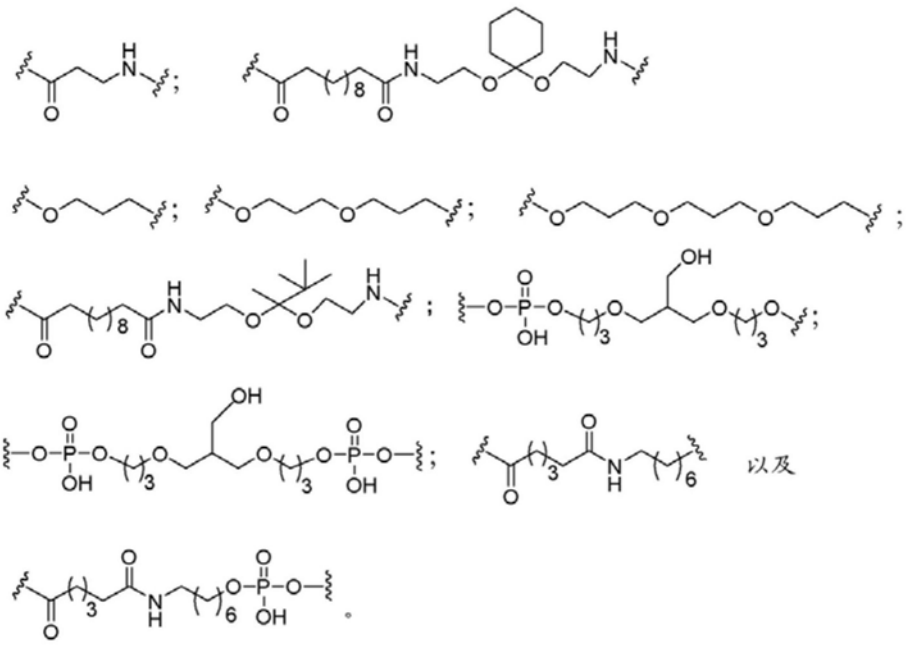


[3692] 

[3693] 在某些实施方案中，接头具有选自以下的结构：

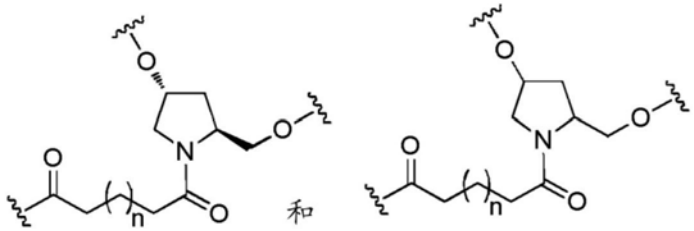


[3694]



[3695] 在某些实施方案中,接头具有选自以下的结构:

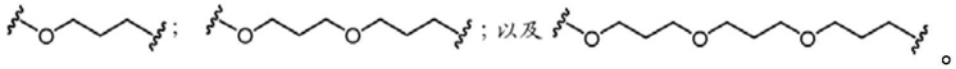
[3696]



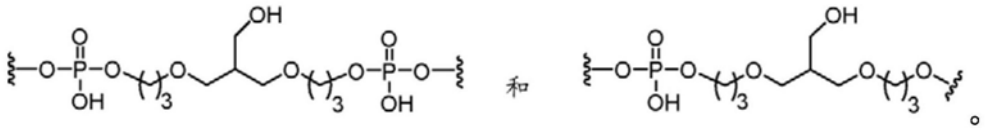
[3697] 其中n为1至20。

[3698] 在某些实施方案中,接头具有选自以下的结构:

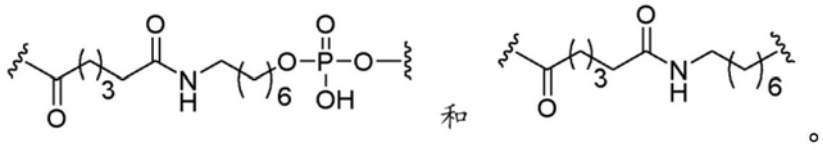
[3699]



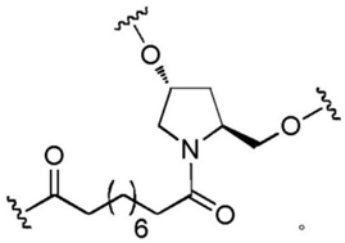
[3700] 在某些实施方案中,接头具有选自以下的结构:

[3701] 

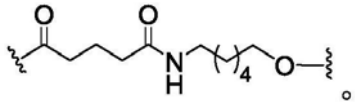
[3702] 在某些实施方案中，接头具有选自以下的结构：

[3703] 

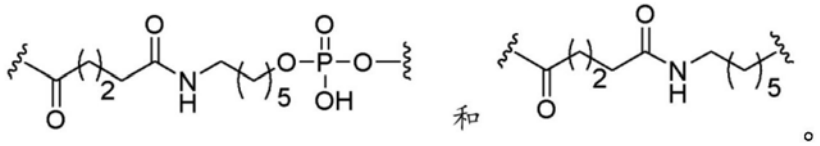
[3704] 在某些实施方案中，缀合物接头具有以下结构：

[3705] 

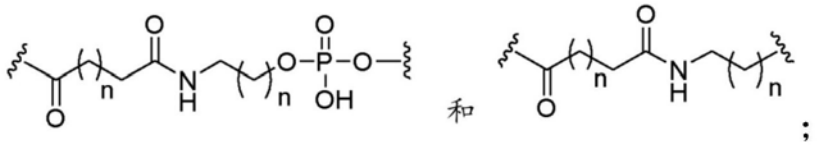
[3706] 在某些实施方案中，缀合物接头具有以下结构：

[3707] 

[3708] 在某些实施方案中，接头具有选自以下的结构：

[3709] 

[3710] 在某些实施方案中，接头具有选自以下的结构：

[3711] 

[3712] 其中每个n独立地为0、1、2、3、4、5、6或7。

[3713] iv.某些细胞靶向部分

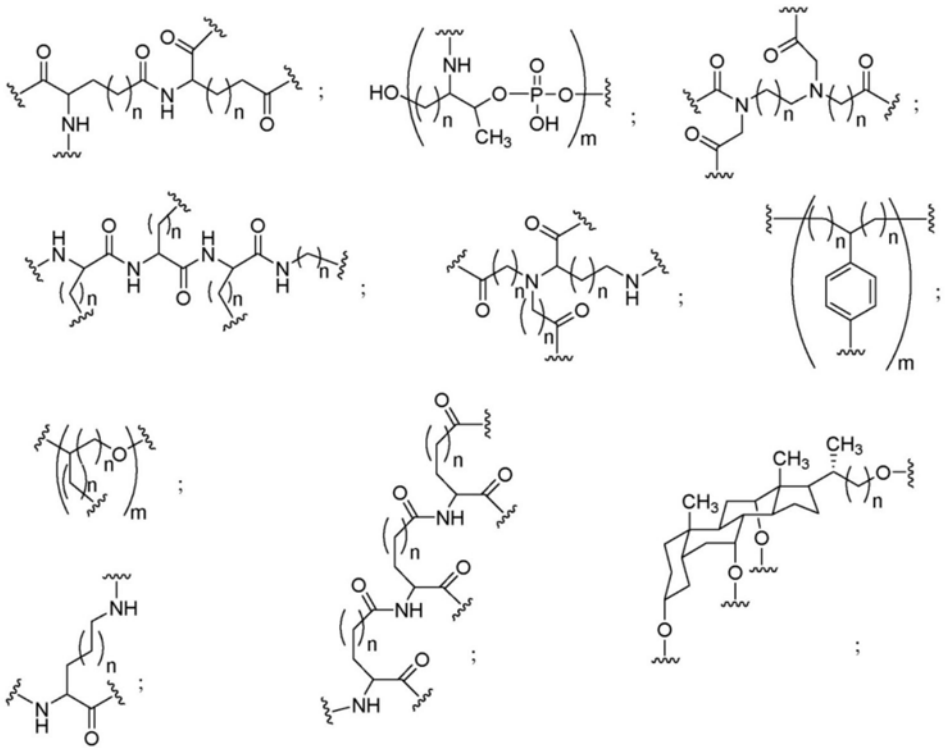
[3714] 在某些实施方案中，缀合物基团包含细胞靶向部分。某些所述细胞靶向部分使反义化合物的细胞摄取增加。在某些实施方案中，细胞靶向部分包含支链基团、一个或多个系链和一个或多个配体。在某些实施方案中，细胞靶向部分包含支链基团、一个或多个系链、一个或多个配体以及一个或多个可裂解键。

[3715] 1.某些支链基团

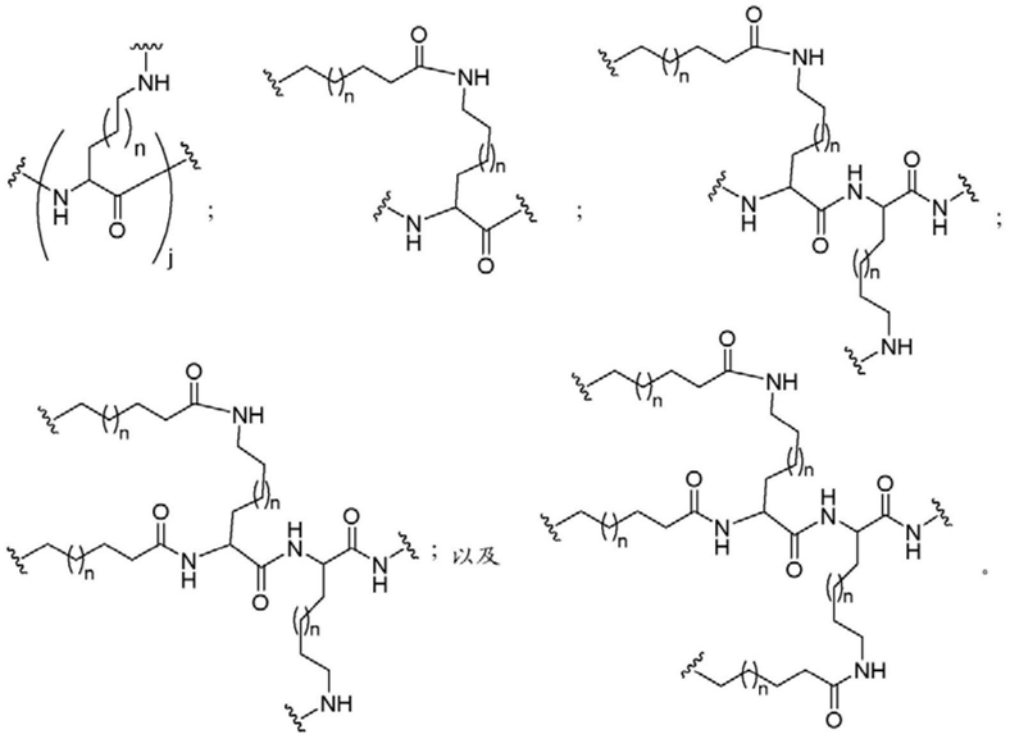
[3716] 在某些实施方案中，缀合物基团包含靶向部分，所述靶向部分包含支链基团和至少两个束缚配体。在某些实施方案中，支链基团连接缀合物接头。在某些实施方案中，支链基团连接可裂解部分。在某些实施方案中，支链基团连接反义寡核苷酸。在某些实施方案中，支链基团共价连接至接头和每个束缚配体。在某些实施方案中，支链基团包含支链脂肪族基团，所述支链脂肪族基团包含选自以下的基团：烷基、酰胺、二硫化物、聚乙二醇、醚、硫

醚和羟氨基。在某些实施方案中，支链基团包含选自以下的基团：烷基、酰胺和醚基团。在某些实施方案中，支链基团包含选自烷基和醚基团的基团。在某些实施方案中，支链基团包含单环系统或多环系统。在某些实施方案中，支链基团包含一个或多个可裂解键。在某些实施方案中，缀合物基团不包括支链基团。

[3717] 在某些实施方案中，支链基团具有选自以下的结构：



[3718]

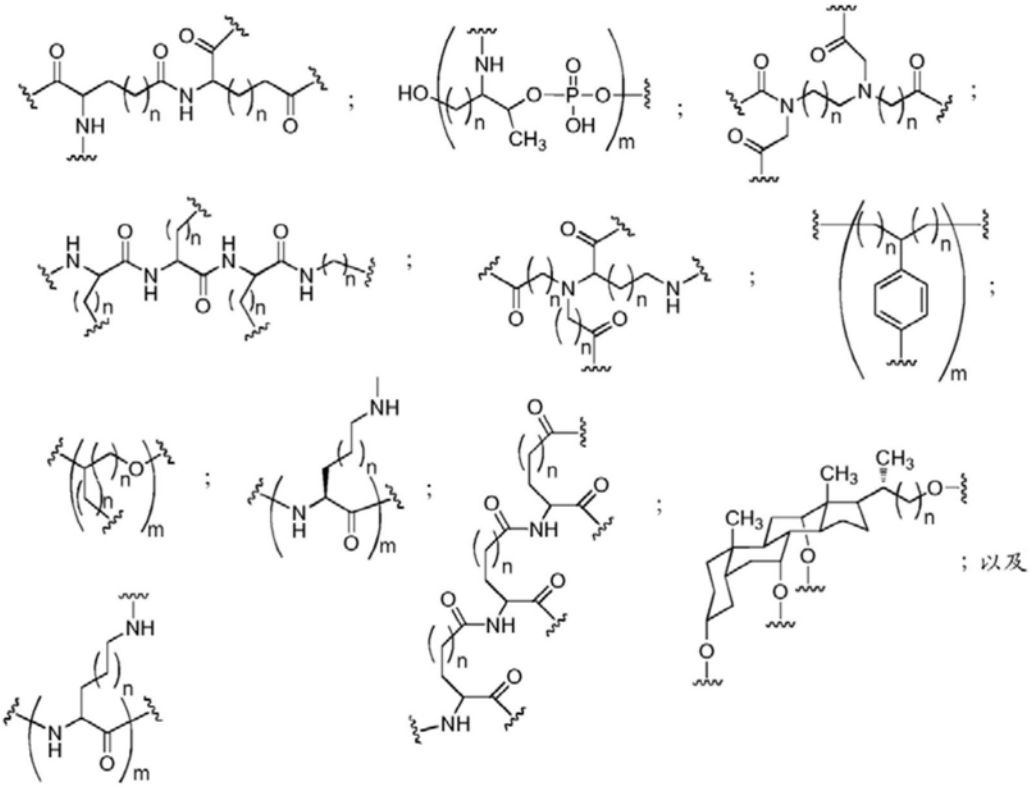


[3719] 其中每个n独立地为1至20；

[3720] j为1至3;并且

[3721] m为2至6。

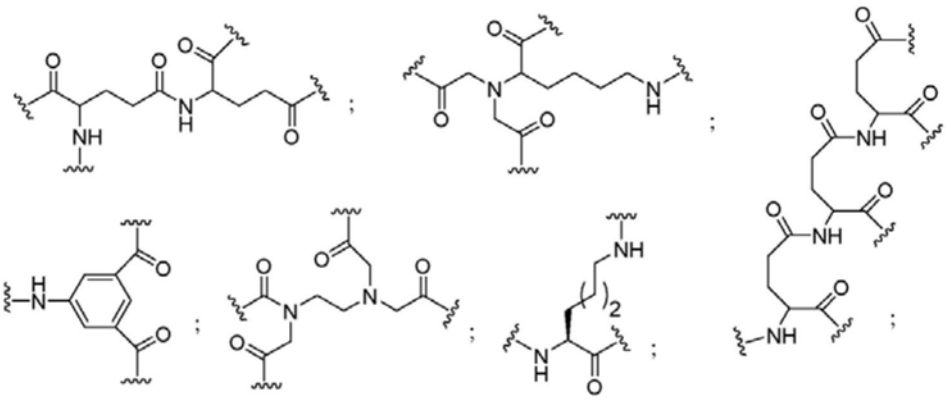
[3722] 在某些实施方案中,支链基团具有选自以下的结构:

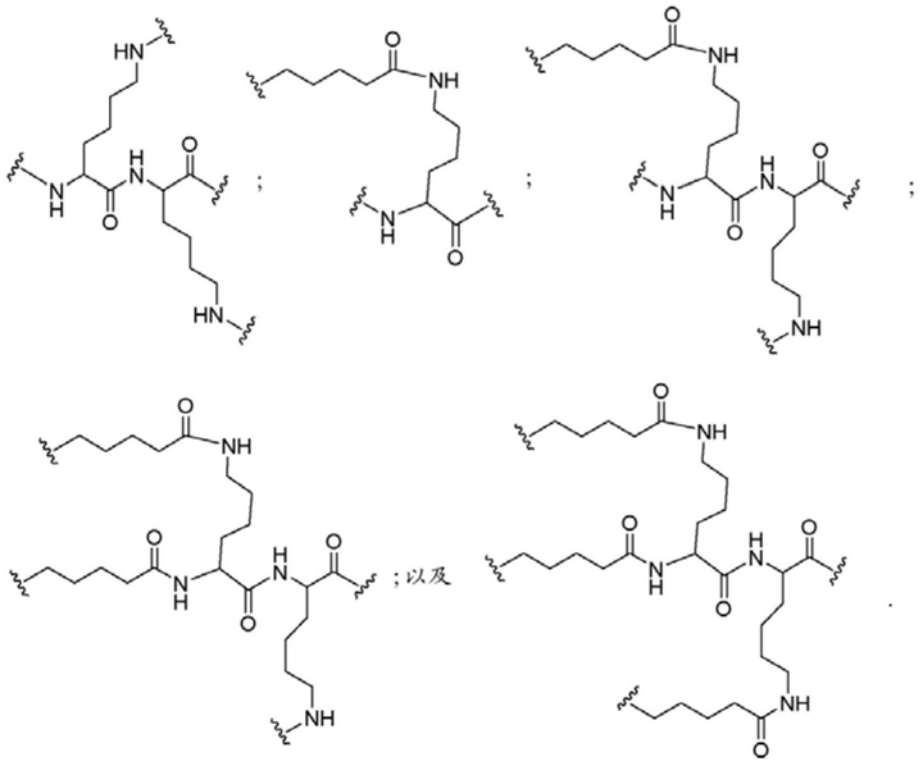
[3723] 

[3724] 其中每个n独立地为1至20;并且

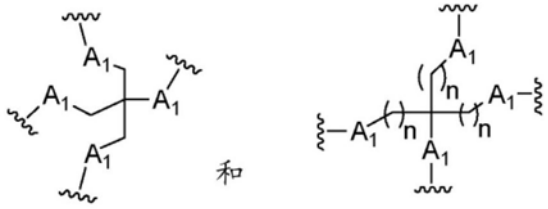
[3725] m为2至6。

[3726] 在某些实施方案中,支链基团具有选自以下的结构:



[3727] 

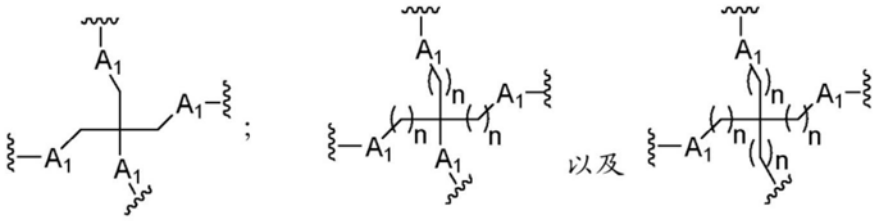
[3728] 在某些实施方案中，支链基团具有选自以下的结构：

[3729] 

[3730] 其中每个A_1独立地为O、S、C＝O或NH；并且

[3731] 每个n独立地为1至20。

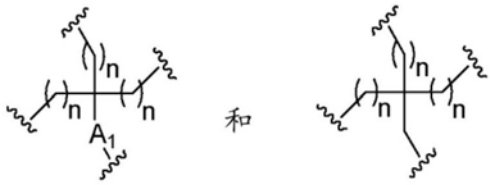
[3732] 在某些实施方案中，支链基团具有选自以下的结构：

[3733] 

[3734] 其中每个A_1独立地为O、S、C=O或NH;并且

[3735] 每个n独立地为1至20。

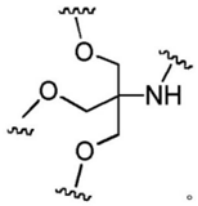
[3736] 在某些实施方案中,支链基团具有选自以下的结构:

[3737] 

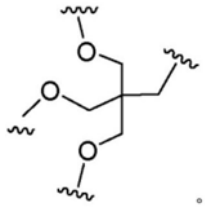
[3738] 其中A_1为O、S、C=O或NH;并且

[3739] 每个n独立地为1至20。

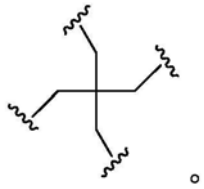
[3740] 在某些实施方案中,支链基团具有选自以下的结构:

[3741] 

[3742] 在某些实施方案中,支链基团具有选自以下的结构:

[3743] 

[3744] 在某些实施方案中,支链基团具有选自以下的结构:

[3745] 

[3746] 2.某些系链

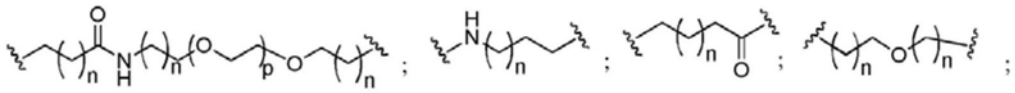
[3747] 在某些实施方案中,缀合物基团包含共价连接至支链基团的一个或多个系链。在某些实施方案中,缀合物基团包含共价连接至连接基团的一个或多个系链。在某些实施方案中,每个系链为包含选自以下的一个或多个基团的线性脂肪族基团:处于任何组合的烷基、醚、硫醚、二硫化物、酰胺和聚乙二醇基团。在某些实施方案中,每个系链为包含选自以下的一个或多个基团的线性脂肪族基团:处于任何组合的烷基、取代的烷基、醚、硫醚、二硫化物、酰胺、磷酸二酯和聚乙二醇基团。在某些实施方案中,每个系链为包含选自以下的一个或多个基团的线性脂肪族基团:处于任何组合的烷基、醚和酰胺基团。在某些实施方案

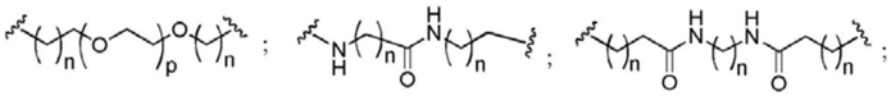
中，每个系链为包含选自以下的一个或多个基团的线性脂肪族基团：处于任何组合的烷基、取代的烷基、磷酸二酯、醚和酰胺基团。在某些实施方案中，每个系链为包含选自以下的一个或多个基团的线性脂肪族基团：处于任何组合的烷基和磷酸二酯。在某些实施方案中，每个系链包含至少一个磷连接基团或中性连接基团。

[3748] 在某些实施方案中，系链包括一个或多个可裂解键。在某些实施方案中，系链通过酰胺或醚基团连接至支链基团。在某些实施方案中，系链通过磷酸二酯基团连接至支链基团。在某些实施方案中，系链通过磷连接基团或中性连接基团连接至支链基团。在某些实施方案中，系链通过醚基团连接至支链基团。在某些实施方案中，系链通过酰胺或醚基团连接至配体。在某些实施方案中，系链通过醚基团连接至配体。在某些实施方案中，系链通过酰胺或醚基团连接至配体。在某些实施方案中，系链通过醚基团连接至配体。

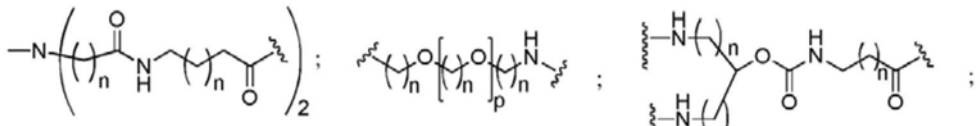
[3749] 在某些实施方案中，每个系链在配体与支链基团之间包含约8至约20个原子的链长。在某些实施方案中，每个系链基团在配体与支链基团之间包含约10至约18个原子的链长。在某些实施方案中，每个系链基团包含约13个原子的链长。

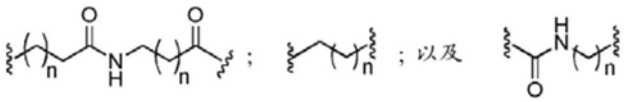
[3750] 在某些实施方案中，系链具有选自以下的结构：





[3751]

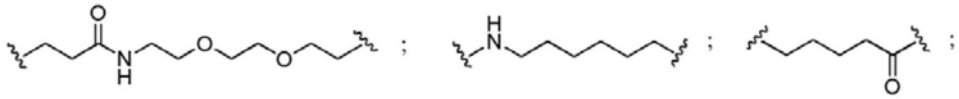




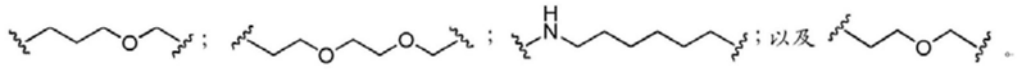
[3752] 其中每个n独立地为1至20；并且

[3753] 每个p为1至约6。

[3754] 在某些实施方案中，系链具有选自以下的结构：

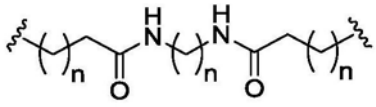


[3755]



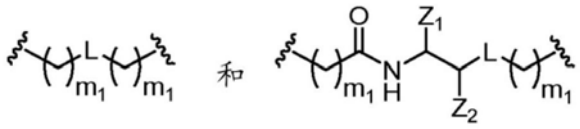
[3756] 在某些实施方案中，系链具有选自以下的结构：

[3757]



[3758] 其中每个n独立地为1至20。

[3759] 在某些实施方案中，系链具有选自以下的结构：

[3760]  和

[3761] 其中L为磷连接基团或中性连接基团；

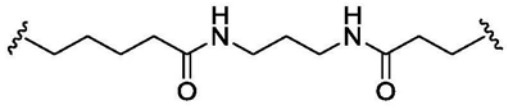
[3762] Z_1为C(=O)O-R_2；

[3763] Z_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；

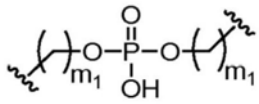
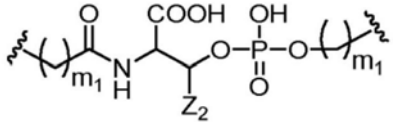
[3764] R_2为H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；并且

[3765] 每个m_1独立地为0至20，其中对于每个系链，至少一个m_1大于0。

[3766] 在某些实施方案中，系链具有选自以下的结构：

[3767]  。

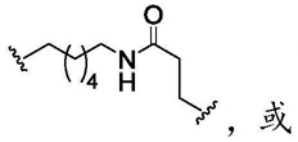
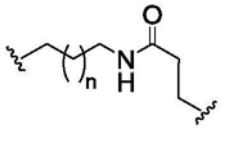
[3768] 在某些实施方案中，系链具有选自以下的结构：

[3769]  和 

[3770] 其中Z_2为H或CH_3；并且

[3771] 每个m_1独立地为0至20，其中对于每个系链，至少一个m_1大于0。

[3772] 在某些实施方案中，系链具有选自以下的结构：

[3773]  ，或  ；其中每个n独立地为0、1、2、3、4、5、6或7。

[3774] 在某些实施方案中，系链包含磷连接基团。在某些实施方案中，系链不包含任何酰胺键。在某些实施方案中，系链包含磷连接基团并且不包含任何酰胺键。

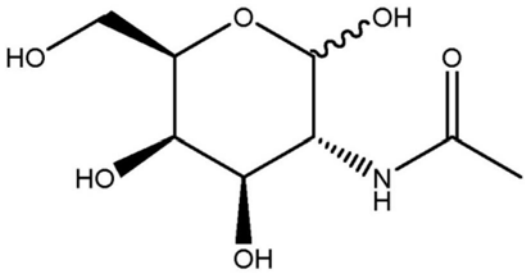
[3775] 3.某些配体

[3776] 在某些实施方案中，本公开提供了配体，其中每个配体共价连接至系链。在某些实施方案中，每个配体经过选择以对靶细胞上的至少一种类型的受体具有亲合力。在某些实施方案中，选择对哺乳动物肝脏细胞表面上的至少一种类型的受体具有亲合力的配体。在某些实施方案中，选择对肝去唾液酸糖蛋白受体(ASGP-R)具有亲合力的配体。在某些实施方案中，每个配体为碳水化合物。在某些实施方案中，每个配体独立地选自半乳糖、N-乙酰基半乳糖胺、甘露糖、葡萄糖、葡糖胺以及岩藻糖。在某些实施方案中，每个配体为N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。在某些实施方案中，靶向部分包含2至6个配体。在某些实施方案中，靶向部分包含3个配体。在某些实施方案中，靶向部分包含3个N-乙酰基半乳糖胺配体。

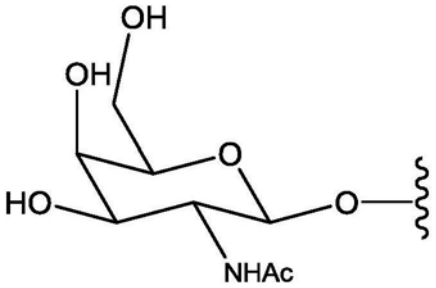
[3777] 在某些实施方案中，配体为碳水化合物、碳水化合物衍生物、改性的碳水化合物、多价碳水化合物聚簇、多糖、改性的多糖或多糖衍生物。在某些实施方案中，配体为氨基糖或硫代糖。例如，氨基糖可选自任何数目的本领域中已知的化合物，例如葡糖胺、唾液酸、α-D-半乳糖胺、N-乙酰基半乳糖胺、2-乙酰氨基-2-脱氧-D-吡喃半乳糖(GalNAc)、2-氨基-3-O-[(R)-1-羧乙基]-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖(β-胞壁酸)、2-脱氧-2-甲基氨基-L-吡喃葡萄

糖、4,6-二脱氧-4-甲酰氨基-2,3-二-O-甲基-D-吡喃甘露糖、2-脱氧-2-磺氨基-D-吡喃葡萄糖和N-磺基-D-葡糖胺以及N-乙醇酰基-α-神经氨酸。例如，硫代糖可选自由以下组成的组：5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖、2,3,4-三-O-乙酰基-1-硫代-6-O-三苯甲基-α-D-吡喃葡萄糖苷甲酯、4-硫代-β-D-吡喃半乳糖以及3,4,6,7-四-O-乙酰基-2-脱氧-1,5-二硫代-α-D-葡糖-庚吡喃糖苷乙酯。

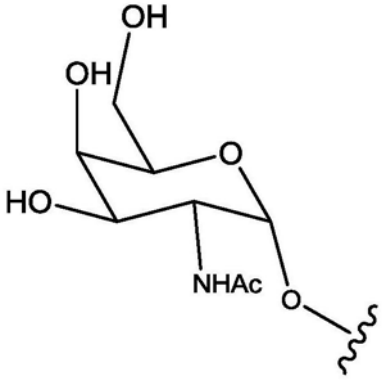
[3778] 在某些实施方案中，“GalNac”或“Gal-NAc”是指2-(乙酰氨基)-2-脱氧-D-吡喃半乳糖，在文献中通常称为N-乙酰基半乳糖胺。在某些实施方案中，“N-乙酰基半乳糖胺”是指2-(乙酰氨基)-2-脱氧-D-吡喃半乳糖。在某些实施方案中，“GalNac”或“Gal-NAc”是指2-(乙酰氨基)-2-脱氧-D-吡喃半乳糖。在某些实施方案中，“GalNac”或“Gal-NAc”是指2-(乙酰氨基)-2-脱氧-D-吡喃半乳糖，其包括β形式：2-(乙酰氨基)-2-脱氧-β-D-吡喃半乳糖和α形式：2-(乙酰氨基)-2-脱氧-D-吡喃半乳糖。在某些实施方案中，β形式：2-(乙酰氨基)-2-脱氧-β-D-吡喃半乳糖和α形式：2-(乙酰氨基)-2-脱氧-D-吡喃半乳糖可互换使用。因此，在其中描绘一种形式的结构中，这些结构也意图包括另一种形式。例如，在针对α形式：2-(乙酰氨基)-2-脱氧-D-吡喃半乳糖示出结构时，该结构也意图包括另一种形式。在某些实施方案中，在某些优选的实施方案中，β形式2-(乙酰氨基)-2-脱氧-D-吡喃半乳糖为优选的实施方案。

[3779] 

[3780] 2-(乙酰氨基)-2-脱氧-D-吡喃半乳糖

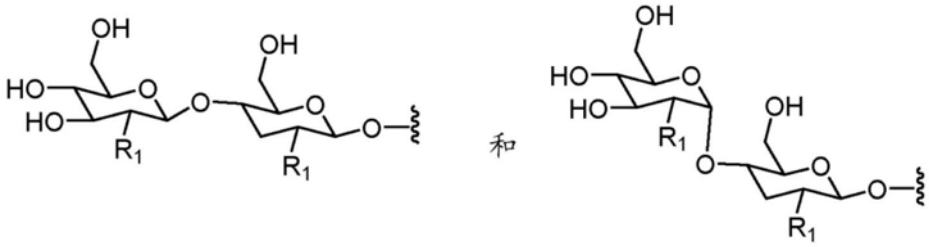
[3781] 

[3782] 2-(乙酰氨基)-2-脱氧-β-D-吡喃半乳糖

[3783] 

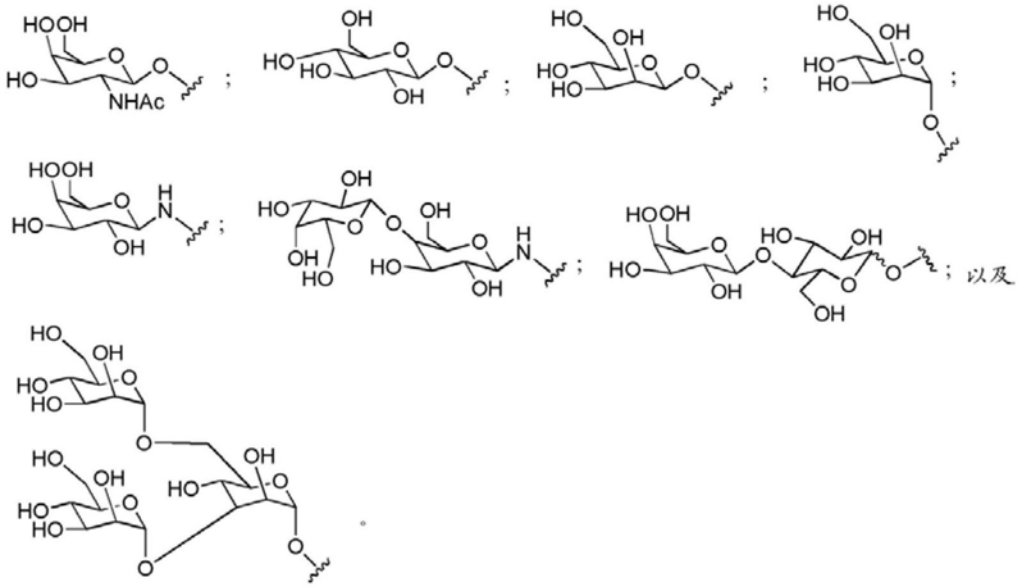
[3784] 2-(乙酰氨基)-2-脱氧-α-D-吡喃半乳糖

[3785] 在某些实施方案中,一个或多个配体具有选自以下的结构:

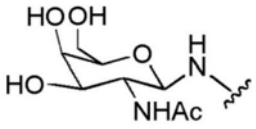
[3786] 

[3787] 其中每个R_1选自OH和NHCOOH。

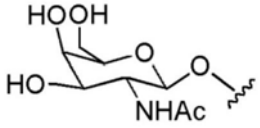
[3788] 在某些实施方案中,一个或多个配体具有选自以下的结构:

[3789] 

[3790] 在某些实施方案中,一个或多个配体具有选自以下的结构:

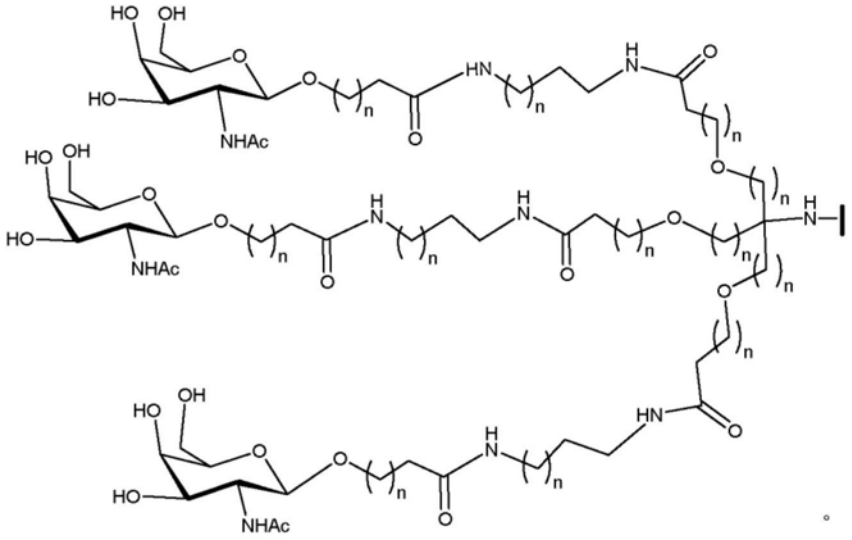
[3791] 

[3792] 在某些实施方案中,一个或多个配体具有选自以下的结构:

[3793] 

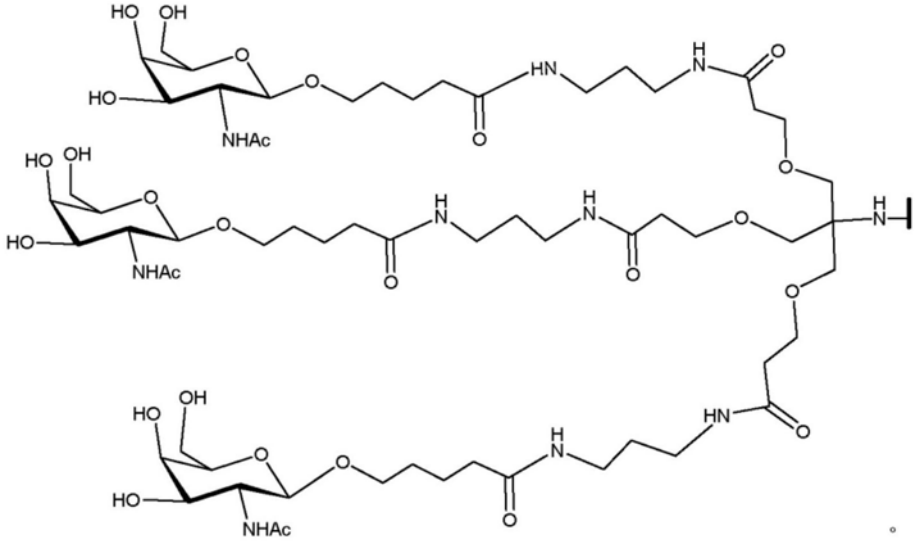
[3794] i.某些缀合物

[3795] 在某些实施方案中,缀合物基团包含以上结构特征。在某些所述实施方案中,缀合物基团具有以下结构:

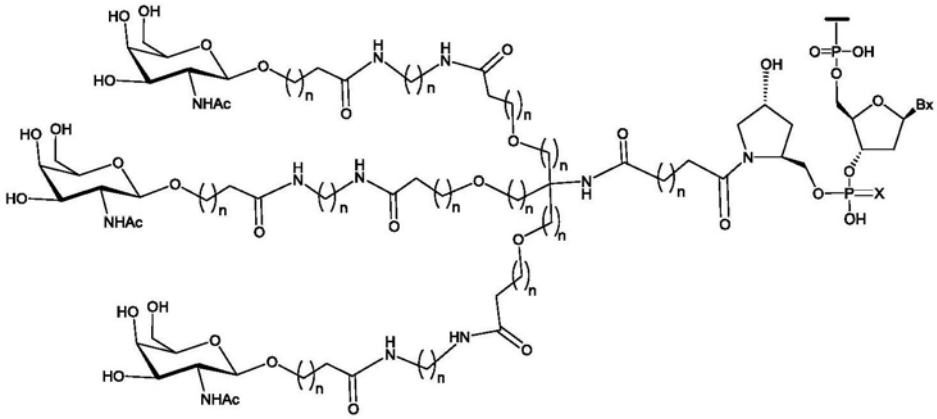
[3796] 

[3797] 其中每个n独立地为1至20。

[3798] 在某些所述实施方案中，缀合物基团具有以下结构：

[3799] 

[3800] 在某些所述实施方案中，缀合物基团具有以下结构：

[3801] 

[3802] 其中每个n独立地为1至20；

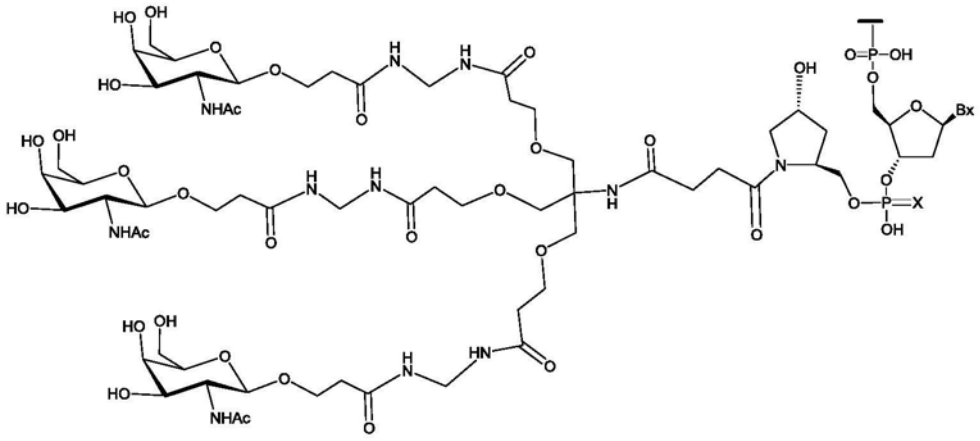
[3803] Z为H或连接的固体载体；

[3804] Q为反义化合物；

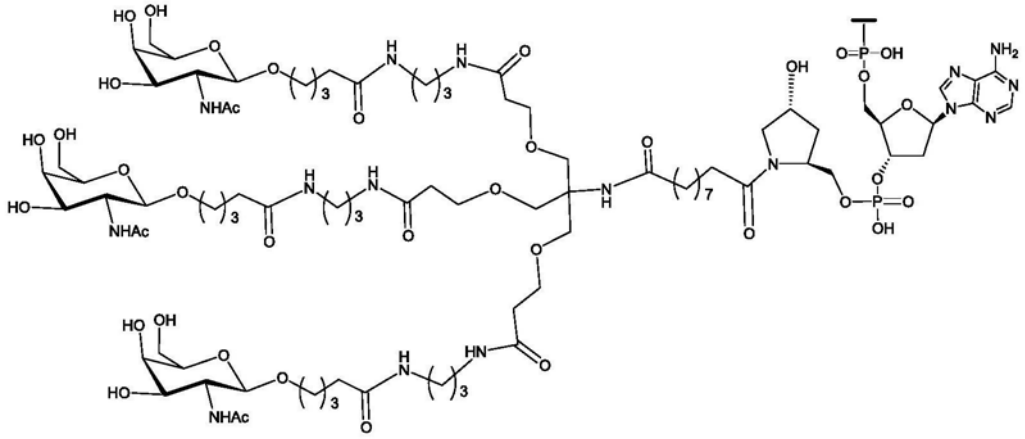
[3805] X为O或S;并且

[3806] Bx为杂环碱基部分。

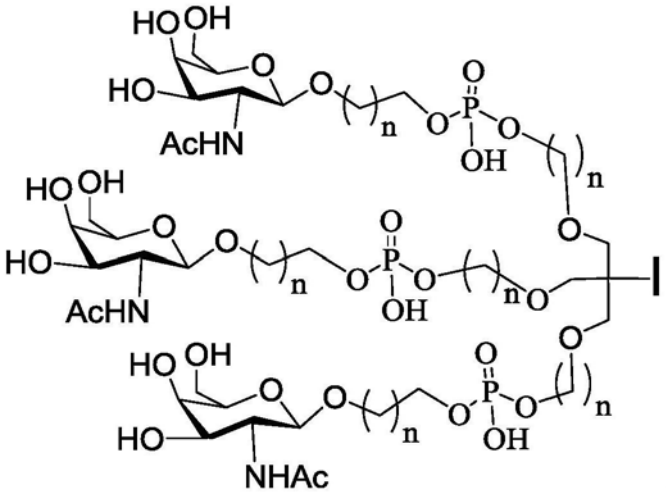
[3807] 在某些所述实施方案中,缀合物基团具有以下结构:

[3808] 

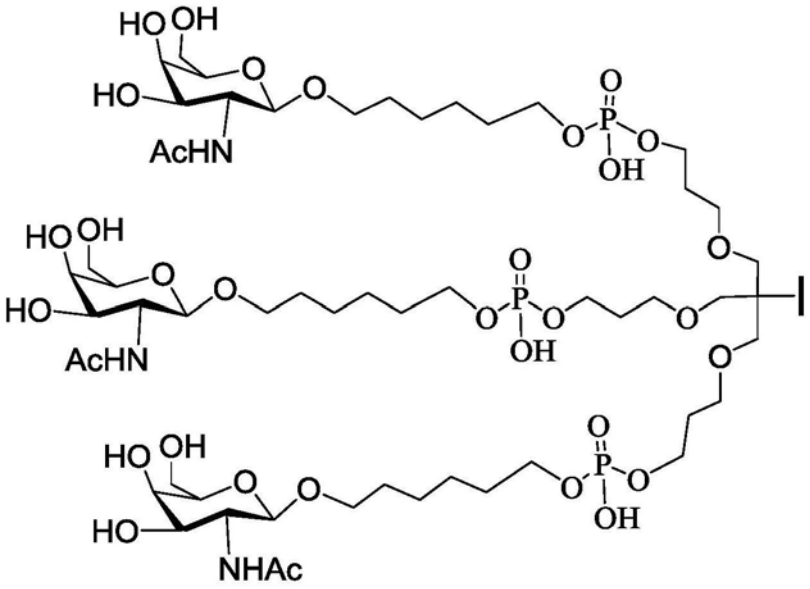
[3809] 在某些所述实施方案中,缀合物基团具有以下结构:

[3810] 

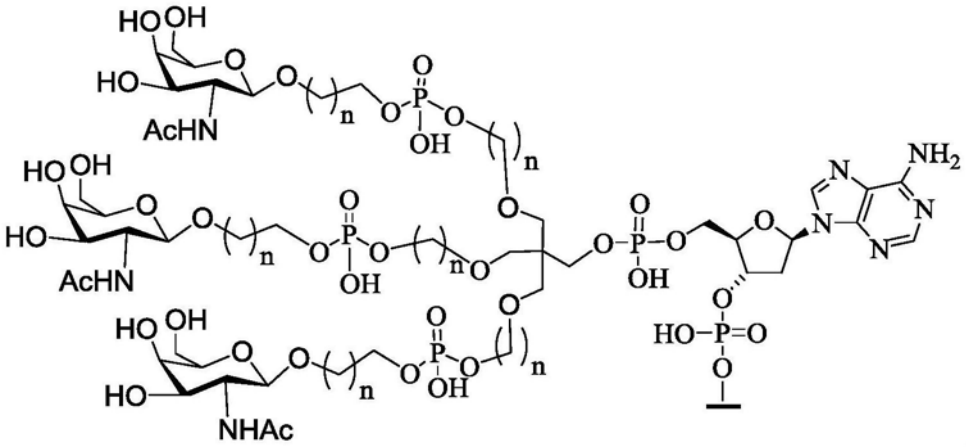
[3811] 在某些所述实施方案中,缀合物基团具有以下结构:

[3812]  。

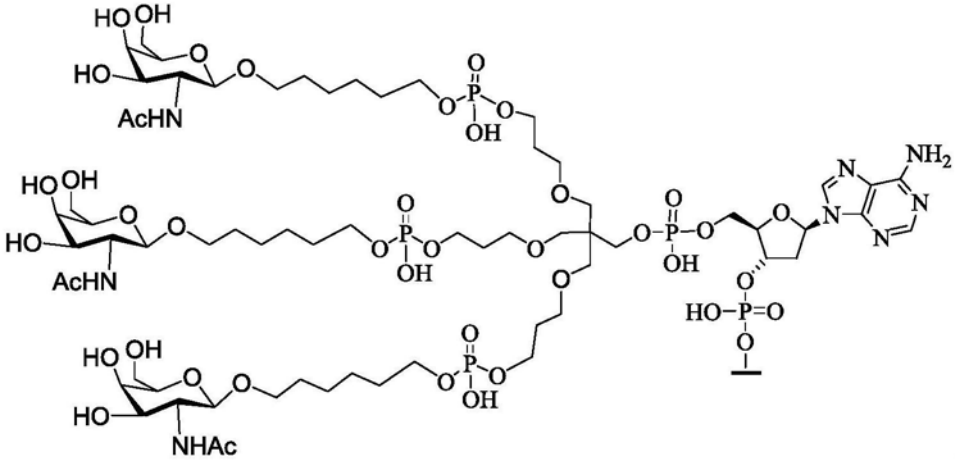
[3813] 在某些所述实施方案中,缀合物基团具有以下结构:

[3814] 

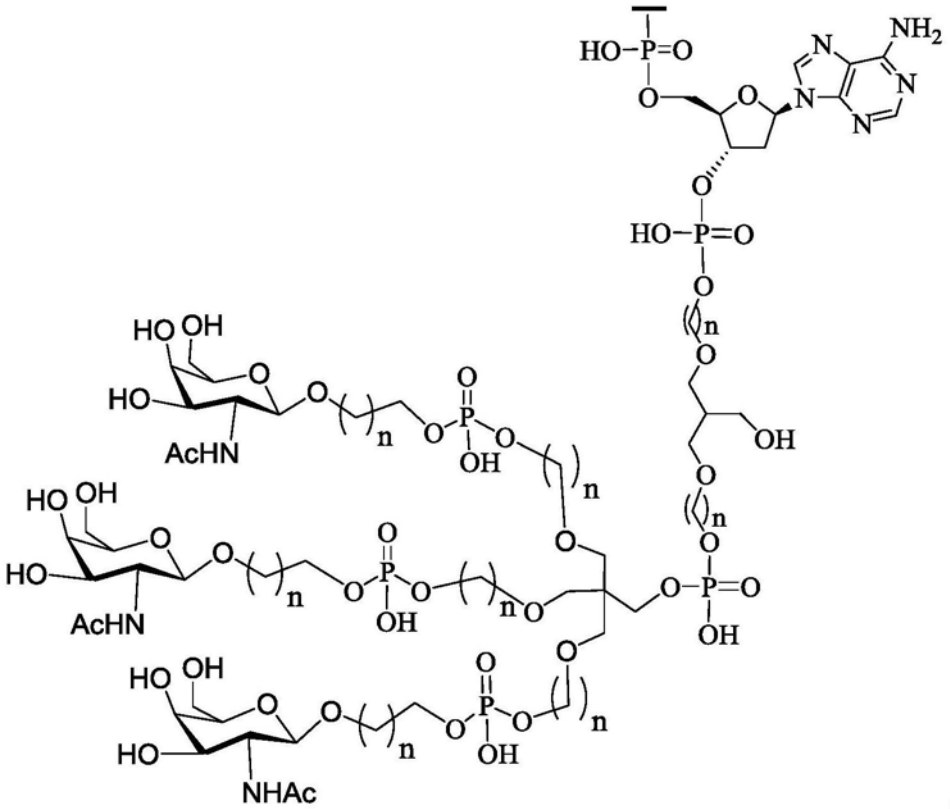
[3815] 在某些所述实施方案中，缀合物基团具有以下结构：

[3816] 

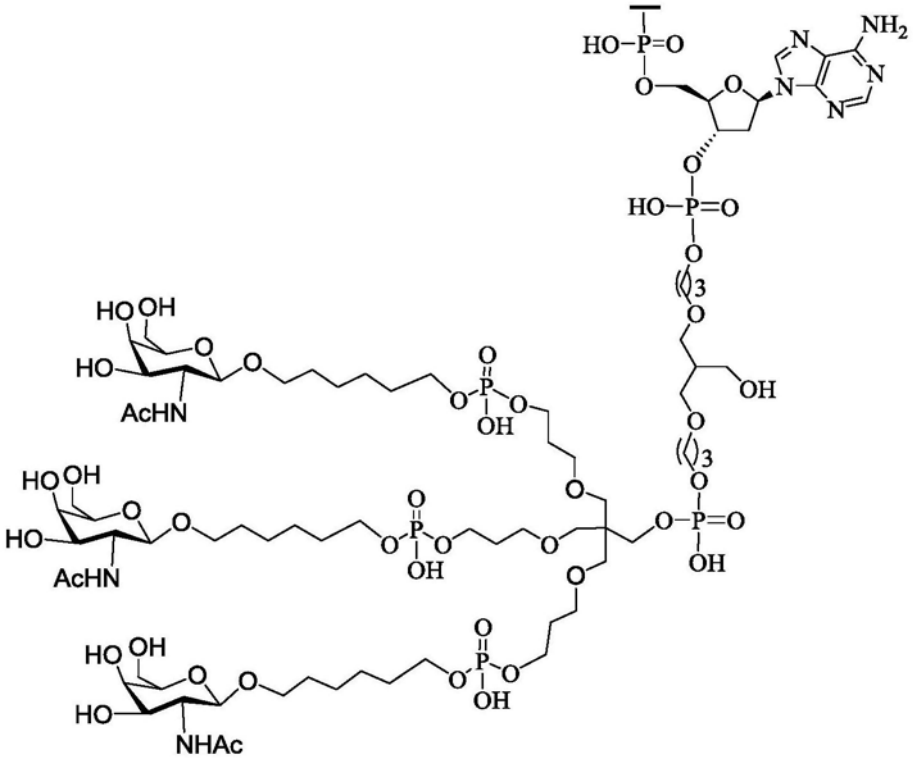
[3817] 在某些所述实施方案中，缀合物基团具有以下结构：

[3818] 

[3819] 在某些所述实施方案中，缀合物基团具有以下结构：

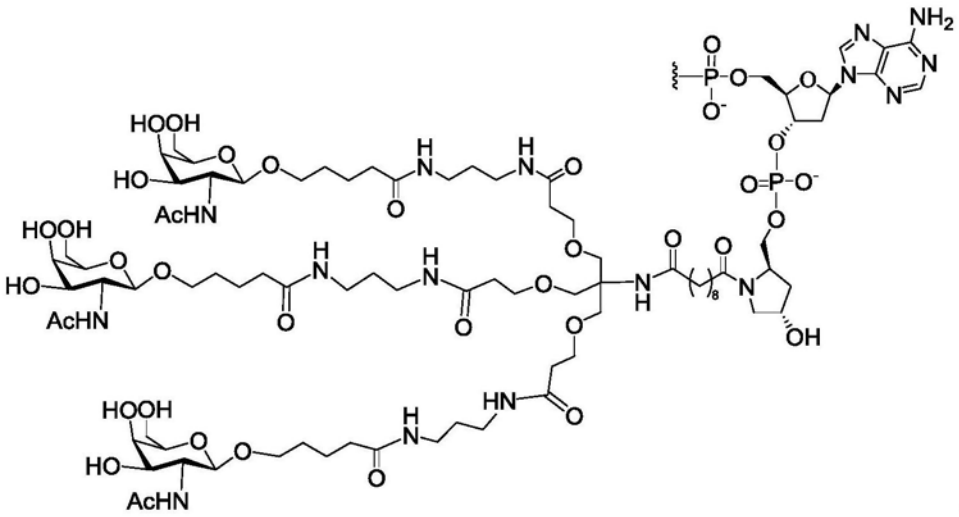
[3820] 

[3821] 在某些所述实施方案中,缀合物基团具有以下结构:

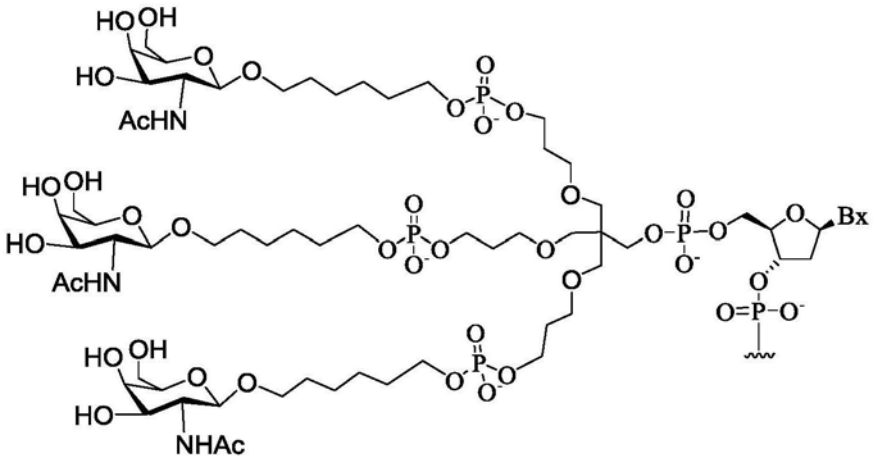
[3822] 

[3823] 在某些实施方案中,缀合物不包含吡咯烷。

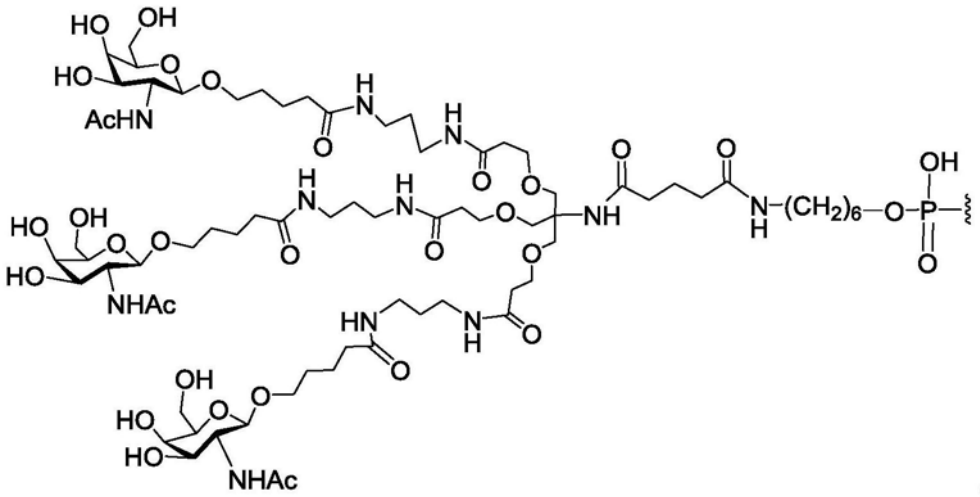
[3824] 在某些所述实施方案中,缀合物基团具有以下结构:

[3825] 

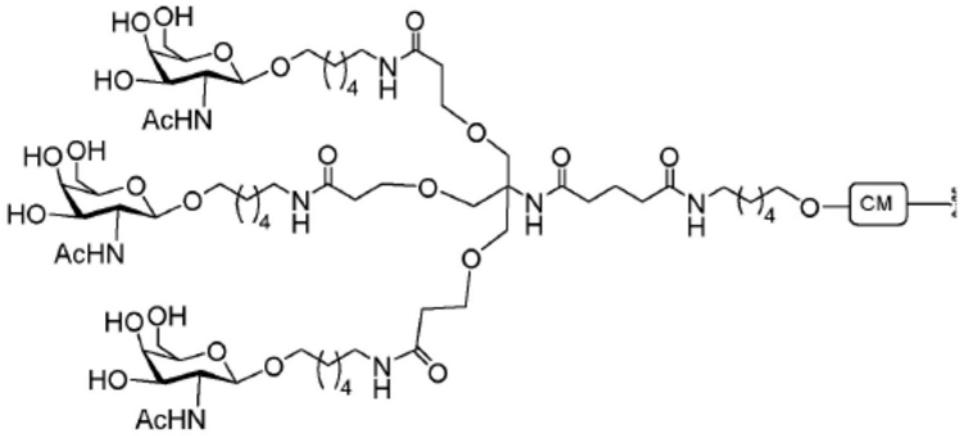
[3826] 在某些所述实施方案中，缀合物基团具有以下结构：

[3827] 

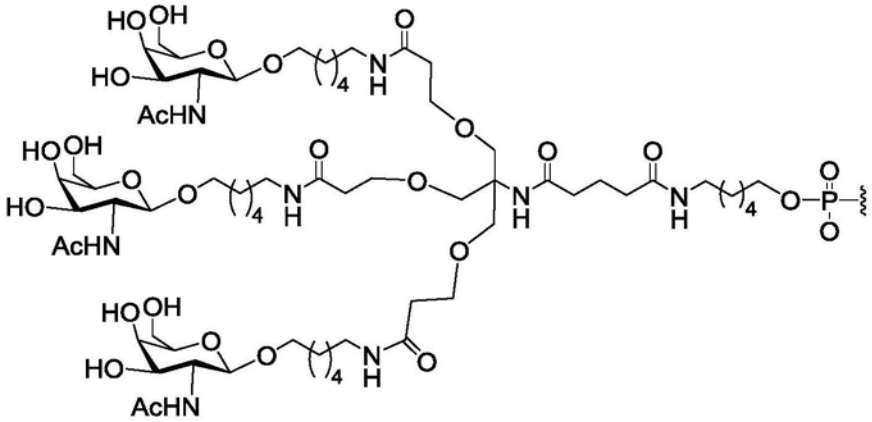
[3828] 在某些所述实施方案中，缀合物基团具有以下结构：

[3829] 

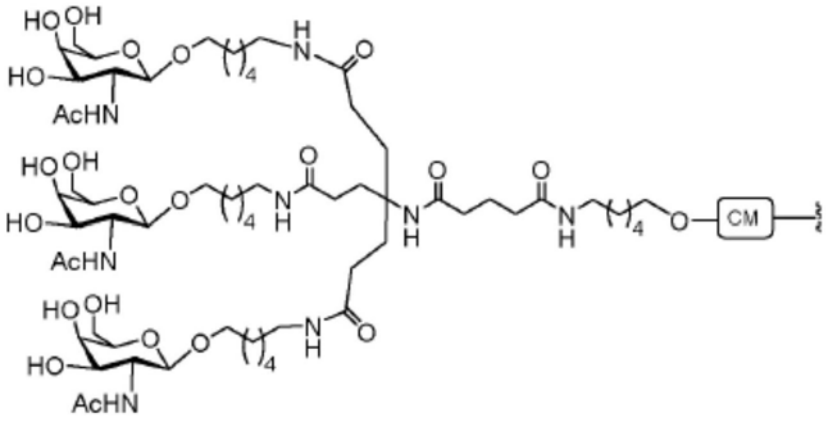
[3830] 在某些所述实施方案中，缀合物基团具有以下结构：

[3831] 

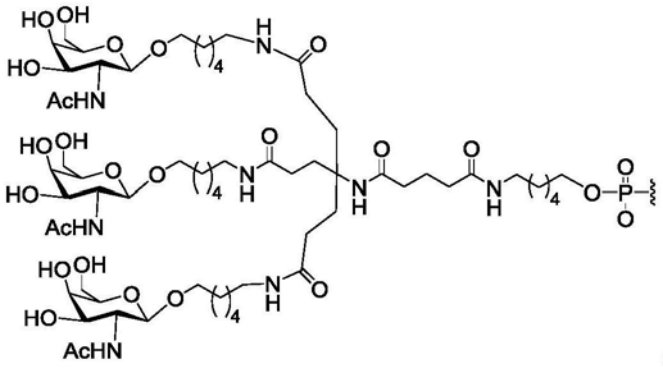
[3832] 在某些所述实施方案中,缀合物基团具有以下结构:

[3833] 

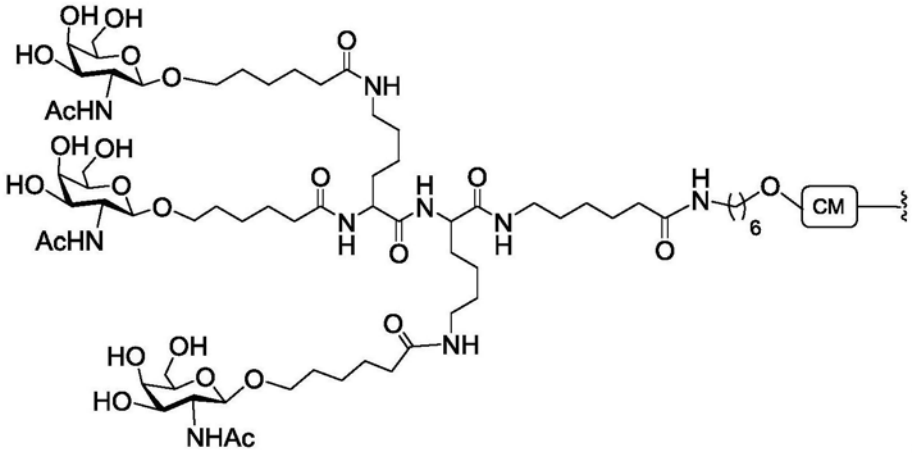
[3834] 在某些所述实施方案中,缀合物基团具有以下结构:

[3835] 

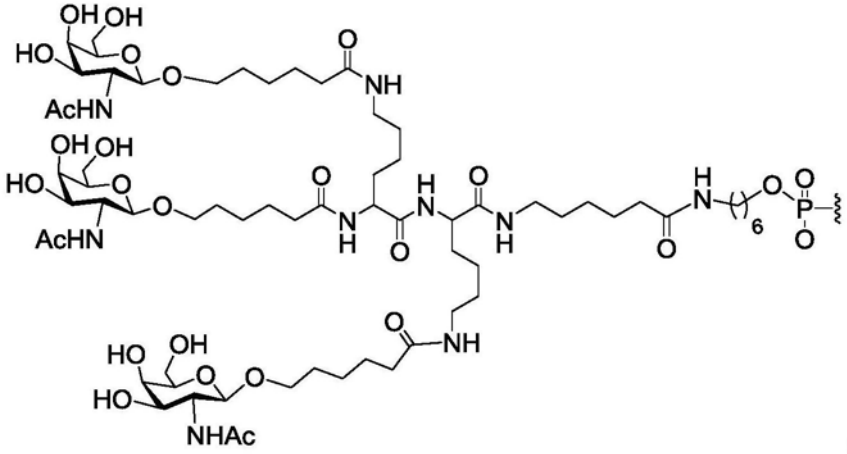
[3836] 在某些所述实施方案中,缀合物基团具有以下结构:

[3837] 

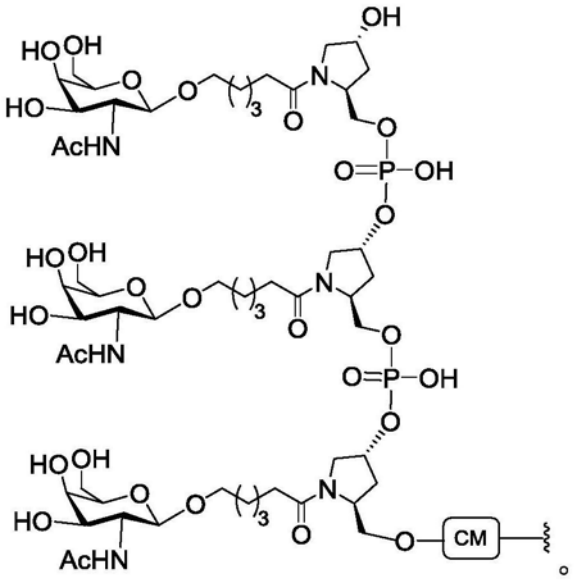
[3838] 在某些所述实施方案中，缀合物基团具有以下结构：

[3839] 

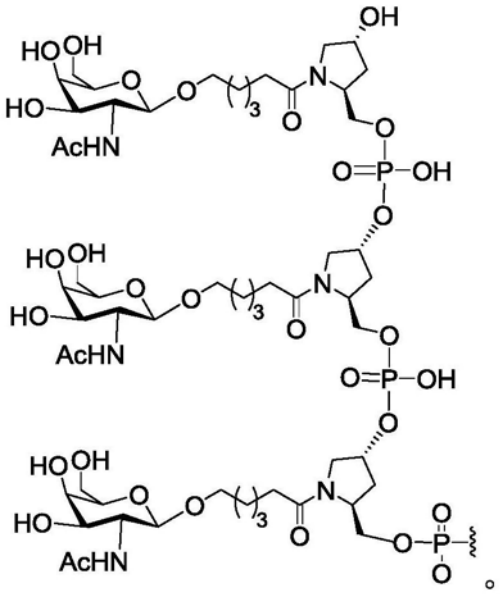
[3840] 在某些所述实施方案中，缀合物基团具有以下结构：

[3841] 

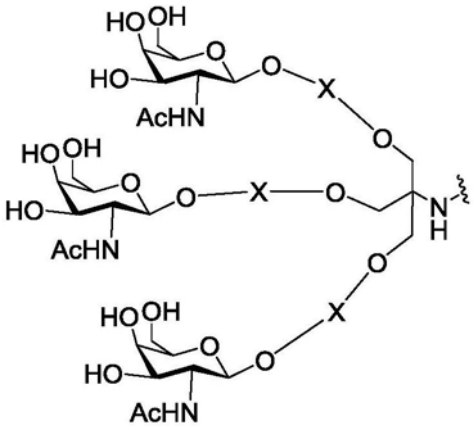
[3842] 在某些所述实施方案中，缀合物基团具有以下结构：

[3843] 

[3844] 在某些所述实施方案中,缀合物基团具有以下结构:

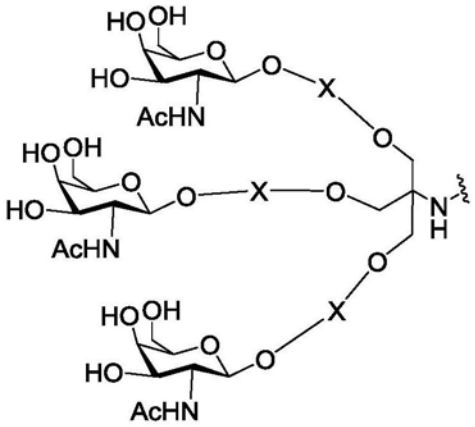
[3845] 

[3846] 在某些实施方案中,缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构:

[3847] 

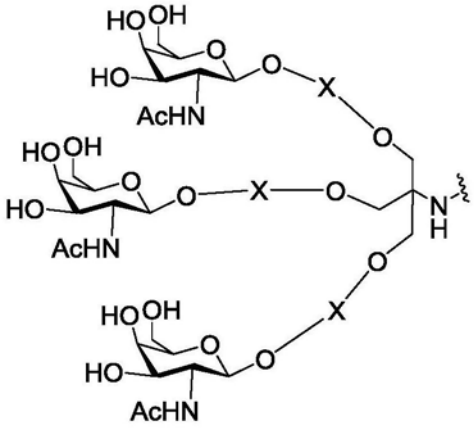
[3848] 其中X为具有六至十一个连续键合的原子的取代或未取代的系链。

[3849] 在某些实施方案中,缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构:

[3850] 

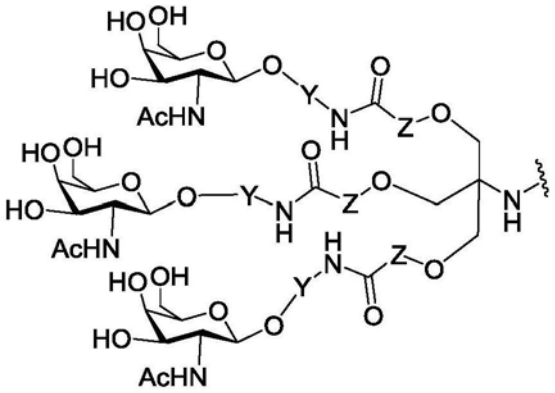
[3851] 其中X为具有十个连续键合的原子的取代或未取代的系链。

[3852] 在某些实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3853] 

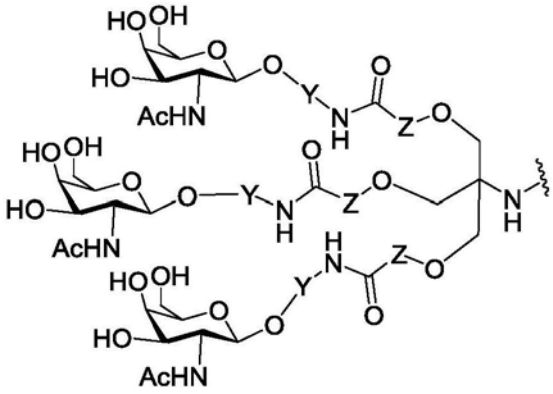
[3854] 其中X为具有四至十一个连续键合的原子的取代或未取代的系链并且其中系链包含恰好一个酰胺键。

[3855] 在某些实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3856] 

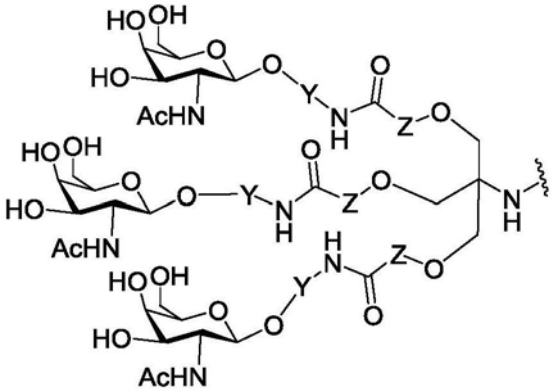
[3857] 其中Y和Z独立地选自C_1-C_{12}取代或未取代的烷基、烯基或炔基，或包含醚、酮、酰胺、酯、氨基甲酸酯、胺、哌啶、磷酸酯、磷酸二酯、硫代磷酸酯、三唑、吡咯烷、二硫化物或硫醚的基团。

[3858] 在某些所述实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3859] 

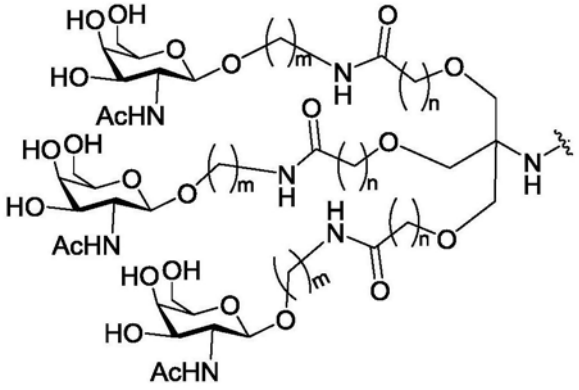
[3860] 其中Y和Z独立地选自C_1-C_{12}取代或未取代的烷基，或包含恰好一个醚或恰好两个醚、酰胺、胺、哌啶、磷酸酯、硫酸二酯或硫代磷酸酯的基团。

[3861] 在某些所述实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3862] 

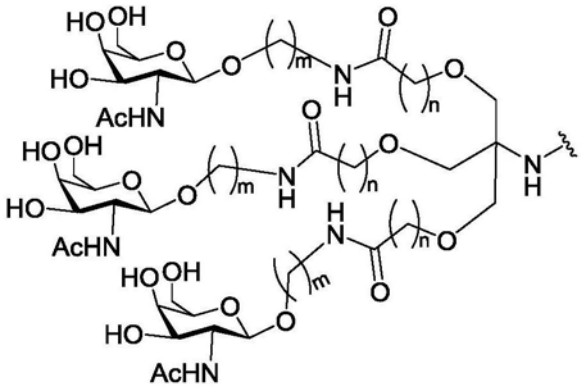
[3863] 其中Y和Z独立地选自C_1-C_{12}取代或未取代的烷基。

[3864] 在某些所述实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3865] 

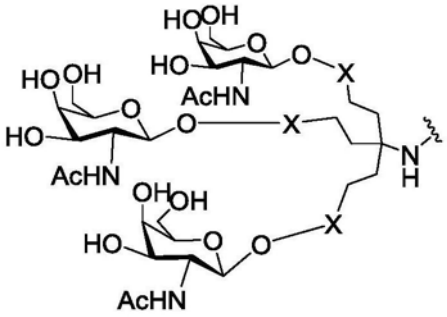
[3866] 其中m和n独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12。

[3867] 在某些所述实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3868] 

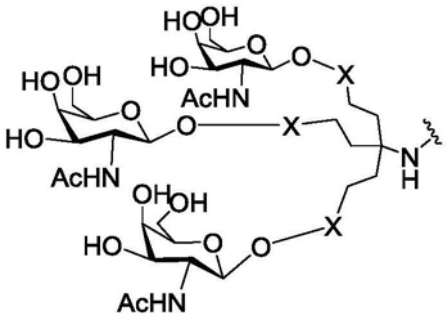
[3869] 其中m为4、5、6、7或8，并且n为1、2、3或4。

[3870] 在某些实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3871] 

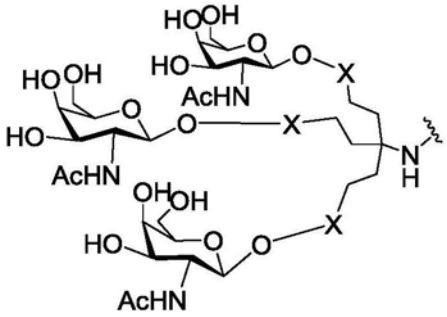
[3872] 其中X为具有四至十三个连续键合的原子的取代或未取代的系链，并且其中X不包含醚基团。

[3873] 在某些实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3874] 

[3875] 其中X为具有八个连续键合的原子的取代或未取代的系链，并且其中X不包含醚基团。

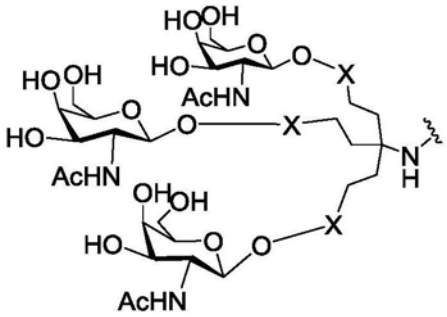
[3876] 在某些实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3877] 

[3878] 其中X为具有四至十三个连续键合的原子的取代或未取代的系链，并且其中系链

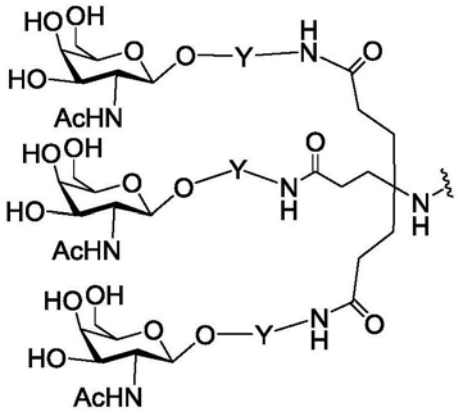
包含恰好一个酰胺键，并且其中X不包含醚基团。

[3879] 在某些实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3880] 

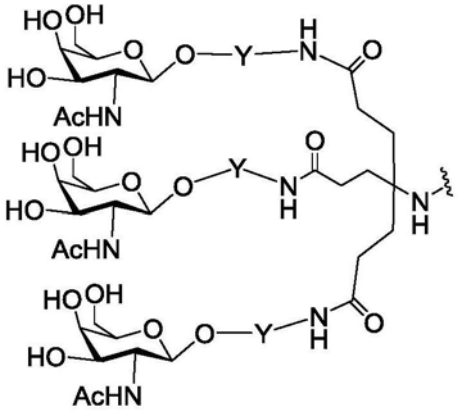
[3881] 其中X为具有四至十三个连续键合的原子的取代或未取代的系链并且其中系链由酰胺键和取代或未取代的C_2-C_{11}烷基组成。

[3882] 在某些实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3883] 

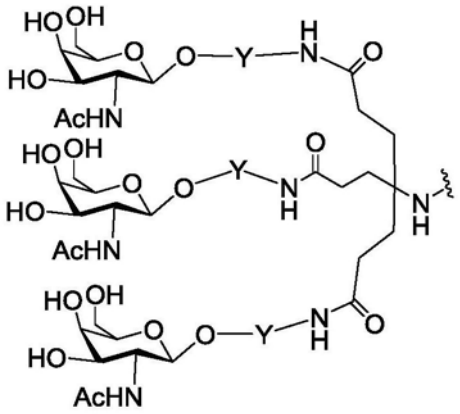
[3884] 其中Y选自C_1-C_{12}取代或未取代的烷基、烯基或炔基，或包含醚、酮、酰胺、酯、氨基甲酸酯、胺、哌啶、磷酸酯、磷酸二酯、硫代磷酸酯、三唑、吡咯烷、二硫化物或硫醚的基团。

[3885] 在某些所述实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3886] 

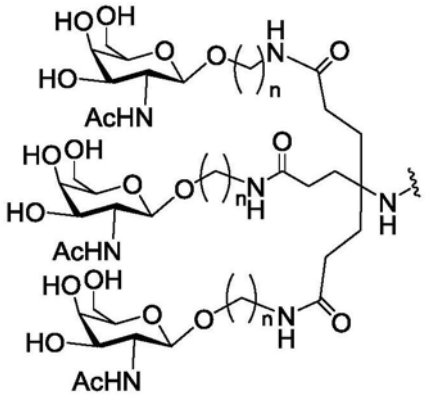
[3887] 其中Y选自C_1-C_{12}取代或未取代的烷基，或包含醚、胺、哌啶、磷酸酯、磷酸二酯或硫代磷酸酯的基团。

[3888] 在某些所述实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3889] 

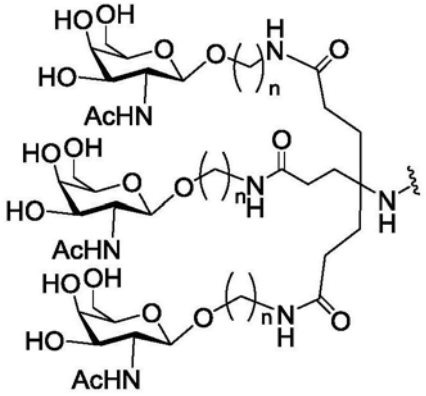
[3890] 其中Y选自C_1-C_{12}取代或未取代的烷基。

[3891] 在某些所述实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3892] 

[3893] 其中n为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12。

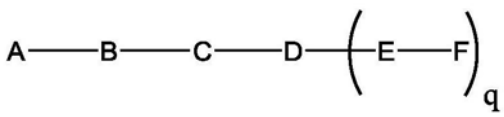
[3894] 在某些所述实施方案中，缀合物基团的细胞靶向部分具有以下结构：

[3895] 

[3896] 其中n为4、5、6、7或8。

[3897] b.某些缀合反义化合物

[3898] 在某些实施方案中，缀合物在核苷的2'、3'或5'位上结合至反义寡核苷酸的核苷。在某些实施方案中，缀合反义化合物具有以下结构：

[3899] 

[3900] 其中

[3901] A为反义寡核苷酸；

[3902] B为可裂解部分

[3903] C为缀合物接头

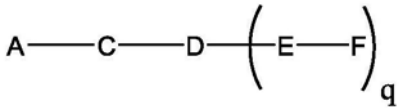
[3904] D为支链基团

[3905] 每个E为系链；

[3906] 每个F为配体；并且

[3907] q为1与5之间的整数。

[3908] 在某些实施方案中，缀合反义化合物具有以下结构：

[3909] 

[3910] 其中

[3911] A为反义寡核苷酸；

[3912] C为缀合物接头

[3913] D为支链基团

[3914] 每个E为系链；

[3915] 每个F为配体；并且

[3916] q为1与5之间的整数。

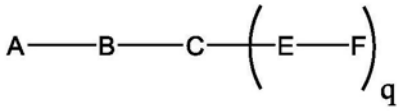
[3917] 在某些所述实施方案中，缀合物接头包含至少一个可裂解键。

[3918] 在某些所述实施方案中，支链基团包含至少一个可裂解键。

[3919] 在某些实施方案中，每个系链包含至少一个可裂解键。

[3920] 在某些实施方案中，缀合物在核苷的2’、3’或5’位上结合至反义寡核苷酸的核苷。

[3921] 在某些实施方案中，缀合反义化合物具有以下结构：

[3922] 

[3923] 其中

[3924] A为反义寡核苷酸；

[3925] B为可裂解部分

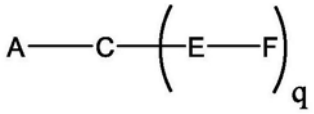
[3926] C为缀合物接头

[3927] 每个E为系链；

[3928] 每个F为配体；并且

[3929] q为1与5之间的整数。

[3930] 在某些实施方案中，缀合物在核苷的2’、3’或5’位上结合至反义寡核苷酸的核苷。在某些实施方案中，缀合反义化合物具有以下结构：

[3931] 

[3932] 其中

[3933] A为反义寡核苷酸；

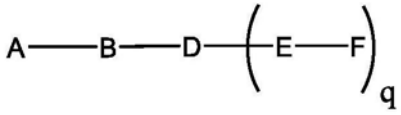
[3934] C为缀合物接头

[3935] 每个E为系链；

[3936] 每个F为配体；并且

[3937] q为1与5之间的整数。

[3938] 在某些实施方案中，缀合反义化合物具有以下结构：

[3939] 

[3940] 其中

[3941] A为反义寡核苷酸；

[3942] B为可裂解部分

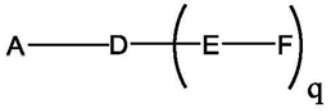
[3943] D为支链基团

[3944] 每个E为系链；

[3945] 每个F为配体；并且

[3946] q为1与5之间的整数。

[3947] 在某些实施方案中，缀合反义化合物具有以下结构：

[3948] 

[3949] 其中

[3950] A为反义寡核苷酸；

[3951] D为支链基团

[3952] 每个E为系链；

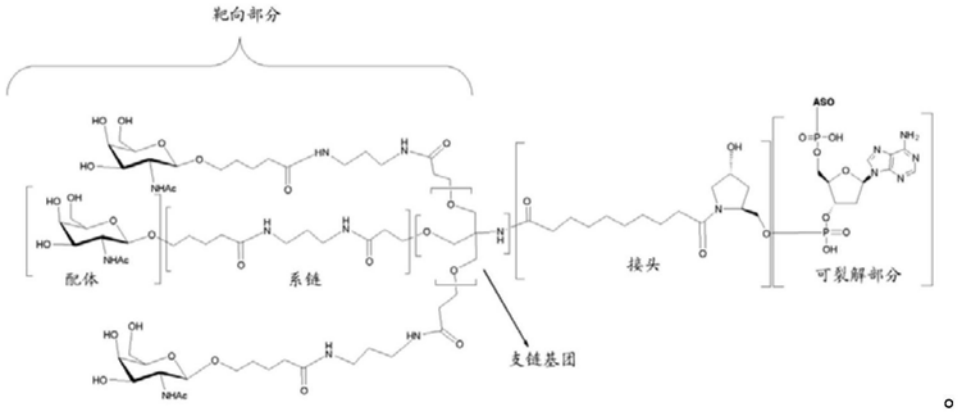
[3953] 每个F为配体；并且

[3954] q为1与5之间的整数。

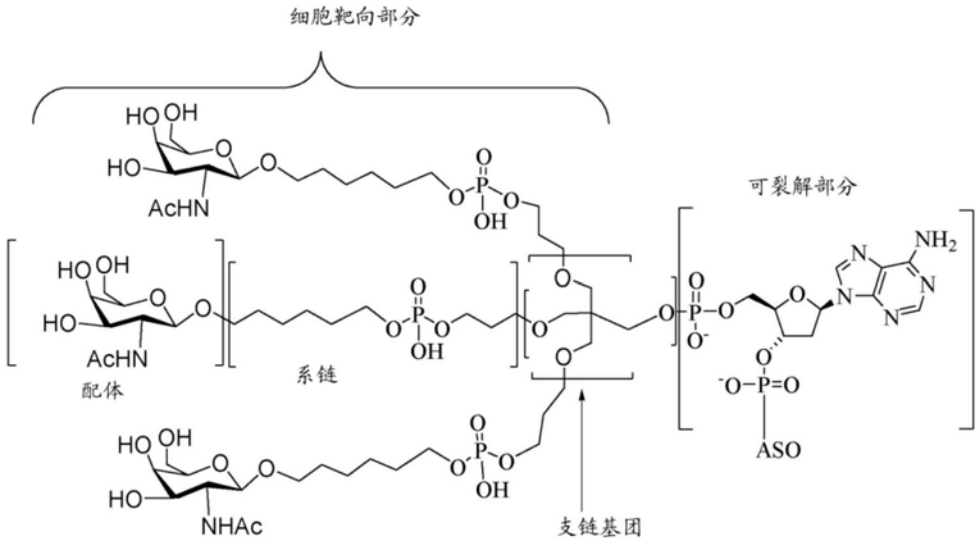
[3955] 在某些所述实施方案中，缀合物接头包含至少一个可裂解键。

[3956] 在某些实施方案中，每个系链包含至少一个可裂解键。

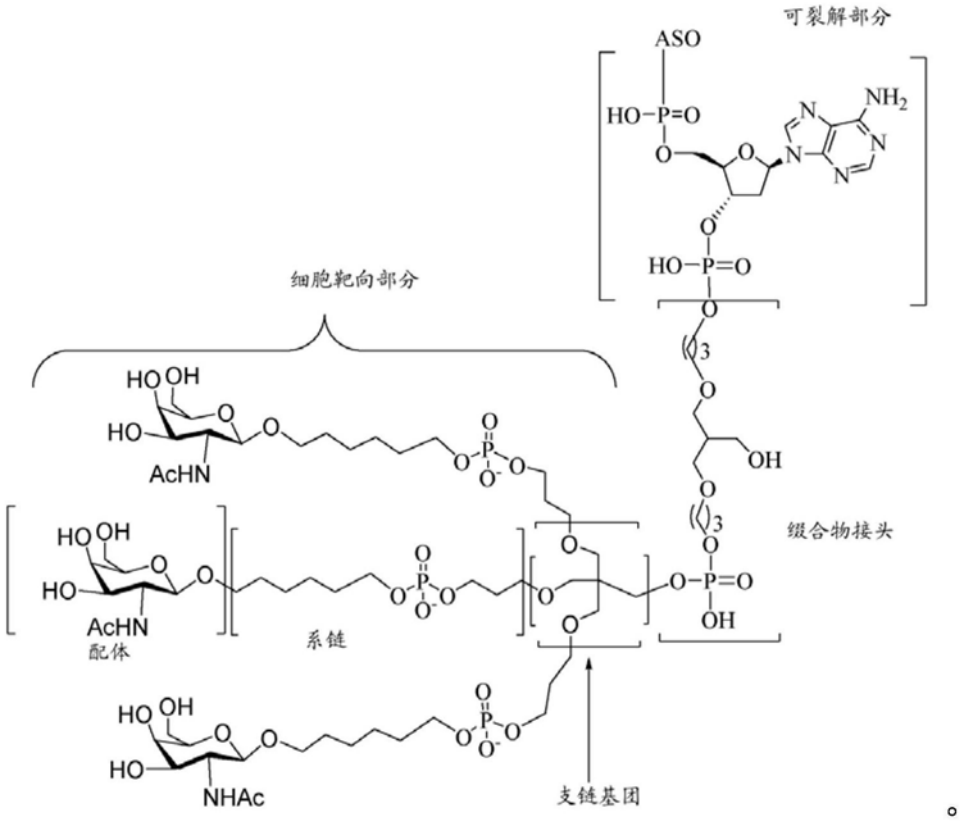
[3957] 在某些实施方案中，缀合反义化合物具有选自以下的结构：

[3958] 

[3959] 在某些实施方案中，缀合反义化合物具有选自以下的结构：

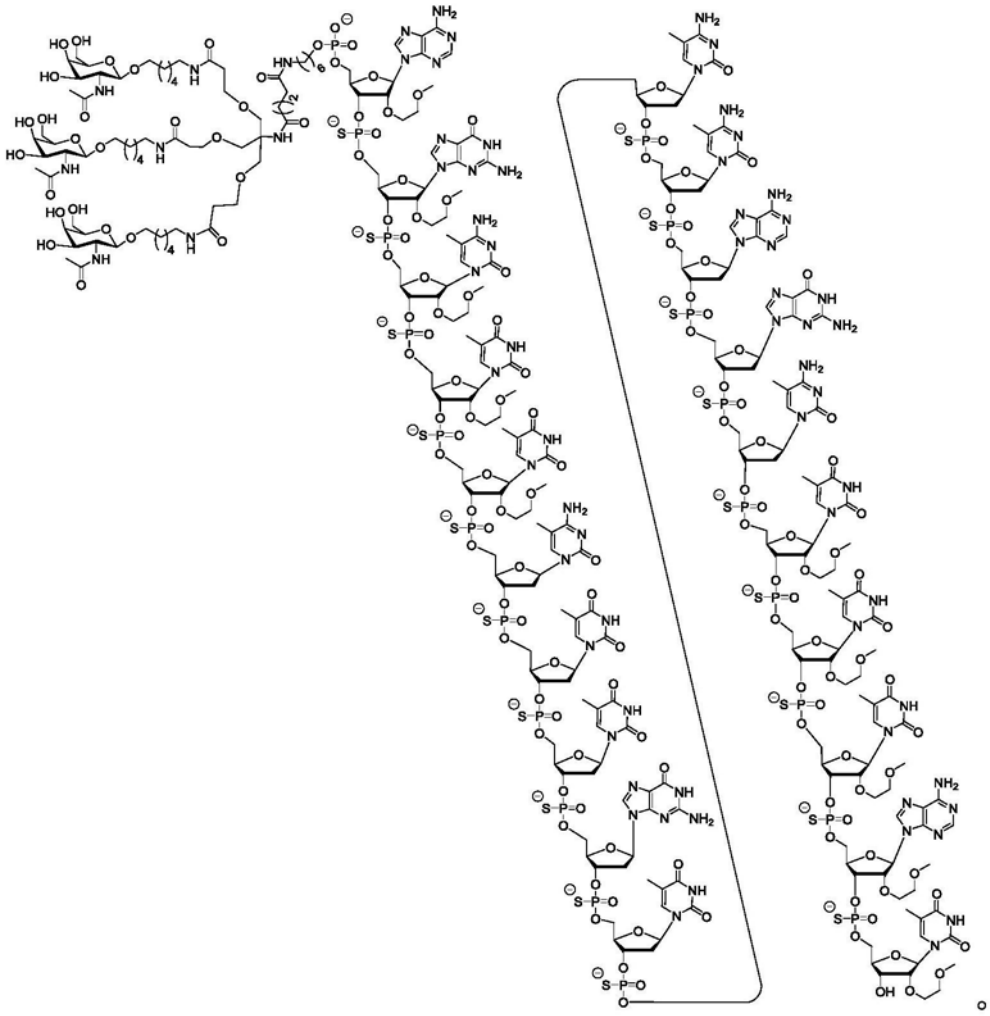
[3960] 

[3961] 在某些实施方案中，缀合反义化合物具有选自以下的结构：

[3962] 

[3963] 在某些实施方案中，缀合反义化合物具有以下结构：

[3964]



[3965] 教导某些上述缀合物、缀合反义化合物、系链、接头、支链基团、配体、可裂解部分以及其它修饰的制备的代表性美国专利、美国专利申请公布和国际专利申请公布包括但不限于US 5,994,517、US 6,300,319、US 6,660,720、US 6,906,182、US 7,262,177、US 7,491,805、US 8,106,022、US 7,723,509、US 2006/0148740、US 2011/0123520、WO 2013/033230和WO 2012/037254,所述专利中的每一个均以引用的方式整体并入本文。

[3966] 教导某些上述缀合物、缀合反义化合物、系链、接头、支链基团、配体、可裂解部分以及其它修饰的代表性出版物包括但不限于BIES SEN等,"The Cholesterol Derivative of a Triantennary Galactoside with High Affinity for the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor:a Potent Cholesterol Lowering Agent"J.Med.Chem.(1995)38:1846-1852;BIESSEN等,"Synthesis of Cluster Galactosides with High Affinity for the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor"J.Med.Chem.(1995)38:1538-1546;LEE等,"New and more efficient multivalent glyco-ligands for asialoglycoprotein receptor of mammalian hepatocytes"Bioorganic&Medicinal Chemistry(2011)19:2494-2500;RENSEN等,"Determination of the Upper Size Limit for Uptake and Processing of Ligands by the Asialoglycoprotein Receptor on Hepatocytes in Vitro and in Vivo"J.Biol.Chem.(2001)276(40):37577-37584;RENSEN等,"Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated

Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor"J.Med.Chem.(2004)47:5798-5808;SLIEDREGT等,"Design and Synthesis of Novel Amphiphilic Dendritic Galactosides for Selective Targeting of Liposomes to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor"J.Med.Chem.(1999)42:609-618以及Valentijn等,"Solid-phase synthesis of lysine-based cluster galactosides with high affinity for the Asialoglycoprotein Receptor"Tetrahedron,1997,53(2),759-770,所述参考文献中的每一个均以引用的方式整体并入本文。

[3967] 在某些实施方案中,缀合反义化合物包含基于RNA酶H的寡核苷酸(如缺口聚物)或剪接调节寡核苷酸(如完全修饰的寡核苷酸)和包含至少一个、两个或三个GalNAc基团的任何缀合物基团。在某些实施方案中,缀合反义化合物包含见于任何以下参考文献中的任何缀合物基团:Lee,Carbohydr Res,1978,67,509-514;Connolly等,J Biol Chem,1982,257,939-945;Pavia等,Int J Pep Protein Res,1983,22,539-548;Lee等,Biochem,1984,23,4255-4261;Lee等,Glycoconjugate J,1987,4,317-328;Toyokuni等,Tetrahedron Lett,1990,31,2673-2676;Biessen等,J Med Chem,1995,38,1538-1546;Valentijn等,Tetrahedron,1997,53,759-770;Kim等,Tetrahedron Lett,1997,38,3487-3490;Lee等,Bioconjug Chem,1997,8,762-765;Kato等,Glycobiol,2001,11,821-829;Rensen等,J Biol Chem,2001,276,37577-37584;Lee等,Methods Enzymol,2003,362,38-43;Westerlind等,Glycoconj J,2004,21,227-241;Lee等,Bioorg Med Chem Lett,2006,16(19),5132-5135;Maierhofer等,Bioorg Med Chem,2007,15,7661-7676;Khorev等,Bioorg Med Chem,2008,16,5216-5231;Lee等,Bioorg Med Chem,2011,19,2494-2500;Kornilova等,Analyt Biochem,2012,425,43-46;Pujol等,Angew Chemie Int Ed Engl,2012,51,7445-7448;Biessen等,J Med Chem,1995,38,1846-1852;Sliedregt等,J Med Chem,1999,42,609-618;Rensen等,J Med Chem,2004,47,5798-5808;Rensen等,Arterioscler Thromb Vasc Biol,2006,26,169-175;van Rossenberg等,Gene Ther,2004,11,457-464;Sato等,J Am Chem Soc,2004,126,14013-14022;Lee等,J Org Chem,2012,77,7564-7571;Biessen等,FASEB J,2000,14,1784-1792;Rajur等,Bioconjug Chem,1997,8,935-940;Duff等,Methods Enzymol,2000,313,297-321;Maier等,Bioconjug Chem,2003,14,18-29;Jayaprakash等,Org Lett,2010,12,5410-5413;Manoharan,Antisense Nucleic Acid Drug Dev,2002,12,103-128;Merwin等,Bioconjug Chem,1994,5,612-620;Tomiya等,Bioorg Med Chem,2013,21,5275-5281;国际申请WO1998/013381;WO2011/038356;WO1997/046098;WO2008/098788;WO2004/101619;WO2012/037254;WO2011/120053;WO2011/100131;WO2011/163121;WO2012/177947;WO2013/033230;WO2013/075035;WO2012/083185;WO2012/083046;WO2009/082607;WO2009/134487;WO2010/144740;WO2010/148013;WO1997/020563;WO2010/088537;WO2002/043771;WO2010/129709;WO2012/068187;WO2009/126933;WO2004/024757;WO2010/054406;WO2012/089352;WO2012/089602;WO2013/166121;WO2013/165816;美国专利4,751,219;8,552,163;6,908,903;7,262,177;5,994,517;6,300,319;8,106,022;7,491,805;7,491,805;7,582,744;8,137,695;6,383,812;6,525,031;6,660,720;7,723,509;8,541,548;8,344,125;8,313,772;8,349,308;8,450,467;8,501,930;8,158,601;7,262,177;6,906,182;6,620,916;8,435,491;8,404,862;7,851,615;已公布的美国

专利申请公布US2011/0097264;US2011/0097265;US2013/0004427;US2005/0164235;US2006/0148740;US2008/0281044;US2010/0240730;US2003/0119724;US2006/0183886;US2008/0206869;US2011/0269814;US2009/0286973;US2011/0207799;US2012/0136042;US2012/0165393;US2008/0281041;US2009/0203135;US2012/0035115;US2012/0095075;US2012/0101148;US2012/0128760;US2012/0157509;US2012/0230938;US2013/0109817;US2013/0121954;US2013/0178512;US2013/0236968;US2011/0123520;US2003/0077829;US2008/0108801以及US2009/0203132;所述参考文献中的每一个均以引用的方式整体并入。

[3968] C.某些用途和特征

[3969] 在某些实施方案中,缀合反义化合物表现出有效的体内靶RNA减少。在某些实施方案中,未缀合反义化合物在肾中积累。在某些实施方案中,缀合反义化合物在肝脏中积累。在某些实施方案中,缀合反义化合物为耐受良好的。所述性质使得缀合反义化合物特别有用于抑制许多靶RNA,包括但不限于涉及代谢、心血管和其它疾病、病症或病状的那些。因此,本文提供了通过使肝脏组织与靶向与所述疾病、病症或病状相关的RNA的缀合反义化合物接触来治疗所述疾病、病症或病状的方法。因此,还提供了用于使用本发明的缀合反义化合物来改善各种代谢、心血管和其它疾病、病症或病状中的任何一种的方法。

[3970] 在某些实施方案中,缀合反义化合物在特定的组织浓度下比未缀合的对应物更有效。不希望受任何理论或机制的束缚,在某些实施方案中,缀合物可允许缀合反义化合物更有效地进入细胞或更有成效地进入细胞。例如,在某些实施方案中,缀合反义化合物与其未缀合的对应物相比可表现出更大的靶标减少,其中缀合反义化合物和其未缀合的对应物均以相同的浓度存在于组织中。例如,在某些实施方案中,缀合反义化合物与其未缀合的对应物相比可表现出更大的靶标减少,其中缀合反义化合物和其未缀合的对应物均以相同的浓度存在于肝脏中。

[3971] 先前已讨论了寡核苷酸的产生性和非产生性摄取(参见例如Geary,R.S.,E.Wancewicz等(2009)."Effect of Dose and Plasma Concentration on Liver Uptake and Pharmacologic Activity of a2'-Methoxyethyl Modified Chimeric Antisense Oligonucleotide Targeting PTEN."Biochem.Pharmacol.78(3):284-91;&Koller,E.,T.M.Vincent等(2011)."Mechanisms of single-stranded phosphorothioate modified antisense oligonucleotide accumulation in hepatocytes."Nucleic Acids Res.39(11):4795-807)。本文描述的缀合物基团可改进产生性摄取。

[3972] 在某些实施方案中,本文描述的缀合物基团可通过增加缀合反义化合物对特定类型的细胞或组织的亲合力来进一步改进效力。在某些实施方案中,本文描述的缀合物基团可通过增加一种或多种细胞表面受体对缀合反义化合物的识别来进一步改进效力。在某些实施方案中,本文描述的缀合物基团可通过促进缀合反义化合物的内吞作用来进一步改进效力。

[3973] 在某些实施方案中,可裂解部分可通过允许缀合物在缀合反义化合物进入细胞之后从反义寡核苷酸中裂解来进一步改进效力。因此,在某些实施方案中,可以低于对未缀合的反义寡核苷酸来说将为必要的剂量施用缀合反义化合物。

[3974] 先前已将硫代磷酸酯键联掺入到反义寡核苷酸中。所述硫代磷酸酯键联对核酸酶

具有抗性并且因此改进了寡核苷酸的稳定性。此外，硫代磷酸酯键联还结合某些蛋白质，这导致反义寡核苷酸在肝脏中的积累。具有较少硫代磷酸酯键联的寡核苷酸在肝脏中积累较少并且在肾中积累较多(参见，例如Geary,R.,“Pharmacokinetic Properties of2’-O-(2-Methoxyethyl)-Modified Oligonucleotide Analogs in Rats,”Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics，第296卷，第3期，890-897;&Antisense a Drug Technology中的Pharmacological Properties of 2’-O-Methoxyethyl Modified Oligonucleotides，第10章，Crooke,S.T.编著，2008)。在某些实施方案中，具有较少硫代磷酸酯核苷间键联和较多磷酸二酯核苷间键联的寡核苷酸在肝脏中积累较少并且在肾中积累较多。当治疗肝脏中的疾病时，出于以下若干原因这是不希望的：(1)较少药物到达希望作用的部位(肝脏)；(2)药物逸散到尿液中；以及(3)肾暴露于相对高浓度的药物，这可导致肾中毒。因此，对于肝脏疾病，硫代磷酸酯键联提供重要益处。

[3975] 然而，在某些实施方案中，统一被硫代磷酸酯核苷间键联连接的寡核苷酸的施用诱发一种或多种促炎性反应。(参见例如：J Lab Clin Med.1996年9月;128(3):329-38.“Amplification of antibody production by phosphorothioate oligodeoxynucleotides”.Branda等；并且还参见例如：Antisense a Drug Technology中的Toxicologic Properties，第12章，第342-351页，Crooke,S.T.编著，2008)。在某些实施方案中，其中大多数核苷间键联包含硫代磷酸酯核苷间键联的寡核苷酸的施用诱发一种或多种促炎性反应。

[3976] 在某些实施方案中，促炎性作用的程度可取决于若干变量(例如骨架修饰、脱靶效应、核碱基修饰和/或核苷修饰)，参见例如：Antisense a Drug Technology中的Toxicologic Properties，第12章，第342-351页，Crooke,S.T.编著，2008)。在某些实施方案中，促炎性作用的程度可通过调节一个或多个变量来减轻。例如，给定寡核苷酸的促炎性作用的程度可通过用磷酸二酯核苷间键联替代任何数目的硫代磷酸酯核苷间键联并且由此减少硫代磷酸酯核苷间键联的总数来减轻。

[3977] 在某些实施方案中，将希望减少硫代磷酸酯键联的数目，如果可以在不丧失稳定性并且不使分布从肝脏转移至肾的情况下实现的话。例如，在某些实施方案中，可通过用磷酸二酯键联替代硫代磷酸酯键联来减少硫代磷酸酯键联的数目。在这样一个实施方案中，具有较少硫代磷酸酯键联和较多磷酸二酯键联的反义化合物可诱发较少的促炎性反应或不诱导促炎性反应。虽然具有较少硫代磷酸酯键联和较多磷酸二酯键联的反义化合物可诱发较少的促炎性反应，但是具有较少硫代磷酸酯键联和较多磷酸二酯键联的反义化合物可以不在肝脏中积累并且与具有较多硫代磷酸酯键联的反义化合物相比在相同或类似的剂量下可为功效较小的。在某些实施方案中，因此希望设计具有多个磷酸二酯键和多个硫代磷酸酯键但还具有稳定性和对肝脏的良好分布的反义化合物。

[3978] 在某些实施方案中，缀合反义化合物比未缀合的对应物在肝脏中积累更多并且在肾中积累更少，即使在一些硫代磷酸酯键联被较少促炎性的磷酸二酯核苷间键联替代时也是如此。在某些实施方案中，缀合反义化合物与其未缀合的对应物相比在肝脏中积累更多并且没有同样多地排泄到尿液中，即使在一些硫代磷酸酯键联被较少促炎性的磷酸二酯核苷间键联替代时也是如此。在某些实施方案中，缀合物的使用允许人们设计更有效并且耐受性更好的反义药物。事实上，在某些实施方案中，缀合反义化合物具有比未缀合的对应物

更大的治疗指数。这允许缀合反义化合物在较高绝对剂量下施用，因为存在较小的促炎性应答风险和较小的肾毒性风险。这种较高剂量允许人们较不频繁地给药，因为预期清除(代谢)为类似的。此外，因为化合物更有效，如上所述，所以可允许浓度在下一次剂量之前变低而不失去治疗活性，从而允许给药之间的甚至更长的时间段。

[3979] 在某些实施方案中，包括一些硫代磷酸酯键联仍是希望的。例如，末端键联易受到核酸外切酶的破坏，所以在某些实施方案中，那些键联为硫代磷酸酯或其它修饰的键联。连接两个脱氧核苷的核苷间键联易受到核酸内切酶的破坏，所以在某些实施方案中，那些键联为硫代磷酸酯或其它修饰的键联。修饰核苷与脱氧核苷(其中脱氧核苷在键联脱氧核苷的5’侧上)之间的核苷间键联易受到核酸内切酶的破坏，所以在某些实施方案中，那些键联为硫代磷酸酯或其它修饰的键联。某些类型的两个修饰核苷之间和脱氧核苷与某种类型的修饰核苷(其中修饰核苷处于键联的5’侧)之间的核苷间键联对核酸酶消化具有足够的抗性，键联可为磷酸二酯。

[3980] 在某些实施方案中，缀合反义化合物的反义寡核苷酸包含少于16个硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中，缀合反义化合物的反义寡核苷酸包含少于15个硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中，缀合反义化合物的反义寡核苷酸包含少于14个硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中，缀合反义化合物的反义寡核苷酸包含少于13个硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中，缀合反义化合物的反义寡核苷酸包含少于12个硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中，缀合反义化合物的反义寡核苷酸包含少于11个硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中，缀合反义化合物的反义寡核苷酸包含少于10个硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中，缀合反义化合物的反义寡核苷酸包含少于9个硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中，缀合反义化合物的反义寡核苷酸包含少于8个硫代磷酸酯键联。

[3981] 在某些实施方案中，包含本文描述的一个或多个缀合物基团的反义化合物与缺乏所述一个或多个缀合物基团的母体反义化合物相比具有增加的活性和/或效力和/或耐受性。因此，在某些实施方案中，所述缀合物基团连接至寡核苷酸为希望的。所述缀合物基团可连接在寡核苷酸的5’-末端和/或3’-末端。在某些情况下，5’-末端的连接在合成上是希望的。通常，通过使用本领域中熟知的技术将3’末端核苷连接至固体载体并且从3’至5’依次偶联核苷来合成寡核苷酸。因此，如果希望缀合物基团位于3’-末端处，那么人们可(1)将缀合物基团连接至3’-末端核苷并且将所述缀合的核苷连接至固体载体用于随后寡核苷酸的制备或(2)在合成之后将缀合物基团连接至完全寡核苷酸的3’-末端核苷。这些方法中没有一个是非常有效的并且因此均为昂贵的。具体来说，虽然在本文的实施例中展示，但缀合核苷至固体载体的连接是低效的过程。在某些实施方案中，将缀合物基团连接至5’-末端核苷比连接在3’-末端处在合成上更容易。人们可将非缀合的3’末端核苷连接至固体载体并且使用标准和表征良好的反应制备寡核苷酸。然后人们仅需要在最后的偶联步骤连接具有缀合物基团的5’核苷。在某些实施方案中，这比将缀合核苷直接连接至固体载体(如通常进行来制备3’-缀合寡核苷酸)更有效。本文的实施例展示了5’-末端处的连接。另外，某些缀合物基团具有合成优点。例如，包含磷连接基团的某些缀合物基团比包括先前报道的缀合物基团的其它缀合物基团在合成上更简单并且制备更有效(例如，WO/2012/037254)。

[3982] 在某些实施方案中，向受试者施用缀合反义化合物。在所述实施方案中，包含本文描述的一个或多个缀合物基团的反义化合物与缺乏所述一个或多个缀合物基团的母体反

义化合物相比具有增加的活性和/或效力和/或耐受性。不受机制的束缚，据信缀合物基团有助于分布、递送和/或摄取到靶细胞或组织中。在某些实施方案中，一旦在靶细胞或组织内部，就希望缀合物基团的所有或部分裂解，以释放活性寡核苷酸。在某些实施方案中，整个缀合物基团从寡核苷酸中裂解是不必要的。例如，在实施例20中，向小鼠施用缀合寡核苷酸并且检测到许多不同的化学物质，所述化学物质各自包含剩余在寡核苷酸上的缀合物基团的不同部分(表23a)。此缀合反义化合物展示出良好的效力(表23)。因此，在某些实施方案中，缀合物基团的多个部分裂解的所述代谢特征不干扰活性/效力。尽管如此，在某些实施方案中，希望前药(缀合寡核苷酸)产生单一活性化合物。在某些情况下，如果发现活性化合物的多种形式，那么确定每一个的相对量和活性可为必要的。在其中需要监管审查(例如，USFDA或对应机构)的某些实施方案中，希望具有单一(或主要为单一的)活性物质。在某些所述实施方案中，希望所述单一活性物质为缺乏缀合物基团的任何部分的反义寡核苷酸。在某些实施方案中，5'-末端处的缀合物基团更可能导致缀合物基团的完全代谢。不受机制的束缚，负责5'末端(例如，5'核苷)处的代谢的内源性酶可比3'对应物更有活性/更有效。在某些实施方案中，特定缀合物基团更适于单一活性物质的代谢。在某些实施方案中，某些缀合物基团更适于寡核苷酸的代谢。

[3983] D.反义

[3984] 在某些实施方案中，本发明的低聚化合物为反义化合物。在所述实施方案中，低聚化合物与靶核酸互补。在某些实施方案中，靶核酸为RNA。在某些实施方案中，靶核酸为非编码RNA。在某些实施方案中，靶核酸编码蛋白质。在某些实施方案中，靶核酸选自mRNA、前体mRNA、微小RNA、非编码RNA(包括小型非编码RNA)以及启动子指导的RNA(promoter-directed RNA)。在某些实施方案中，低聚化合物至少部分地与多于一种靶核酸互补。例如，本发明的低聚化合物可为微小RNA模拟物，其通常结合多个靶标。

[3985] 在某些实施方案中，反义化合物包含具有与靶核酸的核碱基序列至少70％互补的核碱基序列的部分。在某些实施方案中，反义化合物包含具有与靶核酸的核碱基序列至少80％互补的核碱基序列的部分。在某些实施方案中，反义化合物包含具有与靶核酸的核碱基序列至少90％互补的核碱基序列的部分。在某些实施方案中，反义化合物包含具有与靶核酸的核碱基序列至少95％互补的核碱基序列的部分。在某些实施方案中，反义化合物包含具有与靶核酸的核碱基序列至少98％互补的核碱基序列的部分。在某些实施方案中，反义化合物包含具有与靶核酸的核碱基序列100％互补的核碱基序列的部分。在某些实施方案中，反义化合物在反义化合物的整个长度上与靶核酸的核碱基序列至少70％、80％、90％、95％、98％或100％互补。

[3986] 反义机制包括涉及低聚化合物与靶核酸的杂交的任何机制，其中杂交产生生物作用。在某些实施方案中，所述杂交导致靶核酸降解或占位并伴有细胞机器的抑制或刺激，涉及例如靶核酸或靶核苷酸可能以另外的方式与其相互作用的核酸的翻译、转录或聚腺苷酸化。

[3987] 涉及靶RNA的降解的一种类型的反义机制为RNA酶H介导的反义。RNA酶H为裂解RNA:DNA双链体的RNA链的细胞核酸内切酶。本领域已知“DNA样”的单链反义化合物在哺乳动物细胞中引发RNA酶H活性。因此，RNA酶H的激活导致RNA靶标的裂解，从而极大地增强了基因表达的DNA样寡核苷酸介导的抑制的效率。

[3988] 反义机制还包括但不限于利用RISC途径的RNAi机制。所述RNAi机制包括但不限于siRNA、ssRNA和微小RNA机制。所述机制包括产生微小RNA模拟物和/或抗微小RNA。

[3989] 反义机制还包括但不限于杂交或模拟非编码RNA而不是微小RNA或mRNA的机制。所述非编码RNA包括但不限于启动子指导的RNA和影响一种或多种核酸的转录或翻译的短和长RNA。

[3990] 在某些实施方案中，包含本文描述的缀合物的寡核苷酸为RNAi化合物。在某些实施方案中，包含本文描述的缀合物的低聚寡核苷酸为ssRNA化合物。在某些实施方案中，包含本文描述的缀合物的寡核苷酸与第二低聚化合物配对以形成siRNA。在某些所述实施方案中，第二低聚化合物也包含缀合物。在某些实施方案中，第二低聚化合物为任何修饰或未修饰的核酸。在某些实施方案中，包含本文描述的缀合物的寡核苷酸为siRNA化合物中的反义链。在某些实施方案中，包含本文描述的缀合物的寡核苷酸为siRNA化合物中的有义链。在其中缀合低聚化合物为双链siRNA的实施方案中，缀合物可位于有义链、反义链或有义链和反义链两者上。

[3991] D.靶核酸、区域和区段

[3992] 在某些实施方案中，缀合反义化合物靶向任何核酸。在某些实施方案中，靶核酸编码临床相关的靶蛋白。在所述实施方案中，靶核酸的调节产生临床益处。某些靶核酸包括但不限于表1中所示的靶核酸。

[3993] 表1:某些靶核酸

[3994]

靶标	物种	GENBANK®登录号	SEQ ID NO
雄激素受体(AR)	人	从核碱基 5079000 至 5270000 截短的 NT_011669.17	1
载脂蛋白(a) (Apo(a))	人	NM_005577.2	2
载脂蛋白 B (ApoB)	人	NM_000384.1	3
载脂蛋白 C-III (ApoCIII)	人	从核碱基 20262640 至 20266603 截短的 NT_033899.8	4
载脂蛋白 C-III (ApoCIII)	人	NM_000040.1	5
C-反应蛋白(CRP)	人	M11725.1	6
eIF4E	人	M15353.1	7
因子 VII	人	从核碱基 1255000 至 1273000 截短的 NT_027140.6	8
因子 XI	人	NM_000128.3	9
糖皮质激素受体 (GCCR)	人	从核碱基 3818000 至 3980000 截短的补体 NT_029289.10	10
胰高血糖素受体 (GCGR)	人	从核碱基 16865000 至 16885000 截短的 NW_926918.1	11
HBV	人	U95551.1	12
蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B)	人	NM_002827.2	13
蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B)	人	从核碱基 14178000 至 14256000 截短的 NT_011362.9	14
STAT3	人	NM_139276.2	15
甲状腺素运载蛋白 (TTR)	人	NM_000371.3	16

[3995] 靶向过程通常包括确定靶核酸内的至少一个靶区域、区段或位点用于发生反义相互作用，使得将产生希望的作用。

[3996] 在某些实施方案中，靶区域为核酸的结构限定区。例如，在某些所述实施方案中，靶区域可涵盖3'UTR、5'UTR、外显子、内含子、编码区、翻译起始区、翻译终止区，或其它限定的核酸区域或靶区段。

[3997] 在某些实施方案中，靶区段为缀合反义化合物靶向的靶区域的至少约8个核碱基部分。靶区段可包括从靶区段之一的5'-末端起包含至少8个连续核碱基的DNA或RNA序列(其余核碱基为紧邻靶区段的5'-末端上游开始并且继续直到DNA或RNA包含约8至约30个核碱基为止的相同DNA或RNA的连续链段)。靶区段还由从靶区段之一的3'-末端起包含至少8个连续核碱基的DNA或RNA序列表示(其余核碱基为紧邻靶区段的3'-末端下游开始并且继续直到DNA或RNA包含约8至约30个核碱基为止的相同DNA或RNA的连续链段)。靶区段还可由

从靶区段的序列的内部起包含至少8个连续核碱基的DNA或RNA序列表示，并且可在任一或两个方向上延伸直到缀合反义化合物包含约8至约30个核碱基。

[3998] 在某些实施方案中，靶向表1中列出的核酸的反义化合物可如本文所述进行修饰。在某些实施方案中，反义化合物可具有修饰的糖部分、未修饰的糖部分或如本文所述的修饰和未修饰的糖部分的混合物。在某些实施方案中，反义化合物可具有修饰的核苷间键联、未修饰的核苷间键联或如本文所述的修饰和未修饰的核苷间键联的混合物。在某些实施方案中，反义化合物可具有修饰的核碱基、未修饰的核碱基或如本文所述的修饰和未修饰的核碱基的混合物。在某些实施方案中，反义化合物可具有如本文所述的基序。

[3999] 在某些实施方案中，靶向表1中列出的核酸的反义化合物可如本文所述进行缀合。

[4000] 1.雄激素受体(AR)

[4001] AR为涉及作为前列腺癌驱动物的转录因子。AR通过结合至其激素配体来激活：雄激素、睾酮和/或DHT。雄激素剥夺疗法(也称为“化学阉割”)为对抗激素敏感、雄激素依赖的前列腺癌的第一线治疗策略，所述疗法减少循环雄激素水平并从而抑制AR活性。然而，雄激素剥夺疗法经常导致“阉割抗性的”晚期前列腺癌的出现和生长，其中AR信号传导独立于配体结合而被重新激活。晚期前列腺癌中的阉割抗性下的机制仍不清楚。

[4002] 靶向AR核酸的某些缀合反义化合物

[4003] 在某些实施方案中，缀合反义化合物靶向具有GENBANK®登录号NT_011669.17核碱基5079000至5270000的序列的AR核酸，所述序列作为SEQ ID NO:1并入本文。在某些所述实施方案中，缀合反义化合物与SEQ ID NO:1至少90％、至少95％或100％互补。

[4004] 在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:1的缀合反义化合物包含选自SEQ ID NO:17-24中的任一个的核碱基序列的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:1的缀合反义化合物包含选自SEQ ID NO:17-24中的任一个的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中，所述缀合反义化合物包含缀合物，所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中，所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4005] 表2:靶向AR SEQ ID NO:1的反义化合物

[4006]

ISIS No	靶起始位点	序列	基序	SEQ ID NO
560131	58721 58751	TTGATTTAATGGTTGC	kkkddddddddkkke	17
569213	58720 58750	TGATTTAATGGTTGCA	kkkddddddddkkke	18
569216	58720 58750	TGATTTAATGGTTGCA	ekkkddddddddkkke	18
569221	58720 58750	TGATTTAATGGTTGCA	eekkkddddddddkkk	18
569236	58720 58750	TGATTTAATGGTTGCA	ekkkddddddddkkkee	18
579671	58721 58751	TTGATTTAATGGTTGC	ekkekkddddddddkkk	17
586124	58719	GATTTAATGGTTGCAA	kkkddddddddddkkk	19
583918	5052	AGTCGCGACTCTGGTA	kkkddddddddddkkk	20
584149	8638	GTCAATATCAAAGCAC	kkkddddddddddkkk	21
584163	11197	GAACATTATTAGGCTA	kkkddddddddddkkk	22
584269	40615	CCTTATGGATGCTGCT	kkkddddddddddkkk	23
584468	115272	CATTGTACTATGCCAG	kkkddddddddddkkk	24

[4007] AR治疗适应症

[4008] 在某些实施方案中，本发明提供用于使用靶向AR核酸的缀合反义化合物来调节受试者中AR的表达的方法。在某些实施方案中，减少了AR的表达。

[4009] 在某些实施方案中，本发明提供用于使用药物组合物中的靶向AR核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中，受试者具有前列腺癌，如阉割抗性前列腺癌。在某些实施方案中，受试者具有对二芳基乙内酰脲雄激素受体(AR)抑制剂(如MDV3100，也称为恩杂鲁胺(Enzalutamide))具有抗性的前列腺癌。MDV3100或恩杂鲁胺为由Medivation开发用于治疗阉割抗性前列腺癌的实验性雄激素受体拮抗剂药物。在某些实施方案中，受试者具有乳腺癌。在某些方面中，受试者的乳腺癌可具有以下特征中的一个或多个：雄激素受体阳性、依赖于雄激素生长、雌激素受体(ER)阴性、不依赖雌激素生长、孕酮受体(PR)阴性、不依赖孕酮生长，或Her2/neu阴性。在某些方面中，乳腺癌或乳腺癌细胞为顶泌的。

[4010] 在某些实施方案中，本发明提供用于使用靶向AR核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4011] 2.载脂蛋白(a)(Apo(a))

[4012] 一个Apo(a)蛋白通过二硫键连接至单个ApoB蛋白以形成脂蛋白(a)(Lp(a))颗粒。Apo(a)蛋白与纤溶酶原，尤其是在三环IV 2型重复结构域内，具有高度同源性。据认为，Apo(a)中的三环重复结构域可负责其促血栓形成和抗纤溶性质，从而潜在增强了动脉粥样硬化的进展。Apo(a)由IL-6转录性调节并且在研究中在用IL-6抑制剂(托珠单抗(tocilizumab)治疗的类风湿性关节炎患者中，血浆水平在3个月的治疗后降低了30％。Apo(a)已显示优先结合氧化的磷脂并且加强血管炎症。此外，研究表明Lp(a)颗粒还可刺激内皮渗透性、诱导纤溶酶原激活物抑制剂1型表达并且激活巨噬细胞白细胞介素-8分泌。重要

的是,最近遗传关联研究揭示Lp(a)为心肌梗塞、中风、外周血管疾病和腹主动脉瘤的独立风险因素。此外,在早熟冠状动脉疾病(Precocious Coronary Artery Disease;PROCARDIS)研究中,Clarke等描述了冠心病与血浆Lp(a)浓度之间稳健并独立的关联。另外,Solfrizzi等表明增加的血清Lp(a)可关系到阿尔茨海默氏病(AD)的风险增加。靶向Apo(a)的反义化合物先前已公开于WO2005/000201和US 61/651,539中,所述专利以引用的方式整体并入本文。靶向Apo(a)的反义寡核苷酸ISIS-APOA$_{Rx}$目前处于I期临床试验以研究其安全性特征。

[4013] 靶向Apo(a)核酸的某些缀合反义化合物

[4014] 在某些实施方案中,缀合反义化合物靶向具有GENBANK®登录号NM_005577.2的序列的Apo(a)核酸,所述序列作为SEQ ID NO:2并入本文。在某些所述实施方案中,缀合反义化合物与SEQ ID NO:2至少90%、至少95%或100%互补。

[4015] 在某些实施方案中,靶向SEQ ID NO:2的缀合反义化合物包含选自SEQ ID NO:25-30中的任一个的核碱基序列的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中,靶向SEQ ID NO:2的缀合反义化合物包含选自SEQ ID NO:25-30中的任一个的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,所述缀合反义化合物包含缀合物,所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中,所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4016] 表3:靶向Apo(a)SEQ ID NO:2的反义化合物

[4017]

ISIS No	靶起始位点	序列(5'-3')	基序	SEQ ID NO
494372	3901	TGCTCCGTTGGTGCTTGTTC	eeeeeddddddddddeeeee	25
494283	584	TCTTCCTGTGACAGTGGTGG	eeeeeddddddddddeeeee	26
	926			
	1610			
	1952			
	2294			
	3320			
494284	585	TTCTTCCTGTGACAGTGGTG	eeeeeddddddddddeeeee	27
	927			
	1611			
	1953			
	2295			
	3321			
494286	587	GGTTCTTCCTGTGACAGTGG	eeeeeddddddddddeeeee	28
	929			
	1613			
	1955			
	2297			
494301	628	CGACTATGCGAGTGTGGTGT	eeeeeddddddddddeeeee	29
	970			
	1312			
	1654			
	1996			
	2338			
	2680			
	3022			
494302	629	CCGACTATGCGAGTGTGGTG	eeeeeddddddddddeeeee	30
	971			
	1313			
	1655			
	1997			
	2339			
	2681			
	3023			

[4018] Apo(a)治疗适应症

[4019] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用靶向Apo(a)核酸的缀合反义化合物来调节受试者中Apo(a)的表达的方法。在某些实施方案中,减少了Apo(a)的表达。

[4020] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用药物组合物中的靶向Apo(a)核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中,受试者具有心血管和/或代谢疾病、病症或病状。在某些实施方案中,受试者具有高胆固醇血症、非家族性高胆固醇血症、家族性高胆固醇血症、杂合型家族性高胆固醇血症、纯合型家族性高胆固醇血症、混合型血脂异常、动脉粥样硬化、发展动脉粥样硬化的风险、冠心病、冠心病史、早期发作冠心病、冠心病的一种或多种风险因素、II型糖尿病、具有血脂异常的II型糖尿病、血脂异常、高甘油三酯血症、高脂血症、高脂肪酸血症(hyperfattyacidemia)、肝脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎和/或非酒精性脂肪肝疾病。

[4021] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用靶向Apo(a)核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4022] 3.载脂蛋白B(ApoB)

[4023] ApoB(也称为载脂蛋白B-100;ApoB-100、载脂蛋白B-48;ApoB-48和Ag(x)抗原)为在脂质的装配和分泌中和在不同种类的脂蛋白的运输和受体介导的摄取和递送中起到不可缺少的作用的大型糖蛋白。ApoB执行各种活性,从饮食脂质的吸收和加工至循环脂蛋白水平的调节。(Davidson和Shelness,Annu.Rev.Nutr.,2000,20,169-193)。后一种性质是造成其与动脉粥样硬化易感性的相关性的基础,所述动脉粥样硬化易感性与含ApoB的脂蛋白的周围浓度高度相关(Davidson和Shelness,Annu.Rev.Nutr.,2000,20,169-193)。ApoB-100为LDL-C的主要蛋白质组分并且含有这种脂蛋白物质与LDL受体相互作用所需要的结构域。LDL-C水平升高对于心血管疾病(包括动脉粥样硬化)而言为风险因素。靶向ApoB的反义化合物先前已公开于WO2004/044181中,所述专利以引用的方式整体并入本文。靶向ApoB的反义寡核苷酸KYNAMRO™已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准为降脂药品和饮食的辅助治疗,以减少患有纯合型家族性高胆固醇血症(HoFH)的患者的低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、ApoB、总胆固醇(TC)和非高密度脂蛋白-胆固醇(非HDL-C)。然而,仍存在为患者提供另外的并且更有效的治疗选择的需要。

[4024] 靶向ApoB核酸的某些缀合反义化合物

[4025] 在某些实施方案中,缀合反义化合物靶向具有GENBANK®登录号NM_000384.1的序列的ApoB核酸,所述序列作为SEQ ID NO:3并入本文。在某些所述实施方案中,缀合反义化合物与SEQ ID NO:3至少90%、至少95%或100%互补。

[4026] 在某些实施方案中,靶向SEQ ID NO:3的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:31的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中,靶向SEQ ID NO:3的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:31的核碱基序列。在某些实施方案中,所述缀合反义化合物包含缀合物,所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中,所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4027] 表4:靶向ApoB SEQ ID NO:3的反义化合物

[4028]

ISIS No	靶起始位点	序列(5'-3')	基序	SEQ ID NO
301012	3249	GCCTCAGTCTGCTTCGCACC	eeeeeddddddddddeeeee	31

[4029] ApoB治疗适应症

[4030] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用靶向ApoB核酸的缀合反义化合物来调节受试者中ApoB的表达的方法。在某些实施方案中,减少了ApoB的表达。

[4031] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用药物组合物中靶向ApoB核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中,受试者具有心血管和/或代谢疾病、病症或病状。在某些实施方案中,受试者具有高胆固醇血症、非家族性高胆固醇血症、家族性高胆固醇血症、杂合型家族性高胆固醇血症、纯合型家族性高胆固醇血症、混合型血脂异常、动脉粥样硬化、发展动脉粥样硬化的风险、冠心病、冠心病史、早期发作冠心病、冠心病的一种或多种风险因素、II型糖尿病、具有血脂异常的II型糖尿病、血脂异常、高甘油三酯血症、高脂血症、高脂肪酸血症(hyperfattyacidemia)、肝脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎和/或非酒精性脂肪肝疾病。

[4032] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用靶向ApoB核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4033] 4.载脂蛋白C-III(ApoCIII)

[4034] ApoCIII为HDL和富含甘油三酯(TG)的脂蛋白的成分。ApoCIII水平升高与TG水平升高和疾病如心血管疾病、代谢综合征、肥胖和糖尿病相关。TG水平升高与胰腺炎相关。ApoCIII显示通过抑制脂蛋白脂肪酶(LPL)和通过干扰结合细胞表面糖胺聚糖基质的脂蛋白抑制脂解来清除富含TG的脂蛋白。靶向ApoCIII的反义化合物先前已公开于WO2004/093783和WO2012/149495中,所述专利各自以引用的方式整体并入本文。目前,靶向ApoCIII的反义寡核苷酸ISIS-APOCIII$_{Rx}$处于II期临床试验以评估其在糖尿病或高甘油三酯血症的治疗中的有效性。然而,仍存在为患者提供另外的并且更有效的治疗选择的需要。

[4035] 靶向ApoCIII核酸的某些缀合反义化合物

[4036] 在某些实施方案中,缀合反义化合物靶向具有从核碱基20262640至20266603截短的GENBANK®登录号NT_033899.8的序列的ApoCIII核酸,所述序列作为SEQ ID NO:4并入本文。在某些所述实施方案中,缀合反义化合物与SEQ ID NO:4至少90%、至少95%或100%互补。在某些实施方案中,所述缀合反义化合物包含缀合物,所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中,所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4037] 在某些实施方案中,缀合反义化合物靶向具有GENBANK®登录号NM_000040.1的序列的ApoCIII核酸,所述序列作为SEQ ID NO:5并入本文。在某些所述实施方案中,缀合反义化合物与SEQ ID NO:5至少90%、至少95%或100%互补。在某些实施方案中,所述缀合反义化合物包含缀合物,所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中,所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4038] 在某些实施方案中,靶向SEQ ID NO:5的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:32的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中,靶向SEQ ID NO:5的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:32的核碱基序列。在某些实施方案中,所述缀合反义化合物包含缀合物,所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中,所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4039] 表5:靶向ApoCIII SEQ ID NO:5的反义化合物

[4040]

ISIS No	靶起始位点	序列(5'-3')	基序	SEQ ID NO
304801	508	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	eeeeddddddddddeeeee	32
647535	508	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	eeeeddddddddddeeeeeod	32
616468	508	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	eeeeddddddddddeeeee	32
647536	508	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	eeoeoeoeoddddddddddeoeoeeeod	32

[4041] ApoCIII治疗适应症

[4042] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用靶向ApoCIII核酸的缀合反义化合物来调节受试者中ApoCIII的表达的方法。在某些实施方案中,减少了ApoCIII的表达。

[4043] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用药物组合物中靶向ApoCIII核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中,受试者具有心血管和/或代谢疾病、病症或病状。在某些实施方案中,受试者具有高甘油三酯血症、非家族性高甘油三酯血症、家族性高甘油三酯血症、杂合型家族性高甘油三酯血症、纯合型家族性高甘油三酯血症、混合型血脂异常、动脉粥样硬化、发展动脉粥样硬化的风险、冠心病、冠心病史、早期发

作冠心病、冠心病的一种或多种风险因素、II型糖尿病、具有血脂异常的II型糖尿病、血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、高脂肪酸血症、肝脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、胰腺炎和/或非酒精性脂肪肝疾病。

[4044] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向ApoCIII核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4045] 5.C-反应蛋白(CRP)

[4046] CRP(也称为PTX1)为响应于各种炎症性细胞因子而在肝脏中产生的必要的人急性期反应物。该蛋白质首次鉴定于1930年，为高度保守的并且据认为是感染性或炎症性病状的早期指示。血浆CRP水平响应于感染、局部缺血、创伤、烧伤和炎症性病状而增加1,000倍。在其中患者接受降脂疗法(如他汀类疗法)的临床试验中，已展示具有LDL-C和CRP减少的患者相对于仅经历LDL-C减少的患者具有减小的未来冠状事件的风险。靶向CRP的反义化合物先前已公开于WO2003/010284和WO2005/005599中，所述专利各自以引用的方式整体并入本文。靶向CRP的反义寡核苷酸ISIS-CRP_{Rx}目前处于2期临床试验以研究其在治疗患有类风湿性关节炎和阵发性心房纤维颤动的受试者中的有效性。然而，仍存在为患者提供另外的并且更有效的治疗选择的需要。

[4047] 靶向CRP核酸的某些缀合反义化合物

[4048] 在某些实施方案中，缀合反义化合物靶向具有GENBANK®登录号M11725.1的序列的CRP核酸，所述序列作为SEQ ID NO:6并入本文。在某些所述实施方案中，缀合反义化合物与SEQ ID NO:6至少90％、至少95％或100％互补。

[4049] 在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:6的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:33的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:6的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:33的核碱基序列。在某些实施方案中，所述缀合反义化合物包含缀合物，所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中，所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4050] 表6:靶向CRP SEQ ID NO:6的反义化合物

[4051]

ISIS No	靶起始位点	序列(5'-3')	基序	SEQ ID NO
329993	1378	AGCATAGTTAACGAGCTCCC	eeeeeddddddddddeeeee	33

[4052] CRP治疗适应症

[4053] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向CRP核酸的缀合反义化合物来调节受试者中CRP的表达的方法。在某些实施方案中，减少了CRP的表达。

[4054] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用药物组合物中靶向CRP核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中，受试者具有心血管和/或代谢疾病、病症或病状。在某些实施方案中，受试者具有高胆固醇血症、非家族性高胆固醇血症、家族性高胆固醇血症、杂合型家族性高胆固醇血症、纯合型家族性高胆固醇血症、混合型血脂异常、动脉粥样硬化、发展动脉粥样硬化的风险、冠心病、冠心病史、早期发作冠心病、冠心病的一种或多种风险因素。在某些实施方案中，个体具有阵发性心房纤维颤动、急性冠状综合征、血管损伤、动脉闭塞、不稳定心绞痛、外周血管疾病后(post peripheral vascular disease)、心肌梗塞(MI)后(post myocardial infarction)、血栓形成、深静脉血栓、末期肾病(ESRD)、慢性肾衰竭、补体激活、充血性心力衰竭或系统性血管炎。在某些实施方案中，

个体已具有中风。在某些实施方案中，个体经历了选自以下的程序：选择性支架放置、血管成形术、经皮腔内血管成形术(PTCA)后(post percutaneous transluminal angioplasty)、心脏移植、肾透析或心肺旁路。在某些实施方案中，个体具有炎症性疾病。在某些所述实施方案中，炎症性疾病选自以下：炎症性肠病、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎或骨关节炎。

[4055] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向CRP核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4056] 6.eIF4E

[4057] eIF4E的过表达已在许多人癌症和癌症衍生的细胞系中有所报道并且还导致动物模型中细胞的致癌转化和浸润/转移性表型。不像非转化的培养细胞，转化的细胞系不依赖血清生长因子的存在表达eIF4E(Rosenwald,Cancer Lett.,1995,98,77-82)。过量的eIF4E导致海拉细胞的异常生长和肿瘤形态并且还引起NIH 3T3和Rat2成纤维细胞的致瘤转化，如通过非贴壁依赖性生长、培养物中转化灶的形成和裸鼠中的肿瘤形成来判断(De Benedetti等，Proc.Natl.Acad.Sci.U S A,1990,87,8212-8216；和Lazaris-Karatzas等，Nature,1990,345,544-547)。

[4058] 在若干人癌症中发现eIF4E升高，所述人癌症包括但不限于非霍奇金氏淋巴瘤、结肠腺瘤和癌瘤以及喉、头和颈、前列腺、乳房和膀胱癌症(Crew等，Br.J.Cancer,2000,82,161-166；Graff等，Clin.Exp.Metastasis,2003,20,265-273；Haydon等，Cancer,2000,88,2803-2810；Kerekatte等，Int.J.Cancer,1995,64,27-31；Rosenwald等，Oncogene,1999,18,2507-2517；Wang等，Am.J.Pathol.,1999,155,247-255)。eIF4E的上调为结肠癌发生的早期事件，并且经常通过细胞周期蛋白D1水平的增加来实现(Rosenwald等，Oncogene,1999,18,2507-2517)。靶向eIF4E的反义化合物先前已公开于WO2005/028628中，所述专利以引用的方式整体并入本文。靶向eIF4E的反义寡核苷酸ISIS-eIF4E$_{Rx}$目前处于1/2期临床试验以研究其在治疗患有癌症的受试者中的有效性。

[4059] 靶向eIF4E核酸的某些缀合反义化合物

[4060] 在某些实施方案中，缀合反义化合物靶向具有GENBANK®登录号M15353.1的序列的eIF4E核酸，所述序列作为SEQ ID NO:7并入本文。在某些所述实施方案中，缀合反义化合物与SEQ ID NO:7至少90％、至少95％或100％互补。

[4061] 在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:7的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:34的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:7的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:34的核碱基序列。在某些实施方案中，所述缀合反义化合物包含缀合物，所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中，所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4062] 表7：靶向eIF4E SEQ ID NO:7的反义化合物

[4063]

ISIS No	靶起始位点	序列(5'-3')	基序	SEQ ID NO
183750	1285	TGTCATATTCCTGGATCCTT	eeeeeddddddddddeeeee	34

[4064] eIF4E治疗适应症

[4065] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向eIF4E核酸的缀合反义化合物来调节受试者中eIF4E的表达的方法。在某些实施方案中，减少了eIF4E的表达。

[4066] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用药物组合物中靶向eIF4E核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中，受试者具有癌症。在某些方面中，癌症为前列腺癌。

[4067] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向eIF4E核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4068] 7.因子VII

[4069] 凝血因子VII(也称为血清凝血酶原转变加速剂)为组织因子凝血途径的重要组分。临床医生已将因子VII活性的水平升高与若干血栓性疾病(如心脏病发作)中的预后差联系在一起，并且与癌症患者死亡的第二主要原因的癌症相关的血栓形成联系在一起。在临床前研究中，因子VII的反义抑制在三天里使因子VII活性快速减小大于90％，其中未观察到出血增加，所述出血为目前可供使用的抗血栓形成药物的常见副作用。靶向因子VII的反义化合物先前已公开于WO2009/061851、WO2012/174154和PCT申请号PCT/US2013/025381中，所述专利各自以引用的方式整体并入本文。计划临床研究来评估ISIS-FVII$_{Rx}$在急性临床环境中(如手术后)预防患者发展有害血凝块。然而，仍存在为患者提供另外的并且更有效的治疗选择的需要。

[4070] 靶向因子VII核酸的某些缀合反义化合物

[4071] 在某些实施方案中，缀合反义化合物靶向具有从核碱基1255000至1273000)截短的GENBANK®登录号NT_027140.6的序列的因子VII核酸，所述序列作为SEQ ID NO:8并入本文。在某些所述实施方案中，靶向SEQ ID NO:8的缀合反义化合物与SEQ ID NO:8至少90％、至少95％或100％互补。

[4072] 在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:8的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:35-43的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:8的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:35-43的核碱基序列。在某些实施方案中，所述缀合反义化合物包含缀合物，所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中，所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4073] 表8:靶向因子VII SEQ ID NO:8的反义化合物

[4074]

ISIS No	靶起始位点	序列(5'-3')	基序	SEQ ID NO
540175	2592	GGACACCCACGCCCCC	eekddddddddddkke	35
	2626			
	2660			
	2796			
	2966			
	3000			
	3034			
	3068			
	3153			
	3170			
	3272			
	3374			
	3578			
	3851			
	3953			
	4124			
	4260			
	4311			
	4447			
	4532			
490279	1387	CCCTCCTGTGCCTGGATGCT	eeeeeddddddddddeeeee	36
473589	15128	GCTAAACAACCGCCTT	kdkdkddddddddddee	37
407935	15191	ATGCATGGTGATGCTTCTGA	eeeeeddddddddddeeeee	38
529804	15192	CATGGTGATGCTTCTG	kddddddddddkekee	39

[4075]

534796	15131	AGAGCTAAACAACCGC	Ekkddddddddddkke	40
540162	2565	ACTCCCGGGACACCCA	eekddddddddddkke	41
	2633			
	2667			
	2735			
	2803			
	2837			
	2905			
	3007			
	3041			
	3075			
	3092			
	3279			
	3381			
	3483			
	3603			
	3722			
	3756			
	3858			
	3892			
	3960			
	4046			
	4131			
	4165			
	4318			
	4454			
540182	2692	ACACCCTCGCCTCCGG	eekddddddddddkke	42
	2760			
	2862			
	2930			
	3117			
	3338			
	3440			
	3508			
	3542			
	3628			
	3662			
	3781			
	3815			
	3917			
	4190			
	4224			
	4377			
	4411			
540191	3109	GCCTCCGGAACACCCA	eekddddddddddkke	43
	3194			
	3330			
	3432			
	3500			
	3534			
	3620			

[4076]

	3654			
	3773			
	4182			
	4216			
	4369			
	4403			

[4077] 因子VII治疗适应症

[4078] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向因子VII核酸的缀合反义化合物来调节受试者中因子VII的表达的方法。在某些实施方案中，减少了因子VII的表达。

[4079] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用药物组合物中靶向因子VII核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中，受试者具有血栓栓塞病状或处于发展血栓栓塞病状的风险中，如心脏病发作、中风、深静脉血栓形成或肺栓塞。在某些实施方案中，受试者处于发展血栓栓塞病状的风险中和/或以另外的方式有抗凝血疗法的需要。所述受试者的实例包括经历主要矫形手术的那些和有慢性抗凝血治疗需要的患者。在某些实施方案中，受试者具有炎症性疾病、病症或病状或处于发展炎症性疾病、病症或病状的风险中。在某些实施方案中，受试者具有以下疾病或处于发展以下疾病的风险中：过敏性疾病(例如，过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎)、自身免疫疾病(例如，多发性硬化、关节炎、硬皮病、牛皮癣、乳糜泻)、心血管疾病、结肠炎、糖尿病(例如，1型胰岛素依赖性糖尿病)、超敏反应(例如，1型、2型、3型或4型超敏反应)、感染性疾病(例如，病毒感染、分枝杆菌感染、蠕虫感染)、后葡萄膜炎、气道高反应性、哮喘、特应性皮炎、结肠炎、子宫内膜异位、甲状腺疾病(例如，格雷夫斯病)以及胰腺炎。

[4080] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向因子VII核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4081] 8.因子XI

[4082] 凝血因子XI(也称为血浆促凝血酶原激酶前体(plasma thromboplastin antecedent))为凝血途径的重要成员。高水平的因子XI增加了血栓形成的风险，所述血栓形成为涉及造成大多数心脏病发作和中风的异常血凝块形成的过程。因子XI的水平升高还增加了静脉血栓形成的风险，所述静脉血栓形成为手术之后的常见问题，所述手术具体为主要骨科手术，如膝盖或髋关节置换。缺乏因子XI的人们具有较低的血栓栓塞事件发生率，其中出血风险的增加最小。靶向因子XI的反义化合物先前已公开于WO2010/045509和WO2010/121074中，所述专利各自以引用的方式整体并入本文。目前，靶向因子XI的反义寡核苷酸ISIS-FXI_{Rx}处于2期临床研究以评估ISIS-FXI_{Rx}在全膝关节成形术后的患者中减少血栓形成事件数目而不增加出血的有效性。然而，仍存在为患者提供另外的并且更有效的治疗选择的需要。

[4083] 靶向因子XI核酸的某些缀合反义化合物

[4084] 在某些实施方案中，缀合反义化合物靶向具有GENBANK®登录号NM_000128.3的序列的因子XI核酸，所述序列作为SEQ ID NO:9并入本文。在某些所述实施方案中，缀合反义化合物与SEQ ID NO:9至少90％、至少95％或100％互补。

[4085] 在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:9的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:44-48的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:9的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:44-48的核碱基序列。在某些实施方案中，所述缀合反义化合物包含缀合物，所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中，所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4086] 表9：靶向因子XI SEQ ID NO:9的反义化合物

[4087]

ISIS No	靶起始位点	序列(5'-3')	基序	SEQ ID NO
416858	1288	ACGGCATTGGTGCACAGTTT	eeeeddddddddddeeeee	44
416838	1022	GCAACCGGGATGATGAGTGC	eeeeddddddddddeeeee	45
416850	1278	TGCACAGTTTCTGGCAGGCC	eeeeddddddddddeeeee	46
416864	1296	GGCAGCGGACGGCATTGGTG	eeeeddddddddddeeeee	47
417002	1280	GGTGCACAGTTTCTGGCAGG	eeddddddddddddeeeee	48

[4088] 因子XI治疗适应症

[4089] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用靶向因子XI核酸的缀合反义化合物来调节受试者中因子XI的表达的方法。在某些实施方案中,减少了因子XI的表达。

[4090] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用药物组合物中靶向因子XI核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中,受试者具有血栓栓塞病状或处于发展血栓栓塞病状的风险中,如心脏病发作、中风、深静脉血栓形成或肺栓塞。在某些实施方案中,受试者处于发展血栓栓塞病状的风险中和/或以另外的方式有抗凝血疗法的需要。所述受试者的实例包括经历主要矫形手术的那些和有慢性抗凝血治疗需要的患者。在某些实施方案中,受试者具有炎症性疾病、病症或病状或处于发展炎症性疾病、病症或病状的风险中。在某些实施方案中,受试者具有以下疾病或处于发展以下疾病的风险中:过敏性疾病(例如,过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎)、自身免疫疾病(例如,多发性硬化、关节炎、硬皮病、牛皮癣、乳糜泻)、心血管疾病、结肠炎、糖尿病(例如,1型胰岛素依赖性糖尿病)、超敏反应(例如,1型、2型、3型或4型超敏反应)、感染性疾病(例如,病毒感染、分枝杆菌感染、蠕虫感染)、后葡萄膜炎、气道高反应性、哮喘、特应性皮炎、结肠炎、子宫内膜异位、甲状腺疾病(例如,格雷夫斯病)以及胰腺炎。

[4091] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用靶向因子XI核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4092] 9.糖皮质激素受体(GCCR)

[4093] 编码人糖皮质激素受体(也称为核受体亚家族3C组成员1;NR3C1;GCCR;GCR;GRL;糖皮质激素受体、淋巴细胞)的互补DNA克隆首次于1985年分离(Hollenberg等,Nature,1985,318,635-641;Weinberger等,Science,1985,228,740-742)。该基因位于人染色体5q11-q13上并且由9个外显子组成(Encio和Detera-Wadleigh,J Biol Chem,1991,266,7182-7188;Gehring等,Proc Natl Acad Sci U S A,1985,82,3751-3755)。

[4094] 人糖皮质激素受体由三个主要结构域组成,即N-末端激活结构域、中心DNA结合结构域和C-末端配体结合结构域(Giguere等,Cell,1986,46,645-652)。在不存在配体的情况下,糖皮质激素受体与若干其它蛋白质形成大的异聚复合物,当配体结合时糖皮质激素受体与所述异聚复合物解离。

[4095] 在肝脏中,糖皮质激素激动剂通过激活糖皮质激素受体来增加肝葡萄糖产生,其随后导致糖异生酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶的表达增加。通过糖异生,通过非己糖前体如乳酸盐、丙酮酸盐和丙氨酸形成葡萄糖(Link,Curr Opin Investig Drugs,2003,4,421-429)。

[4096] 靶向GCCR的反义化合物先前已公开于WO2007/035759、WO2005/071080和PCT申请

号PCT/US2012/061984中，所述专利各自以引用的方式整体并入本文。靶向GCCR的反义寡核苷酸ISIS-$GCCR_{Rx}$最近完成了I期临床研究，具有阳性结果。然而，仍存在为患者提供另外的并且更有效的治疗选择的需要。

[4097] 靶向GCCR核酸的某些缀合反义化合物

[4098] 在某些实施方案中，缀合反义化合物靶向具有从核碱基3818000至3980000截短的GENBANK登录号NT_029289.10的补体的序列的GCCR核酸，所述序列作为SEQ ID NO:10并入本文。在某些所述实施方案中，靶向SEQ ID NO:10的缀合反义化合物与SEQ ID NO:10至少90％、至少95％或100％互补。

[4099] 在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:10的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:49-59的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:10的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:49-59的核碱基序列。在某些实施方案中，所述缀合反义化合物包含缀合物，所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中，所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4100] 表10:靶向GCCR SEQ ID NO:10的反义化合物

[4101]

ISIS No	靶起始位点	序列(5'-3')	基序	SEQ ID NO
426115	65940	GCAGCCATGGTGATCAGGAG	eeeeeddddddddddeeeee	49
420470	57825	GGTAGAAATATAGTTGTTCC	eeeeeddddddddddeeeee	50
420476	59956	TTCATGTGTCTGCATCATGT	eeeeeddddddddddeeeee	51
426130	63677	GCATCCAGCGAGCACCAAAG	eeeeeddddddddddeeeee	52
426183	65938	AGCCATGGTGATCAGGAGGC	eeeddddddddddddddeee	53
426261	65938	AGCCATGGTGATCAGGAGGC	eeddddddddddddddeeeee	53
426262	65939	CAGCCATGGTGATCAGGAGG	eeddddddddddddddeeeee	54
426168	76224	GTCTGGATTACAGCATAAAC	eeeeeddddddddddeeeee	55
426246	76225	GGTCTGGATTACAGCATAAA	eeeddddddddddddddeee	56
426172	76229	CCTTGGTCTGGATTACAGCA	eeeeeddddddddddeeeee	57
426325	76229	CCTTGGTCTGGATTACAGCA	eeddddddddddddddeeeee	58
426267	95513	GTGCTTGTCCAGGATGATGC	eeddddddddddddddeeeee	59

[4102] GCCR治疗适应症

[4103] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向GCCR核酸的缀合反义化合物来调节受试者中GCCR的表达的方法。在某些实施方案中，减少了GCCR的表达。

[4104] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用药物组合物中靶向GCCR核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中，受试者具有代谢相关疾病，包括代谢综合征、糖尿病、胰岛素抗性、糖尿病性血脂异常、高甘油三酯血症、肥胖以及体重增加。

[4105] 糖尿病的特征在于许多身体症状和生理症状。本领域技术人员已知与2型糖尿病相关的任何症状可如在上述方法中所阐述来改善或以另外的方式调节。在某些实施方案中，症状为选自由以下组成的组的身体症状:葡萄糖水平增加、增重增加、尿频、异常口渴、极度饥饿、极度疲劳、视力模糊、频繁感染、四肢刺痛或麻木、皮肤干燥瘙痒、体重减轻、溃疡愈合缓慢以及牙龈肿痛。在某些实施方案中，症状为选自由以下组成的组的生理症状:胰岛素抗性增加、葡萄糖水平增加、脂肪质量增加、代谢速率降低、葡萄糖清除率降低、葡萄糖耐

受性降低、胰岛素敏感性降低、肝胰岛素敏感性降低、脂肪组织尺寸和重量增加、身体脂肪增加以及体重增加。

[4106] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向GCCR核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4107] 10.胰高血糖素受体(GCGR)

[4108] 糖尿病为特征在于胰岛素分泌和/或作用受损的慢性代谢病症。在2型糖尿病(T2DM)中，胰岛素抗性导致胰岛素不能控制糖异生酶的活性，并且许多受试者还在禁食和餐后状态下表现出不适当的循环胰高血糖素水平。胰高血糖素从胰岛的α-细胞中分泌并且通过调节肝葡萄糖产生来调节葡萄糖体内平衡(Quesada等，J.Endocrinol.2008.199:5-19)。胰高血糖素通过激活其受体GCGR对靶组织施加其作用。胰高血糖素受体为62kDa蛋白质，其为B类G-蛋白偶联的受体家族的成员(Brubaker等，Recept.Channels.2002.8:179-88)。GCGR激活引起由G蛋白($G_s\alpha$和G_q)产生的信号转导，由此$G_s\alpha$激活腺苷酸环化酶，这导致cAMP产生，从而导致蛋白激酶A的水平增加。肝脏中的GCGR信号传导通过诱导糖原分解和糖异生连同抑制糖原生成来导致肝葡萄糖产生增加(Jiang和Zhang.Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.2003.284:E671-E678)。GCGR还在肝外组织中表达，所述肝外组织包括心脏、肠平滑肌、肾、脑以及脂肪组织(Hansen等，Peptides.1995.16:1163-1166)。

[4109] 靶向GCGR的反义化合物先前已公开于WO2004/096996、WO2004/096016、WO2007/035771和WO2013/043817中，所述专利各自以引用的方式整体并入本文。靶向GCGR的反义寡核苷酸ISIS-$GCGR_{Rx}$最近完成了I期临床研究，具有阳性结果。然而，仍存在为患者提供另外的并且更有效的治疗选择的需要。

[4110] 靶向GCGR核酸的某些缀合反义化合物

[4111] 在某些实施方案中，缀合反义化合物靶向具有从核碱基16865000至16885000截短的GENBANK®登录号NW_926918.1的序列的GCGR核酸，所述序列作为SEQ ID NO:11并入本文。在某些所述实施方案中，靶向SEQ ID NO:11的缀合反义化合物与SEQ ID NO:11至少90％、至少95％或100％互补。

[4112] 在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:11的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:60-67的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:11的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:60-67的核碱基序列。在某些实施方案中，所述缀合反义化合物包含缀合物，所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中，所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4113] 表11:靶向GCGR SEQ ID NO:11的反义化合物

[4114]

ISIS No	靶起始位点	序列(5'-3')	基序	SEQ ID NO
449884	7270	GGTTCCCGAGGTGCCCA	eeeddddddddddeeee	60
	7295			
	7319			
	7344			
	7368			
	7392			
	7416			
	7440			

[4115]

398471	8133	TCCACAGGCCACAGGTGGGC	eeeeeddddddddddeeeee	61
436140	15743	CTCTTTATTGTTGGAGGACA	eeeeeddddddddddeeeee	62
448766	9804	GCAAGGCTCGGTTGGGCTTC	eeeeeddddddddddeeeee	63
459014	10718	GGGCAATGCAGTCCTGG	eeeddddddddddeeee	64
459032	7783	GAAGGTGACACCAGCCT	eeeddddddddddeeee	65
459040	8144	GCTCAGCATCCACAGGC	eeeddddddddddeeee	66
459157	7267	GGGTTCCCGAGGTGCCCAATG	eeeeeddddddddddeeeeee	67
	7292			
	7316			
	7341			
	7365			
	7389			
	7437			

[4116] GCGR治疗适应症

[4117] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向GCGR核酸的缀合反义化合物来调节受试者中GCGR的表达的方法。在某些实施方案中，减少了GCGR的表达。

[4118] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用药物组合物中靶向GCGR核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中，受试者具有代谢相关疾病，包括代谢综合征、糖尿病、胰岛素抗性、糖尿病性血脂异常、高甘油三酯血症、肥胖以及体重增加。

[4119] 糖尿病的特征在于许多身体和生理体征和/或症状。本领域技术人员已知与2型糖尿病相关的任何症状可如在上述方法中所阐述来改善或以另外的方式调节。在某些实施方案中，症状或体征为身体症状或体征，如葡萄糖水平增加、增重增加、尿频、异常口渴、极度饥饿、极度疲劳、视力模糊、频繁感染、四肢刺痛或麻木、皮肤干燥瘙痒、体重减轻、溃疡愈合缓慢以及牙龈肿痛。在某些实施方案中，症状或体征为选自由以下组成的组的生理症状或体征：胰岛素抗性增加、葡萄糖水平增加、脂肪质量增加、代谢速率降低、葡萄糖清除率降低、葡萄糖耐受性降低、胰岛素敏感性降低、肝胰岛素敏感性降低、脂肪组织尺寸和重量增加、身体脂肪增加以及体重增加。

[4120] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向GCGR核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4121] 11.乙型肝炎(HBV)

[4122] 乙型肝炎为通过受污染的材料如血液和血液制品、受污染的针肠胃外传播、性传播以及由受感染的或为携带者的母亲垂直传播给其后代的病毒性疾病。据世界卫生组织估计全世界已有大于20亿人感染,其中每年约4百万急性病例、每年1百万死亡以及3.5-4亿慢性携带者(World Health Organization:Geographic Prevalence of Hepatitis B Prevalence,2004.http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htmls/hepbprev.htm)。

[4123] HBV病毒为仅感染人和非人灵长类动物的双链嗜肝病毒。病毒复制主要发生在肝脏中,并且在较小程度上,发生在肾、胰腺、骨髓和脾脏中(Hepatitis B virus biology.Microbiol Mol Biol Rev.64:2000;51-68.)。病毒和免疫标志物在血液中可检测并且特征性抗原-抗体模式随时间推移而发展。第一可检测病毒标志物为HBsAg,接着为乙型肝炎e抗原(HBeAg)和HBV DNA。在孵育时期期间滴度可能为高的,但HBV DNA和HBeAg水平在疾病发作时开始下降并且在临床疾病顶峰时可能为不可检测的(Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences.N Engl J Med..350:2004;1118-1129)。HBeAg为血液中可检测的病毒标志物并且与活性病毒复制、并且因此高病毒载量和感染性相关(Hepatitis B e antigen—the dangerous end game of hepatitis B.N Engl J Med.347:2002;208-210)。抗HBsAb和抗HBcAb(IgG)的存在表明了先前感染的个体的恢复和免疫。

[4124] 目前由美国肝脏疾病研究协会(AASLD)和欧洲肝脏研究协会(EASL)推荐的用于慢性HBV感染的疗法包括干扰素α(INFα)、聚乙二醇化干扰素α-2a(Peg-IFN2a)、恩替卡韦(entecavir)和替诺福韦(tenofovir)。核苷和核碱基疗法(恩替卡韦和替诺福韦)在减少病毒载量上是成功的,但HBeAg血清转化和HBsAg消失的速率甚至比使用IFNα疗法所获得的那些还要低。还使用了包括拉米夫定(lamivudine)(3TC)、替比夫定(telbivudine)(LdT)和阿德福韦(adefovir)的其它类似疗法,但一般来说对于核苷/核碱基疗法,抗性的出现限制了治疗功效。

[4125] 因此,本领域中存在发现和开发新的抗病毒疗法的需要。另外,存在对能够增加HBeAg和HBsAg血清转化速率的新的抗HBV疗法的需要。最近的临床研究发现了血清转化与HBeAg减少(Fried等(2008)Hepatology 47:428)和HBsAg减少(Moucari等(2009)Hepatology49:1151)之间的关系。抗原水平的减少可允许HBV感染的免疫学控制,因为据认为高水平抗原诱导免疫耐受性。目前用于HBV的核苷疗法能够急剧减少HBV的血清水平,但对HBeAg和HBsAg水平几乎没有影响。

[4126] 靶向HBV的反义化合物先前已公开于WO2011/047312、WO2012/145674和WO2012/145697中,所述专利各自以引用的方式整体并入本文。计划临床研究以评估靶向HBV的反义化合物在患者中的作用。然而,仍存在为患者提供另外的并且更有效的治疗选择的需要。

[4127] 靶向HBV核酸的某些缀合反义化合物

[4128] 在某些实施方案中,缀合反义化合物靶向具有GENBANK®登录号U95551.1的序列的HBV核酸,所述序列作为SEQ ID NO:12并入本文。在某些所述实施方案中,靶向SEQ ID NO:12的缀合反义化合物与SEQ ID NO:12至少90%、至少95%或100%互补。

[4129] 在某些实施方案中,靶向SEQ ID NO:12的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:68的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中,靶向SEQ ID NO:12的缀合反义化合物包含SEQ

ID NO:68的核碱基序列。在某些实施方案中,所述缀合反义化合物包含缀合物,所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中,所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4130] 表12:靶向HBV SEQ ID NO:12的反义化合物

[4131]

ISIS No	靶起始位点	序列(5'-3')	基序	SEQ ID NO
505358	1583	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	eeeeeddddddddddeeeee	68

[4132] HBV治疗适应症

[4133] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用靶向HBV核酸的缀合反义化合物来调节受试者中HBV的表达的方法。在某些实施方案中,减少了HBV的表达。

[4134] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用药物组合物中靶向HBV核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中,受试者具有HBV相关的病状。在某些实施方案中,HBV相关的病状包括但不限于:慢性HBV感染、炎症、纤维化、硬化、肝癌、血清性肝炎、黄疸、肝癌、肝脏炎症、肝纤维化、肝硬化、肝衰竭、弥漫性肝细胞炎症性疾病、噬血细胞综合征、血清性肝炎以及HBV病毒血症。在某些实施方案中,当与对于存在乙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒抗原的阳性测试或对于存在特异于乙型肝炎病毒抗原的抗体的阳性测试结合时,HBV相关的病状可具有以下病状,所述病状可包括以下中的任何或所有:流感样疾病、虚弱、疼痛、头痛、发热、食欲不振、腹泻、黄疸、恶心和呕吐、身体肝脏区域上的疼痛、泥色或灰色粪便、浑身瘙痒以及深色尿。在某些实施方案中,受试者处于HBV相关病状的风险中。这包括具有发展HBV相关病状的一种或多种风险因素的受试者,所述一种或多种风险因素包括性暴露于感染乙型肝炎病毒的个体、与具有终身乙型肝炎病毒感染的个体生活在相同的房子中、暴露于感染乙型肝炎病毒的人血液、注射违禁药物、具有血友病的人以及参观乙型肝炎常见的地区。在某些实施方案中,受试者被鉴定为有治疗HBV相关病状的需要。

[4135] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用靶向HBV核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4136] 12.蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B)

[4137] PTP1B为PTP家族的成员(Barford等,Science 1994.263:1397-1404)并且为胞质酶(Neel和Tonks,Curr.Opin.Cell Biol.1997.9:193-204)。PTP1B普遍表达,包括作为胰岛素代谢的关键调节物的组织如肝脏、肌肉和脂肪(Goldstein,Receptor 1993.3:1-15),其中所述PTP1B为主要PTP酶。

[4138] PTP1B被认为是胰岛素信号传导的阴性调节物。PTP1B与胰岛素受体相互作用并且将其脱磷酸化,因此减弱并且潜在地终止胰岛素信号传导转导(Goldstein等,J.Biol.Chem.2000.275:4383-4389)。已在敲除小鼠模型中展示了PTP1B在胰岛素信号传导中的生理作用。保护缺乏PTP1B基因的小鼠避免胰岛素抗性和肥胖(Elchebly等,Science 1999.283:1544-1548)。PTP1B缺陷型小鼠具有低肥胖、增加的基础代谢速率以及总能量消耗并且被保护避免饮食诱导的肥胖。胰岛素刺激的葡萄糖摄取在骨骼肌中升高,而脂肪组织不受影响,从而证明PTP1B缺陷型小鼠中的胰岛素敏感性增加为组织特异性(Klaman等,Mol.Cell.Biol.2000.20:5479-5489)。这些小鼠为表型正常的并且还对饮食诱导的肥胖、胰岛素抗性有抗性并且在高脂肪饮食方面具有显著较低的甘油三酯水平。因此,抑制罹患II型糖尿病、代谢综合征、糖尿病性血脂异常或相关的代谢疾病的患者中的PTP1B将为有益

的。

[4139] 靶向PTP1B的反义化合物先前已公开于WO2001/053528、WO2002/092772、WO2004/071407、WO2006/044531、WO2012/142458、WO2006/044531和WO2012/142458中，所述专利各自以引用的方式整体并入本文。靶向PTP1B的反义寡核苷酸ISIS-PTP1B$_{Rx}$最近完成了I期临床研究，具有阳性结果。然而，仍存在为患者提供另外的并且更有效的治疗选择的需要。

[4140] 靶向PTP1B核酸的某些缀合反义化合物

[4141] 在某些实施方案中，缀合反义化合物靶向具有GENBANK®登录号NM_002827.2的序列(所述序列作为SEQ ID NO:13并入本文)或从核碱基14178000至14256000截短的GENBANK登录号NT_011362.9的序列(所述序列作为SEQ ID NO:14并入本文)的PTP1B核酸。在某些所述实施方案中，靶向SEQ ID NO:13的缀合反义化合物与SEQ ID NO:13至少90％、至少95％或100％互补。

[4142] 在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:13的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:69-72的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:13的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:69-72的核碱基序列。在某些实施方案中，所述缀合反义化合物包含缀合物，所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中，所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4143] 表13：靶向PTP1B SEQ ID NO:13的缀合反义化合物

[4144]

ISIS No	mRNA上的靶起始位点	序列(5'-3')	化学	SEQ ID NO
404173	3290	AATGGTTTATTCCATGGCCA	eeeeeddddddddddeeeee	69
409826	3287	GGTTTATTCCATGGCCATTG	eeeeeddddddddddeeeee	70
142082	3291	AAATGGTTTATTCCATGGCC	eeeeeddddddddddeeeee	71
446431	3292	AATGGTTTATTCCATGGC	eeeeddddddddddeeee	72

[4145] PTP1B治疗适应症

[4146] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向PTP1B核酸的缀合反义化合物来调节受试者中PTP1B的表达的方法。在某些实施方案中，减少了PTP1B的表达。

[4147] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用药物组合物中靶向PTP1B核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中，受试者具有代谢相关疾病，包括代谢综合征、糖尿病、胰岛素抗性、糖尿病性血脂异常、高甘油三酯血症、肥胖以及体重增加。

[4148] 糖尿病的特征在于许多身体症状和生理症状。本领域技术人员已知与2型糖尿病相关的任何症状可如在上述方法中所阐述来改善或以另外的方式调节。在某些实施方案中，症状为选自由以下组成的组的身体症状：葡萄糖水平增加、增重增加、尿频、异常口渴、极度饥饿、极度疲劳、视力模糊、频繁感染、四肢刺痛或麻木、皮肤干燥瘙痒、体重减轻、溃疡愈合缓慢以及牙龈肿痛。在某些实施方案中，症状为选自由以下组成的组的生理症状：胰岛素抗性增加、脂肪质量增加、代谢速率降低、葡萄糖清除率降低、葡萄糖耐受性降低、胰岛素敏感性降低、肝胰岛素敏感性降低、脂肪组织尺寸和重量增加、身体脂肪增加以及体重增加。

[4149] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向PTP1B核酸的缀合反义化合物制

备药品的方法。

[4150] 13.STAT3

[4151] STAT(转录的信号转导物和激活物)家族蛋白包含在转录的信号转导和激活中起双重作用的DNA结合蛋白。目前,存在六个不同的STAT家族成员(STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5和STAT6)和若干同种型(STAT1α、STAT1β、STAT3α和STAT3β)。STAT的活性通过各种细胞因子和促有丝分裂刺激物来调节。细胞因子与其受体的结合导致与这些受体相关的詹纳斯蛋白酪氨酸激酶(JAK)的激活。这使STAT磷酸化,从而导致STAT应答基因易位至细胞核和转录激活。STAT上的特定酪氨酸残基上的磷酸化导致其激活,从而导致结合特定基因启动子序列的STAT的同二聚体和/或异二聚体的形成。通过STAT激活由细胞因子介导的事件包括细胞增殖和分化以及细胞凋亡的预防。

[4152] STAT激活的特异性是由于特异性细胞因子,即,每个STAT应答于少数特异性细胞因子。还已发现其它非细胞因子信号传导分子(如生长因子)激活STAT。这些因子对与蛋白酪氨酸激酶相关的细胞表面受体的结合也引起STAT的磷酸化。

[4153] 具体来说,已发现STAT3(也称为急性期应答因子(APRF))应答于白细胞介素-6(IL-6)以及表皮生长因子(EGF)(Darnell,Jr.,J.E.等,Science,1994,264,1415-1421)。另外,已发现STAT3在通过干扰素引起的信号转导中具有重要作用(Yang,C.-H.等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,1998,95,5568-5572)。有证据表明STAT3可通过MAPK途径来调节。ERK2诱导丝氨酸磷酸化并且还与STAT3缔合(Jain,N.等,Oncogene,1998,17,3157-3167)。

[4154] STAT3在大多数细胞类型中表达(Zhong,Z.等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,1994,91,4806-4810)。它诱导涉及响应于组织损伤和炎症的基因表达。STAT3还已显示通过表达bcl-2防止细胞凋亡(Fukada,T.等,Immunity,1996,5,449-460)。

[4155] 最近,在转化细胞的线粒体中检测到STAT3,并且其显示出促进糖酵解和氧化磷酸化活性,类似于癌细胞(Gough,D.J.等,Science,2009,324,1713-1716)。线粒体中STAT3的抑制通过激活的Ras使恶性转化受损。数据证实了除了其细胞核作用以外的线粒体中STAT3的Ras介导的转化功能。

[4156] STAT3的异常表达或组成型表达与许多疾病过程相关。

[4157] 靶向STAT3的反义化合物先前已公开于WO2012/135736和WO2005/083124中,所述专利各自以引用的方式整体并入本文。靶向STAT3的反义寡核苷酸ISIS-$STAT3_{Rx}$目前处于1/2期临床试验以研究其在治疗患有癌症的受试者中的有效性。然而,仍存在为患者提供另外的并且更有效的治疗选择的需要。

[4158] 靶向STAT3核酸的某些缀合反义化合物

[4159] 在某些实施方案中,缀合反义化合物靶向具有GENBANK®登录号NM_139276.2的序列的STAT3核酸,所述序列作为SEQ ID NO:15并入本文。在某些所述实施方案中,靶向SEQ ID NO:15的缀合反义化合物与SEQ ID NO:15至少90%、至少95%或100%互补。

[4160] 在某些实施方案中,靶向SEQ ID NO:15的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:73的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中,靶向SEQ ID NO:15的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:73的核碱基序列。在某些实施方案中,所述缀合反义化合物包含缀合物,所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中,所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4161] 表14:靶向STAT3SEQ ID NO:15的反义化合物

[4162]

ISIS No	靶起始位点	序列(5'-3')	基序	SEQ ID NO
481464	3016	CTATTTGGATGTCAGC	kkkddddddddddkkk	73

[4163] STAT3治疗适应症

[4164] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用靶向STAT3核酸的缀合反义化合物来调节受试者中STAT3的表达的方法。在某些实施方案中,减少了STAT3的表达。

[4165] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用药物组合物中靶向STAT3核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中,受试者具有过度增殖性疾病、病症或病状。在某些实施方案中,所述过度增殖性疾病、病症和病状包括癌症以及相关的恶性肿瘤和转移。在某些实施方案中,所述癌症包括肺癌(包括非小细胞肺癌(NSCLC))、胰腺癌、结肠直肠癌、多发性骨髓瘤、肝细胞癌(HCC)、成胶质细胞瘤、卵巢癌、骨肉瘤、头颈癌、乳腺癌、表皮样癌、肠腺瘤、前列腺癌以及胃癌。

[4166] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用靶向STAT3核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4167] 14.甲状腺素运载蛋白(TTR)

[4168] TTR(也称为前白蛋白、高甲状腺素血症(hyperthytoxinemia)、前白蛋白异常的(dysprealbuminemic)、甲状腺素;老年全身性淀粉样变性、淀粉样多神经病、淀粉样变性I、PALB;甲状腺素运载蛋白异常的(dystransthyretinemic)、HST2651;TBPA;前白蛋白异常的甲状腺机能正常的高甲状腺素血症(dysprealbuminemic euthyroidal hyperthyroxinemia))为负责甲状腺素和视黄醇运输的血清/血浆和脑脊液蛋白(Sakaki等,Mol Biol Med.1989,6:161-8)。在结构上,TTR为同四聚体;蛋白质的点突变和错折叠导致淀粉样纤维沉积并且与如老年全身性淀粉样变性(SSA)、家族性淀粉样多神经病(FAP)和家族性淀粉样心肌病(FAC)的病症相关。

[4169] TTR主要通过肝脏和脑的脉络丛来合成并且在较小程度上通过人的视网膜来合成(Palha,Clin Chem Lab Med,2002,40,1292-1300)。在肝脏中合成的甲状腺素运载蛋白分泌到血液中,而源于脉络丛的甲状腺素运载蛋白的目的地为CSF。在脉络丛中,甲状腺素运载蛋白合成代表了约20%的总局部蛋白合成和多达25%的总CSF蛋白(Dickson等,J Biol Chem,1986,261,3475-3478)。

[4170] 随着遗传和免疫组织化学诊断测试的可用,已在全世界许多国家发现了患有TTR淀粉样变性的患者。最近研究表明TTR淀粉样变性不像先前所认为的那样是罕见的地方病,并且可影响多达25%的老年人口(Tanskanen等,Ann Med.2008;40(3):232-9)。

[4171] 在生物化学水平上,TTR被鉴定为FAP患者的淀粉样沉积物中的主要蛋白质组分(Costa等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1978,75:4499-4503),并且后来发现在蛋白质的位置30上用甲硫氨酸取代缬氨酸为引起疾病的最常见的分子缺陷(Saraiva等,J.Clin.Invest.1984,74:104-119)。在FAP中,TTR聚集体和淀粉样纤维的广泛全身性细胞外沉积发生在整个结缔组织上,具体来说在外周神经系统中(Sousa和Saraiva,Prog.Neurobiol.2003,71:385-400)。TTR沉积之后,开始于小直径的无髓和有髓纤维的轴突退化发生,并且最终导致神经节部位处的神经元丢失。

[4172] 靶向TTR的反义化合物先前已公开于US2005/0244869、WO2010/017509和WO2011/139917中，所述专利各自以引用的方式整体并入本文。靶向TTR的反义寡核苷酸ISIS-TTR_{Rx}目前处于2/3期临床试验以研究其在治疗患有家族性淀粉样多神经病的受试者中的有效性。然而，仍存在为患者提供另外的并且更有效的治疗选择的需要。

[4173] 靶向TTR核酸的某些缀合反义化合物

[4174] 在某些实施方案中，缀合反义化合物靶向具有GENBANK®登录号NM_000371.3的序列的TTR核酸，所述序列作为SEQ ID NO:16并入本文。在某些所述实施方案中，靶向SEQ ID NO:16的缀合反义化合物与SEQ ID NO:16至少90％、至少95％或100％互补。

[4175] 在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:16的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:74-81的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中，靶向SEQ ID NO:16的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:74-81的核碱基序列。在某些实施方案中，所述缀合反义化合物包含缀合物，所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中，所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4176] 表15：靶向TTR SEQ ID NO:16的反义化合物

[4177]

ISIS No	靶起始位点	序列(5'-3')	基序	SEQ ID NO
420915	508	TCTTGGTTACATGAAATCCC	eeeeeddddddddddeeeee	74
304299	507	CTTGGTTACATGAAATCCCA	eeeeeddddddddddeeeee	75
420921	515	GGAATACTCTTGGTTACATG	eeeeeddddddddddeeeee	76
420922	516	TGGAATACTCTTGGTTACAT	eeeeeddddddddddeeeee	77
420950	580	TTTTATTGTCTCTGCCTGGA	eeeeeddddddddddeeeee	78
420955	585	GAATGTTTTATTGTCTCTGC	eeeeeddddddddddeeeee	79
420957	587	AGGAATGTTTTATTGTCTCT	eeeeeddddddddddeeeee	80
420959	589	ACAGGAATGTTTTATTGTCT	eeeeeddddddddddeeeee	81

[4178] TTR治疗适应症

[4179] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向TTR核酸的缀合反义化合物来调节受试者中TTR的表达的方法。在某些实施方案中，减少了TTR的表达。

[4180] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用药物组合物中靶向TTR核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中，受试者具有甲状腺素运载蛋白相关的疾病、病症或病状或其症状。在某些实施方案中，甲状腺素运载蛋白相关的疾病、病症或病状为甲状腺素运载蛋白淀粉样变性。如本文所使用的“甲状腺素运载蛋白相关的淀粉样变性”或“甲状腺素运载蛋白淀粉样变性”或“甲状腺素运载蛋白淀粉样病”为与甲状腺素运载蛋白的功能异常或调节异常相关的任何病理或疾病，所述甲状腺素运载蛋白的功能异常或调节异常导致形成含甲状腺素运载蛋白的淀粉样纤维。甲状腺素运载蛋白淀粉样变性包括但不限于遗传性TTR淀粉样变性、软脑膜淀粉样变性、家族性淀粉样多神经病(FAP)、家族性淀粉样心肌病、家族性眼软脑膜淀粉样变性、老年心脏淀粉样变性或老年全身性淀粉样变性。

[4181] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向TTR核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4182] 15.PCSK9

[4183] PCSK9(也称为前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶科星(kexin)9)为枯草杆菌蛋白酶丝氨酸蛋白酶家族的成员。其它八种哺乳动物枯草杆菌蛋白酶PCSK1-PCSK8(也称为PC1/3、PC2、弗林蛋白酶、PC4、PC5/6、PACE4、PC7和S1P/SKI-1)为在分泌途径中加工各种各样的蛋白质并且在各种生物过程中起作用的前蛋白转化酶(Bergeron,F.(2000)J.Mol.Endocrinol.24,1-22;Gensberg,K.,(1998)Semin.Cell Dev.Biol.9,11-17;Seidah,N.G.(1999)Brain Res.848,45-62;Taylor,N.A.,(2003)FASEB J.17,1215-1227以及Zhou,A.,(1999)J.Biol.Chem.274,20745-20748)。PCSK9已被提出在胆固醇代谢中起作用。PCSK9mRNA表达通过在小鼠中喂食饮食胆固醇来下调(Maxwell,K.N.,(2003)J.Lipid Res.44,2109-2119),通过HepG2细胞中的他汀类来上调(Dubuc,G.,(2004)Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.24,1454-1459)并且在固醇调节元件结合蛋白(SREBP)转基因小鼠中上调(Horton,J.D.,(2003)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 100,12027-12032),类似于胆固醇生物合成酶和低密度脂蛋白受体(LDLR)。此外,已发现PCSK9错义突变与常染色体显性高胆固醇血症的形式(Hchola3)相关(Abifadel,M.等(2003)Nat.Genet.34,154-156、Timms,K.M.,(2004)Hum.Genet.114,349-353;Leren,T.P.(2004)Clin.Genet.65,419-422)。PCSK9还可在确定一般人群中的LDL胆固醇水平中起作用,因为单核苷酸多态性(SNP)与日本人中的胆固醇水平相关(Shioji,K.,(2004)J.Hum.Genet.49,109-114)。

[4184] 靶向PCSK9的反义化合物先前已公开于美国专利8,084,437;8,093,222;8,664,190以及国际申请WO 2008/066776和WO 2009/148605中。然而,仍存在为患者提供另外的并且更有效的治疗选择的需要。

[4185] 靶向PCSK9核酸的某些缀合反义化合物

[4186] 在某些实施方案中,缀合反义化合物靶向具有GENBANK®登录号的序列的PCSK9核酸,所述序列作为SEQ ID NO:160并入本文。在某些所述实施方案中,靶向SEQ ID NO:160的缀合反义化合物与SEQ ID NO:160至少90%、至少95%或100%互补。

[4187] 在某些实施方案中,靶向SEQ ID NO:160的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:156-159的至少8个连续核碱基序列。在某些实施方案中,靶向SEQ ID NO:160的缀合反义化合物包含SEQ ID NO:156-159的核碱基序列。在某些实施方案中,所述缀合反义化合物包含缀合物,所述缀合物包含1-3个GalNAc配体。在某些实施方案中,所述反义化合物包含本文所公开的缀合物。

[4188] 表15:靶向PCSK9SEQ ID NO:156的反义化合物

[4189]

ISIS No	靶起始位点	序列(5'-3')	基序	SEQ ID NO
405879	1073	CCTTGGCCACGCCGGCATCC	eeeeeddddddddddeeeee	156
431131	1015	GTCACACTTGCTGGCCTGTC	eeeeeddddddddddeeeee	157
405995	2001	TGGCAGTGGACACGGGTCCC	eeeeeddddddddddeeeee	158
480604	3381	ACTCACCGAGCTTCCTGGTC	eeeeeddddddddddeeeee	159

[4190] PCSK9治疗适应症

[4191] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用靶向PCSK9核酸的缀合反义化合物来调节受试者中PCSK9的表达的方法。在某些实施方案中,减少了PCSK9的表达。

[4192] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用药物组合物中靶向PCSK9核酸的缀合反义化合物来治疗受试者的方法。在某些实施方案中，受试者具有PCSK9相关的疾病、病症或病状或其症状。在某些实施方案中，PCSK9相关的疾病、病症或病状为代谢或心血管疾病。

[4193] 在某些实施方案中，本发明提供了用于使用靶向PCSK9核酸的缀合反义化合物制备药品的方法。

[4194] E.某些核酸GalNAc缀合物

[4195] 在某些实施方案中，缀合反义化合物包含连接至GalNAc缀合物的具有在以下表16中的反义化合物的核碱基序列的反义化合物。在某些实施方案中，缀合反义化合物包含连接至GalNAc缀合物的具有以下表16中的反义化合物的核碱基序列和化学修饰的反义化合物。除非另外指出，否则所有核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。下标“l”指示LNA双环核苷。下标“d”指示2’-脱氧核苷。下标“e”指示2’-MOE修饰核苷。下标“v”指示2-氨基-2’-脱氧腺苷。

[4196] 表16

[4197]

序列 5’至3’	靶标	基序	化学	核苷间键联	SEQ ID NO.
$T_lG_lC_dA_dA_dG_dC_dA_dT_dC_dC_dT_lG_lT_lA_d$	HIF-1α	3-9-3-1	LNA/脱氧	硫代磷酸酯	82
$C_lT_lC_lA_lA_dT_dC_dC_dA_dT_dG_dG_dC_lA_lG_lC_d$	存活素	4-8-3-1	LNA/脱氧	硫代磷酸酯	83
$A_lC_lC_lA_dA_dG_dT_dT_dT_dC_dT_dT_dC_dA_lG_lC_l$	雄激素受体	3-10-3	LNA/脱氧	硫代磷酸酯	84

[4198]

$G_lC_lA_dT_dT_dG_dG_dT_dA_dT_dT_lC_lA_l$	ApoB	2-8-3	LNA/脱氧	硫代磷酸酯	85
$T_lT_lC_lA_lG_lC_dA_dT_dT_dG_dG_dT_dA_dT_dT_dC_lA_lG_lT_lG_l$	ApoB	5-10-5	LNA/脱氧	硫代磷酸酯	86
$C_lA_lG_lC_dA_dT_dT_dG_dG_dT_dA_dT_dT_lC_lA_lG_d$	ApoB	3-10-3	LNA/脱氧	硫代磷酸酯	87
$C_lA_lG_lC_dA_dT_dT_dG_dG_dT_dA_dT_dT_lC_lA_l$	ApoB	3-9-3	LNA/脱氧	硫代磷酸酯	88
$A_lG_lC_lA_dT_dT_dG_dG_dT_dA_dT_dT_lC_lA_l$	ApoB	3-8-3	LNA/脱氧	硫代磷酸酯	89
$G_lC_lA_dT_dT_dG_dG_dT_dA_dT_dT_lC_l$	ApoB	2-8-2	LNA/脱氧	硫代磷酸酯	90
$T_lG_lC_lT_dA_dC_dA_dA_dA_dA_dC_dC_lC_lA_l$	PCSK9	3-8-3	LNA/脱氧	硫代磷酸酯	135
$C_lcC_dA_lT_dT_dG_lT_lC_dA_dC_lA_dC_lT_dC_lC_l$	miR-122		LNA/脱氧	硫代磷酸酯	136
CGGCATGTCTATTTTGTA	TGF-β2			硫代磷酸酯	91
GGCTAAATCGCTCCACCAAG	RRM2			硫代磷酸酯	92
CTCTAGCGTCTTAAAGCCGA	RRM1			硫代磷酸酯	93
GCTGCATGATCTCCTTGGCG	AKT-1			硫代磷酸酯	94
ACGTTGAGGGGCATCGTCGC	c-Myc			吗啉代	95
CGGTTAGAAGACTCATCTTT	流感PB1-AUG			吗啉代	137
CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG	抗肌萎缩蛋白			吗啉代	138
GAATATTAACANACTGACAAGTC	马尔堡病毒NP			吗啉代	139
CGTTGATANTTCTGCCATNCT	马尔堡病毒VP24			吗啉代	140
GCCATGGTTTTTTCTCAGG	埃博拉病毒VP24			吗啉代	141
CCTGCCCTTTGTTCTAGTTG	埃博拉病毒VP35			吗啉代	142
$GGGTCTGCA_vGCGGGA_vTGGT$	CCR3 & CSF2RB			硫代磷酸酯	96
$GTTA_vCTA_vCTTCCA_vCCTGCCTG$	CCR3 & CSF2RB			硫代磷酸酯	97
TATCCGGAGGGCTCGCCATGCTGCT	IRS-1			硫代磷酸酯	98
GTCGCCCCTTCTCCCCGCAGC	Smad7			硫代磷酸酯	143
GGACCCTCCTCCGGAGCC	IGF-1R			硫代磷酸酯	144
ACCAGGCGTCTCGTGGGGCACAT	Ki-67			硫代磷酸酯	145
TCTCCCAGCGTGCGCCAT	BCL-2			硫代磷酸酯	146
GTGCTCCATTGATGC	c-Raf			磷酸酯	147
$T_eC_eC_eC_eG_eC_eCTGTGACAT_eG_eC_eA_eT_eT_e$	c-Raf	6-8-6	MOE/脱氧		99
$C_eA_eG_eC_eAGCAGAGTCTTCAT_eC_eA_eT_e$	丛生蛋白	4-13-4	MOE/脱氧		100
$G_eG_eG_eA_eC_dG_dC_dG_dG_dC_dG_dC_dT_dC_dG_dG_dT_eC_eA_eT_e$	HSPB1	4-12-4	MOE/脱氧		101
$C_eC_eA_eC_eA_eA_dG_dC_dT_dG_dT_dC_dC_dA_dG_dT_eC_eT_eA_eA_e$	CTGF	5-10-5	MOE/脱氧		102
$C_eC_eG_eC_dA_dG_dC_dC_dA_dT_dG_dC_dG_eC_eT_eC_eT_eT_eG_eG_e$	CD49d / VLA-4	3-9-8	MOE/脱氧		103
$T_eC_eA_eG_eG_eG_dC_dA_dT_dT_dC_dT_dT_dT_dC_dC_eA_eT_eT_eC_e$	GHR	5-10-5	MOE/脱氧		148
$C_eG_eA_eA_eG_eG_dA_dA_dA_dC_dA_dA_dT_dA$	IGF-1R	5-10-5	MOE/脱氧		149

[4199]

$_dC_dT_eC_eC_eG_eA_e$					
$G_eA_eC_eA_eG_eC_dA_dG_dC_dC_dG_dC_dA_dG_d$ $C_dA_eG_eA_eA_eA_e$	铁调素	5-10-5	MOE/脱氧		150
$T_eG_eG_eA_eA_eA_dG_dG_dC_dT_dT_dA_dT_dA_d$ $C_dC_eC_eC_eT_eC_e$	IL-4Rα1	5-10-5	MOE/脱氧		151
TCAAGGAAGATGGCATTTCT	抗肌萎缩蛋白		2'-O-甲基	硫代磷酸酯	152
GUGGCUAACAGAAGCU	抗肌萎缩蛋白		2'-O-甲基	硫代磷酸酯	153
UUUGCCGCUGCCCAAUGCCA UCCUG	抗肌萎缩蛋白		2'-O-甲基	硫代磷酸酯	154
$G_mC_mG_mU_mG_dC_dC_dT_dC_dC_dT_dC_dA_d$ $C_dU_mG_mG_mC_m$	蛋白激酶A	4-10-4	2'-O-甲基/脱氧	硫代磷酸酯	155

[4200] 适用于与本文的任何缀合物缀合的另外序列和寡核苷酸

[4201] 在某些实施方案中，化合物包含靶向本领域中已知的真核起始因子4E(eIF4E)的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中，靶向dIF4E的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中，靶向dIF4E的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向eIF4E的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于US 7,425,544中的那些，所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中，化合物包含具有公开于US 7,425,544中的SEQ ID NO:18-122中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中，化合物包含具有公开于US 7,425,544中的SEQ ID NO:212-459中的任一个的核碱基序列的反义链和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4202] 在某些实施方案中，化合物包含靶向本领域中已知的转录3的信号转导物和激活物(STAT3)的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中，靶向STAT3的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中，靶向STAT3的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向STAT3的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于WO 2012/135736、WO 2005/083124和US 6,727,064中的那些；所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中，化合物包含具有公开于WO 2012/135736中的SEQ ID NO:9-426、430-442、445-464、471-498、500-1034、1036-1512和1541-2757中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中，化合物包含具有公开于WO 2005/083124中的SEQ ID NO:2-81、108-150和159-381中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中，化合物包含具有公开于US 6,727,064中的SEQ ID NO:2-81和108-150中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4203] 在某些实施方案中，化合物包含靶向本领域中已知的糖皮质激素受体(GCCR)的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中，靶向GCCR的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中，靶向GCCR的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向GCCR的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于WO 2005/071080、WO 2007/035759和WO 2007/136988中的那些；所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中，化合物包含具有公开于WO 2005/071080中的SEQ ID NO:30-216和306-310中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些

实施方案中,化合物包含具有公开于WO 2007/035759中的SEQ ID NO:26-113中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所公开的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于WO 2007/136988中的SEQ ID NO:413-485中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所公开的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4204] 在某些实施方案中,化合物包含靶向本领域中已知的胰高血糖素受体(GCGR)的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,靶向GCGR的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中,靶向GCGR的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向GCGR的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于US 7,750,142;US 7,399,853;WO 2007/035771和WO 2007/134014中的那些;所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于US 7,750,142中的SEQ ID NO:20-399中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于US 7,399,853中的SEQ ID NO:20-399中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于WO 2007/035771中的SEQ ID NO:2的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于WO 2007/134014中的SEQ ID NO:486-680中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4205] 在某些实施方案中,化合物包含靶向本领域中已知的蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B)的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,靶向PTP1B的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中,靶向PT1B的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向PTP1B的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于US 7,563,884和WO 2007/131237中的那些,所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于US 7,563,884中的SEQ ID NO 17-96和244-389中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于WO 2007/131237中的SEQ ID NO 886-1552中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4206] 在某些实施方案中,化合物包含靶向本领域中已知的成纤维细胞生长因子受体4(FGFR4)的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,靶向FGFR4的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中,靶向FGFR4的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向FGFR4的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于WO 2009/046141中的那些,所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于WO 2009/046141中的SEQ ID NO 21-24、28、29、36、38、39、43、48、51、54-56、58-60、64-66和92-166中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4207] 在某些实施方案中,化合物包含靶向本领域中已知的α-1-抗胰蛋白酶(A1AT)的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,靶向A1AT的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中,靶向A1AT的反义寡核苷酸为基于RNA酶H

的反义化合物。适用于缀合的靶向A1AT的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于WO 2013/142514中的那些，所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中，化合物包含具有公开于WO2013/142514中的SEQ ID NO 20-41中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4208] 在某些实施方案中，化合物包含靶向本领域中已知的因子VII的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中，靶向因子VII的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中，靶向因子VII的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向因子VII的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于WO 2013/119979和WO 2009/061851中的那些，所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中，化合物包含具有公开于WO 2013/119979中的SEQ ID NO 21-659中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中，化合物包含具有公开于WO 2009/061851中的SEQ ID NO 4-159和168-611中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4209] 在某些实施方案中，化合物包含靶向本领域中已知的因子XI的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中，靶向因子XI的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中，靶向因子XI的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向因子XI的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于WO 2010/045509和WO 2010/121074中的那些，所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中，化合物包含具有公开于WO 2010/045509中的SEQ ID NO 15-270中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中，化合物包含具有公开于WO 2010/121074中的SEQ ID NO 15-270中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4210] 在某些实施方案中，化合物包含靶向本领域中已知的乙型肝炎病毒(HBV)的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中，靶向HBV的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中，靶向HBV的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向HBV的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于WO 2012/145697和WO 2012/145697中的那些，所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中，化合物包含具有公开于WO 2012/145697中的SEQ ID NO 5-310、321-802、804-1272、1288-1350、1364-1372、1375、1376和1379中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中，化合物包含具有公开于WO 2011/047312中的SEQ ID NO14-22中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4211] 在某些实施方案中，化合物包含靶向本领域中已知的甲状腺素运载蛋白(TTR)的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中，靶向TTR的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中，靶向TTR的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向TTR的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于WO 2011/139917和US 8,101,743中的那些，所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案

中,化合物包含具有公开于WO 2011/139917中的SEQ ID NO 8-160、170-177中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于US 8,101,743中的SEQ ID NO 12-89中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有与公开于US 8,101,743中的SEQ ID NO 90-133中的任一个的优选靶区段互补的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4212] 在某些实施方案中,化合物包含靶向本领域中已知的载脂蛋白(a)(apo(a))的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,靶向apo(a)的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中,靶向apo(a)的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向apo(a)的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于WO 2013/177468;US 8,673,632;US 7,259,150和美国专利申请公布号US 2004/0242516中的那些;所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于WO2013/177468中的SEQ ID NO 12-130、133、134中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于US 8,673,632中的SEQ ID NO 11-45和85-96中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于US 7,259,150中的SEQ ID NO 11-45中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于美国专利申请公布号US 2004/0242516中的SEQ ID NO 7-41中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4213] 在某些实施方案中,化合物包含靶向本领域中已知的载脂蛋白B(ApoB)的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,靶向ApoB的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中,靶向ApoB的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向ApoB的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于美国专利申请公布号US 2010/0331390、US 2009/0306180和US 2005/0009088中的那些;所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于US 2010/0331390中的SEQ ID NO:20的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于US 2009/0306180中的SEQ ID NO 16-213中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于US 2005/0009088中的SEQ ID NO 17-70、124-317、319-333、335-502、504-804和864-887中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4214] 在某些实施方案中,化合物包含靶向本领域中已知的载脂蛋白C-III(ApoC-III)的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,靶向ApoC-III的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中,靶向ApoC-III的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向ApoC-III的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于美国专利申请公布号US 2013/0317085中的那些;所述专利申请公布以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于US 2013/0317085中的SEQ ID NO19-96和209-221中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所

有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4215] 在某些实施方案中,化合物包含靶向本领域中已知的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/9型科星(PCSK9)的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,靶向PCSK9的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中,靶向PCSK9的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向PCSK9的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于US 8,143,230和US 8,664,190中的那些;所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于US 8,143,230中的SEQ ID NO 329-403中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于US 8,664,190中的SEQ ID NO 4-455和458-461中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4216] 在某些实施方案中,化合物包含靶向本领域中已知的C反应蛋白(CRP)的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,靶向CRP的反义寡核苷酸为RNAi(siRNA或ssRNA)化合物。在某些实施方案中,靶向CRP的反义寡核苷酸为基于RNA酶H的反义化合物。适用于缀合的靶向CRP的反义寡核苷酸的实例包括但不限于公开于WO 2003/010284、WO 2005/005599和WO 2007/143317中的那些;所述专利以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于WO 2003/010284中的SEQ ID NO 10-63中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于WO 2005/005599中的SEQ ID NO 19-72、76-259和598-613中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。在某些实施方案中,化合物包含具有公开于WO 2007/143317中的SEQ ID NO 409-412中的任一个的核碱基序列的反义寡核苷酸和本文所述的缀合物基团。所有上述提到的SEQ ID NO的核碱基序列均以引用的方式并入本文。

[4217] F.某些药物组合物

[4218] 在某些实施方案中,本公开提供了包含一种或多种反义化合物的药物组合物。在某些实施方案中,所述药物组合物包含合适的药学上可接受的稀释剂或载体。在某些实施方案中,药物组合物包含无菌盐水溶液和一种或多种反义化合物。在某些实施方案中,所述药物组合物由无菌盐水溶液和一种或多种反义化合物组成。在某些实施方案中,无菌盐水为药用级盐水。在某些实施方案中,药物组合物包含一种或多种反义化合物和无菌水。在某些实施方案中,药物组合物由一种或多种反义化合物和无菌水组成。在某些实施方案中,无菌盐水为药用级水。在某些实施方案中,药物组合物包含一种或多种反义化合物和磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在某些实施方案中,药物组合物由一种或多种反义化合物和无菌磷酸盐缓冲盐水(PBS)组成。在某些实施方案中,无菌盐水为药用级PBS。

[4219] 在某些实施方案中,反义化合物可与药学上可接受的活性物质和/或惰性物质混合用于制备药物组合物或制剂。组合物和用于配制药物组合物的方法取决于许多标准,包括但不限于施用途径、疾病的程度或待施用的剂量。

[4220] 包含反义化合物的药物组合物涵盖任何药学上可接受的盐、酯或所述酯的盐。在某些实施方案中,包含反义化合物的药物组合物包含一种或多种寡核苷酸,当向动物(包括人)施用时,所述一种或多种寡核苷酸能够(直接地或间接地)提供生物活性代谢物或其残余物。因此,例如,本公开还涉及反义化合物的药学上可接受的盐、前药、所述前药的药学上

可接受的盐以及其它生物等效物。合适的药学上可接受的盐包括但不限于钠盐和钾盐。

[4221] 前药可包括在寡核苷酸的一个或两个末端处掺入另外的核苷(所述核苷被体内的内源性核酸酶裂解)以形成活性反义寡核苷酸。

[4222] 脂质部分已用于各种方法中的核酸疗法中。在某些所述方法中,将核酸引入到由阳离子脂质和中性脂质的混合物制成的预先形成的脂质体或脂质复合物中。在某些方法中,在不存在中性脂质的情况下形成具有单阳离子脂质或聚阳离子脂质的DNA复合物。在某些实施方案中,对脂质部分进行选择,以增加药剂至具体细胞或组织的分布。在某些实施方案中,对脂质部分进行选择,以增加药剂至脂肪组织的分布。在某些实施方案中,对脂质部分进行选择,以增加药剂至肌肉组织的分布。

[4223] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物包含一种或多种修饰寡核苷酸和一种或多种赋形剂。在某些所述实施方案中,赋形剂选自水、盐溶液、醇、聚乙二醇、明胶、乳糖、淀粉酶、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、羟甲基纤维素以及聚乙烯吡咯烷酮。

[4224] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物包含递送系统。递送系统的实例包括但不限于脂质体和乳剂。某些递送系统有用于制备某些药物组合物,所述药物组合物包括包含疏水化合物的那些。在某些实施方案中,使用了某些有机溶剂如二甲亚砜。

[4225] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物包含设计来将本公开的一种或多种药剂递送至特定组织或细胞类型的一个或多个组织特异性递送分子。例如,在某些实施方案中,药物组合物包括涂覆有组织特异性抗体的脂质体。

[4226] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物包含共溶剂系统。某些所述共溶剂系统包含例如苯甲醇、非极性表面活性剂、水可混溶的有机聚合物以及水相。在某些实施方案中,所述共溶剂系统用于疏水化合物。所述共溶剂系统的非限制性实例为VPD共溶剂系统,其为包含3%w/v苯甲醇、8%w/v非极性表面活性剂聚山梨酯80™和65%w/v聚乙二醇300的无水乙醇溶液。所述共溶剂系统的比例可在不显著改变其溶解度和毒性特征的情况下明显改变。此外,共溶剂组分的身份可改变:例如,可使用其它表面活性剂替代聚山梨酯80™;可改变聚乙二醇的分数大小;其它生物相容的聚合物可替代聚乙二醇,例如聚乙烯吡咯烷酮;并且其它糖或多糖可取代右旋糖。

[4227] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物被制备用于经口施用。在某些实施方案中,药物组合物被制备用于经颊施用。

[4228] 在某些实施方案中,药物组合物被制备用于通过注射(例如,静脉内、皮下、肌肉内等)施用。在某些所述实施方案中,药物组合物包含载体并且配制在水溶液中,如水或生理上相容的缓冲液如汉克斯溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液。在某些实施方案中,包括其它成分(例如,帮助溶解或充当防腐剂的成分)。在某些实施方案中,使用适当的液体载体、悬浮剂等制备可注射悬浮液。某些注射用药物组合物以单位剂型呈现,例如在安瓿中或在多剂量容器中。某些注射用药物组合物为油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液,并且可含有配制剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。某些适用于注射用药物组合物的溶剂包括但不限于亲脂溶剂和脂肪油(如芝麻油)、合成脂肪酸酯(如油酸乙酯或甘油三酯)以及脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇或右旋糖酐。任选地,所述悬浮液还可含有合适的稳定剂或增加药剂溶解度的试剂,以允许制备高度浓缩的溶液。

[4229] 在某些实施方案中，制备药物组合物用于透粘膜施用。在某些所述实施方案中，在配制中使用适用于待渗透的屏障的渗透剂。所述渗透剂通常为本领域中已知的。

[4230] 在某些实施方案中，本文提供的药物组合物包含治疗有效量的寡核苷酸。在某些实施方案中，治疗有效量足以预防、减轻或改善疾病的症状或延长正在治疗的受试者的存活。确定治疗有效量完全在本领域技术人员的能力范围内。

[4231] 在某些实施方案中，本文提供的一种或多种修饰寡核苷酸被配制成前药。在某些实施方案中，当体内施用时，前药化学转化为寡核苷酸的生物学、药学或治疗学上更具活性的形式。在某些实施方案中，前药为有用的，因为它们比对应的活性形式更容易施用。例如，在某些情况下，前药可比对应的活性形式生物利用度更高(例如，通过经口施用)。在某些情况下，与对应的活性形式相比，前药可具有改进的溶解度。在某些实施方案中，前药比对应的活性形式水溶性更小。在某些情况下，所述前药具有优越的跨越细胞膜传输的能力，其中水溶性不利于迁移性。在某些实施方案中，前药为酯。在某些所述实施方案中，当施用时酯被代谢水解为羧酸。在某些情况下，含有羧酸的化合物为对应的活性形式。在某些实施方案中，前药包含结合至酸基团的短肽(聚氨基酸)。在某些所述实施方案中，当施用时肽裂解以形成对应的活性形式。

[4232] 在某些实施方案中，本公开提供了用于减少细胞中靶核酸的量或活性的组合物和方法。在某些实施方案中，细胞在动物中。在某些实施方案中，动物为哺乳动物。在某些实施方案中，动物为啮齿动物。在某些实施方案中，动物为灵长类动物。在某些实施方案中，动物为非人灵长类动物。在某些实施方案中，动物为人。

[4233] 在某些实施方案中，本公开提供了向动物施用包含本公开的寡核苷酸的药物组合物的方法。合适的施用途径包括但不限于经口、直肠、透粘膜、肠、肠内、局部、栓剂、通过吸入、鞘内、脑室内、腹膜内、鼻内、眼内、瘤内以及肠胃外(例如，静脉内、肌肉内、髓内和皮下)。在某些实施方案中，施用鞘内药物(pharmaceutical intrathecal)以实现局部暴露而非全身暴露。例如，可将药物组合物直接注射在希望作用的区域中(例如，到肝脏中)。

[4234] 非限制性公开并且以引用的方式并入

[4235] 虽然已根据某些实施方案具体描述了本文所述的某些化合物、组合物和方法，但以下实施例仅用以说明本文所述的化合物并且不意图限制所述化合物。本申请中引用的每个参考文献、GenBank登录号和类似物均以引用的方式整体并入本文。

[4236] 本文中的某些化合物、组合物和方法被描述为“恰好包含(comprising exactly)”或“恰好包含(comprises exactly)”具体数目的具体元件或特征。所述描述用来表明虽然化合物、组合物或方法可包含另外的其它元件，但具体元件或特征的数目为确定的数目。例如，“恰好包含一个GalNAc的缀合物”为含有一个并且仅含有一个GalNAc的缀合物，但是它可含有除了一个GalNAc以外的其它元件。

[4237] 虽然在要求时随附本文件的序列表将每个序列鉴定为“RNA”或“DNA”，但实际上，那些序列可用任何化学修饰组合来修饰。本领域技术人员将容易了解，在某些情况下，这种命名为“RNA”或“DNA”来描述修饰寡核苷酸是任意的。例如，包含含有2’-OH糖部分和胸腺嘧啶碱基的核苷的寡核苷酸可被描述为具有修饰的糖(对于DNA的天然2’-H为2’-OH)的DNA或具有修饰碱基(对于RNA的天然尿嘧啶为胸腺嘧啶(甲基化尿嘧啶))的RNA。

[4238] 因此，本文提供的核酸序列(包括但不限于序列表中的那些)意图涵盖含有任何组

合的天然或修饰RNA和/或DNA的核酸，包括但不限于具有修饰核碱基的所述核酸。通过进一步举例而非限制的方式，具有核碱基序列“ATCGATCG”的寡核苷酸涵盖具有所述核碱基序列(无论修饰的或未修饰的)的任何寡核苷酸，包括但不限于包含RNA碱基的所述化合物，如具有序列“AUCGAUCG”的那些和具有一些DNA碱基和一些RNA碱基如“AUCGATCG”的那些以及具有其它修饰碱基如“AT^{me}CGAUCG”的寡核苷酸，其中^{me}C指示在5-位上包含甲基的胞嘧啶碱基。

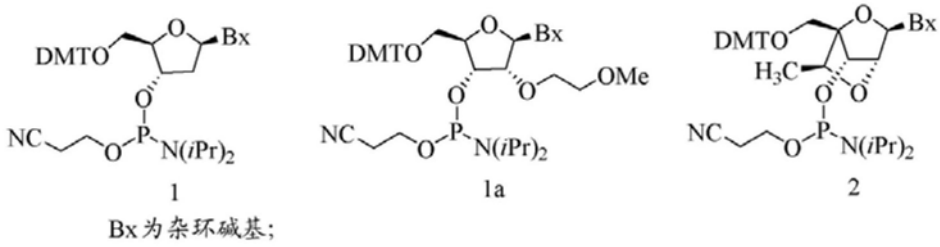
实施例

[4239] 以下实施例说明了本公开的某些实施方案并且不是限制性的。此外，在提供具体实施方案时，发明人已预期了那些具体实施方案的一般应用。例如，具有具体基序的寡核苷酸的公开为具有相同或类似基序的另外的寡核苷酸提供了合理支持。并且，例如，在特别高亲合力的修饰出现在具体位置上时，相同位置上的其它高亲合力修饰也认为是合适的，除非另外指出。

[4240] 实施例

[4241] 以下实施例说明了本公开的某些实施方案并且不是限制性的。此外，在提供具体实施方案时，发明人已预期了那些具体实施方案的一般应用。例如，具有具体基序的寡核苷酸的公开为具有相同或类似基序的另外的寡核苷酸提供了合理支持。并且，例如，在特别高亲合力的修饰出现在具体位置上时，相同位置上的其它高亲合力修饰也认为是合适的，除非另外指出。

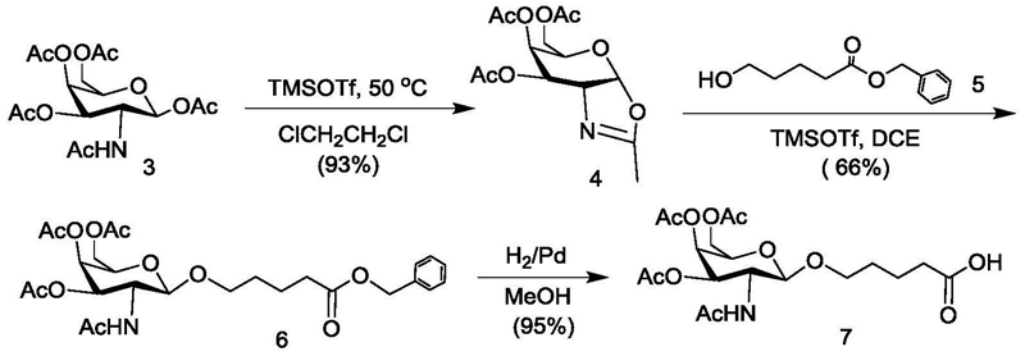
[4242] 实施例1：用于制备亚磷酰胺化合物1、1a和2的一般方法

[4243] 

Bx为杂环碱基;

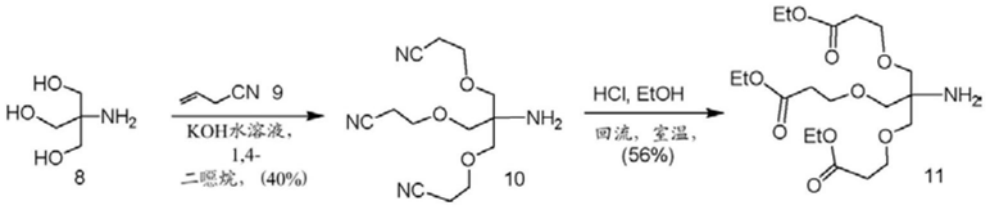
[4244] 根据描述于本文的说明书中的本领域熟知的工序制备化合物1、1a和2(参见Seth等，Bioorg.Med.Chem.，2011，21(4)，1122-1125、J.Org.Chem.，2010，75(5)，1569-1581，Nucleic Acids Symposium Series，2008，52(1)，553-554)；并且还参见已公布的PCT国际申请(WO2011/115818、WO 2010/077578、WO2010/036698、WO2009/143369、WO 2009/006478和WO 2007/090071)和美国专利7,569,686)。

[4245] 实施例2：化合物7的制备

[4246] 

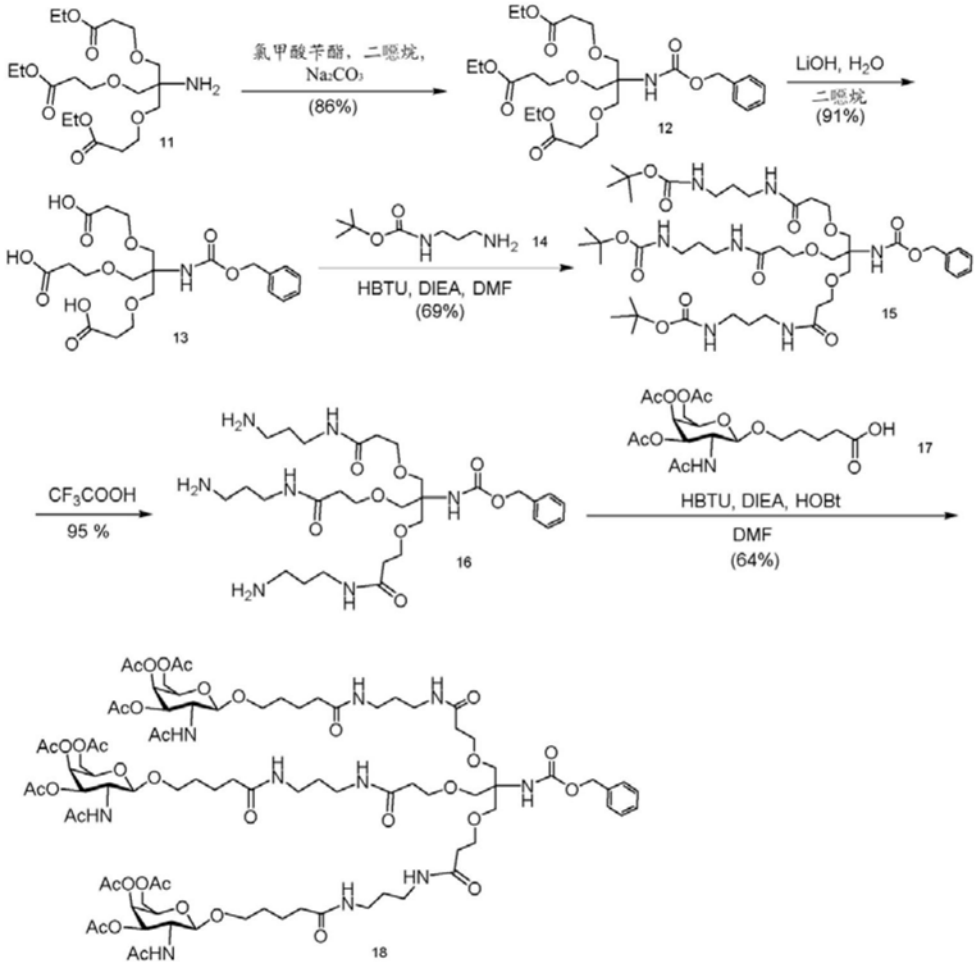
[4247] 化合物3(2-乙酰氨基-1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧-β-D吡喃半乳糖或半乳糖胺五乙酸酯)为商业上可获得的。根据公布的工序制备化合物5(Weber等,J.Med.Chem.,1991,34,2692)。

[4248] 实施例3:化合物11的制备

[4249] 

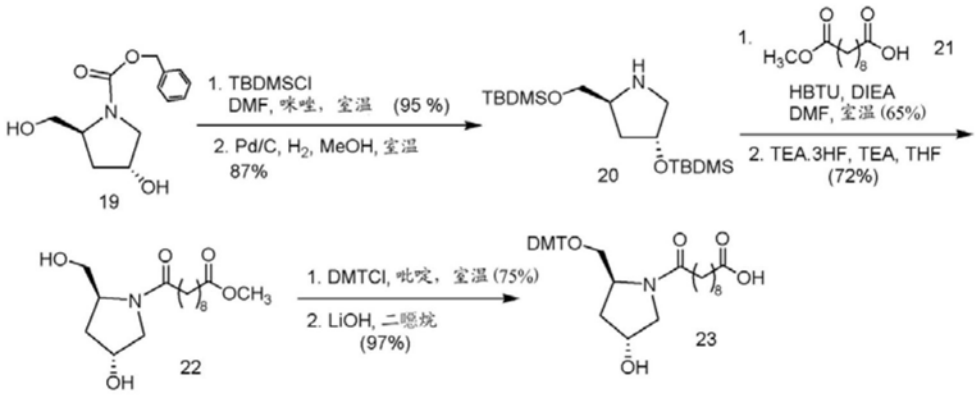
[4250] 化合物8和9为商业上可获得的。

[4251] 实施例4:化合物18的制备

[4252] 

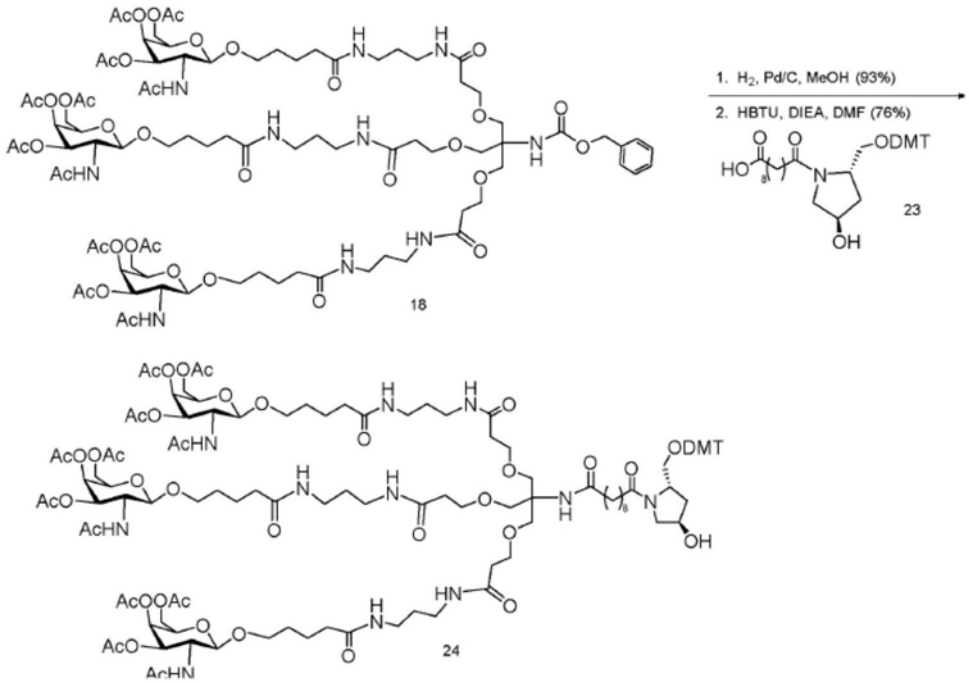
[4253] 根据实施例3中说明的工序制备化合物11。化合物14为商业上可获得的。使用由Rensen等,J.Med.Chem.,2004,47,5798-5808所报道的类似工序制备化合物17。

[4254] 实施例5:化合物23的制备

[4255] 

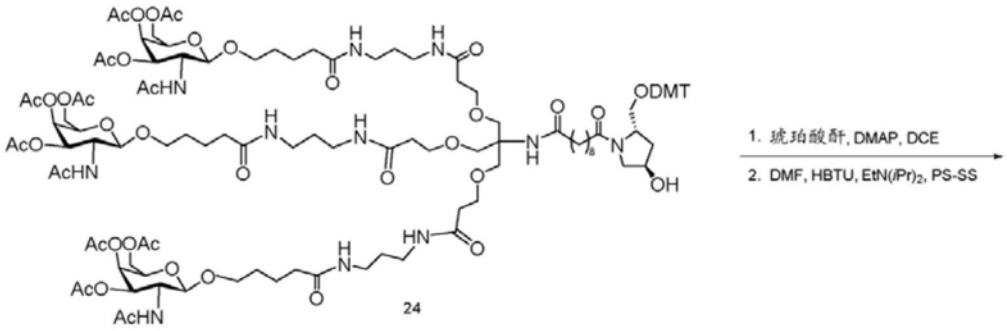
[4256] 化合物19和21为商业上可获得的。

[4257] 实施例6:化合物24的制备

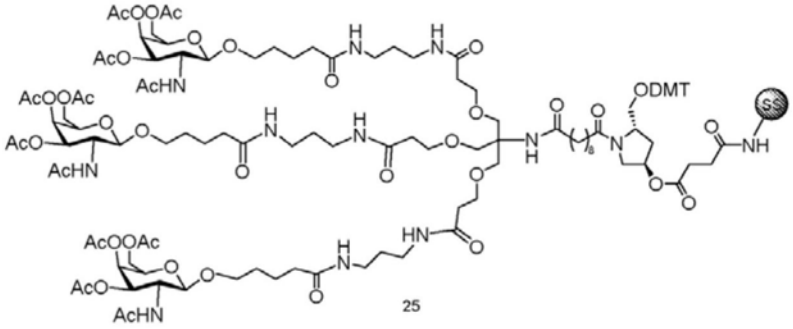
[4258] 

[4259] 根据实施例4和5中说明的工序制备化合物18和23。

[4260] 实施例7:化合物25的制备

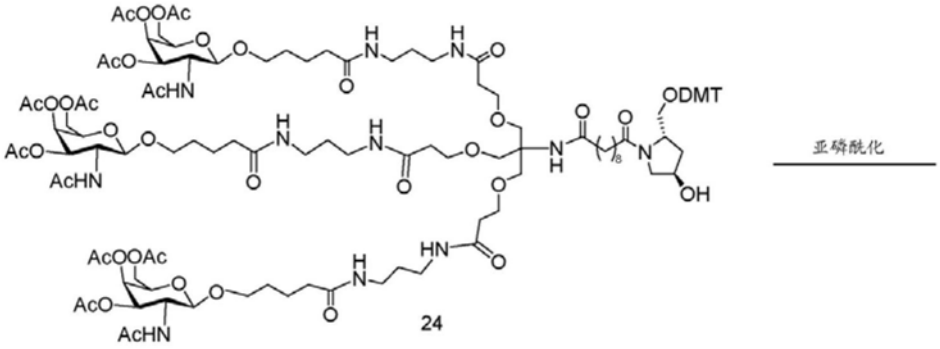


[4261]

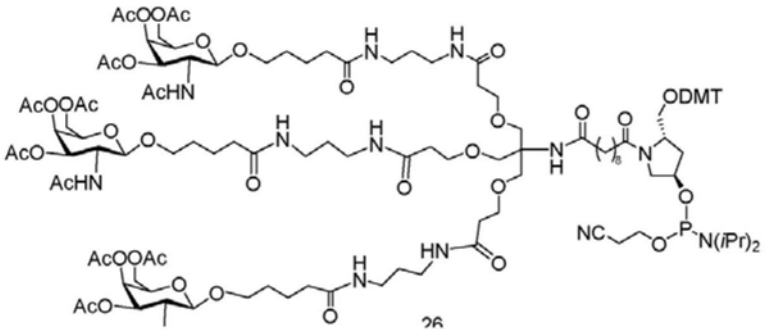


[4262] 根据实施例6中说明的工序制备化合物24。

[4263] 实施例8:化合物26的制备



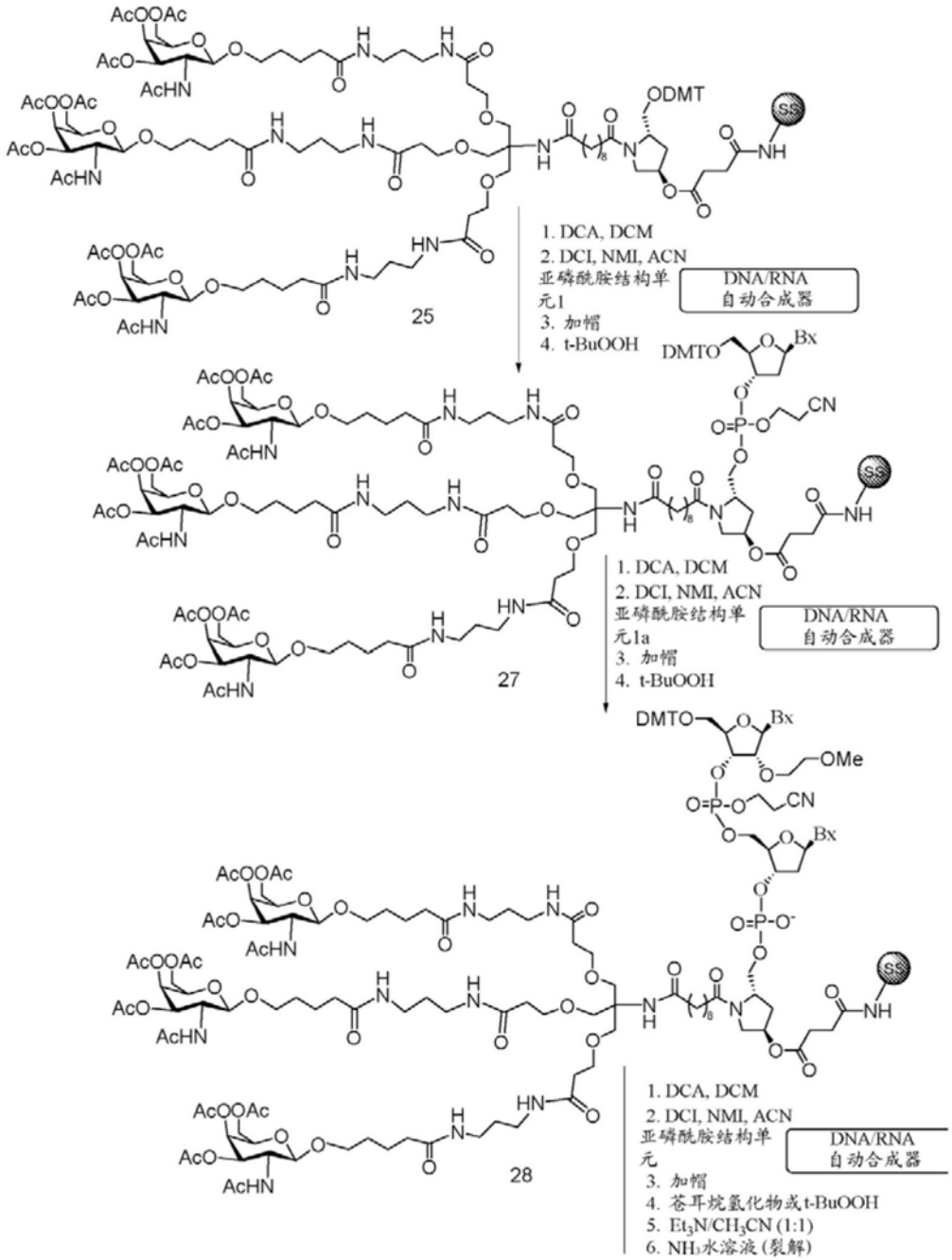
[4264]

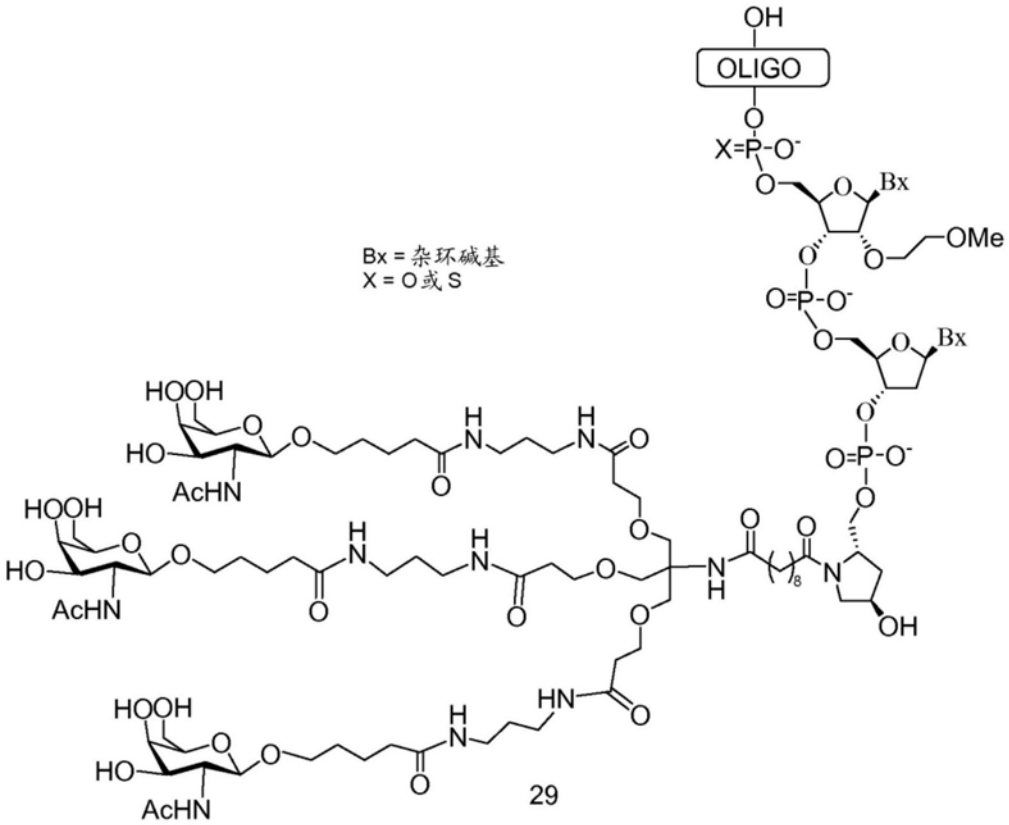


[4265] 根据实施例6中说明的工序制备化合物24。

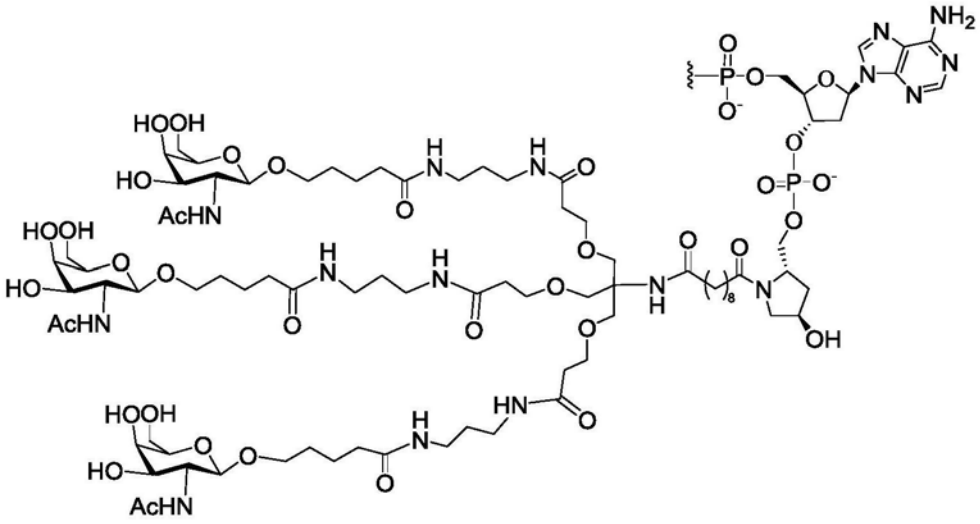
[4266] 实施例9:在3’末端包含$GalNAc_3$-1的缀合ASO化合物29的一般制备

[4267]

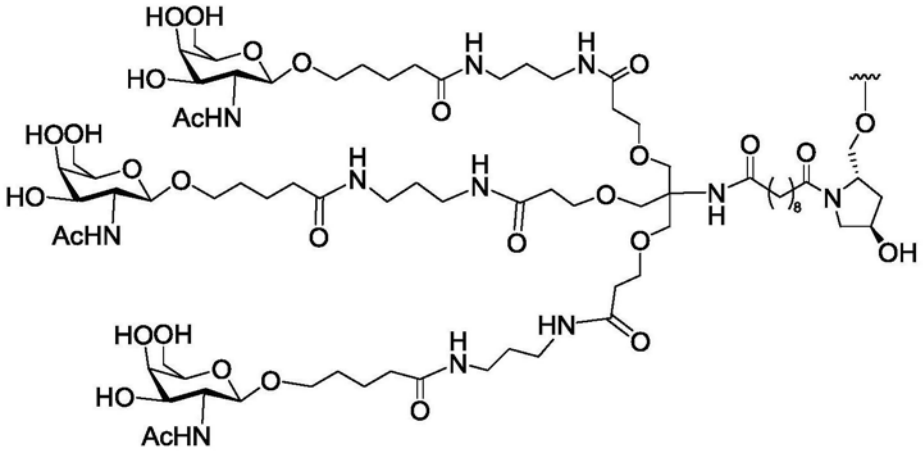

AcOOAc
AcO
AcHN
ODMT
SS
NH
HN
25
1. DCA, DCM
2. DCI, NMI, ACN
亚磷酰胺结构单元1
3. 加帽
4. t-BuOOH
DNA/RNA 自动合成器
DMTO
Bx
CN
27
1. DCA, DCM
2. DCI, NMI, ACN
亚磷酰胺结构单元1a
3. 加帽
4. t-BuOOH
DNA/RNA 自动合成器
OMe
28
1. DCA, DCM
2. DCI, NMI, ACN
亚磷酰胺结构单元
3. 加帽
4. 苍耳烷氯化物或t-BuOOH
5. Et_3N/CH_3CN (1:1)
6. NH_3水溶液(裂解)
DNA/RNA 自动合成器

[4268] 

[4269] 其中受保护的$GalNAc_3$-1具有以下结构：

[4270] 

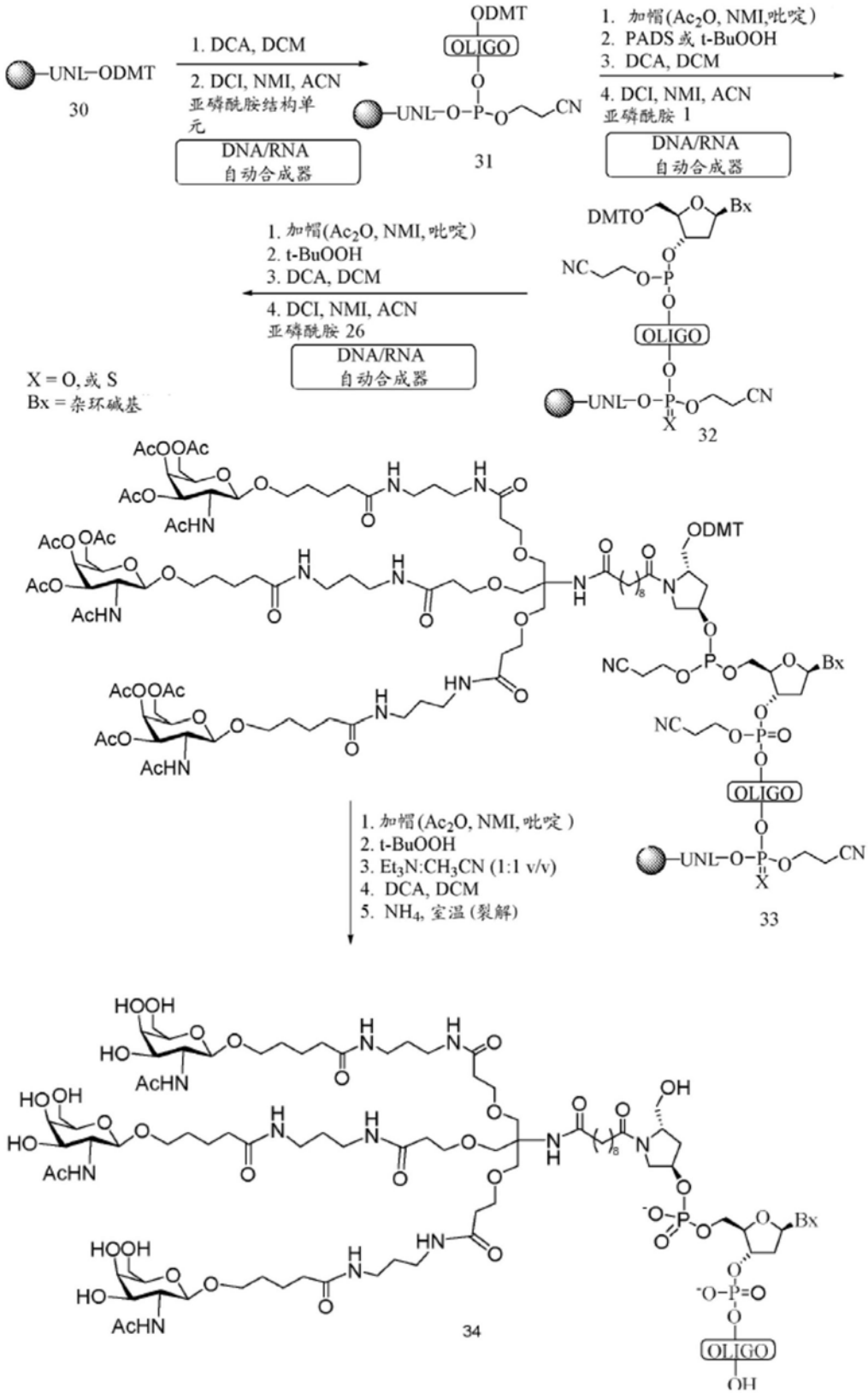
[4271] 缀合物基团$GalNAc_3$-1的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-1_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。其中$GalNAc_3$-1_a具有下式：

[4272] 

[4273] 根据实施例7中说明的工序制备固体载体结合的受保护的$GalNAc_3$-1，即化合物25。使用自动化DNA/RNA合成中的标准工序制备在3’末端包含$GalNAc_3$-1的低聚化合物29(参见Dupouy等，Angew.Chem.Int.Ed.，2006，45，3623-3627)。根据实施例1中说明的工序制备亚磷酰胺结构单元，即化合物1和1a。所述的亚磷酰胺意在为代表性的并且不意图为限制性的，因为可使用其它亚磷酰胺结构单元来制备具有预先确定的序列和组成的低聚化合物。可调节添加至固体载体的亚磷酰胺的顺序和量以制备如本文所述的有缺口的低聚化合物。所述有缺口的低聚化合物可具有如任何给定靶标所指示的预先确定的组成和碱基序列。

[4274] 实施例10：在5’末端包含$GalNAc_3$-1的缀合ASO化合物34的一般制备

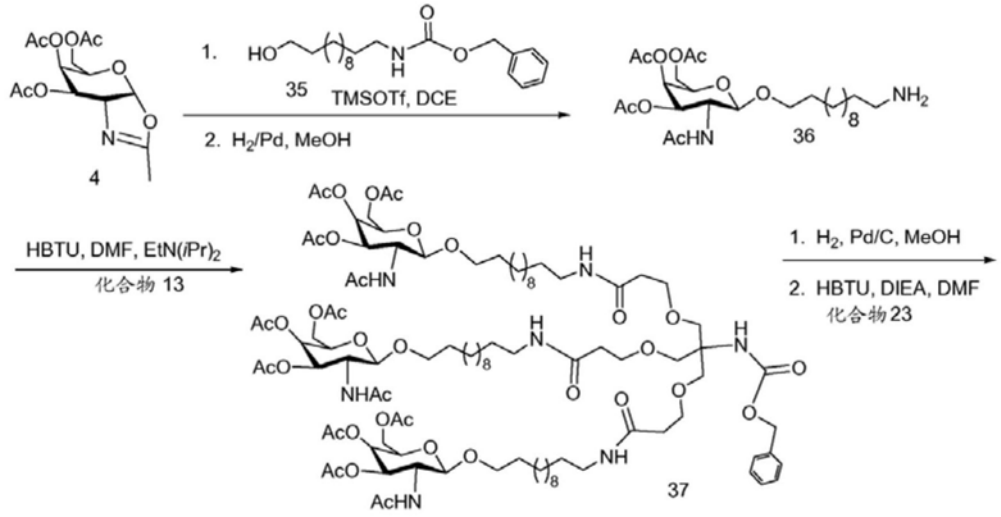
[4275]



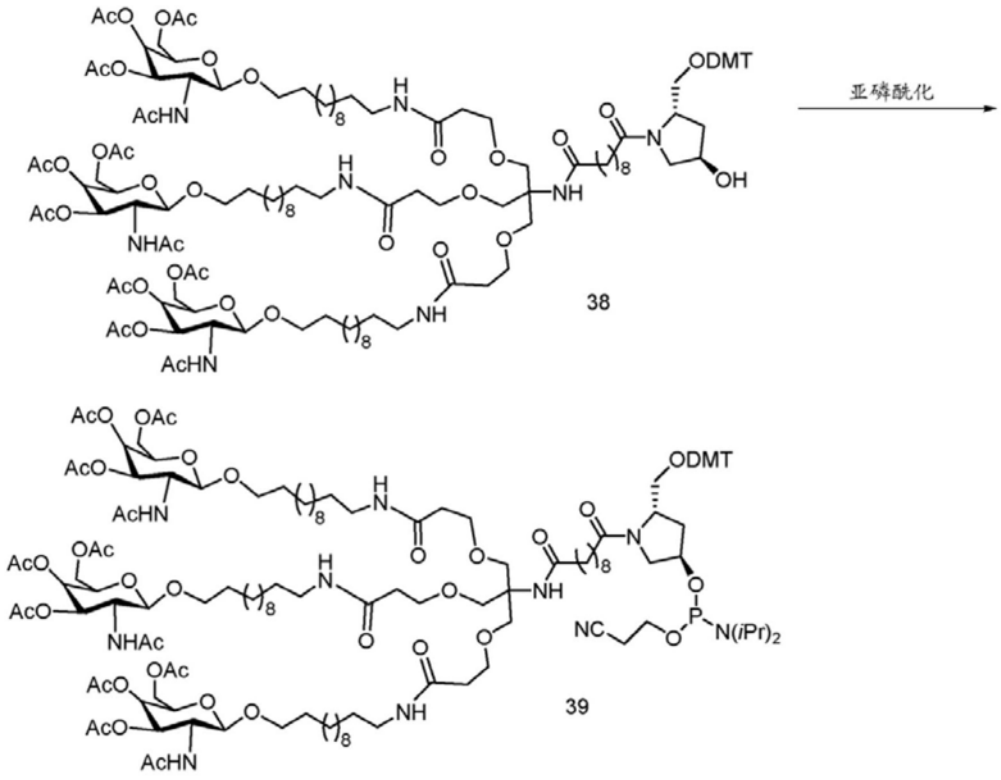
[4276] Unylinker™ 30为商业上可获得的。使用自动化DNA/RNA合成中的标准工序制备在5'末端包含$GalNAc_3$-1聚簇的低聚化合物34(参见Dupouy等,Angew.Chem.Int.Ed.,2006,45,3623-3627)。根据实施例1中说明的工序制备亚磷酰胺结构单元,即化合物1和1a。所述的亚磷酰胺意在为代表性的并且不意图为限制性的,因为可使用其它亚磷酰胺结构单元来

制备具有预先确定的序列和组成的低聚化合物。可调节添加至固体载体的亚磷酰胺的顺序和量以制备如本文所述的有缺口的低聚化合物。所述有缺口的低聚化合物可具有如任何给定靶标所指示的预先确定的组成和碱基序列。

[4277] 实施例11:化合物39的制备



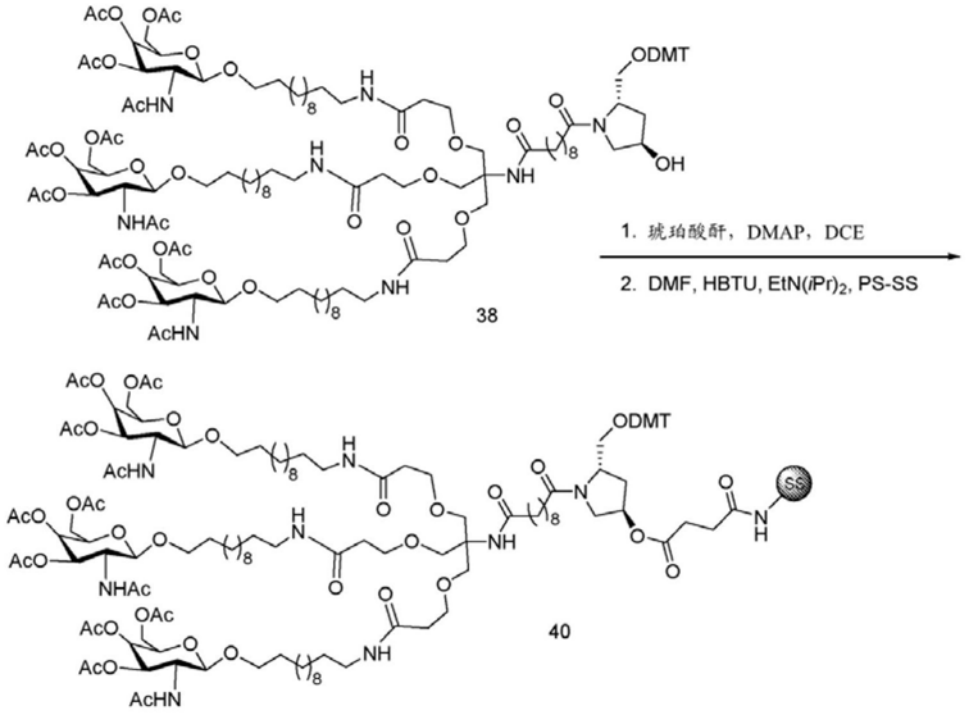
[4278]



[4279] 根据实施例2、4和5中说明的工序制备化合物4、13和23。使用公布于以下的类似工序制备化合物35:Rouchaud等,Eur.J.Org.Chem.,2011,12,2346-2353。

[4280] 实施例12:化合物40的制备

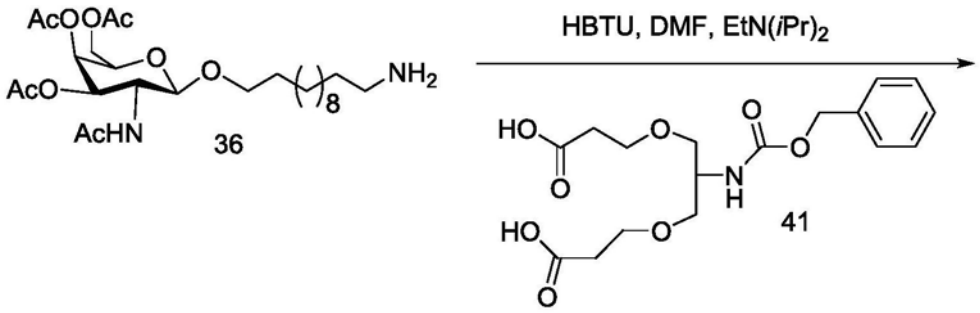
[4281]



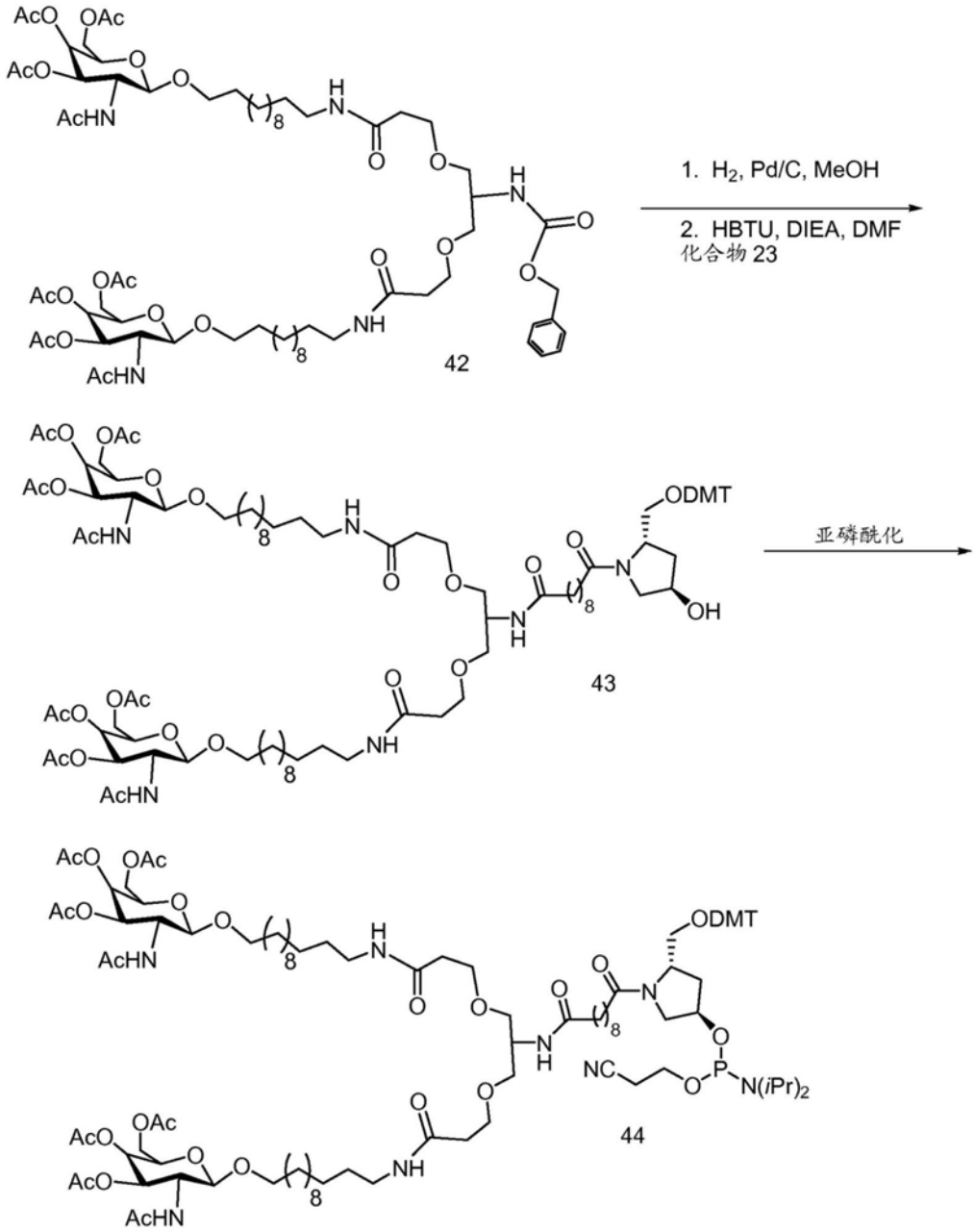
[4282] 根据实施例11中说明的工序制备化合物38。

[4283] 实施例13:化合物44的制备

[4284]



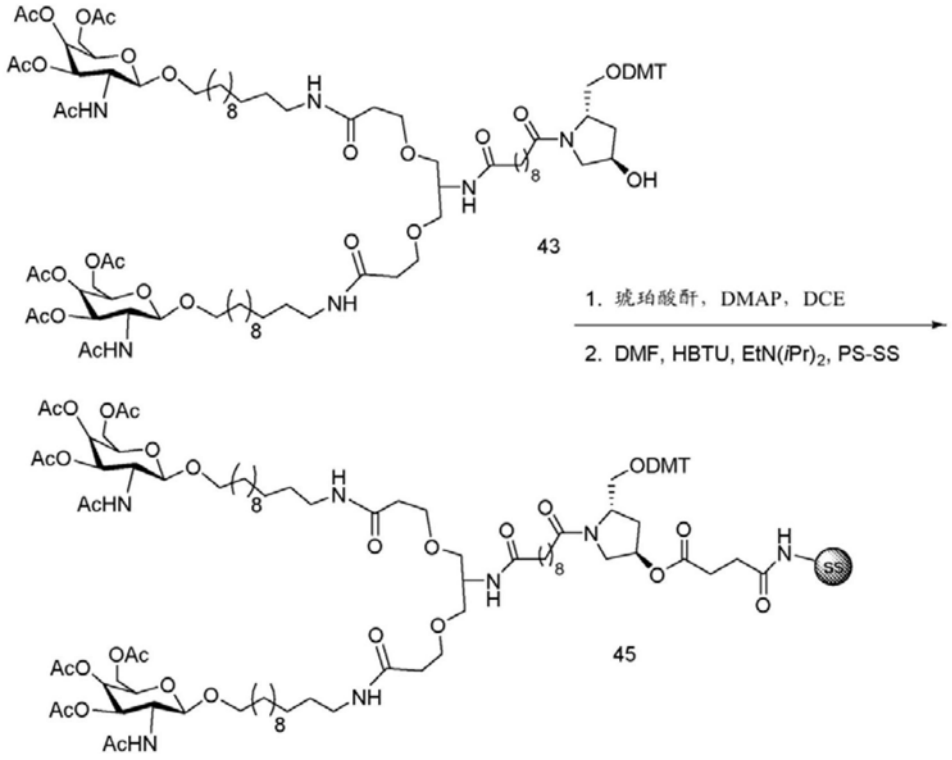
[4285]



[4286] 根据实施例5和11中说明的工序制备化合物23和36。使用公布于WO 2009082607中的类似工序制备化合物41。

[4287] 实施例14:化合物45的制备

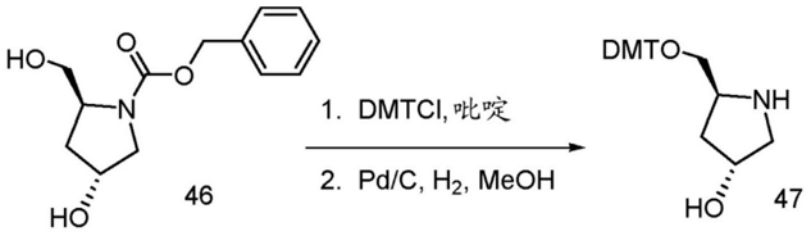
[4288]



[4289] 根据实施例13中说明的工序制备化合物43。

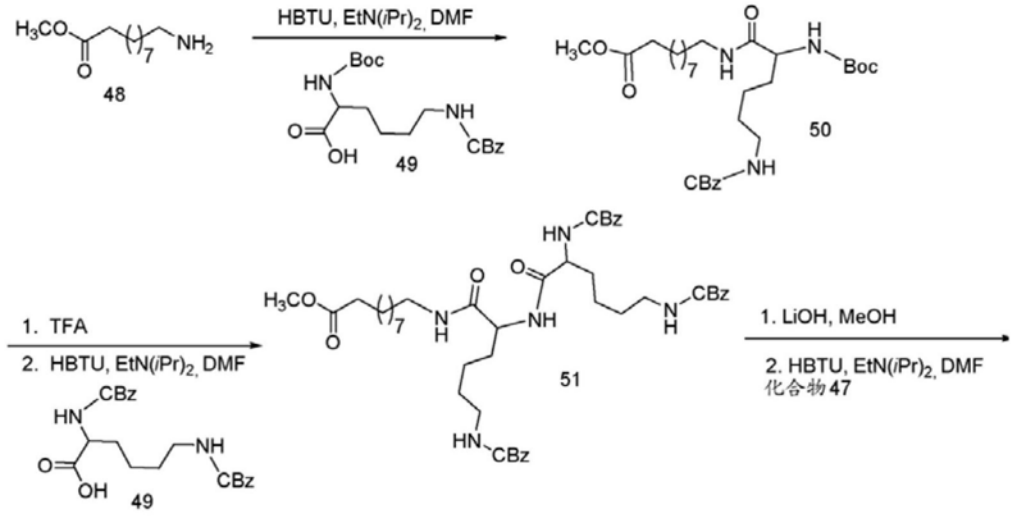
[4290] 实施例15:化合物47的制备

[4291]

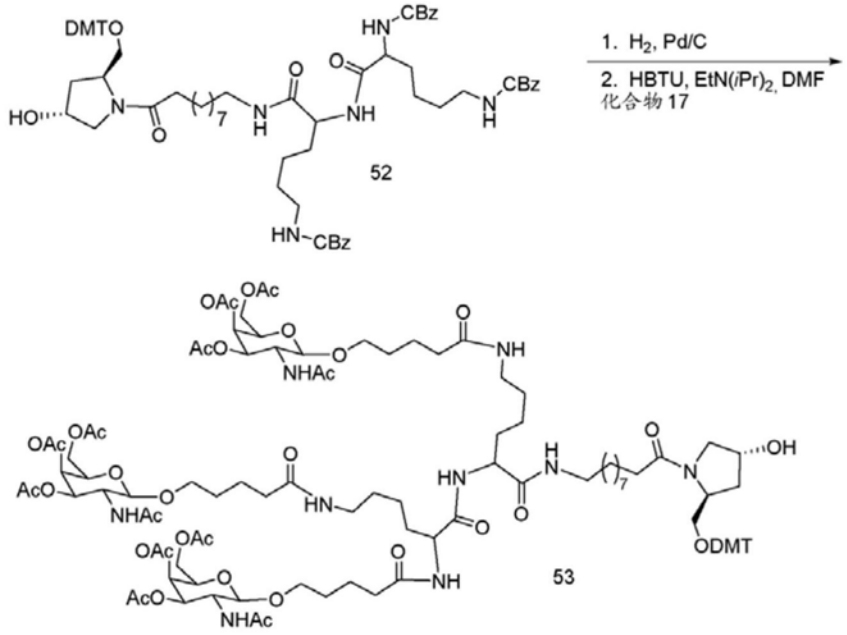


[4292] 化合物46为商业上可获得的。

[4293] 实施例16:化合物53的制备

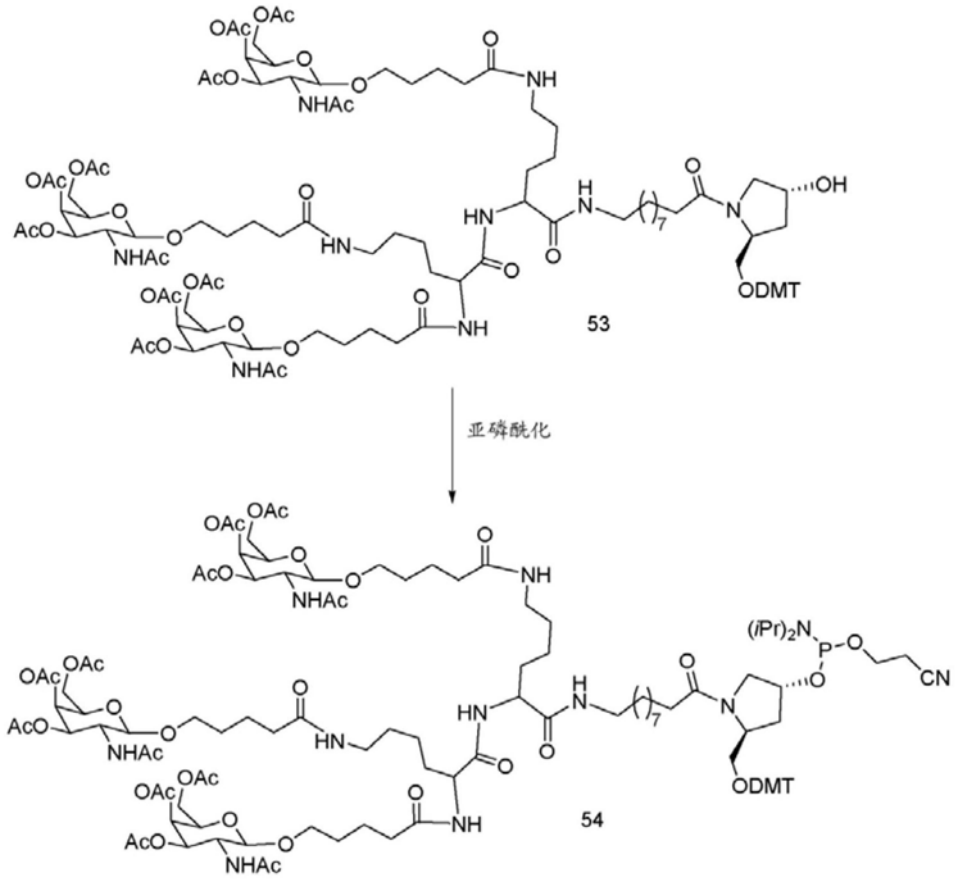


[4294]



[4295] 化合物48和49为商业上可获得的。根据实施例4和15中说明的工序制备化合物17和47。

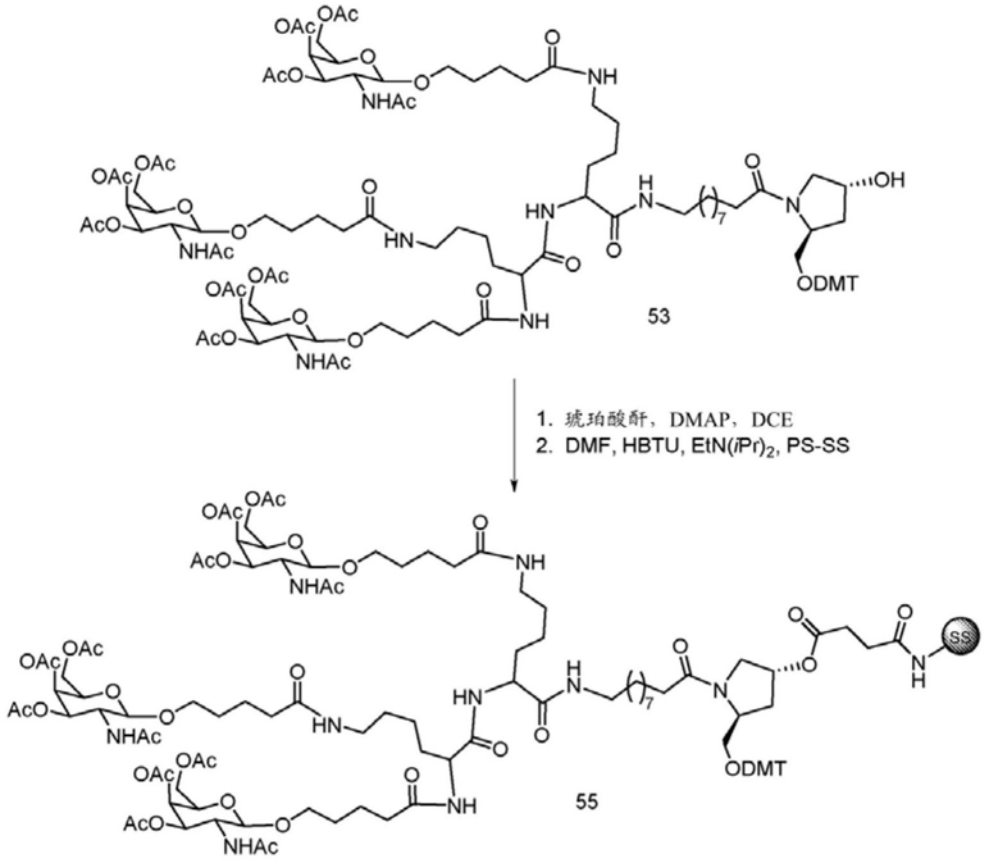
[4296] 实施例17:化合物54的制备



[4297]

[4298] 根据实施例16中说明的工序制备化合物53。

[4299] 实施例18:化合物55的制备



[4300]

[4301] 根据实施例16中说明的工序制备化合物53。

[4302] 实施例19:用于通过固相技术制备在3'位包含$GalNAc_3$-1的缀合ASO的一般方法(ISIS 647535、647536和651900的制备)

[4303] 除非另外说明,否则用于合成低聚化合物的所有试剂和溶液均购自商业来源。使用标准亚磷酰胺结构单元和固体载体来掺入核苷残基,所述核苷残基包括例如T、A、G和^{m}C残基。0.1M的亚磷酰胺在无水乙腈中的溶液用于β-D-2'-脱氧核糖核苷和2'-MOE。

[4304] 在ABI 394合成器(1-2μmol规模)上或在GE Healthcare Bioscience ÄKTA oligopilot合成器(40-200μmol规模)上通过填充在柱中的负载$GalNAc_3$-1的VIMAD固体载体(110μmol/g,Guzaev等,2003)上的亚磷酰胺偶联方法来进行ASO合成。对于偶联步骤,以超过固体载体上的负载量4倍的量递送亚磷酰胺并且持续10min进行亚磷酰胺缩合。所有其它步骤均按照制造商供应的标准方案。使用6%二氯乙酸在甲苯中的溶液来从核苷酸的5'-羟基上去除二甲氧基三苯甲基(DMT)。无水CH_3CN中的4,5-二氰基咪唑(0.7M)用作偶联步骤过程中的活化剂。通过用苍耳烷氢化物在1:1吡啶/CH_3CN中的0.1M溶液硫化3分钟的接触时间来引入硫代磷酸酯键联。使用20%叔丁基过氧化氢在含有6%水的CH_3CN中的溶液作为氧化剂来提供磷酸二酯核苷间键联,其中接触时间为12分钟。

[4305] 在装配希望的序列之后,使用三乙胺和乙腈的1:1(v/v)混合物将磷酸氰基乙酯保护基去保护,其中接触时间为45分钟。将固体载体结合的ASO悬浮在氨水(28wt%-30wt%)中并且在55℃下加热6h。

[4306] 然后过滤未结合的ASO并且将氨煮沸掉。残余物通过高压液相色谱法在强阴离子交换柱上纯化(GE Healthcare Bioscience,Source30Q,30μm,2.54x 8cm,A=30%水性CH_3CN中的100mM乙酸铵,B=A中的1.5M NaBr,在60min内为0%-40%的B,流速14mL min-1,λ=260nm)。残余物通过HPLC在反相柱上脱盐以得到基于固体载体上的初始负载量为15%-30%的分离产率的希望的ASO。使用Agilent 1100 MSD系统通过离子对HPLC偶联的MS分析来表征ASO。

[4307] 使用本领域中熟知的标准寡核苷酸合成工序合成不包含缀合物的反义寡核苷酸。

[4308] 使用这些方法,制备了靶向ApoC III的三种单独的反义化合物。如以下表17中所概述,靶向ApoC III的三种反义化合物中的每一种均具有相同的核碱基序列;ISIS 304801为具有所有硫代磷酸酯键联的5-10-5MOE缺口聚物;ISIS 647535与ISIS 304801相同,除了ISIS647535具有缀合在其3'末端的$GalNAc_3$-1;并且ISIS 647536与ISIS647535相同,除了所述化合物的某些核苷间键联为磷酸二酯键联。如表17中进一步概述,合成了靶向SRB-1的两种单独的反义化合物。ISIS 440762为具有所有硫代磷酸酯核苷间键联的2-10-2 cEt缺口聚物;ISIS 651900与ISIS 440762相同,除了ISIS 651900在其3'-末端包括$GalNAc_3$-1。

[4309] 表17

[4310] 靶向ApoC III和SRB-1的修饰ASO

[4311]

ASO	序列(5'至3')	靶标	计算出的质量	观察到的质量	SEQ ID No.
ISIS 304801	$A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{e}$	ApoC III	7165.4	7164.4	32
ISIS 647535	$A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}}$-**GalNAc$_3-1_a$**	ApoC III	9239.5	9237.8	111
ISIS 647536	$A_{es}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{eo}T_{eo}T_{es}A_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}}$-**GalNAc$_3-1_a$**	ApoC III	9142.9	9140.8	111
ISIS 440762	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	SRB-1	4647.0	4646.4	104
ISIS 651900	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ko}\mathbf{A_{do'}}$-**GalNAc$_3-1_a$**	SRB-1	6721.1	6719.4	112

[4312] 下标:"e"指示2'-MOE修饰核苷;"d"指示β-D-2'-脱氧核糖核苷;"k"指示6'-(S)-CH_3双环核苷(例如cEt);"s"指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);"o"指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且"o'"指示-O-P(=O)(OH)-。上标"m"指示5-甲基胞嘧啶。"$GalNAc_3$-1"指示具有先前在实施例9中示出的结构的缀合物基团。应注意,$GalNAc_3$-1包含将ASO连接至缀合物的剩余部分的可裂解腺苷,所述可裂解腺苷命名为"$GalNAc_3$-1_a"。这种命名法用于上表以显示整个核碱基序列,包括作为缀合物的一部分的腺苷。因此,在上表中,序列还可列为以"$GalNAc_3$-1"结尾,其中省略"A_{do}"。在全部这些实施例中使用了这种惯例:使用下标"a"来指示缺乏可裂解核苷或可裂解部分的缀合物基团的部分。缺乏可裂解部分的缀合物基团的此部分在本文中是指"聚簇"或"缀合物聚簇"或"$GalNAc_3$聚簇"。在某些情况下,通过单独提供其聚簇和其可裂解部分来方便地描述缀合物基团。

[4313] 实施例20:huApoC III转基因小鼠中的人ApoC III的剂量依赖性反义抑制

[4314] 在剂量依赖性研究中,针对其抑制人ApoC III转基因小鼠中的人ApoC III的能力,对各自靶向人ApoC III并且以上描述的ISIS 304801和ISIS 647535进行单独测试和评价。

[4315] 处理

[4316] 将人ApoCIII转基因小鼠维持在12小时亮/暗循环中并且随意喂食Teklad实验室食物。在开始实验之前,使动物在研究设备中适应至少7天。在PBS中制备ASO并且通过过滤通过0.2微米过滤器进行灭菌。将ASO溶解于0.9%PBS中用于注射。

[4317] 每周一次在0.08μmol/kg、0.25μmol/kg、0.75μmol/kg、2.25μmol/kg或6.75μmol/kg下用ISIS 304801或647535或使用PBS作为对照腹膜内注射人ApoC III转基因小鼠,持续两周。每个处理组由4只动物组成。在施用最后剂量之后的四十八小时,从每只小鼠中抽血并且将小鼠处死并收集组织。

[4318] ApoC III mRNA分析

[4319] 使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案来测定小鼠肝脏中的ApoC III mRNA水平。在归一化为PBS处理的对照之前,测定相对于总RNA的ApoC III mRNA水平(使用Ribogreen)。以下结果以归一化为PBS处理的对照的每个处理组的ApoC III mRNA水平的平均百分比呈现并且表示为"%PBS"。每个ASO的半数最大有效剂量(ED_{50})也呈现于以下表18中。

[4320] 如所说明的,相对于PBS对照,这两种反义化合物使ApoC III RNA减少。此外,缀合至$GalNAc_3$-1的反义化合物(ISIS 647535)大致上比缺乏$GalNAc_3$-1缀合物的反义化合物(ISIS 304801)更有效。

[4321] 表18

[4322] ASO处理对人ApoC III转基因小鼠中ApoC III mRNA水平的影响

[4323]

ASO	剂量 (μmol/kg)	% PBS	ED_{50} (μmol/kg)	3'缀合物	核苷间键联/长度	SEQ ID No.
PBS	0	100	--	-	--	
ISIS 304801	0.08	95	0.77	无	PS/20	32
	0.75	42				
	2.25	32				
	6.75	19				
ISIS 647535	0.08	50	0.074	**$GalNAc_3$-1**	PS/20	111
	0.75	15				
	2.25	17				
	6.75	8				

[4324] ApoC III蛋白分析(浊度测定)

[4325] 使用在2013年3月29日印刷之前在线公布的Graham等,Circulation Research所报道的工序确定血浆ApoC III蛋白分析。

[4326] 在不稀释的情况下使用Olympus临床分析器和商业上可获得的浊度ApoC III测定(Kamiya,Cat#KAI-006,Kamiya Biomedical,Seattle,WA)来分析从小鼠中分离的大约100μl血浆。如供应商所述执行测定方案。

[4327] 如以下表19中所示,相对于PBS对照,这两种反义化合物使ApoC III蛋白减少。此外,缀合至$GalNAc_3$-1的反义化合物(ISIS647535)大致上比缺乏$GalNAc_3$-1缀合物的反义化合物(ISIS 304801)更有效。

[4328] 表19

[4329] ASO处理对人ApoC III转基因小鼠中ApoC III血浆蛋白水平的影响

[4330]

ASO	剂量 (μmol/kg)	% PBS	ED_{50} (μmol/kg)	3'缀合物	核苷间键联/长度	SEQ ID No.
PBS	0	100	--	--	--	
ISIS 304801	0.08	86	0.73	无	PS/20	32
	0.75	51				

[4331]

	2.25	23				
	6.75	13				
ISIS 647535	0.08	72	0.19	**$GalNAc_3$-1**	PS/20	111
	0.75	14				
	2.25	12				
	6.75	11				

[4332] 通过Bligh和Dyer(Bligh,E.G.和Dyer,W.J.Can.J.Biochem.Physiol.37:911-917,1959)(Bligh,E和Dyer,W,Can J Biochem Physiol,37,911-917,1959)(Bligh,E和Dyer,W,Can J Biochem Physiol,37,911-917,1959)的方法提取血浆甘油三酯和胆固醇并且通过使用Beckmann Coulter临床分析器和商业上可获得的试剂来测量。

[4333] 相对于PBS注射的小鼠测量甘油三酯水平并且表示为“%PBS”。结果呈现于表20

中。如所说明的，这两种反义化合物使甘油三酯水平降低。此外，缀合至$GalNAc_3$-1的反义化合物(ISIS 647535)大致上比缺乏$GalNAc_3$-1缀合物的反义化合物(ISIS 304801)更有效。

[4334] 表20

[4335] ASO处理对转基因小鼠中甘油三酯水平的影响

[4336]

ASO	剂量 (μmol/kg)	% PBS	ED_{50} (μmol/kg)	3' 缀合物	核苷间 键联/长度	SEQ ID No.
PBS	0	100	--	--	--	
ISIS 304801	0.08	87	0.63	无	PS/20	32
	0.75	46				
	2.25	21				
	6.75	12				
ISIS 647535	0.08	65	0.13	**$GalNAc_3$-1**	PS/20	111
	0.75	9				
	2.25	8				
	6.75	9				

[4337] 通过HPLC分析血浆样品来测定总胆固醇和不同级分的胆固醇(HDL和LDL)的量。结果呈现于表21和22中。如所说明的，这两种反义化合物使总胆固醇水平降低；均使LDL降低；并且均使HDL升高。此外，缀合至$GalNAc_3$-1的反义化合物(ISIS 647535)大致上比缺乏$GalNAc_3$-1缀合物的反义化合物(ISIS 304801)更有效。HDL水平增加和LDL水平降低为反义抑制ApoC III的心血管有益作用。

[4338] 表21

[4339] ASO处理对转基因小鼠中总胆固醇水平的影响

[4340]

ASO	剂量 (μmol/kg)	总胆固醇 (mg/dL)	3' 缀合物	核苷间 键联/长度	SEQ ID No.
PBS	0	257	--	--	
ISIS 304801	0.08	226	无	PS/20	32
	0.75	164			
	2.25	110			
	6.75	82			
ISIS 647535	0.08	230	**$GalNAc_3$-1**	PS/20	111
	0.75	82			
	2.25	86			
	6.75	99			

[4341] 表22

[4342] ASO处理对转基因小鼠中HDL和LDL胆固醇水平的影响

[4343]

ASO	剂量 (μmol/kg)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	3' 缀合物	核苷间 键联/长度	SEQ ID No.
PBS	0	17	28	--	--	
ISIS 304801	0.08	17	23	无	PS/20	32
	0.75	27	12			
	2.25	50	4			
	6.75	45	2			
ISIS 647535	0.08	21	21	**GalNAc$_3$-1**	PS/20	111
	0.75	44	2			
	2.25	50	2			
	6.75	58	2			

[4344] 药物代谢动力学分析(PK)

[4345] 还评价了ASO的PK。使用标准方案切碎并且提取肝脏和肾样品。在MSD1上利用IP-HPLC-MS分析样品。测量全长ISIS 304801和647535的组织水平(μg/g)并且结果提供于表23中。如所说明的,对于两种反义化合物,总全长反义化合物的肝脏浓度类似。因此,即使GalNAc$_3$-1-缀合的反义化合物在肝脏中更具活性(如通过以上RNA和蛋白质数据所展示),但它在肝脏中不以大致上更高的浓度存在。事实上,所计算的EC$_{50}$(提供于表23中)证实了所观察到的缀合化合物的效力增加不能完全归因于积累增加。此结果表明缀合物不仅仅通过肝脏积累的机制,还可能通过改进细胞对反义化合物的产生性摄取来改进效力。

[4346] 结果还显示GalNAc$_3$-1缀合反义化合物在肾中的浓度低于缺乏GalNAc缀合物的反义化合物的浓度。这具有若干有益的治疗意义。对于不想要在肾中的活性的治疗适应症(indication),对肾的暴露具有肾毒性的风险而没有相应的益处。此外,肾中的高浓度通常导致化合物流失至尿液,从而导致更快的清除。因此,对于非肾靶标,肾积累为不希望的。这些数据表明GalNAc$_3$-1缀合使肾积累减少。

[4347] 表23

[4348] 转基因小鼠中ASO处理的PK分析

[4349]

ASO	剂量 (μmol/kg)	肝脏 (μg/g)	肾 (μg/g)	肝脏EC$_{50}$ (μg/g)	3' 缀合物	核苷间 键联/长度	SEQ ID No.
ISIS 304801	0.1	5.2	2.1	53	无	PS/20	32
	0.8	62.8	119.6				
	2.3	142.3	191.5				
	6.8	202.3	337.7				
ISIS 647535	0.1	3.8	0.7	3.8	**GalNAc$_3$-1**	PS/20	111
	0.8	72.7	34.3				
	2.3	106.8	111.4				
	6.8	237.2	179.3				

[4350] 还鉴定了ISIS 647535的代谢物并且通过高分辨率质谱分析证实了其质量。以下示出所观察到的代谢物的裂解位点和结构。使用标准工序计算全长ASO的相对%并且结果呈现于表23a中。ISIS 647535的主要代谢物为缺乏整个缀合物的全长ASO(即ISIS 304801),其由在以下示出的裂解位点A处裂解产生。此外,还观察到由其它裂解位点产生的

另外代谢物。这些结果表明在$GalNAc_3$-1糖与ASO之间引入其它可裂解键如酯、肽、二硫化物、氨基磷酸酯或酰基脲也可以是有用的，所述可裂解键可被细胞内部的酶裂解或所述可裂解键可在细胞液的还原性环境中裂解或所述可裂解键对内体和溶酶体内部的酸性pH不稳定。

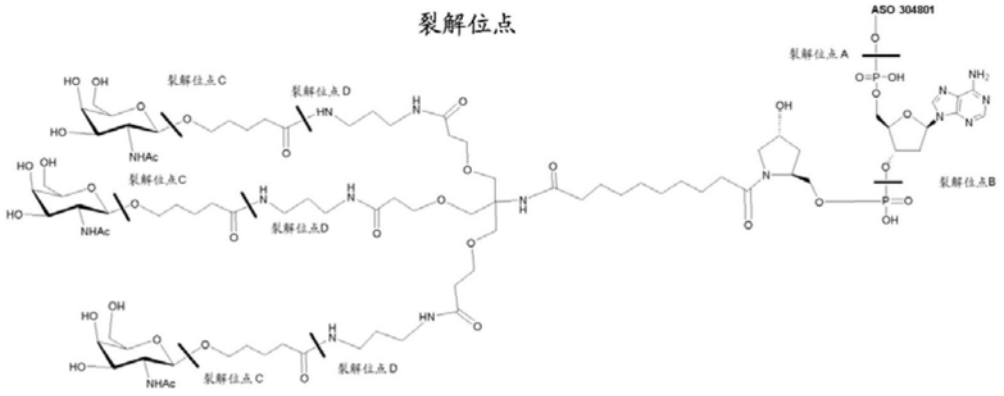
[4351] 表23a

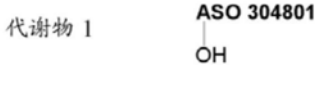
[4352] 所观察到的ISIS 647535的全长代谢物

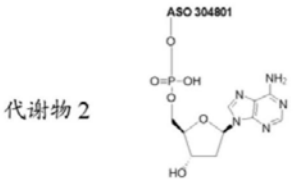
[4353]

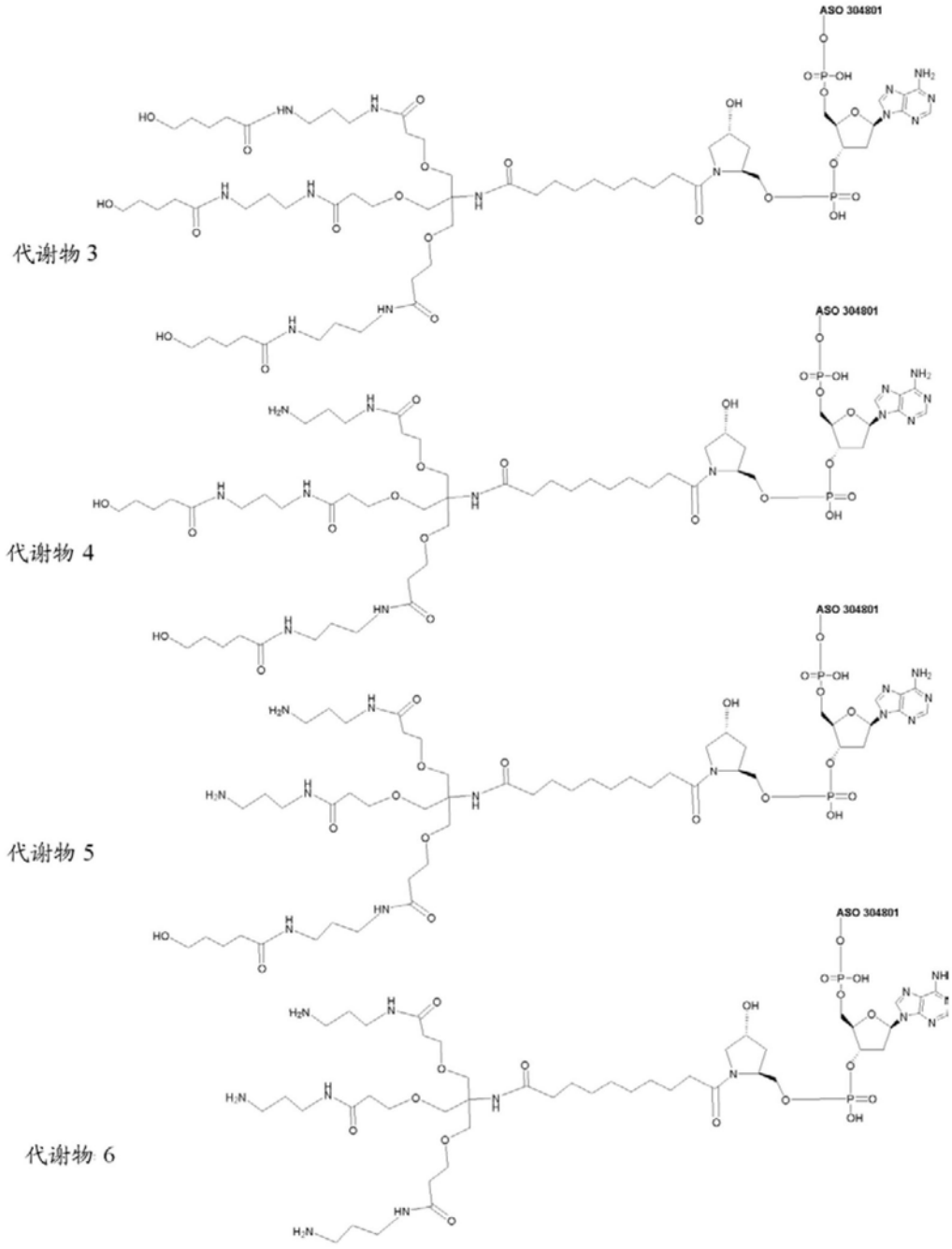
代谢物	ASO	裂解位点	相对 %
1	ISIS 304801	A	36.1
2	ISIS 304801 + dA	B	10.5
3	ISIS 647535 减去 [3 GalNAc]	C	16.1
4	ISIS 647535 减去 [3 GalNAc + 1 5-羟基-戊酸系链]	D	17.6
5	ISIS 647535 减去 [2 GalNAc + 2 5-羟基-戊酸系链]	D	9.9
6	ISIS 647535 减去 [3 GalNAc + 3 5-羟基-戊酸系链]	D	9.8

[4354]









[4355]

[4356] 实施例21:单一施用研究中人ApoC III转基因小鼠中的人ApoC III的反义抑制

[4357] 在单一施用研究中,针对其抑制人ApoC III转基因小鼠中的人ApoC III的能力,对各自靶向人ApoC III并且描述于表17中的ISIS304801、647535和647536进行进一步评价。

[4358] 处理

[4359] 将人ApoCIII转基因小鼠维持在12小时亮/暗循环中并且随意喂食Teklad实验室食物。在开始实验之前,使动物在研究设备中适应至少7天。在PBS中制备ASO并且通过过滤通过0.2微米过滤器进行灭菌。将ASO溶解于0.9%PBS中用于注射。

[4360] 在以下示出的剂量下,用ISIS 304801、647535或647536(以上所述)或用PBS处理的对照腹膜内注射人ApoC III转基因小鼠一次。处理组由3只动物组成并且对照组由4只动

物组成。在处理之前以及在最后一次剂量之后，从每只小鼠中抽血并且分析血浆样品。在最后施用之后72小时将小鼠处死。

[4361] 收集样品并且分析以测定肝脏中的ApoC III mRNA和蛋白质水平；血浆甘油三酯；以及胆固醇，包括如上所述(实施例20)评估的HDL和LDL级分。来自那些分析的数据呈现于以下表24-28中。使用标准方案，相对于盐水注射的小鼠测量血清中的肝脏转氨酶水平，即丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。ALT和AST水平显示反义化合物在所有施用的剂量下为耐受良好的。

[4362] 这些结果显示了与缺乏$GalNAc_3$-1缀合物的反义化合物(ISIS304801)相比，在3'末端包含$GalNAc_3$-1缀合物的反义化合物(ISIS647535和647536)的效力的改进。此外，包含$GalNAc_3$-1缀合物和一些磷酸二酯键联的ISIS 647536与ISIS 647535一样有效，所述ISIS647535包含相同的缀合物并且ASO内的所有核苷间键联为硫代磷酸酯。

[4363] 表24

[4364] ASO处理对人ApoC III转基因小鼠中ApoC III mRNA水平的影响

[4365]

ASO	剂量 (mg/kg)	% PBS	ED_{50} (mg/kg)	3' 缀合物	核苷间键联/长度	SEQ ID No.
PBS	0	99	--	-	--	
ISIS 304801	1	104	13.2	无	PS/20	32
	3	92				
	10	71				
	30	40				
ISIS 647535	0.3	98	1.9	**$GalNAc_3$-1**	PS/20	111
	1	70				
	3	33				
	10	20				
ISIS 647536	0.3	103	1.7	**$GalNAc_3$-1**	PS/PO/20	111
	1	60				
	3	31				
	10	21				

[4366]

[4367] 表25

[4368] ASO处理对人ApoC III转基因小鼠中ApoC III血浆蛋白水平的影响

[4369]

ASO	剂量 (mg/kg)	% PBS	ED_{50} (mg/kg)	3' 缀合物	核苷间键联/长度	SEQ ID No.
PBS	0	99	--	--	--	
ISIS 304801	1	104	23.2	无	PS/20	32
	3	92				
	10	71				
	30	40				
ISIS 647535	0.3	98	2.1	**$GalNAc_3$-1**	PS/20	111
	1	70				
	3	33				
	10	20				
ISIS 647536	0.3	103	1.8	**$GalNAc_3$-1**	PS/PO/20	111
	1	60				
	3	31				
	10	21				

[4370] 表26

[4371] ASO处理对转基因小鼠中甘油三酯水平的影响

[4372]

ASO	剂量 (mg/kg)	% PBS	ED_{50} (mg/kg)	3' 缀合物	核苷间键联/长度	SEQ ID No.
PBS	0	98	--	--	--	
ISIS 304801	1	80	29.1	无	PS/20	32
	3	92				
	10	70				
	30	47				
ISIS 647535	0.3	100	2.2	**$GalNAc_3$-1**	PS/20	111
	1	70				
	3	34				
	10	23				
ISIS 647536	0.3	95	1.9	**$GalNAc_3$-1**	PS/PO/20	111
	1	66				
	3	31				
	10	23				

[4373] 表27

[4374] ASO处理对转基因小鼠中总胆固醇水平的影响

[4375]

ASO	剂量 (mg/kg)	% PBS	3'缀合物	核苷间键联/长度	SEQ ID No.
PBS	0	96	--	--	
ISIS 304801	1	104	无	PS/20	32
	3	96			
	10	86			
	30	72			
ISIS 647535	0.3	93	**$GalNAc_3$-1**	PS/20	111
	1	85			
	3	61			
	10	53			
ISIS 647536	0.3	115	**$GalNAc_3$-1**	PS/PO/20	111
	1	79			
	3	51			
	10	54			

[4376] 表28

[4377] ASO处理对转基因小鼠中HDL和LDL胆固醇水平的影响

[4378]

ASO	剂量 (mg/kg)	HDL % PBS	LDL % PBS	3' 缀合物	核苷间键联/长度	SEQ ID No.
PBS	0	131	90	--	--	
ISIS 304801	1	130	72	无	PS/20	32
	3	186	79			
	10	226	63			
	30	240	46			
ISIS 647535	0.3	98	86	**$GalNAc_3$-1**	PS/20	111
	1	214	67			
	3	212	39			
	10	218	35			
ISIS 647536	0.3	143	89	**$GalNAc_3$-1**	PS/PO/20	111
	1	187	56			
	3	213	33			
	10	221	34			

[4379] 这些结果证实$GalNAc_3$-1缀合物改进了反义化合物的效力。结果还显示了其中反义寡核苷酸具有混合的键联的$GalNAc_3$-1缀合反义化合物(具有六个磷酸二酯键联的ISIS 647536)和相同反义化合物的全部硫代磷酸酯型式(ISIS 647535)的相等效力。

[4380] 硫代磷酸酯键联为反义化合物提供若干性质。例如,它们抗核酸酶消化并且它们结合导致化合物在肝脏中积累而不是在肾/尿液中积累的蛋白质。这些为希望的性质,特别是当治疗肝脏中的适应症时。然而,硫代磷酸酯键联还与炎症性应答相关。因此,减少化合物中硫代磷酸酯键联的数目预期会减小炎症的风险,但是也降低化合物在肝脏中的浓度,增加在肾和尿液中的浓度,减小在核酸酶存在下的稳定性并且降低总体效力。本结果显示其中某些硫代磷酸酯键联已被磷酸二酯键联替代的$GalNAc_3$-1缀合反义化合物与具有全部

硫代磷酸酯键联的对应物在对抗肝脏中的靶标方面一样有效。所述化合物预期为促炎性较少的(参见实施例24,其描述了显示PS的减少导致炎症性作用减小的实验)。

[4381] 实施例22:靶向SRB-1的$GalNAc_3$-1缀合的修饰ASO在体内的作用

[4382] 在剂量依赖性研究中,针对其抑制Balb/c小鼠中的SRB-1的能力,对各自靶向SRB-1并且描述于表17中的ISIS 440762和651900进行评价。

[4383] 处理

[4384] 在以下示出的剂量下,用ISIS 440762、651900或用PBS处理的对照皮下注射六周龄雄性Balb/c小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)一次。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后48小时将小鼠处死以使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定肝脏SRB-1mRNA水平。在归一化为PBS处理的对照之前,测定相对于总RNA的SRB-1mRNA水平(使用Ribogreen)。以下结果以归一化为PBS处理的对照的每个处理组的SRB-1mRNA水平的平均百分比呈现并且表示为"% PBS"。

[4385] 如表29中所说明的,这两种反义化合物使SRB-1mRNA水平降低。此外,包含$GalNAc_3$-1缀合物的反义化合物(ISIS 651900)比缺乏$GalNAc_3$-1缀合物的反义化合物(ISIS 440762)大致上更有效。这些结果展示使用与不同靶标互补并且具有不同化学修饰核苷的反义寡核苷酸观察到$GalNAc_3$-1缀合物的效力益处,在这种情况下,修饰核苷包含约束乙基糖部分(双环糖部分)。

[4386] 表29

[4387] ASO处理对Balb/c小鼠中SRB-1mRNA水平的影响

[4388]

ASO	剂量 (mg/kg)	肝脏 % PBS	ED_{50} (mg/kg)	3'缀合物		核苷间键联/长度	SEQ ID No.
PBS	0	100		-		--	
ISIS 440762	0.7	85	2.2	无		PS/14	104
	2	55					
	7	12					
	20	3					
ISIS 651900	0.07	98	0.3	**$GalNAc_3$-1**		PS/14	112
	0.2	63					
	0.7	20					
	2	6					
	7	5					

[4389] 实施例23:人外周血单核细胞(hPBMC)测定方案

[4390] 使用BD Vautainer CPT管法进行hPBMC测定。从在美国健康工作诊所(Faraday&El Camino Real,Carlsbad)具有知情同意书的志愿供体中获得全血样品并且收集在4-15个BD Vacutainer CPT 8ml管中(VWR Cat.#BD362753)。使用PBMC测定数据表记录每个供体的CPT管中的大约起始总全血体积。

[4391] 通过将管轻轻倒置8-10次在离心之前立即重新混合血液样品。将CPT管在具有制动的1500-1800RCF(2700RPM Beckman Allegra6R)下、在水平(摆动)转子中在室温(18-25℃)下离心30min。从血沉棕黄层界面(在Ficoll与聚合物凝胶层之间)取回细胞;转移至无菌50ml圆锥管并且汇集至5个CPT管/50ml圆锥管/供体。然后用PBS(无Ca^{++}、Mg^{++};GIBCO)洗涤细胞两次。将管加满至50ml并且通过倒置若干次来混合。然后将样品在室温下在330x g

下(在Beckman Allegra 6R中的1215RPM)离心15分钟并且在不干扰沉淀物的情况下尽可能多的抽吸上清液。通过轻轻旋转管使细胞沉淀物脱落并且将细胞重新悬浮在RPMI+10％FBS+青霉素/链霉素(大约1ml/10ml起始全血体积)中。将60μl样品用移液管移入到具有600μl VersaLyse试剂(Beckman Coulter Cat#A09777)的样品小瓶(Beckman Coulter)中并且轻轻涡旋10-15秒。使样品在室温下孵育10min并且在计数之前再次混合。使用PBMC细胞类型(1:11的稀释因子与其它参数一起存储)在Vicell XR细胞活力分析器(Beckman Coulter)上计数细胞悬浮液。记录活细胞/ml和活力。在RPMI+10％FBS+青霉素/链霉素中将细胞悬浮液稀释至1x 10^7活PBMC/ml。

[4392] 将细胞以5x 10^5涂布在50μl/孔的96孔组织培养平板(Falcon Microtest)中。根据实验模板(总共100μl/孔)添加50μl/孔的稀释在RPMI+10％FBS+青霉素/链霉素中的2x浓度寡核苷酸/对照。将平板放置在振荡器上并且允许混合大约1min。在37℃、5％CO_2下孵育24小时之后,将平板在400x g下离心10分钟,之后去除上清液用于MSD细胞因子测定(即人IL-6、IL-10、IL-8和MCP-1)。

[4393] 实施例24:在hPBMC测定中评价$GalNAc_3$-1缀合ASO的促炎性作用

[4394] 使用实施例23中描述的方案,在hPBMC测定中评价列于表30中的反义寡核苷酸(ASO)的促炎性作用。ISIS 353512为已知为测定中的IL-6释放的高响应者的内标物。从新鲜志愿供体中分离hPBMC并且用0μM、0.0128μM、0.064μM、0.32μM、1.6μM、8μM、40μM和200μM浓度下的ASO处理。在24小时处理之后,测量细胞因子水平。

[4395] IL-6的水平用作原始读出。使用标准工序计算EC_{50}和E_{max}。结果表达为来自两个供体的E_{max}/EC_{50}的平均比率并且表示为"E_{max}/EC_{50}"。较低的比率表明促炎性反应相对减小并且较高的比率表明促炎性反应相对增加。

[4396] 对于测试化合物,促炎性最小的化合物为PS/PO连接的ASO(ISIS 616468)。$GalNAc_3$-1缀合ASO(ISIS 647535)比其未缀合的对应物ISIS 304801的促炎性稍小。这些结果表明掺入一些PO键联使促炎性反应减小并且添加$GalNAc_3$-1缀合物并不使化合物更具有促炎性并且可能减小促炎性反应。因此,人们将预期包含混合的PS/PO键联和$GalNAc_3$-1缀合物的反义化合物将相对于具有或不具有$GalNAc_3$-1缀合物的全部PS连接的反义化合物产生较低的促炎性反应。这些结果表明$GalNAc_3$-1缀合反义化合物(尤其是具有减小的PS含量的那些)为促炎性较小的。

[4397] 总之,这些结果表明$GalNAc_3$-1缀合化合物(尤其是具有减小的PS含量的缀合化合物)可在比缺乏$GalNAc_3$-1缀合物的对应全部PS反义化合物更高的剂量下施用。因为不预期这些化合物的半衰期是大致上不同的,所以所述较高施用将导致较不频繁的给药。事实上,所述施用可为甚至更不频繁的,因为$GalNAc_3$-1缀合化合物为更有效的(参见实施例20-22)并且一旦化合物的浓度下降到低于希望的水平,重新给药是必要的,其中所述希望的水平基于效力。

[4398] 表30

[4399] 修饰ASO

[4400]

ASO	序列(5'至3')	靶标	SEQ ID No.
ISIS 104838	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}G_{es}A_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{e}$	TNFα	105
ISIS 353512	$T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}G_{es}G_{e}$	CRP	106
ISIS 304801	$A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{e}$	ApoC III	32
ISIS 647535	$A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	ApoC III	111
ISIS 616468	$A_{es}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{eo}T_{eo}T_{es}A_{es}T_{e}$	ApoC III	32

[4401] 下标:"e"指示2'-MOE修饰核苷;"d"指示β-D-2'-脱氧核糖核苷;"k"指示6'-(S)-CH_3双环核苷(例如cEt);"s"指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);"o"指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且"o'"指示-O-P(=O)(OH)-。上标"m"指示5-甲基胞嘧啶。"$A_{do'}$-$GalNAc_3$-1_a"指示所指的具有连接至反义寡核苷酸的3'-末端的在实施例9中示出的结构$GalNAc_3$-1的缀合物。

[4402] 表31

[4403] 靶向ApoC III的ASO在hPBMC测定中的促炎性作用

[4404]

ASO	EC_{50} (μM)	E_{max} (μM)	E_{max}/EC_{50}	3' 缀合物	核苷间键联/长度	SEQ ID No.
ISIS 353512 (高响应者)	0.01	265.9	26,590	无	PS/20	106
ISIS 304801	0.07	106.55	1,522	无	PS/20	32
ISIS 647535	0.12	138	1,150	**$GalNAc_3$-1**	PS/20	111
ISIS 616468	0.32	71.52	224	无	PS/PO/20	32

[4405] 实施例25:靶向人ApoC III的$GalNAc_3$-1缀合的修饰ASO在体外的作用

[4406] 在体外测试以上所述的ISIS 304801和647535。用0.03μM、0.08μM、0.24μM、0.74μM、2.22μM、6.67μM和20μM浓度的修饰寡核苷酸处理密度为25,000个细胞/孔的来自转基因小鼠的原代肝细胞。在大约16小时的处理期后,从细胞中分离RNA并且通过定量实时PCR测量mRNA水平并且如通过RIBOGREEN所测量,根据总RNA含量调节hApoC III mRNA水平。

[4407] 使用标准方法计算IC_{50}并且结果呈现于表32中。如所说明的,与对照ISIS 304801相比,在用ISIS 647535处理的细胞中观察到可比的效力。

[4408] 表32

[4409] 靶向原代肝细胞中的人ApoC III的修饰ASO

[4410]

ASO	IC_{50}(μM)	3'缀合物	核苷间键联/长度	SEQ ID No.
ISIS 304801	0.44	无	PS/20	32
ISIS 647535	0.31	**$GalNAc_3$-1**	PS/20	111

[4411] 在本实验中,在体外没有观察到在体内所观察到的$GalNAc_3$-1缀合的极大效力益处。随后体外的在原代肝细胞中的自由摄取实验确实显示了包含各种GalNAc缀合物的寡核苷酸相对于缺乏GalNAc缀合物的寡核苷酸的效力增加。(参见实施例60、82和92)

[4412] 实施例26:PO/PS键联对ApoC III ASO活性的影响

[4413] 每周一次以25mg/kg的ISIS 304801或ISIS 616468(上述两者)或用PBS处理的对照腹膜内注射人ApoC III转基因小鼠,持续两周。处理组由3只动物组成并且对照组由4只动物组成。在处理之前以及在最后一次剂量之后,从每只小鼠中抽血并且分析血浆样品。在最后施用之后72小时将小鼠处死。

[4414] 如上所述收集样品并且分析以测定肝脏中的ApoC III蛋白水平(实施例20)。来自那些分析的数据呈现于以下表33中。

[4415] 这些结果表明相对于全部PS(ISIS 304801),在翼中具有PO/PS的反义化合物(ISIS 616468)效力减小。

[4416] 表33

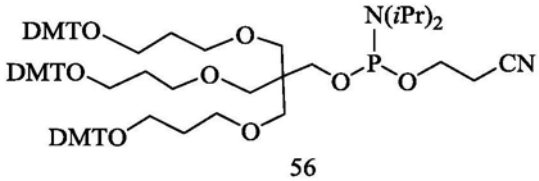
[4417] ASO处理对人ApoC III转基因小鼠中ApoC III蛋白水平的影响

[4418]

ASO	剂量(mg/kg)	% PBS	3'缀合物	核苷间键联/长度	SEQ ID No.
PBS	0	99	-	--	
ISIS 304801	25 mg/kg/周持续2周	24	无	全部 PS	32
ISIS 616468	25 mg/kg/周持续2周	40	无	14 PS/6 PO	32

[4419] 实施例27:化合物56

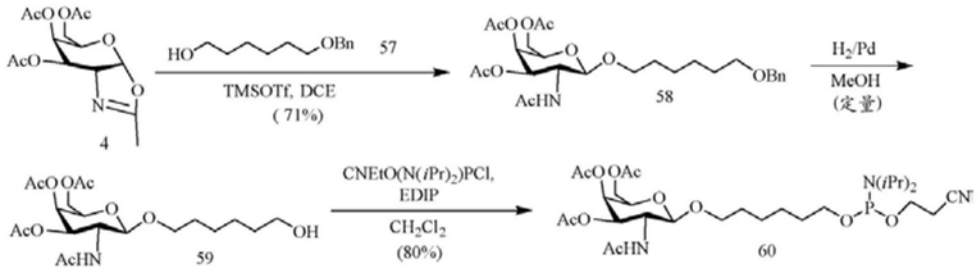
[4420]



56

[4421] 化合物56可从Glen Research商业上获得或可根据由Shchepinov等,Nucleic Acids Research,1997,25(22),4447-4454所报道的已公布工序制备。

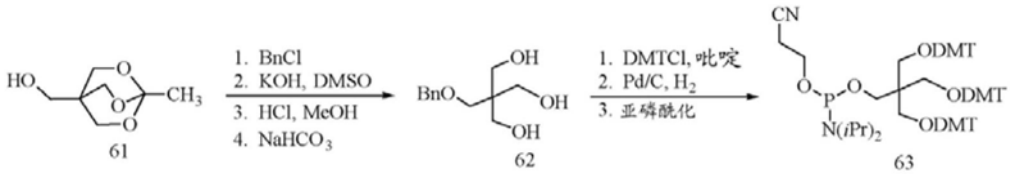
[4422] 实施例28:化合物60的制备

[4423] 

[4424] 根据实施例2中说明的工序制备化合物4。化合物57为商业上可获得的。通过结构分析来证实化合物60。

[4425] 化合物57意在为代表性的并且不意图为限制性的,因为可使用其它单保护的取代或未取代的烷基二醇包括但不限于在本文的说明书中呈现的那些来制备具有预先确定的组成的亚磷酰胺。

[4426] 实施例29:化合物63的制备

[4427] 

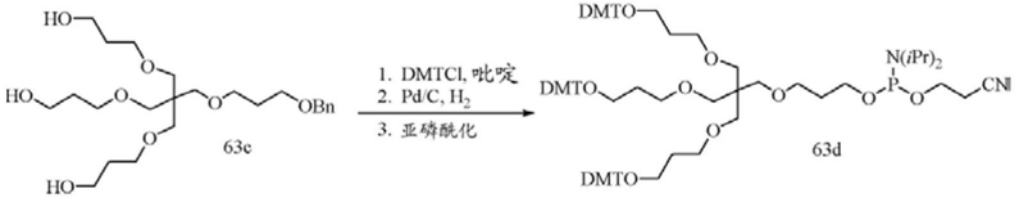
[4428] 使用类似于由Tober等,Eur.J.Org.Chem.,2013,3,566-577;和Jiang等,Tetrahedron,2007,63(19),3982-3988所报道的那些的工序制备化合物61和62。

[4429] 或者,使用类似于由Kim等,Synlett,2003,12,1838-1840;和Kim等,已公布的PCT国际申请WO 2004063208的科学和专利文献中所报道的那些的工序制备化合物63。实施例30:化合物63b的制备

[4430] 

[4431] 使用类似于由Hanessian等,Canadian Journal of Chemistry,1996,74(9),1731-1737所报道的那些的工序制备化合物63a。

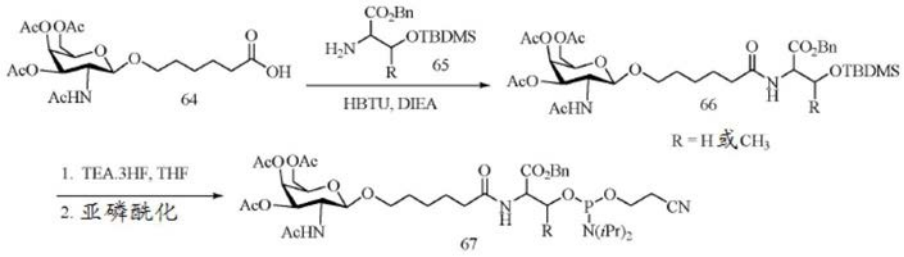
[4432] 实施例31:化合物63d的制备

[4433] 

[4434] 使用类似于由Chen等,Chinese Chemical Letters,1998,9(5),451-453所报道的那些的工序制备化合物63c。

[4435] 实施例32:化合物67的制备

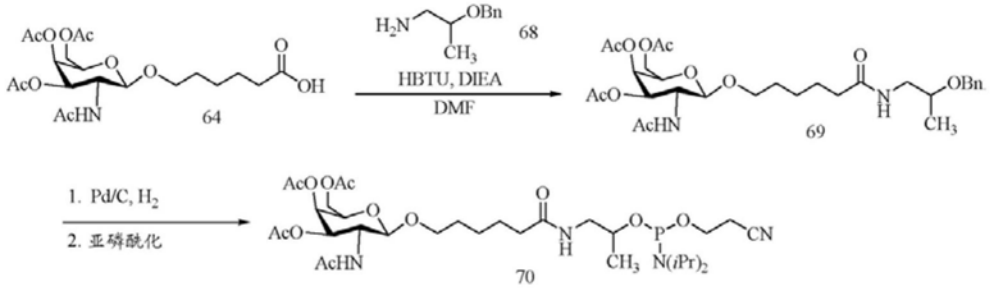
[4436]



[4437] 根据实施例2中说明的工序制备化合物64。使用类似于由Or等,已公布的PCT国际申请WO 2009003009所报道的那些的工序制备化合物65。用于化合物65的保护基意在为代表性的并且不意图为限制性的,因为可使用其它保护基包括但不限于在本文的说明书中呈现的那些。

[4438] 实施例33:化合物70的制备

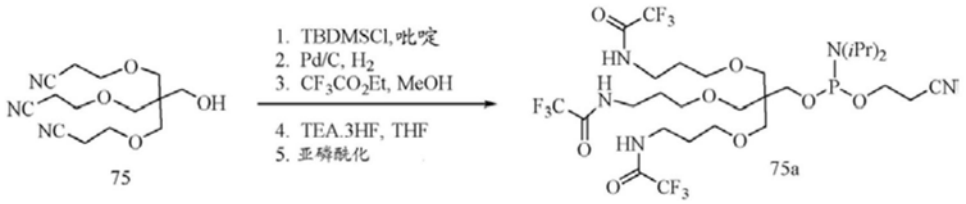
[4439]



[4440] 根据实施例2中说明的工序制备化合物64。化合物68为商业上可获得的。用于化合物68的保护基意在为代表性的并且不意图为限制性的,因为可使用其它保护基包括但不限于在本文的说明书中呈现的那些。

[4441] 实施例34:化合物75a的制备

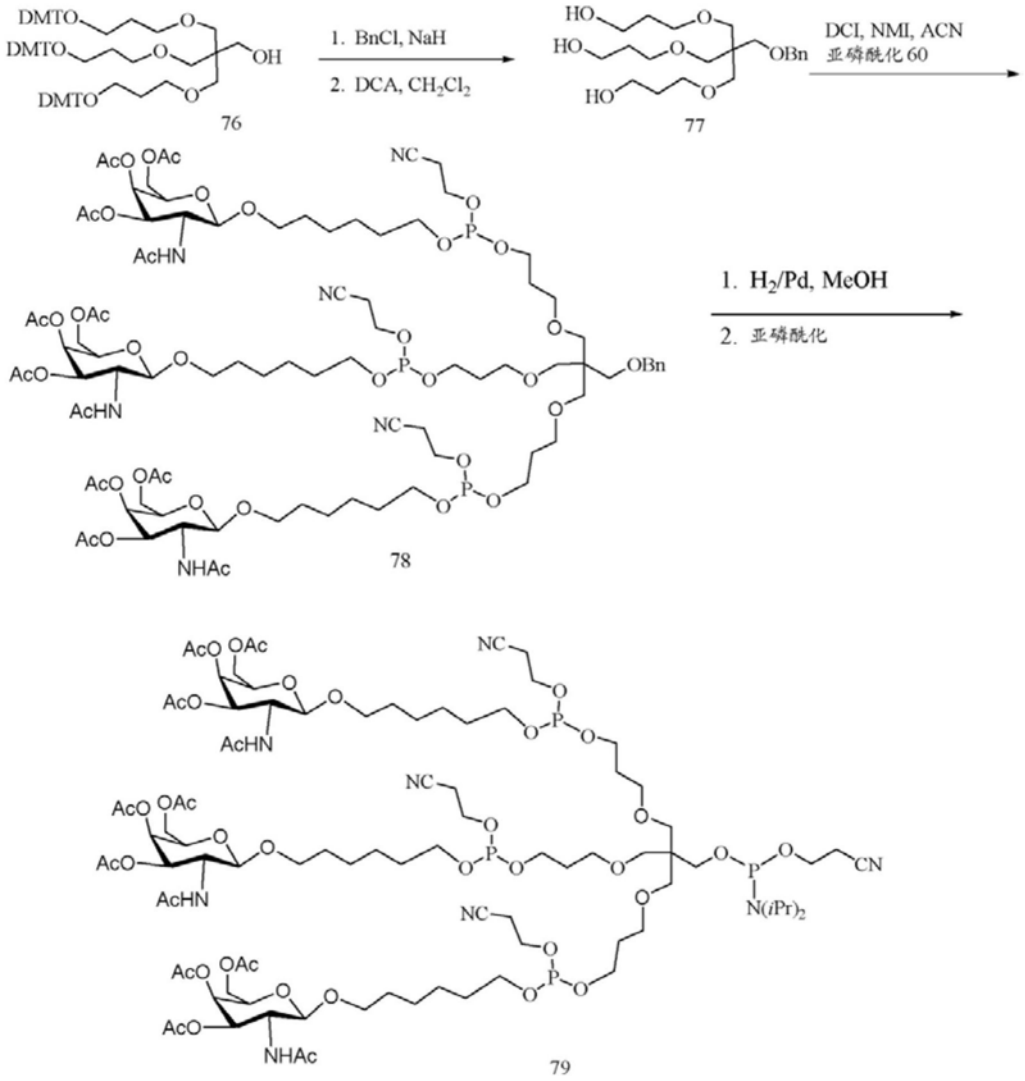
[4442]



[4443] 根据由Shchepinov等,Nucleic Acids Research,1997,25(22),4447-4454所报道的公布的工序制备化合物75。

[4444] 实施例35:化合物79的制备

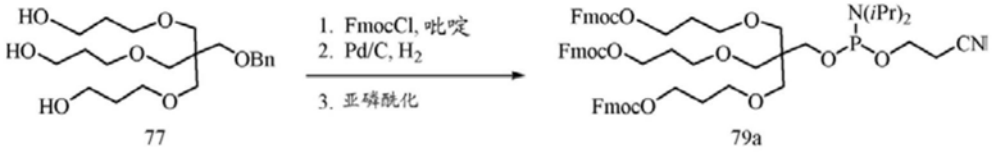
[4445]



[4446] 根据由Shchepinov等,Nucleic Acids Research,1997,25(22),4447-4454所报道的公布的工序制备化合物76。

[4447] 实施例36:化合物79a的制备

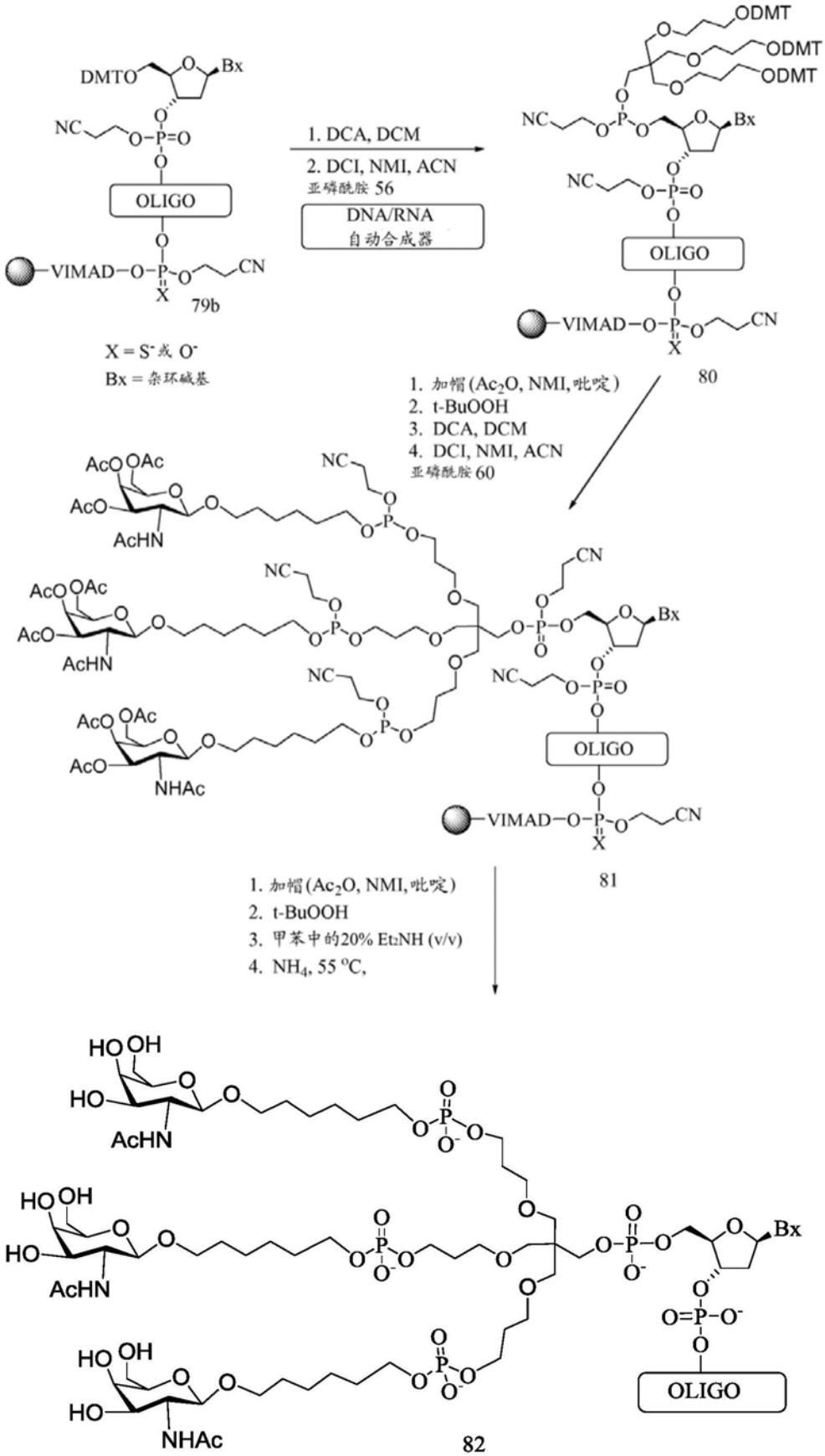
[4448]



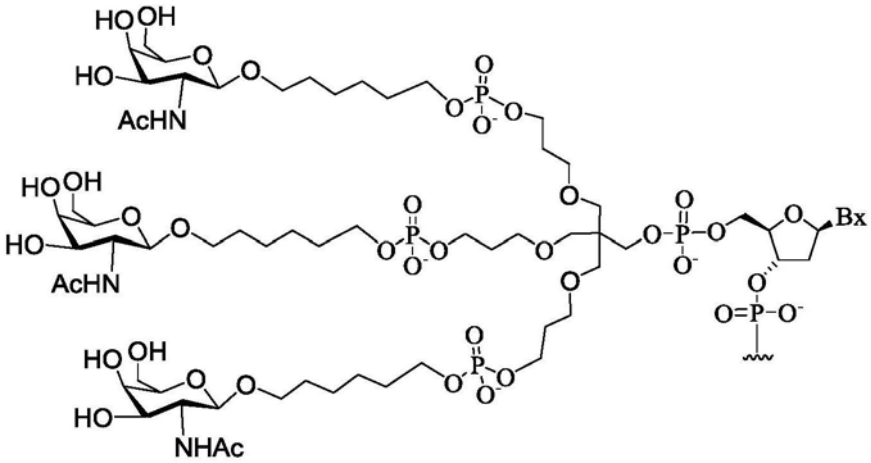
[4449] 根据实施例35中说明的工序制备化合物77。

[4450] 实施例37:用于通过固体载体制备在5'末端包含磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-2缀合物的缀合低聚化合物82的一般方法(方法I)

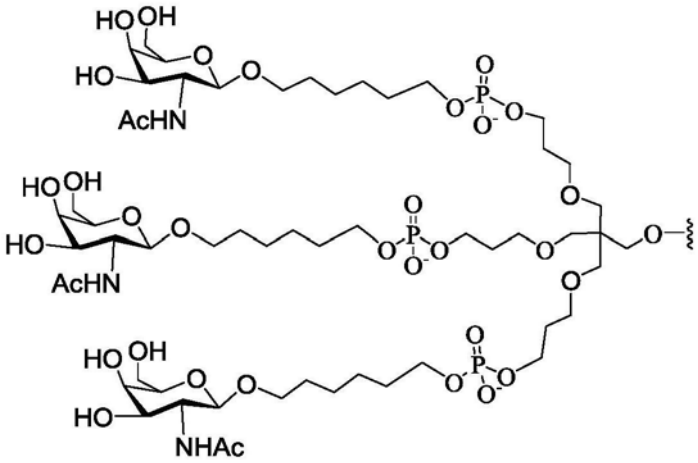
[4451]



[4452] 其中$GalNAc_3$-2具有以下结构：

[4453] 

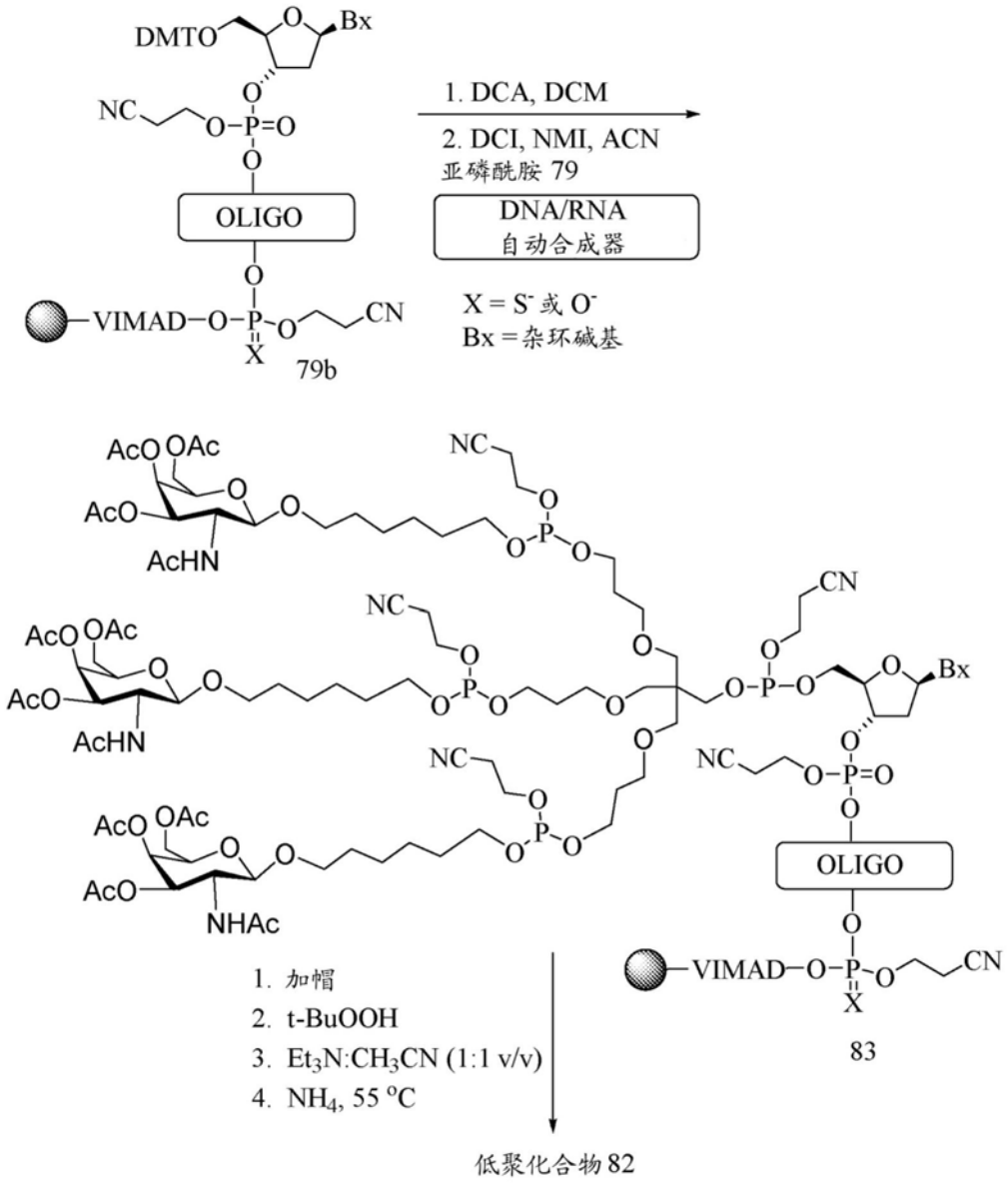
[4454] 缀合物基团GalNAc$_3$-2的GalNAc$_3$聚簇部分(GalNAc$_3$-2$_a$)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。其中GalNAc$_3$-2$_a$具有下式：

[4455] 

[4456] 使用用于自动化DNA/RNA合成的标准工序制备VIMAD结合的低聚化合物79b(参见Dupouy等,Angew.Chem.Int.编辑,2006,45,3623-3627)。分别根据实施例27和28中说明的工序制备亚磷酰胺化合物56和60。所说明的亚磷酰胺意在为代表性的并且不意图为限制性的,因为可使用其它亚磷酰胺结构单元包括但不限于在本文的说明书中呈现的那些来制备在5'末端具有磷酸二酯连接的缀合物基团的低聚化合物。可调节添加至固体载体的亚磷酰胺的顺序和量来制备具有任何预先确定的序列和组成的如本文所述的低聚化合物。

[4457] 实施例38:用于制备在5'末端包含磷酸二酯连接的GalNAc$_3$-2缀合物的低聚化合物82的替代方法(方法II)

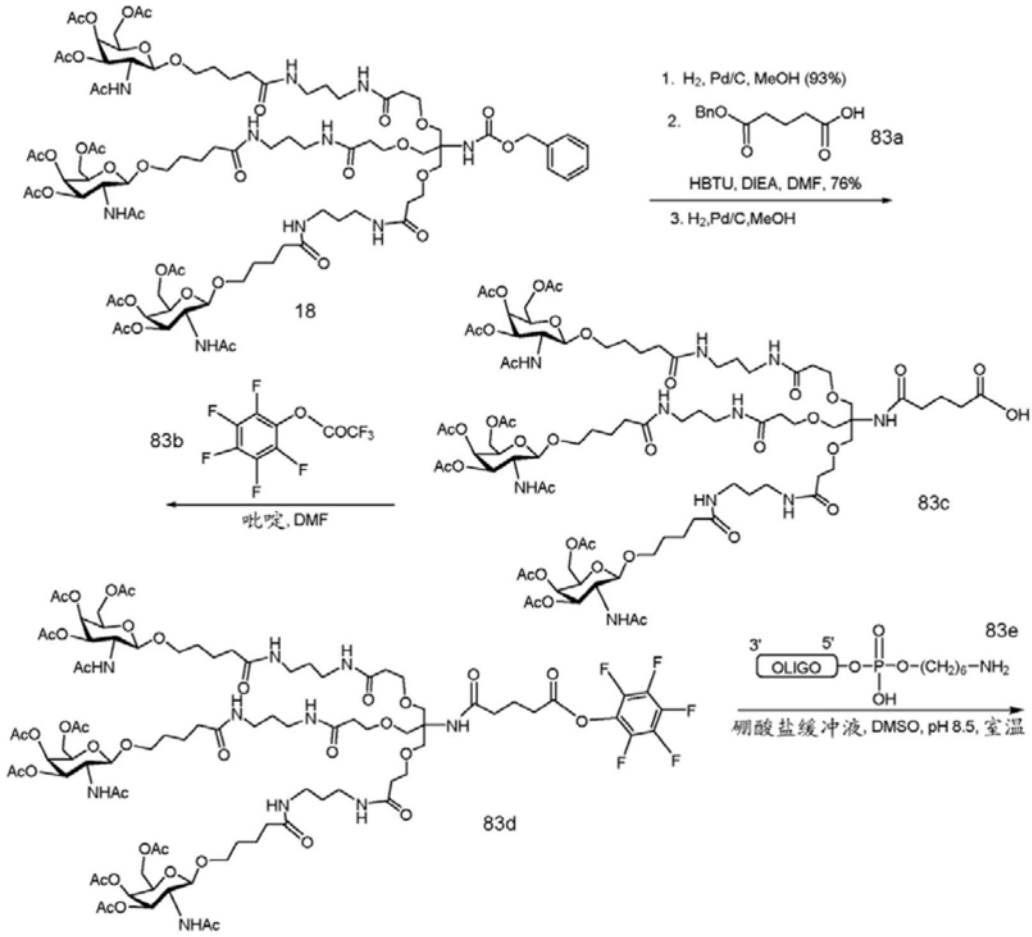
[4458]



[4459] 使用用于自动化DNA/RNA合成的标准工序制备VIMAD结合的低聚化合物79b(参见Dupouy等,Angew.Chem.Int.Ed.,2006,45,3623-3627)。根据实施例35中说明的工序制备$GalNAc_3$-2聚簇亚磷酰胺,即化合物79。此替代方法允许在合成的最后一步将磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-2缀合物一步装至低聚化合物。所说明的亚磷酰胺意在为代表性的并且不意图为限制性的,因为可使用其它亚磷酰胺结构单元包括但不限于在本文的说明书中呈现的那些来制备在5'末端具有磷酸二酯缀合物的低聚化合物。可调节添加至固体载体的亚磷酰胺的顺序和量来制备具有任何预先确定的序列和组成的如本文所述的低聚化合物。

[4460] 实施例39:用于通过固体载体制备在5'末端包含$GalNAc_3$-3缀合物的低聚化合物83h(针对5'末端连接修饰的$GalNAc_3$-1)的一般方法

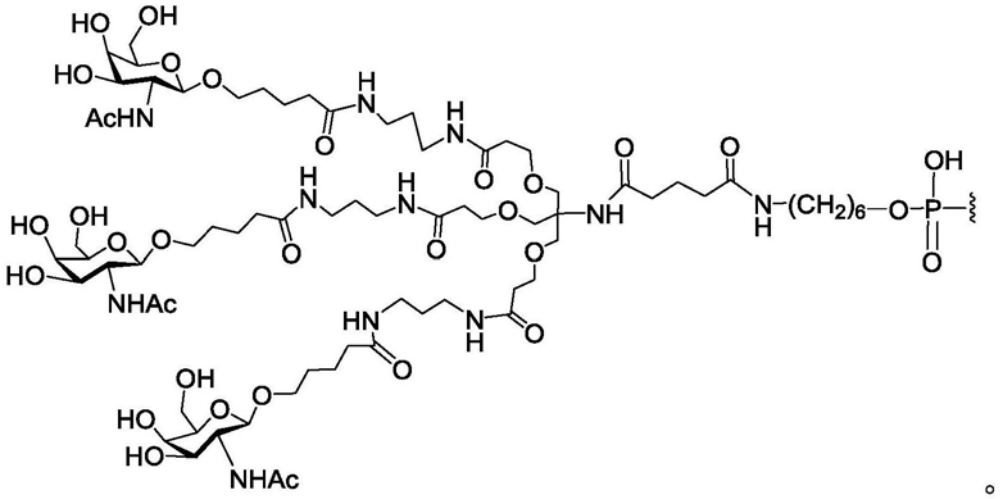
[4461]


1. H2, Pd/C, MeOH (93%)
2.
83a
HBTU, DIEA, DMF, 76%
3. H2,Pd/C,MeOH
18
83b
吡啶, DMF
83c
83d
83e
OLIGO
硼酸盐缓冲液, DMSO, pH 8.5, 室温
83f
氨水
83h

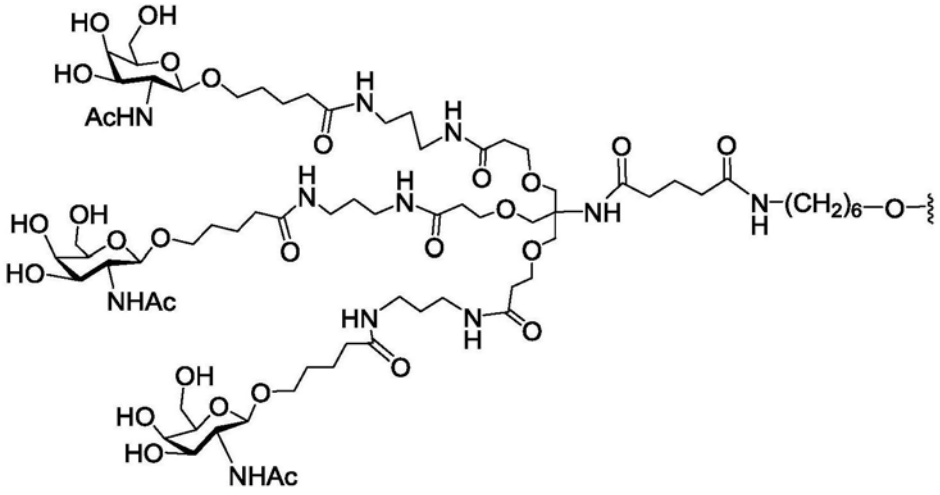
[4462]

[4463] 根据实施例4中说明的工序制备化合物18。化合物83a和83b为商业上可获得的。使用标准寡核苷酸合成工序制备包含磷酸二酯连接的己胺的低聚化合物83e。用氨水处理受保护的低聚化合物提供5'-GalNAc$_3$-3缀合的低聚化合物(83h)。

[4464] 其中GalNAc$_3$-3具有以下结构：

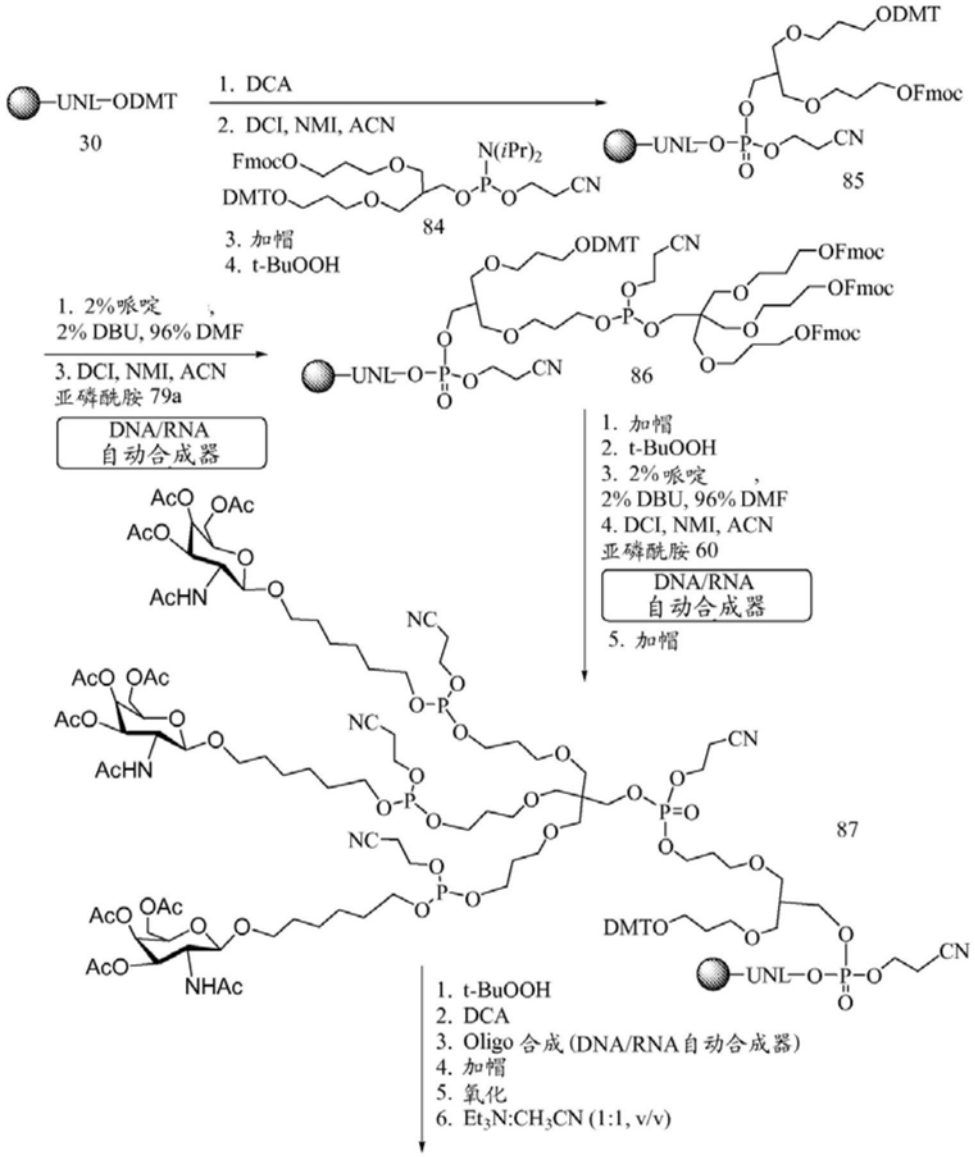
[4465] 

[4466] 缀合物基团GalNAc$_3$-3的GalNAc$_3$聚簇部分(GalNAc$_3$-3$_a$)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。其中GalNAc$_3$-3$_a$具有下式：

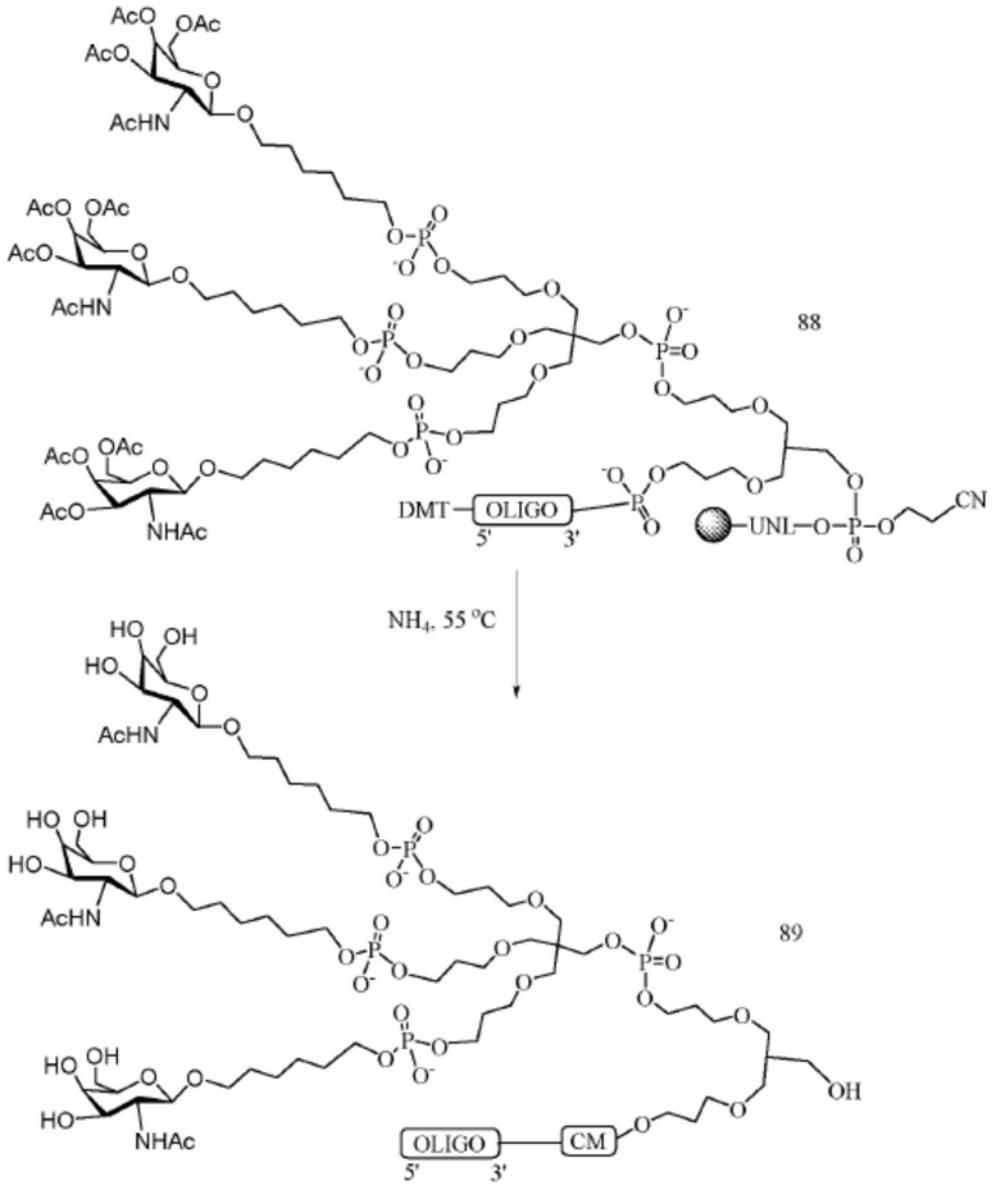
[4467] 

[4468] 实施例40：用于通过固体载体制备在3'末端包含磷酸二酯连接的GalNAc$_3$-4缀合物的低聚化合物89的一般方法

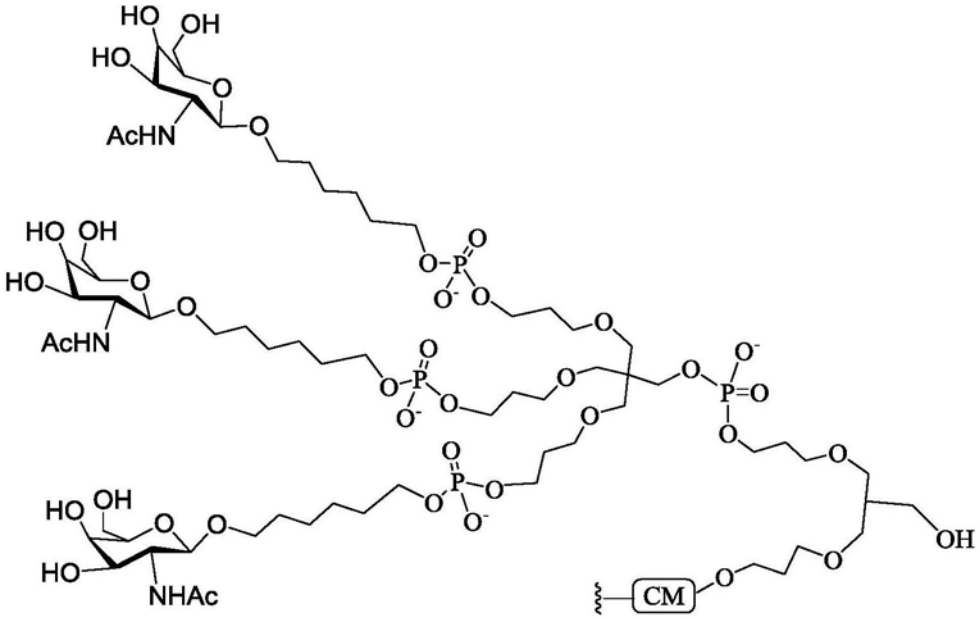
[4469]


UNL-ODMT
30
1. DCA
2. DCI, NMI, ACN
FmocO
DMTO
N(iPr)2
CN
84
3. 加帽
4. t-BuOOH
ODMT
OFmoc
UNL-O-P-O-CN
85
1. 2%吡啶 ,
2% DBU, 96% DMF
3. DCI, NMI, ACN
亚磷酰胺 79a
DNA/RNA
自动合成器
86
1. 加帽
2. t-BuOOH
3. 2%吡啶 ,
2% DBU, 96% DMF
4. DCI, NMI, ACN
亚磷酰胺 60
DNA/RNA
自动合成器
5. 加帽
AcO
OAc
AcHN
NC
CN
P=O
87
DMTO
NHAc
1. t-BuOOH
2. DCA
3. Oligo 合成 (DNA/RNA自动合成器)
4. 加帽
5. 氧化
6. Et3N:CH3CN (1:1, v/v)

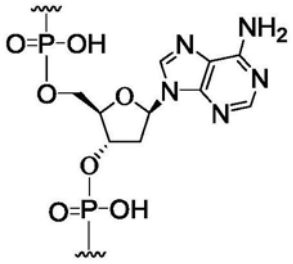
[4470]



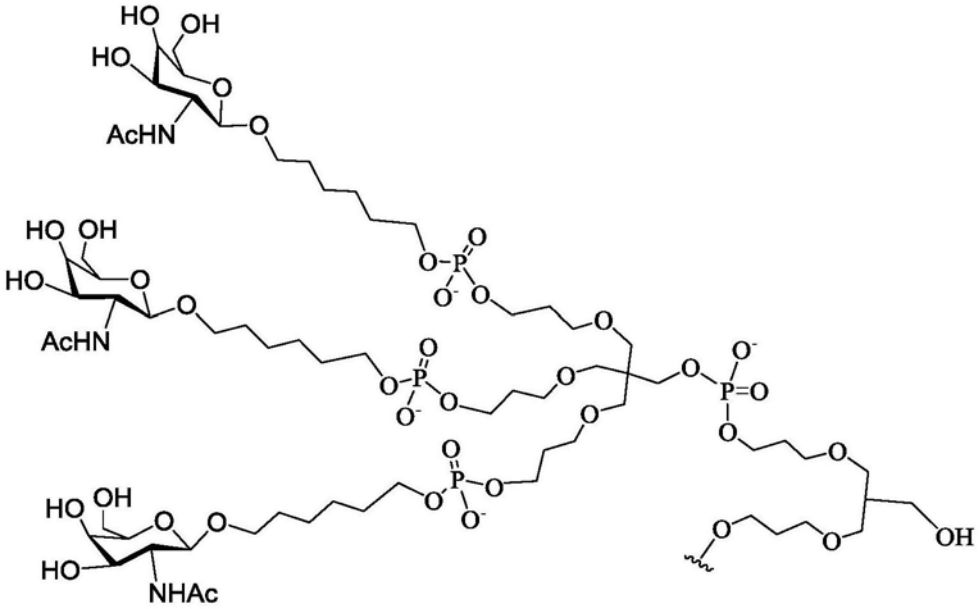
[4471] 其中$GalNAc_3$-4具有以下结构：

[4472] 

[4473] 其中CM为可裂解部分。在某些实施方案中，可裂解部分为：

[4474] 

[4475] 缀合物基团$GalNAc_3$-4的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-4_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。其中$GalNAc_3$-4_a具有下式：

[4476] 

[4477] 受保护的Unylinker官能团化的固体载体化合物30为商业上可获得的。使用类似于文献中所报道的那些的工序制备化合物84(参见Shchepinov等，Nucleic Acids Research,1997,25(22),4447-4454;Shchepinov等，Nucleic Acids Research,1999,27,

3035-3041;以及Hornet等,Nucleic Acids Research,1997,25,4842-4849)。

[4478] 根据实施例28和36中说明的工序制备亚磷酰胺结构单元,即化合物60和79a。所说明的亚磷酰胺意在为代表性的并且不意图为限制性的,因为可使用其它亚磷酰胺结构单元来制备具有预先确定的序列和组成的在3'末端具有磷酸二酯连接的缀合物的低聚化合物。可调节添加至固体载体的亚磷酰胺的顺序和量来制备具有任何预先确定的序列和组成的如本文所述的低聚化合物。

[4479] 实施例41:用于通过固相技术制备在5'位上包含磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-2(参见实施例37,Bx为腺嘌呤)缀合物的ASO的一般方法(ISIS 661134的制备)

[4480] 除非另外说明,否则用于合成低聚化合物的所有试剂和溶液均购自商业来源。使用标准亚磷酰胺结构单元和固体载体来掺入核苷残基,所述核苷残基包括例如T、A、G和^{m}C残基。使用亚磷酰胺化合物56和60来合成5'末端处的磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-2缀合物。0.1M的亚磷酰胺在无水乙腈中的溶液用于β-D-2'-脱氧核糖核苷和2'-MOE。

[4481] 在ABI 394合成器(1-2μmol规模)上或在GE Healthcare Bioscience ÄKTA oligopilot合成器(40-200μmol规模)上通过填充在柱中的VIMAD固体载体(110μmol/g,Guzaev等,2003)上的亚磷酰胺偶联方法来进行ASO合成。对于偶联步骤,以超过固体载体的初始负载量4倍的量递送亚磷酰胺并且持续10min进行亚磷酰胺偶联。所有其它步骤按照制造商供应的标准方案。使用6%二氯乙酸在甲苯中的溶液来从核苷酸的5'-羟基上去除二甲氧基三苯甲基(DMT)。无水CH_3CN中的4,5-二氰基咪唑(0.7M)用作偶联步骤过程中的活化剂。通过用苍耳烷氢化物在1:1吡啶/CH_3CN中的0.1M溶液硫化3分钟的接触时间来引入硫代磷酸酯键联。使用20%叔丁基过氧化氢在含有6%水的CH_3CN中的溶液作为氧化剂来提供磷酸二酯核苷间键联,其中接触时间为12分钟。

[4482] 在装配希望的序列之后,使用20%甲苯中的二乙胺(v/v)将磷酸氰基乙酯保护基去保护,其中接触时间为45分钟。将固体载体结合的ASO悬浮在氨水(28wt%-30wt%)中并且在55℃下加热6h。

[4483] 然后过滤未结合的ASO并且将氨煮沸掉。残余物通过高压液相色谱法在强阴离子交换柱上纯化(GE Healthcare Bioscience,Source30Q,30μm,2.54x 8cm,A=30%水性CH_3CN中的100mM乙酸铵,B=A中的1.5M NaBr,在60min内为0%-40%的B,流速14mL min-1,λ=260nm)。残余物通过HPLC在反相柱上脱盐以得到基于固体载体上的初始负载量为15%-30%的分离产率的希望的ASO。使用Agilent 1100MSD系统通过离子对HPLC偶联的MS分析来表征ASO。

[4484] 表34

[4485] 靶向SRB-1的在5'位上包含磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-2缀合物的ASO

[4486]

ISIS No.	序列(5'至3')	计算出的质量	观察到的质量	SEQ ID No.
661134	**$GalNAc_3$-2_a-$_{o'}A_{do}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_k$**	6482.2	6481.6	114

[4487] 下标:"e"指示2'-MOE修饰核苷;"d"指示β-D-2'-脱氧核糖核苷;"k"指示6'-(S)-CH_3双环核苷(例如cEt);"s"指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);"o"指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且"o'"指示-O-P(=O)(OH)-。上标"m"指示5-甲基胞嘧啶。$GalNAc_3$-2_a的结构在实施例37中示出。

[4488] 实施例42:用于通过固相技术制备在5'位上包含$GalNAc_3$-3缀合物的ASO的一般方法(ISIS 661166的制备)

[4489] 使用如实施例39和41中所说明的类似工序进行ISIS 661166的合成。

[4490] ISIS 661166为5-10-5MOE缺口聚物,其中5'位包含$GalNAc_3$-3缀合物。使用Agilent 1100MSD系统通过离子对HPLC偶联的MS分析来表征ASO。

[4491] 表34a

[4492] 靶向Malat-1的通过己基氨基磷酸二酯键联在5'位上包含$GalNAc_3$-3缀合物的ASO

[4493]

ISIS No.	序列(5'至3')	缀合物	计算出的质量	观察到的质量	SEQ ID No.
661166	5'-**$GalNAc_3$-3_{a-o}**-$^{m}C_{es}G_{es}G_{es}T_{es}G_{es}$ $^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$-$^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{es}A_{es}A_{es}T_{es}T_{e}$	**5'-$GalNAc_3$-3**	8992.16	8990.51	107

[4494] 下标:"e"指示2'-MOE修饰核苷;"d"指示β-D-2'-脱氧核糖核苷;"s"指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);"o"指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且"o'"指示-O-P(=O)(OH)-。上标"m"指示5-甲基胞嘧啶。"5'-$GalNAc_3$-3a"的结构在实施例39中示出。

[4495] 实施例43:靶向SRB-1的5'末端处的磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-2(参见实施例37和41,Bx为腺嘌呤)的体内剂量依赖性研究

[4496] 在剂量依赖性研究中,测试在5'末端包含磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-2缀合物的ISIS 661134(参见实施例41)对小鼠中SRB-1的反义抑制。未缀合的ISIS 440762和651900(3'末端处的$GalNAc_3$-1缀合物,参见实施例9)包括在研究中用于比较并且先前描述于表17中。

[4497] 处理

[4498] 在以下示出的剂量下,用ISIS 440762、651900、661134或用PBS处理的对照皮下注射六周龄雄性Balb/c小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)一次。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后72小时将小鼠处死,以使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定肝脏SRB-1mRNA水平。在归一化为PBS处理的对照之前,测定相对于总RNA的SRB-1mRNA水平(使用Ribogreen)。以下结果以归一化为PBS处理的对照的每个处理组的SRB-1mRNA水平的平均百分比呈现并且表示为"%PBS"。使用如先前所述的类似方法测量ED_{50}并且在以下呈现。

[4499] 如表35中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低SRB-1mRNA水平。事实上,在5'末端包含磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-2缀合物的反义寡核苷酸(ISIS 661134)或包含连接在3'末端的$GalNAc_3$-1缀合物的反义寡核苷酸(ISIS 651900)与未缀合的反义寡核苷酸(ISIS 440762)相比显示出效力的大致改进。此外,在5'末端包含磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-2缀合物的ISIS 661134与在3'末端包含$GalNAc_3$-1缀合物的ISIS 651900相比效力相等。

[4500] 表35

[4501] 靶向SRB-1的含有$GalNAc_3$-1或$GalNAc_3$-2的ASO

[4502]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	SRB-1 mRNA 水平 (% PBS)	ED_{50} (mg/kg)	缀合物	SEQ ID No.
PBS	0	100	--	--	
440762	0.2	116	2.58	无缀合物	104
	0.7	91			
	2	69			
	7	22			
	20	5			
651900	0.07	95	0.26	**3' $GalNAc_3$-1**	112
	0.2	77			
	0.7	28			
	2	11			
	7	8			
661134	0.07	107	0.25	**5' $GalNAc_3$-2**	114
	0.2	86			
	0.7	28			
	2	10			
	7	6			

[4503] 先前在实施例9和37中描述了3' $GalNAc_3$-1和5' $GalNAc_3$-2的结构。

[4504] 药物代谢动力学分析(PK)

[4505] 如实施例20中所说明,以相同方式检验和评价来自高剂量组(7mg/kg)的ASO的PK。使用标准方案切碎并且提取肝脏样品。鉴定了661134(5' $GalNAc_3$-2)和ISIS 651900(3' $GalNAc_3$-1)的全长代谢物并且通过高分辨率质谱分析证实了其质量。结果显示针对在5'末端包含磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-2缀合物的ASO(ISIS 661134)所检测到的主要代谢物为ISIS 440762(数据未示出)。在可检测水平下没有观察到另外的代谢物。不像其对应物,针对在3'末端具有$GalNAc_3$-1缀合物的ASO(ISIS 651900)观察到类似于先前在表23a中报道的那些的另外的代谢物。这些结果表明具有磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-1或$GalNAc_3$-2缀合物可在不损害其效力的情况下改进ASO的PK特征。

[4506] 实施例44:PO/PS键联对靶向SRB-1的在3'末端包含$GalNAc_3$-1缀合物(参见实施例9)的ASO的反义抑制的影响

[4507] 在单一施用研究中,针对其抑制小鼠中SRB-1的能力,对各自靶向SRB-1的在3'末端包含$GalNAc_3$-1缀合物的ISIS 655861和655862进行测试。在研究中包括母体未缀合化合物ISIS 353382用于比较。

[4508] ASO为5-10-5MOE缺口聚物,其中缺口区包含十个2'-脱氧核糖核苷并且每个翼区包含五个2'-MOE修饰核苷。使用如先前在实施例19中所说明的类似方法制备ASO并且在以下表36中描述。

[4509] 表36

[4510] 靶向SRB-1的在3'末端包含$GalNAc_3$-1缀合物的修饰ASO

[4511]

ISIS No.	序列(5'至3')	化学	SEQ ID No.
353382(母体)	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	全部PS无缀合物	108
655861	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	全部PS具有GalNAc$_3$-1缀合物	110
655862	$G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	混合的PS/PO具有GalNAc$_3$-1缀合物	110

[4512] 下标:"e"指示2'-MOE修饰核苷;"d"指示β-D-2'-脱氧核糖核苷;"s"指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);"o"指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且"o'"指示-O-P(=O)(OH)-。上标"m"指示5-甲基胞嘧啶。"GalNAc$_3$-1"的结构在实施例9中示出。

[4513] 处理

[4514] 在以下示出的剂量下,用ISIS 353382、655861、655862或用PBS处理的对照皮下注射六周龄雄性Balb/c小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)一次。每个处理组由4只动物组成。在处理之前以及在最后一次剂量之后,从每只小鼠中抽血并且分析血浆样品。在最后施用之后72小时将小鼠处死,以使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定肝脏SRB-1mRNA水平。在归一化为PBS处理的对照之前,测定相对于总RNA的SRB-1mRNA水平(使用Ribogreen)。以下结果以归一化为PBS处理的对照的每个处理组的SRB-1mRNA水平的平均百分比呈现并且表示为"%PBS"。使用如先前所述的类似方法测量ED$_{50}$并且在以下报道。

[4515] 如表37中所说明,与PBS处理的对照相比,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低SRB-1mRNA水平。事实上,在3'末端包含GalNAc$_3$-1缀合物的反义寡核苷酸(ISIS 655861和655862)与未缀合反义寡核苷酸(ISIS 353382)相比显示出效力的大致改进。此外,相对于全部PS(ISIS 655861),具有混合的PS/PO键联的ISIS 655862显示出效力的改进。

[4516] 表37

[4517] PO/PS键联对靶向SRB-1的在3'末端包含GalNAc$_3$-1缀合物的ASO的反义抑制的影响

[4518]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	SRB-1 mRNA水平(% PBS)	ED$_{50}$(mg/kg)	化学	SEQ ID No.
PBS	0	100	--	--	
353382(母体)	3	76.65	10.4	全部PS不具有缀合物	108
	10	52.40			
	30	24.95			
655861	0.5	81.22	2.2	全部PS具有GalNAc$_3$-1缀合物	110
	1.5	63.51			
	5	24.61			
	15	14.80			
655862	0.5	69.57	1.3	混合的PS/PO具有GalNAc$_3$-1缀合物	110
	1.5	45.78			
	5	19.70			
	15	12.90			

[4519] 使用标准方案,相对于盐水注射的小鼠测量血清中的肝脏转氨酶水平,即丙氨酸

氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。还评价了器官重量。结果展示相比于PBS对照,在用ASO处理的小鼠中没有观察到转氨酶水平(表38)或器官重量(数据未示出)上升。此外,与全部PS(ISIS 655861)相比,具有混合的PS/PO键联的ASO(ISIS655862)显示出类似的转氨酶水平。

[4520] 表38

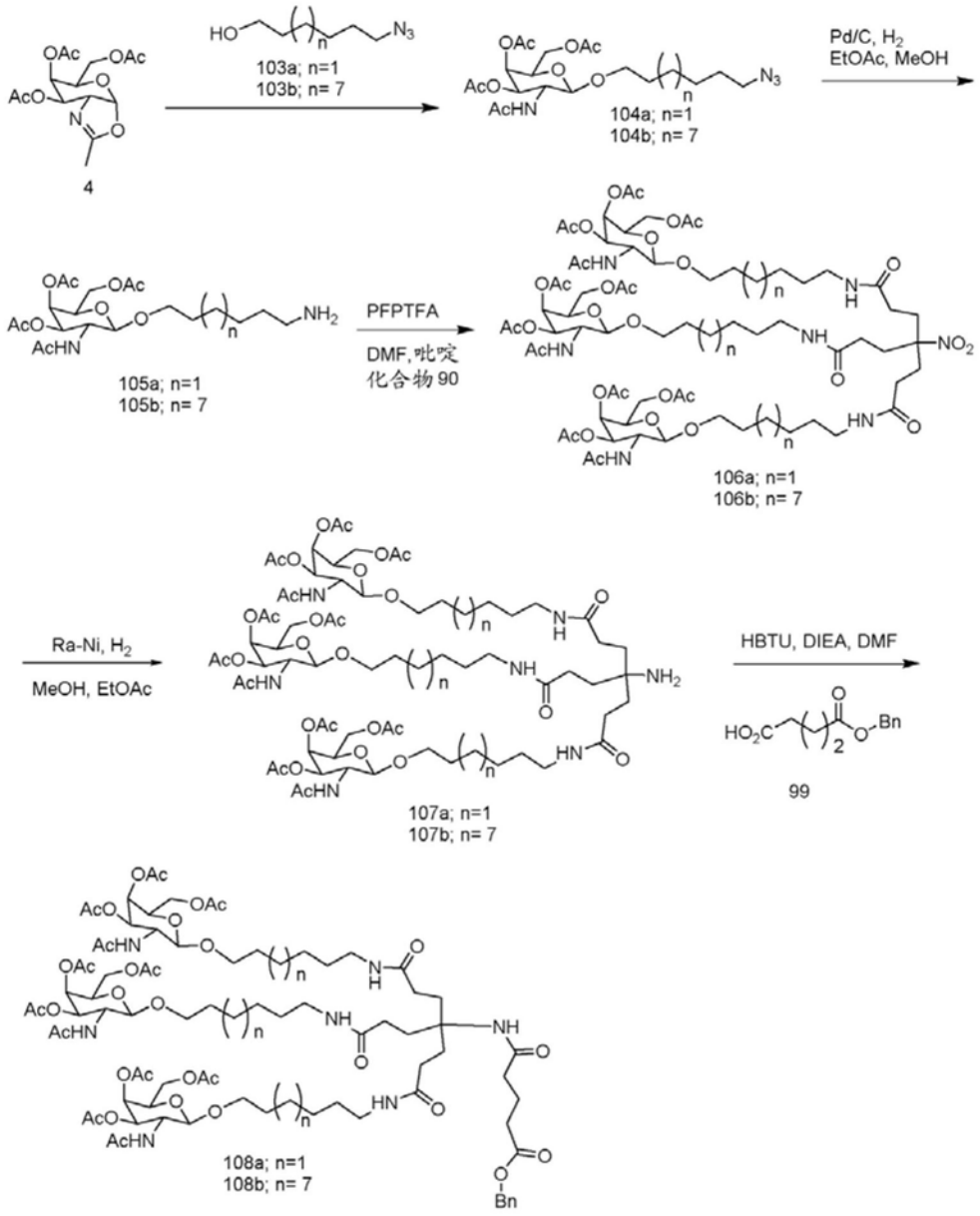
[4521] PO/PS键联对靶向SRB-1的在3'末端包含$GalNAc_3$-1缀合物的ASO的转氨酶水平的影响

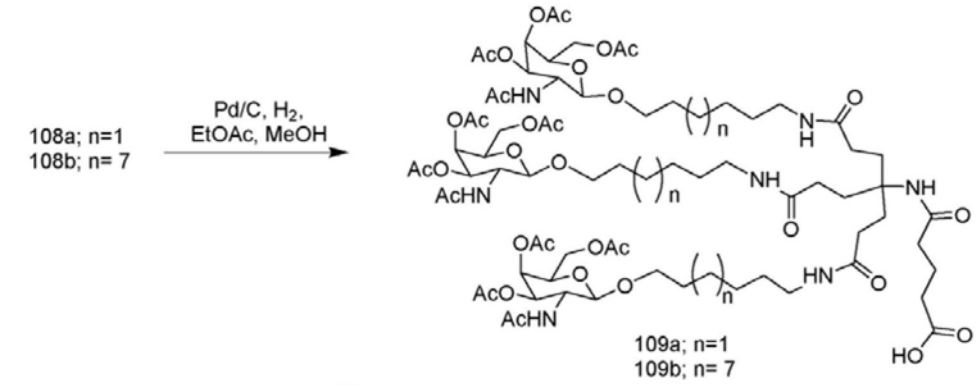
[4522]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	化学	SEQ ID No.
PBS	0	28.5	65	--	
353382 (母体)	3	50.25	89	全部PS不具有缀合物	108
	10	27.5	79.3		
	30	27.3	97		
655861	0.5	28	55.7	全部PS具有 **$GalNAc_3$-1**	110
	1.5	30	78		
	5	29	63.5		
	15	28.8	67.8		
655862	0.5	50	75.5	混合的PS/PO具有 **$GalNAc_3$-1**	110
	1.5	21.7	58.5		
	5	29.3	69		
	15	22	61		

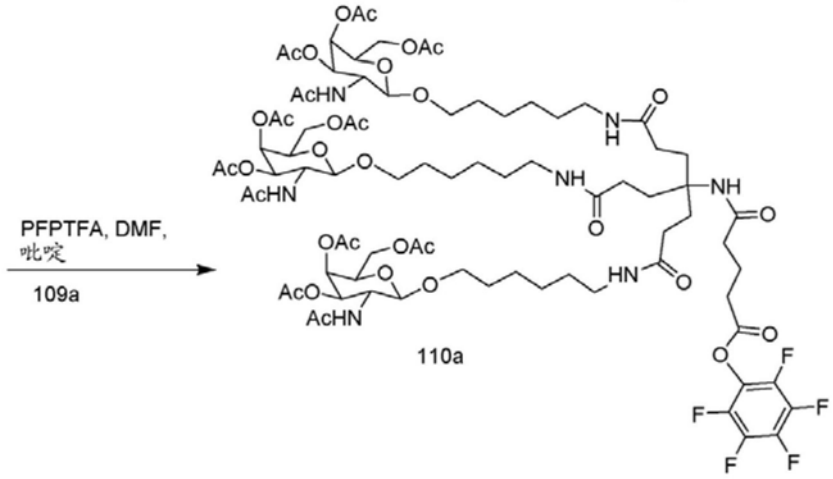
[4523] 实施例45:PFP酯化合物110a的制备

[4524]


4
103a; n=1
103b; n= 7
104a; n=1
104b; n= 7
Pd/C, H2
EtOAc, MeOH
105a; n=1
105b; n= 7
PFPTFA
DMF,吡啶
化合物90
106a; n=1
106b; n= 7
Ra-Ni, H2
MeOH, EtOAc
107a; n=1
107b; n= 7
HBTU, DIEA, DMF
99
108a; n=1
108b; n= 7



[4525]



[4526] 单独用化合物103a或103b(38毫摩尔)和TMSOTf(0.5当量)以及二氯甲烷(200mL)中的分子筛处理化合物4(9.5g,28.8毫摩尔),并且在室温下搅拌16小时。这时使有机层过滤通过硅藻土,然后用碳酸氢钠、水和盐水洗涤。然后将有机层分离并且通过硫酸钠干燥,过滤并且在减压下缩减。通过硅胶色谱法(2%-->10%甲醇/二氯甲烷)纯化所得到的油状物,得到>80%产率的化合物104a和104b。LCMS和质子NMR与结构一致。

[4527] 将化合物104a和104b处理至与对于化合物100a-d(实施例47)相同的条件,得到>90%产率的化合物105a和105b。LCMS和质子NMR与结构一致。

[4528] 在与对于化合物901a-d相同的条件下单独用化合物90处理化合物105a和105b,得到化合物106a(80%)和106b(20%)。LCMS和质子NMR与结构一致。

[4529] 将化合物106a和106b处理至与对于化合物96a-d(实施例47)相同的条件,得到107a(60%)和107b(20%)。LCMS和质子NMR与结构一致。

[4530] 将化合物107a和107b处理至与对于化合物97a-d(实施例47)相同的条件,得到40%-60%产率的化合物108a和108b。LCMS和质子NMR与结构一致。

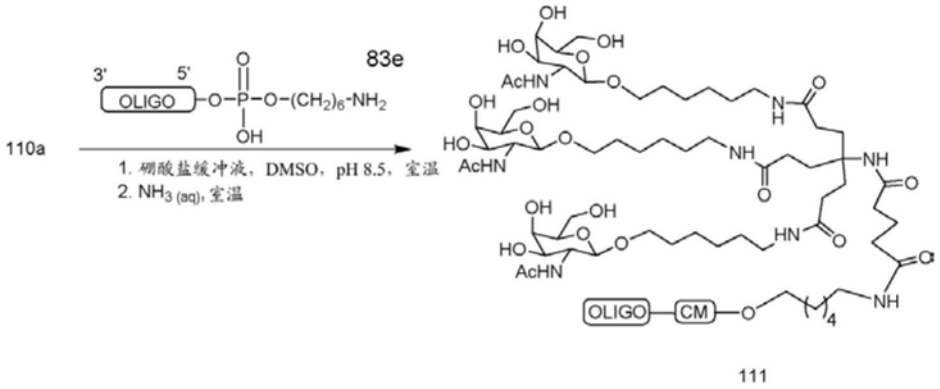
[4531] 将化合物108a(60%)和108b(40%)处理至与对于化合物100a-d(实施例47)相同的条件,得到>80%产率的化合物109a和109b。LCMS和质子NMR与结构一致。

[4532] 将化合物109a处理至与对于化合物101a-d(实施例47)相同的条件,得到30%-60%产率的化合物110a。LCMS和质子NMR与结构一致。或者,可以类似方式用化合物109b起始制备化合物110b。

[4533] 实施例46:用于与PFP酯(寡核苷酸111)缀合的一般工序;ISIS666881($GalNAc_3$-10)的制备

[4534] 使用标准固相寡核苷酸工序合成并纯化5'-己基氨基修饰的寡核苷酸。将5'-己基氨基修饰的寡核苷酸溶解于pH 8.5的0.1M四硼酸钠(200μL)中，并且添加3当量的溶解于DMSO(50μL)中的所选的PFP酯化$GalNAc_3$聚簇。如果在添加至ASO溶液时PFP酯沉淀，那么添加DMSO直到所有PFP酯溶解。在室温下混合约16h之后反应完全。用水将所得到的溶液稀释至12mL，然后在具有3000Da的质量截留的旋转过滤器中在3000rpm下离心沉降。将此过程重复两次以去除小分子杂质。然后将溶液冻干至干燥并且重新溶解于浓氨水中，并且在室温下混合2.5h，接着在真空中浓缩以去除大部分氨。通过RP-HPLC将缀合寡核苷酸纯化和脱盐并且将其冻干以提供$GalNAc_3$缀合的寡核苷酸。

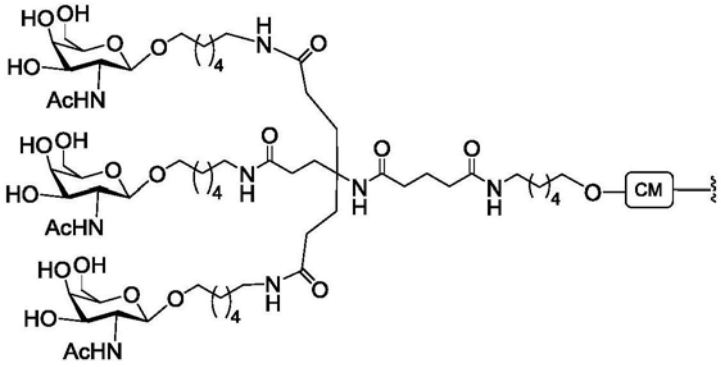
[4535]



111

[4536] 将寡核苷酸111与$GalNAc_3$-10缀合。缀合物基团$GalNAc_3$-10的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-10_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中，可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-，如用以下$GalNAc_3$-10合成的寡核苷酸(ISIS 666881)中所示。$GalNAc_3$-10($GalNAc_3$-10_a-CM-)的结构在以下示出：

[4537]



[4538] 根据此一般工序制备ISIS 666881。使用标准固相寡核苷酸工序合成并且纯化5'-己基氨基修饰的寡核苷酸ISIS 660254。将ISIS660254(40mg，5.2μmol)溶解于pH 8.5的0.1M四硼酸钠(200μL)中，并且添加3当量溶解于DMSO(50μL)中的PFP酯(化合物110a)。在添加至ASO溶液时PFP酯沉淀，则需要另外的DMSO(600μL)来完全溶解PFP酯。在室温下混合16h之后反应完全。用水将溶液稀释至12mL总体积，并且在具有3000Da的质量截留的旋转过滤器中在3000rpm下离心沉降。将此过程重复两次以去除小分子杂质。将溶液冻干至干燥并且重新溶解于浓氨水中，同时在室温下混合2.5h，接着在真空中浓缩以去除大部分氨。通过RP-HPLC将缀合的寡核苷酸纯化和脱盐并且将其冻干，得到90重量％产率的ISIS 666881(42mg，4.7μmol)。

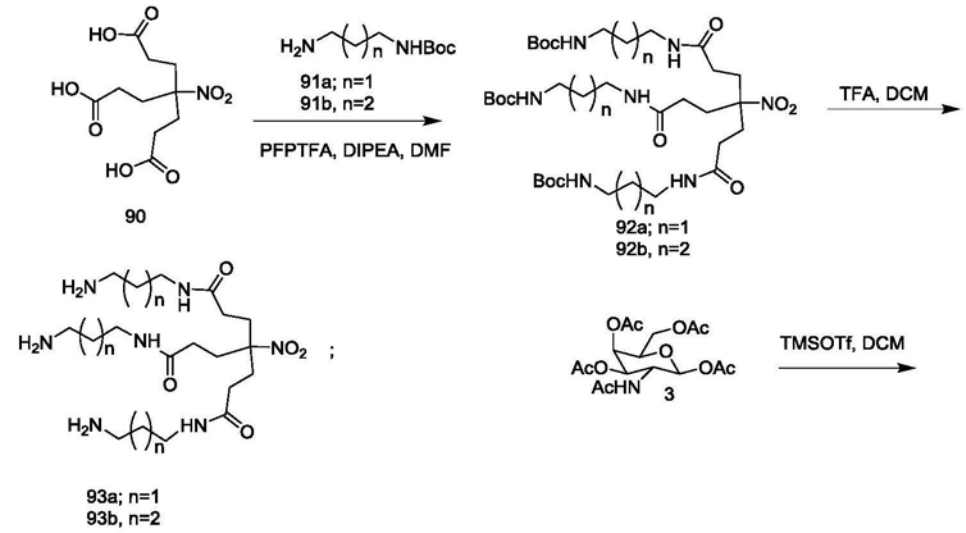
[4539] $GalNAc_3$-10缀合的寡核苷酸

[4540]

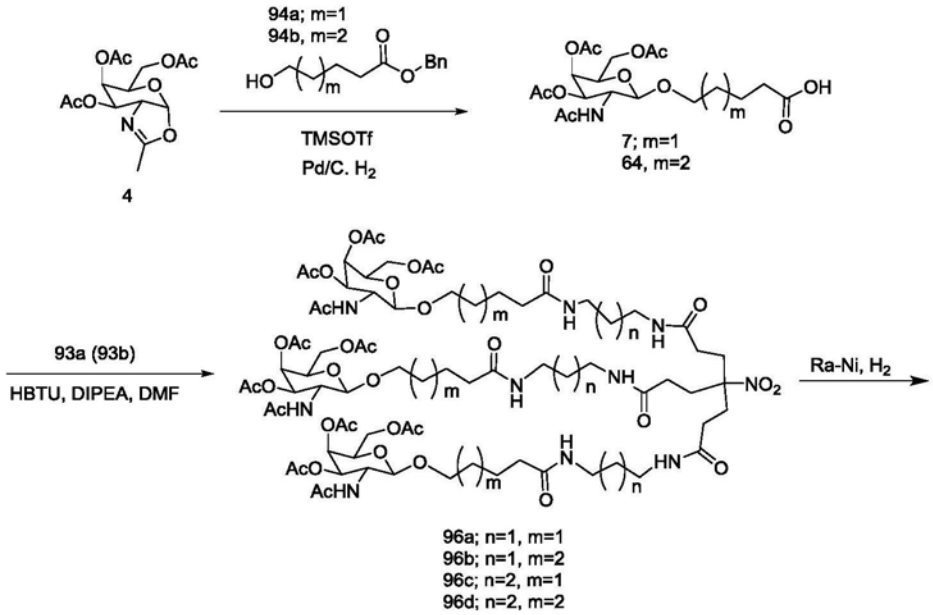
ASO	序列(5'至3')	5'基团	SEQ ID No.
ISIS 660254	$NH_2(CH_2)_{6-o}A_{do}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	己胺	109
ISIS 666881	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}10_{a-o}\text{-}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}10}$	109

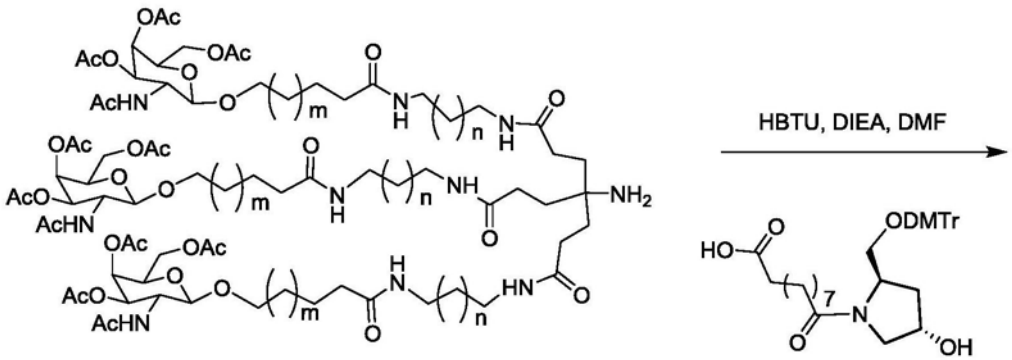
[4541] 大写字母指示每个核苷的核碱基并且^{m}C指示5-甲基胞嘧啶。下标:“e”指示2’-MOE修饰核苷;“d”指示β-D-2’-脱氧核糖核苷;“s”指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);“o”指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且“o’”指示-O-P(=O)(OH)-。缀合物基团以粗体表示。

[4542] 实施例47:包含$GalNAc_3$-8的寡核苷酸102的制备



[4543]

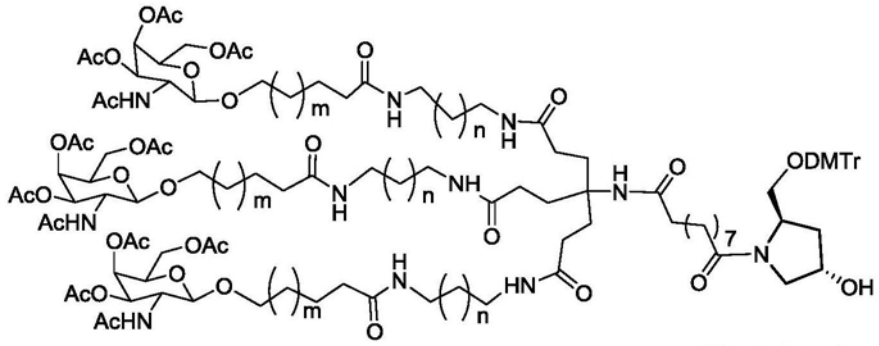




97a; n=1, m=1
97b; n=1, m=2
97c; n=2, m=1
97d; n=2, m=2

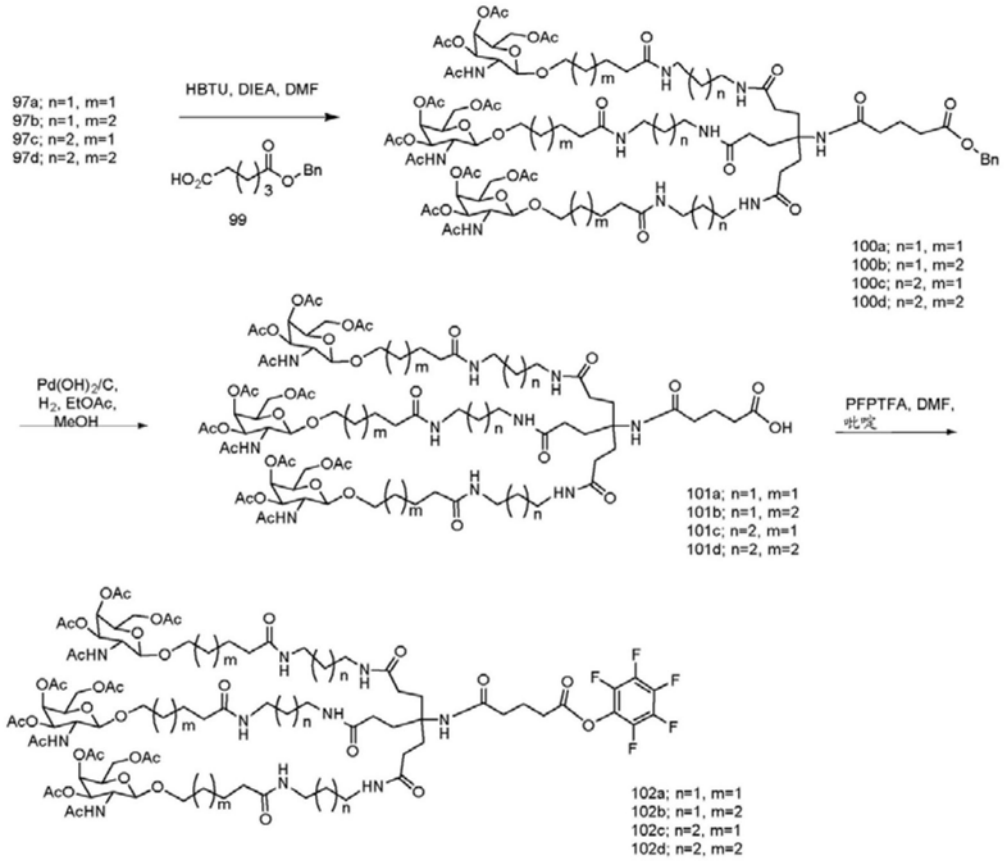
23

[4544]



98a; n=1, m=1
98b; n=1, m=2
98c; n=2, m=1
98d; n=2, m=2

[4545]



[4546] 将三元酸90(4g,14.43mmol)溶解于DMF(120mL)和N,N-二异丙基乙胺(12.35mL,72毫摩尔)中。在氩气下逐滴添加三氟乙酸五氟苯基酯(8.9mL,52毫摩尔),并且使反应物在室温下搅拌30分钟。连同N,N-二异丙基乙胺(12.35mL,72毫摩尔)一起添加Boc-二胺91a或91b(68.87mmol),并且使反应物在室温下搅拌16小时。这时在减压下使DMF缩减>75%,然后将混合物溶解于二氯甲烷中。将有机层用碳酸氢钠、水和盐水洗涤。然后将有机层分离并且通过硫酸钠干燥,过滤并且在减压下缩减至油状物。通过硅胶色谱法(2%-->10%甲醇/二氯甲烷)纯化所得到的油状物,得到大约80%产率的化合物92a和92b。LCMS和质子NMR与结构一致。

[4547] 在室温下用20mL二氯甲烷和20mL三氟乙酸将化合物92a或92b(6.7毫摩尔)处理16小时。蒸发所得到的溶液,然后溶解于甲醇中,并且用DOWEX-OH树脂处理30分钟。过滤所得到的溶液并且在减压下缩减至油状物,得到85%-90%产率的化合物93a和93b。

[4548] 将化合物7或64(9.6毫摩尔)在DMF(20mL)中用HBTU(3.7g,9.6毫摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(5mL)处理15分钟。向其中添加化合物93a或93b(3毫摩尔),并且使其在室温下搅拌16小时。这时在减压下使DMF减少>75%,然后将混合物溶解于二氯甲烷中。将有机层用碳酸氢钠、水和盐水洗涤。然后将有机层分离并且通过硫酸钠干燥,过滤并且在减压下缩减至油状物。通过硅胶色谱法(5%-->20%甲醇/二氯甲烷)纯化所得到的油状物,得到20%-40%产率的化合物96a-d。LCMS和质子NMR与结构一致。

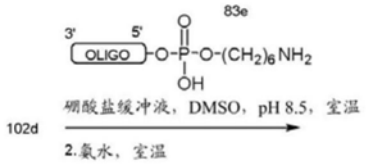
[4549] 在乙醇(75mL)中通过雷尼镍单独地将化合物96a-d(0.75毫摩尔)氢化3小时。这时通过过滤通过硅藻土来去除催化剂并且在减压下去除乙醇,得到80%-90%产率的化合物97a-d。LCMS和质子NMR与结构一致。

[4550] 将化合物23(0.32g,0.53毫摩尔)在DMF(30mL)中用HBTU(0.2g,0.53毫摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(0.19mL,1.14毫摩尔)处理15分钟。单独地向其中添加化合物97a-d(0.38毫摩尔),并且使其在室温下搅拌16小时。这时在减压下使DMF减少>75%,然后将混合物溶解于二氯甲烷中。将有机层用碳酸氢钠、水和盐水洗涤。然后将有机层分离并且通过硫酸钠干燥,过滤并且在减压下缩减至油状物。通过硅胶色谱法(2%-->20%甲醇/二氯甲烷)纯化所得到的油状物,得到30%-40%产率的化合物98a-d。LCMS和质子NMR与结构一致。

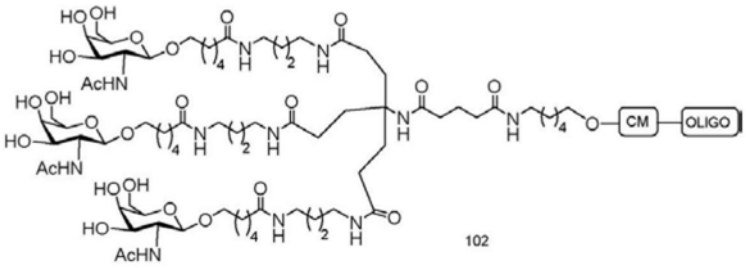
[4551] 将化合物99(0.17g,0.76毫摩尔)在DMF(50mL)中用HBTU(0.29g,0.76毫摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(0.35mL,2.0毫摩尔)处理15分钟。单独地向其中添加化合物97a-d(0.51毫摩尔),并且使其在室温下搅拌16小时。这时在减压下使DMF减少>75%,然后将混合物溶解于二氯甲烷中。将有机层用碳酸氢钠、水和盐水洗涤。然后将有机层分离并且通过硫酸钠干燥,过滤并且在减压下缩减至油状物。通过硅胶色谱法(5%-->20%甲醇/二氯甲烷)纯化所得到的油状物,得到40%-60%产率的化合物100a-d。LCMS和质子NMR与结构一致。

[4552] 单独地在甲醇/乙酸乙酯(1:1,50mL)中通过10%Pd(OH)$_2$/C将化合物100a-d(0.16毫摩尔)氢化3小时。这时通过过滤通过硅藻土来去除催化剂并且在减压下去除有机物,得到80%-90%产率的化合物101a-d。LCMS和质子NMR与结构一致。

[4553] 单独地将化合物101a-d(0.15毫摩尔)溶解于DMF(15mL)和吡啶(0.016mL,0.2毫摩尔)中。在氩气下逐滴添加三氟乙酸五氟苯基酯(0.034mL,0.2毫摩尔),并且使反应物在室温下搅拌30分钟。这时在减压下使DMF减少>75%,然后将混合物溶解于二氯甲烷中。将有机层用碳酸氢钠、水和盐水洗涤。然后将有机层分离并且通过硫酸钠干燥,过滤并且在减压下缩减至油状物。通过硅胶色谱法(2%-->5%甲醇/二氯甲烷)纯化所得到的油状物,得到大约80%产率的化合物102a-d。LCMS和质子NMR与结构一致。

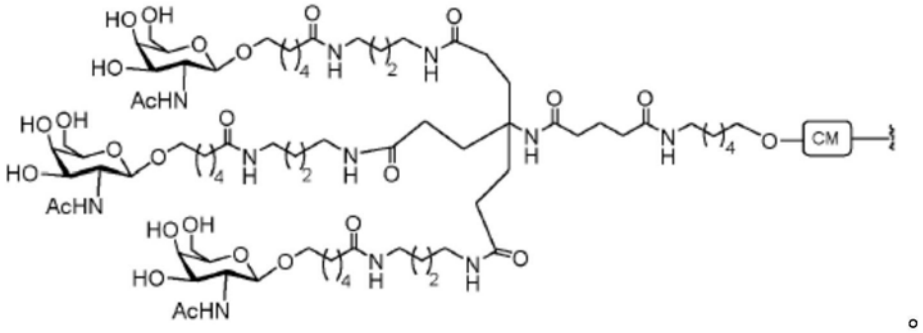


[4554]

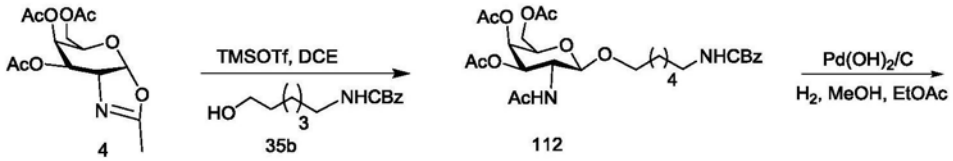


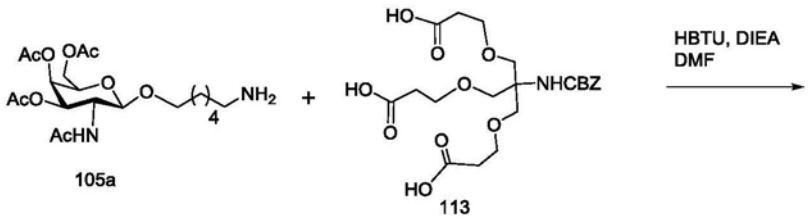
[4555] 使用实施例46中说明的一般工序制备包含GalNAc$_3$-8缀合物基团的低聚化合物102。缀合物基团GalNAc$_3$-8的GalNAc$_3$聚簇部分(GalNAc$_3$-8$_a$)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在优选的实施方案中,可裂解部分为-P(=O)(OH)-A$_d$-P(=O)(OH)-。

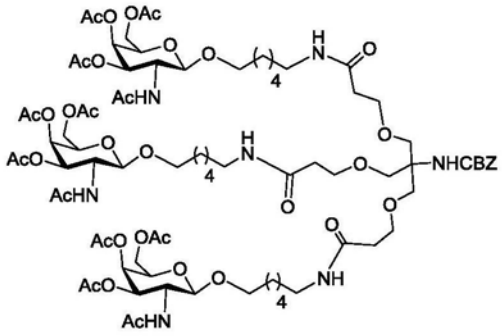
[4556] GalNAc$_3$-8(GalNAc$_3$-8$_a$-CM-)的结构在以下示出:

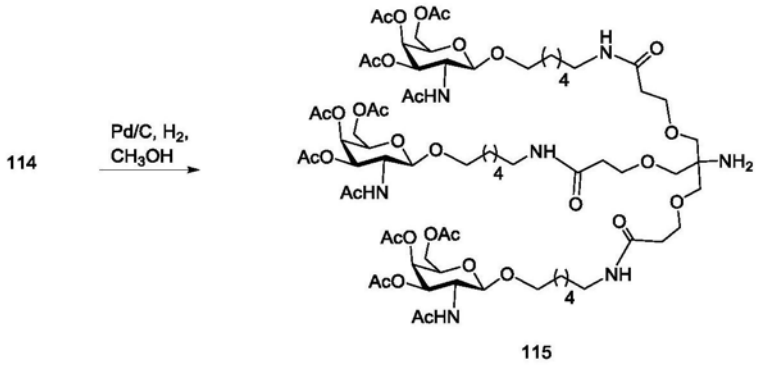
[4557] 

[4558] 实施例48:包含$GalNAc_3$-7的寡核苷酸119的制备

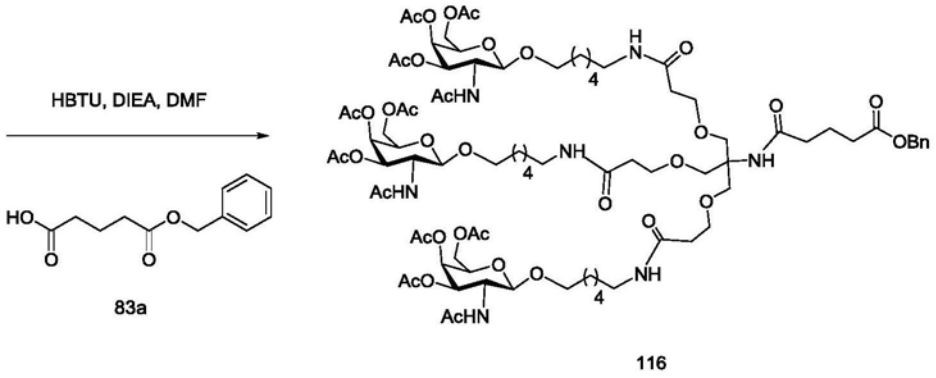




[4559] 



[4560]



[4561] 根据文献中描述的工序合成化合物112(J.Med.Chem.2004,47,5798-5808)。

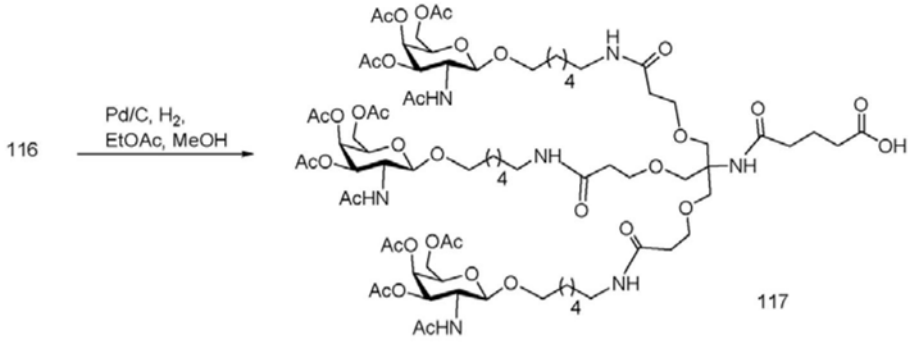
[4562] 将化合物112(5g,8.6mmol)溶解于1:1甲醇/乙酸乙酯(22mL/22mL)中。添加碳上氢氧化钯(0.5g)。将反应混合物在氢气下在室温下搅拌12h。将反应混合物过滤通过硅藻土垫并且用1:1甲醇/乙酸乙酯洗涤该垫。合并滤液和洗涤物并且浓缩至干燥,得到化合物105a(定量的)。通过LCMS证实结构。

[4563] 将化合物113(1.25g,2.7mmol)、HBTU(3.2g,8.4mmol)和DIEA(2.8mL,16.2mmol)溶解于无水DMF(17mL)中并且将反应混合物在室温下搅拌5min。向其中添加化合物105a(3.77g,8.4mmol)在无水DMF(20mL)中的溶液。将反应物在室温下搅拌6h。在减压下去除溶剂以得到油状物。将残余物溶解于CH_2Cl_2(100mL)中并且用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机相分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并且蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化残余物并且用10%至20%的二氯甲烷中的MeOH洗脱,得到化合物114(1.45g,30%)。通过LCMS和^1H NMR分析来证实结构。

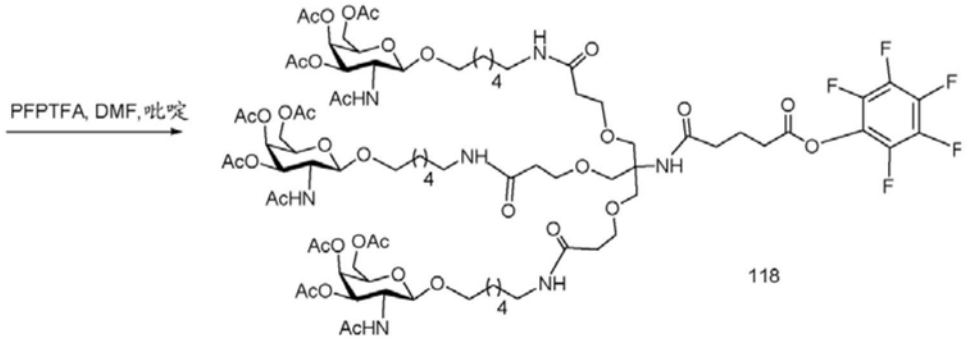
[4564] 将化合物114(1.43g,0.8mmol)溶解于1:1甲醇/乙酸乙酯(4mL/4mL)中。添加钯碳(湿润,0.14g)。用氢气冲洗反应混合物并且在氢气下在室温下搅拌12h。将反应混合物过滤通过硅藻土垫。用甲醇/乙酸乙酯(1:1)洗涤硅藻土垫。将滤液和洗涤物合并在一起并且在减压下蒸发,得到化合物115(定量的)。通过LCMS和^1H NMR分析来证实结构。

[4565] 将化合物83a(0.17g,0.75mmol)、HBTU(0.31g,0.83mmol)和DIEA(0.26mL,1.5mmol)溶解于无水DMF(5mL)中并且将反应混合物在室温下搅拌5min。向其中添加化合物115(1.22g,0.75mmol)在无水DMF中的溶液并且将反应物在室温下搅拌6h。在减压下去除溶剂并且将残余物溶解于CH_2Cl_2中。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤并且通过无水Na_2SO_4干燥并且过滤。将有机层浓缩至干燥,并且通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残余物并且用3%至15%的二氯甲烷中的MeOH洗脱,得到化合物116(0.84g,61%)。通过LC MS和^1H

NMR分析来证实结构。

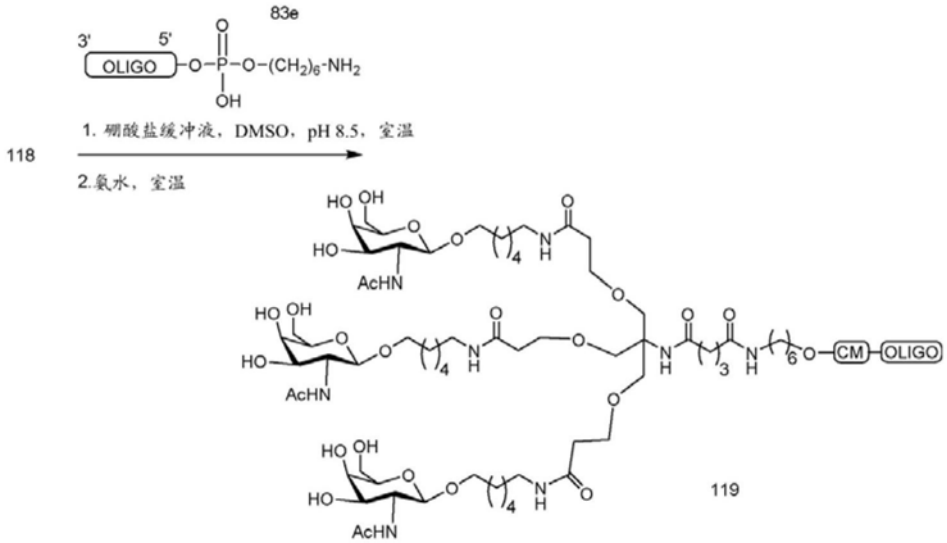


[4566]



[4567] 将化合物116(0.74g,0.4mmol)溶解于1:1甲醇/乙酸乙酯(5mL/5mL)中。添加钯碳(湿润,0.074g)。用氢气冲洗反应混合物并且在氢气下在室温下搅拌12h。将反应混合物过滤通过硅藻土垫。用甲醇/乙酸乙酯(1:1)洗涤硅藻土垫。将滤液和洗涤物合并在一起并且在减压下蒸发,得到化合物117(0.73g,98%)。通过LCMS和^{1}H NMR分析来证实结构。

[4568] 将化合物117(0.63g,0.36mmol)溶解于无水DMF(3mL)中。向此溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(70μL,0.4mmol)和三氟乙酸五氟苯基酯(72μL,0.42mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h并且倾入到饱和$NaHCO_3$水溶液中。将混合物用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤并且通过无水Na_2SO_4干燥。将二氯甲烷溶液浓缩至干燥并且用硅胶柱色谱法纯化并且用5%至10%的二氯甲烷中的MeOH洗脱,得到化合物118(0.51g,79%)。通过LCMS以及^{1}H与^{1}H和^{19}F NMR证实结构。

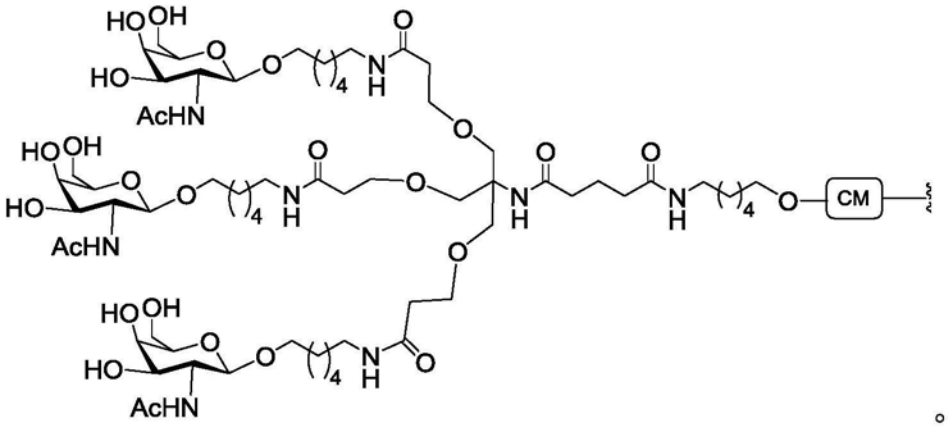


[4569]

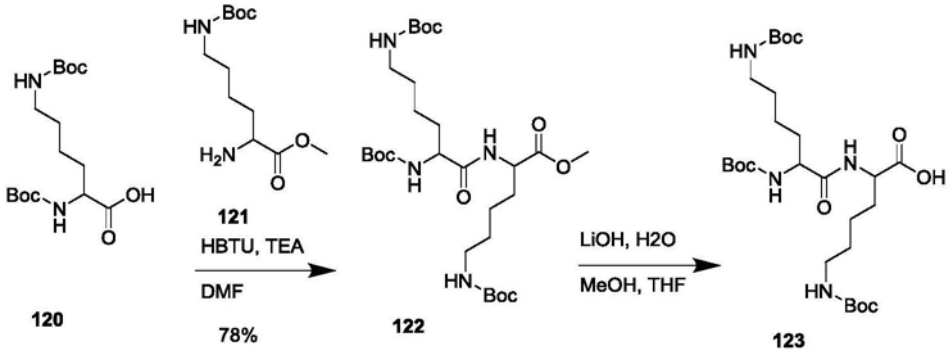
[4570] 使用实施例46中说明的一般工序制备包含$GalNAc_3$-7缀合物基团的低聚化合物

119。缀合物基团GalNAc$_3$-7的GalNAc$_3$聚簇部分(GalNAc$_3$-7$_a$)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中,可裂解部分为-P(=O)(OH)-A$_d$-P(=O)(OH)-。

[4571] GalNAc$_3$-7(GalNAc$_3$-7$_a$-CM-)的结构在以下示出:

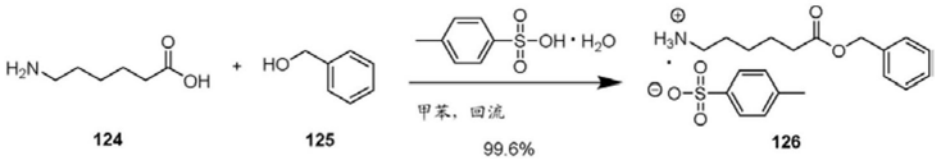
[4572] 

[4573] 实施例49:包含GalNAc$_3$-5的寡核苷酸132的制备

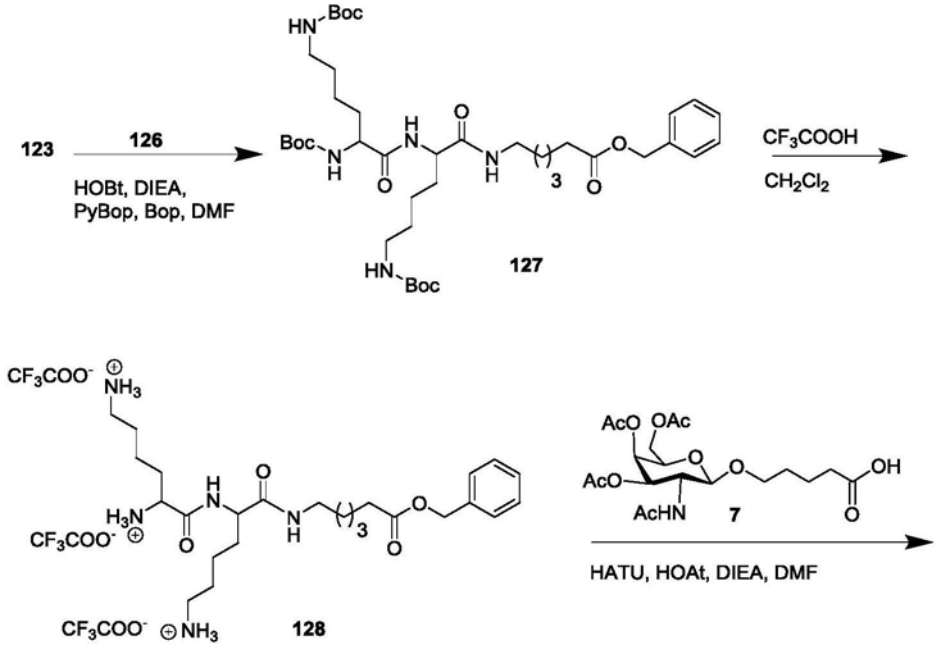
[4574] 

[4575] 将化合物120(14.01g,40mmol)和HBTU(14.06g,37mmol)溶解于无水DMF(80mL)中。添加三乙胺(11.2mL,80.35mmol)并且搅拌5min。在冰浴中冷却反应混合物并且添加化合物121(10g,mmol)在无水DMF(20mL)中的溶液。添加另外的三乙胺(4.5mL,32.28mmol)并且将反应混合物在氩气气氛下搅拌18h。通过TLC(乙酸乙酯:己烷;1:1;Rf=0.47)监测反应。在减压下去除溶剂。将残余物吸收于EtOAc(300mL)中并且用1M $NaHSO_4$(3x 150mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(3x 150mL)和盐水(2x 100mL)洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层。通过过滤去除干燥剂并且通过旋转蒸发浓缩有机层。通过硅胶柱色谱法纯化粗混合物并且通过使用35%-50%的己烷中的EtOAc洗脱,得到化合物122(15.50g,78.13%)。通过LCMS和^{1}H NMR分析来证实结构。质量m/z 589.3$[M+H]^+$。

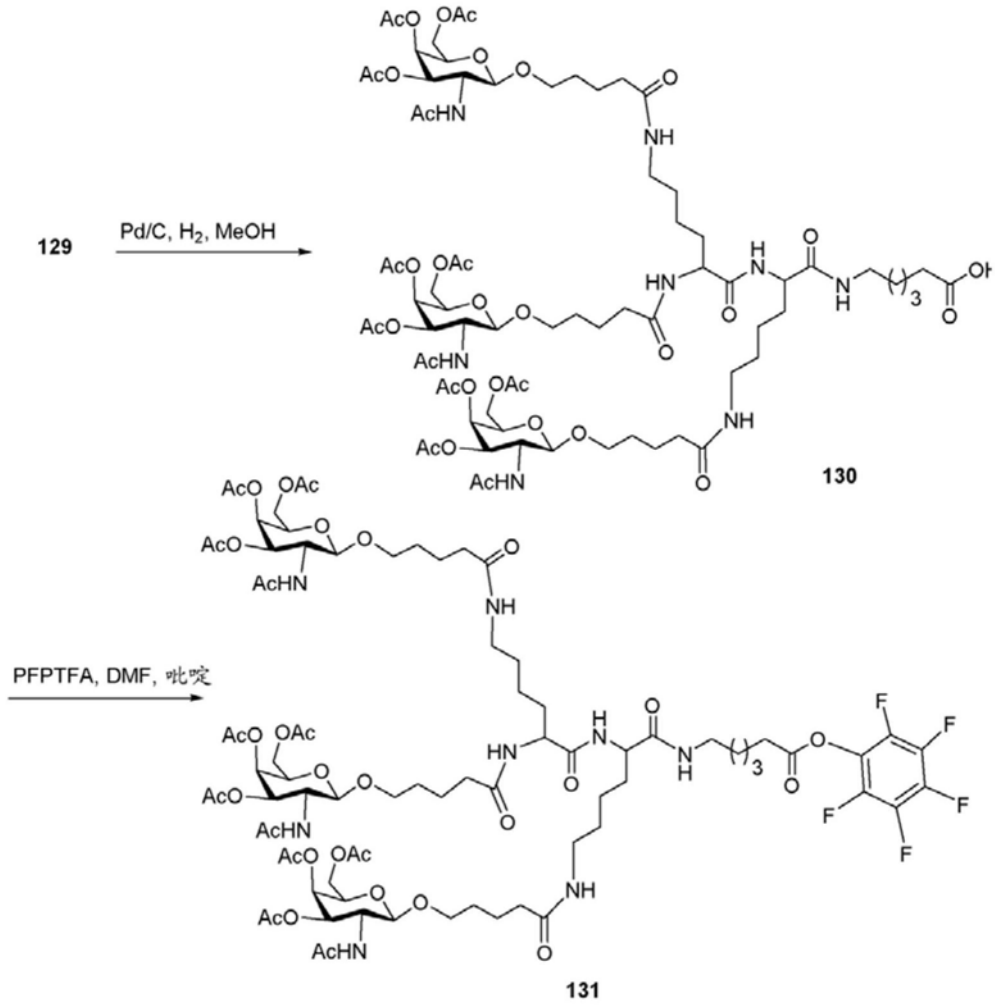
[4576] 将LiOH(92.15mmol)在水(20mL)和THF(10mL)中的溶液添加至溶解于甲醇(15mL)中的化合物122(7.75g,13.16mmol)的冷却溶液中。将反应混合物在室温下搅拌45min并且通过TLC(EtOAc:己烷;1:1)监测。在减压下将反应混合物浓缩至一半体积。在冰浴中冷却剩余的溶液并且通过添加浓HCl来中和。将反应混合物稀释,用EtOAc(120mL)萃取并且用盐水洗涤(100mL)。当静置过夜时形成乳液并且澄清。将有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并且蒸发,得到化合物123(8.42g)。残余的盐可能为质量过量的原因。LCMS与结构一致。产物无需任何进一步纯化即使用。计算的分子量:574.36;实测的分子量:575.3$[M+H]^+$。

[4577] 

[4578] 根据文献中描述的工序合成化合物126(J.Am.Chem.Soc.2011,133,958-963)。

[4579] 

[4580]



[4581] 将化合物123(7.419g,12.91mmol)、HOBt(3.49g,25.82mmol)和化合物126(6.33g,16.14mmol)溶解于DMF(40mL)中,并且在冰浴中冷却所得到的反应混合物。在氩气气氛下,向其中添加N,N-二异丙基乙胺(4.42mL,25.82mmol)、PyBop(8.7g,16.7mmol),接着添加Bop偶联试剂(1.17g,2.66mmol)。去除冰浴并且使溶液升温至室温。在1h后反应完成,如通过TLC(DCM:MeOH:AA;89:10:1)所测定的。在减压下浓缩反应混合物。将残余物溶解于EtOAc(200mL)中并且用1M $NaHSO_4$(3x100mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(3x100mL)和盐水(2x100mL)洗涤。将有机相分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。通过硅胶柱色谱法用50%己烷/EtOAC至100%EtOAc梯度纯化残余物,得到呈白色泡沫的化合物127(9.4g)。LCMS和^1H NMR与结构一致。质量m/z 778.4$[M+H]^+$。

[4582] 将三氟乙酸(12mL)添加至化合物127(1.57g,2.02mmol)在二氯甲烷(12mL)中的溶液中,并且在室温下搅拌1h。在减压下使反应混合物与甲苯(30mL)共蒸发至干燥。使所获得的残余物与乙腈(30mL)和甲苯(40mL)共蒸发两次,得到呈三氟乙酸盐的化合物128(1.67g)并且无需进一步纯化即用于下一步。LCMS和^1H NMR与结构一致。质量m/z 478.2$[M+H]^+$。

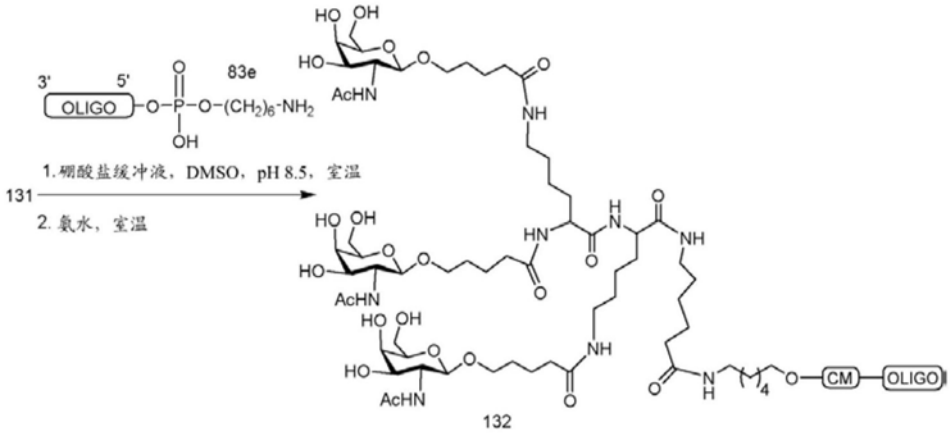
[4583] 将化合物7(0.43g,0.963mmol)、HATU(0.35g,0.91mmol)和HOAt(0.035g,0.26mmol)合并在一起并且在圆底烧瓶中在减压下通过P_2O_5干燥4h,然后溶解于无水DMF(1mL)中并且搅拌5min。向其中添加化合物128(0.20g,0.26mmol)在无水DMF(0.2mL)和N,N-二异丙基乙胺(0.2mL)中的溶液。在氩气气氛下在室温下搅拌反应混合物。在30min之后反

应完全，如通过LCMS和TLC(7％MeOH/DCM)所测定的。在减压下浓缩反应混合物。将残余物溶解于DCM(30mL)中并且用1M $NaHSO_4$(3x20mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(3x 20mL)和盐水(3x20mL)洗涤。将有机相分离、通过Na_2SO_4干燥、过滤并且浓缩。通过硅胶柱色谱法使用5％-15％的二氯甲烷中的MeOH来纯化残余物，得到化合物129(96.6mg)。LC MS和^1H NMR与结构一致。质量m/z 883.4$[M+2H]^+$。

[4584] 在20mL闪烁瓶中将化合物129(0.09g，0.051mmol)溶解于甲醇(5mL)中。向其中添加少量的10％Pd/C(0.015mg)并且用H_2气体冲洗反应容器。将反应混合物在H_2气氛下在室温下搅拌18h。将反应混合物过滤通过硅藻土垫并且用甲醇洗涤硅藻土垫。将滤液洗涤物汇集在一起并且在减压下浓缩，得到化合物130(0.08g)。LCMS和^1H NMR与结构一致。产物无需进一步纯化即使用。质量m/z 838.3$[M+2H]^+$。

[4585] 向10mL刻度的圆底烧瓶中添加化合物130(75.8mg，0.046mmol)、0.37M吡啶/DMF(200μL)和搅拌棒。在搅拌的情况下向此溶液中逐滴添加0.7M三氟乙酸五氟苯基酯/DMF(100μL)。在1h后反应完成，如通过LC MS所测定的。在减压下去除溶剂并且将残余物溶解于$CHCl_3$(大约10mL)中。将有机层用$NaHSO_4$(1M，10mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)和盐水(10mL)各分配三次。将有机相分离并且通过Na_2SO_4干燥、过滤并且蒸发，得到化合物131(77.7mg)。LCMS与结构一致。无需进一步纯化即使用。质量m/z 921.3$[M+2H]^+$。

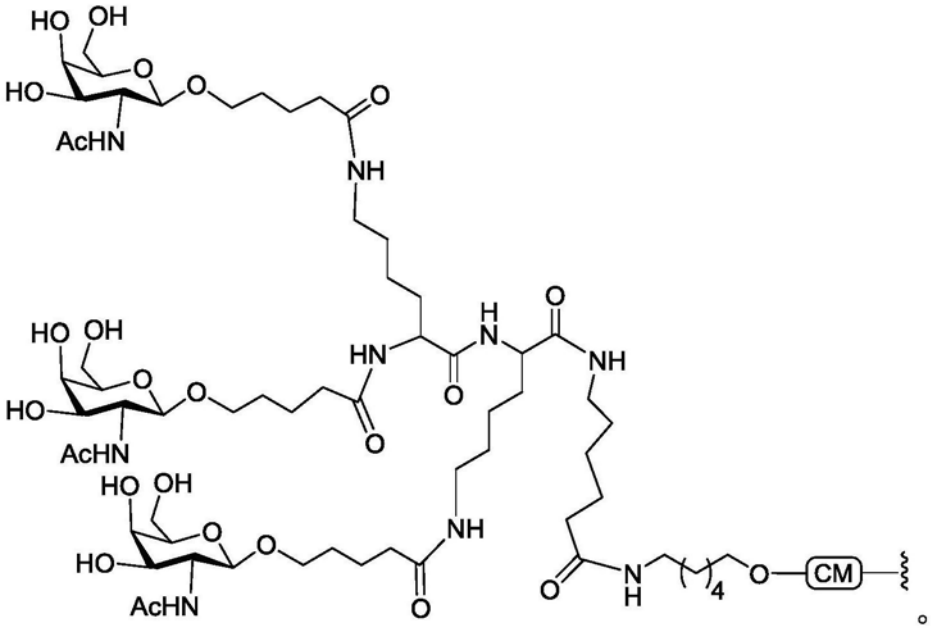
[4586]



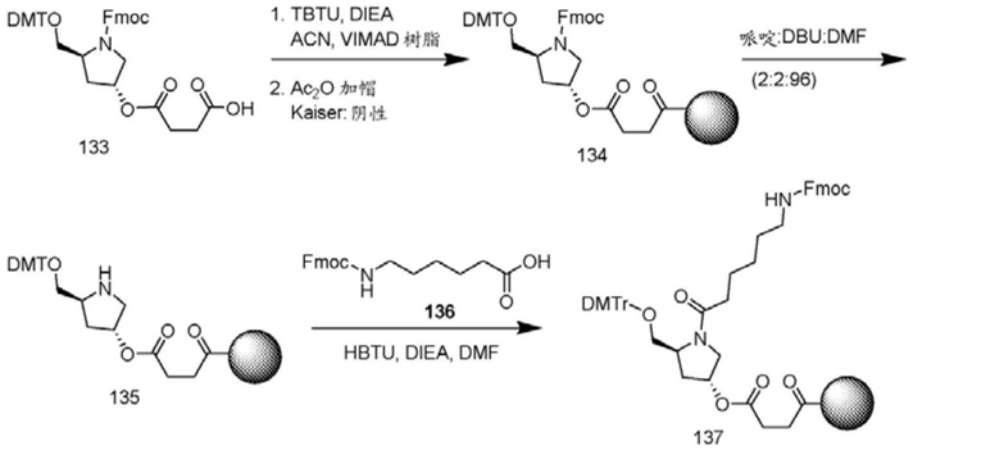
132

[4587] 使用实施例46中说明的一般工序制备包含$GalNAc_3$-5缀合物基团的低聚化合物132。缀合物基团$GalNAc_3$-5的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-5_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中，可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。

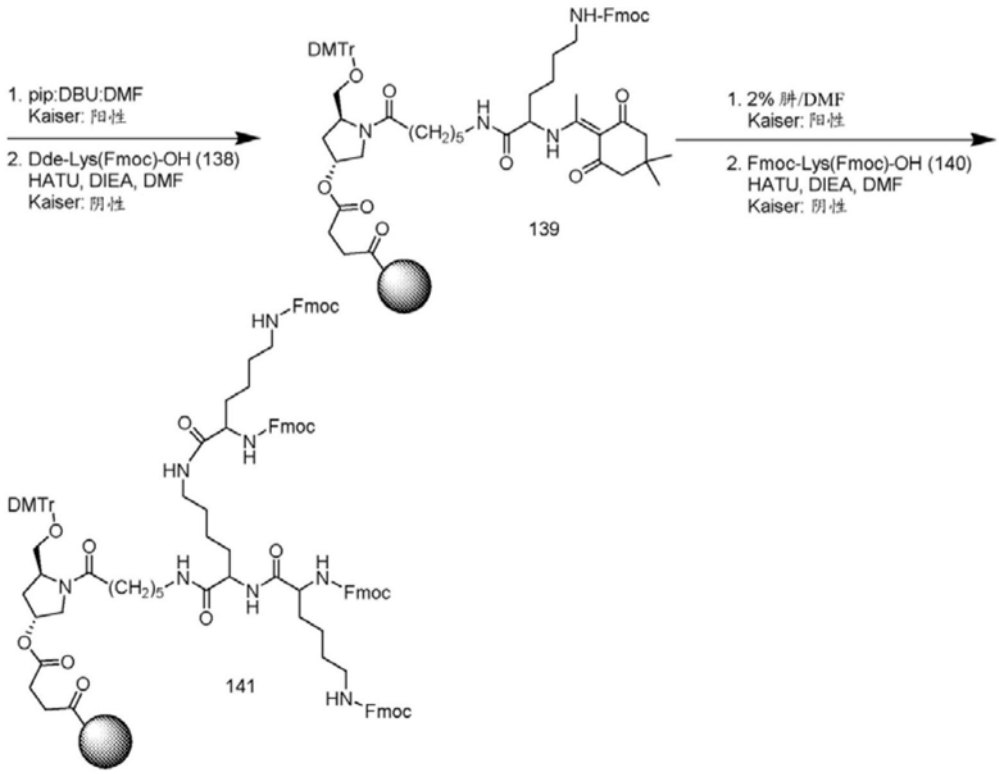
[4588] $GalNAc_3$-5($GalNAc_3$-5_a-CM-)的结构在以下示出：

[4589] 

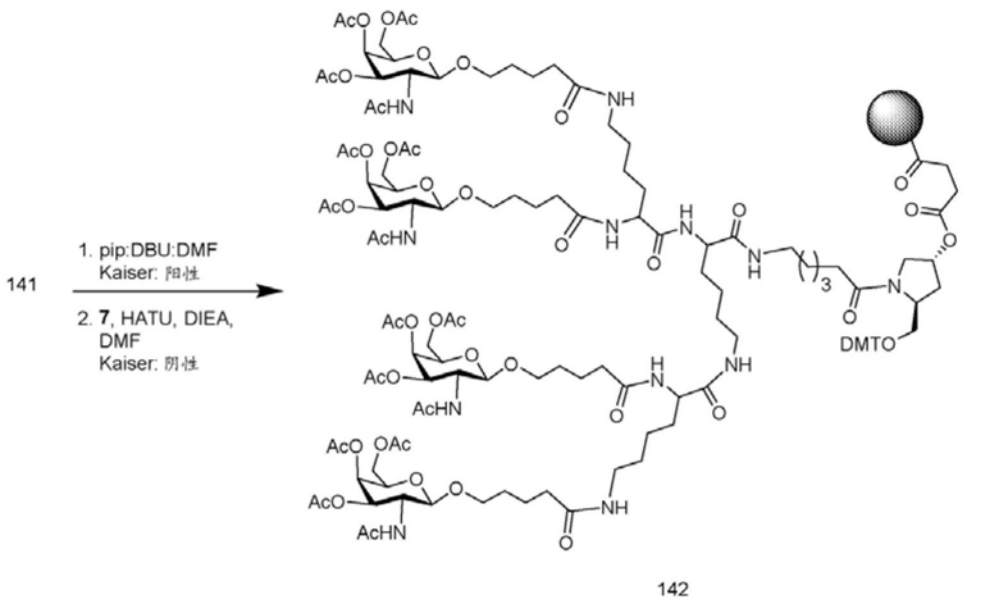
[4590] 实施例50:包含$GalNAc_4$-11的寡核苷酸144的制备


DMTO
Fmoc
OH
133
1. TBTU, DIEA
ACN, VIMAD 树脂
2. Ac2O 加帽
Kaiser: 阴性
134
哌啶:DBU:DMF
(2:2:96)
135
136
HBTU, DIEA, DMF
HN-Fmoc
DMTr
137

[4591]


1. pip:DBU:DMF
Kaiser: 阳性
2. Dde-Lys(Fmoc)-OH (138)
HATU, DIEA, DMF
Kaiser: 阴性
NH-Fmoc
DMTr
139
1. 2% 肼/DMF
Kaiser: 阳性
2. Fmoc-Lys(Fmoc)-OH (140)
HATU, DIEA, DMF
Kaiser: 阴性
141

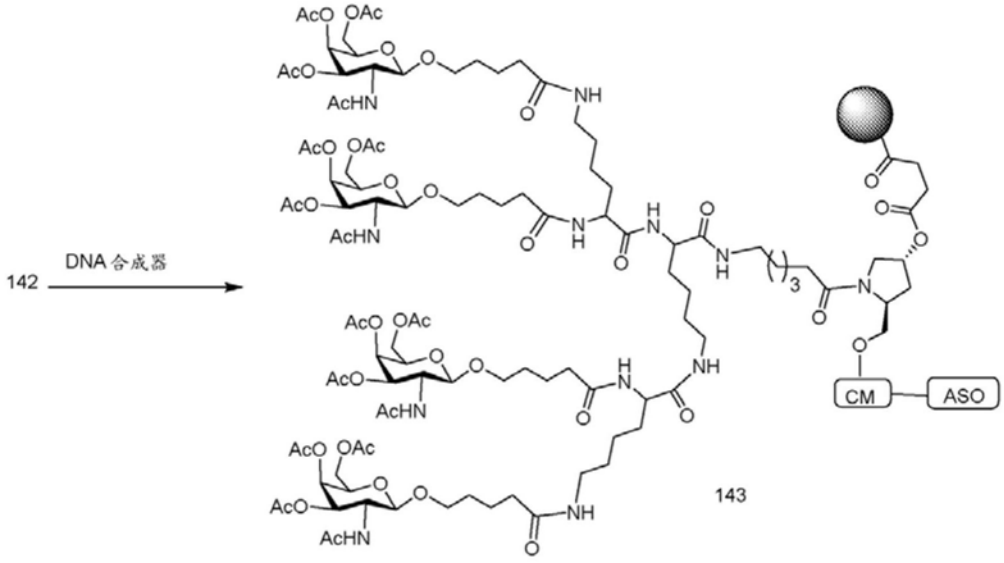
[4592]


141
1. pip:DBU:DMF
Kaiser: 阳性
2. 7, HATU, DIEA,
DMF
Kaiser: 阴性
AcO
OAc
AcHN
DMTO
142

[4593] 化合物134的合成。向Merrifield烧瓶中添加用乙腈、二甲基甲酰胺、二氯甲烷和乙腈洗涤的氨甲基VIMAD树脂(2.5g,450μmol/g)。树脂在乙腈(4mL)中溶胀。通过添加20(1.0mmol,0.747g)、TBTU(1.0mmol,0.321g)、乙腈(5mL)和DIEA(3.0mmol,0.5mL)将化合物133在100mL圆底烧瓶中预先活化。使此溶液搅拌5min,然后在振荡的情况下添加至Merrifield烧瓶。使悬浮液振荡3h。排出反应混合物并且用乙腈、DMF和DCM洗涤树脂。通过测量DCM中的DMT阳离子在500nm(消光系数＝76000)处的吸光度来定量新树脂负载量并且测定为238μmol/g。通过悬浮于乙酸酐溶液中持续十分钟,进行三次,来将树脂加帽。

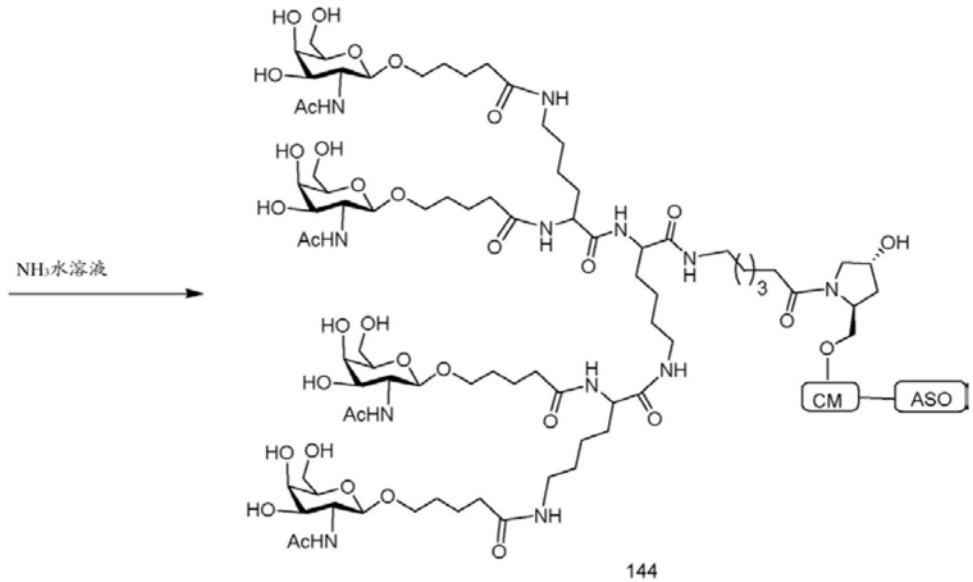
[4594] 使用反复基于Fmoc(iterative Fmoc-based)的固相肽合成方法来合成固体载体结合的化合物141。取出少量固体载体并且悬浮于氨水(28wt%-30wt%)中持续6h。通过LC-MS分析裂解的化合物并且所观察到的质量与结构一致。质量m/z 1063.8$[M+2H]^+$。

[4595] 使用固相肽合成方法来合成固体载体结合的化合物142。



143

[4596]



144

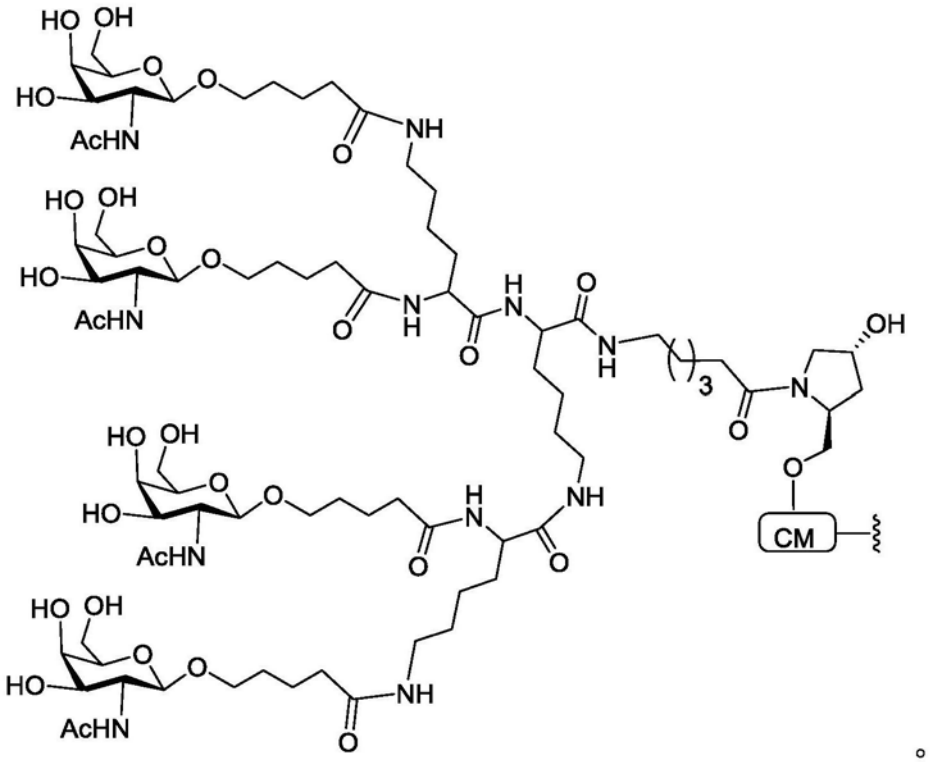
[4597] 在DNA合成器上使用标准固相合成来合成固体载体结合的化合物143。

[4598] 将固体载体结合的化合物143悬浮于氨水(28wt%-30wt%)中并且在55℃下加热16h。冷却溶液并且过滤固体载体。浓缩滤液,将残余物溶解于水中并且通过HPLC在强阴离

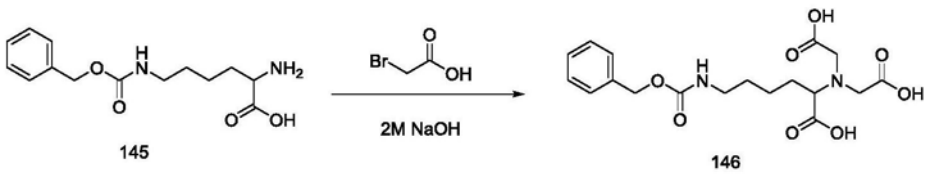
子交换柱上纯化。将含有全长化合物144的级分汇集在一起并且脱盐。通过LC-MS分析所得到的$GalNAc_4$-11缀合的低聚化合物并且所观察到的质量与结构一致。

[4599] 缀合物基团$GalNAc_4$-11的$GalNAc_4$聚簇部分($GalNAc_4$-11_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中,可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。

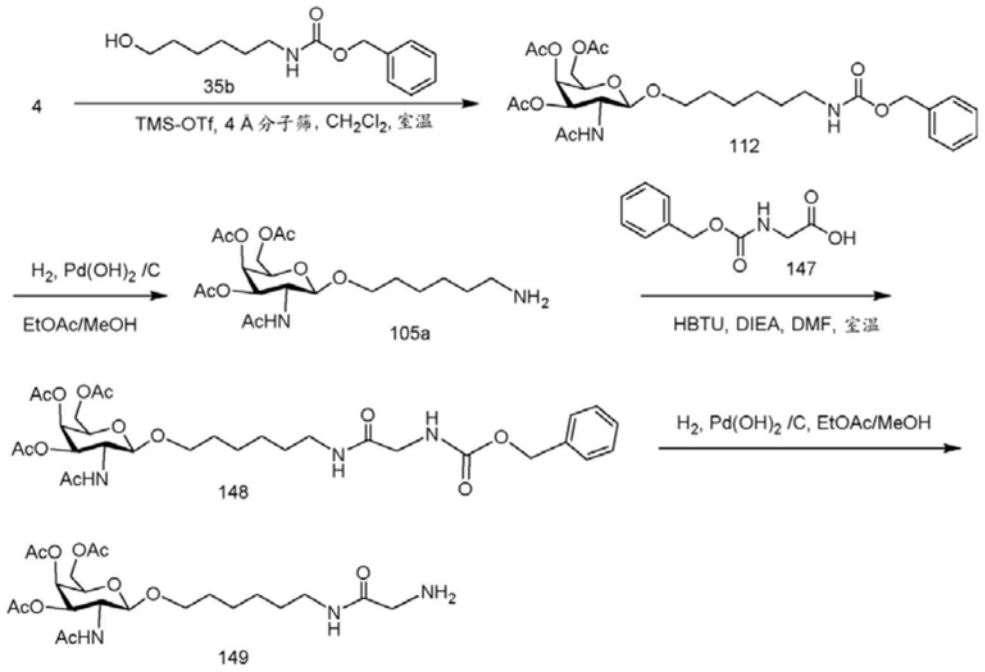
[4600] $GalNAc_4$-11($GalNAc_4$-11_a-CM)的结构在以下示出:

[4601] 

[4602] 实施例51:包含$GalNAc_3$-6的寡核苷酸155的制备

[4603] 

[4604] 如文献中所描述来合成化合物146(Analytical Biochemistry 1995,229,54-60)。

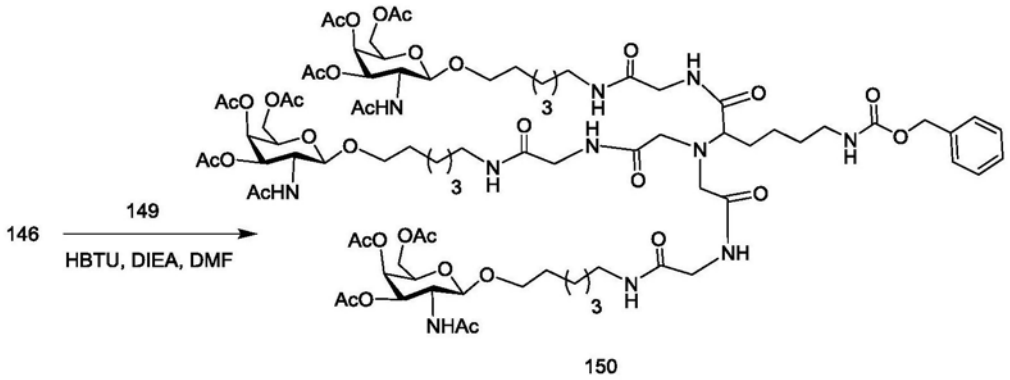
[4605] 

[4606] 将化合物4(15g,45.55mmol)和化合物35b(14.3克,57mmol)溶解于CH_2Cl_2(200ml)中。添加活化的分子筛(4 Å.2g,粉末状),并且使反应物在氮气气氛下搅拌30分钟。添加TMS-OTf(4.1ml,22.77mmol)并且使反应物在室温下搅拌过夜。当完成时,通过倾入到饱和$NaHCO_3$水溶液(500ml)和碎冰(大约150g)的溶液中来猝灭反应。将有机层分离、用盐水洗涤、通过$MgSO_4$干燥、过滤并且在减压下浓缩至橙色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化粗材料并且用2%-10%的CH_2Cl_2中的MeOH洗脱,得到化合物112(16.53g,63%)。LCMS和^{1}H NMR与预期的化合物一致。

[4607] 将化合物112(4.27g,7.35mmol)溶解于1:1MeOH/EtOAc(40ml)中。通过使氩气流鼓泡穿过溶液15分钟来吹扫反应混合物。添加Pearlman氏催化剂(碳上氢氧化钯,400mg),并且使氢气鼓泡穿过溶液30分钟。在完成时(TLC 10%的CH_2Cl_2中的MeOH和LCMS),通过过滤通过硅藻土垫来去除催化剂。通过旋转蒸发来浓缩滤液,并且在高真空下简单干燥以得到化合物105a(3.28g)。LCMS和1H NMR与希望的产物一致。

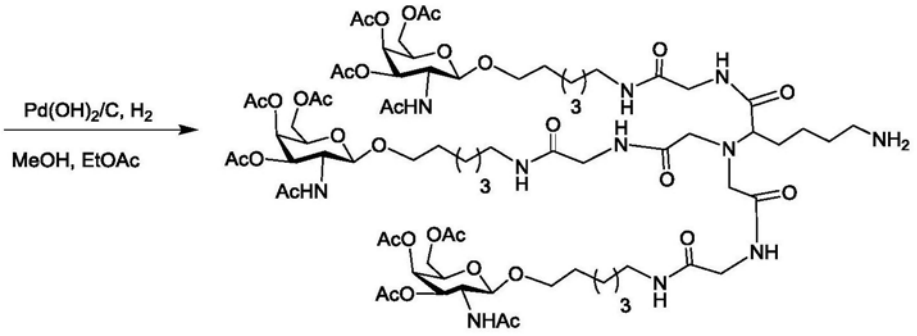
[4608] 将化合物147(2.31g,11mmol)溶解于无水DMF(100mL)中。添加N,N-二异丙基乙胺(DIEA,3.9mL,22mmol),接着添加HBTU(4g,10.5mmol)。使反应混合物在氮气下搅拌大约15分钟。向其中添加化合物105a(3.3g,7.4mmol)在干燥DMF中的溶液并且在氮气气氛下搅拌2h。将反应物用EtOAc稀释并且用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将有机相分离、干燥($MgSO_4$)、过滤并且浓缩至橙色浆状物。通过柱色谱法2%-5%的CH_2Cl_2中的MeOH来纯化粗材料,得到化合物148(3.44g,73%)。LCMS和^{1}H NMR与预期的产物一致。

[4609] 将化合物148(3.3g,5.2mmol)溶解于1:1MeOH/EtOAc(75ml)中。通过使氩气流鼓泡穿过溶液15分钟来吹扫反应混合物。添加Pearlman氏催化剂(碳上氢氧化钯)(350mg)。使氢气鼓泡穿过溶液30分钟。在完成时(TLC 10%的DCM中的MeOH和LCMS),通过过滤通过硅藻土垫来去除催化剂。通过旋转蒸发浓缩滤液并且将其在高真空下简单干燥,得到化合物149(2.6g)。LCMS与希望的产物一致。将残余物溶解于干燥DMF(10ml)中,其立即用于下一步。



150

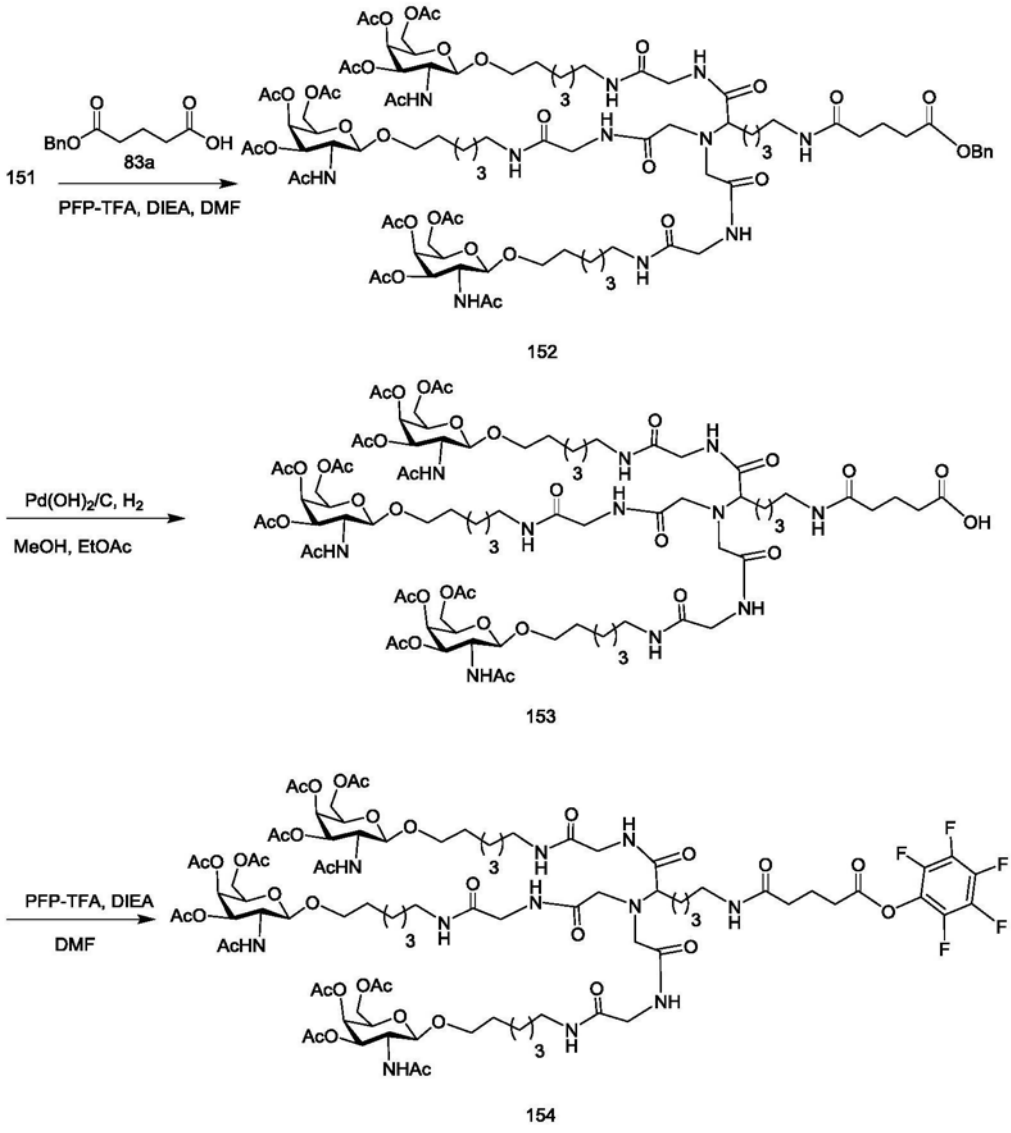
[4610]



151

[4611] 将化合物146(0.68g,1.73mmol)溶解于干燥DMF(20ml)中。向其中添加DIEA(450μL,2.6mmol,1.5当量)和HBTU(1.96g,0.5.2mmol)。使反应混合物在氮气下在室温下搅拌15分钟。添加化合物149(2.6g)在无水DMF(10mL)中的溶液。通过添加DIEA(如果必要的话)将反应物的pH调节至pH＝9-10。使反应物在氮气下在室温下搅拌2h。在完成时,将反应物用EtOAc(100mL)稀释,并且用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤、接着用盐水洗涤。将有机相分离、通过$MgSO_4$干燥、过滤并且浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物并且用2%-10%的CH_2Cl_2中的MeOH洗脱,得到化合物150(0.62g,20%)。LCMS和^1H NMR与希望的产物一致。

[4612] 将化合物150(0.62g)溶解于1:1MeOH/EtOAc(5L)中。通过使氩气流鼓泡穿过溶液15分钟来吹扫反应混合物。添加Pearlman氏催化剂(碳上氢氧化钯)(60mg)。使氢气鼓泡穿过溶液30分钟。在完成时(TLC 10%的DCM中的MeOH和LCMS),通过过滤(注射器针头式特氟龙过滤器,0.45μm)来去除催化剂。通过旋转蒸发来浓缩滤液并且将其在高真空下简单干燥,得到化合物151(0.57g)。LCMS与希望的产物一致。将产物溶解于4mL干燥DMF中并且立即用于下一步。



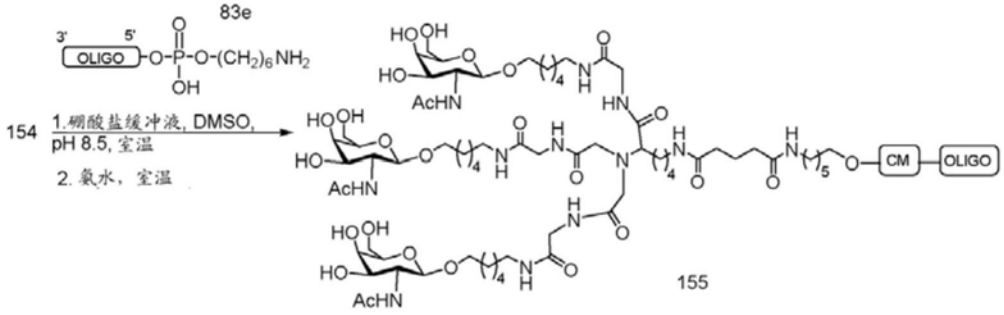
[4613]

[4614] 将化合物83a(0.11g,0.33mmol)溶解于无水DMF(5mL)中并且添加N,N-二异丙基乙胺(75μL,1mmol)和PFP-TFA(90μL,0.76mmol)。当接触时反应混合物变为洋红色,并且在接下来的30分钟里逐渐变为橙色。通过TLC和LCMS监测反应的进展。当完成时(形成PFP酯),添加化合物151(0.57g,0.33mmol)在DMF中的溶液。通过添加N,N-二异丙基乙胺(如果必要的话)将反应物的pH调节至pH=9-10。将反应混合物在氮气下搅拌大约30min。当完成时,在减压下去除大部分溶剂。用CH_2Cl_2稀释残余物并且用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机相分离、通过$MgSO_4$干燥、过滤并且浓缩至橙色浆状物。通过硅胶柱色谱法(2%-10%的CH_2Cl_2中的MeOH)纯化残余物,得到化合物152(0.35g,55%)。LCMS和^1H NMR与希望的产物一致。

[4615] 将化合物152(0.35g,0.182mmol)溶解于1:1MeOH/EtOAc(10mL)中。通过使氩气流鼓泡穿过溶液15分钟来吹扫反应混合物。添加Pearlman氏催化剂(碳上氢氧化钯)(35mg)。使氢气鼓泡穿过溶液30分钟。在完成时(TLC 10%的DCM中的MeOH和LCMS),通过过滤(注射器针头式特氟龙过滤器,0.45μm)来去除催化剂。通过旋转蒸发来浓缩滤液并且将其在高真空下简单干燥,得到化合物153(0.33g,定量的)。LCMS与希望的产物一致。

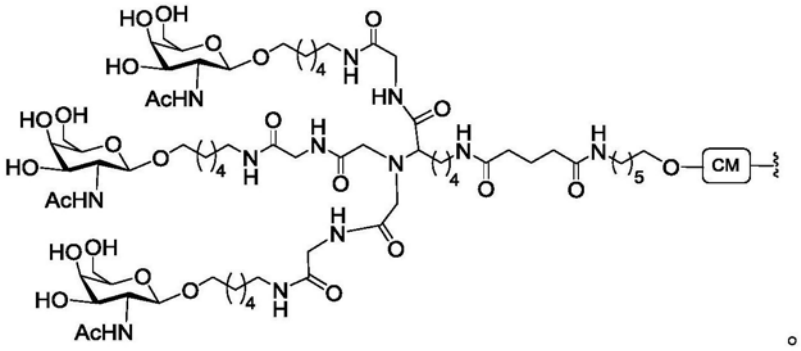
[4616] 在氮气下搅拌的情况下,将化合物153(0.33g,0.18mmol)溶解于无水DMF(5mL)中。

向其中添加N,N-二异丙基乙胺(65μL,0.37mmol)和PFP-TFA(35μL,0.28mmol)。将反应混合物在氮气下搅拌大约30min。在接触时反应混合物变为洋红色,并且逐渐变为橙色。通过添加更多的N,-二异丙基乙胺将反应混合物的pH维持在pH=9-10。通过TLC和LCMS监测反应的进展。当完成时,在减压下去除大部分溶剂。用CH_2Cl_2(50mL)稀释残余物,并且用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机层通过$MgSO_4$干燥、过滤并且浓缩至橙色浆状物。通过柱色谱法纯化残余物并且用2%-10%的CH_2Cl_2中的MeOH洗脱,得到化合物154(0.29g,79%)。LCMS和^{1}H NMR与希望的产物一致。

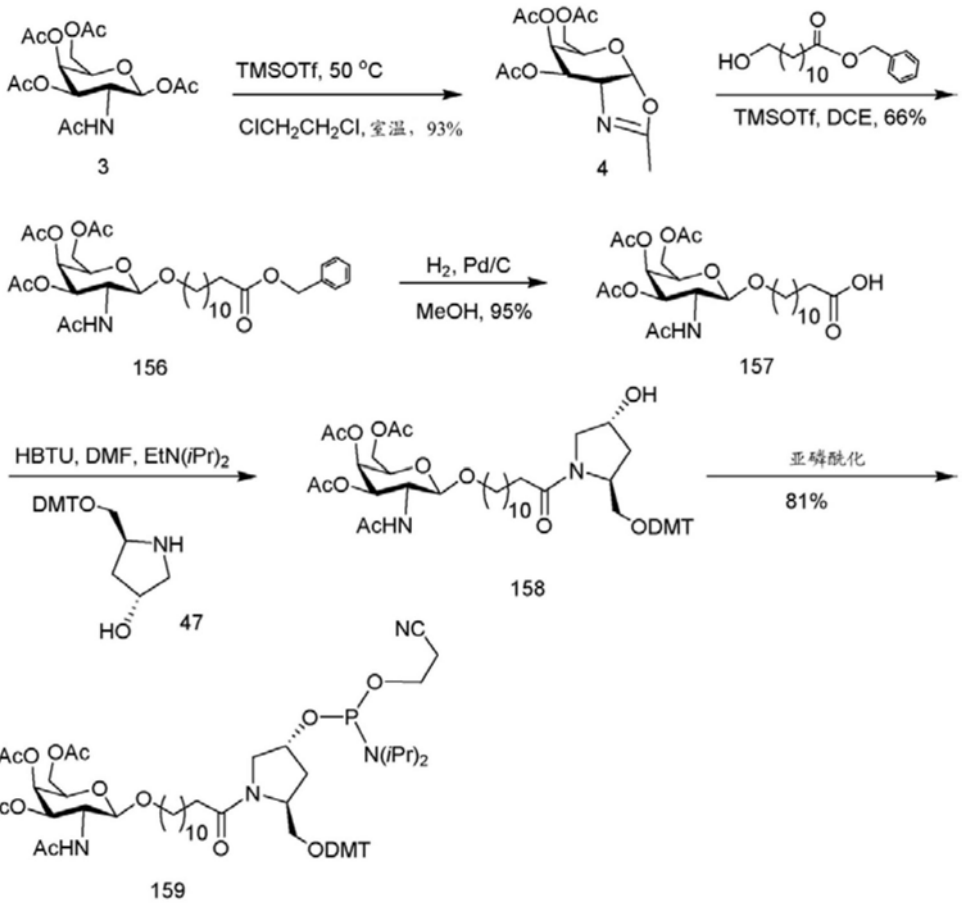
[4617] 

[4618] 使用实施例46中说明的一般工序制备包含$GalNAc_3$-6缀合物基团的低聚化合物155。缀合物基团$GalNAc_3$-6的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-6_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中,可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。

[4619] $GalNAc_3$-6($GalNAc_3$-6_a-CM-)的结构在以下示出:

[4620] 

[4621] 实施例52:包含$GalNAc_3$-9的寡核苷酸160的制备



[4622]

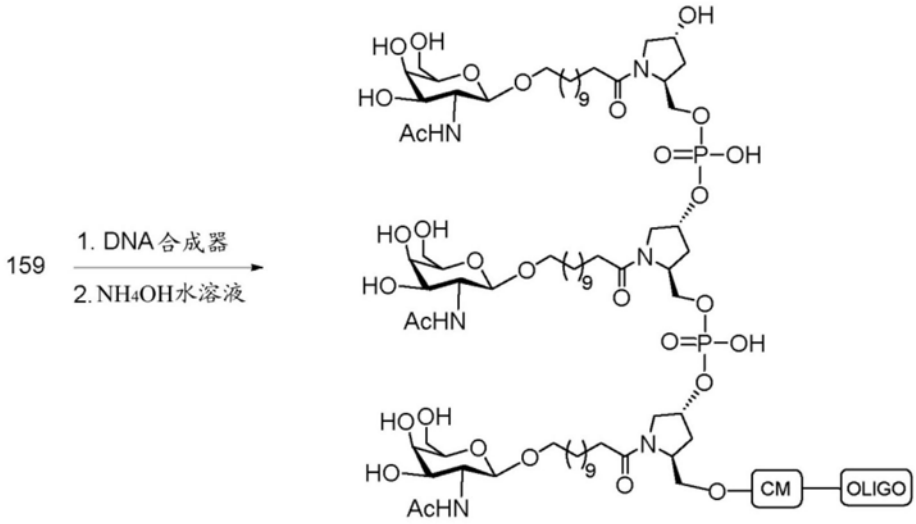
[4623] 根据文献中描述的工序合成化合物156(J.Med.Chem.2004,47,5798-5808)。

[4624] 将化合物156(18.60g,29.28mmol)溶解于甲醇(200mL)中。添加钯碳(6.15g,10wt%,负载量(干基),基质碳粉,湿润)。将反应混合物在氢气下在室温下搅拌18h。将反应混合物过滤通过硅藻土垫并且用甲醇彻底洗涤硅藻土垫。洗涤合并的滤液并且浓缩至干燥。通过硅胶柱色谱法纯化残余物并且用5%-10%的二氯甲烷中的甲醇洗脱,得到化合物157(14.26g,89%)。质量m/z 544.1[M-H]$^-$。

[4625] 将化合物157(5g,9.17mmol)溶解于无水DMF(30mL)中。添加HBTU(3.65g,9.61mmol)和N,N-二异丙基乙胺(13.73mL,78.81mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌5分钟。向其中添加化合物47(2.96g,7.04mmol)的溶液。将反应物在室温下搅拌8h。将反应混合物倾入到饱和$NaHCO_3$水溶液中。用乙酸乙酯萃取混合物,并且将有机层用盐水洗涤并干燥(Na_2SO_4)、过滤和蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残余物并且用50%的己烷中的乙酸乙酯洗脱,得到化合物158(8.25g,73.3%)。通过MS和^{1}H NMR分析来证实结构。

[4626] 在减压下通过P_2O_5干燥化合物158(7.2g,7.61mmol)。将干燥的化合物溶解于无水DMF(50mL)中。向其中添加1H-四唑(0.43g,6.09mmol)和N-甲基咪唑(0.3mL,3.81mmol)以及2-氰乙基-N,N,N',N'-四异丙基二氨基磷酸酯(3.65mL,11.50mmol)。将反应混合物在氩气气氛下搅拌4h。用乙酸乙酯(200mL)稀释反应混合物。用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤反应混合物。将有机相分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并且蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化残余物并且用50%-90%的己烷中的乙酸乙酯洗脱,得到化合物159(7.82g,80.5%)。通过LCMS和^{31}P NMR分析来证实结构。

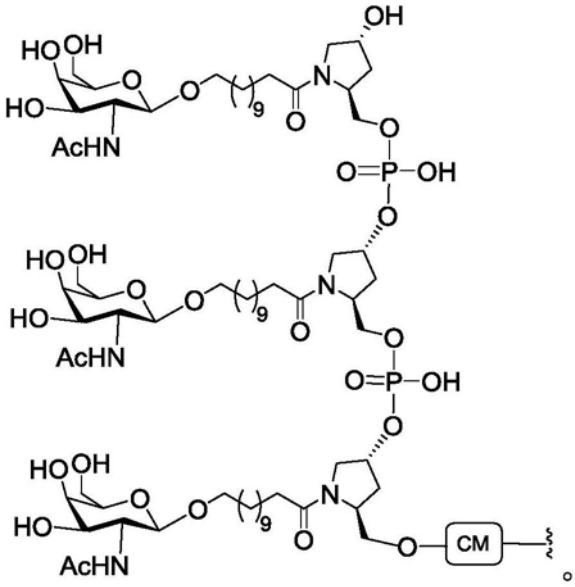
[4627]



160

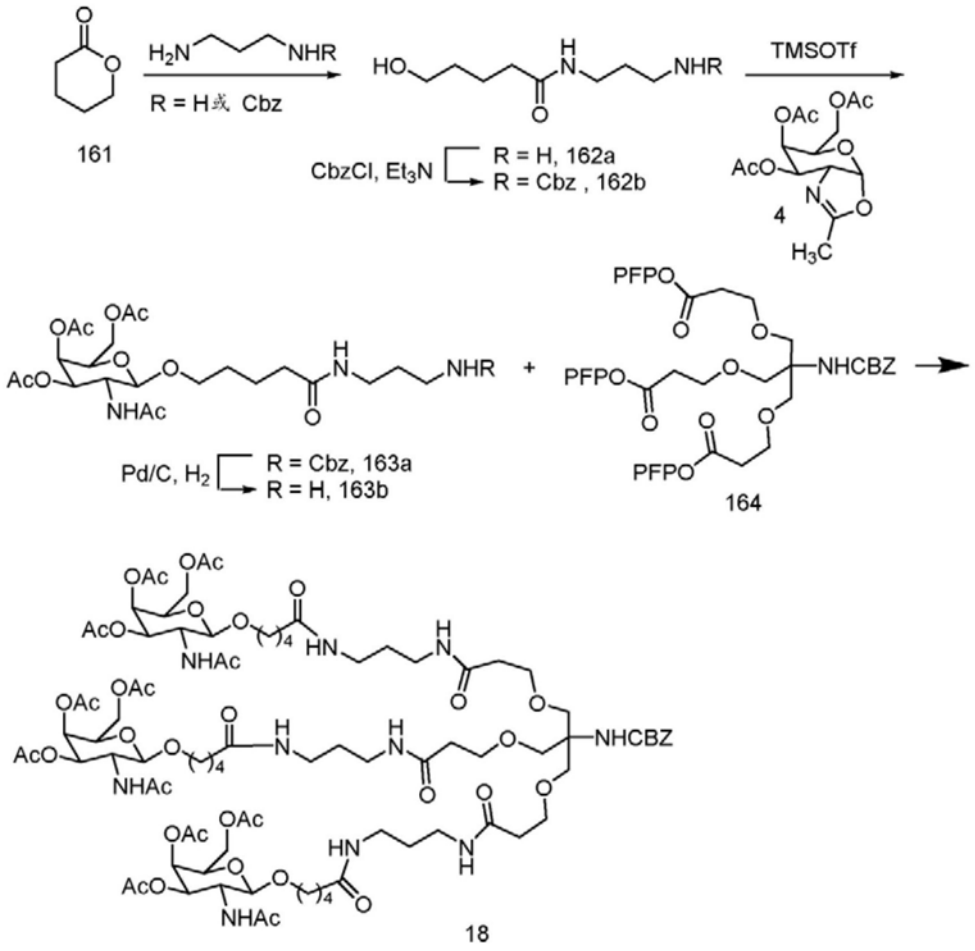
[4628] 使用标准寡核苷酸合成工序制备包含$GalNAc_3$-9缀合物基团的低聚化合物160。将化合物159的三个单元偶联至固体载体，接着偶联核苷酸亚磷酰胺。用氨水处理受保护的低聚化合物得到化合物160。缀合物基团$GalNAc_3$-9的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-9_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中，可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。$GalNAc_3$-9($GalNAc_3$-9_a-CM)的结构在以下示出：

[4629]



[4630] 实施例53：用于制备化合物18($GalNAc_3$-1a和$GalNAc_3$-3a)的替代工序

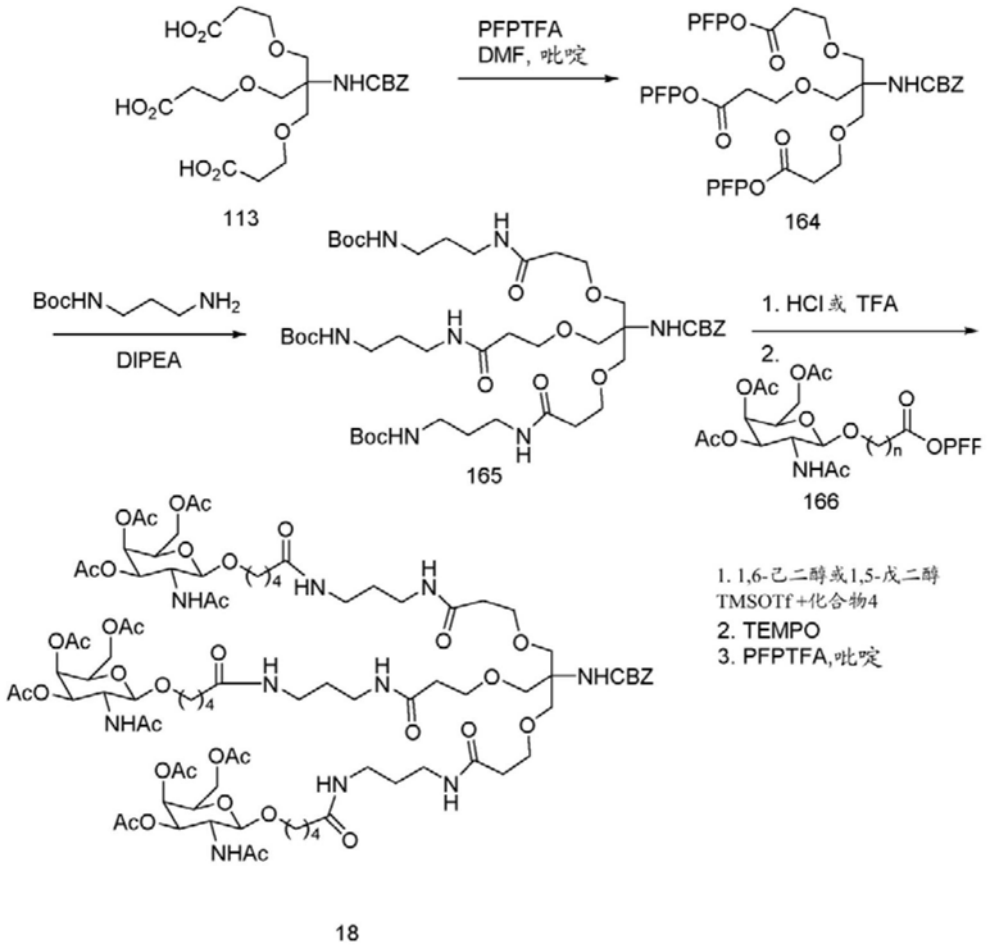
[4631]



[4632] 使内酯161与二氨基丙烷(3-5当量)或单-Boc保护的二氨基丙烷(1当量)反应,以提供醇162a或162b。当未受保护的丙二胺用于上述反应时,通过在高真空下蒸发来去除过量的二胺并且使用CbzCl保护162a中的游离氨基,以在通过柱色谱法纯化之后提供呈白色固体的162b。在TMSOTf的存在下,使醇162b与化合物4进一步反应,以提供163a,所述163a通过使用催化氢化去除Cbz基团而转化为163b。通过使三元酸113(参见实施例48)与DMF(0.1M至0.5M)中的PFPTFA(3.5当量)和吡啶(3.5当量)反应来制备五氟苯基(PFP)酯164。使三酯164与胺163b(3-4当量)和DIPEA(3-4当量)直接反应,以提供化合物18。以上方法极大地促进中间体的纯化并且使副产物的形成最小化,所述副产物使用实施例4中描述的工序形成。

[4633] 实施例54:用于制备化合物18(GalNAc$_3$-1a和GalNAc$_3$-3a)的替代工序

[4634]



[4635] 使用实施例53中概述的工序由酸113制备三PFP酯164并且使其与单-Boc保护的二胺反应,以提供基本上定量产率的165。用盐酸或三氟乙酸去除Boc基团以提供三胺,所述三胺在合适的碱如DIPEA的存在下与PFP活化的酸166反应,以提供化合物18。

[4636] 通过用DMF中的PFPTFA(1-1.2当量)和吡啶(1-1.2当量)处理来由对应的酸制备PFP保护的Gal-NAc酸166。继而通过使用乙腈和水中的TEMPO(0.2当量)和BAIB的氧化来由对应的醇制备前体酸。使用先前在实施例47中描述的条件,通过与1,6-己二醇(或1,5-戊二醇或对于其它n值的其它二元醇)(2-4当量)和TMSOTf反应来由糖中间体4制备前体醇。

[4637] 实施例55:靶向SRB-1的包含3'-缀合物基团或5'-缀合物基团的寡核苷酸(比较$GalNAc_3$-1、3、8和9)的体内剂量依赖性研究

[4638] 在剂量依赖性研究中测试以下列出的寡核苷酸对小鼠中的SRB-1的反义抑制。包括未缀合的ISIS 353382作为标准物。各种$GalNAc_3$缀合物基团中的每一个均通过磷酸二酯连接的2'-脱氧腺苷核苷(可裂解部分)连接在相应寡核苷酸的3'或5'末端处。

[4639] 表39

[4640] 靶向SRB-1的修饰ASO

[4641]

ASO	序列(5'至3')	基序	缀合物	SEQ ID No.
ISIS 353382(母体)	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	无	108
ISIS 655861	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-1**	110
ISIS 664078	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}9_a}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-9**	110
ISIS 661161	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}3_{a\text{-}o'}A_{do}}$ $G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-3**	109
ISIS 665001	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}8_{a\text{-}o'}A_{do}}$ $G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-8**	109

[4642] 大写字母指示每个核苷的核碱基并且^{m}C指示5-甲基胞嘧啶。下标:“e”指示2'-MOE修饰核苷;“d”指示β-D-2'-脱氧核糖核苷;“s”指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);“o”指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且“o'”指示-O-P(=O)(OH)-。缀合物基团以粗体表示。

[4643] $GalNAc_3$-1_a的结构先前在实施例9中示出。$GalNAc_3$-9的结构先前在实施例52中示出。$GalNAc_3$-3的结构先前在实施例39中示出。$GalNAc_3$-8的结构先前在实施例47中示出。

[4644] 处理

[4645] 在以下示出的剂量下用ISIS 353382、655861、664078、661161、665001或用盐水皮下注射六周龄雄性Balb/c小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)一次。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后72小时将小鼠处死,以使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定肝脏SRB-1mRNA水平。以下结果以归一化为盐水对照的每个处理组的SRB-1mRNA水平的平均百分比呈现。

[4646] 如表40中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低SRB-1mRNA水平。事实上,在3'末端包含磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-1和$GalNAc_3$-9缀合物的反义寡核苷酸(ISIS 655861和ISIS 664078)和包含连接在5'末端的$GalNAc_3$-3和$GalNAc_3$-8缀合物的反义寡核苷酸(ISIS 661161和ISIS 665001)与未缀合的反义寡核苷酸(ISIS 353382)相比显示出效力的大致改进。此外,在3'末端包含$GalNAc_3$-9缀合物的ISIS 664078与在3'末端包含$GalNAc_3$-1缀合物的ISIS 655861相比基本上效力相等。分别包含$GalNAc_3$-3或$GalNAc_3$-9的5'缀合的反义寡核苷酸ISIS 661161和ISIS 665001与3'缀合的反义寡核苷酸(ISIS655861和ISIS 664078)相比具有增加的效力。

[4647] 表40

[4648] 靶向SRB-1的含有$GalNAc_3$-1、3、8或9的ASO

[4649]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% 盐水)	缀合物
盐水	不适用	100	
353382	3	88	无
	10	68	
	30	36	
655861	0.5	98	$GalNac_3$ -1 (3')
	1.5	76	
	5	31	
	15	20	
664078	0.5	88	$GalNac_3$-9 (3')
	1.5	85	
	5	46	
	15	20	
661161	0.5	92	$GalNac_3$-3 (5')
	1.5	59	
	5	19	
	15	11	
665001	0.5	100	$GalNac_3$-8 (5')
	1.5	73	
	5	29	
	15	13	

[4650] 使用标准方案,相对于盐水注射的小鼠测量血清中的肝脏转氨酶水平,即丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。还评价了总胆红素和BUN。评价了体重变化,其中与盐水组相比没有显著变化。ALT、AST、总胆红素和BUN值在下表中示出。

[4651] 表41

[4652]

ISIS No.	剂量 mg/kg	ALT	AST	总胆红素	BUN	缀合物
盐水		24	59	0.1	37.52	
353382	3	21	66	0.2	34.65	无
	10	22	54	0.2	34.2	
	30	22	49	0.2	33.72	
655861	0.5	25	62	0.2	30.65	**$GalNac_3$-1** (3')
	1.5	23	48	0.2	30.97	
	5	28	49	0.1	32.92	
	15	40	97	0.1	31.62	
664078	0.5	40	74	0.1	35.3	**$GalNac_3$-9** (3')
	1.5	47	104	0.1	32.75	
	5	20	43	0.1	30.62	
	15	38	92	0.1	26.2	
661161	0.5	101	162	0.1	34.17	**$GalNac_3$-3** (5')
	1.5 g	42	100	0.1	33.37	
	5 g	23	99	0.1	34.97	
	15	53	83	0.1	34.8	
665001	0.5	28	54	0.1	31.32	**$GalNac_3$-8** (5')
	1.5	42	75	0.1	32.32	
	5	24	42	0.1	31.85	
	15	32	67	0.1	31.	

[4653] 实施例56:靶向SRB-1的包含3'-缀合物基团或5'-缀合物基团的寡核苷酸(比较$GalNAc_3$-1、2、3、5、6、7和10)的体内剂量依赖性研究

[4654] 在剂量依赖性研究中测试以下列出的寡核苷酸对小鼠中的SRB-1的反义抑制。包括未缀合的ISIS 353382作为标准物。各种$GalNAc_3$缀合物基团中的每一个均通过磷酸二酯连接的2'-脱氧腺苷核苷(可裂解部分)连接在相应寡核苷酸的5'末端处,具有连接在3'末端处的$GalNAc_3$缀合物基团的ISIS 655861除外。

[4655] 表42

[4656] 靶向SRB-1的修饰ASO

[4657]

ASO	序列 (5'至3')	基序	缀合物	SEQ ID No.
ISIS 353382 (母体)	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	无缀合物	108
ISIS 655861	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{eo}$**$A_{do}$'-$GalNAc_3$-$1_a$**	5/10/5	**$GalNAc_3$-1**	110
ISIS 664507	**$GalNAc_3$-2_{a-o}'A_{do}**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-2**	109
ISIS 661161	**$GalNAc_3$-3_{a-o}'A_{do}** $G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-3**	109
ISIS 666224	**$GalNAc_3$-5_{a-o}'A_{do}**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-5**	109
ISIS 666961	**$GalNAc_3$-6_{a-o}'A_{do}**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-6**	109
ISIS 666981	**$GalNAc_3$-7_{a-o}'A_{do}**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-7**	109
ISIS 666881	**$GalNAc_3$-10_{a-o}'A_{do}**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-10**	109

[4658] 大写字母指示每个核苷的核碱基并且^{m}C指示5-甲基胞嘧啶。下标:"e"指示2'-MOE修饰核苷;"d"指示β-D-2'-脱氧核糖核苷;"s"指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);"o"指示磷

酸二酯核苷间键联(PO);并且“o’”指示-O-P(=O)(OH)-。缀合物基团以粗体表示。

[4659] $GalNAc_3$-1_a的结构先前在实施例9中示出。$GalNAc_3$-2_a的结构先前在实施例37中示出。$GalNAc_3$-3_a的结构先前在实施例39中示出。$GalNAc_3$-5_a的结构先前在实施例49中示出。$GalNAc_3$-6_a的结构先前在实施例51中示出。$GalNAc_3$-7_a的结构先前在实施例48中示出。$GalNAc_3$-10_a的结构先前在实施例46中示出。

[4660] 处理

[4661] 在以下示出的剂量下用ISIS 353382、655861、664507、661161、666224、666961、666981、666881或用盐水皮下注射六周龄雄性Balb/c小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)一次。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后72小时将小鼠处死以使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定肝脏SRB-1mRNA水平。以下结果以归一化为盐水对照的每个处理组的SRB-1mRNA水平的平均百分比呈现。

[4662] 如表43中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低SRB-1mRNA水平。事实上,缀合反义寡核苷酸与未缀合反义寡核苷酸(ISIS 353382)相比显示出效力的大致改进。5’缀合的反义寡核苷酸与3’缀合的反义寡核苷酸相比显示出效力稍微增加。

[4663] 表43

[4664]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% 盐水)	缀合物
盐水	不适用	100.0	
353382	3	96.0	无
	10	73.1	
	30	36.1	
655861	0.5	99.4	**GalNac$_3$-1** (3')
	1.5	81.2	
	5	33.9	
	15	15.2	
664507	0.5	102.0	**GalNac$_3$-2** (5')
	1.5	73.2	
	5	31.3	
	15	10.8	
661161	0.5	90.7	**GalNac$_3$-3** (5')
	1.5	67.6	
	5	24.3	
	15	11.5	
666224	0.5	96.1	**GalNac$_3$-5** (5')
	1.5	61.6	
	5	25.6	
	15	11.7	
666961	0.5	85.5	**GalNAc$_3$-6** (5')
	1.5	56.3	
	5	34.2	
	15	13.1	
666981	0.5	84.7	**GalNAc$_3$-7** (5')
	1.5	59.9	
	5	24.9	
	15	8.5	
666881	0.5	100.0	**GalNAc$_3$-10** (5')
	1.5	65.8	
	5	26.0	
	15	13.0	

[4665] 使用标准方案，相对于盐水注射的小鼠测量血清中的肝脏转氨酶水平，即丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。还评价了总胆红素和BUN。评价了体重变化，其中与盐水组相比没有显著变化。ALT、AST、总胆红素和BUN值在以下表44中示出。

[4666] 表44

[4667]

ISIS No.	剂量 mg/kg	ALT	AST	总胆红素	BUN	缀合物
盐水		26	57	0.2	27	
353382	3	25	92	0.2	27	无
	10	23	40	0.2	25	
	30	29	54	0.1	28	
655861	0.5	25	71	0.2	34	**$GalNac_3$-1** (3')
	1.5	28	60	0.2	26	
	5	26	63	0.2	28	
	15	25	61	0.2	28	
664507	0.5	25	62	0.2	25	**$GalNac_3$-2** (5')
	1.5	24	49	0.2	26	
	5	21	50	0.2	26	
	15	59	84	0.1	22	
661161	0.5	20	42	0.2	29	**$GalNac_3$-3** (5')
	1.5 g	37	74	0.2	25	
	5 g	28	61	0.2	29	
	15	21	41	0.2	25	
666224	0.5	34	48	0.2	21	**$GalNac_3$-5** (5')
	1.5	23	46	0.2	26	
	5	24	47	0.2	23	
	15	32	49	0.1	26	
666961	0.5	17	63	0.2	26	**$GalNAc_3$-6** (5')
	1.5	23	68	0.2	26	
	5	25	66	0.2	26	
	15	29	107	0.2	28	
666981	0.5	24	48	0.2	26	**$GalNAc_3$-7** (5')
	1.5	30	55	0.2	24	
	5	46	74	0.1	24	
	15	29	58	0.1	26	
666881	0.5	20	65	0.2	27	**$GalNAc_3$-10** (5')
	1.5	23	59	0.2	24	
	5	45	70	0.2	26	
	15	21	57	0.2	24	

[4668] 实施例57:靶向ApoC III的包含3'-缀合物基团的寡核苷酸的体内作用持续时间研究

[4669] 用以下指示的剂量注射小鼠一次并且经过42天的过程监测ApoC-III和血浆甘油三酯(血浆TG)水平。在每个组中使用3只表达人APOC-III的转基因小鼠进行研究。

[4670] 表45

[4671] 靶向ApoC III的修饰ASO

[4672]

ASO	序列(5'至3')	键联	SEQ ID No.
ISIS 304801	$A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{e}$	PS	32
ISIS 647535	$A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	PS	111
ISIS 647536	$A_{es}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{eo}T_{eo}T_{es}A_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	PO/PS	111

[4673] 大写字母指示每个核苷的核碱基并且^{m}C指示5-甲基胞嘧啶。下标:"e"指示2'-MOE修饰核苷;"d"指示β-D-2'-脱氧核糖核苷;"s"指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);"o"指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且"o'"指示-O-P(=O)(OH)-。缀合物基团以粗体表示。

[4674] $GalNAc_3$-1_a的结构先前在实施例9中示出。

[4675] 表46

[4676] ApoC III mRNA(第1天时的%盐水)和血浆TG水平(第1天时的%盐水)

[4677]

ASO	剂量	靶标	第3天	第7天	第14天	第35天	第42天
盐水	0mg/kg	ApoC-III	98	100	100	95	116
ISIS 304801	30mg/kg	ApoC-III	28	30	41	65	74
ISIS 647535	10mg/kg	ApoC-III	16	19	25	74	94
ISIS 647536	10mg/kg	ApoC-III	18	16	17	35	51
盐水	0mgkg	血浆TG	121	130	123	105	109
ISIS 304801	30mg/kg	血浆浆TG	34	37	50	69	69
ISIS 647535	10mg/kg	血浆TG	18	14	24	18	71
ISIS 647536	10mg/kg	血浆TG	21	19	15	32	35

[4678] 如上表中可看出,与未缀合寡核苷酸相比,作用持续时间随着3'-缀合物基团的添加而增加。与缀合的全部PS寡核苷酸647535相比,对于缀合的混合PO/PS寡核苷酸647536存在作用持续时间的进一步增加。

[4679] 实施例58:靶向SRB-1的包含3'-缀合物基团的寡核苷酸(比较$GalNAc_3$-1和$GalNAc_4$-11)的体内剂量依赖性研究

[4680] 在剂量依赖性研究中测试以下列出的寡核苷酸对小鼠中的SRB-1的反义抑制。包括未缀合的ISIS 440762作为未缀合标准物。缀合物基团中的每一个均通过磷酸二酯连接的2'-脱氧腺苷核苷可裂解部分连接在相应寡核苷酸的3'末端处。

[4681] $GalNAc_3$-1_a的结构先前在实施例9中示出。$GalNAc_3$-11_a的结构先前在实施例50中示出。

[4682] 处理

[4683] 在以下示出的剂量下用ISIS 440762、651900、663748或用盐水皮下注射六周龄雄性Balb/c小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)一次。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后72小时将小鼠处死,以使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定肝脏SRB-1mRNA水平。以下结果以归一化为盐水对照的每个处理组的SRB-1mRNA水平的平均百分比呈现。

[4684] 如表47中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低SRB-1mRNA水平。在3'末端包含磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-1和$GalNAc_4$-11缀合物的反义寡核苷酸(ISIS 651900和ISIS 663748)与未缀合的反义寡核苷酸(ISIS 440762)相比显示出效力的大致改进。两种缀合寡核苷酸$GalNAc_3$-1和$GalNAc_4$-11效力相等。

[4685] 表47

[4686] 靶向SRB-1的修饰ASO

[4687]

ASO	序列(5'至3')	剂量 mg/kg	% 盐水对照	SEQ ID No.
盐水			100	
ISIS 440762	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	0.6	73.45	104
		2	59.66	
		6	23.50	
ISIS 651900	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ko}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	0.2	62.75	112
		0.6	29.14	
		2	8.61	
		6	5.62	
ISIS 663748	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ko}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_4\text{-}11_a}$	0.2	63.99	112
		0.6	33.53	
		2	7.58	
		6	5.52	

[4688] 大写字母指示每个核苷的核碱基并且^{m}C指示5-甲基胞嘧啶。下标:"e"指示2'-MOE修饰核苷;"k"指示6'-(S)-CH_3双环核苷;"d"指示β-D-2'-脱氧核糖核苷;"s"指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);"o"指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且"o'"指示-O-P(=O)(OH)-。缀合物基团以粗体表示。

[4689] 使用标准方案,相对于盐水注射的小鼠测量血清中的肝脏转氨酶水平,即丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。还评价了总胆红素和BUN。评价了体重变化,其中与盐水组相比没有显著变化。ALT、AST、总胆红素和BUN值在以下表48中示出。

[4690] 表48

[4691]

ISIS No.	剂量 mg/kg	ALT	AST	总胆红素	BUN	缀合物
盐水		30	76	0.2	40	
440762	0.60	32	70	0.1	35	无
	2	26	57	0.1	35	
	6	31	48	0.1	39	
651900	0.2	32	115	0.2	39	$GalNac_3$-1 (3')
	0.6	33	61	0.1	35	
	2	30	50	0.1	37	
	6	34	52	0.1	36	
663748	0.2	28	56	0.2	36	$GalNac_4$-11 (3')
	0.6	34	60	0.1	35	
	2	44	62	0.1	36	
	6	38	71	0.1	33	

[4692] 实施例59:靶向FXI的$GalNAc_3$-1缀合的ASO的体内作用

[4693] 在多剂量研究中测试以下列出的寡核苷酸对小鼠中的FXI的反义抑制。包括ISIS 404071作为未缀合标准物。缀合物基团中的每一个均通过磷酸二酯连接的2'-脱氧腺苷核苷可裂解部分连接在相应寡核苷酸的3'末端处。

[4694] 表49

[4695] 靶向FXI的修饰ASO

[4696]

ASO	序列(5’至3’)	键联	SEQ ID No.
ISIS 404071	$T_{es}G_{es}G_{es}T_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{es}G_{es}A_{es}G_{es}G_{e}$	PS	115
ISIS 656172	$T_{es}G_{es}G_{es}T_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{es}G_{es}A_{es}G_{es}G_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	PS	113
ISIS 656173	$T_{es}G_{eo}G_{eo}T_{eo}A_{eo}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{eo}G_{eo}A_{es}G_{es}G_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	PO/PS	113

[4697] 大写字母指示每个核苷的核碱基并且^{m}C指示5-甲基胞嘧啶。下标:“e”指示2’-MOE修饰核苷;“d”指示β-D-2’-脱氧核糖核苷;“s”指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);“o”指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且“o’”指示-O-P(=O)(OH)-。缀合物基团以粗体表示。

[4698] $GalNAc_3\text{-}1_a$的结构先前在实施例9中示出。

[4699] 处理

[4700] 在以下示出的剂量下用ISIS 404071、656172、656173或用PBS处理的对照皮下注射六周龄雄性Balb/c小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME),一周两次,持续3周。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后72小时将小鼠处死以使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定肝脏FXI mRNA水平。还使用ELISA测量了血浆FXI蛋白水平。在归一化为PBS处理的对照之前,确定相对于总RNA的FXI mRNA水平(使用RIBOGREEN®)。以下结果以每个处理组的FXI mRNA水平的平均百分比呈现。将数据归一化为PBS处理的对照并且表示为“%PBS”。使用如先前所述的类似方法测量ED_{50}并且在以下呈现。

[4701] 表50

[4702] 因子XI mRNA(%盐水)

[4703]

ASO	剂量 mg/kg	% 对照	缀合物	键联
盐水		100	无	
ISIS 404071	3	92	无	PS
	10	40		
	30	15		
ISIS 656172	0.7	74	**$GalNAc_3\text{-}1$**	PS
	2	33		
	6	9		
ISIS 656173	0.7	49	**$GalNAc_3\text{-}1$**	PO/PS
	2	22		
	6	1		

[4704] 如表50中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低FXI mRNA水平。包含3’-$GalNAc_3$-1缀合物基团的寡核苷酸与未缀合的反义寡核苷酸(ISIS 404071)相比显示出效力的大致改进。在两种缀合寡核苷酸之间,通过用PO取代一些PS键联(ISIS 656173)来进一步提供效力改进。

[4705] 如表50a中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低FXI蛋白水平。包含3’-$GalNAc_3$-1缀合物基团的寡核苷酸与未缀合的反义寡核苷酸(ISIS 404071)相比显示

出效力的大致改进。在两种缀合寡核苷酸之间，通过用PO取代一些PS键联(ISIS 656173)来进一步提供效力改进。

[4706] 表50a

[4707] 因子XI蛋白(%盐水)

[4708]

ASO	剂量 mg/kg	蛋白质(%对照)	缀合物	键联
盐水		100	无	
ISIS 404071	3	127	无	PS
	10	32		
	30	3		
ISIS 656172	0.7	70	$GalNAc_3$-1	PS
	2	23		
	6	1		
ISIS 656173	0.7	45	$GalNAc_3$-1	PO/PS
	2	6		
	6	0		

[4709] 使用标准方案，相对于盐水注射的小鼠测量血清中的肝脏转氨酶水平，即丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。还评价了总胆红素、总白蛋白、CRE和BUN。评价了体重变化，其中与盐水组相比没有显著变化。ALT、AST、总胆红素和BUN值在下表中示出。

[4710] 表51

[4711]

ISIS No.	剂量 mg/kg	ALT	AST	总白蛋白	总胆红素	CRE	BUN	缀合物
盐水		71.8	84.0	3.1	0.2	0.2	22.9	
404071	3	152.8	176.0	3.1	0.3	0.2	23.0	无
	10	73.3	121.5	3.0	0.2	0.2	21.4	
	30	82.5	92.3	3.0	0.2	0.2	23.0	
656172	0.7	62.5	111.5	3.1	0.2	0.2	23.8	$GalNac_3$-1 (3')
	2	33.0	51.8	2.9	0.2	0.2	22.0	
	6	65.0	71.5	3.2	0.2	0.2	23.9	
656173	0.7	54.8	90.5	3.0	0.2	0.2	24.9	$GalNac_3$-1 (3')
	2	85.8	71.5	3.2	0.2	0.2	21.0	
	6	114.0	101.8	3.3	0.2	0.2	22.7	

[4712] 实施例60：靶向SRB-1的缀合ASO的体外作用

[4713] 在多剂量研究中测试以下列出的寡核苷酸对原代小鼠肝细胞中的SRB-1的反义抑制。包括ISIS 353382作为未缀合标准物。缀合物基团中的每一个均通过磷酸二酯连接的2'-脱氧腺苷核苷可裂解部分连接在相应寡核苷酸的3'或5'末端处。

[4714] 表52

[4715] 靶向SRB-1的修饰ASO

[4716]

ASO	序列 (5’至 3’)	基序	缀合物	SEQ ID No.
ISIS 353382	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	无	108
ISIS 655861	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-1**	110
ISIS 655862	$G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-1**	110
ISIS 661161	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}3_{a\text{-}o'}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-3**	109
ISIS 665001	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}8_{a\text{-}o'}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-8**	109
ISIS 664078	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}9_a}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-9**	110
ISIS 666961	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}6_{a\text{-}o'}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-6**	109
ISIS 664507	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}2_{a\text{-}o'}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-2**	109
ISIS 666881	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}10_{a\text{-}o'}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-10**	109
ISIS 666224	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}5_{a\text{-}o'}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-5**	109
ISIS 666981	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}7_{a\text{-}o'}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	5/10/5	**$GalNAc_3$-7**	109

[4717] 大写字母指示每个核苷的核碱基并且^{m}C指示5-甲基胞嘧啶。下标:“e”指示2’-MOE修饰核苷;“d”指示β-D-2’-脱氧核糖核苷;“s”指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);“o”指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且“o’”指示-O-P(=O)(OH)-。缀合物基团以粗体表示。

[4718] $GalNAc_3$-1_a的结构先前在实施例9中示出。$GalNAc_3$-3a的结构先前在实施例39中示出。$GalNAc_3$-8a的结构先前在实施例47中示出。$GalNAc_3$-9a的结构先前在实施例52中示出。$GalNAc_3$-6a的结构先前在实施例51中示出。$GalNAc_3$-2a的结构先前在实施例37中示出。$GalNAc_3$-10a的结构先前在实施例46中示出。$GalNAc_3$-5a的结构先前在实施例49中示出。$GalNAc_3$-7a的结构先前在实施例48中示出。

[4719] 处理

[4720] 在体外在小鼠原代肝细胞中测试以上列出的寡核苷酸,所述小鼠原代肝细胞以25,000个细胞/孔的密度涂布并且用0.03nM、0.08nM、0.24nM、0.74nM、2.22nM、6.67nM或20nM修饰寡核苷酸处理。在大约16小时的处理期之后,从细胞中分离RNA并且通过定量实时PCR测量mRNA水平并且如通过RIBOGREEN®所测量,根据总RNA含量调节SRB-1mRNA水平。

[4721] 使用标准方法计算IC_{50}并且结果呈现于表53中。结果显示,在其中没有使用试剂或电穿孔技术来人工促进寡核苷酸进入到细胞中的自由摄取条件下,包含GalNAc缀合物的寡核苷酸比不包含GalNAc缀合物的母体寡核苷酸(ISIS 353382)在肝细胞中显著更有效。

[4722] 表53

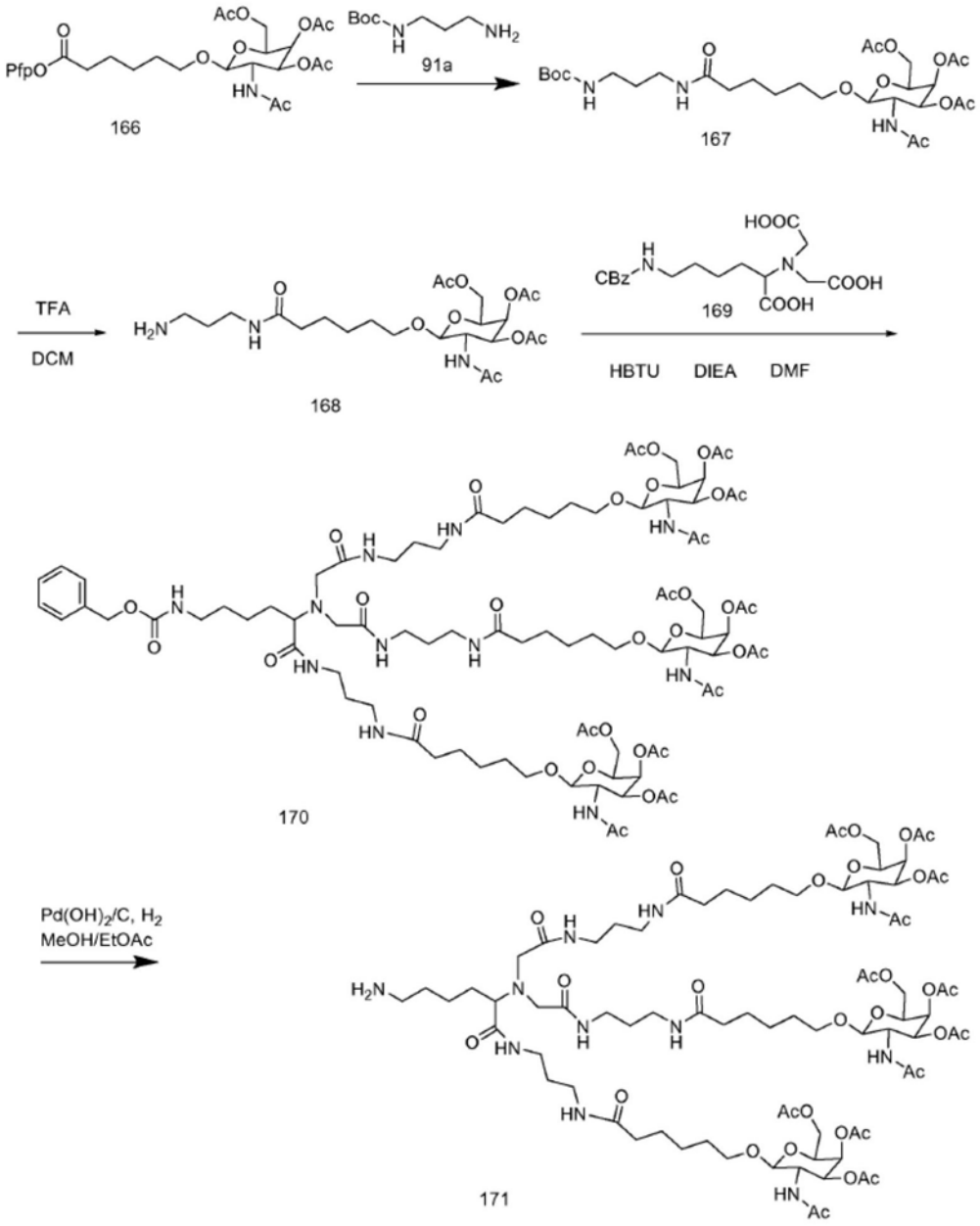
[4723]

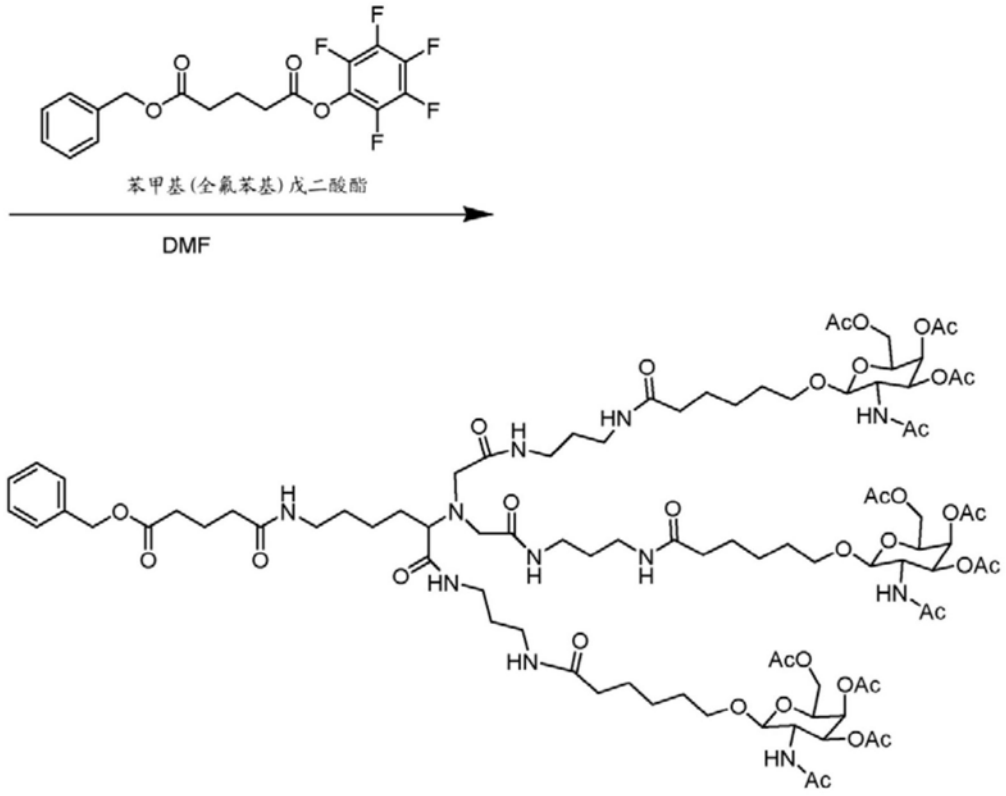
ASO	IC_{50} (nM)	核苷间键联	缀合物	SEQ ID No.
ISIS 353382	190[a]	PS	无	108
ISIS 655861	11[a]	PS	**$GalNAc_3$-1**	110
ISIS 655862	3	PO/PS	**$GalNAc_3$-1**	110
ISIS 661161	15[a]	PS	**$GalNAc_3$-3**	109
ISIS 665001	20	PS	**$GalNAc_3$-8**	109
ISIS 664078	55	PS	**$GalNAc_3$-9**	110
ISIS 666961	22[a]	PS	**$GalNAc_3$-6**	109
ISIS 664507	30	PS	**$GalNAc_3$-2**	109
ISIS 666881	30	PS	**$GalNAc_3$-10**	109
ISIS 666224	30[a]	PS	**$GalNAc_3$-5**	109
ISIS 666981	40	PS	**$GalNAc_3$-7**	109

[4724] [a]多次运行的平均值。

[4725] 实施例61:包含$GalNAc_3$-12的低聚化合物175的制备

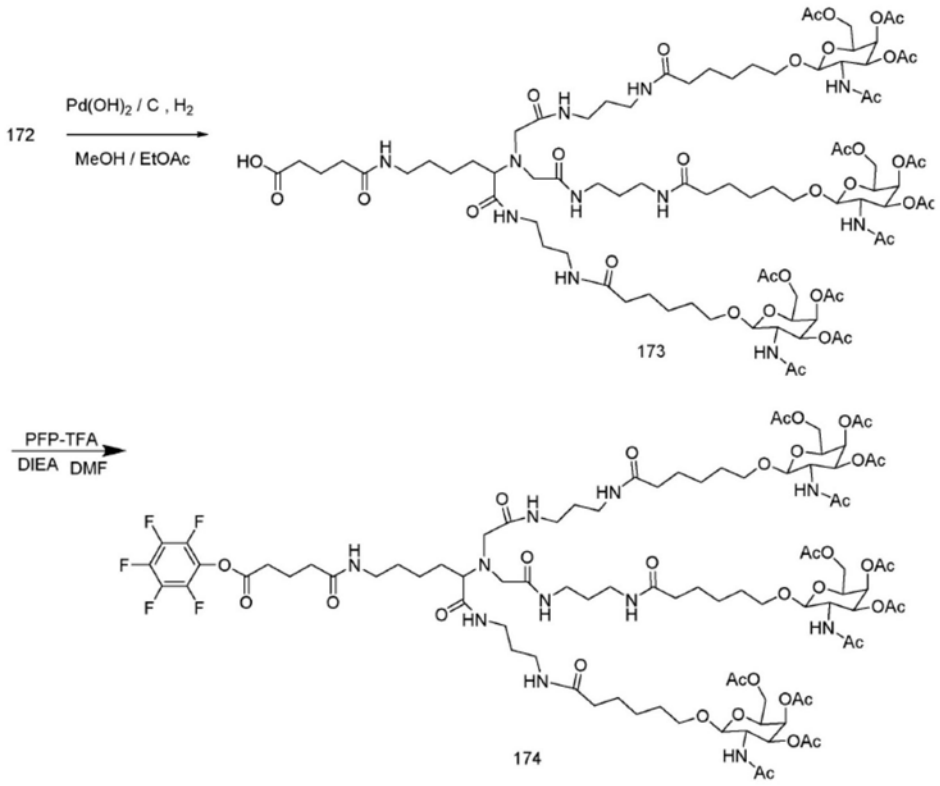
[4726]


166
91a
167
TFA
DCM
168
169
HBTU DIEA DMF
170
Pd(OH)2/C, H2
MeOH/EtOAc
171


苯甲基(全氟苯基)戊二酸酯
DMF

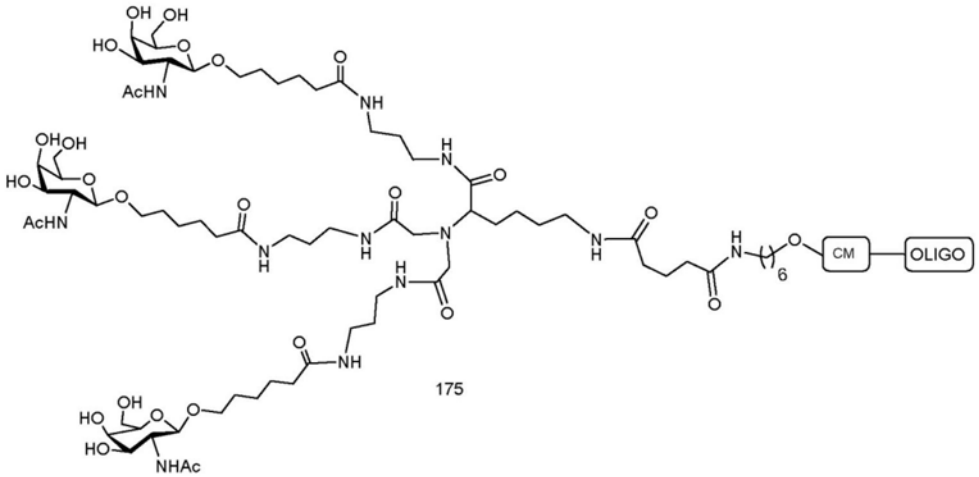
172

[4727]


172
Pd(OH)2 / C , H2
MeOH / EtOAc
173
PFP-TFA
DIEA DMF
174

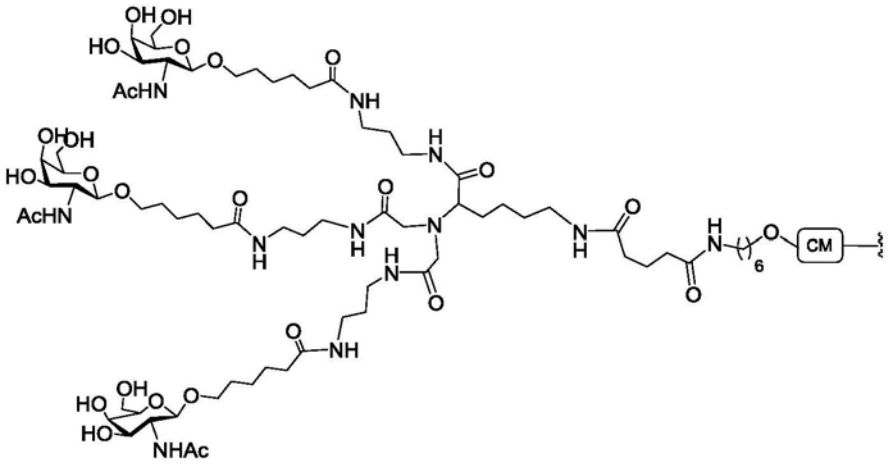


[4728]



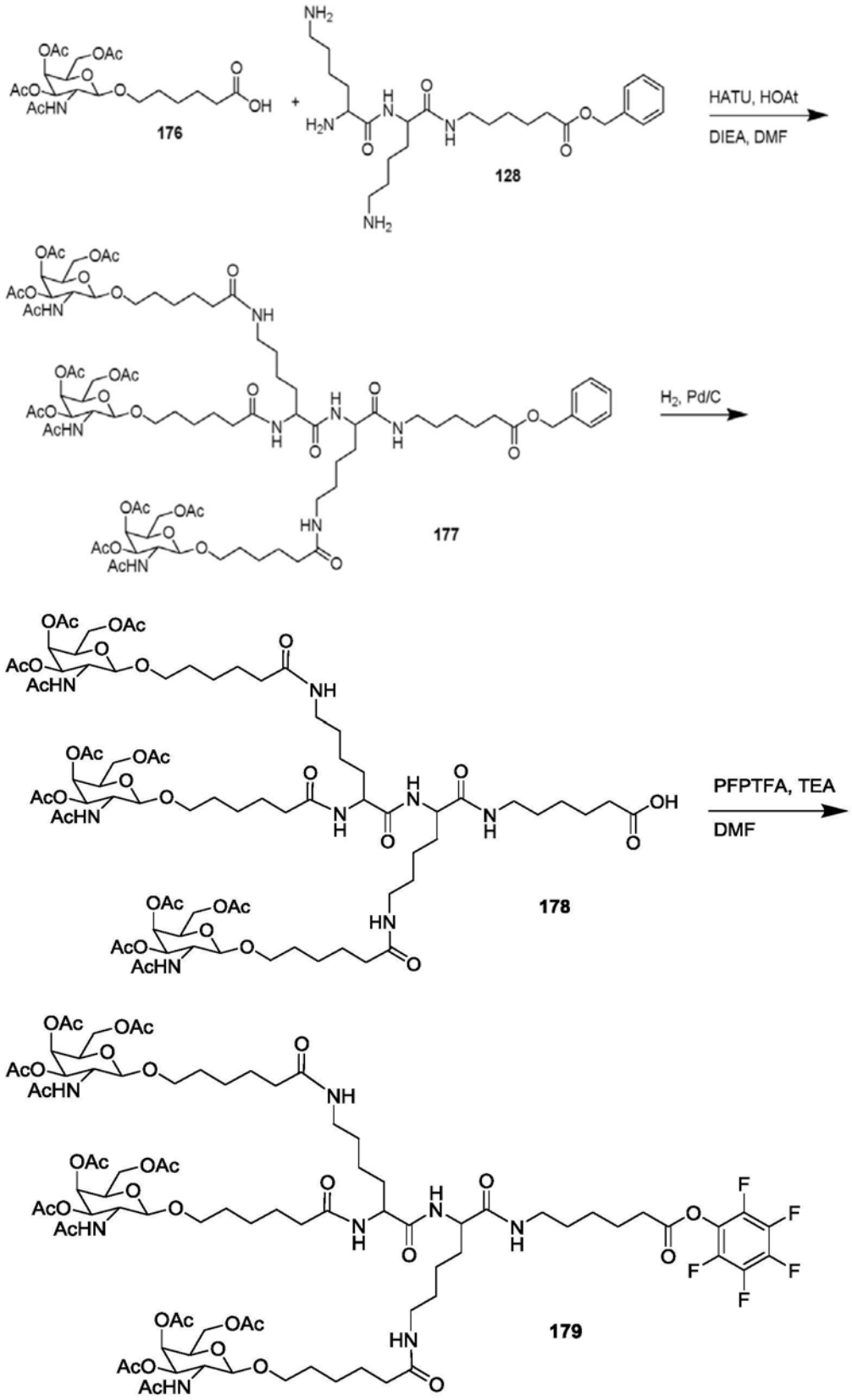
[4729] 化合物169为商业上可获得的。通过向化合物171添加苯甲基(全氟苯基)戊二酸酯来制备化合物172。通过向DMF中的5-(苯甲氧基)-5-氧戊酸添加PFP-TFA和DIEA来制备苯甲基(全氟苯基)戊二酸酯。使用实施例46中说明的一般工序由化合物174制备包含$GalNAc_3$-12缀合物基团的低聚化合物175。缀合物基团$GalNAc_3$-12的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-12_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某一实施方案中,可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。$GalNAc_3$-12($GalNAc_3$-12_a-CM-)的结构在以下示出:

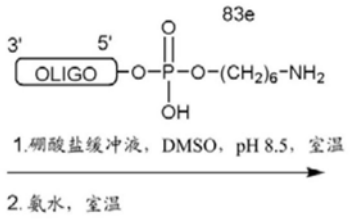
[4730]



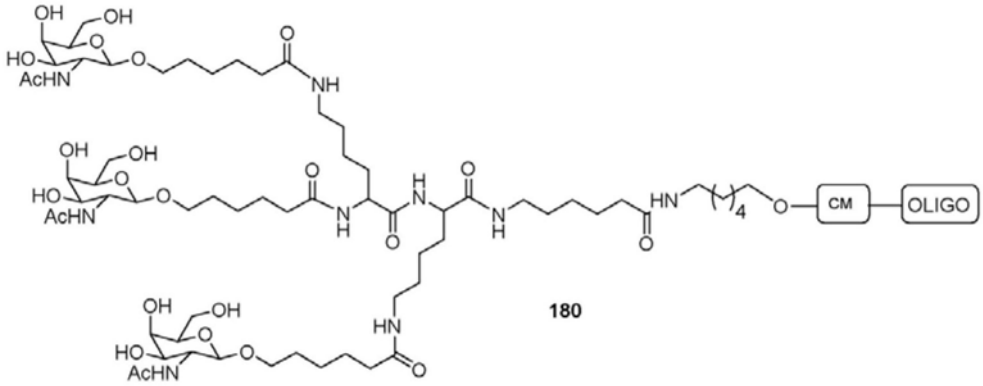
[4731] 实施例62:包含$GalNAc_3$-13的低聚化合物180的制备

[4732]



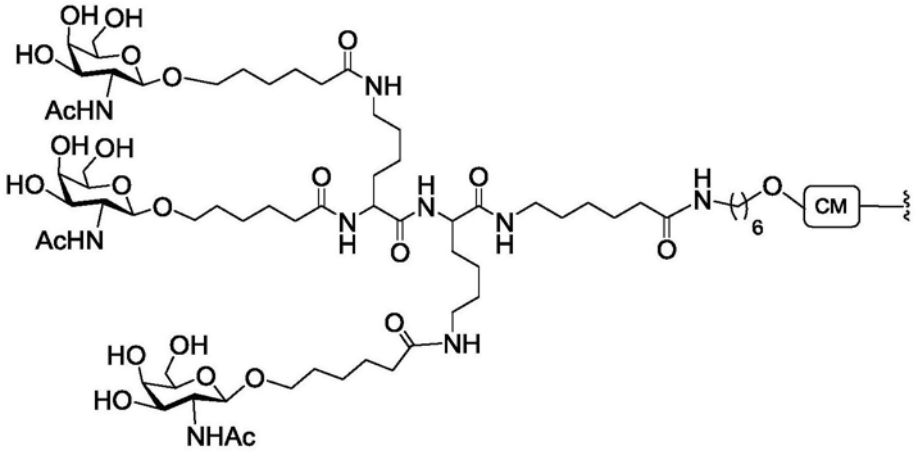


[4733]



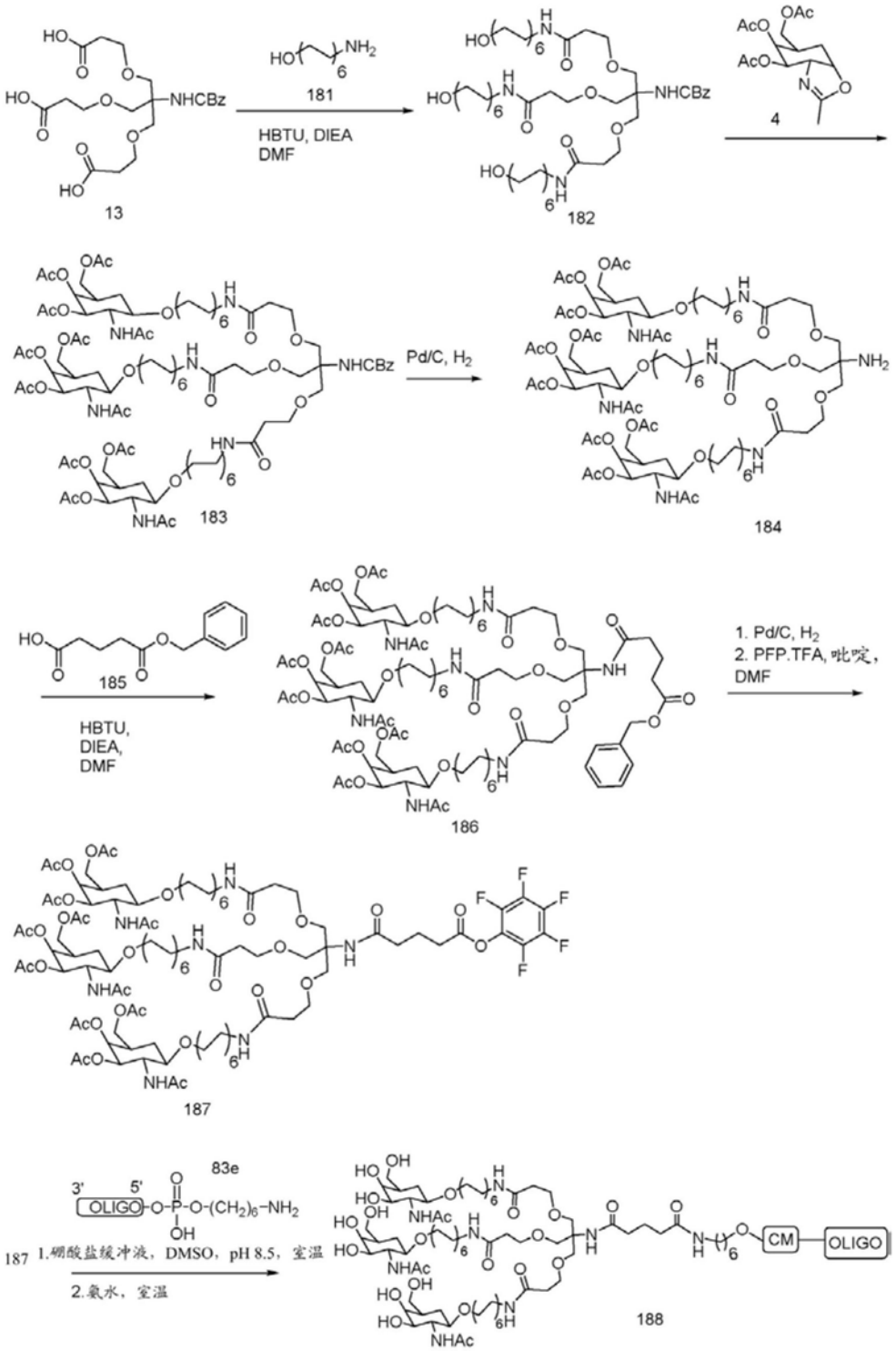
[4734] 使用实施例2中示出的一般工序制备化合物176。使用实施例49中说明的一般工序由化合物177制备包含$GalNAc_3$-13缀合物基团的低聚化合物180。缀合物基团$GalNAc_3$-13的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-13_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某一实施方案中，可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。$GalNAc_3$-13($GalNAc_3$-13_a-CM-)的结构在以下示出：

[4735]

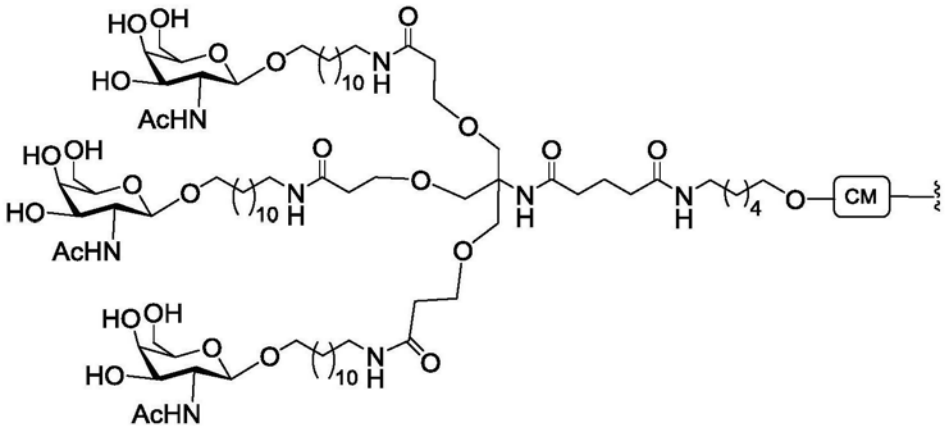


[4736] 实施例63：包含$GalNAc_3$-14的低聚化合物188的制备

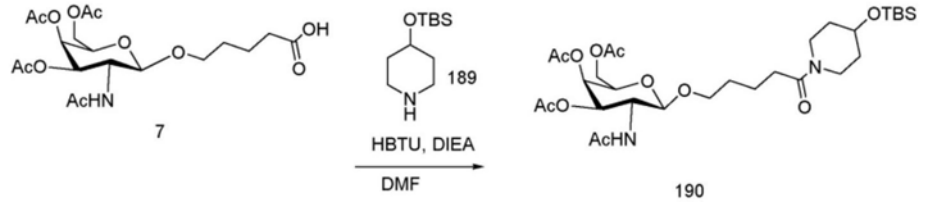
[4737]

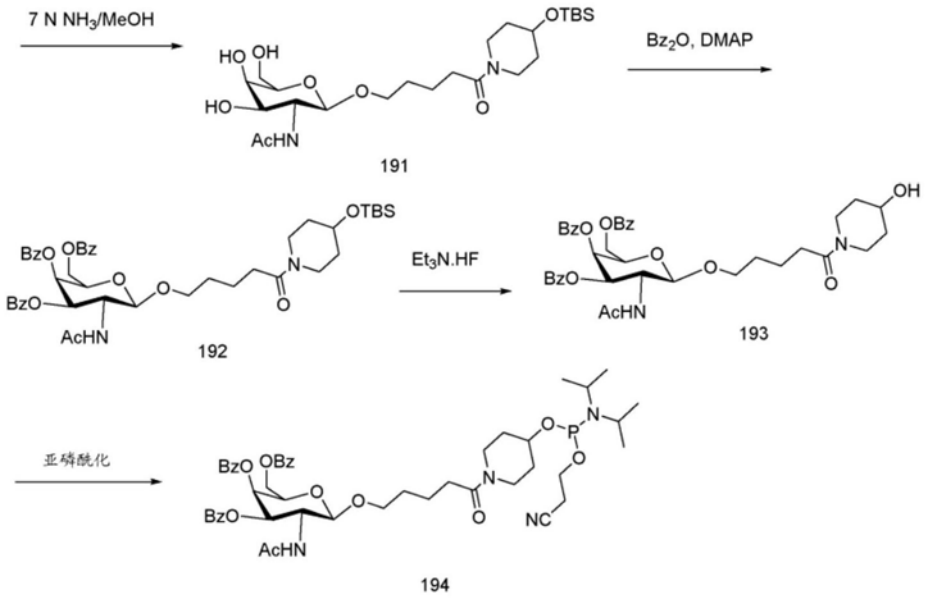


[4738] 化合物181和185为商业上可获得的。使用实施例46中说明的一般工序由化合物187制备包含$GalNAc_3$-14缀合物基团的低聚化合物188。缀合物基团$GalNAc_3$-14的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-14_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中，可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。$GalNAc_3$-14($GalNAc_3$-14_a-CM-)的结构在以下示出：

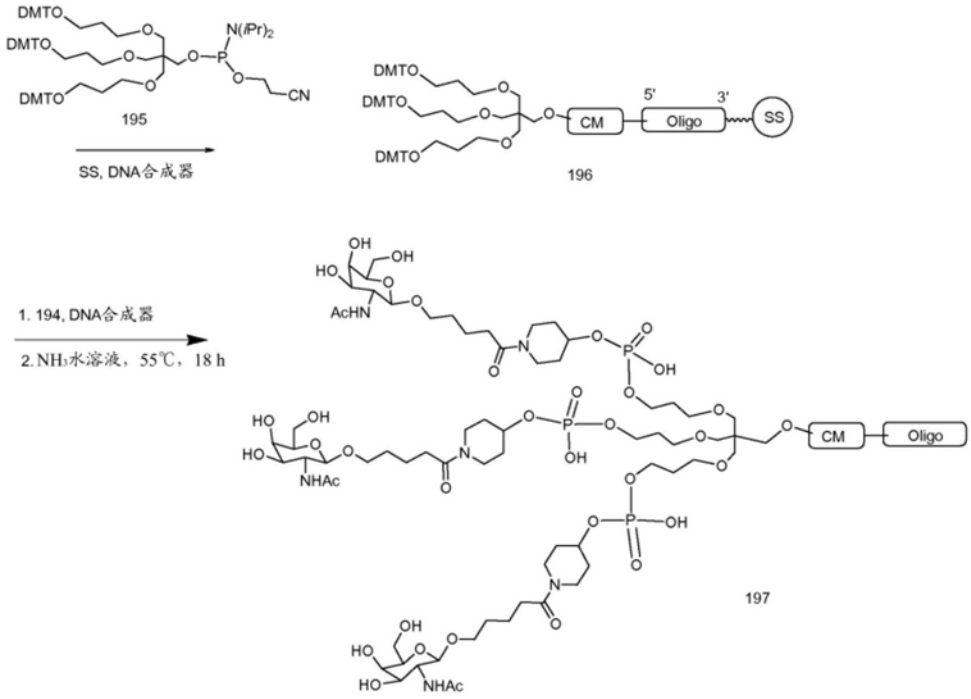
[4739] 

[4740] 实施例64:包含$GalNAc_3$-15的低聚化合物197的制备



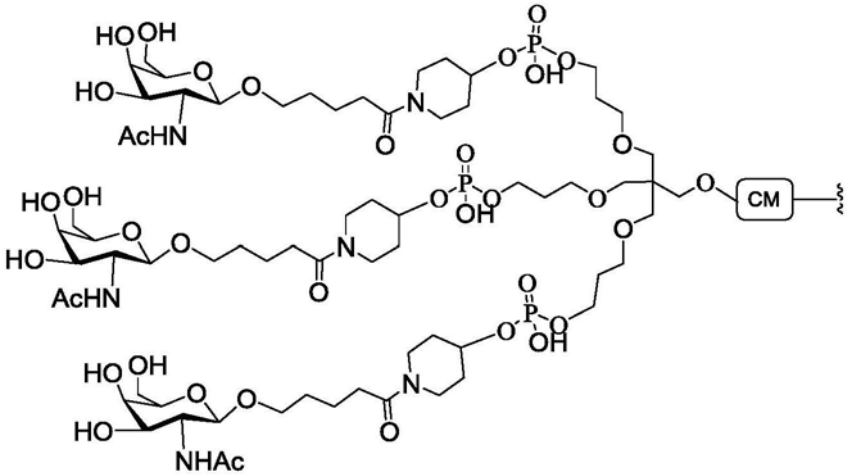
[4741] 

[4742]



[4743] 化合物189为商业上可获得的。使用实施例31中示出的一般工序制备化合物195。使用标准寡核苷酸合成工序由化合物194和195制备包含$GalNAc_3$-15缀合物基团的低聚化合物197。缀合物基团$GalNAc_3$-15的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-15_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中，可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。$GalNAc_3$-15($GalNAc_3$-15_a-CM-)的结构在以下示出：

[4744]



[4745] 实施例65：靶向SRB-1的包含5'-缀合物基团的寡核苷酸(比较$GalNAc_3$-3、12、13、14和15)的体内剂量依赖性研究

[4746] 在剂量依赖性研究中测试以下列出的寡核苷酸对小鼠中的SRB-1的反义抑制。包括未缀合的ISIS 353382作为标准物。$GalNAc_3$缀合物基团中的每一个均通过磷酸二酯连接的2'-脱氧腺苷核苷(可裂解部分)连接在相应寡核苷酸的5'末端处。

[4747] 表54

[4748] 靶向SRB-1的修饰ASO

[4749]

ISIS No.	序列(5'至3')	缀合物	SEQ ID No.
353382	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	无	108
661161	**$GalNAc_3$-3_a-$_o$'A_{do}**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-3	109
671144	**$GalNAc_3$-12_a-$_o$'A_{do}**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-12	109
670061	**$GalNAc_3$-13_a-$_o$'A_{do}**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-13	109
671261	**$GalNAc_3$-14_a-$_o$'A_{do}**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-14	109
671262	**$GalNAc_3$-15_a-$_o$'A_{do}**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-15	109

[4750] 大写字母指示每个核苷的核碱基并且^{m}C指示5-甲基胞嘧啶。下标:“e”指示2'-MOE修饰核苷;“d”指示β-D-2'-脱氧核糖核苷;“s”指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);“o”指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且“o'”指示-O-P(=O)(OH)-。缀合物基团以粗体表示。

[4751] $GalNAc_3$-3_a的结构先前在实施例39中示出。$GalNAc_3$-12a的结构先前在实施例61中示出。$GalNAc_3$-13a的结构先前在实施例62中示出。$GalNAc_3$-14a的结构先前在实施例63中示出。$GalNAc_3$-15a的结构先前在实施例64中示出。

[4752] 处理

[4753] 在以下示出的剂量下用ISIS 353382、661161、671144、670061、671261、671262或用盐水皮下注射六至八周龄C57bl6小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)一次或两次。给药两次的小鼠在第一次剂量之后三天接受第二次剂量。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后72小时将小鼠处死,以使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定肝脏SRB-1mRNA水平。以下结果以归一化为盐水对照的每个处理组的SRB-1mRNA水平的平均百分比呈现。

[4754] 如表55中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低SRB-1mRNA水平。在接受单一剂量的动物与接受两次剂量的动物之间没有观察到靶敲除的显著差异(参见ISIS 353382剂量30mg/kg和2x 15mg/kg;以及ISIS 661161剂量5mg/kg和2x 2.5mg/kg)。包含磷酸二酯连接的$GalNAc_3$-3、12、13、14和15缀合物的反义寡核苷酸与未缀合的反义寡核苷酸(ISIS 335382)相比显示出效力的大致改进。

[4755] 表55

[4756] SRB-1mRNA(%盐水)

[4757]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	SRB-1 mRNA (%盐水)	ED_{50} (mg/kg)	缀合物
盐水	不适用	100.0	不适用	不适用
353382	3	85.0	22.4	无
	10	69.2		
	30	34.2		
	2 x 15	36.0		
661161	0.5	87.4	2.2	$GalNAc_3$-3
	1.5	59.0		
	5	25.6		
	2 x 2.5	27.5		
	15	17.4		
671144	0.5	101.2	3.4	$GalNAc_3$-12
	1.5	76.1		
	5	32.0		
	15	17.6		
670061	0.5	94.8	2.1	$GalNAc_3$-13
	1.5	57.8		
	5	20.7		
	15	13.3		
671261	0.5	110.7	4.1	$GalNAc_3$-14
	1.5	81.9		
	5	39.8		
	15	14.1		
671262	0.5	109.4	9.8	$GalNAc_3$-15
	1.5	99.5		
	5	69.2		
	15	36.1		

[4758] 使用标准方案,相对于盐水注射的小鼠测量血清中的肝脏转氨酶水平,即丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。还评价了总胆红素和BUN。评价了体重变化,其中与盐水组相比没有显著差异(数据未示出)。ALT、AST、总胆红素和BUN值在以下表56中示出。

[4759] 表56

[4760]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	总胆红素 (mg/dL)	BUN (mg/dL)	缀合物
盐水	不适用	28	60	0.1	39	不适用
353382	3	30	77	0.2	36	无
	10	25	78	0.2	36	
	30	28	62	0.2	35	
	2 x 15	22	59	0.2	33	
661161	0.5	39	72	0.2	34	$GalNAc_3$-3
	1.5	26	50	0.2	33	
	5	41	80	0.2	32	
	2 x 2.5	24	72	0.2	28	
	15	32	69	0.2	36	
671144	0.5	25	39	0.2	34	$GalNAc_3$-12
	1.5	26	55	0.2	28	
	5	48	82	0.2	34	
	15	23	46	0.2	32	
670061	0.5	27	53	0.2	33	$GalNAc_3$-13
	1.5	24	45	0.2	35	
	5	23	58	0.1	34	
	15	24	72	0.1	31	
671261	0.5	69	99	0.1	33	$GalNAc_3$-14
	1.5	34	62	0.1	33	
	5	43	73	0.1	32	
	15	32	53	0.2	30	
671262	0.5	24	51	0.2	29	$GalNAc_3$-15
	1.5	32	62	0.1	31	
	5	30	76	0.2	32	
	15	31	64	0.1	32	

[4761] 实施例66:各种可裂解部分对通过包含5'-$GalNAc_3$聚簇的靶向SRB-1的寡核苷酸进行的体内反义抑制的影响

[4762] 在剂量依赖性研究中测试以下列出的寡核苷酸对小鼠中的SRB-1的反义抑制。$GalNAc_3$缀合物基团中的每一个均通过磷酸二酯连接的核苷(可裂解部分(CM))连接在相应寡核苷酸的5'末端处。

[4763] 表57

[4764] 靶向SRB-1的修饰ASO

[4765]

ISIS No.	序列(5'至3')	$GalNAc_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No.
661161	**$GalNAc_3$-3_a-$_o$'A_{do}**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-3a	A_d	109
670699	**$GalNAc_3$-3_a-$_o$'T_{do}**$G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-3a	T_d	116
670700	**$GalNAc_3$-3_a-$_o$'A_{eo}**$G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-3a	A_e	109
670701	**$GalNAc_3$-3_a-$_o$'T_{eo}**$G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-3a	T_e	116
671165	**$GalNAc_3$-13_a-$_o$'A_{do}**$G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-13a	A_d	109

[4766] 大写字母指示每个核苷的核碱基并且^{m}C指示5-甲基胞嘧啶。下标:“e”指示2’-MOE修饰核苷;“d”指示β-D-2’-脱氧核糖核苷;“s”指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);“o”指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且“o’”指示-O-P(=O)(OH)-。缀合物基团以粗体表示。

[4767] $GalNAc_3$-3_a的结构先前在实施例39中示出。$GalNAc_3$-13a的结构先前在实施例62中示出。

[4768] 处理

[4769] 在以下示出的剂量下用ISIS 661161、670699、670700、670701、671165或用盐水皮下注射六至八周龄C57bl6小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)一次。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后72小时将小鼠处死,以使用实时PCR和RIBOGREEN®RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定肝脏SRB-1mRNA水平。以下结果以归一化为盐水对照的每个处理组的SRB-1mRNA水平的平均百分比呈现。

[4770] 如表58中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低SRB-1mRNA水平。包含各种可裂解部分的反义寡核苷酸均显示出类似的效力。

[4771] 表58

[4772] SRB-1mRNA(%盐水)

[4773]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	SRB-1 mRNA (%盐水)	$GalNAc_3$ 聚簇	CM
盐水	不适用	100.0	不适用	不适用
661161	0.5	87.8	$GalNAc_3$-3a	A_d
	1.5	61.3		
	5	33.8		
	15	14.0		
670699	0.5	89.4	$GalNAc_3$-3a	T_d
	1.5	59.4		
	5	31.3		
	15	17.1		
670700	0.5	79.0	$GalNAc_3$-3a	A_e
	1.5	63.3		
	5	32.8		
	15	17.9		
670701	0.5	79.1	$GalNAc_3$-3a	T_e
	1.5	59.2		
	5	35.8		
	15	17.7		
671165	0.5	76.4	$GalNAc_3$-13a	A_d
	1.5	43.2		
	5	22.6		
	15	10.0		

[4774] 使用标准方案,相对于盐水注射的小鼠测量血清中的肝脏转氨酶水平,即丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。还评价了总胆红素和BUN。评价了体重变化,其中与盐水组相比没有显著差异(数据未示出)。ALT、AST、总胆红素和BUN值在以下表56中示出。

[4775] 表59

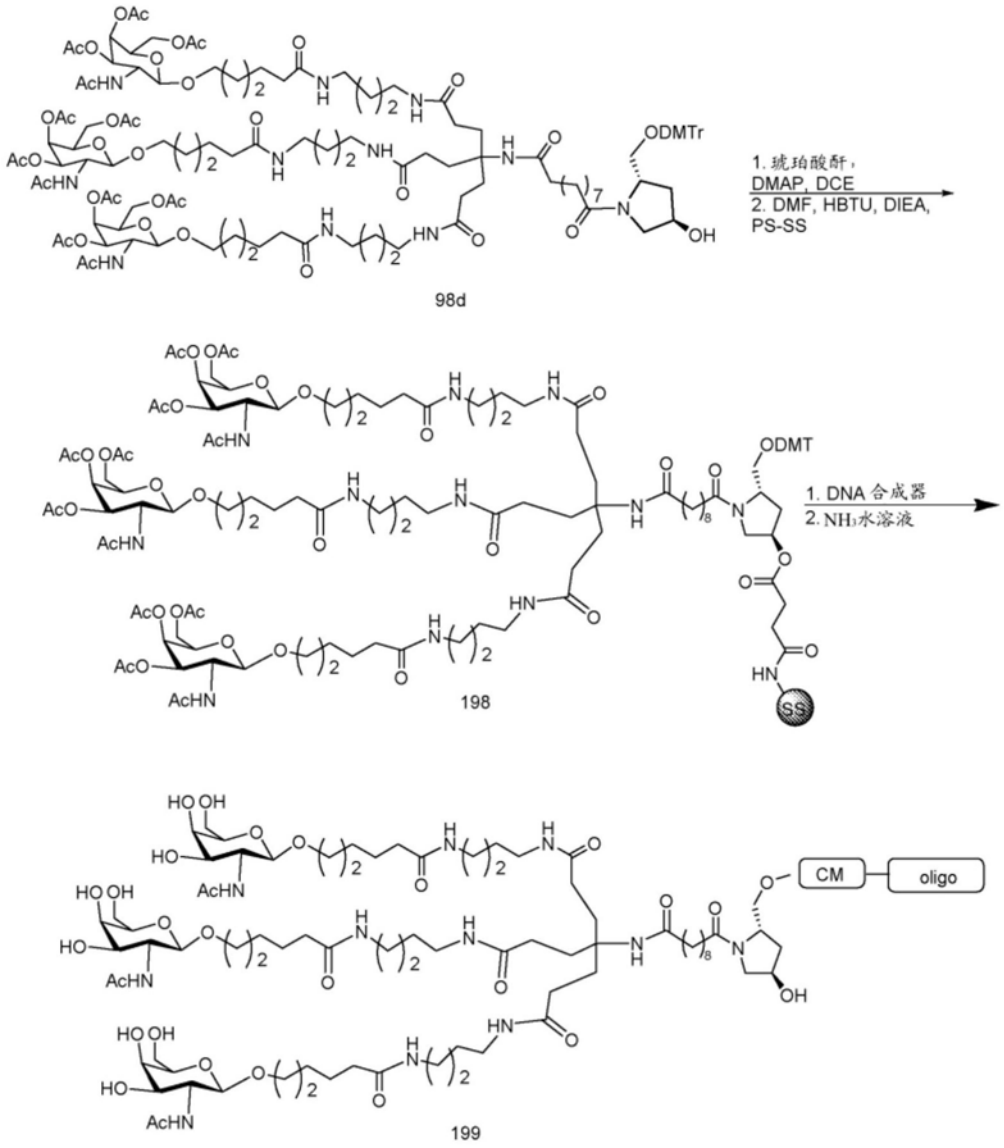
[4776]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	总胆红素 (mg/dL)	BUN (mg/dL)	$GalNAc_3$ 聚簇	CM
盐水	不适用	24	64	0.2	31	不适用	不适用
661161	0.5	25	64	0.2	31	$GalNAc_3$-3a	A_d
	1.5	24	50	0.2	32		
	5	26	55	0.2	28		
	15	27	52	0.2	31		
670699	0.5	42	83	0.2	31	$GalNAc_3$-3a	T_d
	1.5	33	58	0.2	32		
	5	26	70	0.2	29		
	15	25	67	0.2	29		
670700	0.5	40	74	0.2	27	$GalNAc_3$-3a	A_e
	1.5	23	62	0.2	27		
	5	24	49	0.2	29		
	15	25	87	0.1	25		

[4777]

670701	0.5	30	77	0.2	27	$GalNAc_3$-3a	T_e
	1.5	22	55	0.2	30		
	5	81	101	0.2	25		
	15	31	82	0.2	24		
671165	0.5	44	84	0.2	26	$GalNAc_3$-13a	A_d
	1.5	47	71	0.1	24		
	5	33	91	0.2	26		
	15	33	56	0.2	29		

[4778] 实施例67:包含$GalNAc_3$-16的低聚化合物199的制备



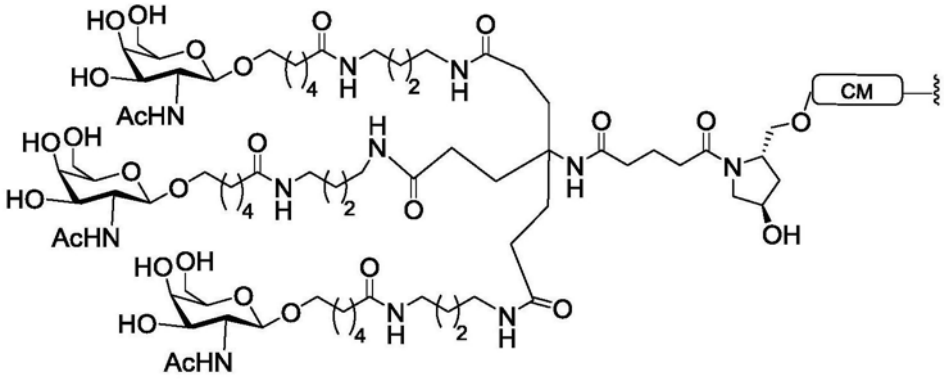
98d

198

199

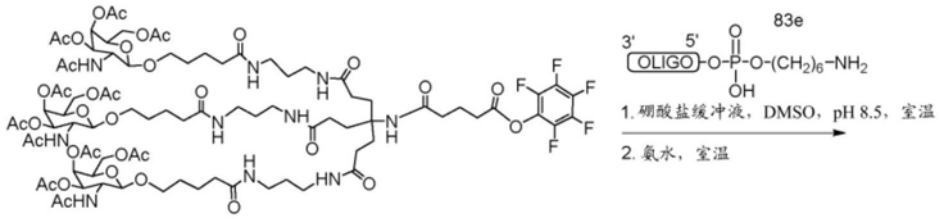
[4779]

[4780] 使用实施例7和9中说明的一般工序制备包含$GalNAc_3$-16缀合物基团的低聚化合物199。缀合物基团$GalNAc_3$-16的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-16_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中，可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。$GalNAc_3$-16($GalNAc_3$-16_a-CM-)的结构在以下示出：

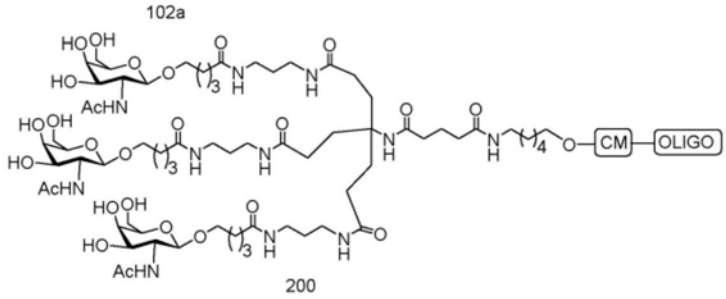


[4781]

[4782] 实施例68：包含$GalNAc_3$-17的低聚化合物200的制备

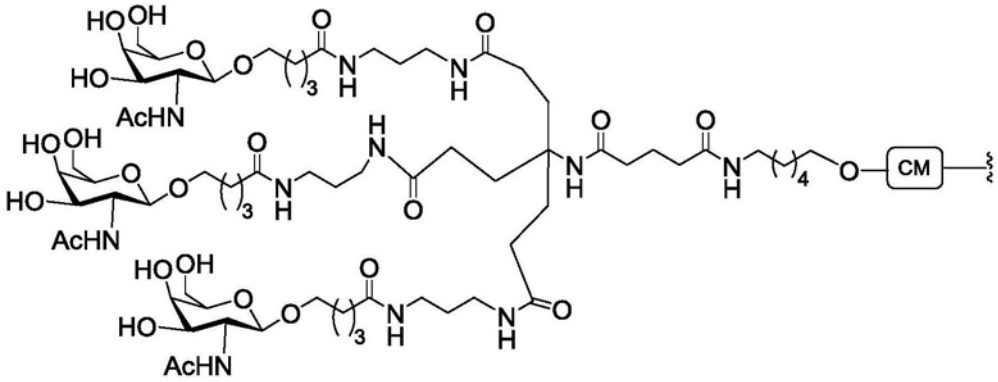


[4783]

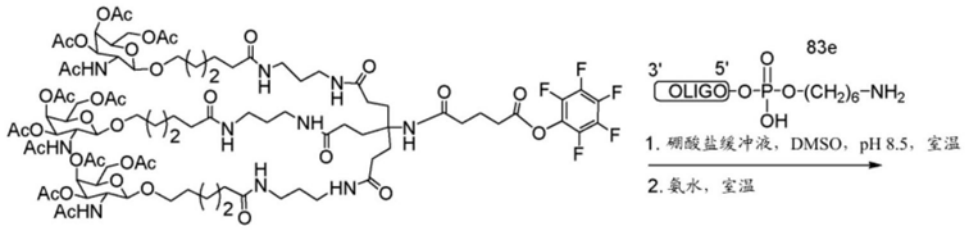


[4784] 使用实施例46中说明的一般工序制备包含$GalNAc_3$-17缀合物基团的低聚化合物200。缀合物基团$GalNAc_3$-17的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-17_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中，可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。$GalNAc_3$-17($GalNAc_3$-17_a-CM-)的结构在以下示出：

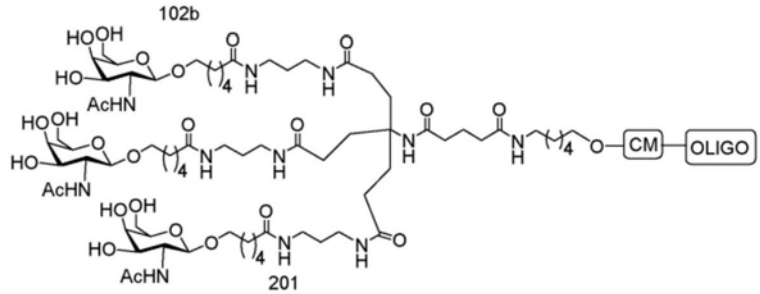
[4785]



[4786] 实施例69：包含$GalNAc_3$-18的低聚化合物201的制备

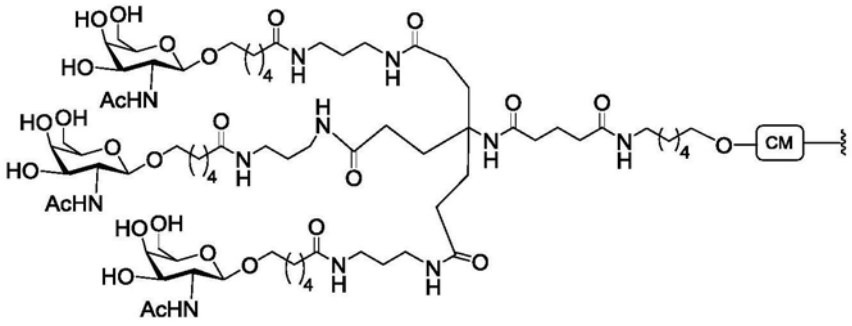


[4787]

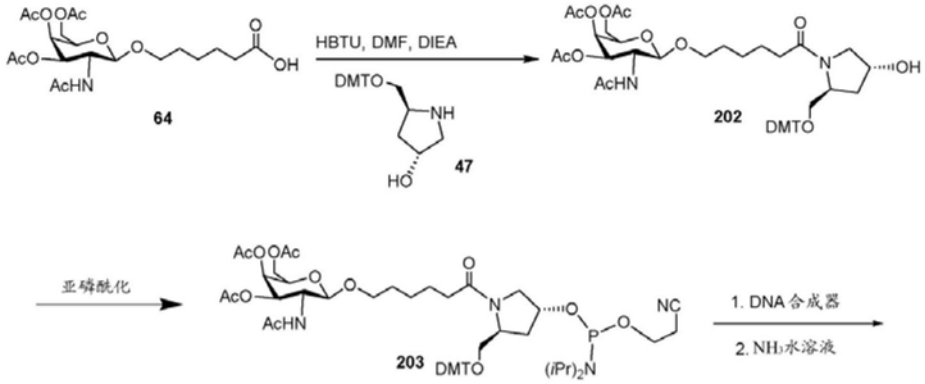


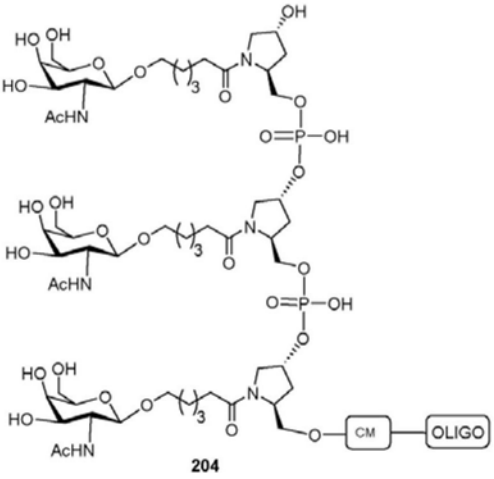
[4788] 使用实施例46中说明的一般工序制备包含$GalNAc_3$-18缀合物基团的低聚化合物201。缀合物基团$GalNAc_3$-18的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-18_a)可与任何可裂解部分组合以

提供各种缀合物基团。在某些实施方案中，可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。$GalNAc_3$-18($GalNAc_3$-18_a-CM-)的结构在以下示出：

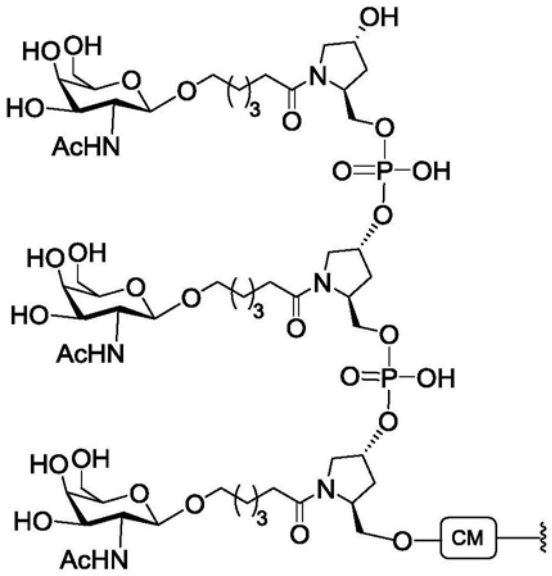
[4789] 

[4790] 实施例70：包含$GalNAc_3$-19的低聚化合物204的制备



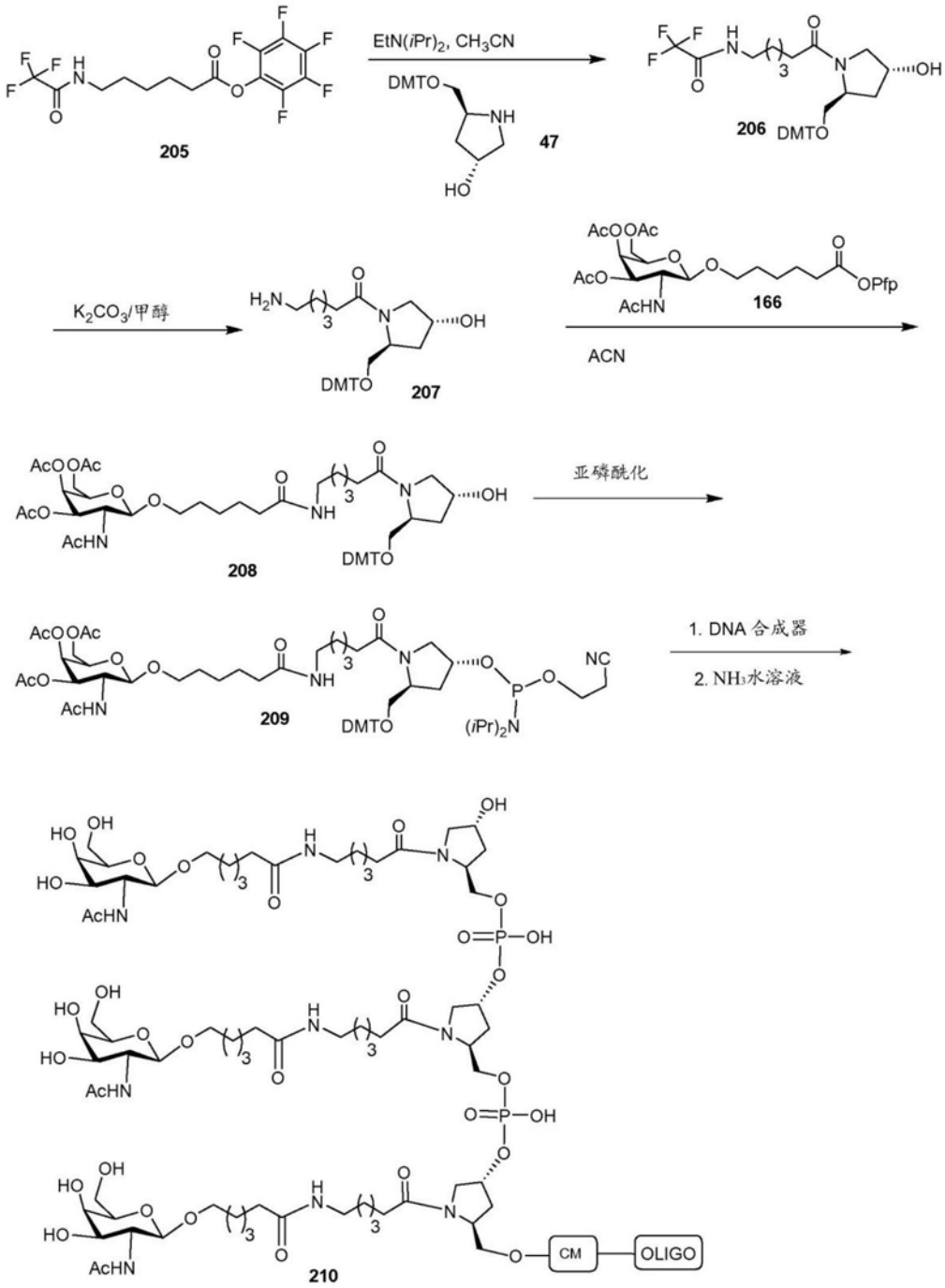
[4791] 

[4792] 使用实施例52中说明的一般工序由化合物64制备包含$GalNAc_3$-19缀合物基团的低聚化合物204。缀合物基团$GalNAc_3$-19的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-19_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中，可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。$GalNAc_3$-19($GalNAc_3$-19_a-CM-)的结构在以下示出：

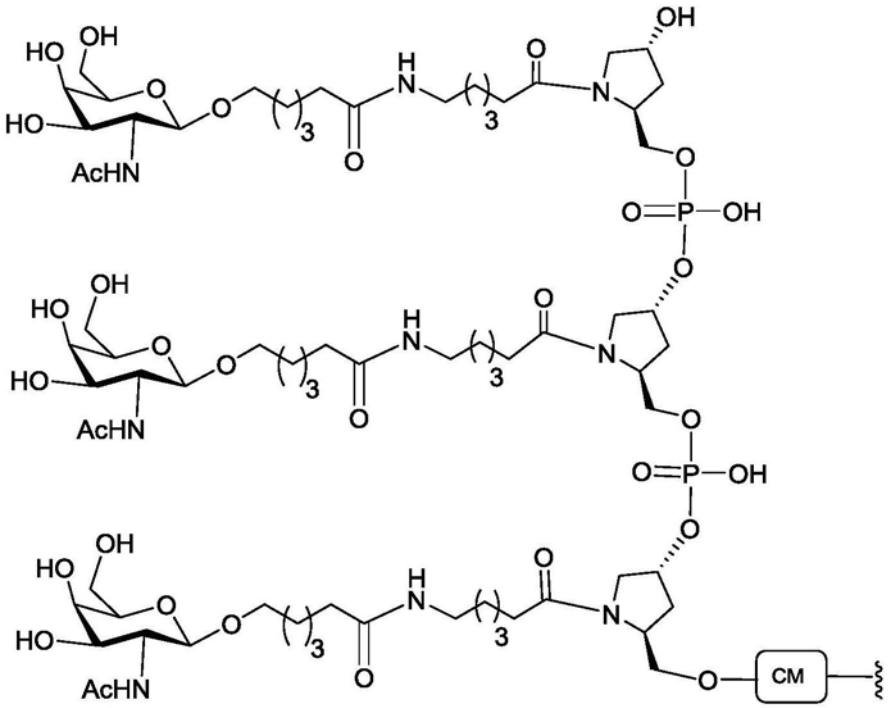
[4793] 

[4794] 实施例71:包含$GalNAc_3$-20的低聚化合物210的制备

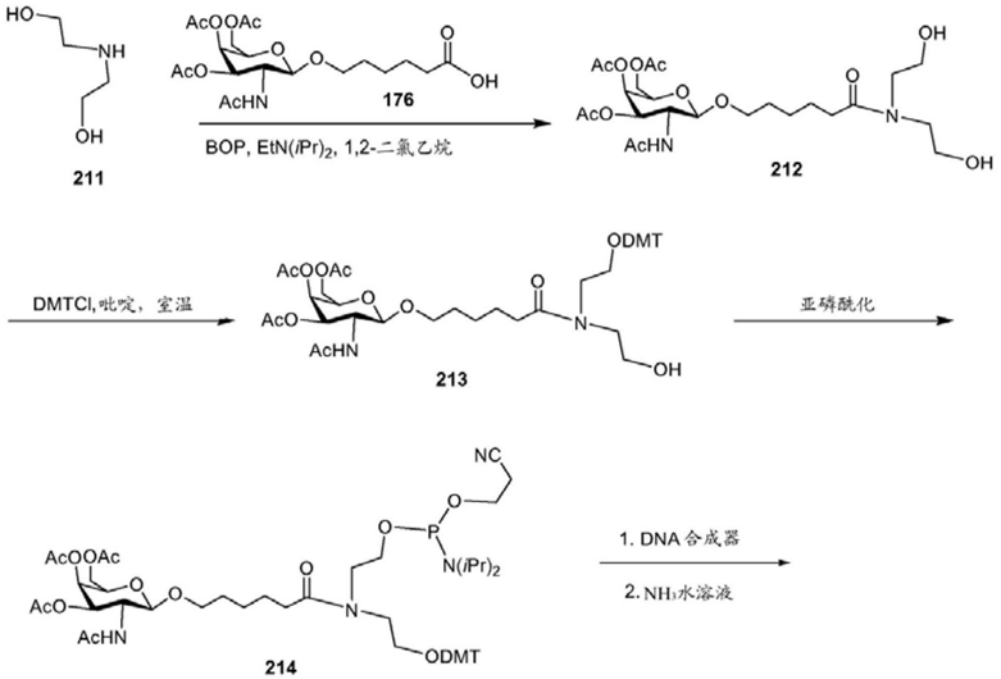
[4795]



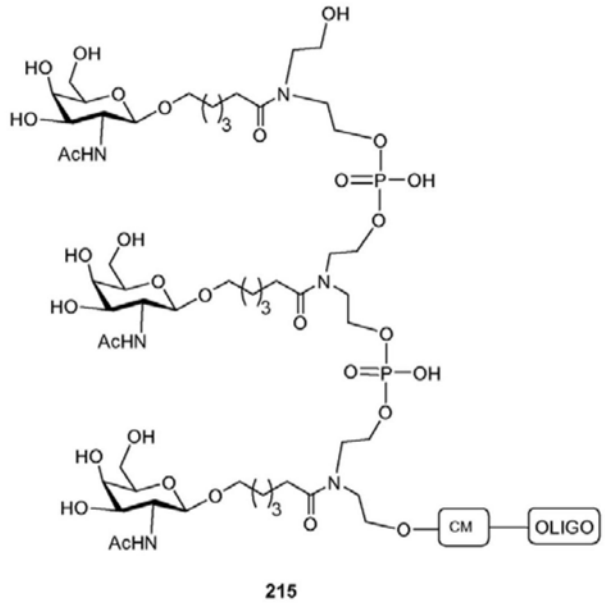
[4796] 通过将PFP-TFA和DIEA添加至乙腈中的6-(2,2,2-三氟乙酰氨基)己酸来制备化合物205,所述乙腈中的6-(2,2,2-三氟乙酰氨基)己酸通过将三氟甲磺酸酐添加至6-氨基己酸来制备。将反应混合物加热至80℃,然后降低至室温。使用实施例52中说明的一般工序由化合物208制备包含$GalNAc_3$-20缀合物基团的低聚化合物210。缀合物基团$GalNAc_3$-20的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-20_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中,可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。$GalNAc_3$-20($GalNAc_3$-20_a-CM-)的结构在以下示出:

[4797] 

[4798] 实施例72:包含$GalNAc_3$-21的低聚化合物215的制备

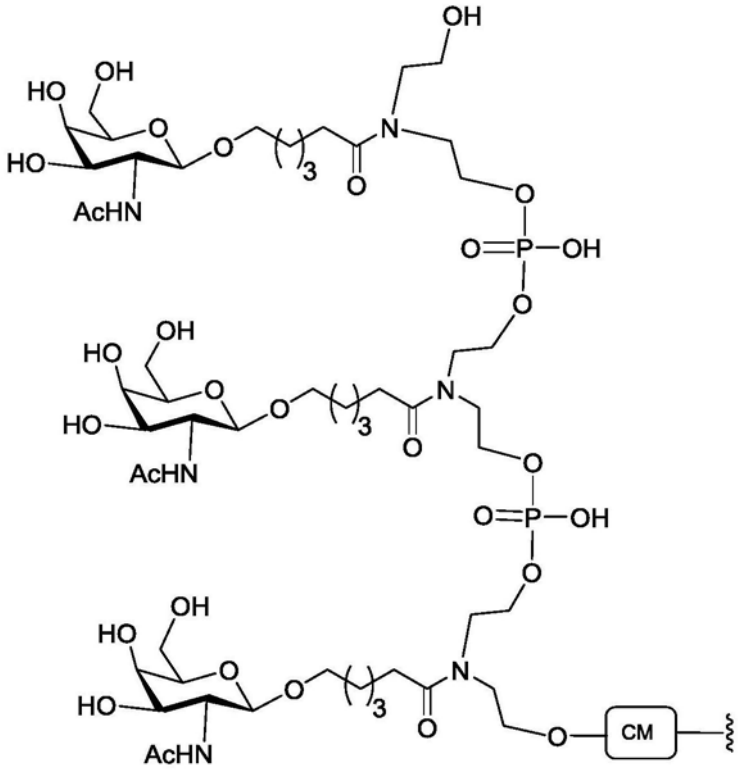


[4799]

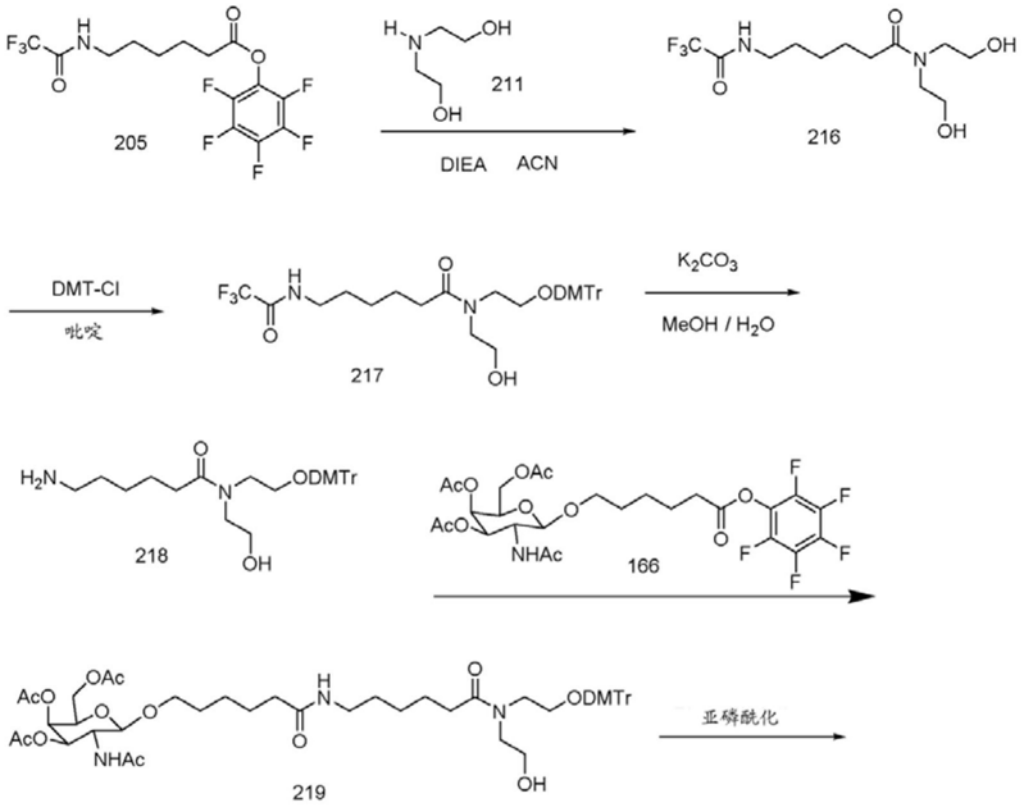


[4800] 化合物211为商业上可获得的。使用实施例52中说明的一般工序由化合物213制备包含$GalNAc_3$-21缀合物基团的低聚化合物215。缀合物基团$GalNAc_3$-21的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-21_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中，可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。$GalNAc_3$-21($GalNAc_3$-21_a-CM-)的结构在以下示出：

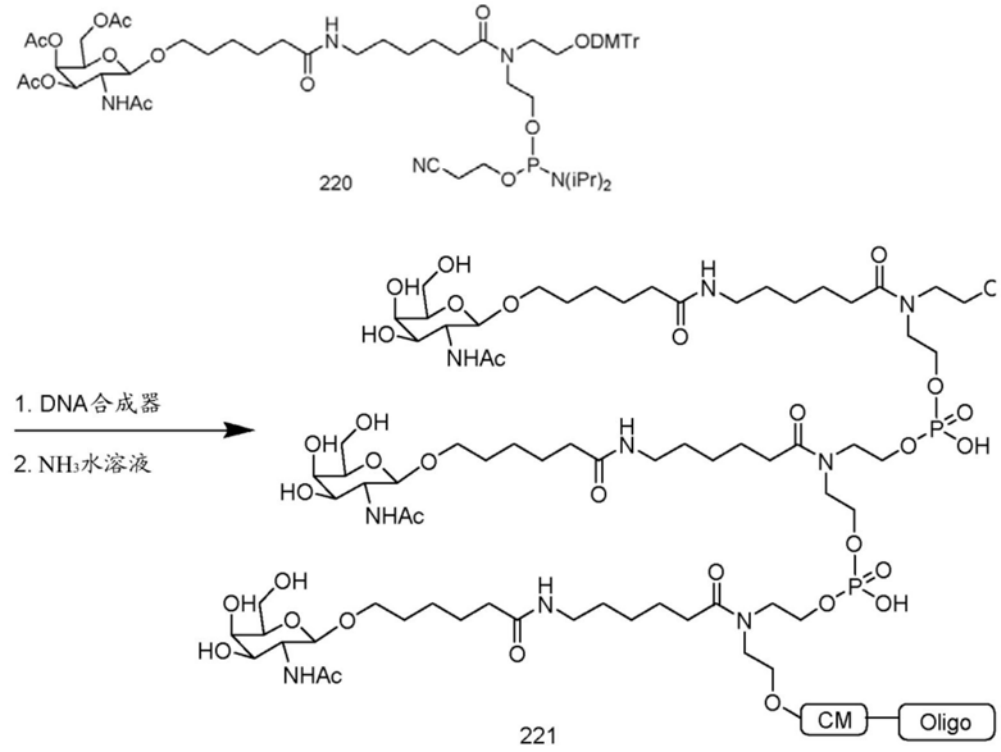
[4801]



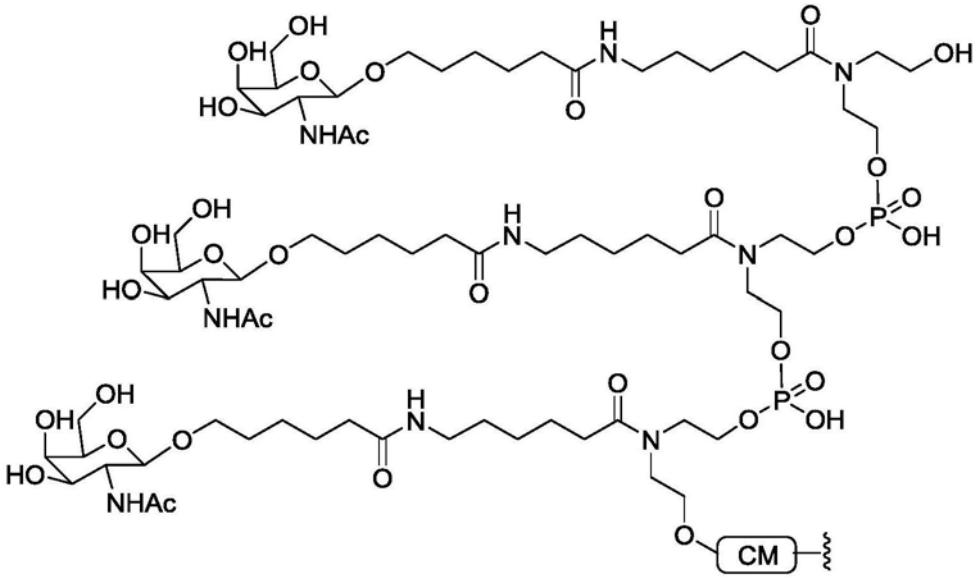
[4802] 实施例73:包含$GalNAc_3$-22的低聚化合物221的制备



[4803]



[4804] 使用二异丙基铵四唑由化合物219制备化合物220。使用实施例52中说明的一般工序由化合物220制备包含$GalNAc_3$-21缀合物基团的低聚化合物221。缀合物基团$GalNAc_3$-22的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-22_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中,可裂解部分为-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-。$GalNAc_3$-22($GalNAc_3$-22_a-CM-)的结构在以下示出:

[4805] 

[4806] 实施例74:各种可裂解部分对通过包含5'-GalNAc$_3$缀合物的靶向SRB-1的寡核苷酸进行的体内反义抑制的影响

[4807] 在剂量依赖性研究中测试以下列出的寡核苷酸对小鼠中的SRB-1的反义抑制。GalNAc$_3$缀合物基团中的每一个均连接在相应寡核苷酸的5'末端处。

[4808] 表60

[4809] 靶向SRB-1的修饰ASO

[4810]

ISIS No.	序列(5'至3')	GalNAc$_3$聚簇	CM	SEQ ID No.
353382	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	不适用	不适用	108
661161	**GalNAc$_3$-3$_{a-o}$,A$_{do}$**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	GalNAc$_3$-3a	A$_d$	109
666904	**GalNAc$_3$-3$_{a-o}$,**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	GalNAc$_3$-3a	PO	108
675441	**GalNAc$_3$-17$_{a-o}$,A$_{do}$**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	GalNAc$_3$-17a	A$_d$	109
675442	**GalNAc$_3$-18$_{a-o}$,A$_{do}$**$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	GalNAc$_3$-18a	A$_d$	109

[4811] 在所有表格中,大写字母指示每个核苷的核碱基并且^{m}C指示5-甲基胞嘧啶。下标:"e"指示2'-MOE修饰核苷;"d"指示β-D-2'-脱氧核糖核苷;"s"指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);"o"指示磷酸二酯核苷间键联(PO);并且"o'"指示-O-P(=O)(OH)-。缀合物基团以粗体表示。

[4812] GalNAc$_3$-3$_a$的结构先前在实施例39中示出。GalNAc$_3$-17a的结构先前在实施例68中示出,并且GalNAc$_3$-18a的结构在实施例69中示出。

[4813] 处理

[4814] 在以下示出的剂量下用列于表60中的寡核苷酸或用盐水皮下注射六至八周龄C57BL/6小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)一次。每个处理组由4只动物组成。在

最后施用之后72小时将小鼠处死以使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定SRB-1mRNA水平。以下结果以归一化为盐水对照的每个处理组的SRB-1mRNA水平的平均百分比呈现。

[4815] 如表61中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低SRB-1mRNA水平。包含GalNAc缀合物的反义寡核苷酸显示出类似的效力并且比缺乏GalNAc缀合物的母体寡核苷酸显著更有效。

[4816] 表61

[4817] SRB-1mRNA(%盐水)

[4818]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	SRB-1 mRNA (% 盐水)	$GalNAc_3$ 聚簇	CM
盐水	不适用	100.0	不适用	不适用
353382	3	79.38	不适用	不适用
	10	68.67		
	30	40.70		
661161	0.5	79.18	$GalNAc_3$-3a	A_d
	1.5	75.96		
	5	30.53		
	15	12.52		
666904	0.5	91.30	$GalNAc_3$-3a	PO
	1.5	57.88		
	5	21.22		
	15	16.49		
675441	0.5	76.71	$GalNAc_3$-17a	A_d
	1.5	63.63		
	5	29.57		
	15	13.49		
675442	0.5	95.03	$GalNAc_3$-18a	A_d
	1.5	60.06		
	5	31.04		
	15	19.40		

[4819] 使用标准方案,相对于盐水注射的小鼠测量血清中的肝脏转氨酶水平,即丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。还评价了总胆红素和BUN。评价了体重变化,其中与盐水组相比没有显著变化(数据未示出)。ALT、AST、总胆红素和BUN值在以下表62中示出。

[4820] 表62

[4821]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	总胆红素 (mg/dL)	BUN (mg/dL)	$GalNAc_3$ 聚簇	CM
盐水	不适用	26	59	0.16	42	不适用	不适用
353382	3	23	58	0.18	39	不适用	不适用
	10	28	58	0.16	43		
	30	20	48	0.12	34		
661161	0.5	30	47	0.13	35	$GalNAc_3$-3a	A_d
	1.5	23	53	0.14	37		
	5	26	48	0.15	39		
	15	32	57	0.15	42		
666904	0.5	24	73	0.13	36	$GalNAc_3$-3a	PO
	1.5	21	48	0.12	32		
	5	19	49	0.14	33		
	15	20	52	0.15	26		
675441	0.5	42	148	0.21	36	$GalNAc_3$-17a	A_d
	1.5	60	95	0.16	34		
	5	27	75	0.14	37		
	15	24	61	0.14	36		
675442	0.5	26	65	0.15	37	$GalNAc_3$-18a	A_d
	1.5	25	64	0.15	43		
	5	27	69	0.15	37		
	15	30	84	0.14	37		

[4822] 实施例75:包含5'-缀合物基团的寡核苷酸的药物代谢动力学分析

[4823] 使用根据实施例65、66和74中描述的处理工序所获得的肝脏样品来评价以上表54、57和60中的ASO的PK。使用标准方案切碎并提取肝脏样品并且与内标物一起通过IP-HPLC-MS进行分析。通过对适当的UV峰进行积分来测量所有代谢物的组合的组织水平(μg/g),并且使用适当的萃取离子色谱图(EIC)测量缺少缀合物的全长ASO("母体",在这种情况下为Isis No.353382)的组织水平。

[4824] 表63

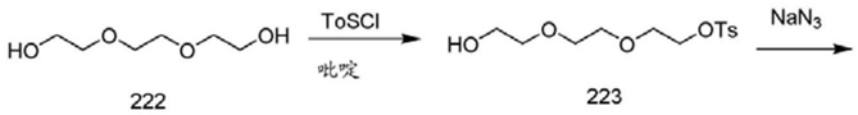
[4825] 肝脏中的PK分析

[4826]

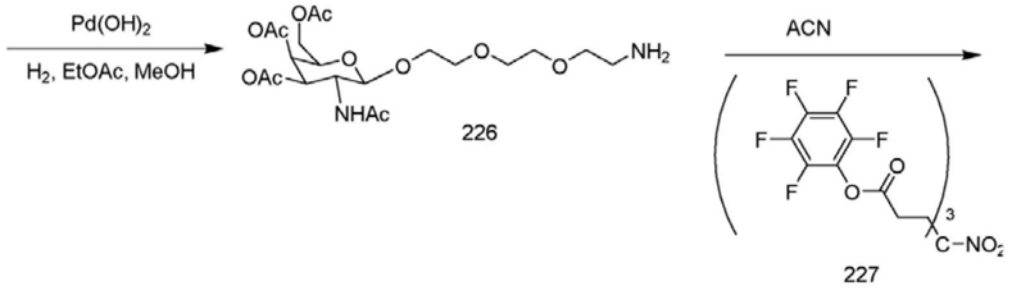
ISIS No.	剂量 (mg/kg)	通过UV测量的总组织水平(μg/g)	通过EIC测量的母体ASO组织水平(μg/g)	$GalNAc_3$ 聚簇	CM
353382	3	8.9	8.6	不适用	不适用
	10	22.4	21.0		
	30	54.2	44.2		
661161	5	32.4	20.7	$GalNAc_3$-3a	A_d
	15	63.2	44.1		
671144	5	20.5	19.2	$GalNAc_3$-12a	A_d
	15	48.6	41.5		
670061	5	31.6	28.0	$GalNAc_3$-13a	A_d
	15	67.6	55.5		
671261	5	19.8	16.8	$GalNAc_3$-14a	A_d
	15	64.7	49.1		
671262	5	18.5	7.4	$GalNAc_3$-15a	A_d
	15	52.3	24.2		
670699	5	16.4	10.4	$GalNAc_3$-3a	T_d
	15	31.5	22.5		
670700	5	19.3	10.9	$GalNAc_3$-3a	A_e
	15	38.1	20.0		
670701	5	21.8	8.8	$GalNAc_3$-3a	T_e
	15	35.2	16.1		
671165	5	27.1	26.5	$GalNAc_3$-13a	A_d
	15	48.3	44.3		
666904	5	30.8	24.0	$GalNAc_3$-3a	PO
	15	52.6	37.6		
675441	5	25.4	19.0	$GalNAc_3$-17a	A_d
	15	54.2	42.1		
675442	5	22.2	20.7	$GalNAc_3$-18a	A_d
	15	39.6	29.0		

[4827] 以上表63中的结果显示，在寡核苷酸施用之后72小时，尤其当考虑到具有与不具有$GalNAc_3$缀合物基团的寡核苷酸之间的给药差异时，包含$GalNAc_3$缀合物基团的寡核苷酸的肝脏组织水平比不包含$GalNAc_3$缀合物基团的母体寡核苷酸(ISIS 353382)更高。此外，至72小时，40％-98％的包含$GalNAc_3$缀合物基团的每个寡核苷酸代谢为母体化合物，表明$GalNAc_3$缀合物基团从寡核苷酸上裂解。

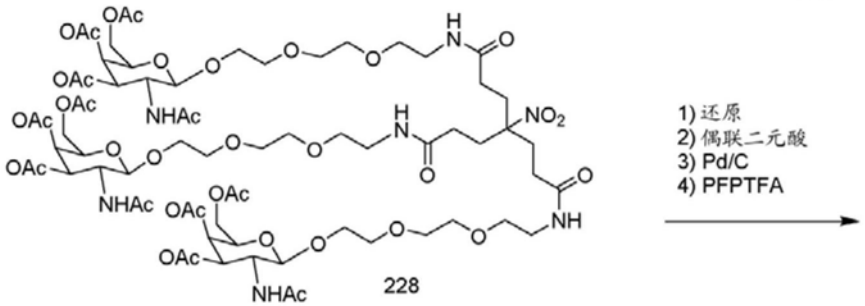
[4828] 实施例76：包含$GalNAc_3$-23的低聚化合物230的制备

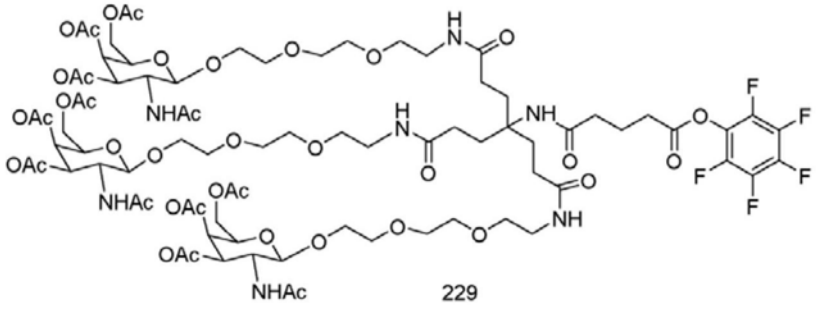

HO
OH
ToSCl
吡啶
222
HO
OTs
223
NaN3

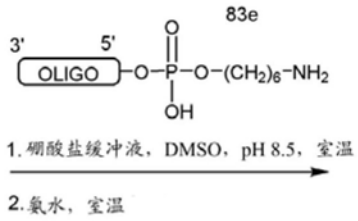

HO
N3
224
4, TMSOTf
OAc
NHAc
225


Pd(OH)2
H2, EtOAc, MeOH
NH2
226
ACN
F
O
3
C−NO2
227

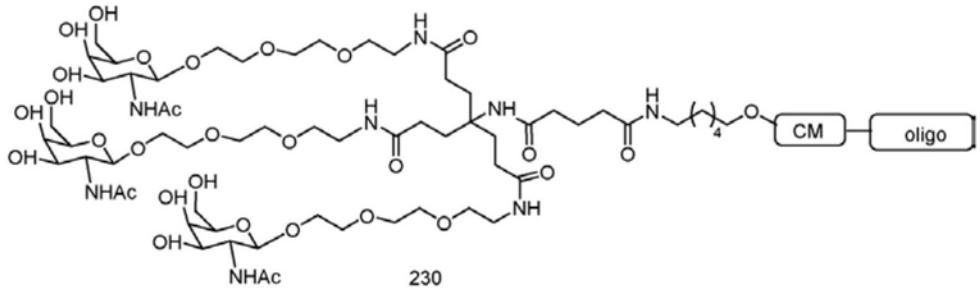
[4829]


NO2
228
1) 还原
2) 偶联二元酸
3) Pd/C
4) PFPTFA


NH
F
229



[4830]

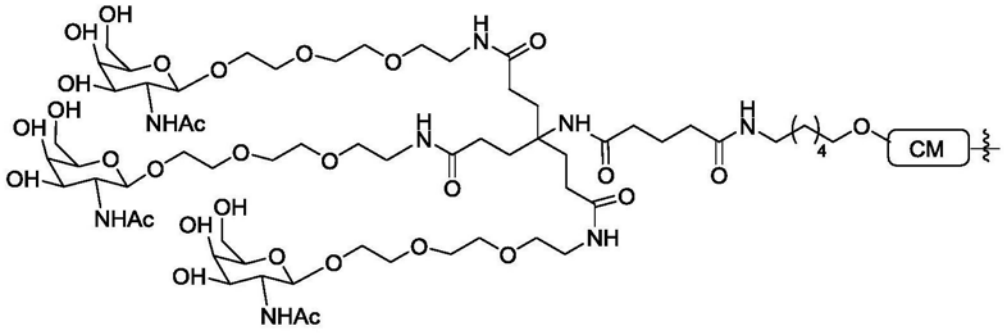


[4831] 化合物222为商业上可获得的。将44.48ml(0.33mol)的化合物222用吡啶(500mL)中的甲苯磺酰氯(25.39g,0.13mol)处理16小时。然后将反应物蒸发至油状物,溶解于EtOAc中并且用水、饱和$NaHCO_3$、盐水洗涤,并且通过Na_2SO_4干燥。将乙酸乙酯浓缩至干燥并且通过柱色谱法纯化,用EtOAc/己烷(1:1)洗脱,接着用10%的CH_2Cl_2中的甲醇洗脱,得到呈无色油状物的化合物223。LCMS和NMR与结构一致。在室温下将10g(32.86mmol)的1-甲苯磺酰基三甘醇(化合物223)用DMSO(100mL)中的叠氮化钠(10.68g,164.28mmol)处理17小时。然后将反应混合物倾倒在水上,并且用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤三次并且通过Na_2SO_4干燥。将有机层浓缩至干燥,得到5.3g的化合物224(92%)。LCMS和NMR与结构一致。在惰性气氛下用4A分子筛(5g)和二氯甲烷(100mL)中的TMSOTf(1.65ml,9.11mmol)处理1-叠氮基三甘醇(化合物224,5.53g,23.69mmol)和化合物4(6g,18.22mmol)。在14小时之后,过滤反应物以去除分子筛,并且将有机层用饱和$NaHCO_3$、水、盐水洗涤,并且通过Na_2SO_4干燥。将有机层浓缩至干燥并且通过柱色谱法纯化,用2%至4%梯度的二氯甲烷中的甲醇洗脱,得到化合物225。LCMS和NMR与结构一致。通过Pearlman氏催化剂在EtOAc/甲醇(4:1,250mL)中氢化化合物225(11.9g,23.59mmol)。在8小时之后,通过过滤去除催化剂并且去除溶剂至干燥,得到化合物226。LCMS和NMR与结构一致。

[4832] 为了生成化合物227,用五氟三氟乙酸酯(9.05ml,52.65mmol)逐滴处理硝基甲烷三丙酸(4.17g,15.04mmol)和Hunig氏碱(10.3ml,60.17mmol)在DMF(100mL)中的溶液。在30分钟之后,将反应物倾倒在冰水上并且用EtOAc萃取。将有机层用水、盐水洗涤,并且通过Na_2SO_4干燥。将有机层浓缩至干燥并且然后从庚烷中重结晶,得到呈白色固体的化合物227。LCMS和NMR与结构一致。将化合物227(1.5g,1.93mmol)和化合物226(3.7g,7.74mmol)在室温下在乙腈(15mL)中搅拌2小时。然后将反应物蒸发至干燥并且通过柱色谱法纯化,用2%至10%梯度的二氯甲烷中的甲醇洗脱,得到化合物228。LCMS和NMR与结构一致。在氢气气氛中,用乙醇(100mL)中的雷尼镍(约2g湿润)处理化合物228(1.7g,1.02mmol)。在12小时之后,通过过滤去除催化剂并且将有机层蒸发至固体,所述固体直接用于下一步。LCMS和NMR与结构一致。用DMF(5mL)中的苯甲基戊二酸(0.18g,0.8mmol)、HBTU(0.3g,0.8mmol)和DIEA(273.7μl,1.6mmol)处理此固体(0.87g,0.53mmol)。在16小时之后,在减压下在65℃下去除DMF至油状物,并且将油状物溶解于二氯甲烷。将有机层用饱和$NaHCO_3$、盐水洗涤,并且通过

Na_2SO_4干燥。在有机层蒸发之后，通过柱色谱法纯化化合物并且用2％至20％梯度的二氯甲烷中的甲醇洗脱，得到偶联的产物。LCMS和NMR与结构一致。将苯甲酯在氢气气氛下用Pearlman氏催化剂去保护，持续1小时。然后通过过滤去除催化剂并且去除溶剂至干燥，得到酸。LCMS和NMR与结构一致。将酸(486mg，0.27mmol)溶解于干燥DMF(3mL)中。添加吡啶(53.61μl，0.66mmol)并且用氩气吹扫反应物。将五氟三氟乙酸酯(46.39μl，0.4mmol)缓慢添加至反应混合物中。反应物的颜色从浅黄色变为酒红色，并且放出轻烟，所述轻烟用氩气流吹走。使反应物在室温下搅拌一小时(通过LCMS证实反应完全)。在减压下(旋转蒸发)在70℃下去除溶剂。将残余物用DCM稀释并且用1N $NaHSO_4$、盐水、饱和碳酸氢钠洗涤并再次用盐水洗涤。将有机物通过Na_2SO_4干燥、过滤并且浓缩至干燥，得到225mg的呈易碎黄色泡沫的化合物229。LCMS和NMR与结构一致。

[4833] 使用实施例46中说明的一般工序由化合物229制备包含$GalNAc_3$-23缀合物基团的低聚化合物230。$GalNAc_3$-23缀合物基团的$GalNAc_3$聚簇部分($GalNAc_3$-23_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。$GalNAc_3$-23($GalNAc_3$-23_a-CM)的结构在以下示出：

[4834] 

[4835] 实施例77：通过包含$GalNAc_3$缀合物的靶向SRB-1的寡核苷酸进行的体内反义抑制

[4836] 在剂量依赖性研究中测试以下列出的寡核苷酸对小鼠中的SRB-1的反义抑制。

[4837] 表64

[4838] 靶向SRB-1的修饰ASO

[4839]

ISIS No.	序列(5'至3')	GalNAc$_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No.
661161	**GalNAc$_3$-3$_{a-o}$,A$_{do}$**G$_{es}$^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$A$_{ds}$G$_{ds}$T$_{ds}$^{m}C$_{ds}$A$_{ds}$T$_{ds}$ G$_{ds}$A$_{ds}$^{m}C$_{ds}$T$_{ds}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{e}$	GalNAc$_3$-3a	A$_d$	109
666904	**GalNAc$_3$-3$_{a-o}$,**G$_{es}$^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$A$_{ds}$G$_{ds}$T$_{ds}$^{m}C$_{ds}$A$_{ds}$T$_{ds}$ G$_{ds}$A$_{ds}$^{m}C$_{ds}$T$_{ds}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{e}$	GalNAc$_3$-3a	PO	108
673502	**GalNAc$_3$-10$_{a-o}$,A$_{do}$**G$_{es}$^{m}C$_{eo}$T$_{eo}$T$_{eo}$^{m}C$_{eo}$A$_{ds}$G$_{ds}$T$_{ds}$^{m}C$_{ds}$A$_{ds}$T$_{ds}$ G$_{ds}$A$_{ds}$^{m}C$_{ds}$T$_{ds}$T$_{eo}$^{m}C$_{eo}$^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{e}$	GalNAc$_3$-10a	A$_d$	109
677844	**GalNAc$_3$-9$_{a-o}$,A$_{do}$**G$_{es}$^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$A$_{ds}$G$_{ds}$T$_{ds}$^{m}C$_{ds}$A$_{ds}$T$_{ds}$ G$_{ds}$A$_{ds}$^{m}C$_{ds}$T$_{ds}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{e}$	GalNAc$_3$-9a	A$_d$	109
677843	**GalNAc$_3$-23$_{a-o}$,A$_{do}$**G$_{es}$^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$A$_{ds}$G$_{ds}$T$_{ds}$^{m}C$_{ds}$A$_{ds}$T$_{ds}$ G$_{ds}$A$_{ds}$^{m}C$_{ds}$T$_{ds}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{e}$	GalNAc$_3$-23a	A$_d$	109
655861	G$_{es}$^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$A$_{ds}$G$_{ds}$T$_{ds}$^{m}C$_{ds}$A$_{ds}$T$_{ds}$G$_{ds}$A$_{ds}$^{m}C$_{ds}$T$_{ds}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$ ^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{eo}$**A$_{do}$-GalNAc$_3$-1$_a$**	GalNAc$_3$-1a	A$_d$	110
677841	G$_{es}$^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$A$_{ds}$G$_{ds}$T$_{ds}$^{m}C$_{ds}$A$_{ds}$T$_{ds}$G$_{ds}$A$_{ds}$^{m}C$_{ds}$T$_{ds}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$ ^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{eo}$**A$_{do}$-GalNAc$_3$-19$_a$**	GalNAc$_3$-19a	A$_d$	110
677842	G$_{es}$^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$A$_{ds}$G$_{ds}$T$_{ds}$^{m}C$_{ds}$A$_{ds}$T$_{ds}$G$_{ds}$A$_{ds}$^{m}C$_{ds}$T$_{ds}$T$_{es}$^{m}C$_{es}$ ^{m}C$_{es}$T$_{es}$T$_{eo}$**A$_{do}$-GalNAc$_3$-20$_a$**	GalNAc$_3$-20a	A$_d$	110

[4840] GalNAc$_3$-1$_a$的结构先前在实施例9中示出,GalNAc$_3$-3$_a$在实施例39中示出,GalNAc$_3$-9a在实施例52中示出,GalNAc$_3$-10a在实施例46中示出,GalNAc$_3$-19$_a$在实施例70中示出,GalNAc$_3$-20$_a$在实施例71中示出,并且GalNAc$_3$-23$_a$在实施例76中示出。

[4841] 处理

[4842] 在以下示出的剂量下用列于表64中的寡核苷酸或用盐水各自皮下注射六至八周龄C57BL/6小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)一次。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后72小时将小鼠处死以使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定SRB-1mRNA水平。以下结果以归一化为盐水对照的每个处理组的SRB-1mRNA水平的平均百分比呈现。

[4843] 如表65中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低SRB-1mRNA水平。

[4844] 表65

[4845] SRB-1mRNA(%盐水)

[4846]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	SRB-1 mRNA (% 盐水)	$GalNAc_3$ 聚簇	CM
盐水	不适用	100.0	不适用	不适用
661161	0.5	89.18	$GalNAc_3$-3a	A_d
	1.5	77.02		
	5	29.10		
	15	12.64		
666904	0.5	93.11	$GalNAc_3$-3a	PO
	1.5	55.85		
	5	21.29		
	15	13.43		
673502	0.5	77.75	$GalNAc_3$-10a	A_d
	1.5	41.05		
	5	19.27		
	15	14.41		
677844	0.5	87.65	$GalNAc_3$-9a	A_d
	1.5	93.04		
	5	40.77		
	15	16.95		
677843	0.5	102.28	$GalNAc_3$-23a	A_d
	1.5	70.51		
	5	30.68		
	15	13.26		
655861	0.5	79.72	$GalNAc_3$-1a	A_d
	1.5	55.48		
	5	26.99		
	15	17.58		
677841	0.5	67.43	$GalNAc_3$-19a	A_d
	1.5	45.13		
	5	27.02		
	15	12.41		
677842	0.5	64.13	$GalNAc_3$-20a	A_d
	1.5	53.56		
	5	20.47		
	15	10.23		

[4847] 使用标准方案,还测量了血清中的肝脏转氨酶水平,即丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。还评价了总胆红素和BUN。评价了体重变化,其中与盐水组相比没有显著变化(数据未示出)。ALT、AST、总胆红素和BUN值在以下表66中示出。

[4848] 表66

[4849]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	总胆红素 (mg/dL)	BUN (mg/dL)	$GalNAc_3$ 聚簇	CM
盐水	不适用	21	45	0.13	34	不适用	不适用
661161	0.5	28	51	0.14	39	$GalNAc_3$-3a	A_d
	1.5	23	42	0.13	39		
	5	22	59	0.13	37		
	15	21	56	0.15	35		
666904	0.5	24	56	0.14	37	$GalNAc_3$-3a	PO
	1.5	26	68	0.15	35		
	5	23	77	0.14	34		
	15	24	60	0.13	35		
673502	0.5	24	59	0.16	34	$GalNAc_3$-10a	A_d
	1.5	20	46	0.17	32		
	5	24	45	0.12	31		
	15	24	47	0.13	34		
677844	0.5	25	61	0.14	37	$GalNAc_3$-9a	A_d
	1.5	23	64	0.17	33		
	5	25	58	0.13	35		
	15	22	65	0.14	34		
677843	0.5	53	53	0.13	35	$GalNAc_3$-23a	A_d
	1.5	25	54	0.13	34		
	5	21	60	0.15	34		
	15	22	43	0.12	38		
655861	0.5	21	48	0.15	33	$GalNAc_3$-1a	A_d
	1.5	28	54	0.12	35		
	5	22	60	0.13	36		
	15	21	55	0.17	30		
677841	0.5	32	54	0.13	34	$GalNAc_3$-19a	A_d
	1.5	24	56	0.14	34		
	5	23	92	0.18	31		
	15	24	58	0.15	31		
677842	0.5	23	61	0.15	35	$GalNAc_3$-20a	A_d
	1.5	24	57	0.14	34		
	5	41	62	0.15	35		
	15	24	37	0.14	32		

[4850] 实施例78:通过包含$GalNAc_3$缀合物的靶向血管紧张素原的寡核苷酸进行的体内反义抑制

[4851] 在剂量依赖性研究中测试以下列出的寡核苷酸对血压正常的斯普拉道来大鼠中的血管紧张素原(AGT)的反义抑制。

[4852] 表67

[4853] 靶向AGT的修饰ASO

[4854]

ISIS No.	序列(5'至3')	$GalNAc_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No.
552668	$^{m}C_{es}A_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}G_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{es}G_{es}G_{es}A_{es}T_{e}$	不适用	不适用	117
669509	$^{m}C_{es}A_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}G_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{es}G_{es}G_{es}A_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	$GalNAc_3$-1_a	A_d	118

[4855] $GalNAc_3$-1_a的结构先前在实施例9中示出。

[4856] 处理

[4857] 在以下示出的剂量(总共三次剂量)下,每周一次用列于表67中的寡核苷酸或用PBS各自皮下注射六周龄雄性斯普拉道来大鼠。每个处理组由4只动物组成。在最后剂量之后72小时将大鼠处死。使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测量AGT肝脏mRNA水平。用1:20,000稀释的血浆使用总血管紧张素原ELISA(目录号JP27412,IBL International,Toronto,ON)来测量AGT血浆蛋白水平。以下结果以归一化为PBS对照的每个处理组的肝脏中AGT mRNA水平或血浆中AGT蛋白水平的平均百分比呈现。

[4858] 如表68中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低AGT肝脏mRNA和血浆蛋白水平,并且包含GalNAc缀合物的寡核苷酸比缺乏GalNAc缀合物的母体寡核苷酸显著更有效。

[4859] 表68

[4860] AGT肝脏mRNA和血浆蛋白水平

[4861]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	AGT肝脏 mRNA (% PBS)	AGT血浆 蛋白(% PBS)	$GalNAc_3$聚簇	CM
PBS	不适用	100	100	不适用	不适用
552668	3	95	122	不适用	不适用
	10	85	97		
	30	46	79		
	90	8	11		
669509	0.3	95	70	$GalNAc_3$-1a	A_d
	1	95	129		
	3	62	97		
	10	9	23		

[4862] 使用标准方案,在处死时还测量了血浆中的肝脏转氨酶水平(即丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST))和体重。结果在以下表69中示出。

[4863] 表69

[4864] 肝脏转氨酶水平和大鼠体重

[4865]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	体重 (%基线)	$GalNAc_3$ 聚簇	CM
PBS	不适用	51	81	186	不适用	不适用
552668	3	54	93	183	不适用	不适用
	10	51	93	194		
	30	59	99	182		
	90	56	78	170		
669509	0.3	53	90	190	$GalNAc_3$-1a	A_d
	1	51	93	192		
	3	48	85	189		
	10	56	95	189		

[4866] 实施例79:包含$GalNAc_3$缀合物的靶向APOC-III的寡核苷酸的体内作用持续时间

[4867] 在单一剂量研究中测试列于以下表70中的寡核苷酸在小鼠中的作用持续时间。

[4868] 表70

[4869] 靶向APOC-III的修饰ASO

[4870]

ISIS No.	序列(5'至3')	$GalNAc_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No.
304801	$A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{e}$	不适用	不适用	32
647535	$A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do'}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	$GalNAc_3$-1a	A_d	111
663083	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}3_a\text{-}_{o'}A_{do}}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-3a	A_d	119
674449	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}7_a\text{-}_{o'}A_{do}}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-7a	A_d	119
674450	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}10_a\text{-}_{o'}A_{do}}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-10a	A_d	119
674451	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}13_a\text{-}_{o'}A_{do}}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-13a	A_d	119

[4871] $GalNAc_3$-1_a的结构先前在实施例9中示出，$GalNAc_3$-3_a在实施例39中示出，$GalNAc_3$-7_a在实施例48中示出，$GalNAc_3$-10_a在实施例46中示出，并且$GalNAc_3$-13_a在实施例62中示出。

[4872] 处理

[4873] 用列于表70中的寡核苷酸或用PBS各自皮下注射表达人APOC-III的六至八周龄转基因小鼠一次。每个处理组由3只动物组成。在给药之前抽血以确定基线并且在剂量之后72小时、1周、2周、3周、4周、5周和6周时抽血。如实施例20中所描述来测量血浆甘油三酯和APOC-III蛋白水平。以下结果以归一化为基线水平的每个处理组的血浆甘油三酯和APOC-III水平的平均百分比呈现，表明包含GalNAc缀合物基团的寡核苷酸表现出比不具有缀合物基团的母体寡核苷酸(ISIS 304801)更长的作用持续时间，即使母体剂量为包含GalNAc缀合物基团的寡核苷酸剂量的三倍也是如此。

[4874] 表71

[4875] 转基因小鼠中的血浆甘油三酯和APOC-III蛋白水平

[4876]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	时间点 (剂量后的天数)	甘油三酯 (%基线)	APOC-III 蛋白(%基线)	$GalNAc_3$ 聚簇	CM
PBS	不适用	3	97	102	不适用	不适用
		7	101	98		
		14	108	98		
		21	107	107		
		28	94	91		
		35	88	90		
		42	91	105		
304801	30	3	40	34	不适用	不适用
		7	41	37		
		14	50	57		
		21	50	50		
		28	57	73		
		35	68	70		
		42	75	93		
647535	10	3	36	37	$GalNAc_3$-1a	A_d
		7	39	47		
		14	40	45		
		21	41	41		
		28	42	62		
		35	69	69		
		42	85	102		
663083	10	3	24	18	$GalNAc_3$-3a	A_d
		7	28	23		
		14	25	27		
		21	28	28		
		28	37	44		
		35	55	57		
		42	60	78		
674449	10	3	29	26	$GalNAc_3$-7a	A_d
		7	32	31		

[4877]

		14	38	41		
		21	44	44		
		28	53	63		
		35	69	77		
		42	78	99		
674450	10	3	33	30	$GalNAc_3$-10a	A_d
		7	35	34		
		14	31	34		
		21	44	44		
		28	56	61		
		35	68	70		
		42	83	95		
674451	10	3	35	33	$GalNAc_3$-13a	A_d
		7	24	32		
		14	40	34		
		21	48	48		
		28	54	67		
		35	65	75		
		42	74	97		

[4878] 实施例80:通过包含$GalNAc_3$缀合物的靶向α-1抗胰蛋白酶(A1AT)的寡核苷酸进行的体内反义抑制

[4879] 在研究中测试列于以下表72中的寡核苷酸对小鼠中的A1AT的剂量依赖性抑制。

[4880] 表72

[4881] 靶向A1AT的修饰ASO

[4882]

ISIS No.	序列(5'至3')	$GalNAc_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No.
476366	$A_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{es}A_{es}G_{es}G_{es}A_e$	不适用	不适用	120
656326	$A_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{es}A_{es}G_{es}G_{es}A_{eo}$-**$A_{do}$-$GalNAc_3$-$1_a$**	$GalNAc_3$-1a	A_d	121
678381	**$GalNAc_3$-3_a-$_o$,A_{do}**$A_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{es}A_{es}G_{es}G_{es}A_e$	$GalNAc_3$-3a	A_d	122
678382	**$GalNAc_3$-7_a-$_o$,A_{do}**$A_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{es}A_{es}G_{es}G_{es}A_e$	$GalNAc_3$-7a	A_d	122
678383	**$GalNAc_3$-10_a-$_o$,A_{do}**$A_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{es}A_{es}G_{es}G_{es}A_e$	$GalNAc_3$-10a	A_d	122
678384	**$GalNAc_3$-13_a-$_o$,A_{do}**$A_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{es}A_{es}G_{es}G_{es}A_e$	$GalNAc_3$-13a	A_d	122

[4883] $GalNAc_3$-1_a的结构先前在实施例9中示出，$GalNAc_3$-3_a在实施例39中示出，$GalNAc_3$-7_a在实施例48中示出，$GalNAc_3$-10_a在实施例46中示出，并且$GalNAc_3$-13_a在实施例62中示出。

[4884] 处理

[4885] 在以下示出的剂量(总共三次剂量)下，每周一次用列于表72中的寡核苷酸或用PBS各自皮下注射六周龄雄性C57BL/6小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后72小时将小鼠处死。使用实时PCR和RIBOGREEN®RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定A1AT肝脏mRNA水平。使用小鼠α1-抗胰蛋白酶ELISA(目录号41-A1AMS-E01,Alpco,Salem,NH)测定A1AT血浆蛋白水平。以下结果以归一化为PBS对照的每个处理组的A1AT肝脏mRNA和血浆蛋白水平的平均百分比呈现。

[4886] 如表73中所说明，用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低A1AT肝脏mRNA和A1AT血浆蛋白水平。包含GalNAc缀合物的寡核苷酸比母体(ISIS 476366)显著更有效。

[4887] 表73

[4888] A1AT肝脏mRNA和血浆蛋白水平

[4889]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	A1AT肝脏 mRNA (% PBS)	A1AT血浆 蛋白(% PBS)	$GalNAc_3$聚簇	CM
PBS	不适用	100	100	不适用	不适用
476366	5	86	78	不适用	不适用
	15	73	61		
	45	30	38		
656326	0.6	99	90	$GalNAc_3$-1a	A_d
	2	61	70		
	6	15	30		
	18	6	10		
678381	0.6	105	90	$GalNAc_3$-3a	A_d
	2	53	60		
	6	16	20		
	18	7	13		
678382	0.6	90	79	$GalNAc_3$-7a	A_d
	2	49	57		
	6	21	27		
	18	8	11		
678383	0.6	94	84	$GalNAc_3$-10a	A_d
	2	44	53		
	6	13	24		
	18	6	10		
678384	0.6	106	91	$GalNAc_3$-13a	A_d
	2	65	59		
	6	26	31		
	18	11	15		

[4890] 使用标准方案在处死时测量血浆中的肝脏转氨酶和BUN水平。还测量了体重和器官重量。结果在以下表74中示出。体重以相对于基线的%示出。器官重量以相对于PBS对照组的体重的%示出。

[4891] 表74

[4892]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	体重 (%基线)	肝脏重量 (相对%体重)	肾重量 (相对%体重)	脾脏重量 (相对%体重)
PBS	不适用	25	51	37	119	100	100	100
476366	5	34	68	35	116	91	98	106
	15	37	74	30	122	92	101	128
	45	30	47	31	118	99	108	123
656326	0.6	29	57	40	123	100	103	119
	2	36	75	39	114	98	111	106
	6	32	67	39	125	99	97	122
	18	46	77	36	116	102	109	101
678381	0.6	26	57	32	117	93	109	110
	2	26	52	33	121	96	106	125
	6	40	78	32	124	92	106	126
	18	31	54	28	118	94	103	120
678382	0.6	26	42	35	114	100	103	103
	2	25	50	31	117	91	104	117
	6	30	79	29	117	89	102	107
	18	65	112	31	120	89	104	113
678383	0.6	30	67	38	121	91	100	123
	2	33	53	33	118	98	102	121
	6	32	63	32	117	97	105	105
	18	36	68	31	118	99	103	108
678384	0.6	36	63	31	118	98	103	98
	2	32	61	32	119	93	102	114
	6	34	69	34	122	100	100	96
	18	28	54	30	117	98	101	104

[4893] 实施例81:包含$GalNAc_3$聚簇的靶向A1AT的寡核苷酸的体内作用持续时间

[4894] 在单一剂量研究中测试列于表72中的寡核苷酸在小鼠中的作用持续时间。

[4895] 处理

[4896] 用列于表72中的寡核苷酸或用PBS各自皮下注射六周龄雄性C57BL/6小鼠一次。每个处理组由4只动物组成。在给药前一天抽血以确定基线并且在剂量之后5天、12天、19天和25天时抽血。通过ELISA测量血浆A1AT蛋白水平(参见实施例80)。以下结果以归一化为基线水平的每个处理组的血浆A1AT蛋白水平的平均百分比呈现。结果显示,包含GalNAc缀合物的寡核苷酸更有效并且比缺乏GalNAc缀合物的母体(ISIS 476366)具有更长的作用持续时间。此外,包含5'-GalNAc缀合物的寡核苷酸(ISIS 678381、678382、678383和678384)通常比包含3'-GalNAc缀合物的寡核苷酸(ISIS 656326)甚至更有效并且作用持续时间甚至更长。

[4897] 表75

[4898] 小鼠中的血浆A1AT蛋白水平

[4899]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	时间点 (剂量后的天数)	A1AT (%基线)	$GalNAc_3$ 聚簇	CM
PBS	不适用	5	93	不适用	不适用
		12	93		
		19	90		
		25	97		
476366	100	5	38	不适用	不适用
		12	46		
		19	62		
		25	77		
656326	18	5	33	$GalNAc_3$-1a	A_d
		12	36		
		19	51		
		25	72		
678381	18	5	21	$GalNAc_3$-3a	A_d
		12	21		
		19	35		
		25	48		
678382	18	5	21	$GalNAc_3$-7a	A_d
		12	21		
		19	39		
		25	60		
678383	18	5	24	$GalNAc_3$-10a	A_d
		12	21		
		19	45		
		25	73		
678384	18	5	29	$GalNAc_3$-13a	A_d
		12	34		
		19	57		
		25	76		

[4900] 实施例82:通过包含$GalNAc_3$缀合物的靶向SRB-1的寡核苷酸进行的体外反义抑制

[4901] 在处理之前2小时,以15,000个细胞/孔将小鼠原代肝脏肝细胞接种于96孔平板

中。以2nM、10nM、50nM或250nM在WilliamsE培养基中添加列于表76中的寡核苷酸，并且将细胞在37℃下在5％CO_2中孵育过夜。在寡核苷酸添加之后16小时使细胞裂解，并且使用RNease 3000 BioRobot(Qiagen)纯化总RNA。使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定SRB-1mRNA水平。使用Prism 4软件(GraphPad)确定IC_{50}值。结果显示，包含各种不同GalNAc缀合物基团和各种不同可裂解部分的寡核苷酸在体外自由摄取实验中比缺乏GalNAc缀合物基团的母体寡核苷酸(ISIS 353382和666841)显著更有效。

[4902] 表76

[4903] SRB-1表达的体外抑制

[4904]

ISIS No.	序列(5'至3')	键联	GalNAc聚簇	CM	IC_{50} (nM)	SEQ ID No.
353382	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	不适用	不适用	250	108
655861	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do}\text{-}GalNAc_3\text{-}1_a}$	PS	$GalNAc_3$-1_a	A_d	40	110
661161	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}3_a\text{-}_o\text{,}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	$GalNAc_3$-3_a	A_d	40	109
661162	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}3_a\text{-}_o\text{,}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PO/PS	$GalNAc_3$-3_a	A_d	8	109
664078	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{eo}\mathbf{A_{do}\text{-}GalNAc_3\text{-}9_a}$	PS	$GalNAc_3$-9_a	A_d	20	110
665001	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}8_a\text{-}_o\text{,}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	$GalNAc_3$-8_a	A_d	70	109
666224	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}5_a\text{-}_o\text{,}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	$GalNAc_3$-5_a	A_d	80	109
666841	$G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PO/PS	不适用	不适用	>250	108
666881	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}10_a\text{-}_o\text{,}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	$GalNAc_3$-10_a	A_d	30	109
666904	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}3_a\text{-}_o\text{,}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	$GalNAc_3$-3_a	PO	9	108
666924	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}3_a\text{-}_o\text{,}T_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	$GalNAc_3$-3_a	T_d	15	123
666961	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}6_a\text{-}_o\text{,}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	$GalNAc_3$-6_a	A_d	150	109
666981	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}7_a\text{-}_o\text{,}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	$GalNAc_3$-7_a	A_d	20	109
670061	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}13_a\text{-}_o\text{,}A_{do}}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	$GalNAc_3$-13_a	A_d	30	109
670699	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}3_a\text{-}_o\text{,}T_{do}}G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PO/PS	$GalNAc_3$-3_a	T_d	15	116
670700	$\mathbf{GalNAc_3\text{-}3_a\text{-}_o\text{,}A_{eo}}G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T$	PO/PS	$GalNAc_3$-3_a	A_e	30	109

[4905]

670701	**GalNAc$_3$-3$_a$-o'**,$T_{eo}G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PO/PS	GalNAc$_3$-3$_a$	T_e	25	116
671144	**GalNAc$_3$-12$_a$-o'**,$A_{do}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	GalNAc$_3$-12$_a$	A_d	40	109
671165	**GalNAc$_3$-13$_a$-o'**,$A_{do}G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T$	PO/PS	GalNAc$_3$-13$_a$	A_d	8	109
671261	**GalNAc$_3$-14$_a$-o'**,$A_{do}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	GalNAc$_3$-14$_a$	A_d	>250	109
671262	**GalNAc$_3$-15$_a$-o'**,$A_{do}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	GalNAc$_3$-15$_a$	A_d	>250	109
673501	**GalNAc$_3$-7$_a$-o'**,$A_{do}G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PO/PS	GalNAc$_3$-7$_a$	A_d	30	109
673502	**GalNAc$_3$-10$_a$-o'**,$A_{do}G_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PO/PS	GalNAc$_3$-10$_a$	A_d	8	109
675441	**GalNAc$_3$-17$_a$-o'**,$A_{do}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	GalNAc$_3$-17$_a$	A_d	30	109
675442	**GalNAc$_3$-18$_a$-o'**,$A_{do}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	GalNAc$_3$-18$_a$	A_d	20	109
677841	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{eo}$**A$_{do}$-GalNAc$_3-19_a$**	PS	GalNAc$_3$-19$_a$	A_d	40	110
677842	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{eo}$**A$_{do}$-GalNAc$_3-20_a$**	PS	GalNAc$_3$-20$_a$	A_d	30	110
677843	**GalNAc$_3$-23$_a$-o'**,$A_{do}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ ${}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	PS	GalNAc$_3$-23$_a$	A_d	40	109

[4906] GalNAc$_3$-1$_a$的结构先前在实施例9中示出，GalNAc$_3$-3$_a$在实施例39中示出，GalNAc$_3$-5$_a$在实施例49中示出，GalNAc$_3$-6$_a$在实施例51中示出，GalNAc$_3$-7$_a$在实施例48中示出，GalNAc$_3$-8$_a$在实施例47中示出，GalNAc$_3$-9$_a$在实施例52中示出，GalNAc$_3$-10$_a$在实施例46中示出，GalNAc$_3$-12$_a$在实施例61中示出，GalNAc$_3$-13$_a$在实施例62中示出，GalNAc$_3$-14$_a$在实施例63中示出，GalNAc$_3$-15$_a$在实施例64中示出，GalNAc$_3$-17$_a$在实施例68中示出，GalNAc$_3$-18$_a$在实施例69中示出，GalNAc$_3$-19$_a$在实施例70中示出，GalNAc$_3$-20$_a$在实施例71中示出，并且GalNAc$_3$-23$_a$在实施例76中示出。

[4907] 实施例83:通过包含GalNAc$_3$聚簇的靶向因子XI的寡核苷酸进行的体内反义抑制

[4908] 在研究中测试列于以下表77中的寡核苷酸对小鼠中的因子XI的剂量依赖性抑制。

[4909] 表77

[4910] 靶向因子XI的修饰寡核苷酸

[4911]

ISIS No.	序列(5'至3')	GalNAc聚簇	CM	SEQ ID No.
404071	$T_{es}G_{es}G_{es}T_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{es}G_{es}$ $A_{es}G_{es}G_{e}$	不适用	不适用	115
656173	$T_{es}G_{eo}G_{eo}T_{eo}A_{eo}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{eo}G_{eo}$ $A_{es}G_{es}G_{eo}$**A$_{do}$-GalNAc$_3$-1$_a$**	GalNAc$_3$-1$_a$	A_d	113
663086	**GalNAc$_3$-3$_a$-o'**,$A_{do}T_{es}G_{eo}G_{eo}T_{eo}A_{eo}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{eo}G_{eo}A_{es}G_{es}G_{e}$	GalNAc$_3$-3$_a$	A_d	124
678347	**GalNAc$_3$-7$_a$-o'**,$A_{do}T_{es}G_{eo}G_{eo}T_{eo}A_{eo}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{eo}G_{eo}A_{es}G_{es}G_{e}$	GalNAc$_3$-7$_a$	A_d	124
678348	**GalNAc$_3$-10$_a$-o'**,$A_{do}T_{es}G_{eo}G_{eo}T_{eo}A_{eo}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{eo}G_{eo}A_{es}G_{es}G_{e}$	GalNAc$_3$-10$_a$	A_d	124
678349	**GalNAc$_3$-13$_a$-o'**,$A_{do}T_{es}G_{eo}G_{eo}T_{eo}A_{eo}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{eo}G_{eo}A_{es}G_{es}G_{e}$	GalNAc$_3$-13$_a$	A_d	124

[4912] $GalNAc_3$-1_a的结构先前在实施例9中示出，$GalNAc_3$-3_a在实施例39中示出，$GalNAc_3$-7_a在实施例48中示出，$GalNAc_3$-10_a在实施例46中示出，并且$GalNAc_3$-13_a在实施例62中示出。

[4913] 处理

[4914] 在以下示出的剂量(总共三次剂量)下，每周一次用以下列出的寡核苷酸或用PBS各自皮下注射六至八周龄小鼠。每个处理组由4只动物组成。在最后剂量之后72小时将小鼠处死。根据标准方案使用实时PCR测量因子XI肝脏mRNA水平并且归一化为亲环蛋白。还测量了肝脏转氨酶、BUN和胆红素。以下结果以归一化为PBS对照的每个处理组的平均百分比呈现。

[4915] 如表78中所说明，用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低因子XI肝脏mRNA。结果显示包含GalNAc缀合物的寡核苷酸比缺乏GalNAc缀合物的母体(ISIS 404071)更有效。此外，包含5'-GalNAc缀合物的寡核苷酸(ISIS 663086、678347、678348和678349)甚至比包含3'-GalNAc缀合物的寡核苷酸(ISIS 656173)更有效。

[4916] 表78

[4917] 因子XI肝脏mRNA、肝脏转氨酶、BUN和胆红素水平

[4918]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	因子XI mRNA (% PBS)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	胆红素 (mg/dL)	$GalNAc_3$ 聚簇	SEQ ID No.
PBS	不适用	100	63	70	21	0.18	不适用	不适用
404071	3	65	41	58	21	0.15	不适用	115
	10	33	49	53	23	0.15		
	30	17	43	57	22	0.14		
656173	0.7	43	90	89	21	0.16	$GalNAc_3$-1a	113
	2	9	36	58	26	0.17		
	6	3	50	63	25	0.15		
663086	0.7	33	91	169	25	0.16	$GalNAc_3$-3a	124
	2	7	38	55	21	0.16		
	6	1	34	40	23	0.14		

[4919]

678347	0.7	35	28	49	20	0.14	$GalNAc_3$-7a	124
	2	10	180	149	21	0.18		
	6	1	44	76	19	0.15		
678348	0.7	39	43	54	21	0.16	$GalNAc_3$-10a	124
	2	5	38	55	22	0.17		
	6	2	25	38	20	0.14		
678349	0.7	34	39	46	20	0.16	$GalNAc_3$-13a	124
	2	8	43	63	21	0.14		
	6	2	28	41	20	0.14		

[4920] 实施例84：包含$GalNAc_3$缀合物的靶向因子XI的寡核苷酸的体内作用持续时间

[4921] 在单一剂量研究中测试列于表77中的寡核苷酸在小鼠中的作用持续时间。

[4922] 处理

[4923] 用列于表77中的寡核苷酸或用PBS各自皮下注射六至八周龄小鼠一次。每个处理组由4只动物组成。在给药前一天通过尾部放血抽血以确定基线并且在剂量之后3天、10天和17天时抽血。使用来自R&D Systems,Minneapolis,MN的因子XI捕获和生物素化的检测抗体(分别为目录号AF2460和BAF2460)和OptEIA Reagent Set B(目录号550534,BD Biosciences,San Jose,CA)通过ELISA测量血浆因子XI蛋白水平。以下结果以归一化为基线水平的每个处理组的血浆因子XI蛋白水平的平均百分比呈现。结果显示包含GalNAc缀合物的寡核苷酸比缺乏GalNAc缀合物的母体(ISIS 404071)更有效且作用持续时间更长。此

外，包含5'-GalNAc缀合物的寡核苷酸(ISIS 663086、678347、678348和678349)甚至比包含3'-GalNAc缀合物的寡核苷酸(ISIS 656173)更有效并且作用持续时间甚至更长。

[4924] 表79

[4925] 小鼠中的血浆因子XI蛋白水平

[4926]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	时间点 (剂量后的天数)	因子XI (%基线)	$GalNAc_3$聚簇	CM	SEQ ID No.
PBS	不适用	3	123	不适用	不适用	不适用
		10	56			
		17	100			
404071	30	3	11	不适用	不适用	115
		10	47			
		17	52			
656173	6	3	1	$GalNAc_3$-1a	A_d	113
		10	3			
		17	21			
663086	6	3	1	$GalNAc_3$-3a	A_d	124

[4927]

		10	2			
		17	9			
678347	6	3	1	$GalNAc_3$-7a	A_d	124
		10	1			
		17	8			
678348	6	3	1	$GalNAc_3$-10a	A_d	124
		10	1			
		17	6			
678349	6	3	1	$GalNAc_3$-13a	A_d	124
		10	1			
		17	5			

[4928] 实施例85：通过包含$GalNAc_3$缀合物的靶向SRB-1的寡核苷酸进行的体内反义抑制

[4929] 在剂量依赖性研究中测试列于表76中的寡核苷酸对小鼠中的SRB-1的反义抑制。

[4930] 处理

[4931] 在以下示出的剂量(总共三次剂量)下，每周一次用列于表76中的寡核苷酸或用盐水各自皮下注射六至八周龄C57BL/6小鼠。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后48小时将小鼠处死以使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes，Inc.Eugene，OR)根据标准方案测定SRB-1mRNA水平。以下结果以归一化为盐水对照的每个处理组的肝脏SRB-1mRNA水平的平均百分比呈现。

[4932] 如表80和81中所说明，用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低SRB-1mRNA水平。

[4933] 表80

[4934] 肝脏中的SRB-1mRNA

[4935]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	SRB-1 mRNA (%盐水)	$GalNAc_3$聚簇	CM
盐水	不适用	100	不适用	不适用
655861	0.1	94	$GalNAc_3$-1a	A_d
	0.3	119		
	1	68		
	3	32		
661161	0.1	120	$GalNAc_3$-3a	A_d
	0.3	107		
	1	68		
	3	26		
666881	0.1	107	$GalNAc_3$-10a	A_d
	0.3	107		
	1	69		
	3	27		
666981	0.1	120	$GalNAc_3$-7a	A_d

[4936]

	0.3	103		
	1	54		
	3	21		
670061	0.1	118	$GalNAc_3$-13a	A_d
	0.3	89		
	1	52		
	3	18		
677842	0.1	119	$GalNAc_3$-20a	A_d
	0.3	96		
	1	65		
	3	23		

[4937] 表81

[4938] 肝脏中的SRB-1mRNA

[4939]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	SRB-1 mRNA (%盐水)	$GalNAc_3$聚簇	CM
661161	0.1	107	$GalNAc_3$-3a	A_d
	0.3	95		
	1	53		
	3	18		
677841	0.1	110	$GalNAc_3$-19a	A_d
	0.3	88		
	1	52		
	3	25		

[4940] 还使用标准方案测量了肝脏转氨酶水平、总胆红素、BUN和体重。每个处理组的平均值在以下表82中示出。

[4941] 表82

[4942]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	胆红素 (mg/dL)	BUN (mg/dL)	体重(%基线)	$GalNAc_3$ 聚簇	CM
盐水	不适用	19	39	0.17	26	118	不适用	不适用
655861	0.1	25	47	0.17	27	114	$GalNAc_3$-1a	A_d
	0.3	29	56	0.15	27	118		
	1	20	32	0.14	24	112		
	3	27	54	0.14	24	115		
661161	0.1	35	83	0.13	24	113	$GalNAc_3$-3a	A_d
	0.3	42	61	0.15	23	117		
	1	34	60	0.18	22	116		
	3	29	52	0.13	25	117		
666881	0.1	30	51	0.15	23	118	$GalNAc_3$-10a	A_d
	0.3	49	82	0.16	25	119		
	1	23	45	0.14	24	117		
	3	20	38	0.15	21	112		
666981	0.1	21	41	0.14	22	113	$GalNAc_3$-7a	A_d
	0.3	29	49	0.16	24	112		
	1	19	34	0.15	22	111		
	3	77	78	0.18	25	115		
670061	0.1	20	63	0.18	24	111	$GalNAc_3$-13a	A_d

[4943]

	0.3	20	57	0.15	21	115		
	1	20	35	0.14	20	115		
	3	27	42	0.12	20	116		
677842	0.1	20	38	0.17	24	114	$GalNAc_3$-20a	A_d
	0.3	31	46	0.17	21	117		
	1	22	34	0.15	21	119		
	3	41	57	0.14	23	118		

[4944] 实施例86:通过包含$GalNAc_3$聚簇的靶向TTR的寡核苷酸进行的体内反义抑制

[4945] 在剂量依赖性研究中测试列于以下表83中的寡核苷酸对表达人TTR基因的转基因小鼠中的人甲状腺素运载蛋白(TTR)的反义抑制。

[4946] 处理

[4947] 每周一次用列于下表中的寡核苷酸和剂量或用PBS各自皮下注射八周龄TTR转基因小鼠,持续三周,总共三次剂量。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后72小时将小鼠处死。在整个实验的各个时间点进行尾部放血,测量血浆TTR蛋白、ALT和AST水平并且报道于表85-87中。在将动物处死之后,测量血浆ALT、AST和人TTR水平以及体重、器官重量和肝脏人TTR mRNA水平。使用临床分析器(AU480,Beckman Coulter,CA)测量TTR蛋白水平。根据标准方案使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)来测定肝脏人TTR mRNA水平。呈现于表84-87中的结果为每个处理组的平均值。mRNA水平为相对于PBS组的平均值的平均值。血浆蛋白水平为相对于基线处的PBS组的平均值的平均值。体重为每个单独处理组的直到处死时从基线的重量变化的平均百分比。将示出的器官重量归一化为动物的体重,然后相对于PBS组的平均归一化器官重量呈现每个处理组的平均归一化器官重量。

[4948] 在表84-87中,"BL"指示基线,即刚好在第一次剂量之前取得的测量结果。如表84和85中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低TTR表达水平。包含GalNAc缀合物的寡核苷酸比缺乏GalNAc缀合物的母体(ISIS 420915)更有效。此外,包含GalNAc缀合物和混合的PS/PO核苷间键联的寡核苷酸甚至比包含GalNAc缀合物和全部PS键联的寡核苷酸更有效。

[4949] 表83

[4950] 靶向人TTR的寡核苷酸

[4951]

Isis No.	序列(5'至3')	键联	GalNAc聚簇	CM	SEQ ID No.
420915	$T_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}G_{es}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $A_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{e}$	PS	不适用	不适用	74
660261	$T_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}G_{es}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $A_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{eo}\mathbf{A_{do}}$-**GalNAc$_3-1_a$**	PS	GalNAc$_3$-1a	A_d	125
682883	**GalNAc$_3$-3$_{a-o}$**-$T_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}G_{eo}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{e}$	PS/PO	GalNAc$_3$-3a	PO	74
682884	**GalNAc$_3$-7$_{a-o}$**-$T_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}G_{eo}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{e}$	PS/PO	GalNAc$_3$-7a	PO	74
682885	**GalNAc$_3$-10$_{a-o}$**-$T_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}G_{eo}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{e}$	PS/PO	GalNAc$_3$-10a	PO	74
682886	**GalNAc$_3$-13$_{a-o}$**-$T_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}G_{eo}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{e}$	PS/PO	GalNAc$_3$-13a	PO	74
684057	$T_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}G_{eo}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $A_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{eo}\mathbf{A_{do}}$-**GalNAc$_3-19_a$**	PS/PO	GalNAc$_3$-19a	A_d	125

[4952] 表85的图例可见于实施例74。GalNAc$_3$-1的结构在实施例9中示出。GalNAc$_3$-3$_a$的结构在实施例39中示出。GalNAc$_3$-7$_a$的结构在实施例48中示出。GalNAc$_3$-10$_a$的结构在实施例46中示出。GalNAc$_3$-13$_a$的结构在实施例62中示出。GalNAc$_3$-19$_a$的结构在实施例70中示出。

[4953] 表84

[4954] 人TTR的体内反义抑制

[4955]

Isis No.	剂量(mg/kg)	TTR mRNA (% PBS)	血浆TTR蛋白(% PBS)	GalNAc聚簇	CM	SEQ ID No.
PBS	不适用	100	100	不适用	不适用	
420915	6	99	95	不适用	不适用	74
	20	48	65			
	60	18	28			
660261	0.6	113	87	GalNAc$_3$-1a	A_d	125
	2	40	56			
	6	20	27			
	20	9	11			

[4956] 表85

[4957] 人TTR的体内反义抑制

[4958]

Isis No.	剂量(mg/kg)	TTR mRNA (% PBS)	血浆TTR蛋白(BL处的% PBS)				GalNAc聚簇	CM	SEQ ID No.
			BL	第3天	第10天	第17天(在处死之后)			
PBS	不适用	100	100	96	90	114	不适用	不适用	
420915	6	74	106	86	76	83	不适用	不适用	74
	20	43	102	66	61	58			
	60	24	92	43	29	32			
682883	0.6	60	88	73	63	68	GalNAc$_3$-3a	PO	74
	2	18	75	38	23	23			
	6	10	80	35	11	9			

[4959]

682884	0.6	56	88	78	63	67	$GalNAc_3$-7a	PO	74
	2	19	76	44	25	23			
	6	15	82	35	21	24			
682885	0.6	60	92	77	68	76	$GalNAc_3$-10a	PO	74
	2	22	93	58	32	32			
	6	17	85	37	25	20			
682886	0.6	57	91	70	64	69	$GalNAc_3$-13a	PO	74
	2	21	89	50	31	30			
	6	18	102	41	24	27			
684057	0.6	53	80	69	56	62	$GalNAc_3$-19a	A_d	125
	2	21	92	55	34	30			
	6	11	82	50	18	13			

[4960] 表86

[4961] 转氨酶水平、体重变化和相对器官重量

[4962]

Isis No.	剂量(mg/kg)	ALT (U/L)				AST (U/L)				身体(% BL)	肝脏(% PBS)	脾脏(% PBS)	肾(% PBS)	SEQ ID No.
		BL	第3天	第10天	第17天	BL	第3天	第10天	第17天					
PBS	不适用	33	34	33	24	58	62	67	52	105	100	100	100	不适用
420915	6	34	33	27	21	64	59	73	47	115	99	89	91	74
	20	34	30	28	19	64	54	56	42	111	97	83	89	
	60	34	35	31	24	61	58	71	58	113	102	98	95	
660261	0.6	33	38	28	26	70	71	63	59	111	96	99	92	125
	2	29	32	31	34	61	60	68	61	118	100	92	90	
	6	29	29	28	34	58	59	70	90	114	99	97	95	
	20	33	32	28	33	64	54	68	95	114	101	106	92	

[4963] 表87

[4964] 转氨酶水平、体重变化和相对器官重量

[4965]

Isis No.	剂量(mg/kg)	ALT (U/L)				AST (U/L)				身体(% BL)	肝脏(% PBS)	脾脏(% PBS)	肾(% PBS)	SEQ ID No.
		BL	第3天	第10天	第17天	BL	第3天	第10天	第17天					
PBS	不适用	32	34	37	41	62	78	76	77	104	100	100	100	不适用
420915	6	32	30	34	34	61	71	72	66	102	103	102	105	74
	20	41	34	37	33	80	76	63	54	106	107	135	101	
	60	36	30	32	34	58	81	57	60	106	105	104	99	
682883	0.6	32	35	38	40	53	81	74	76	104	101	112	95	74
	2	38	39	42	43	71	84	70	77	107	98	116	99	
	6	35	35	41	38	62	79	103	65	105	103	143	97	
682884	0.6	33	32	35	34	70	74	75	67	101	100	130	99	74
	2	31	32	38	38	63	77	66	55	104	103	122	100	
	6	38	32	36	34	65	85	80	62	99	105	129	95	
682885	0.6	39	26	37	35	63	63	77	59	100	109	109	112	74
	2	30	26	38	40	54	56	71	72	102	98	111	102	
	6	27	27	34	35	46	52	56	64	102	98	113	96	
682886	0.6	30	40	34	36	58	87	54	61	104	99	120	101	74
	2	27	26	34	36	51	55	55	69	103	91	105	92	
	6	40	28	34	37	107	54	61	69	109	100	102	99	

[4966]

684057	0.6	35	26	33	39	56	51	51	69	104	99	110	102	125
	2	33	32	31	40	54	57	56	87	103	100	112	97	
	6	39	33	35	40	67	52	55	92	98	104	121	108	

[4967] 实施例87:单一剂量的包含$GalNAc_3$聚簇的靶向TTR的寡核苷酸的体内作用持续时间

[4968] 在单一剂量研究中测试ISIS号420915和660261(参见表83)在小鼠中的作用持续

时间。在单一剂量研究中还测试ISIS号420915、682883和682885(参见表83)在小鼠中的作用持续时间。

[4969] 处理

[4970] 用100mg/kg ISIS No.420915或13.5mg/kg ISIS No.660261各自皮下注射表达人TTR的八周龄雄性转基因小鼠一次。每个处理组由4只动物组成。在给药之前进行尾部放血以确定基线并且在剂量之后第3天、第7天、第10天、第17天、第24天和第39天时进行尾部放血。如实施例86中所描述来测量血浆TTR蛋白水平。以下结果以归一化为基线水平的每个处理组的血浆TTR水平的平均百分比呈现。

[4971] 表88

[4972] 血浆TTR蛋白水平

[4973]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	时间点 (剂量后的天数)	TTR (% 基线)	$GalNAc_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No.
420915	100	3	30	不适用	不适用	74
		7	23			
		10	35			
		17	53			
		24	75			
		39	100			
660261	13.5	3	27	$GalNAc_3$-1a	A_d	125
		7	21			
		10	22			
		17	36			
		24	48			
		39	69			

[4974] 处理

[4975] 用100mg/kg ISIS No.420915、10.0mg/kg ISIS No.682883或10.0mg/kg 682885各自皮下注射表达人TTR的雌性转基因小鼠一次。每个处理组由4只动物组成。在给药之前进行尾部放血以确定基线并且在剂量之后第3天、第7天、第10天、第17天、第24天和第39天时进行尾部放血。如实施例86中所描述来测量血浆TTR蛋白水平。以下结果以归一化为基线水平的每个处理组的血浆TTR水平的平均百分比呈现。

[4976] 表89

[4977] 血浆TTR蛋白水平

[4978]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	时间点 (剂量后的天数)	TTR (% 基线)	$GalNAc_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No.
420915	100	3	48	不适用	不适用	74
		7	48			
		10	48			
		17	66			
		31	80			
682883	10.0	3	45	$GalNAc_3$-3a	PO	74
		7	37			
		10	38			
		17	42			
		31	65			
682885	10.0	3	40	$GalNAc_3$-10a	PO	74
		7	33			
		10	34			
		17	40			
		31	64			

[4979] 表88和89中的结果显示包含GalNAc缀合物的寡核苷酸比缺乏缀合物的母体寡核苷酸(ISIS 420915)更有效并且作用持续时间更长。

[4980] 实施例88:通过包含$GalNAc_3$缀合物的靶向SMN的寡核苷酸进行的体内剪接调节

[4981] 测试列于表90中的寡核苷酸对小鼠中的人存活运动神经元(SMN)的剪接调节。

[4982] 表90

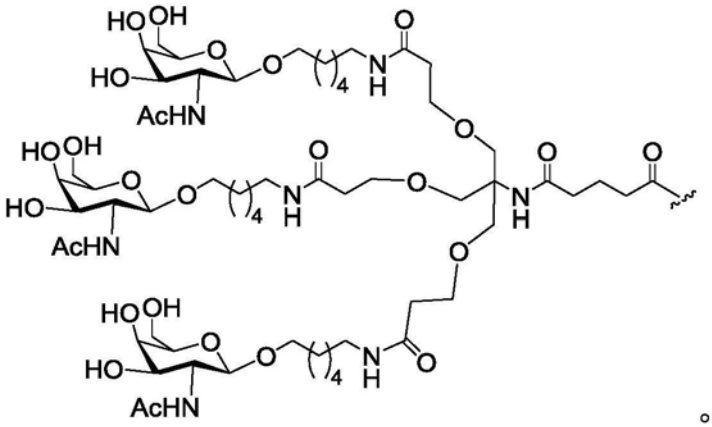
[4983] 靶向SMN的修饰ASO

[4984]

ISIS No.	序列(5'至3')	$GalNAc_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No.
387954	$A_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}T_{es}A_{es}A_{es}T_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}G_{es}G_{e}$	不适用	不适用	126
699819	**$GalNAc_3$-7_{a}-$_{o}$**,$A_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}T_{es}A_{es}A_{es}T_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}G_{es}G_{e}$	$GalNAc_3$-7a	PO	126
699821	**$GalNAc_3$-7_{a}-$_{o}$**,$A_{es}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{eo}T_{eo}A_{eo}A_{eo}T_{eo}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{es}G_{es}G_{e}$	$GalNAc_3$-7a	PO	126
700000	$A_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}T_{es}A_{es}A_{es}T_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}G_{es}G_{eo}$**$A_{do}$-$GalNAc_3$-$1_{a}$**	$GalNAc_3$-1a	A_d	127
703421	X-ATT^{m}CA^{m}CTTT^{m}CATAATG^{m}CTGG	不适用	不适用	126
703422	**$GalNAc_3$-7_{b}**-X-ATT^{m}CA^{m}CTTT^{m}CATAATG^{m}CTGG	$GalNAc_3$-7b	不适用	126

[4985] $GalNAc_3$-7_{a}的结构先前在实施例48中示出。"X"指示通过Gene Tools(Philomath,OR)产生的5'伯胺,并且$GalNAc_3$-7_{b}指示缺乏如下所示的接头的-NH-C_6-O部分的$GalNAc_3$-7_{a}的结构:

[4986]



[4987] ISIS号703421和703422为吗啉代寡核苷酸,其中两个寡核苷酸中的每个核苷酸为吗啉代核苷酸。

[4988] 处理

[4989] 用列于表91中的寡核苷酸或用盐水皮下注射表达人SMN的六周龄转基因小鼠一次。每个处理组由2只雄性和2只雌性组成。在剂量之后3天将小鼠处死,以根据标准方案使用实时PCR测定具有和不具有外显子7的肝脏人SMN mRNA水平。使用Ribogreen试剂测量总RNA。将SMN mRNA水平归一化为总mRNA,并且进一步归一化为盐水处理组的平均值。包括外显子7的SMN mRNA与缺失外显子7的SMN mRNA的所得平均比率在表91中示出。结果显示,调节剪接并包含GalNAc缀合物的完全修饰的寡核苷酸比缺乏GalNAc缀合物的母体寡核苷酸在改变肝脏中的剪接上显著更有效。此外,对于多种修饰化学包括2'-MOE和吗啉代修饰的寡核苷酸,将维持这个趋势。

[4990] 表91

[4991] 靶向人SMN的寡核苷酸的体内作用

[4992]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	+外显子7/-外显子7	$GalNAc_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No.
盐水	不适用	1.00	不适用	不适用	不适用
387954	32	1.65	不适用	不适用	126
387954	288	5.00	不适用	不适用	126
699819	32	7.84	$GalNAc_3$-7a	PO	126
699821	32	7.22	$GalNAc_3$-7a	PO	126
700000	32	6.91	$GalNAc_3$-1a	A_d	127
703421	32	1.27	不适用	不适用	126
703422	32	4.12	$GalNAc_3$-7b	不适用	126

[4993] 实施例89:通过包含$GalNAc_3$缀合物的靶向载脂蛋白A(Apo(a))的寡核苷酸进行的体内反义抑制

[4994] 在研究中测试列于以下表92中的寡核苷酸对转基因小鼠中的Apo(a)的剂量依赖性抑制。

[4995] 表92

[4996] 靶向Apo(a)的修饰ASO

[4997]

ISIS No.	序列(5'至3')	$GalNAc_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No.
494372	$T_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{e}$	不适用	不适用	25
681257	**$GalNAc_3$-7_a-o**·$T_{es}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{e}$	$GalNAc_3$-7a	PO	25

[4998] $GalNAc_3$-7_a的结构在实施例48中示出。

[4999] 处理

[5000] 在以下示出的剂量(总共六次剂量)下,每周一次用列于表92中的寡核苷酸或用PBS各自皮下注射八周龄雌性C57BL/6小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)。每个处理组由3-4只动物组成。在第一次剂量前一天进行尾部放血并且每周在每次剂量之后进行尾部放血以测定血浆Apo(a)蛋白水平。在最后施用之后两天将小鼠处死。使用实时PCR和RIBOGREEN®RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)根据标准方案测定Apo(a)肝脏mRNA水平。使用ELISA测定Apo(a)血浆蛋白水平,并且测定肝脏转氨酶水平。表93中的mRNA和血浆蛋白结果以相对于PBS处理组的处理组平均百分比呈现。将血浆蛋白水平进一步归一化为PBS组的基线(BL)值。平均绝对转氨酶水平和体重(相对于基线平均值的%)报道于表94中。

[5001] 如表93中所说明,用寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低Apo(a)肝脏mRNA和血浆蛋白水平。此外,包含GalNAc缀合物的寡核苷酸比缺乏GalNAc缀合物的母体寡核苷酸显著更有效并且作用持续时间更长。如表94中所说明,转氨酶水平和体重不受寡核苷酸的影响,表明寡核苷酸为耐受良好的。

[5002] 表93

[5003] Apo(a)肝脏mRNA和血浆蛋白水平

[5004]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	Apo(a) mRNA (% PBS)	Apo(a)血浆蛋白(% PBS)					
			BL	第1周	第2周	第3周	第4周	第5周	第6周

[5005]

PBS	不适用	100	100	120	119	113	88	121	97
494372	3	80	84	89	91	98	87	87	79
	10	30	87	72	76	71	57	59	46
	30	5	92	54	28	10	7	9	7
681257	0.3	75	79	76	89	98	71	94	78
	1	19	79	88	66	60	54	32	24
	3	2	82	52	17	7	4	6	5
	10	2	79	17	6	3	2	4	5

[5006] 表94

[5007]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	体重(%基线)
PBS	不适用	37	54	103
494372	3	28	68	106
	10	22	55	102
	30	19	48	103
681257	0.3	30	80	104
	1	26	47	105
	3	29	62	102
	10	21	52	107

[5008] 实施例90:通过包含$GalNAc_3$聚簇的靶向TTR的寡核苷酸进行的体内反义抑制

[5009] 在剂量依赖性研究中测试列于以下表95中的寡核苷酸对表达人TTR基因的转基因小鼠中的人甲状腺素运载蛋白(TTR)的反义抑制。

[5010] 处理

[5011] 每周一次用列于表96中的寡核苷酸和剂量或用PBS各自皮下注射TTR转基因小鼠,持续三周,总共三次剂量。每个处理组由4只动物组成。在第一次剂量之前,进行尾部放血以测定基线(BL)处的血浆TTR蛋白水平。在最后施用之后72小时将小鼠处死。使用临床分析器(AU480,Beckman Coulter,CA)测量TTR蛋白水平。根据标准方案使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.Eugene,OR)来测定肝脏人TTR mRNA水平。呈现于表96中的结果为每个处理组的平均值。mRNA水平为相对于PBS组的平均值的平均值。血浆蛋白水平为相对于基线处的PBS组的平均值的平均值。"BL"指示基线,即刚好在第一次剂量之前取得的测量结果。如表96中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低TTR表达水平。包含GalNAc缀合物的寡核苷酸比缺乏GalNAc缀合物的母体(ISIS 420915)更有效,并且包含磷酸二酯或脱氧腺苷可裂解部分的寡核苷酸与缺乏缀合物的母体相比显示出效力的显著改进(参见ISIS号682883和666943相对于420915并且参见实施例86和87)。

[5012] 表95

[5013] 靶向人TTR的寡核苷酸

[5014]

Isis No.	序列5'至3'	键联	GalNAc聚簇	CM	SEQ ID No.
420915	$T_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}G_{es}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{e}$	PS	不适用	不适用	74
682883	**GalNAc$_3$-3$_{a\text{-}o}$**$T_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}G_{eo}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{e}$	PS/PO	GalNAc$_3$-3a	PO	74
666943	**GalNAc$_3$-3$_{a\text{-}o}$A$_{do}$**$T_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}G_{eo}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{e}$	PS/PO	GalNAc$_3$-3a	A$_d$	128
682887	**GalNAc$_3$-7$_{a\text{-}o}$A$_{do}$**$T_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}G_{eo}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{e}$	PS/PO	GalNAc$_3$-7a	A$_d$	128
682888	**GalNAc$_3$-10$_{a\text{-}o}$A$_{do}$**$T_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}G_{eo}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{e}$	PS/PO	GalNAc$_3$-10a	A$_d$	128
682889	**GalNAc$_3$-13$_{a\text{-}o}$A$_{do}$**$T_{es}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}G_{eo}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{e}$	PS/PO	GalNAc$_3$-13a	A$_d$	128

[5015] 表95的图例可见于实施例74。GalNAc$_3$-3$_a$的结构在实施例39中示出。GalNAc$_3$-7$_a$的结构在实施例48中示出。GalNAc$_3$-10$_a$的结构在实施例46中示出。GalNAc$_3$-13$_a$的结构在实施例62中示出。

[5016] 表96

[5017] 人TTR的体内反义抑制

[5018]

Isis No.	剂量(mg/kg)	TTR mRNA (% PBS)	TTR蛋白(% BL)	GalNAc聚簇	CM
PBS	不适用	100	124	不适用	不适用
420915	6	69	114	不适用	不适用
	20	71	86		
	60	21	36		
682883	0.6	61	73	GalNAc$_3$-3a	PO
	2	23	36		
	6	18	23		
666943	0.6	74	93	GalNAc$_3$-3a	A$_d$
	2	33	57		
	6	17	22		
682887	0.6	60	97	GalNAc$_3$-7a	A$_d$
	2	36	49		
	6	12	19		
682888	0.6	65	92	GalNAc$_3$-10a	A$_d$
	2	32	46		
	6	17	22		
682889	0.6	72	74	GalNAc$_3$-13a	A$_d$
	2	38	45		
	6	16	18		

[5019] 实施例91:通过包含GalNAc$_3$缀合物的靶向因子VII的寡核苷酸在非人灵长类动物中进行的体内反义抑制

[5020] 在非终止的剂量递增研究(non-terminal,dose escalation study)中测试列于以下表97中的寡核苷酸对猴子中的因子VII的反义抑制。

[5021] 处理

[5022] 用递增剂量的列于表97中的寡核苷酸或用PBS在第0天、第15天和第29天时各自皮下注射非首次用于实验的猴子。每个处理组由4只雄性和1只雌性组成。在第一次剂量之前并且在此后的各个时间点进行抽血以测定血浆因子VII蛋白水平。通过ELISA测量因子VII蛋白水平。呈现于表98中的结果为相对于基线(BL)处的PBS组的平均值(刚好在第一次剂量

之前取得的测量结果)的每个处理组的平均值。如表98中所说明,用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低因子VII表达水平,并且包含GalNAc缀合物的寡核苷酸与缺乏GalNAc缀合物的寡核苷酸相比在猴子中显著更有效。

[5023] 表97

[5024] 靶向因子VII的寡核苷酸

[5025]

Isis No.	序列5'至3'	键联	GalNAc聚簇	CM	SEQ ID No.
407935	$A_{es}T_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}G_{es}A_{e}$	PS	不适用	不适用	38
686892	**$GalNAc_3$-10_{a-o}**,$A_{es}T_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{es}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}G_{es}A_{e}$	PS	$GalNAc_3$-10a	PO	38

[5026] 表97的图例可见于实施例74。$GalNAc_3$-10_a的结构在实施例46中示出。

[5027] 表98

[5028] 因子VII血浆蛋白水平

[5029]

ISIS No.	天数	剂量(mg/kg)	因子VII (% BL)
407935	0	不适用	100
	15	10	87
	22	n/a	92
	29	30	77
	36	n/a	46
	43	n/a	43
686892	0	3	100
	15	10	56
	22	n/a	29
	29	30	19
	36	n/a	15
	43	不适用	11

[5030] 实施例92:通过包含$GalNAc_3$缀合物的靶向Apo-CIII的反义寡核苷酸在原代肝细胞中进行的反义抑制

[5031] 以15,000个细胞/孔将小鼠原代肝细胞接种于96孔平板中,并且以0.46nM、1.37nM、4.12nM或12.35nM、37.04nM、111.11nM或333.33nM或1.00μM添加靶向小鼠ApoC-III的列于表99中的寡核苷酸。在用寡核苷酸孵育24小时之后,使细胞裂解并且使用RNeasy(Qiagen)纯化总RNA。使用实时PCR和RIBOGREEN® RNA定量试剂(Molecular Probes,Inc.)根据标准方案测定ApoC-III mRNA水平。使用Prism 4软件(GraphPad)确定IC_{50}值。结果显示无论可裂解部分是否为磷酸二酯或磷酸二酯连接的脱氧腺苷,包含GalNAc缀合物的寡核苷酸均比缺乏缀合物的母体寡核苷酸显著更有效。

[5032] 表99

[5033] 小鼠原代肝细胞中小鼠APOC-III表达的抑制

[5034]

ISIS No.	序列(5'至3')	CM	IC_{50} (nM)	SEQ ID No.
440670	$^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{e}$	不适用	13.20	129
661180	$^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{es}$ $A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{eo}$ **$A_{do'}$-GalNAc$_3$-1$_a$**	A_d	1.40	130
680771	**GalNAc$_3$-3$_{a-o}$**,$^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{es}$ $A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{e}$	PO	0.70	129
680772	**GalNAc$_3$-7$_{a-o}$**,$^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{es}$ $A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{e}$	PO	1.70	129
680773	**GalNAc$_3$-10$_{a-o}$**,$^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{es}$ $A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{e}$	PO	2.00	129
680774	**GalNAc$_3$-13$_{a-o}$**,$^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{es}$ $A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{e}$	PO	1.50	129
681272	**GalNAc$_3$-3$_{a-o}$**,$^{m}C_{es}A_{eo}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{eo}$ $A_{eo}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{e}$	PO	< 0.46	129
681273	**GalNAc$_3$-3$_{a-o}$-A_{do}**$^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{e}$	A_d	1.10	131
683733	$^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{es}$ $A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{eo}$**$A_{do'}$-GalNAc$_3-19_a$**	A_d	2.50	130

[5035] GalNAc$_3$-1$_a$的结构先前在实施例9中示出,GalNAc$_3$-3$_a$在实施例39中示出,GalNAc$_3$-7$_a$在实施例48中示出,GalNAc$_3$-10$_a$在实施例46中示出,GalNAc$_3$-13$_a$在实施例62中示出,并且GalNAc$_3$-19$_a$在实施例70中示出。

[5036] 实施例93:通过包含混合翼和5'-GalNAc$_3$缀合物的靶向SRB-1的寡核苷酸进行的体内反义抑制

[5037] 在剂量依赖性研究中测试列于表100中的寡核苷酸对小鼠中的SRB-1的反义抑制。

[5038] 表100

[5039] 靶向SRB-1的修饰ASO

[5040]

ISIS No.	序列(5'至3')	GalNAc$_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No.
449093	$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	不适用	不适用	132
699806	**GalNAc$_3$-3$_a$-$_o$**,$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	GalNAc$_3$-3a	PO	132
699807	**GalNAc$_3$-7$_a$-$_o$**,$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	GalNAc$_3$-7a	PO	132
699809	**GalNAc$_3$-7$_a$-$_o$**, $T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-7a	PO	132
699811	**GalNAc$_3$-7$_a$-$_o$**,$T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	GalNAc$_3$-7a	PO	132
699813	**GalNAc$_3$-7$_a$-$_o$**,$T_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{k}$	GalNAc$_3$-7a	PO	132
699815	**GalNAc$_3$-7$_a$-$_o$**,$T_{es}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-7a	PO	132

[5041] GalNAc$_3$-3$_a$的结构先前在实施例39中示出,并且GalNAc$_3$-7a的结构先前在实施例48中示出。下标:"e"指示2'-MOE修饰核苷;"d"指示β-D-2'-脱氧核糖核苷;"k"指示6'-(S)-CH$_3$双环核苷(cEt);"s"指示硫代磷酸酯核苷间键联(PS);"o"指示磷酸二酯核苷间键联(PO)。上标"m"指示5-甲基胞嘧啶。

[5042] 处理

[5043] 在以下示出的剂量下用列于表100中的寡核苷酸或用盐水皮下注射六至八周龄C57BL/6小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)一次。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后72小时将小鼠处死。使用实时PCR测量肝脏SRB-1mRNA水平。根据标准方案将

SRB-1mRNA水平归一化为亲环蛋白mRNA水平。结果以相对于盐水对照组的每个处理组的SRB-1mRNA水平的平均百分比呈现。如表101中所说明，用反义寡核苷酸处理以剂量依赖性方式降低SRB-1mRNA水平，并且包含GalNAc缀合物并具有为全部cEt或混合糖修饰的翼的缺口聚物寡核苷酸比缺乏缀合物并包含全部cEt修饰的翼的母体寡核苷酸显著更有效。

[5044] 还测量了体重、肝脏转氨酶、总胆红素和BUN，并且每个处理组的平均值在表101中示出。体重以相对于刚好在寡核苷酸剂量之前测量的基线体重的体重平均百分比(%BL)示出。

[5045] 表101

[5046] SRB-1mRNA、ALT、AST、BUN和总胆红素水平以及体重

[5047]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% PBS)	ALT (U/L)	AST (U/L)	胆红素	BUN	体重 (% BL)
PBS	不适用	100	31	84	0.15	28	102
449093	1	111	18	48	0.17	31	104
	3	94	20	43	0.15	26	103
	10	36	19	50	0.12	29	104
699806	0.1	114	23	58	0.13	26	107
	0.3	59	21	45	0.12	27	108
	1	25	30	61	0.12	30	104
699807	0.1	121	19	41	0.14	25	100
	0.3	73	23	56	0.13	26	105
	1	24	22	69	0.14	25	102
699809	0.1	125	23	57	0.14	26	104
	0.3	70	20	49	0.10	25	105
	1	33	34	62	0.17	25	107
699811	0.1	123	48	77	0.14	24	106
	0.3	94	20	45	0.13	25	101
	1	66	57	104	0.14	24	107
699813	0.1	95	20	58	0.13	28	104
	0.3	98	22	61	0.17	28	105
	1	49	19	47	0.11	27	106
699815	0.1	93	30	79	0.17	25	105
	0.3	64	30	61	0.12	26	105
	1	24	18	41	0.14	25	106

[5048] 实施例94:通过包含2'-糖修饰和5'-$GalNAc_3$缀合物的靶向SRB-1的寡核苷酸进行的体内反义抑制

[5049] 在剂量依赖性研究中测试列于表102中的寡核苷酸对小鼠中的SRB-1的反义抑制。

[5050] 表102

[5051] 靶向SRB-1的修饰ASO

[5052]

ISIS No.	序列(5'至3')	$GalNAc_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No.
353382	$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	不适用	不适用	108
700989	$G_{ms}C_{ms}U_{ms}U_{ms}C_{ms}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}U_{ms}C_{ms}C_{ms}U_{ms}U_{m}$	不适用	不适用	133
666904	**$GalNAc_3$-3_{a-o}**,$G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{e}$	$GalNAc_3$-3a	PO	108
700991	**$GalNAc_3$-7_{a-o}**,$G_{ms}C_{ms}U_{ms}U_{ms}C_{ms}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}U_{ms}C_{ms}C_{ms}U_{ms}U_{m}$	$GalNAc_3$-7a	PO	133

[5053] 下标"m"指示2'-O-甲基修饰的核苷。对于完整的表格图例参见实施例74。$GalNAc_3$-3_a的结构先前在实施例39中示出，并且$GalNAc_3$-7a的结构先前在实施例48中示出。

[5054] 处理

[5055] 使用实施例93中描述的方案完成研究。结果在以下表103中示出并且显示包含GalNAc缀合物的2'-MOE和2'-OMe修饰的寡核苷酸比缺乏缀合物的相应母体寡核苷酸显著更有效。体重、肝脏转氨酶、总胆红素和BUN测量的结果表明化合物均为耐受良好的。

[5056] 表103

[5057] SRB-1mRNA

[5058]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	SRB-1 mRNA (% PBS)
PBS	不适用	100
353382	5	116
	15	58
	45	27
700989	5	120
	15	92
	45	46
666904	1	98
	3	45
	10	17
700991	1	118
	3	63
	10	14

[5059] 实施例95:通过包含双环核苷和5'-GalNAc$_3$缀合物的靶向SRB-1的寡核苷酸进行的体内反义抑制

[5060] 在剂量依赖性研究中测试列于表104中的寡核苷酸对小鼠中的SRB-1的反义抑制。

[5061] 表104

[5062] 靶向SRB-1的修饰ASO

[5063]

ISIS No.	序列(5'至3')	GalNAc$_3$聚簇	CM	SEQ ID No
440762	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	不适用	不适用	104
666905	**GalNAc$_3$-3$_a$-$_o$**$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	GalNAc$_3$-3$_a$	PO	104
699782	**GalNAc$_3$-7$_a$-$_o$**$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	GalNAc$_3$-7$_a$	PO	104
699783	**GalNAc$_3$-3$_a$-$_o$**$T_{ls}{}^{m}C_{ls}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ls}{}^{m}C_{l}$	GalNAc$_3$-3$_a$	PO	104
653621	$T_{ls}{}^{m}C_{ls}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ls}{}^{m}C_{l}$**$_oA_{do}$-GalNAc$_3-1_a$**	GalNAc$_3$-1$_a$	A$_d$	112
439879	$T_{gs}{}^{m}C_{gs}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{d}\ G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{gs}{}^{m}C_{g}$	不适用	不适用	104
699789	**GalNAc$_3$-3$_a$-$_o$**$T_{gs}{}^{m}C_{gs}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{d}\ G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{gs}{}^{m}C_{g}$	GalNAc$_3$-3$_a$	PO	104

[5064] 下标"g"指示氟-HNA核苷,下标"1"指示包含2'-O-CH_2-4'桥联的锁核苷。对于其它缩写参见实施例74表格图例。GalNAc$_3$-1$_a$的结构先前在实施例9中示出,GalNAc$_3$-3$_a$的结构先前在实施例39中示出,并且GalNAc$_3$-7a的结构先前在实施例48中示出。

[5065] 处理

[5066] 使用实施例93中描述的方案完成研究。结果在以下表105中示出并且显示包含GalNAc缀合物和各种双环核苷修饰的寡核苷酸比缺乏缀合物并包含双环核苷修饰的母体寡核苷酸显著更有效。此外,包含GalNAc缀合物和氟-HNA修饰的寡核苷酸比缺乏缀合物并包含氟-HNA修饰的母体显著更有效。体重、肝脏转氨酶、总胆红素和BUN测量的结果表明化合物均为耐受良好的。

[5067] 表105

[5068] SRB-1mRNA、ALT、AST、BUN和总胆红素水平以及体重

[5069]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	SRB-1 mRNA (% PBS)
PBS	不适用	100
440762	1	104
	3	65
	10	35
666905	0.1	105
	0.3	56
	1	18
699782	0.1	93
	0.3	63
	1	15
699783	0.1	105
	0.3	53
	1	12
653621	0.1	109
	0.3	82
	1	27
439879	1	96
	3	77
	10	37
699789	0.1	82
	0.3	69
	1	26

[5070] 实施例96:包含$GalNAc_3$缀合物基团的反义寡核苷酸的血浆蛋白结合

[5071] 在超滤测定中测试靶向ApoC-III的列于表70中的寡核苷酸和靶向Apo(a)的列于表106中的寡核苷酸以便评估血浆蛋白结合。

[5072] 表106

[5073] 靶向Apo(a)的修饰寡核苷酸

[5074]

ISIS No.	序列(5'至3')	$GalNAc_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No
494372	$T_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{e}$	不适用	不适用	25
693401	$T_{es}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{e}$	不适用	不适用	25
681251	**$GalNAc_3$-7_a-$_o$**$T_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{e}$	$GalNAc_3$-7_a	PO	25
681257	**$GalNAc_3$-7_a-$_o$**$T_{es}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{e}$	$GalNAc_3$-7_a	PO	25

[5075] 对于表格图例参见实施例74。$GalNAc_3$-7a的结构先前在实施例48中示出。

[5076] 将Ultrafree-MC超滤单元(30,000NMWL,低结合再生的纤维素膜,Millipore,Bedford,MA)用300μL的0.5%Tween 80预调节并且在2000g下离心10分钟,然后用300μL的对照寡核苷酸在H_2O中的300μg/mL溶液预调节并且在2000g下离心16分钟。为了评估待用于研究中的来自表70和106的每个测试寡核苷酸对过滤器的非特异性结合,将300μL的pH 7.4的寡核苷酸在H_2O中的250ng/mL溶液放置于预调节的过滤器中并且在2000g下离心16分钟。

通过ELISA测定分析未过滤和过滤的样品以测定寡核苷酸浓度。对于每个样品，使用三次重复以获得平均浓度。相对于未过滤样品的过滤样品的平均浓度用来确定在不存在血浆的情况下通过过滤器回收的寡核苷酸的百分比(%回收)。

[5077] 收集于K3-EDTA中的来自正常的无药物人志愿者、食蟹猴和CD-1小鼠的冷冻全血浆样品购自Bioreclamation LLC(Westbury,NY)。在两种浓度(5μg/mL和150μg/mL)下将测试寡核苷酸添加至1.2mL血浆等分试样中。将每个掺加的血浆样品的等分试样(300μL)放置于预调节的过滤器单元中并且在37℃下孵育30分钟，接着立即在2000g下离心16分钟。通过ELISA分析过滤和未过滤的掺加的血浆样品的等分试样，以测定每个样品中的寡核苷酸浓度。每个浓度使用三次重复，以确定每个样品中结合和未结合的寡核苷酸的平均百分数。使用相对于未过滤样品的浓度的过滤样品的平均浓度来确定血浆中未结合至血浆蛋白的寡核苷酸的百分比(%未结合)。通过将每个寡核苷酸的%未结合除以%回收来校正非特异性结合的最终未结合寡核苷酸值。通过从100中扣除最终%未结合值来确定最终%结合寡核苷酸值。对于在每种血浆中测试的两种浓度的寡核苷酸(5μg/mL和150μg/mL)，结果在表107中示出。结果显示GalNAc缀合物基团对血浆蛋白结合不具有显著影响。此外，具有全部PS核苷间键联的寡核苷酸和具有混合PO/PS键联的寡核苷酸均结合血浆蛋白，并且具有全部PS键联的那些寡核苷酸比具有混合PO/PS键联的那些寡核苷酸结合血浆蛋白的程度略微更大。

[5078] 表107

[5079] 结合至血浆蛋白的修饰寡核苷酸的百分比

[5080]

ISIS No.	人血浆		猴子血浆		小鼠血浆	
	5 μg/mL	150 μg/mL	5 μg/mL	150 μg/mL	5 μg/mL	150 μg/mL
304801	99.2	98.0	99.8	99.5	98.1	97.2
663083	97.8	90.9	99.3	99.3	96.5	93.0
674450	96.2	97.0	98.6	94.4	94.6	89.3
494372	94.1	89.3	98.9	97.5	97.2	93.6
693401	93.6	89.9	96.7	92.0	94.6	90.2
681251	95.4	93.9	99.1	98.2	97.8	96.1
681257	93.4	90.5	97.6	93.7	95.6	92.7

[5081] 实施例97:包含$GalNAc_3$缀合物基团的靶向TTR的修饰寡核苷酸

[5082] 将包含GalNAc缀合物的示于表108中的寡核苷酸设计成靶向TTR。

[5083] 表108

[5084] 靶向TTR的修饰寡核苷酸

[5085]

ISIS No.	序列(5'至3')	GalNAc$_3$聚簇	CM	SEQ ID No
666941	**GalNAc$_3$-3$_{a\text{-}o}$,A$_{do}$** T_{es} $^{m}C_{es}$ T_{es} T_{es} G_{es} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} $^{m}C_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{es} T_{es} $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-3	A$_d$	128
666942	T_{es} $^{m}C_{eo}$ T_{eo} T_{eo} G_{eo} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} $^{m}C_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{eo} T_{eo} $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{eo}$ **A$_{do}$'-GalNAc$_3$-3$_a$**	GalNAc$_3$-1	A$_d$	125
682876	**GalNAc$_3$-3$_{a\text{-}o}$,**T_{es} $^{m}C_{es}$ T_{es} T_{es} G_{es} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} $^{m}C_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{es} T_{es} $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-3	PO	74
682877	**GalNAc$_3$-7$_{a\text{-}o}$,**T_{es} $^{m}C_{es}$ T_{es} T_{es} G_{es} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} $^{m}C_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{es} T_{es} $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-7	PO	74
682878	**GalNAc$_3$-10$_{a\text{-}o}$,**T_{es} $^{m}C_{es}$ T_{es} T_{es} G_{es} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} $^{m}C_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{es} T_{es} $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-10	PO	74
682879	**GalNAc$_3$-13$_{a\text{-}o}$,**T_{es} $^{m}C_{es}$ T_{es} T_{es} G_{es} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} $^{m}C_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{es} T_{es} $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-13	PO	74
682880	**GalNAc$_3$-7$_{a\text{-}o}$,A$_{do}$** T_{es} $^{m}C_{es}$ T_{es} T_{es} G_{es} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} $^{m}C_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{es} T_{es} $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-7	A$_d$	128
682881	**GalNAc$_3$-10$_{a\text{-}o}$,A$_{do}$** T_{es} $^{m}C_{es}$ T_{es} T_{es} G_{es} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} $^{m}C_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{es} T_{es} $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-10	A$_d$	128
682882	**GalNAc$_3$-13$_{a\text{-}o}$,A$_{do}$** T_{es} $^{m}C_{es}$ T_{es} T_{es} G_{es} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} $^{m}C_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{es} T_{es} $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-13	A$_d$	128
684056	T_{es} $^{m}C_{es}$ T_{es} T_{es} G_{es} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} $^{m}C_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{es} T_{es} $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{es}$ $^{m}C_{eo}$ **A$_{do}$'-GalNAc$_3$-19$_a$**	GalNAc$_3$-19	A$_d$	125

[5086] 表108的图例可见于实施例74。GalNAc$_3$-1的结构在实施例9中示出。GalNAc$_3$-3$_a$的结构在实施例39中示出。GalNAc$_3$-7$_a$的结构在实施例48中示出。GalNAc$_3$-10$_a$的结构在实施例46中示出。GalNAc$_3$-13$_a$的结构在实施例62中示出。GalNAc$_3$-19$_a$的结构在实施例70中示出。

[5087] 实施例98:在hPMBC测定中评价包含GalNAc缀合物的寡核苷酸的促炎性作用

[5088] 在如实施例23和24中所描述的hPMBC测定中测试列于表109中的寡核苷酸的促炎性作用。(对于寡核苷酸的描述参见表30、83、95和108。)ISIS 353512为用作阳性对照的高响应者,并且其它寡核苷酸描述于表83、95和108中。使用来自一位志愿者供体的血液获得示于表109中的结果。结果显示,与具有全部PS键联的相同寡核苷酸相比,包含混合PO/PS核苷间键联的寡核苷酸产生显著较低的促炎性反应。此外,GalNAc缀合物基团在此测定中不具有显著作用。

[5089] 表109

[5090]

ISIS No.	E_{max}/EC_{50}	GalNAc$_3$聚簇	键联	CM
353512	3630	不适用	PS	不适用

[5091]

420915	802	不适用	PS	不适用
682881	1311	GalNAc$_3$-10	PS	A$_d$
682888	0.26	GalNAc$_3$-10	PO/PS	A$_d$
684057	1.03	GalNAc$_3$-19	PO/PS	A$_d$

[5092] 实施例99:包含GalNAc缀合物的寡核苷酸对去唾液酸糖蛋白受体的结合亲和力

[5093] 在竞争性受体结合测定中测试列于表110中的寡核苷酸对去唾液酸糖蛋白受体的结合亲和力(对于寡核苷酸的描述,参见表76)。将竞争配体α1-酸糖蛋白(AGP)在50mM乙酸钠缓冲液(pH 5)中用1U神经氨酸酶-琼脂糖在37℃下孵育16小时,并且通过唾液酸测定或尺寸排阻色谱法(SEC)来证实>90%的去唾液酸化。根据Atsma等的工序使用一氯化碘来碘化AGP(参见J Lipid Res.1991年1月;32(1):173-81)。在此方法中,将去唾液酸化的α1-酸

糖蛋白(de-AGP)添加至0.25M NaOH中的10mM氯化碘、$Na^{125}I$和1M甘氨酸中。在室温下孵育10分钟之后,通过利用3KDMWCO自旋柱将混合物浓缩两次来从游离的^{125}I中分离出^{125}I-标记的de-AGP。在配备有Agilent SEC-3柱(7.8x300mm)和β-RAM计数器的HPLC系统上测试蛋白质的标记效率和纯度。如下进行利用^{125}I-标记的de-AGP和含有ASO的各种GalNAc-聚簇的竞争实验。将人HepG2细胞(10^6个细胞/毫升)涂布在6孔平板上处于2ml适当的生长培养基中。使用了用10%胎牛血清(FBS)、2mM L-谷氨酰胺和10mM HEPES补充的MEM培养基。将细胞分别在5%和10%CO_2下在37℃下孵育16-20小时。在实验之前用不具有FBS的培养基洗涤细胞。将细胞在37℃下用1ml含有适当生长培养基的竞争混合物孵育30min,所述培养基具有2% FBS、10^{-8}M ^{125}I-标记的de-AGP和浓度在10^{-11}M至10^{-5}M范围内的含有GalNAc-聚簇的ASO。在10^{-2}M GalNAc糖的存在下确定非特异性结合。将细胞用不具有FBS的培养基洗涤两次,以去除未结合的^{125}I-标记的de-AGP和竞争者GalNAc ASO。使用含有1%β-巯基乙醇的Qiagen的RLT缓冲液使细胞裂解。在简短的10min冻/融循环之后将裂解液转移至圆底测定管中并且在γ-计数器上测定。在将^{125}I蛋白计数除以最低GalNAc-ASO浓度计数的值之前扣除非特异性结合。使用非线性回归算法根据单一位点竞争结合方程式拟合抑制曲线以计算结合亲和力(K_D's)。

[5094] 从在五个不同日子进行的实验中获得表110中的结果。用上标"a"标志的寡核苷酸的结果为在两个不同日子进行的实验的平均值。结果显示,在5'-末端包含GalNAc缀合物基团的寡核苷酸以比在3'-末端包含GalNAc缀合物基团的寡核苷酸大1.5倍至16倍的亲和力结合人HepG2细胞上的去唾液酸糖蛋白受体。

[5095] 表110

[5096] 去唾液酸糖蛋白受体结合测定结果

[5097]

ISIS No.	GalNAc缀合物	其上连接GalNAc缀合物的寡核苷酸末端	K_D (nM)
661161[a]	$GalNAc_3$-3	5'	3.7
666881[a]	$GalNAc_3$-10	5'	7.6
666981	$GalNAc_3$-7	5'	6.0
670061	$GalNAc_3$-13	5'	7.4
655861[a]	$GalNAc_3$-1	3'	11.6
677841[a]	$GalNAc_3$-19	3'	60.8

[5098] 实施例100:靶向Apo(a)的包含GalNAc缀合物基团的寡核苷酸的体内反义抑制

[5099] 在单一剂量研究中测试列于以下表111a中的寡核苷酸在小鼠中的作用持续时间。

[5100] 表111a

[5101] 靶向APO(a)的修饰ASO

[5102]

ISIS No.	序列(5'至3')	$GalNAc_3$聚簇	CM	SEQ ID No.
681251	**$GalNAc_3$-7_a-$_o$**'$T_{es}G_{es}{}^mC_{es}T_{es}{}^mC_{es}{}^mC_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}T_{es}{}^mC_e$	$GalNAc_3$-7a	PO	25
681257	**$GalNAc_3$-7_a-$_o$**'$T_{es}G_{eo}{}^mC_{eo}T_{eo}{}^mC_{eo}{}^mC_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}{}^mC_e$	$GalNAc_3$-7a	PO	25

[5103] $GalNAc_3$-7_a的结构在实施例48中示出。

[5104] 处理

[5105] 每周一次用列于表111b中的寡核苷酸和剂量或用PBS各自皮下注射表达人Apo(a)

的雌性转基因小鼠，总共6次剂量。每个处理组由3只动物组成。在给药前一天抽血以测定血浆中Apo(a)蛋白的基线水平并且在第一次剂量之后72小时、1周和2周时抽血。在第一次剂量之后3周、4周、5周和6周时将发生另外的抽血。使用ELISA测量血浆Apo(a)蛋白水平。表111b中的结果以归一化为基线水平的每个处理组的血浆Apo(a)蛋白水平的平均百分比(%BL)呈现。结果显示包含GalNAc缀合物基团的寡核苷酸表现出Apo(a)表达的有效减少。对于包含全部PS核苷间键联的寡核苷酸和包含混合PO和PS键联的寡核苷酸观察到这种有效作用。

[5106] 表111b

[5107] Apo(a)血浆蛋白水平

[5108]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	在72小时时的Apo(a)(% BL)	在1周时的Apo(a)(% BL)	在3周时的Apo(a)(% BL)
PBS	不适用	116	104	107
681251	0.3	97	108	93
	1.0	85	77	57
	3.0	54	49	11
	10.0	23	15	4
681257	0.3	114	138	104
	1.0	91	98	54
	3.0	69	40	6
	10.0	30	21	4

[5109] 实施例101:通过包含经由稳定部分连接的GalNAc聚簇的寡核苷酸进行的反义抑制

[5110] 测试列于表112中的寡核苷酸对小鼠APOC-III表达的体内抑制。用列于表112中的寡核苷酸或用PBS各自皮下注射C57Bl/6小鼠一次。每个处理组由4只动物组成。用ISIS 440670处理的每只小鼠接受2mg/kg、6mg/kg、20mg/kg或60mg/kg的剂量。用ISIS 680772或696847处理的每只小鼠接受0.6mg/kg、2mg/kg、6mg/kg或20mg/kg。ISIS 696847的GalNAc缀合物基团经由稳定部分连接，所述稳定部分为硫代磷酸酯键联而不是能够易于裂解的含磷酸二酯的键联。在剂量之后72小时将动物处死。使用实时PCR测量肝脏APOC-III mRNA水平。根据标准方案将APOC-III mRNA水平归一化为亲环蛋白mRNA水平。结果以相对于盐水对照组的每个处理组的APOC-III mRNA水平的平均百分比呈现于表112中。结果显示包含GalNAc缀合物基团的寡核苷酸比缺乏缀合物基团的寡核苷酸显著更有效。此外，包含经由可裂解部分连接至寡核苷酸的GalNAc缀合物基团的寡核苷酸(ISIS 680772)甚至比包含经由稳定部分连接至寡核苷酸的GalNAc缀合物基团的寡核苷酸(ISIS 696847)更有效。

[5111] 表112

[5112] 靶向小鼠APOC-III的修饰寡核苷酸

[5113]

ISIS No.	序列(5'至3')	CM	剂量 (mg/kg)	APOC-III mRNA (% PBS)	SEQ ID No.
440670	$^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{e}$	不适用	2	92	129
			6	86	
			20	59	
			60	37	
680772	$GalNAc_3\text{-}7_{a\text{-}o}$-$^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{e}$	PO	0.6	79	129
			2	58	
			6	31	
			20	13	
696847	$GalNAc_3\text{-}7_{a\text{-}s}$-$^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{es}A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{e}$	不适用 (PS)	0.6	83	129
			2	73	
			6	40	
			20	28	

[5114] $GalNAc_3\text{-}7_a$的结构在实施例48中示出。

[5115] 实施例102:包含GalNAc缀合物的反义寡核苷酸在肝脏中的分布

[5116] 评价了不包含GalNAc缀合物的ISIS 353382(参见表36)和包含GalNAc缀合物的ISIS 655861(参见表36)的肝脏分布。以列于表113中的剂量用ISIS 353382或655861皮下注射雄性balb/c小鼠一次。每个处理组由3只动物组成,除了ISIS 655861的18mg/kg组,所述组由2只动物组成。在剂量之后48小时将动物处死以确定寡核苷酸的肝脏分布。为了测量每个细胞的反义寡核苷酸分子的数量,将钌(II)三-联吡啶标签(MSD TAG,Meso Scale Discovery)缀合至用来检测反义寡核苷酸的寡核苷酸探针。呈现于表113中的结果为以百万个寡核苷酸分子/细胞单位计的每个处理组的寡核苷酸的平均浓度。结果显示,在等效剂量下,包含GalNAc缀合物的寡核苷酸比不包含GalNAc缀合物的寡核苷酸以更高的浓度存在于总肝脏和肝细胞中。此外,包含GalNAc缀合物的寡核苷酸比不包含GalNAc缀合物的寡核苷酸以更低的浓度存在于非实质肝脏细胞中。虽然ISIS 655861在肝细胞和非实质肝脏细胞中的浓度为每个细胞类似的,但是肝脏大约为80体积%肝细胞。因此,存在于肝脏中的大多数ISIS 655861寡核苷酸见于肝细胞中,而存在于肝脏中的大多数ISIS 353382寡核苷酸见于非实质肝脏细胞中。

[5117] 表113

[5118]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	整个肝脏中的浓度(分子*10^6/细胞)	肝细胞中的浓度(分子*10^6/细胞)	非实质肝脏细胞中的浓度(分子*10^6/细胞)
353382	3	9.7	1.2	37.2
	10	17.3	4.5	34.0
	20	23.6	6.6	65.6
	30	29.1	11.7	80.0
	60	73.4	14.8	98.0
	90	89.6	18.5	119.9
655861	0.5	2.6	2.9	3.2
	1	6.2	7.0	8.8
	3	19.1	25.1	28.5
	6	44.1	48.7	55.0
	18	76.6	82.3	77.1

[5119] 实施例103:包含$GalNAc_3$缀合物的靶向APOC-III的寡核苷酸的体内作用持续时间

[5120] 在单一剂量研究中测试列于以下表114中的寡核苷酸在小鼠中的作用持续时间。

[5121] 表114

[5122] 靶向APOC-III的修饰ASO

[5123]

ISIS No.	序列(5'至3')	GalNAc$_3$聚簇	CM	SEQ ID No.
304801	$A_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{e}$	不适用	不适用	32
663084	**GalNAc$_3$-3$_a$-$_o$,A$_{do}$**$A_{es}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{eo}T_{eo}T_{es}A_{es}T_{e}$	GalNAc$_3$-3a	A$_d$	119
679241	$A_{es}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{eo}T_{eo}T_{es}A_{es}T_{eo}$**A$_{do}$-GalNAc$_3-19_a$**	GalNAc$_3$-19a	A$_d$	111

[5124] GalNAc$_3$-3$_a$的结构在实施例39中示出,并且GalNAc$_3$-19$_a$在实施例70中示出。

[5125] 处理

[5126] 用列于表114中的寡核苷酸或用PBS各自皮下注射表达人APOC-III的雌性转基因小鼠一次。每个处理组由3只动物组成。在给药之前抽血以确定基线并且在剂量之后3天、7天、14天、21天、28天、35天和42天时抽血。如实施例20中所描述来测量血浆甘油三酯和APOC-III蛋白水平。表115中的结果以归一化为基线水平的每个处理组的血浆甘油三酯和APOC-III水平的平均百分比呈现。实施例79的表71中的结果与以下表115中的结果的比较显示,包含磷酸二酯和硫代磷酸酯核苷间键联的混合物的寡核苷酸表现出比仅包含硫代磷酸酯核苷间键联的相当(equivalent)寡核苷酸增加的作用持续时间。

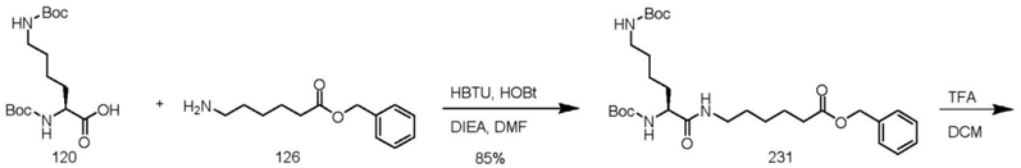
[5127] 表115

[5128] 转基因小鼠中的血浆甘油三酯和APOC-III蛋白水平

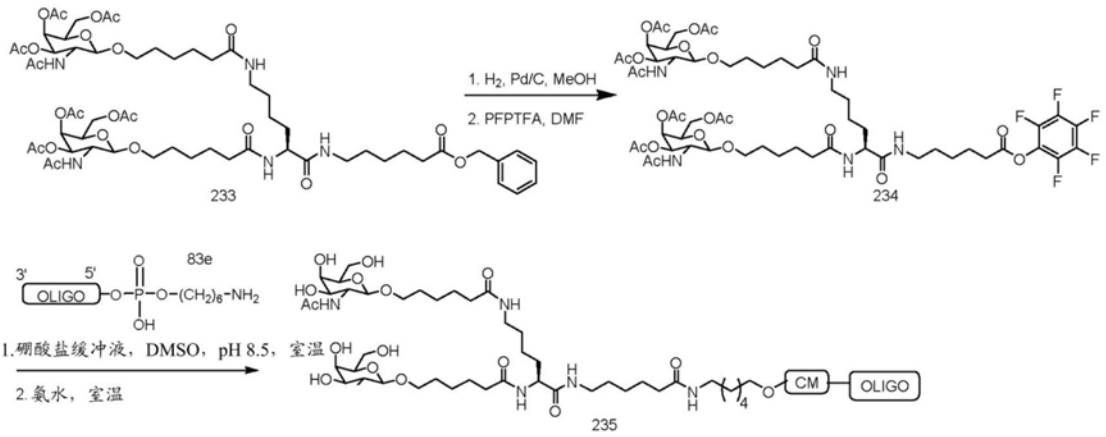
[5129]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	时间点(剂量后的天数)	甘油三酯(%基线)	APOC-III蛋白(%基线)	GalNAc$_3$聚簇	CM
PBS	不适用	3	96	101	不适用	不适用
		7	88	98		
		14	91	103		
		21	69	92		
		28	83	81		
		35	65	86		
		42	72	88		
304801	30	3	42	46	不适用	不适用
		7	42	51		
		14	59	69		
		21	67	81		
		28	79	76		
		35	72	95		
		42	82	92		
663084	10	3	35	28	GalNAc$_3$-3a	A$_d$
		7	23	24		
		14	23	26		
		21	23	29		
		28	30	22		
		35	32	36		
		42	37	47		
679241	10	3	38	30	GalNAc$_3$-19a	A$_d$
		7	31	28		
		14	30	22		
		21	36	34		
		28	48	34		
		35	50	45		
		42	72	64		

[5130] 实施例104:包含5'-GalNAc$_2$缀合物的寡核苷酸的合成

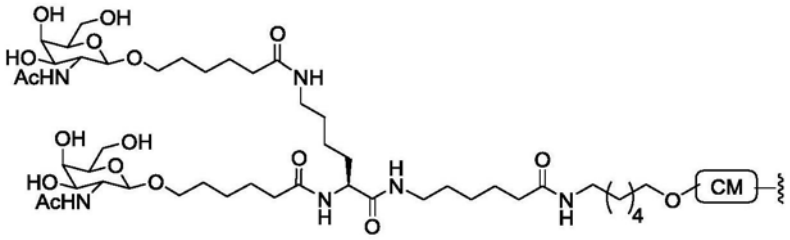


[5131]

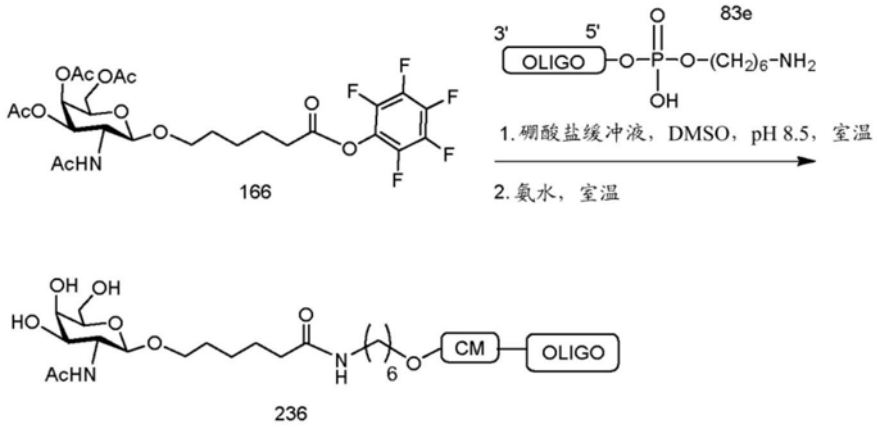


[5132] 化合物120为商业上可获得的，并且化合物126的合成描述于实施例49中。将化合物120(1g，2.89mmol)、HBTU(0.39g，2.89mmol)和HOBt(1.64g，4.33mmol)溶解于DMF(10mL中，并且添加N,N-二异丙基乙胺(1.75mL，10.1mmol)。在约5min之后，将氨基己酸苄基酯(1.36g，3.46mmol)添加至反应物中。在3h之后，将反应混合物倾入100mL的1M NaHSO4中并且用2x 50mL乙酸乙酯萃取。合并有机层并且用3x 40mL饱和$NaHCO_3$和2x盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:EA:Hex，1:1:1)纯化产物，得到化合物231。LCMS和NMR与结构一致。将化合物231(1.34g，2.438mmol)溶解于二氯甲烷(10mL)中并且添加三氟乙酸(10mL)。在室温下搅拌2h之后，将反应混合物在减压下浓缩并且与甲苯共蒸发(3x 10mL)。在减压下干燥残余物，得到呈三氟乙酸盐的化合物232。化合物166的合成描述于实施例54中。将化合物166(3.39g，5.40mmol)溶解于DMF(3mL)中。将化合物232(1.3g，2.25mmol)的溶液溶解于DMF(3mL)中并且添加N,N-二异丙基乙胺(1.55mL)。将反应物在室温下搅拌30分钟，然后倾入水(80mL)并且用EtOAc(2x100mL)萃取水层。将有机相分离并且用饱和$NaHCO_3$水溶液(3x80mL)、1M $NaHSO_4$(3x 80mL)和盐水(2x 80mL)洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，得到化合物233。LCMS和NMR与结构一致。将化合物233(0.59g，0.48mmol)溶解于甲醇(2.2mL)和乙酸乙酯(2.2mL)中。添加钯碳(10wt％Pd/C，湿润，0.07g)，并且将反应混合物在氢气气氛下搅拌3h。将反应混合物过滤通过硅藻土垫并且浓缩以得到羧酸。将羧酸(1.32g，1.15mmol，不含聚簇的酸)溶解于DMF(3.2mL)中。向其中添加N,N-二异丙基乙胺(0.3mL，1.73mmol)和PFPTFA(0.30mL，1.73mmol)。在室温下搅拌30min之后，将反应混合物倾入水(40mL)中并且用EtOAc(2x 50mL)萃取。如上所述完成标准的后处理，得到化合物234。LCMS和NMR与结构一致。使用实施例46中描述的一般工序制备寡核苷酸235。缀合物基团$GalNAc_2$-24的$GalNAc_2$聚簇部分

($GalNAc_2$-24_a)可与寡核苷酸上存在的任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。$GalNAc_2$-24($GalNAc_2$-24_a-CM)的结构在以下示出：

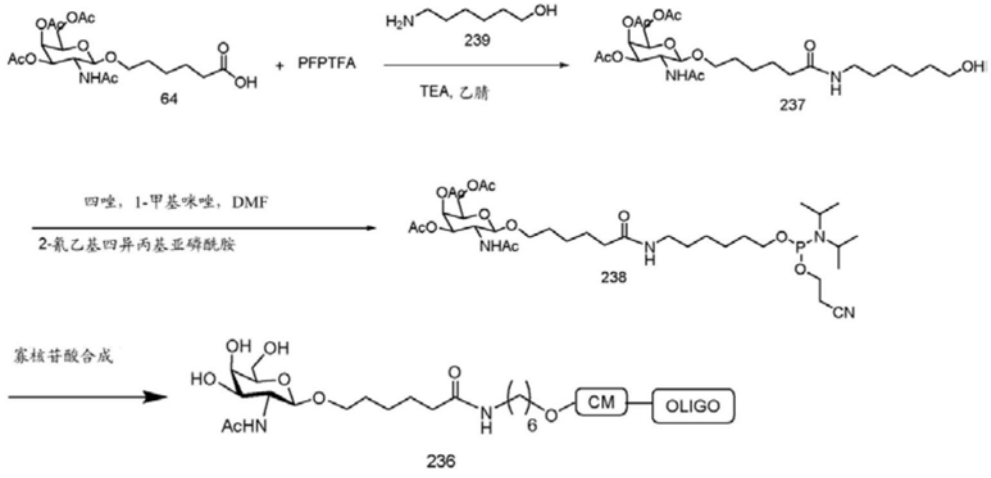
[5133] 

[5134] 实施例105：包含$GalNAc_1$-25缀合物的寡核苷酸的合成

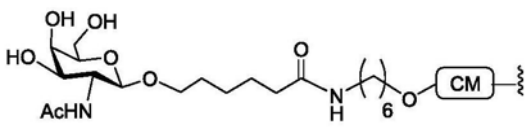
[5135] 

[5136] 化合物166的合成描述于实施例54中。使用实施例46中描述的一般工序制备寡核苷酸236。

[5137] 或者，使用以下示出的方案合成寡核苷酸236，并且使用实施例10中描述的工序使用化合物238来形成寡核苷酸236。

[5138] 

[5139] 缀合物基团$GalNAc_1$-25的$GalNAc_1$聚簇部分($GalNAc_1$-25a)可与寡核苷酸上存在的任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。$GalNAc_1$-25($GalNAc_1$-25a-CM)的结构在以下示出：

[5140] 

[5141] 实施例106：通过包含5'-$GalNAc_2$或5'-$GalNAc_3$缀合物的靶向SRB-1的寡核苷酸进

行的体内反义抑制

[5142] 在剂量依赖性研究中测试列于表116和117中的寡核苷酸对小鼠中的SRB-1的反义抑制。

[5143] 处理

[5144] 用2mg/kg、7mg/kg或20mg/kg的ISIS No.440762，或用0.2mg/kg、0.6mg/kg、2mg/kg、6mg/kg或20mg/kg的ISIS No.686221、686222或708561，或用盐水皮下注射六周龄雄性C57BL/6小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)一次。每个处理组由4只动物组成。在最后施用之后72小时将小鼠处死。使用实时PCR测量肝脏SRB-1mRNA水平。根据标准方案将SRB-1mRNA水平归一化为亲环蛋白mRNA水平。反义寡核苷酸以剂量依赖性方式降低SRB-1mRNA水平，并且ED_{50}结果呈现于表116和117中。虽然先前研究显示三价GalNAc-缀合的寡核苷酸比二价GalNAc-缀合的寡核苷酸显著更有效，但是所述二价GalNAc-缀合的寡核苷酸继而比一价GalNAc缀合的寡核苷酸显著更有效(参见，例如，Khorev等，Bioorg.&Med.Chem.，第16卷，5216-5231(2008))，用包含一价、二价和三价GalNAc聚簇的反义寡核苷酸处理以与表116和117中所示类似的效力降低SRB-1mRNA水平。

[5145] 表116

[5146] 靶向SRB-1的修饰寡核苷酸

[5147]

ISIS No.	序列(5'至3')	GalNAc聚簇	ED_{50} (mg/kg)	SEQ ID No
440762	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	不适用	4.7	104
686221	**$GalNAc_2$-24_a-$_o$,A_{do}**$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	$GalNAc_2$-24_a	0.39	114
686222	**$GalNAc_3$-13_a-$_o$,A_{do}**$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	$GalNAc_3$-13_a	0.41	114

[5148] 对于表格图例，参见实施例93。$GalNAc_3$-13a的结构在实施例62中示出，并且$GalNAc_2$-24a的结构在实施例104中示出。

[5149] 表117

[5150] 靶向SRB-1的修饰寡核苷酸

[5151]

ISIS No.	序列(5'至3')	GalNAc聚簇	ED_{50} (mg/kg)	SEQ ID No
440762	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	不适用	5	104
708561	**$GalNAc_1$-25_a-$_o$,**$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	$GalNAc_1$-25_a	0.4	104

[5152] 对于表格图例，参见实施例93。$GalNAc_1$-25a的结构在实施例105中示出。

[5153] 使用实施例75中描述的工序，还评价了表116和117中的寡核苷酸在肝脏中的浓度。如通过UV以μg寡核苷酸/克肝脏组织的单位所测量，示于以下表117a和117b中的结果为每个处理组的平均总反义寡核苷酸组织水平。结果显示，包含GalNAc缀合物基团的寡核苷酸以显著高于相同剂量的缺乏GalNAc缀合物基团的寡核苷酸的水平在肝脏中积累。此外，在其相应缀合物基团中包含一个、两个或三个GalNAc配体的反义寡核苷酸均以类似水平在肝脏中积累。由以上引用的Khorev等参考文献来看此结果为令人惊奇的并且与示于以上表116和117中的活性数据一致。

[5154] 表117a

[5155] 包含$GalNAc_2$或$GalNAc_3$缀合物基团的寡核苷酸的肝脏浓度

[5156]

ISIS No.	剂量 (mg/kg)	[反义寡核苷酸] (μg/g)	GalNAc 聚簇	CM
440762	2	2.1	不适用	不适用
	7	13.1		
	20	31.1		
686221	0.2	0.9	$GalNAc_2$-24_a	A_d
	0.6	2.7		
	2	12.0		
	6	26.5		
686222	0.2	0.5	$GalNAc_3$-13_a	A_d
	0.6	1.6		
	2	11.6		
	6	19.8		

[5157] 表117b

[5158] 包含$GalNAc_1$缀合物基团的寡核苷酸的肝脏浓度

[5159]

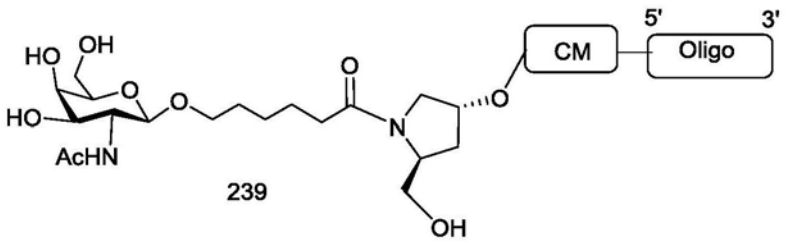
ISIS No.	剂量 (mg/kg)	[反义寡核苷酸] (μg/g)	GalNAc 聚簇	CM
440762	2	2.3	不适用	不适用
	7	8.9		
	20	23.7		
708561	0.2	0.4	$GalNAc_1$-25_a	PO

[5160]

	0.6	1.1		
	2	5.9		
	6	23.7		
	20	53.9		

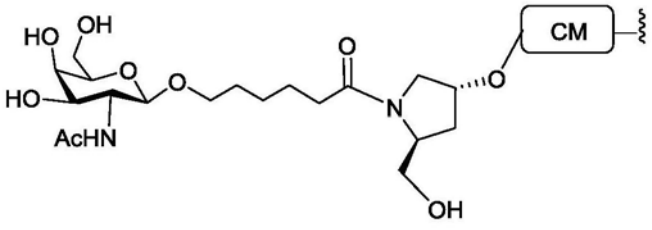
[5161] 实施例107：包含$GalNAc_1$-26或$GalNAc_1$-27缀合物的寡核苷酸的合成

[5162]

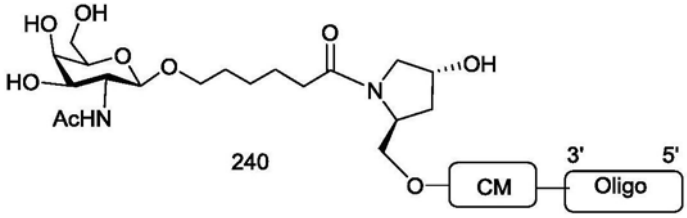


239

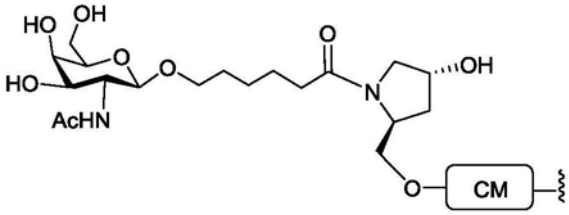
[5163] 通过使用DMF中的HBTU和DIEA将化合物47(参见实施例15)偶联至酸64(参见实施例32)来合成寡核苷酸239。将所得到的含酰胺化合物亚磷酸酯化，然后使用实施例10中描述的工序添加至寡核苷酸的5'-末端。缀合物基团$GalNAc_1$-26的$GalNAc_1$聚簇部分($GalNAc_1$-26_a)可与寡核苷酸上存在的任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。$GalNAc_1$-26($GalNAc_1$-26_a-CM)的结构在以下示出：

[5164] 

[5165] 为了将GalNAc$_1$缀合物基团添加至寡核苷酸的3'-末端，使用实施例7中描述的工序将由化合物47和64反应所形成的酰胺添加至固体载体上。然后使用实施例9中描述的工序完成寡核苷酸合成以便形成寡核苷酸240。

[5166] 

[5167] 缀合物基团GalNAc$_1$-27的GalNAc$_1$聚簇部分(GalNAc$_1$-27$_a$)可与寡核苷酸上存在的任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。GalNAc$_1$-27(GalNAc$_1$-27$_a$-CM)的结构在以下示出：

[5168] 

[5169] 实施例108：通过靶向Apo(a)的包含GalNAc缀合物基团的寡核苷酸进行的体内反义抑制

[5170] 在单一剂量研究中在小鼠中测试列于以下表118中的寡核苷酸。

[5171] 表118

[5172] 靶向APO(a)的修饰ASO

[5173]

ISIS No.	序列(5'至3')	GalNAc$_3$ 聚簇	CM	SEQ ID No.
494372	$T_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{e}$	不适用	不适用	25
681251	**GalNAc$_3$-7$_a$-$_o$**$\cdot T_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}T_{es}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-7a	PO	25
681255	**GalNAc$_3$-3$_a$-$_o$**$\cdot T_{es}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-3a	PO	25
681256	**GalNAc$_3$-10$_a$-$_o$**$\cdot T_{es}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-10a	PO	25
681257	**GalNAc$_3$-7$_a$-$_o$**$\cdot T_{es}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-7a	PO	25
681258	**GalNAc$_3$-13$_a$-$_o$**$\cdot T_{es}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}{}^{m}C_{e}$	GalNAc$_3$-13a	PO	25
681260	$T_{es}G_{eo}{}^{m}C_{eo}T_{eo}{}^{m}C_{eo}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{eo}G_{eo}$ $T_{es}T_{es}{}^{m}C_{eo}$**A_{do}-GalNAc$_3$-19**	GalNAc$_3$-19a	A_d	134

[5174] GalNAc$_3$-7$_a$的结构在实施例48中示出。

[5175] 处理

[5176] 用列于表119中的寡核苷酸和剂量或用PBS各自皮下注射表达人Apo(a)的雄性转基因小鼠一次。每个处理组由4只动物组成。在给药前一天抽血以确定血浆中Apo(a)蛋白的基线水平并且在第一次剂量之后1周时抽血。另外的抽血将每周发生，持续大约8周。使用ELISA测量血浆Apo(a)蛋白水平。表119中的结果以归一化为基线水平的每个处理组的血浆Apo(a)蛋白水平的平均百分比(%BL)呈现。结果显示反义寡核苷酸减少Apo(a)蛋白表达。此外，包含GalNAc缀合物基团的寡核苷酸表现出甚至比不包含缀合物基团的寡核苷酸更有效的Apo(a)表达减少。

[5177] 表119

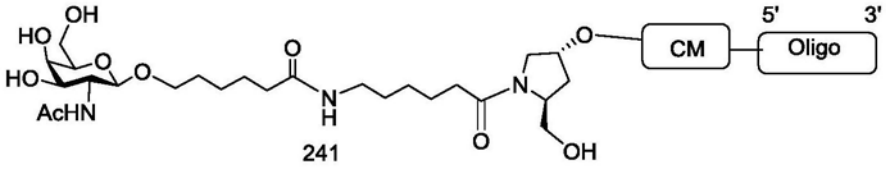
[5178] Apo(a)血浆蛋白水平

[5179]

ISIS No.	剂量(mg/kg)	在1周时的Apo(a) (% BL)
PBS	不适用	143
494372	50	58
681251	10	15
681255	10	14
681256	10	17
681257	10	24
681258	10	22
681260	10	26

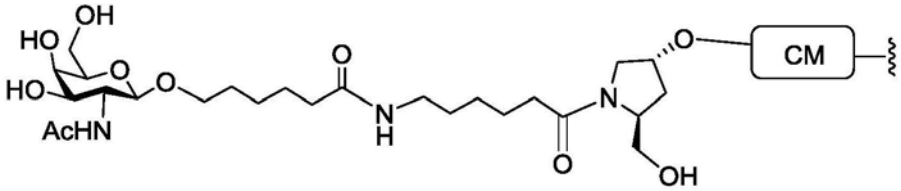
[5180] 实施例109：包含$GalNAc_1$-28或$GalNAc_1$-29缀合物的寡核苷酸的合成

[5181]

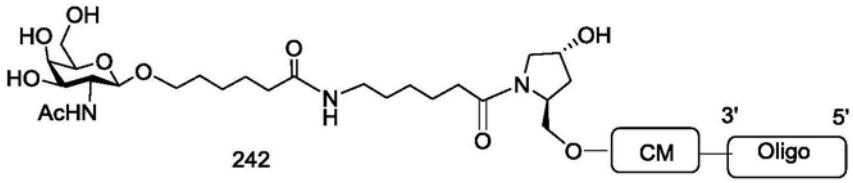


[5182] 使用类似于实施例71中描述的那些的工序形成亚磷酰胺中间体，接着使用实施例10中描述的工序合成寡核苷酸来合成寡核苷酸241。缀合物基团$GalNAc_1$-28的GalNAc1聚簇部分($GalNAc_1$-28_a)可与寡核苷酸上存在的任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。$GalNAc_1$-28($GalNAc_1$-28_a-CM)的结构在以下示出：

[5183]

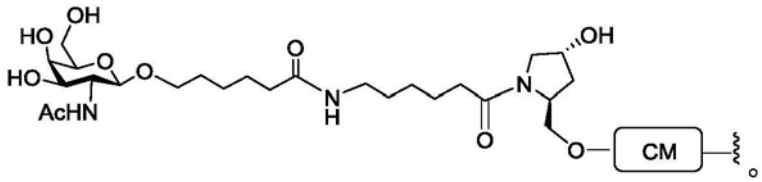


[5184] 为了将$GalNAc_1$缀合物基团添加至寡核苷酸的3'-末端，使用类似于实施例71中描述的那些的工序形成羟基中间体，然后使用实施例7中描述的工序将所述羟基中间体添加至固体载体。然后使用实施例9中描述的工序完成寡核苷酸合成以便形成寡核苷酸242。

[5185] 

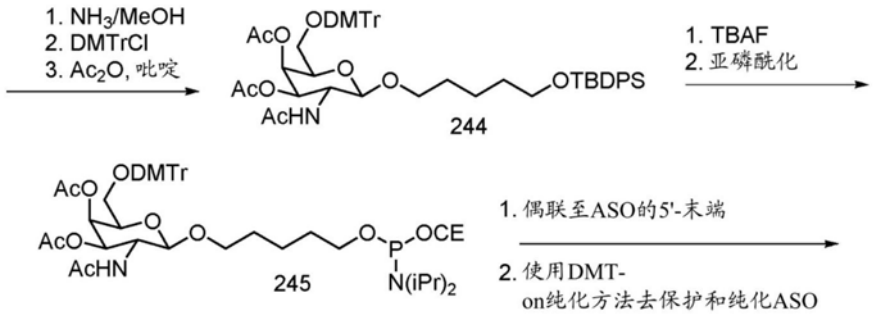
242

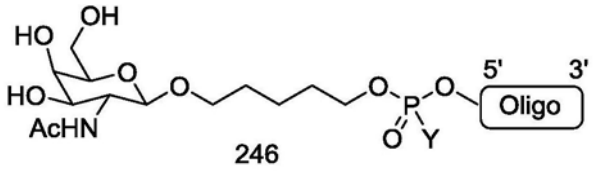
[5186] 缀合物基团GalNAc$_1$-29的GalNAc$_1$聚簇部分(GalNAc$_1$-29$_a$)可与寡核苷酸上存在的任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。GalNAc$_1$-29(GalNAc$_1$-29$_a$-CM)的结构在以下示出：

[5187] 

[5188] 实施例110：包含GalNAc$_1$-30缀合物的寡核苷酸的合成

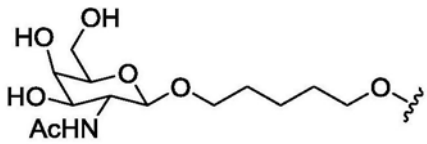


[5189] 

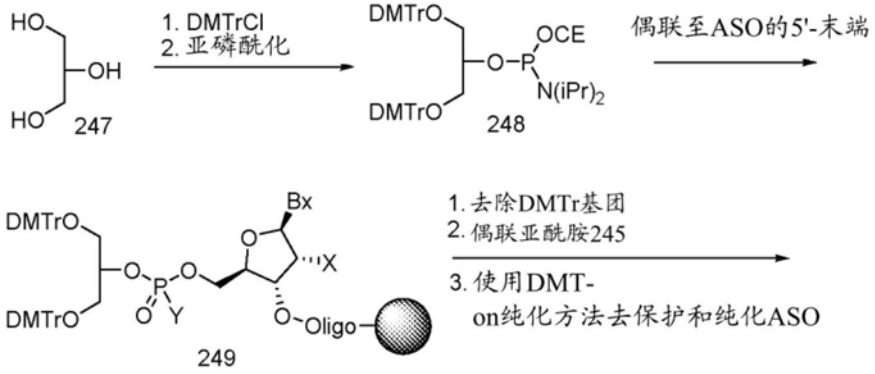
[5190] 

246

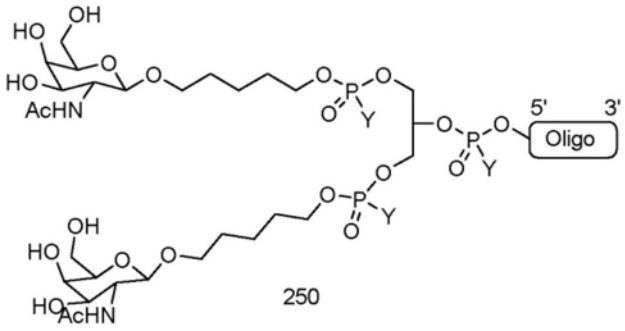
[5191] 如上所示，合成包含GalNAc$_1$-30缀合物基团的寡核苷酸246，其中Y选自O、S、取代或未取代的C$_1$-C$_{10}$烷基、氨基、取代的氨基、叠氮基、烯基或炔基。缀合物基团GalNAc$_1$-30的GalNAc$_1$聚簇部分(GalNAc1-30$_a$)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中，Y为可裂解部分的一部分。在某些实施方案中，Y为稳定部分的一部分，并且可裂解部分存在于寡核苷酸上。GalNAc$_1$-30$_a$的结构在以下示出：

[5192] 

[5193] 实施例111：包含GalNAc2-31或GalNAc2-32缀合物的寡核苷酸的合成

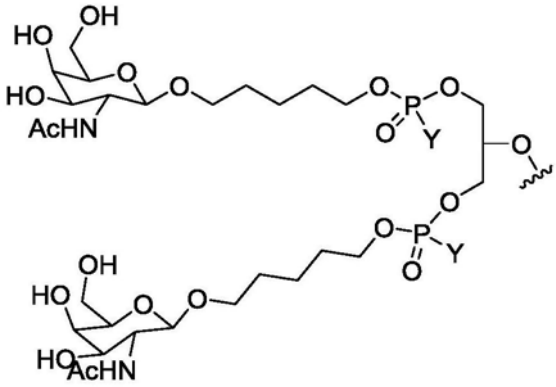


[5194]

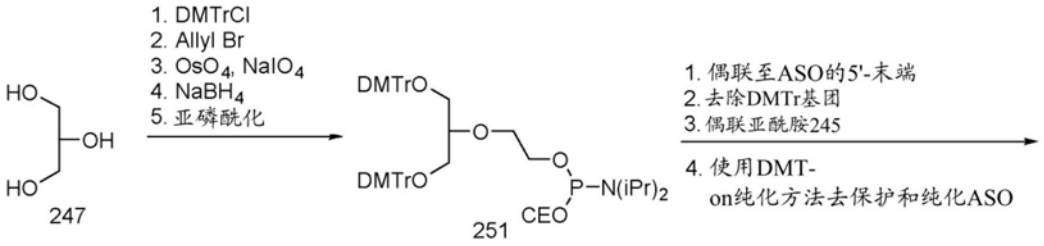


[5195] 如上所示，合成包含$GalNAc_2$-31缀合物基团的寡核苷酸250，其中Y选自O、S、取代或未取代的C_1-C_{10}烷基、氨基、取代的氨基、叠氮基、烯基或炔基。缀合物基团$GalNAc_2$-31的$GalNAc_2$聚簇部分($GalNAc_2$-31_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中，直接与寡核苷酸的5'-末端相邻的含Y基团为可裂解部分的一部分。在某些实施方案中，直接与寡核苷酸的5'-末端相邻的含Y基团为稳定部分的一部分，并且可裂解部分存在于寡核苷酸上。$GalNAc_2$-31_a的结构在以下示出：

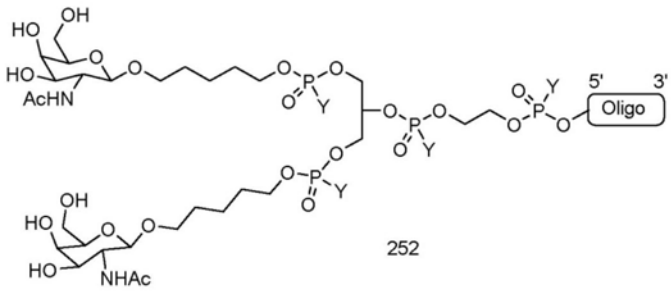
[5196]



[5197] 以下示出包含$GalNAc_2$-32缀合物的寡核苷酸的合成。

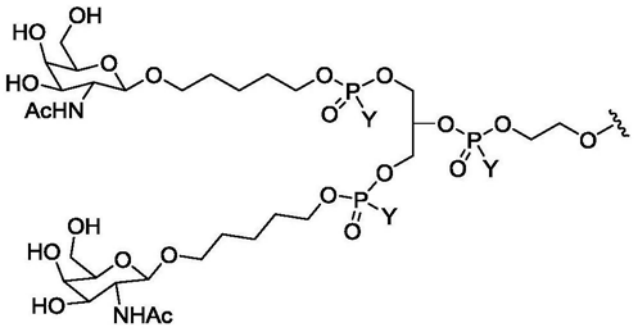


[5198]



[5199] 如上所示，合成包含$GalNAc_2$-32缀合物基团的寡核苷酸252，其中Y选自O、S、取代或未取代的C_1-C_{10}烷基、氨基、取代的氨基、叠氮基、烯基或炔基。缀合物基团$GalNAc_2$-32的$GalNAc_2$聚簇部分($GalNAc_2$-32_a)可与任何可裂解部分组合以提供各种缀合物基团。在某些实施方案中，直接与寡核苷酸的5'-末端相邻的含Y基团为可裂解部分的一部分。在某些实施方案中，直接与寡核苷酸的5'-末端相邻的含Y基团为稳定部分的一部分，并且可裂解部分存在于寡核苷酸上。$GalNAc_2$-32_a的结构在以下示出：

[5200]



[5201] 实施例112：包含$GalNAc_1$缀合物的修饰寡核苷酸

[5202] 用$GalNAc_1$缀合物基团合成靶向SRB-1的表120中的寡核苷酸，以便进一步测试包含含有一个GalNAc配体的缀合物基团的寡核苷酸的效力。

[5203] 表120

[5204]

ISIS No.	序列(5'至3')	GalNAc 聚簇	CM	SEQ ID NO.
711461	**$GalNAc_1$-$25_{a\text{-}o}$.A_{do}** G_{es} $^mC_{es}$ T_{es} T_{es} $^mC_{es}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{es} $^mC_{es}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_e	$GalNAc_1$-25_a	A_d	109
711462	**$GalNAc_1$-$25_{a\text{-}o}$.**G_{es} $^mC_{es}$ T_{es} T_{es} $^mC_{es}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{es} $^mC_{es}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_e	$GalNAc_1$-25_a	PO	108
711463	**$GalNAc_1$-$25_{a\text{-}o}$.**G_{es} $^mC_{eo}$ T_{eo} T_{eo} $^mC_{eo}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{eo} $^mC_{eo}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_e	$GalNAc_1$-25_a	PO	108
711465	**$GalNAc_1$-$26_{a\text{-}o}$.A_{do}** G_{es} $^mC_{es}$ T_{es} T_{es} $^mC_{es}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{es} $^mC_{es}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_e	$GalNAc_1$-26_a	A_d	109
711466	**$GalNAc_1$-$26_{a\text{-}o}$.**G_{es} $^mC_{es}$ T_{es} T_{es} $^mC_{es}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{es} $^mC_{es}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_e	$GalNAc_1$-26_a	PO	108
711467	**$GalNAc_1$-$26_{a\text{-}o}$.**G_{es} $^mC_{eo}$ T_{eo} T_{eo} $^mC_{eo}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{eo} $^mC_{eo}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_e	$GalNAc_1$-26_a	PO	108
711468	**$GalNAc_1$-$28_{a\text{-}o}$.A_{do}** G_{es} $^mC_{es}$ T_{es} T_{es} $^mC_{es}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{es} $^mC_{es}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_e	$GalNAc_1$-28_a	A_d	109
711469	**$GalNAc_1$-$28_{a\text{-}o}$.**G_{es} $^mC_{es}$ T_{es} T_{es} $^mC_{es}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{es} $^mC_{es}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_e	$GalNAc_1$-28_a	PO	108
711470	**$GalNAc_1$-$28_{a\text{-}o}$.**G_{es} $^mC_{eo}$ T_{eo} T_{eo} $^mC_{eo}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{eo} $^mC_{eo}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_e	$GalNAc_1$-28_a	PO	108
713844	G_{es} $^mC_{es}$ T_{es} T_{es} $^mC_{es}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{es} $^mC_{es}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_{eo}'.**$GalNAc_1$-27_a**	$GalNAc_1$-27_a	PO	108
713845	G_{es} $^mC_{eo}$ T_{eo} T_{eo} $^mC_{eo}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{eo} $^mC_{eo}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_{eo}'.**$GalNAc_1$-27_a**	$GalNAc_1$-27_a	PO	108

[5205]

713846	G_{es} $^mC_{eo}$ T_{eo} T_{eo} $^mC_{eo}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{eo} $^mC_{eo}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_{eo} **A_{do}'.$GalNAc_1$-27_a**	$GalNAc_1$-27_a	A_d	110
713847	G_{es} $^mC_{es}$ T_{es} T_{es} $^mC_{es}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{es} $^mC_{es}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_{eo}'.**$GalNAc_1$-29_a**	$GalNAc_1$-29_a	PO	108
713848	G_{es} $^mC_{eo}$ T_{eo} T_{eo} $^mC_{eo}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{eo} $^mC_{eo}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_{eo}'.**$GalNAc_1$-29_a**	$GalNAc_1$-29_a	PO	108
713849	G_{es} $^mC_{es}$ T_{es} T_{es} $^mC_{es}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{es} $^mC_{es}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_{eo} **A_{do}'.$GalNAc_1$-29_a**	$GalNAc_1$-29_a	A_d	110
713850	G_{es} $^mC_{eo}$ T_{eo} T_{eo} $^mC_{eo}$ A_{ds} G_{ds} T_{ds} $^mC_{ds}$ A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} $^mC_{ds}$ T_{ds} T_{eo} $^mC_{eo}$ $^mC_{es}$ T_{es} T_{eo} **A_{do}'.$GalNAc_1$-29_a**	$GalNAc_1$-29_a	A_d	110

序列表

<110> Isis Pharmaceuticals, Inc.

<120> 缀合反义化合物及其用途

<130> CORE0115WO

<150> 61/818,442
<151> 2013-05-01

<150> 61/823,826
<151> 2013-05-15

<150> 61/843,887
<151> 2013-07-08

<150> 61/871,673
<151> 2013-08-29

<150> 61/880,790
<151> 2013-09-20

<150> 61/976,991
<151> 2014-04-08

<150> 61/986,867
<151> 2014-04-30

[0001]

<160> 160

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 191001
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1

ctgacagaaa gcagatcatt ggttgcctga ggaggaggag tataggagag gtggagggaa 60

aatgtacaaa gtggcacaat aaaaactttt ggaatcatag atatattcac tatcttgatt 120

gagtgatgat ttcatgagtg cacgcgtgtg tcaaaaatga tcaatttatg caactttaaa 180

tatgtgcagt ttattgtata tatcaattat acctcagtac ggctattaaa aagaaaccct 240

ctggctgcac aatgcagaac tgattctagg aaagagtgga gggaggatga ccatttacag 300

tgctccaggt ggaagagaac ggtgccttct ggaagtgaac taggttggca acaacagaga 360

tgaaataaat gggcagatgt gtgagatact taggaaataa aacccgatgg tcaccatttt 420

ccaaaggtca gctcatcctg gctttccaga gcaaagagct agggaagact ttattaataa 480

atccctcttg aagttgcaga ggaagcttat agcagaaact tactctcaac ctgactaatc 540

[0002]

tgagagaaca cctctggttc catttgatta ctaaaaaact gcaaagaaca ggaggagaaa 600

gaagaagaaa gctggtacaa acagtgaact tatataatat taatcaataa ttgtctcttg 660

ttcttaaaag caatgggaag aaaatgagat ttgagctgga agatcagagt tcaaaatcca 720

aataaagtat atggccctaa tatgcttata gtagttaacc tttcctgata atgatataat 780

tgttgacagc accatcttta aaaataaaaa taacatagta atccttcaga tttgtagaat 840

gctttcctgt ttacaagttt gttctataca cattatgtct tttaaatgac acactagcct 900

tctgagggta acttatattg gcaacagttt tcagatgtgg aaactgtgaa gacaatgttg 960

gtgatgtgga agcaacataa actttggagt ctttcagacc caggtttgaa tgtcagactg 1020

ctttttattc agagtaactt cagagcatta tttctcacct taatttttt tcaggcctct 1080

ttgtgtctat gtgtcctctt cactcctgtc cattgttcat tcagtgattt ttgcaccttc 1140

cttcactgtt agtgtgtaga cacatagttc tcctggctct gagacctatg ttaattccat 1200

tctaccatcc tgccagccca ctcaattcct attgagcaat gctagttgaa agttgtggtg 1260

ggattaaatg ttgcaatgag tattcaaatg aggttgaagt atctacgcat tctacttaca 1320

tatggtgagg tatattcaag gaaggctgta gccattaaaa tctcaggaaa taatttttca 1380

cctcctcagg tgaaagggtc ttcaggcctt tgtgttctgg aaggttcatt tatagccatt 1440

tcccaaatga caatgcgatt gatgagtcta gagtctagct caaatagcaa tggactggaa 1500

gactagttta ggttttacta atgtggaaca tagaacaaat tatgtccttg tttcagcctg 1560

ttcatctgtg aaatagagcc tatcatatcc agtcttcctt gcctttaggt ttgagttacc 1620

ttctttggtc aaggtaagta aatgcctatg atgtttggct gtgcacaaga taaagctaca 1680

acaaagctac aacccatctt ttctctgtag aagactgcaa aaagcaaaag agacccaggc 1740

aaaaatctcg gaatgacttt tggaacagag agcctcccca gaatcagaag tcaaaggaat 1800

ttaaaacata gggaggccca gggtctctac tgacataaag gaaagatgtt ttccttatag 1860

gtttacgttt acattttctc tctctttcca ttcccacttg catctccacc tttacacagg 1920

gcttatggga cctcctccac aaaagagcag ttgcagtaac ccacatcatc ctctacgcct 1980

ggctgtccat caagaggcga aaagcagccc tatataggtt ctatccttgg atagttccag 2040

ttgtaaagtt taaaatatgc gaaggcaact tggaaaagca agcggctgca tacaaagcaa 2100

acgtttacag agctctggac aaaattgagc gcctatgtgt acatggcaag tgtttttagt 2160

gtttgtgtgt ttacctgctt gtctgggtga ttttgccttt gagagtctgg atgagaaatg 2220

[0003]

catggttaaa ggcaattcca gacaggaaga aaggcagaga agagggtaga aatgacctct 2280

gattcttggg gctgagggtt cctagagcaa atggcacaat gccacgaggc ccgatctatc 2340

cctatgacgg aatctaaggt ttcagcaagt atctgctggc ttggtcatgg cttgctcctc 2400

agtttgtagg agactctccc actctcccat ctgcgcgctc ttatcagtcc tgaaaagaac 2460

ccctggcagc caggagcagg tattcctatc gtccttttcc tccctccctc gcctccaccc 2520

tgttggtttt ttagattggg ctttggaacc aaatttggtg agtgctggcc tccaggaaat 2580

ctggagccct ggcgcctaaa ccttggttta ggaaagcagg agctattcag gaagcagggg 2640

tcctccaggg ctagagctag cctctcctgc cctcgcccac gctgcgccag cacttgtttc 2700

tccaaagcca ctaggcaggc gttagcgcgc ggtgagggga ggggagaaaa ggaaagggga 2760

ggggagggaa aaggaggtgg gaaggcaagg aggccggccc ggtgggggcg ggacccgact 2820

cgcaaactgt tgcatttgct ctccacctcc cagcgccccc tccgagatcc cggggagcca 2880

gcttgctggg agagcgggac ggtccggagc aagcccagag gcagaggagg cgacagaggg 2940

aaaaagggcc gagctagccg ctccagtgct gtacaggagc cgaagggacg caccacgcca 3000

gccccagccc ggctccagcg acagccaacg cctcttgcag cgcggcggct tcgaagccgc 3060

cgcccggagc tgcccctttcc tcttcggtga agtttttaaa agctgctaaa gactcggagg 3120

aagcaaggaa agtgcctggt aggactgacg gctgcctttg tcctcctcct ctccaccccg 3180

cctcccccca ccctgccttc ccccctccc ccgtcttctc tcccgcagct gcctcagtcg 3240

gctactctca gccaaccccc ctcaccaccc ttctccccac ccgccccccc gcccccgtcg 3300

gcccagcgct gccagcccga gtttgcagag aggtaactcc ctttggctgc gagcgggcga 3360

gctagctgca cattgcaaag aaggctctta ggagccaggc gactggggag cggcttcagc 3420

actgcagcca cgacccgcct ggttaggctg cacgcggaga gaaccctctg ttttccccca 3480

ctctctctcc acctcctcct gccttcccca ccccgagtgc ggagccagag atcaaaagat 3540

gaaaaggcag tcaggtcttc agtagccaaa aaacaaaaca aacaaaaaca aaaaagccga 3600

aataaaagaa aaagataata actcagttct tatttgcacc tacttcagtg gacactgaat 3660

ttggaaggtg gaggattttg ttttttttctt ttaagatctg ggcatctttt gaatctaccc 3720

ttcaagtatt aagagacaga ctgtgagcct agcagggcag atcttgtcca ccgtgtgtct 3780

tcttctgcac gagactttga ggctgtcaga gcgctttttg cgtggttgct cccgcaagtt 3840

tccttctctg gagcttcccg caggtgggca gctagctgca gcgactaccg catcatcaca 3900

[0004]

gcctgttgaa ctcttctgag caagagaagg ggaggcgggg taagggaagt aggtggaaga 3960

ttcagccaag ctcaaggatg gaagtgcagt tagggctggg aagggtctac cctcggccgc 4020

cgtccaagac ctaccgagga gctttccaga atctgttcca gagcgtgcgc gaagtgatcc 4080

agaacccggg ccccaggcac ccagaggccg cgagcgcagc acctcccggc gccagtttgc 4140

tgctgctgca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc 4200

agcagcagca gcagcaagag actagcccca ggcagcagca gcagcagcag ggtgaggatg 4260

gttctcccca agcccatcgt agaggcccca caggctacct ggtcctggat gaggaacagc 4320

aaccttcaca gccgcagtcg gccctggagt gccaccccga gagaggttgc gtcccagagc 4380

ctggagccgc cgtggccgcc agcaaggggc tgccgcagca gctgccagca cctccggacg 4440

aggatgactc agctgcccca tccacgttgt ccctgctggg ccccactttc cccggcttaa 4500

gcagctgctc cgctgacctt aaagacatcc tgagcgaggc cagcaccatg caactccttc 4560

agcaacagca gcaggaagca gtatccgaag gcagcagcag cgggagagcg agggaggcct 4620

cgggggctcc cacttcctcc aaggacaatt acttaggggg cacttcgacc atttctgaca 4680

acgccaagga gttgtgtaag gcagtgtcgg tgtccatggg cctgggtgtg gaggcgttgg 4740

agcatctgag tccaggggaa cagcttcggg gggattgcat gtacgcccca cttttgggag 4800

ttccacccgc tgtgcgtccc actccttgtg ccccattggc cgaatgcaaa ggttctctgc 4860

tagacgacag cgcaggcaag agcactgaag atactgctga gtattcccct ttcaagggag 4920

gttacaccaa agggctagaa ggcgagagcc taggctgctc tggcagcgct gcagcaggga 4980

gctccgggac acttgaactg ccgtctaccc tgtctctcta caagtccgga gcactggacg 5040

aggcagctgc gtaccagagt cgcgactact acaactttcc actggctctg gccggaccgc 5100

cgccccctcc gccgcctccc catccccacg ctcgcatcaa gctggagaac ccgctggact 5160

acggcagcgc ctgggcggct gcggcggcgc agtgccgcta tggggacctg gcgagcctgc 5220

atggcgcggg tgcagcggga cccggttctg ggtcaccctc agccgccgct tcctcatcct 5280

ggcacactct cttcacagcc gaagaaggcc agttgtatgg accgtgtggt ggtggtgggg 5340

gtggtggcgg cggcggcggc ggcggcggcg gcggcggcgg cggcggcggc ggcggcgagg 5400

cgggagctgt agccccctac ggctacactc ggcccctca ggggctggcg ggccaggaaa 5460

gcgacttcac cgcacctgat gtgtggtacc ctggcggcat ggtgagcaga gtgccctatc 5520

ccagtcccac ttgtgtcaaa agcgaaatgg gcccctggat ggatagctac tccggacctt 5580

[0005]

acggggacat gcggtaagtt tttccttcca gaaatgtcgc ctttcggccc agggcagagt 5640

cactctgtgt tctggggtat ctagcggctc ctacctgcgc gaacactcag attgcccctg 5700

ggagagctca gcagggtaaa cctagagctc tcccgtggac tcccggcctg ccagaggttt 5760

aacctgagct ctcctaattt ctgctgcgtg ccctgggtgc tgattcctgc cctcccagat 5820

tcttcaactc ccccaaccgc cccaaattct cactacctcc tggtactcga ggtcccaaac 5880

agaaatccta ttgcacgggc caccttcaga gataaagctc ccaagccctc cactcttcct 5940

ttcctcctgt cctcaaagtc tgagaacctc aacaggaatt tgggcaattt ctcctcttca 6000

ggtctgttag gatttcactt tcagcctgcg cagattagag tcaaaaagac cggcccaata 6060

gcttctcagc gggtatcctc cagagaggta aagtgaaatt ctcggttagg gaaagaaagt 6120

ggtctctggg tgctgaggtc tgctgtgtga aagggtgaac ttctttctcc tgaagcaact 6180

ggggacttgc tccagggctg gaggtcagta gagataatcc aaaccgtcat gtttagagta 6240

ggcagagggg caactttctt ggtaaagact tcacaggatt tgcactcaca gtttctcaac 6300

gttggttgac tatgttgaaa gtagttgctt gggtcggttt tctcttgtaa agtgtttatt 6360

ttctctgtgg attataacag atccacagcc ccctacttca ggtttgcatc agatctataa 6420

agaggagaat attcttttaa tgtacaattt aattaggctt gactctgact tacaaaactg 6480

ttggaaaaca tttttttgta aagcatttcc tgctatttca gtgtgctcca aaatctccac 6540

tggggagggt ggagtgaggt tttttattat attcctttat ttttaggaca tgtttgcatt 6600

ttagaatatg tgcagttagc tctaacaaat tgagtaagaa ctcttaatga cctatgagcc 6660

gtaatcttac cccaaagttt taattagcat atgagaaaag tggcaggcaa ttgcatcgtg 6720

cttattaaaa attattcctc accgcagttg ttgagcttct tggagaccat gctgaagatt 6780

ttctccccca gcaaattaag atattagttt atctgctgag ggaggacaga ctgaattggg 6840

gaattaactc ctcaggtagg ccaggtgctg atgtccctgt ggacttttgt cttattcttt 6900

gtttctatgg ctgttttctt ttacctgtga cttctccgaa atttctttgt tagccttaac 6960

atctttgttt ggggacttaa atccagcaat ttgccttctt tcactgatgc tttccttctt 7020

acaaggtaga tagcacagtg ttagtaaaga aagaaagagg agggtaggat ttcatattat 7080

ttcgtgggct gttgaagaaa cagcttctta ccaggcttta cattccatta ggtttttaat 7140

gtttgactta caagattttc agagggttca tttgatattg tcaaagtctt ttccagttaa 7200

tttagactct tcatttttgt aatgggttta tgctatggga caaaaaaagt attcttcatt 7260

[0006]

ttataagaac aaatttactt ggtagggtta attttttttc tagggctgtc actagacggt 7320

ggagcccctc ttctactgta aacttttctt gggggaaaat gtctaaggtg cattttgacc 7380

tgccatgata ctaaacccag acactggaac cttccatctt ctgcatgcct cccccacaac 7440

ttacttactt aacagggaaa aaactgatgg ttccacatat ttgctaaaaa atgtgtgcct 7500

tcaaagacaa aaccaaaatt tttagggaat aactatagag agcaaaagtt actcccatca 7560

agtagacaac gagcttggtg attttatttc aggtcttaat gaaaaaagct tctttatgag 7620

gaaggttatc atatcttggt gcctccttga cagtccgctt aaattaatga cataaactaa 7680

tgagaattta gcagttcctg cagaaagtac aagtttattt ttttttctg gtttgtgatt 7740

gctgcactga atatgaggag tctagttaaa gggacaactg gtgttcctgt cttgtgagtt 7800

gacgaagact ttccatttct aggatataga aaatccttaa gccggtttat tgaaaattaa 7860

tcaatttaat cagaatgcaa tcaattccaa tacaaaagtt agtattttct ttctttttat 7920

tgaaaattaa tttaatcaga atacaatcaa ttccaatcca aaagttgata ttttcttact 7980

ttctcttttt ttccctcatt ttgtagggat acaatttggt gaaaggcaag agatttctta 8040

agccaaagca agagtgtctt ccctctctgt gttgcatgca ttatgtgcca tgtttgagct 8100

aaaaatctca aaattgggca ggcttccaat gacctgttgg gtccctccct ttaccattca 8160

tgtgtgtgtt tatgtacata attttgtgga ggggtttttt taaaccttag taacatctgc 8220

actcactctg tgttcttata catttacagt gtttctgctg agaggaggga agatgcaaag 8280

gtggtctctt ttacttaatt tagcatgtgg tttgaacaga aggaaaaata aaaagtgatg 8340

gggcttgtgt gcaaccctga tgatatttta tggagctgtc tgtcttctct ctgagatcaa 8400

acaggactac aactttgtta attgaccact ggctcccttg gcaaaagtag ggcttcttat 8460

attccagcaa gcagcacaat aatatgacaa aaatttattc ttgggagttg ggttctaaga 8520

gagtgcatgc cagaattaga gtttggggtt tagagaaatt atccagatgc caaaagaaca 8580

ttttaatttt tctcttggta atttgttctg gtctccatag taggtagtat tttagtagtg 8640

ctttgatatt gacaagtctt gctccctttc tctattagat ttttcaaaat aaggcatttt 8700

attaattcct ctttccttct cctctctcct ctcagttatc aagcattttt atgactatct 8760

tacaagcaac agtttgtctt gtaaagcaga attttccttt gaaaccaaga cagattattt 8820

ctgcccatag gcttcaggaa ccaatatttt ggcaagaagc atcttttctt tgtggtcagc 8880

aaataggtgg tgagttctgt ctggatccca acaatcaaca cctgaggacc aaatagccac 8940

[0007]

actgggtggc accccattcg gaagtataca caggaagtag ccctcttgct tgttcacagc 9000

tcaagtcagc caaagattaa cactggtgag agatattttc aaagaagttt gcaggcttcc 9060

aattgcaggg tcattttggg gtgctttctt gcctgtacta attttatctc atcaagcttc 9120

cattctttga gctgtaaact ttgaaataat atactggatt tgctggtacg tttaattttc 9180

tttgttaagt gttttcattc ccatagtaat ttttcatcta gtgtacatat atgcatttaa 9240

aacaaaaatt ctttggtctc cttatgcgta tatgcactgc ggcttgtaca cgtacaagct 9300

acttggtggg attatgtgaa ctggagttag aaatgtggac aattttatta tgattatttt 9360

taatggtgat atcaagatca ccagtttcat tcggaacctt gcataagcag ggagcagaat 9420

gcggactggg tgtggcaaag caagggctta ttttatagcc aaacctgaaa tcacaactct 9480

gaaaaataaa aaaaaaaaaa accaaacaaa aaaatcaagt tttgtgagct tggtcagaga 9540

aggaaaagga aatctctccc taccccccac ctccaccatt ttctctttgt ctgcagcttc 9600

ctcaagtgct gcctgtcccc gattttcttt tattccactc ctttcatgtt tttgacattg 9660

aaatacagac tcttctttcc acttctcagg gtatttttct tattacacct gtggcatgct 9720

cctaaagaat ttctttttta aaaaaaatct gtagagtagt agattagatt aaccccagta 9780

tctctccctt aagactagat gacatgaggg gattgcaaaa tgaatagctg ggtttttttt 9840

ttttttttt ttttacctt gaggttaaag cctggttcaa cagttgctga gagagttaac 9900

tagattgctt gaggacttgg caatttcata aagtattttg tcttatgctg tctctgtctc 9960

tgtcttgatc tctgtctctc tctgtctact gtaatgttgg ctactttctc tcagagcctg 10020

agagacagct ctgagacact tcccaggtct gttcggttca gacctcagta gctggatcac 10080

aagcagtacc caatatgcat atgagggtgc gtgctgcaag tgtccggctg ggctaatctg 10140

cttaagcttc ataaaaatta atcatttgaa aacaaagaaa gatattaaag aaattattct 10200

atctccgact tcccctatca gcattccatc aagttctggg atgttaaatt cagagaaagt 10260

taaccttatc ttaaacacaa agttgacttt taaacaaaat tgcttataaa gttctgtaca 10320

gttaccagca ttggttgccc tttgtcgtac ggaagagaat tatgaaatct catatttaca 10380

tagcattctt ccaaaaaaag agacggtgtt ttccagttta ttcactgcat tcgtgtaagt 10440

gtgagtaggc caggaggggt gcttagtgat tacccttttg ctaggtaaca aagtagaaag 10500

ttagattttc tatgatattt gtttaccacg taggggaacc tctctagagc aatactccca 10560

agcttttttct tcttgaaatt tcccacctga cagataatac tttagattgt tgctcttaag 10620

[0008]

gacttctctc agtagctgct acatagagat gattgtccgt gaattattgc ttgcacactc 10680

atgggtgatg ctactccctc tctctcatgg caattcttgc tgccaacctg caggccacac 10740

caggattgag ggcagctcat ctcgataaat ttatagcatt aaagtgctgg gtcatttgag 10800

aatgttgtca atttaggtta cttagtacct aagttttatt ctttaaataa cagctttatt 10860

gagacgtaat ttacaatcca tacaattcac tcatctaaag tgtacagttt catgcttttt 10920

agaatattca gagttgtgca accattattg caatcaattt tagaacattt taatcacccc 10980

caaaggaaac cctatgcacc tttgtgttca tccccctata ttccctcagt ccttagcaac 11040

caataatcta cttctatcta tggatgtgct tattctaaca ttttgtatga atgaaatcat 11100

gtaatatgtg gtcttttgtg actagcttct ttcacataaa atatgttttc aaggtcatcc 11160

atgttgaagc acatatcagt acttcactat tttttatagc ctaataatgt tccactatat 11220

ggatatacca cattctatct atccatttat caggtgatga gcattacggt tgtttccacc 11280

ttttggctat tatgaataat actgctgtga acattcacgt gcaagtttat tgtggacata 11340

ttcagtccac atattttgga cattttcagt tcttttggat acatacatag gattgaaatc 11400

tctgagtcat atgatacctc tgtgtttatc cttttgaaga actgtcaaac tgttttctaa 11460

agtgtctgca ctgttttaca atcccatcag caacctatgg gggtccattt cttccacatc 11520

cttgccaaca cttgttattc tctgtctttt tcattatagc tatattagtg ggtgtgaagt 11580

ggtacctcat tgtggctttt atttccattt ccctaataac aaataatgtt cagtatccat 11640

gttcttattg gccatttgta tatcttcttt tttgagaaat atctatttgg atcctttgct 11700

cagtttttag ttgggttttt tattattgag ttttaagatt tttaaaaaat atattctgga 11760

tacatgtcct ttaatagatt gtgatttgta gatatttttt cacattctgt gagttgtctt 11820

ttttactttc ctttttttte tttttacgtt cttaatggta tctagattga agcacaaaaa 11880

tgtttttaag tttgatgaag tccaattcat ctatttattt tctgttttgg cttatgattt 11940

tggcgtcgta tctaagaagt ctttgcctaa tccaagatca caaagattta catatgtttc 12000

cttctaagag ttttatagtt ttcgctattt acatttaggt ctttcatcag ttttgatgta 12060

atgtttatat atgactgagg taggggtcca acttcattct tttgcatgta gatattcagt 12120

tctcacaata ttgttgttga atctttcctc acttaactgt cttggcaccc tttgtgtaaa 12180

atcagttgac cgtaaatgtg agggtttaat tgtggactct caactatatt cagttgatct 12240

atatgtttat tcctatgccg gtaccacgtt atcttgatta ttgtaggttt ttagtgagtt 12300

[0009]

ttgaaattag gaattttgaa ctcttcaact ttggtcttct ttttcaagat tgctttggct 12360

cttgtgggtc ccttgaattt tcaaatgaat tgggataagc ttgtcaattt ctacgaagaa 12420

gtcagctagg attctcacag gaactatatt aaatctgtaa accaatttgg ggagcattgt 12480

catctcaaca acgttaagtt attttcatcc ataaatatgc gatgtcttcc catttattta 12540

ggtcttcctt ttgtcaacaa tttttattgt tttcagatta taagttttgc agttcttttt 12600

aaaatttatt cctaagtgat ttatttttg atactataaa ttgaactgtc ttattgattt 12660

tattttcaga ttattcgctg ccaatgtatg gaaatataat tgttttgtat attgatcttg 12720

tatcctgcaa ccttgctgaa aatacctgag ttttgaatgc ttctgggact tatggggaag 12780

agggcttctg ctgctgcact gaaagttaaa gcttacttca tttcatcctg tatgaaggct 12840

gcatggggac attcttctca gttttactca gctataaatt cgaactggta atcccatccc 12900

ctttcgggat gaataggaga gtgtttttaa atgttcatct ctttagagaa cagcaggaaa 12960

gaagcctagt aaggtttggg tagtttataa tccctttttt agaatttgga tttgggaact 13020

attagcaagg cagtgagtaa taataataat ttctatatag aaaactaaca tgtagaggtg 13080

acaaatgaaa tcactagcta tattaggctt atgtttaggt tatcgtaagc agctaaaatc 13140

ataattttat gtttttatat gttgtccttt ggacaaagta aattccagta ctccttctga 13200

tgtgcatttc tagatgggga aaggattcat ttactctcat ataatttaag cttcttttta 13260

gggatgtact ccatagccat gaagcaaaga taaaattcat ctatacacag actgaacttt 13320

gtcttcatta acactctagg ctaagggtca tagctaatca gctacaactg taatgtcctg 13380

ataattgtga attaactgca gggcacccag caaaaggttt agttataatc taatagctgt 13440

ctgtagagat tagcctaata aagggatttt ttaaaaaaga atctggccgg gcatggtggc 13500

tcaatcctgt aatcccagca ctttgggagg ccgaggtggg tggatcacct gagatcggga 13560

gtccaagacc agcctggcca acatggtgaa accccatgtc tactaaaaat acaaaaatta 13620

tccaggcgtt ttggtgagca cccacaatcc cagctacttg tgaggctgag gcaggaggat 13680

cacttaagcc taagaggcag aggttgcagt gagccgagat catgccactg cactccaggc 13740

tccgtcaaaa aaaaaaaaaa aaaagaatct atcaatcaac cacttttcat taagcacctg 13800

ctatgtgccc agcatgtgct aggaagagat aaggtgaaag gggacacaat tcagacagaa 13860

tcttcttgag gtaactgctt acgaggagct tatagccact aaaaacaaaa acaaacaaaa 13920

accaaacaac caaaaaccaa acagaaatgc agtatcatca tgccatgatg cctgtatgag 13980

[0010]

atcctggatt gtacggtatg gatttcttaa aatgtagata ttttaaaaaa aaagaggaat 14040

gaatcaatag aggctgaagt ggtcagcaat gttacctgtg gctgctttta atccttcgtg 14100

gaagtaagta ggagcatgtc taaactcaag caatagatta aagatcttga tgtatatttt 14160

aaataacaga agttagtacc actggaaaga atgaactgga ggaatgggtt gaaatctatt 14220

tctgcttatt caatagtgca ccccagtcaa gttagttgcc aatttcttct tcagtttctt 14280

tggctatatc attgcacttg gtgggtacat gtttatgatg tctttatctg aacaagtcag 14340

caataatatg agtaataaat taaaattgaa ggtgattaat ggctctgaat ttgacataag 14400

agttgttttc ctgccttcta agtttccatt gatcctgatg aattgcacaa accaaacaat 14460

tcggggagta agggggcaca tgatgatctt ataagagctt tgctgtatta gacaacgtaa 14520

cattctgaaa tggcctacca cctaacatgg gctctgttct ctgcaggttg agtaggttcc 14580

ttgcttgtgg aactgtagtc ccgctatttg gccgctaggg ggactgcaag tgccccgtgg 14640

caggatttcc ctgggaatgg tgagcctcca ttgatggttt caacacacag ccaaggccct 14700

atcgcaggat aacttgaacc agaactgcct agcaccagac aataaataag ctactatggt 14760

acttactgtt tcatttggga tgttgtttct cgaagtggca agcatttttt agtaatattt 14820

tgacttttta ataccttttct ttgcatatgg agcagaaaac agtgacactg gatatattca 14880

agtagcactg tccagtttat agagaagttt catattccat tattgcattt cattcttgtt 14940

tctacctttt acaagtaact agagtttgga gtattataat agtattcata ctattacagt 15000

actattattc ccattataaa aattgtgcaa agagtggtta agttacatgt ttacaatcaa 15060

acagcttcaa agtgactgat ctggaatttc agtcccattc tttcttctcc agatcatgtg 15120

ttccctgctt ttatctcaca gctcttttta ccttatagat gggaaacatg agagtcagag 15180

aggcaaaaga accacaagtg gtatcaatac tagaaattta tgaatttctt aaggcttcta 15240

ggtttgttac ccatccacca gactgatgga tttggttgtg tgagagttct gggtgccaat 15300

aaccttgcca ttctacttta cagactgcat atattcaata aatgcttatt aagcatctac 15360

tatatgccaa attctgtact aggcaccaat gatgtagtgg tgaacagaac agacaaaaat 15420

ctcttcgtgg agcagacagt ttaatgagag gagacatgta gtgtacatct gagcatgaaa 15480

agtgccatgc agaataactt cacagagtgt agggtataga gattgatggt gagagggaat 15540

attttatatt tgctggccag ggaaaacctt actggaaaag taaattttga gtagtgacct 15600

gaaggaaatt aggaaatgag ctgctatttg gacatctgga gttagaatat tccaggccca 15660

[0011]

gggaaccaca ggcgcaaagg gcctgaggca ggagcacact tgctgtgatg gaggacaaag 15720

aggcccatat ggctggttta aataagtgaa ggatggtaga caatgagatc agagttaatg 15780

aggttgcatg gtaggtcttc cttaggactt tgaattttac tcctaagcag gttgtattgg 15840

acggttttga gcagggtaac atgacctgac ttacatttta acaggctccc tcctcttcat 15900

aacatctgtc actctgatat attatacgtt tgtttgttta cttactgtat gtgggggaa 15960

gagactgtgg gagcaagggg ggaagcaggg aaacaagtac actgcagtga tctgggtgag 16020

aggtgaccgt gtctcagact aaggtggtat tggtggagaa ggtaggaagt ggctgaattc 16080

tggatgagtt ttgatggtat agccaacagc atttactgac agattggata ttcactgtga 16140

aaaaaatага gatgaggatg attgccaagt ttttggtctg agtaactgga aaaatgagat 16200

tgccatttac tgaaatggtg aagactgtat gtagagcagg tgcatgggca gggtagaaat 16260

caagagtttg atttttgact tataaagttt gaattatctg atgaacatcc tgatggcttc 16320

ttctcagtta gttctcatgc agtgccttca gctttgctgt tcttcaagaa aattaaaaag 16380

gaacttagag atcgcctagg ctgtaggtac cctctcccct ctttcctttt actttataga 16440

ggtctataga agggtaggga cttatccaag gtgaaacagt gagctggcga cagaactagg 16500

gcacaaaccc agttctcttg aattctgaat cagtagattt tctttttta gtgtgattct 16560

gaggactcat ttgggcaaga gtgagttttt tgttattgtt ttttgtttgt ttctttgccc 16620

aaacctaaaa ccaggtaatt aaactaaata gtgaataaaa ctgggaaact atacaaattg 16680

gttgctctcc ccaatcacac tgaaatatta ttatttttac tgaaccacat accaaaatat 16740

ttttcctgta aaaacacagt aagtgaactt ttaaaggcaa ttgagctttt aacaaagcta 16800

gaatctacag aggacctgga cagaaatggc cttaaatcct aggaaattag agttcatgga 16860

acctgggaga ccatcttgtc cagctagctc attttatggg tgaggtgcct gaggcaccaa 16920

gatggaaagg gacctggcta agctcataca gcaagctagt gcctgagcct agtcagagcc 16980

tgttttaagg gttagtcgta tgttgttttc ttgaaaaaag ttacattgga aaagtgaaaa 17040

ttctttggtc catactgaga acaaagaatt atacataatc atatataata ataatgatag 17100

cacttcctga atgtttgctg tgtaaacttt ggcaccttgc atgaattgat tcatttaatt 17160

ctcatgtcaa ctttaggaag caggcctaga gaggttaagg aacatgtcca agggtcacac 17220

agctaggaag tagcagaact tgtgtgcact cccaggaagt ctggcttcta accacaaggt 17280

tctaactact gtgcaatacc aggagcttct cagattaccc ttcaccttta ccaacccaaa 17340

[0012]

tgactggtga cgtaggtgac ttcattatgc tctgccccta ttatagtcca ctgatcctca 17400

ccaaataggt gggtggccta gaggttaaag tagaggcaga gtgatggaaa ggggtggtta 17460

gaagaagttg atgactcatg atagggattg gaaaacagga ctacaggaat tattgaaaag 17520

ggcctagaga tcccaaggag gttgatctcc gactgctaca aacctgggca attcaatgcc 17580

tgcttaaata ggagagttaa gataagaaaa ataaaattgc caatttttac agtcagacat 17640

tgttttattt attttacatg tattaattca tttaatcctc aaaatactcc atgaggtagc 17700

tacaattatc atttctatgt tgtagatgaa gaaacaggca cagagcaatt aaataacatg 17760

cacaagatta gagaacaagt aagtggaagt gccaatatta gaatctaggt agttcagctc 17820

cacaacttat gttattttcc actatattta tggaatgagg taattttctt ataacagaaa 17880

gtttttaaaa tgcaaaaaca ttgtgcctga acttcaaaca ctgaacaact catatcctta 17940

atatgcacca gtttctttta agcactctta gaaggaagga tacttaacct aatgtcacat 18000

ggtgagtaag tagcagaacc ggaacttgaa tttgagactc cggactgcca gacctctttc 18060

cactctatca cttgggctcc cttctaacat tgacttgtct ccctccattc ctcctccgta 18120

ttgttctgcc cttcaccttt taattacctg tctccatcaa caagattgga cagagaattg 18180

ggagagtgag cagagtccat ttccttccag agactggaca aaaggaacaa aatgttagga 18240

aaaaatgtca gcatgtggga tttgtgggat ttacactaaa taagaaggga cacttcccag 18300

gactgacaag atgctacctc cgtccctcta ggccccaatg tgttgtgcag gatcccatag 18360

gaagtcatga atgtggttgt cagataacct ttttgttact gtggaaatgg aagcaggcta 18420

ctgcaaaaat ctgtctctcc aggttttctt ttaaagaagg tagtcttgct aaatgataac 18480

tatttcagca tttatttgaa aatgggcagt gcaggagaga aagaattttt ccaagcttgt 18540

cacattgggc cacctctctg aagcattgtc caacttctaa ttagatgagg agactgcata 18600

aaccaagagt tgagagtaaa gatggaaaca cttgatgttt ggtgtttggg tgcagaaagg 18660

attccagaac atgttttggg tctctttact ctgtccatcc ctccttccct ttcatctttg 18720

tttaaaaacc acagttagca aatgtgtagt ctgtttgcaa ttgttcatct gaaaaatttg 18780

tttgatcagc cttttgaata aaaaagacca aattagactg agatatttca gtcaccaact 18840

atctaataat agaccaaaaa ttttaaccat gctcatactt tcatatggta tgtagtttgc 18900

tttagacatt ttctgggctt cagtgaggtg ctagattgac tcaaaatatg gcaggtcaga 18960

tgtgggattg agcagggtgg actcttctct acccttccca attcagagtt ccccatcaaa 19020

[0013]

gatgatctca tagtgtttga aaaaccaagc tgaaggcttt gggaattagg gtgctgaagg 19080

gatatgctgt ttcccaaagc cttctcagtc attccttctc cccccagttc agattcttaa 19140

cacctctttc caggattagt gcagtgatcc cacgtccttt ctctctagct ctctctgcta 19200

ctctctaatt cctattgtat ttgtgccacc agatctttcc aaagtttagc tccaatcttg 19260

tctgtatact gctttaaatg tctattagtc tttaagctcc ttaagggtgg gagtcctgtc 19320

ttatttttc cctattcttc gtgcttaatg caaaggaagc cttgctgtat agttgtgtaa 19380

tgcatgatta caatttcagc ttctccccat tggcttatgg gttaaagtcc aaattattta 19440

aatctggtgt tcaagtcctt ttatgatctg cttatttttc cagcctgaat tcctggagtt 19500

cccttacaaa actcttaaaa cccagccaaa aggatctagt cactgtcact ttaaaccatc 19560

ctcactctct tgtttttga acatgttatt tttcttataa tccctttgac cttgaaggct 19620

atcccaattt caatactatc cattcttcta tgacagcccc ctacaaaatg aatattctca 19680

acctcccaac ccaaggagaa gtgatctata tgacacaata tggttgaaag aatgttggct 19740

tcacttcttt atctgtaaac caggggctag aaatctctag tttataagat tttgtggaga 19800

ggggatcata tgtgattatg gatgttaggc acaagtcaag agtgcataag acctttgga 19860

tttatccctt ttttctttct ccatcaatat ggtacttagt cccttaaatc agaagtactt 19920

gtgttaatgt ctgataacgt ccttctaaat atacctctaa acatctgtct ctctttaggg 19980

caaaggttgg atatatctgc aaagattctc tttggatata agatatccac agcacataac 20040

ttaacagtgg tgtacacagt aggtattcca taagtatttc tttatgaaat gattcagagt 20100

caatagtagt aagtaactgc caaaaacaac tgatggattg taagttccat taacataaat 20160

acagtcagcc ctccatatcc atggattcca tatccacaga tttaagcaac tgcagatgga 20220

aaatatattt tagagacaca gtaaaaataa caattcgaca gtaaaaaaat acaaataaaa 20280

ttatgtaaaa caactattta cataacattg tattagctat tacaagtaat ctagatataa 20340

atgaaatata tgggggatgt atataggtta aatacaaata tgacaccatt ttatatgttt 20400

tagttaagga acatgaatat ttttggattt tggtattcat gggagtgggg gaatggaacc 20460

atgccccttc aaataccaag ggactattat atgggacaca gaataaagga gttgattgtc 20520

ttgctctgtt aaattctggt cagacacatt tgcaatgtat tgttcagccc cagtattcat 20580

ggagcatctc cttttgtaaa gcatggagga gctgtgagag agacatggag cagtgaacat 20640

aactattgtt tcaacgtacc tgaaggatta tcatggaata aagaagttag atgtttttct 20700

[0014]

gtagtacccc aaagggcaaa agcaatgagg acagattaca gttcagtaaa cgaaagaggt 20760

ttttttttt ttttttttt ttttttgaga tgggagtctt cactcttgtc gcccaggctg 20820

gagtgcaatg gcgcaatctt ggctcactgc aacctcgcct cccgggttca agtgattctc 20880

ctgccttagc ctctggagta gctgggatta caggtgtata ccaccactcc tgggtaattt 20940

tatttattat ttatttattt ctttatttat tttagtagag acggagattt catcatgttg 21000

gccaagctgg tctcaaactc ctgactgcag gtgatccgcc tgcctcggcc tcccaaattg 21060

ttgagattac aggcgtgaat caatgtgccc agcctgaaag atattttctt agaatagctt 21120

ctttcaccct tcatcagaag ttgtcaacat ggaccatatg agttttgttt ggtctatatg 21180

gtgtatatgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtatgt gtgtgtgttt 21240

attgaattac ttgctaacat tttacttcaa aattcagatt tccaccatag ggaatgaaga 21300

tctggcaata caggactttc attcctacat ggtaatgacc agctgtaggt gaaaagcagc 21360

tgatcctctg gatgggccat gcactttgca gtttgcccag gcagcactga tccgctttat 21420

tcatttaagt tacctgcttg actcttctag tcattcgagt atgtcatccc catcagatca 21480

gagacctaag caaatcttgg gtcccttgct tactccaagg gctttcactc ctcgtatagg 21540

aggagctaaa gaaatgtaca agcagcacca caataggatc agacctggct ttcaattcta 21600

gcacggccac ataacatagt tggatgacct caggacagta acataacccc tctgagcctc 21660

tagatcttca ttatctgtag agcactcttc ttatagagtt attataagaa tgaaataaaa 21720

caactaggat aaagggcatg gcacttagta ggtgctgaaa tattagttcc cttcttctaa 21780

ttcaccacac catatctgtc tatctattgg ctgaatcaca taaatagtaa attcacattc 21840

actgaagaca ttcaagaaga gtctggaccc tttgggaacc atgtataggg caaaggtttg 21900

aactcatagt agatgatttt tacagtcact ttttaacaat ttaaaagcct atagatgact 21960

ccaaaatgcc catttggatg atatgaggca tactttgtgt agttaaggat tttaaataca 22020

taacagagag gctgaagggc cttcgggaaa gaagctgggg taagagtcaa agtgtagtat 22080

gttgaccgat gttcaggaat aggctttggc atctgacaga ttttgtttta aatactggct 22140

ctgggtctta ctagcttcca gttctgggct gcttcacctc tcttgagttt cagtttcttc 22200

atttctaaaa tgaagatact aatgcttcct ttgttgggtt tttgtgaata taagtgagat 22260

aataaatgta aatatctagc ccagggcctg gtgcatagta caagcttcat aaattgtacc 22320

tattattatt agtagtagta gtagtccaga caaacagagc ttgggaaaac gctagactct 22380

[0015]

ggctgacata catgggcttt tccccaggcc actgctgcct ggcttcccct tccacaaagc 22440

tttgagtctc caaaatgctt tggctggaat gtaagcgtga ggtcattgca gataacaggg 22500

gagcatgatt tgcttcggta atgcaagtta ttaagttact tccctcagcc cagctgaaat 22560

ctcttattgg ttgatgtgtg cttcaaagtg tgagacagag ctagtctgag gagagaggga 22620

gagtgagaag attcctcttc ttggccagag gtcatggtct tccacaagga acagaatgac 22680

tcaatgcaaa ttatgggacc tctttgagtt tggggcccct acatttaaac tagtaactcc 22740

gttgcacata ttggcaccct tcccccaaca aaattactgg gcaggaattt tcttgaatcc 22800

ttccgtggcc tggaatgatc tcccttctca tccttgtgat ccacacagct ggcaaatggc 22860

aggcagcaga acaaaaacaa gcctcttagc atatagggag agaaagagtc acagcagtac 22920

tgaatttgct tgggaaccta atgttaacaa aggaccttcc tctcaacacc ccaaacagat 22980

taaaacattt ttttaacagc aagttgtgtc tcggagcagc tctttgcttg ggtatattta 23040

aagatctgct gagtcattta agagcaggct ggcatatcct aagaggcaag gactataccc 23100

cagtctatgg gggagtaagt tgagaggtga aatctgtttg gctttctccc atggaaacaa 23160

acaaggtgat ccacttccat ctcccacgac tctggagagc atctactaag ccttcttatt 23220

ctatcaactt tgaactcctc agtgtataat agagtaaggg tgagagggaa ggagcagtcg 23280

taccagtgtc attattggta tgttcaggag ttcaatttct tcctgattca gtcttggcgg 23340

gatgtatttg tttgggaatt tatccatttt ttctagattt ttctagtttg tgtgcataga 23400

ggtgttcata ataccttctg atagttattt ttatttctgt ggtgtcagtg gtaataaccc 23460

ctgctgtctg aaattgtaat ggccctgcta ttggtagctg agagtagcat ggaagtgtca 23520

ggttgatggg ttcatttaat tcttttcttt tcagtttcag tcacatgcat tgttaccatg 23580

gcatatgaca gttgctagaa agtgaaataa tttttttttct actttattct ccactgcact 23640

tctaaattta ttagtggaga aattagcagt taccaactgt tcattatagg tacacattgg 23700

ggtttcctta gagccaattt tccccctggt tttcatcttg taaatctgta atcctaaaaa 23760

ttagcaaaac ctagagcttc tctttggtcc tggcctgttt gaaccctgtt ccacagaccc 23820

caatcttctt tcttgtttga ggcaactatc cttctctttg cccaccgcca ttttccttca 23880

tctacttttc ccttctctag cacctcagac tgtcttccca cagtggcaca gcctcccact 23940

ccactttcac tgtgccatct ccttgccatc aaaaccatcc tcacagaccc ttctgaaacc 24000

acttctagga agggaaatca caatggatcc atgaaggatg ctttctggat gactttaaaa 24060

[0016]

gattggtatt aagatatttt atcagtggta gcaacactga cttattcagg cagccatgcc 24120

ccggatctat aagaaatcag gtaagctaaa agttgcttga gctggcagga gacctagttc 24180

tctttttcc tttccctctt gcattttgtt tatcgatggt tttcaaagga cttagaggct 24240

ggctttgtta tagttagttg gtaagagaaa tggtggagga ccggaaaatg ggagtggaac 24300

gaatgagcat gtttgagact aagttattac aattcctagg atgtataaat tgcttgaaat 24360

ctaccaagta ctttcagaca cattatcttt tttactcttc aaaatcaact tggaggtagg 24420

cacaacaggg atcaaatcct tagttcacag atgagtaaac tgagactgga ggaaattaaa 24480

ggagattcca aggtaactca gacaataagc aacagaacca ggatttggtg aatttttgg 24540

ggggtgggag gtacagagtc tcactcaggc tggagtgcag tggcaaggtc tcgtctcact 24600

gcaacctctg cctcctgagt tcaagtgatt ctcgtgcctc aacctcctga gtagctggga 24660

ttacagacat gtgctacaat gcctggctaa tttttgtatt tttagtagag atgaggtttt 24720

gtcatgttgc ccaggccggt cctgaattct tggtctcaag tgatccacct ccattggcct 24780

tccaaagtgc agggattata agcatgagcc actgctccca gccccagacc attaattttt 24840

gacagtaagt ccaacttttt tcaagttcac agctcagatt tgctattgaa tgaatgagta 24900

tatatgtcat ttgggaacat tctttccaac ttttggttga agatttgttt tatcacttgt 24960

gaaaattttt tttcattctt agcaatgtca gtttagttaa atgagcattt catttgcgaa 25020

ttcactaatt aattatttta ttcatcaata catttcctga gtaccaactt tctatcaaac 25080

cctgtgctgg attctgaggc tacaaagaga aataagatac catctcaggc ctctaaaatc 25140

tcacagactg gggactgaca tctcagtagt aaacatatga acagcaactt gtgaaacgcc 25200

attagcaaaa tctcaagtta tattcttcag tgactatggc catcctaaaa atggggtgtc 25260

ttttatttgg ggtaaatgaa gatgaagcct tatgagaaat tgcattttaa tctaatcttg 25320

tcttgctaag aacagaagtg gaatgtttca gcctctgtgt gtgtatttgt gtgtgtgaag 25380

gttgagtgtg tgatgatgga tggggctgcg agattgttaa gtaggatcta tgggggggcct 25440

taaatggtcc tggtgagtcc caactttctg gttatgtatt tgagtagagt atgggggtga 25500

caaagattgt tgtttaagag ttgattttag atttttttcca agtaaatggt cagctgactt 25560

ggagcatcat cattccactt gctttgaaaa cctgccactt aaggctcctt ccagtcatag 25620

gttaactctt tctggtcaag tattactctt tttgagcatt tacctgtcag tgacaggtac 25680

aatgttagat gttgtctctc tgttttcttg tttaatcttt actttgatcc taggtagctc 25740

[0017]

ttattagttc cactttatag gtaagaaact gaatttcaga gacttgaatg acttgttcaa 25800

gatcacatag tatagtaact tggtagtttg ggacttgaat tttgattgtt cagtttttg 25860

tttgtttgtt tcctggcctc cctgctgttt tcactattcc acaccacttc agctttattt 25920

ttcatagagg ccattaaatg taccctccat cagccaaagc ctcttgcctc ccttcaacgt 25980

aactcttctc tagcgtcctc ttaataatct tctgaaaagg ttttacagcc tttctgggta 26040

ctgggaccca gagtcttaat ccaggctctt aagtgcctta tttaactgta atatggaaaa 26100

tcaaagtcac agctaattca ggaaaaatga gtttgggatg tgaatttcct aggcaacttg 26160

tcatctcttt tttacttcct tagcttcata aacttaccca caatgttccc tgaggactaa 26220

gagtaatgga gggtgatgag gaaaggcttt cctcccttcc tttccgagag tcctttagcc 26280

aaatgccaca cctcctcctg tttccctagt ctccgtgcag agatggaagt gggagataga 26340

catgggttcc tttcagccct gagttcatgc cagggttttc tttccctcta gctggactga 26400

ggtaggagga gaggttgaag tccaccaata agaccatgag tgaagaagac taaagtactt 26460

gaaagagcag cagacctacg cttaaaatac tagggtttgt gtccagactt tgtgggttac 26520

tatctgtata attttgggca agtcaacagt tctgagtcag agttccctta tcagcagatt 26580

ggaagataaa ttctaattat atagatgaaa cattaagtct agaagtaatt tgtaaattca 26640

gaaagggctt atagatttaa agtgtagccg ttttgattac cacaaactaa atcctatact 26700

tcagggataa aatcttctcc tgtttttttct aaaagcctgt gcatgtgtgg tgtaaggggt 26760

gggttttccc ttgtaccagc aacttagcaa ttgtagtaac ggggctgagg gcagtggcat 26820

gcttcttcat tgagcaagtg tgaaaagagg gttatgcatt caggggtcag cagatggcag 26880

gcagagtagc ccctccaaat ctccctccca taccacaaag ccctcttatt tattcaaact 26940

taacattaga agctcatttc aagtaggcac gtctgtgtct gggcgtctat tttccttctt 27000

tgtatatagc aggcatttgt caacttggtg aaaagcatta ctcttctttc catttctgag 27060

gactaattgt gcttcttcgc tagacacgag ttcaaaacag tgggttgaaa gagggcaagt 27120

ttatgccaaa gaatcagaaa tagtcataat ttagagagaa ttctagaggt cagttccctt 27180

tcgtatggac tgggcaactg aaacccagac agggaaggga attagaccaa gttcacaagc 27240

acaaacactt tactggcaca ttcagattgg aaatcgaggg cttctgctcc caggtcagaa 27300

ctaaatgccc tttctagcta gggtgttctt tgatctcagt gattttgact ctttctactg 27360

cactctgggg acagtgggtt ctgcggtacc aactccaatt aaagtgggaa tatgtaccag 27420

[0018]

ccccctcccct tggtttttat ttttcagagg cctggcagtc agagggattc tgatctctat 27480

atgcaatatt ttcacactac tgtacttatt gaaatcacat ttgaatcttg gcaattaaca 27540

aggcagtaat tggcatcagg agggtatgtt agtttgctta tctgcgccgt ccctcctctt 27600

cccaacccac tgtgtattgc agaatgtttt atcagctctg atttgccaag ttgctctctt 27660

ctccagtagg tgctgcgagc agagagggat tcctcggagg tcatctgttc catcttcttg 27720

cctatgcaaa tgcctgcctg aagctgctgg aggctggctt tgtaccggac tttgtacagg 27780

gaaccaggga aacgaatgca gagtgctcct gacattgcct gtcacttttt cccatgatac 27840

tctggcttca caggtgggag gttcttcaat tgaaaactta gaactcagtt tctagggtag 27900

tgagtgttgt aaggtttgga ctgtgaccta atattacgca gccatgacat tatctattag 27960

gcatctagac tagcttgctt gaatatctta gcatgttgac taatttgggg cagaatatag 28020

tgtgggtggg ggattttgtg tgtgggggggg ggttgggggt tgagcaattc attattatta 28080

aaatgcaaaa agcacttaat tcgctatgat aagattgcct ttttcatgca tactggccta 28140

cctgcaagac ccctagagac agtaagcagc atacatggtg tcttccagtt ttcagccttt 28200

gtgcaaggaa caactgtggg tttctgcaca tgtgttgtgg tttgatgttt gtatgtgatt 28260

gtgtaccagg gtatgtgtgt ctgttattgt gagttcattt ctgagcagtt gtgacacaca 28320

gagatccaga aacagtgtct taccctgtgt gctttgctag tgggaacgtg tcttttcttt 28380

tgtgctcgta tctctgtgta atcgagtgtc ttgctaagtc aatgtgcctc tgtctctttt 28440

taccagttct gtctttgtgt ctctgtgcct tcatgtattt tttcccctga gtttgcacgt 28500

ctctgtctat gtggatatct ctcactccag gccactgtat cactgtgtct gtattacagc 28560

tgtttatttc tgtcggtgtg tggatttcta tgtctgtttt catcttaatt tgtgtgtcta 28620

agcaagactg ttttggggtg actatttcag tttatgtcat agccattctt tgtgtgactg 28680

cttctaggta tgtcttttc tatgccccta ttgtccccat ctccatgtgt ctctgtgtgt 28740

atatgttcta atgtatctgc ctacttatct tagtttgtat ttctctgggt gtatatccct 28800

ctcttgcagt tctgggcctt tgcagttttt ggcttatgtt tttgtatata tccactagaa 28860

ttggcttctt atctttttg tgcatgtttt agtttgtatg agtgagcata tccaactctg 28920

tctttgagaa gcagaactgt ctgtgtttgc agtcagttgt gttggctgtc cctgtgtttg 28980

tccctgtgtg tgcatttcat tgtatgtgta cgcatccatg tatctttctg cttctctgtg 29040

accagatatt tctgtgtagc tgtctatgta tattggcttc tgtctgtgtc tgtgttgttg 29100

gctctacgtc tgtgcatatg cacccaccgg gttcataaaa agctcacctg ctctccaagg 29160

aatctaccag attatttttgt gaaataactc acgtttcgtt tttttacttg ccagctgcta 29220

tggtacttaa aagtgtgttg gtacgtaggt gtgcataatt tattcatgta ggatgtcaaa 29280

agagtcagtt aaaaattatg cacagtgtgt ctttattaac aggacacttg tgtgtagaga 29340

atccttgaga aatgagtggt tagatgataa atcttttcat attaatttca tgatgtcagt 29400

gaagtaaatt tgcaagatat gggctgcata agaactatgt tctttttaaa actcagcata 29460

ttgatggtgg agaaagcatt tatttgtact gcaaagtctt atttctgata agacatcaca 29520

aataagaatt attgtgatga gacttatcac aaataagaat tattgtgata attcttattt 29580

gtgataagaa ttactgggtt agaaggtgtt acttttctgg ttttgtttgg gtttttgttt 29640

tgaagtgtta ctacagatgg tgtcttaggg acaaagagct ctgaggttga cttagaacac 29700

atggagtaca gataaaaagg agaatgaaaa gtaacagaga gatgggcata ttccttgttt 29760

gaatggagtc atccaggggc tcaggatgga gtgcacagga aatggagagg tgaaggtcat 29820

agagagaagt ttagcaggac cagatctttc cttgtcctgg gctgctgtga ccatataagg 29880

aaggcagtaa ggggaggggt agggatgagg aagagaccag ctctcctctt tctttctgat 29940

[0019]

ggaaggttac cacctctatt taaaacttct gttcttttgg tttctctttc tttctttgat 30000

tatattattt tctggacttg ttctgccaaa gcaagaagga aattccacat gtggctcact 30060

catttattat acttgtttct ttgcacgata ttaaagacag cttgttaagt gtcactgcaa 30120

acatcataca cactgatcca ctgatatggg caggggttc tttatgccag ttctgctctc 30180

ttcccagtgt atctgtggtg cttaatgggc gcaaccatga tttttctgat gtcagtctgt 30240

gatgtcagtt gtccagtgtg tatgcaggct gcttaagagt acatacagtt ccttcacaat 30300

tatggtagtc cctgagaagg aagtggtcat taataaaaga ctaggttcag tagaaacatg 30360

taagttgtct aggtgttgga aattaataca gtactgtgct aagggaacat atatctagaa 30420

gttaactgaa ttatgctcaa taaaaagagt acaaatgttt cataaatatt ttgacctaat 30480

cctcctgtaa gattaggaga gggatatttc cgatattcaa ataatttttt taattggcaa 30540

acaccttaga catactattt acataaaatt gacatgacaa aattaagtca ttgtgtctgt 30600

tttatgataa aacaggctct tttgatttag ttagaattat tgaatgtaaa ataatgaaaa 30660

ttaaaaaaaa aacaaggagg aggaatctat cctattttat aattcagacc gttgaattga 30720

gtttttcttt tgttgtattg atttaaatgc agagaagtct atgatgctgg attccagtca 30780

[0020]

gaagataaac atttgtatgt gggctctaca ttgcagccaa ccttgataat ttcaaacctc 30840

gattttctca tctgtataat ggtaataata aagcctgtct cagtagctac caaatgattg 30900

catatgacaa acttctcact tatttaaggg aaaaaataag aaaaagaagg acaatagggt 30960

ggatttttca tatagtaaaa tttattcagt tagggtaata ttctgagatt gtcttctgaa 31020

gcaaaccctg caaaccctgg ccattctgtt ttgtttagga aagaattcat cagttctgat 31080

tctgcctttt ctggggaggg aggctgagta ttggattgaa gaggagtcac tacttttctg 31140

agatgatata tccgtggtaa aaattattaa tgctttgcac atgcaacata gagtgttcaa 31200

ttttgttagt caacaaatat ttaagtggca gctgttatga cctcaggggt gtagtgactt 31260

ccttattgtc ctttaattat taaaaaagaa atctatatca gaatatcagg taaactctta 31320

ttacatcaaa tattataata aagatacttt ttatattctc taaacaaagt agagatctca 31380

gatgttggtt catttatcaa tataatatta gatttgaaaa ttccagtata caaaaggaaa 31440

aggacagctt cttaaagttt atagtgattt tctatgaact atcaattccg ttttttttctg 31500

ttttactggt atgatggaaa ctaaatttcg agttgtaagt agtagataat tagactgcag 31560

ggtaagcctt gagattactt cttttcaggt aggaaactct actgtgtatt tggctagttc 31620

aacctatcat gggtagtcaa aaatagttac atatacaagt cagcattttt taaattgttc 31680

agttgtgctt aagattggtc ctttccagga acaatccagc tttatcaaaa aattattgcg 31740

tacatgtaaa gtgttctgac attttaatgc tcacaatagc cgaatgacgt gggtaagaat 31800

cttcgtcttc attttataga tgaagaaatg aagacacaga gacataaatt aactgggcca 31860

gggtcctacc actagaatgt gatagatgat aatttgagct cagcacatag ttatttccct 31920

ataatatttg ttttatgatt gtatagatgt ctgctgacca accttaatct ctgctcccta 31980

agattaacca ttctacaaag cagaaactgg aggtcattca aatgaaagct ctacactttt 32040

agagggccat taacaatgct caagttaaag aaaagcaatc aaagacaact aaaatactgg 32100

taccttcaaa cagtacttat gaattattta accttagata atttggcttt gagttagaaa 32160

gatagagtaa gatggaggaa ccaattcttc cctgggttga tatttattta tcttgctctt 32220

ttgaagtcta ggccaatcat cctatttatt ctgaatggcc cgttaacgtt tatccattta 32280

gggacagcag gtttggcaca aatggattgg ttttctgagg tcttatgtag agggctgcac 32340

tgactgactt ctgaaagtcc cccctaaccc ttcaaatctc agggtcatct ggtctcaagc 32400

cttcaattat gaatacattt ctattgcctt tttgagtaac agcacaacac tgcaagctga 32460

[0021]

cccactgggt ggatggaatg gggctcttgc cctaccaccc tttggcaaac aatttgaggg 32520

tggcattgtc actacctcat tgtatatagg gtctcttgag gcccagaatg gcaaaataat 32580

tttcccagtg tcacacagcg agttattgtc agagtaaata tcaattttga atttgtagac 32640

cacgtggttt tacctcatca tttctgtttg ttatgaaagt tttacaaata attagaagta 32700

gaaataatga ttaaaataaa gcataactac taaaaaatag tttattgcag caccacctaa 32760

attcatctca ccactctacc agtagcatac atttcacaat tgggttaaca ttgctctgga 32820

tcttatagct gttgaagaag acaaaattct ttccattctc cagcttatat tttccccatt 32880

tgtaaaacat aatggaagtg tacggaaaat aggagttgat aatttttaag gcccttgcca 32940

gcacattagt acataggatt cttgcaagtg gtggtttact tcacttcaac tatagaaggc 33000

ctatgcgaca ccacccatag agggtagttt gaaagaaaat gctagtgact acgtgtgttt 33060

ccttcctgac atattttata gaaggtgatg agttccagca ttttttcaga cttggatctg 33120

gctttcattc cccttctcct cccaccctct aaaacaacag aggcagcaac catttacaca 33180

ctttccagaa gtaagtaagt aagactgtat tccagaaaca ccctatatca aaatggaaat 33240

atactcaagt gccccaatga cccattgggc tagtttgaac gtgtgcagtc tctgtgctcc 33300

ccgttttagc ttaagcctac tccctaacct gtcatatgtc acccagccat ggagcctagg 33360

gcaatgactg ccatcatatc tgactttatg gcctctcagc tttcaatgac tagctttgta 33420

gcagaagttt agcctctcat ccccataact ttggaagtag tgttgagata aagaaacgtt 33480

gaattgaagg ttgtgttttc tagatttctt tcaattgctc cttaggcttt agaagataaa 33540

ttctcctaaa agagaggtgc tacaattaat ccaagcaaag ggaaagatgt cagtaaaact 33600

gccccttttc atagaggtgt ggcaactgct gggaaggaag aaattagcct gaggccatgt 33660

gattactaat aaactcaaag cggcattttt ttacttctca atatgaggtt gaaactataa 33720

gcttaaattg ctgactttct ggcagcacca aacagtaagg aaaccacaaa gataaaccca 33780

aataatagag ccaattttct ttttttccgg gggggatgac ttctaactag tgatatgagg 33840

aaggataaga aaatgtttct ttgtaggaca tatgatcttt gctaagtgca ctgaatgtat 33900

gtagaggaga caagtctgct gagggtatga gaattgggcc aagatttaac acattttcaa 33960

agctccatga agaagcctac tgagcagtgg gagtggagca ggttggggat agtgaagtat 34020

ttgtaattca tttttaaaaa ggagagggag agagaaaagg aaaaactggg ccacccatcc 34080

tttgaaaaga aaccttgaaa gaggtccaaa tatccttaga aatccttgac ttcttaaaag 34140

[0022]

tgatgtttgt tttttccccc tgacaattat agaggtcaga gagtttttct tttctattac 34200

aaaacattga gagtgtgtag aaataattgt aggtagctta gccttggctg tagtcagaac 34260

ttttgtactg tgactttagg atctgtatgg aatcgtatga tatgcggata caccaaaaac 34320

tctatgggtt atcaaaatgg gatagcatta aaagaaatag tgcttttgtt tagaagaaga 34380

aatgaaatgc ttgtgtccag atgcttaaag gaaggcagtg cagactttca gaaactagac 34440

tttaagagct gtactcagat actgagaagg gctgatggct gaaggaggaa caatttaaaa 34500

gaataaccgt ctctcctctc cctgtatatt ggacataaaa gaatatccca ttcttttcag 34560

aaatgtaata caacagttta gcttgctagt aacttcacat gctatttcct ttacctctta 34620

tatttgaggt gtctatttgg agtgggctgt gtttctagct attctgttta tctggtttgt 34680

ttttgttggt gtaggaaact ggtataaatt ttatttgggt aaatatcacc tcaattttca 34740

actaaagctt tatttaagtt tcacatgaaa aagacaaatg aggcaaagga agagaaaaat 34800

gcattgtcag aatcagaatt atgagaaaaa aagtcaaaca aacatatttg aaatgtccag 34860

aaaacctgtg agtttttatg tatactatac aggaaagata ttctgtcatc tggttgccaa 34920

actatggagg gtgggagact tcgaattttt gtcaaaaagt attctttcat tagaaagata 34980

catgggtgtg cttccatgtc agcaacatga ctgcagacca ggaagtcctc acggagagct 35040

ggaatatggg tattttggac tctctggtta gatgcagctt ttacttcaca tcctcagtgg 35100

tactactgta aattttcatt ttcctgtgga ataccctatt tggttccatt gtatatagtt 35160

gacaactaga attcgttcgc tgttgcttga gcccaactat aacttcttgg cactatacct 35220

atcttctgat gtgcctgtgg aagagctacc ataatgaatg tgtacatgga caaaaaaaaa 35280

gagagagaga gagagaatta aatcatgagt ttgtgccttg ggagctacag tttaaacatt 35340

tgctgttttt ctcacttaat gaaaaattta tttgaaaata acagcacaga aaggaagaaa 35400

gacaggctgg caagcatcct cctcctaata cacttatcca cgtttggata ccttggtctc 35460

agcctcagag gtcatatttt tagtaaaatg gccaccagaa ataaaggatt ttattttcca 35520

gactttggtg tttggagctg gtgtgctgag agctagcaga gaaagcccta ctcaggtaga 35580

tgtaccagag caggatggtt gctggtggat atggtggaat acctttttatg tggttatctc 35640

ctccttgtaa ctcttggctg cataaccctt attttctttt ctatttttat tctctctctt 35700

ggaaaaaaaa ttggtggtaa attttcatgt gagccatatt gtctttttaa atagttttat 35760

taatataaaa tgtacgtacc ataaagcata cccatttaaa ctgtaaatgt caatgggttt 35820

[0023]

ctctctctct ctctcttttt ttttttttt ttggatgctc agagttgtgc aacaattatc 35880

aaaatcaatt ttggaacaat ttcattgccc caaaaggaaa ccctctgccc attagcagtt 35940

actccccatt tcccccaccc cctgaccctt caaccctagg caagcacaaa tgtactttct 36000

gtctctatag atttagccat tctggacatt tcatgtaaac agaatcatgc aatatgtcac 36060

cctttgtatc tggcttcttt cacttagcat gatgtttcca aggttcatct gcattgtagc 36120

atctgccaat acttcattcc ttatttatgg ctgaataata ttccattgta ttaatgtatc 36180

atatttgttt tttccaatca tcagttgatg gacatttggg ttgttttcat ccttttttta 36240

gctattttaa ataatgctgc tatgaacgtt cgtgtacaag tttttgtatg aacatctgtt 36300

tttatttctc cttggtatac acctaggagt ggaattgctg ggtaatatgg tagcttaaca 36360

tttaatcttt tgaggaactg ccagattttt ccaaagcagc agaatcattt tacattttga 36420

ccagaagtat atgagagttt tagtttctcc acatcctcaa caacactcat tattgtcatt 36480

gtccttttca gctttttga taatagtaat ctcaatgggt gtgaattggg accccatcat 36540

gcttttgatt tgcatttcct tgaagagtaa ggatattgat catcttttca tgtgcttatt 36600

ggccgtttgt atatttttg atcctttgct catttccaaa ttgggttatt tgtctttgca 36660

ttattgagtt gtaagatctt acaatatatt ttggatgttt gtcattttag ggatgatact 36720

tcacagttat atgatgtttt ctagcaagca tttgcgttgt tctactggtg ttacatatct 36780

tagctgcatt agccactttg ctgggtatga atgccagcag aatctaagtg accttggctt 36840

cactactgag aatgcaaccc aagaacagaa atttgtcaga aatttagcac tgaagccccc 36900

cacttcccaa acttatctgg gacaaggaga atctacattt aaagctctat actttgtgtt 36960

gtgttttttt tactttagct tggttggatt taggatcttt tctttttgtt ttgccttatg 37020

catacctaag cagaggcaag ggaggaaagg gatatgaacc tggtagaaaa gtaagtaagc 37080

tttattcaga ttggcatatc catcttaata tggttcaatt ggctgaagaa gtatctcaac 37140

taaaactctg gaatactttg aagtaccagc aatatgtacc aaatgtactt tttatttatg 37200

tttggtctct atgtacttgt gtgtgaaaca atgagcacaa ataataccct ccttgttttt 37260

aagcaattta tattggtgat ttaaaaataa aataaactca agtgggaaat catgaaaccc 37320

catgtaaaaa caataagagc atgttttaaa atcccacaga ctttagtttc aaatagtggt 37380

tttgctattt cttagctgtg tgtcactgtg caagttactt tgtttctctg agtctttatt 37440

ggtgatatat gtaaaaaccc accttctcaa attattgtga ggacaaaatg aagtaattaa 37500

[0024]

cataaagttc ctggtgtata ataagtgttc atattttgta tttgagcaca gggcaactgg 37560

gtttttgaaa ctgcacatta ctgttgcagt caaatctggc atgaaattag tgcatagaca 37620

gaatgggctg ggaaaatgaa aggactttga acatttatat tctgctttat ttaggcataa 37680

gtgcttaata attattgata gtttcttctg gttatctgac attttgaaga tactattacc 37740

tagcagaaat ttcttgtaat aataatctct tacacttata tactgttttg tgcctttaga 37800

agtacttaat gctctttatt tcactatctg ttcataaaca ttctctgaag caagcataca 37860

gtcagtatga attccatttt tcagatgaga cagctgaggc tgaaagacat agagttactt 37920

gtctcaattc acaaagtaaa gtgccagagt ttgaaccaga gcccaggtct tctctctcaa 37980

cgtagctctt tttctccttc attatatcag gcatagtagc aacgtattct tttactagct 38040

ttttatcttg aatatccttt tagcgacttg cctttggtgt tagtgtgcct ataacattgt 38100

cgttgaatat cttaatacat ttagtggtct tggcaagcag ttttgtcttc agaaggacac 38160

tgaaatctgt ggaaaggact gcagaagatt gggtgggcag acacctatca ctttcggggc 38220

tggtagactt tctattgaag caatttgcaa ggctactttg tattgtctaa aagcactact 38280

tcagaaaagg gttgtgatgt caaaataggc actttgagtg aagaaagggc tgtaagcatg 38340

ggtggaaaat gtggtagatg attgtcttga gttattttct ttaatgtcaa acaggcagtc 38400

cttggaatgc tacttcaaaa agtgttgtat aatgttgaag atacagttac agatttccaa 38460

cacgaaactc ataaatatgc aattccctgt cctcctaggc acatgaagga aaatttatga 38520

gcttcaggtt tctatgcagc tattaaagca tatttaatct gctttgagct caagctcact 38580

ctcgttggct ctcttcgttt cttcctctta catgagcaaa ctgcctttct ttttgtttaa 38640

aaatagtaag taggtttgtt ttcctccagg tgtcatgaat gcaaacattg taatttctca 38700

tctgttcagc ctttttgcac aacaaaatgg cagcacccag gaggttgaaa gggttaaatt 38760

gttccttctc tgagtagtac cataagttgt tagtctgcta ctctttctcc cagttggcac 38820

atgaccctaa catccaatcg ctagtggtgt ggccattttt tggtcttatt ttggcctttc 38880

ctcagccacc actcatcagt tctcatgcgt atttgtcaga tcctgctccc caactccaca 38940

gttcttagtt catcttaagc atatggctgt ctgtcttttc tctaaagatc ctcaagggaa 39000

aaaaaaaaaa gcatctccag ggggaattta ctgcctcata gccctgacag agatttctga 39060

ccaaacccta acgaaaaaat ttcttccctc catttgtctt ttattgtttt tacaggggag 39120

atatgtaaca taataacaat tatattgcac ataataatta cttctacaaa taataatctg 39180

[0025]

ttgtcaaaaa tatacacagc tttggatttc cttattatgg cccttcatta agttgtggtt 39240

taagaatagc tatgattatt acttttgtga taattataat ccataatatg gaaacttata 39300

aaattacctt taaagtgtta ctattattct ggccacagga tggaaagttg ttcgctagtt 39360

actcatttat aacctgaatg tacttttttac tgaatctaaa ggtatcatct ttgcttggca 39420

attcccatga cttgtctttc tgactcttca gatctcagct taaaagctct cccttcaaag 39480

aagccttccc tgaccactct ggtttttttct tctttttttta cctctactcc ttttcccatt 39540

acttgctgtc atagcattct gtttgtttcc tttgaagtgc ctattccaat ttgtcattat 39600

gaatgagttt ttttgttctg ttgcttatta tccattttcc ccactagatt gtcaactctg 39660

tgagggcaga gaccatgata ctctgttcac tcctatatac attcccagca ctatcagact 39720

ttttggcaca tagaagatac tcagtaaata tttgttgaat gaataagtca taaagaagag 39780

tttatatttt aactcttagt tgaataatct aagccaagaa ttatcaacct gggttggacg 39840

tgagaatcat taatgaatct ttaaaacaat gacaaggcaa tctatttatt aattatctcc 39900

aggtctaaac tttagcacgt atatacattt taaaagccca taagtgattc ttacgtatag 39960

ccagtgctat ctgtctcttc tcctgtcctt tcccctcctc tccttactcc tctctcatag 40020

ttttaggatt agcatggccc cacaacaaat ctttaattca catggcaatt tctaggattt 40080

atcatggaaa atgagccaaa ttgccttcaa gaagttttta cgtacctctt atatagaatg 40140

tgatgtttta tatgtacctc ttatagaatg tgagctttta agaggcatat cttattgcaa 40200

gaaatttcaa tgttgaaaaa aatattgaat atttataaag tcaaaaatgc aaacttttat 40260

atgattttca aacctatgaa gttatatcat gttcaggcct tctttccagc atgtggctct 40320

cagccctggt actgtcctta accataaacc tcatctttgc cctctatagg gagaggttta 40380

tggttataat tactcatttt aaatagtgta tattagtaat gtacactatt tgtatatttg 40440

ttgactgcct cctatatgcc aaccactatg ctagaaattt tgtaatattc ttcacgatat 40500

tcaagatatt aacatatccg cattttataa atgaggaaac tgctctcaaa gaggttagtt 40560

tacacagcca gtaagccgct aagcctagat tggatggaag gtatgtgaga aaaaagcagc 40620

atccataagg ttttcattct cctaccctgt acgacagagg taatagaaat tattagttaa 40680

agaaataata gaattttaca agactctagg aagggagaat gtgaaggata cagttctcag 40740

ttactggaat gagtgccaga gtaccagtac atggcttgcc ttggggtttg gactacctat 40800

cttaactcct ttgctcctcc caatcttgat ctcatttgtt tgaaagatca tctgcccaac 40860

[0026]

ataaaaatgc atttctaatt ctgtaattta agtcagtggc aagatcagat tcagttaaag 40920

tttactttcc tgacagcttt ttagtatcat atctattttg caaaactcta gtgataaatg 40980

tatgcacatt tacacataca gcatctcttc tgattctgac taagatatta ctgggttgtg 41040

tagaagtgat gggctcttta gaagaaaggt ttgatatact actaatctaa ggactgaatt 41100

ttctcatctt tgtctttgcc ccttttgact gatgaccaga gcaggagcac ataacattct 41160

tttgtgctaa cagtatctct gcatcacatt gatcaggaga attggcatct ccagagccct 41220

gggatggtaa cttctctgtt gattttcagg aaagattagg tgatattttc tccatgggaa 41280

gaggatgttt gatgtgtgtt ggctttagca aaaggaagct tgtggagtca actgtaagta 41340

gacagaattg cctttgactt aatctgtttc agtcgttgtt catactcagg tcctccagag 41400

gacctttaag catttttatt gactttgtgg tctattacac gaaactaaag atactgattc 41460

tcagtcatga gtctgctcca aaattgccta gggaatcaaa aataattgta ccagttccta 41520

ttcctggaca ttatgattca tttggtctgg tatgaaggcc aggaatctgt atttttaaaa 41580

ttcactcaag caattttcat atatagctat aattgaaaat ctgtggctga acttctccac 41640

tcccgtatcc atcgcaatac ttccccaagg tggcatttaa gatgggccta gagggttata 41700

taagatttca atattaaaac atggattaaa agtgaagact tttcacatgg agataatttg 41760

gaagaaaaac ttgcaaaaat gtgagagcat tgagaacttt tctttcccaa ggaaagaagt 41820

ggcagcttca tttttggtca ttgcaaacag cagtgccata catgaaagga aagtggtggt 41880

gctcatcaac tttgaataac tttgtacaga acccttgaga ctcctctctg cttataaaga 41940

aaaagtgtca actgtaaagt tgatttattt atgaaccata ggctactatg aaatctctgt 42000

tcccagctag aggcctggga gagtaagata actacttgtt tattccacgg agccacttat 42060

tagctttttc tatagcacat acctcaaatg aagcatttca ataaaagaac cacattctat 42120

tcacatgctt cattttattc tgatttatgt aaaaattccc aaactcctca agcagtgttt 42180

ctttgtaagg caataatctt cagttctgtt gcaaaggtca ggagtgatag aatgaaaatg 42240

gtactagata caacagctct ttggtatttg catggccatt acattgccat ggggctgcaa 42300

gacttgtgag tgcttgatat tttgcttgtt gatgaatgag tctgtgtttg tgctaatgga 42360

gtgatttgag aggtagttct ccactgtcag tcaagaggtt ggttttgaaa gctgattgcc 42420

aatggtcatt ctgctaacca ctctggttct cctttagata gagacttatt cagattcaag 42480

tcttcatgta ctttgtggca taaacattgt acacaccaga tgtattcaac aaccataaaa 42540

[0027]

aaaaacaatt aggactcaag tagtatgtca gagtgtagtc actgatgata tataattctc 42600
cactaccaag aagatggaag cacactgttg agtagctaca tcctacatat gttggccaga 42660
atttaggaat acacatgtga tctatacatt ttgaggtatt gtctgacccc tagaaaatcc 42720
tggtgaagtt tttctggtgt cagtttggtc ttaatgttta ggaaatgccc acagactact 42780
cctgctttct gcttattcac atagtaaacg caaagcacag gactagtttg tcatctggat 42840
caaggagaaa tgagttagca gatataaaat aaatcagaaa ggaggtagtt ctcaaatatt 42900
tactccatga atagttgctg gatgttcatt aactctatag catttgttac tacttattgg 42960
ggatcctgga aagaaaatat attgtctata tccactgttc actgaggccc tctccctacc 43020
cagaaactcc ctgtctccat cactcactct ccacattcat tgacccaggg gaacagttca 43080
tggatgagtg aacttgagct ctatcttaaa ggatggagtt cgatttcaag gcaagaggta 43140
taagagaaag ttcagagaca acactggcta tggtctttgt gaagaaaagt gaattgaata 43200
ggctcctgtg gagatcttaa gtaagtactt ctggagataa ggttgaggaa aagtaggttt 43260
gaatcttcat ccagaggtag cccctaaatg tgttgagttt attgaaagag tacttgactt 43320
ggattcagac agatctgcat ttgactcctg ttttgccatt tataagaatt tgagtaatta 43380
ttgtttctaa ataagagttt attgagccaa gcactcagta aatgtttgaa tgggaaaatt 43440
aactgccctg tttttctatt gtcagatggt cctcttcgtt ggataacttg gtaactgttg 43500
ataacctttt ctcaggaatc agaaggtaga aaggttggga aaatataaga aacaaaaagg 43560
catattccta tttttatttt catattgtct tccaactctc ccaggcttct ttgtttgcaa 43620
ggctgacttt tataatactt tttgggtaga gcaggtcctt ctttggtttg gggttaaacc 43680
gtgagtaacc ttatttttcta ggtctcagcc aactttgaag ggcatgaact cacagtagcc 43740
tcactaggat cacttcagca gtgagaattt atctttcttg tataaaagtg taagagttga 43800
tggcggccag gcgcagtggc tcacgactgt aatcccagca ctttaggagg ttgagatggg 43860
tggatcacct gaggtcagga gttcaagacc agcctgacca acatggtgaa accccatgtc 43920
tactaaaaat acaaaaatta gttgggtgtg gtggcacatg cctgtaatcc cagctactca 43980
ggaggctgag acagaagaat tgcttgaacc tggaaagcag aggttggaga ttgcagtgag 44040
ccgagattgc accactgcac tccagcctgg gtgacagagt gagactgtca aaaaaaaaaa 44100
aaaaaaagag ttgatagcaa aataactatc tgtagcataa acctcagtat tctttatcat 44160
tcagtatcaa cattattact gaaaacaata agcaatatgg actgagtttc tgtggggtgg 44220

[0028]

aaatgtgaag tggatcatag catgatataa cttgtcattt ggcttccttt ataaacatta 44280

tcaactacct cagctctatc aatcacttgg cagtccgtag tgaacattat aactcaaatg 44340

actagtcagg tctgttcatt gcccatgtaa aggcatatac ctgaagtgag aagtctgagg 44400

taacttagca ataagcttgc agtacagtgt ttagtgaagc cgaggaattc aaggatttga 44460

gtcatgccag attgctccat aaccatagcc tatctttgtc acaagtaaga aggtttaaaa 44520

atcaccatac cattattggt cacaacgttt ggagataggg aagagtttgt ggatggatca 44580

tggcagtgca tggacagtga ttagcccata acacaaccag tgaacactgt tgtacccaaa 44640

gcacataaat caccacatat actattaata tatttatgga tgacaacaga cactataatt 44700

ttatgtcagt gctttctgct gtgaaaaaca aagaaagtta agggtacctt ttttatattt 44760

gcatcatatc tccagacctt ttcctttatc tccttcttgc aagttcttct ttctttcagc 44820

tgactatctg ctgttcctgc tatggctccc agtggctttt caagagggta cttgtttttt 44880

aagagaagac ccttgaagga cagagagagc ctgaatcatt caaaataatg aattactcag 44940

gatgaaattt caataatttg caagtgtgtg gagatagata ttttgaggaa gcataatttt 45000

ctatgtaccc ctcaaatcgt ggctggagat gacagcctct tccacctcca tataagacca 45060

tttcatttcc ttctactttt ttctccctcc ttcccccaaa cacacaaaca tacacatatc 45120

ctgtgcttca gtcacacaga acttcttact atttcatttc aattctctat ggctttgcat 45180

gttctgctcc ttctgcctag aatgctcctt tccttttttc acctggaaac atcccaattc 45240

aaatgtcacc tcccttattt ataccaactt tgtctgtaac tcctttatca cacttcttcc 45300

tgtgattagt caattcactt gtctgctgtt acacctctat gagagatgaa aattccttct 45360

ccatctctgg aactcatgcc cttcgcatat agtaggcaat ctgtaaatgt ttgaaggttg 45420

agtgaattaa tgaatgacct tcaacctttc aggcttccaa ttttctctct gaaaaggaca 45480

gccaaatgaa aactcataat tttagaagat gaggttagac ggttggtagg tgcatgcaga 45540

gaccagttat tatttaggta ttatggaagt ttatagttct tgtatgttga gttcagtgta 45600

agagtggccc caaacatagt taatgaccac tccagaccca gttgttatag agttggcccc 45660

agctgtattg cttctattta agactaggat aagaaatgac actttcctac tttttacctt 45720

attgaaaggg tagaggctca ctgttatcaa tctcagttca cttgttgatt gcactggctt 45780

gccaagtgag aatattagca cctctgcaca tttctatagc tctgccactt atgagatctt 45840

tccttcccat tgtcatattt aataatcagg atagccctat aaaatatgca ttctcatttc 45900

[0029]

ccagatgagg atactaaggc tcaagtagga gaacttactt gtttagtaag atcatacagc 45960

taggaagtgg gagaggcaag agttgaaccc agatcttcct agctcctagt ccattgttct 46020

gtctactggg tcacactgga ccagccagga ggcaggaaaa tcagctgggg aatgtggtgc 46080

caacgtgtga tgtttgccta aatgtgtgca tccttgctgg aagccagcca tgattcatgc 46140

tgcataagta ttcattaatg ttcatttcat ttatttggct atccatatgc tttccagggc 46200

gaaggcaagc taggacaagg gcagacaagc agccttaaag tttgggtgct ttccttcgaa 46260

gttgagctgc ctgtttgaaa atcacacttt ttggtgatag aagatggttc cagtacagat 46320

tttatttatt actgcatcta catggataga cattttccaa agcatagctg aaaatatgtg 46380

taagtcccag aatattttct gatttagaca cagactttga gcatgataac cacatttagc 46440

atgttaggaa attctgtcag aatgcttctg gaaaggctac ctttccagaa tgaaatgaaa 46500

aaagaaaagg atggactttg aaactggcta gatttgggtt atacttactc atagtgtgac 46560

cctggcaaat gatttaactt ctccgaattt cacttttctt attctttgaa gtgaaatttt 46620

aaaatgccat cttgcctgat ttttgtgaga atgaaaatga gatcccacac caggaattta 46680

gaagctactc agtaaatatt gcttctctcc tttccccttc cccagtcctg tcccccgaga 46740

cattcagtag ttattcacag gcatgcattc tgaagtctgc ctactgctcc atgttgaaat 46800

gcactgctct tgcaaggact gattatctat ttttctgtct tccaaggccc cctgtgttcc 46860

actccaccct cccaattctg ggggcttcca aagtgggcag gtacagaatg ttctgtggag 46920

catcggaggc tgttactcaa tatcttggcc agcactctca actgctcttt gcacacactc 46980

catatgaagg caaactccag atcttggagc ccatgtgtgt gtcatgcatt gtactgcttc 47040

ttgtacccaa atccatctca agggtgagta gaccaggctc agacttgtcc tgggagcaga 47100

tttctcaagc tgcccatgtc cccacactgt ttgattaaaa ggaggtgctt caaactcttt 47160

ggctttatat agactagaat cagaatgatt ggtggtgcct ctgttctcaa ggtatcccaa 47220

agcactttgt aaggaaatat gacaagcgct gaggccatgc aggccagtac aacagccgcc 47280

acccagcact tcacaattag tcatgcccag cctgggatca tcaagcctgt ttttattgga 47340

agagcaagag agagagggaa tgctagctgg caatttcccc aggtaccctt tatgaaagtg 47400

cccttggctc ttccaatttc atctgaataa ccagctcagg caaattttcc tctatcaaaa 47460

agcagaatgt gatagtgaca agctgatgcc cggctgatgc cccaggacat tgactaaata 47520

gacttggcct cacaattggt ttttattctc tatctccttt cttccctttt gttctttttc 47580

[0030]

tgtgtttctt tccccattgc catctgcaga gtgttctcag tcagaagtca gctgtggggt 47640

ggacagtttg tcattttaag atcatcccta ttctgtctac ctttcttatc cctcatatca 47700

ttgcttttag agcaaggaca attctggaag tgaaactaca ataacactct gggctccttt 47760

ccctctagta gtactcaaca cacttgtaat tacatgttca aatttgtctt tcttatttct 47820

acttaggttc atgaaggcaa gggacatgcc tgtgttgctt actttctctt ggcaggcaca 47880

tacagcaagt cttcaaaaaa tgcttgttaa ctacaaatta agtgtttaag aagtccactg 47940

ttaattagcc gggcgcggtg gcgggcgcct gtagtcccag ctactcggga ggctgaggca 48000

ggagaatggc gtgaacccgg gaagcggagc ttgcagtgag ccgagattgc gccactgcag 48060

tccgcagtcc ggcctgggcg acagagcgag actccgtctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaga 48120

agtccactgt tagtatcttt tcccctgcct agtttgtaag caactggcct cttctatttg 48180

taagttacct gttttcattt ccatatgccc caaagcaaac tttagctcac ggccttacag 48240

agtgtgtatg ttagtatgtt aaaatgaaat caactttcct ctcccaggcc ttctaattga 48300

catgaatttg ggagtagact tgcattggcc tttgtcctga cagccaacag agtcctcttc 48360

tgttgtattc actgttgcct tccatgagga tcccatggag aaagtttgtc attgatatac 48420

attttgaggg cagactcaac ttgagtaaac ctgattgagc tttccccatc tgcctcccag 48480

agatcactgc ctgtgctttg ttaaaaagag aattatagga gtcctctcaa ggcagagagg 48540

cctaaaatta gacatggcag ccatgccttt ggtgtgcatg gaggttggat acaggcagcc 48600

agtttcccct ctgttttctc ccttgcttac acagccaagg agtggagcca agcctcaagg 48660

ggaggagctg tatactcgag catgccctgt ggttcctggc cctgactgag ggactatttt 48720

atatatccca atagagaagc gtggaagaca tctaggttgc cactgtcatt tgaaattgga 48780

atttttaaaa gagaaacctg aagacttgaa gaaagctttc ttttgcctcc ccttacagtt 48840

gatttttgag cttcttaaag ctacctagtc caaagtaccc acactcttat tcttttgtct 48900

ttcctactgg ttttattttt ttttcatctt cccaggtgtt tgatgatcac taagagcttc 48960

aacattgctc accctgacca ggtatgaagc caagagtttg gtttagggca taaaagaatg 49020

tcggaactca aggactaggt tgaggtgggg aaggggggatg aaggcttctt tttttcttgg 49080

gttaagcaga aataacttag atctcagagt gaaagccttg aattatcaca tatatcactg 49140

gaaaagacta gttctttgct atgataacaa ttgttcatca tctctcccct gaggatttgg 49200

ggtcaaggcc tggctacacc ttttaatgat ttcagtcatg tgacttaacc tctttaaact 49260

[0031]

tggattttct tcatctttac aatggaaatg atgacaataa tcactacctc acagatattg 49320

ataataatga tatctcacta ggaagagaat taagtaatat gagggataaa aaggcatttg 49380

taaatggtaa aatgagatta tgattttgaa agctattatt attttccttt cactgtctat 49440

tatctcaact cttctatttt cttgcctttt gtacagcatg gataatttag atgtgactct 49500

ggacagaggg atggatcaga tgacttctta agttatcttc cagtttagga gttcgtaaac 49560

tatactttct cctttccaga ctatcctagt aagaaaattc tcttttaaga cagagtagaa 49620

ctctggaatt catcagtttt gatgtttctt aaagtgtaat ctaagatagt gctcctgtat 49680

taagttctga tgtctgacca ttgttcaaat aaagagtaaa atgcaaatga caggaaattg 49740

gctgcgttct gaatcctatt tttatttggg ataacaataa gcctgtatgg tcactgtgac 49800

ctttgatttg ctgtttctgc aacctcacac ttgtctcagg attcttcttc cacttctgca 49860

ctttatattg ggtttcttcc aggcatcata ttaaacttta agccaggtat gtgtatatgc 49920

atgggctgtg ggcctgaaaa aaattagccc gagagagaaa aaaatttaag tagtgggcta 49980

gaagtaagca tgctactaga aacagaattt gggaacacag ctctgggcct agaaaagcga 50040

cctgtcaact tgttacagtt aacatcaata actataggat gggtttggtg gaaaattatg 50100

ctgaccaaca gggtgggaga gaatagggtc agaatatata tcgctgtaag gttgagaaaa 50160

aaagaagtga aaaaaaaaga aatgcataga gagaaaaagg agtttagagg taacatgtta 50220

aagtgtgaga aataaactgg agagcttgac ttctcttgaa tatattttta aataaagtac 50280

tcctttcaac tccaaatgca gcaggcttgg ttcccttctc ctacctccat tgcggatgaa 50340

agcttaatct ttaagatggg cttgggtggg tagagtacgc cccttggtga gcactgtgct 50400

ctctgcaacc ccaataaggc ccaacagggc tctccaagga ggcaaaattc tgatgataca 50460

tttctgttta gtggaaaatg ggtagggaaa attatgtctt agaatcaatt aaccaaacat 50520

aaaatcctcc aaggggcttg gtaggatgcc tagggaagag ccacgagata aaaactccag 50580

gctggaaggg cattgttgca gcactgtcat tctccagttt ctcttggagt tgtcaccacc 50640

ctctcctttg ttctcactgc tgacatcatt tgtaaaataa tttcttccct taaataaaca 50700

agacatacaa tcctctaaat gactaaagaa cagttaccta gaagaaacct tagtggaaag 50760

tattttcttc atctaacgga tgattgtctt tacagaggtg gagtaaagga tgtgcgaggg 50820

agcataatca agctaagaga tgcatgctga cttaaaaggc atgatatatg tgaaactaag 50880

ataatgtgtt caagagtgat gctttgttga tgcagaacca ctgaattcct tactattatg 50940

[0032]

tttgcctgac tatcggcctc ttaataaaga acttgtggtt tgagtgttca ttgaaattag 51000

ccatattagg tttatgtggg gatgtgagga tctatgtcta ccaattgcag cctctgctgc 51060

aaattggagg cagaaatctg ggctgaacaa taggtaagag tgtcaactct acagatctct 51120

cacatgctaa gcaagcacaa tatagggcaa tccaggttta cacaaaggat taatttggga 51180

acaattatcc tcattttcac ttcctaaaaa gattttgaat aagatgtctt ttaagtaaga 51240

agctccctga atgcatttaa aatatgattt gattatgtac atttcagatt tttctacctt 51300

tctaggagta tctctgttgt ataaaaacac aaaattctgg aacttttgaa aggaagatgt 51360

gcctctcttc atacatttgt cattcttgaa cgattgtaaa atgaagtgac tgcatatcac 51420

gtcatgtgcc ctattgattt cttttcttgt tttaggaata ttcccagaaa aaaaaaaaac 51480

ttttttttt ttaaaatcta ctaagcatgc taggtaagac tgaagatgaa tctatttaag 51540

ttatgtcaat atctatttat aaagattttt gtgatattct tttcactgta gaacttcaag 51600

catatcctaa aaggaacggt tagatacctc tacaaactgt ggcaatgact tactgagtaa 51660

ttgctggcaa ctgatttttg gtgcttcttg ttttgatagt atagcagtgc gagtaggttt 51720

cagaagagca aaactaagac aatccaggga aatgccattt gagaatttct aactttaaaa 51780

aaacaagtaa aatagtgcca agaatattat ctaactaacc ccaaagtcta caatgtaact 51840

cttttatttt gataatgctg ttctaaccct atctacttca gtcctttccc acccagctgg 51900

tttaggaatc aaattcccaa tgtttcatca ctgttaacat tactgtttta ctcttcactt 51960

tagttcttaa atggcatagt gtcttaaatt ccctcagcct ctttcacatt tgatttcttt 52020

ggaaactttt taccttttca ttgaagccca tatgatcttt tccgaaacag acccttatct 52080

ttacctcctt ctttggagtc tttctcctac ttgaatttct gaacttctta aaatggccgc 52140

tttgggttgg tgtcagtaat tcagtaataa gttttctttt ctttttttt ttttcttttt 52200

ttttgagaca gagtcttgct ctgtcaccag gctgcaggct gtagtgcagt ggagtgatct 52260

tggctcactg caacctccac ctcccgggtt caagcgattc ccttgcctca gactcccaag 52320

tagcaagtag cagcaccatg cccagctaat gtttgtattt ttagtagagt cggggtttcg 52380

ccatgttggc caggatggtc tcgatctctt gacctcatga tctgcccgcc ttgccctccc 52440

aaagtgctgg gattacaggc gtgtgccagt atgcccagcc agtaataagt tttcttaagt 52500

gctttcttaa tattctgata tttttaaaaa agatctggac tattttgtca tacaggcaac 52560

agaatgttaa accatttcat aaaacaatga caaatataca tgaatttttc atcagttata 52620

[0033]

aatgcatttc ctttataaca ttgaacatgt ttttgcaact gaaataagta cggttttcat 52680

ttttagaagg cacatgataa agttaaggca gtggttaatt aatttttca gattaatttt 52740

tcagaaaagt gactgtttct gtctattgtc ttaaccccag gcatcaaagg attttaatca 52800

gaaagaaccg aggaataatt tggttatttt agtgcctttt tttgagacaa agtcttattc 52860

tgtctcccag gctggagtac agtagtgcgc tcatggctta ctacagcctc gatctcctgg 52920

ttcaagtgat cctccaactt cactttccca gctaactggg accacaagtg ggcaccacac 52980

tctctgcaat ttattttaat ttttcataga aatggggtct cactatgttg ccctggctgg 53040

tctcagaatc ctaggttcaa gcaatccttc cacctcagcc tcctaaagtg ctgtgatttc 53100

aggcataagc cactacactc accctatttt agagctttgt caagctttgg aaagaaaacc 53160

atttataata taatagataa attatggata tttgaggcag tttttatcat agtatacatg 53220

gtaaaccaca gccccccttt ataatatttg tatttaataa aaatgaaaat attacttta 53280

tcttaaacat gttttaacaa agcaagcata tgtagattag cactaattaa aacaaaaacc 53340

tttgtaatga tagctgtttt ttatatgatt acaaaaaatt tactatacaa atttttatcc 53400

taatcagtgt gaaaaactgc aaatattagc ttatagggct agtcttcaga gtcctcttcc 53460

tacctactac tgctaataag ccaatgaaaa actctctgat gtgtgtggtg gctcaggcct 53520

gtaatcccag cactttggga ggccaaggtg ggtggatcac ttgcactcag gagtttaaga 53580

ccagcctggg caacatggtg aaaccctgtc tctactaaaa atacaaaaaa ttagctaggc 53640

gttgtggtac gcacctgtag tcccagctac tcaggaggct gaggtgggag gatcacttga 53700

gcccaggagg ttgaggttgc agtgagccaa gatcacagga ctgcactcca gcctgagcta 53760

caaagtgaaa ccttgtcaaa aagaaagaaa gaagagagag agagagagac aggctcctcc 53820

gctttttcag ttcctaaata attttccaat ctagaatgca aaagattctg aaggaagaca 53880

gttaccattt cagatcggca gaagttgtgg ctttaatcta gactcgaata tgttttacat 53940

caaagggttg cctcaacagt gctcaaacct gcctctctga aaacatgctg agcacgaagg 54000

ttacttgaag tcttagcttg agtacttaag agagtgctat ggagggattg ttgatgagag 54060

ctgtgtcaca gctaattttt ctttagtaat taaaggttta taaaaatctt acactgtata 54120

ttgacaaatt tagcaacaaa atgagcttga gaaaaaaatc aaggcctgcc atggcatctt 54180

tgctttttt tcttaaaaaa aaaacttttt agaaagatta tgcgactgta ttatctgtaa 54240

ctactgcaat ggtgtaaatc ctgatggtat aatttgcttt ttaaagctat ctttacttca 54300

[0034]

gtataactta gattaaattt attttaaatt taaatgatat ttttctcttt gtttattatt 54360

ttataatgtt tcccatagaa ttcacaaaat tcattagaaa gatttttttt tacttcctta 54420

ggtcattaag attctgattt gtcaatggat ttcacataaa ccctgtcttt ccaaaaatat 54480

acaaaaaaaa aaaaaatagc caggcgtgat ggtgcgtgcc tatagtccca gctactcaga 54540

aggccgagtt gggaggattg cttgaaccca ggaagttatg gctgcagtga gctatggtca 54600

caccactgca ctccagcctg ggcaacaaag tgagacccca tctccaataa ataaataaac 54660

aaataagtaa ataattttca ccttgaaaag cttataaatg tatgaaatca caatgagggt 54720

cgctgatata gtttggatgt gtgtccctgc ccaaatttgg ttttgaattg taatccccag 54780

tgttggagat ggggcctgga gggaggtgat tggatcatga gggcagtttt ttcatgaatg 54840

gctcagcacc atccccttgg tgctgttgtg gtgatagtaa gttctcatga gatctggttg 54900

tatagcacct ccccccttgc tctcttgttc ctgctttcac catgtgacat gcctgctccc 54960

ccttcacctt ctgccataat tttaagttgc ctgaggcctc accagaagcc gaacagatgc 55020

cggcaccatg ctttctgcac agcttgcaaa gccatgagcc aattaaacct ctttttttt 55080

tttttataaa ttacccagtc tcaagtattc tttatagcaa ggcaagaatg gacttacaca 55140

gtctcttttg tatcagggag agggtcttct tggtgactcc acttcttttc tttgtttatg 55200

tatccttcca gatgatgtat ttatttcctt tgtttttcaa ttgatattta ctcttaaatt 55260

aaactaatta tttaaaaaag cattttaaag tctcatttta gattattttg actatctgat 55320

ttttaaaatg gtttaaaaaa tctatcttgg cctccatatg caatcaaata agaaacacat 55380

tttaagcata ttatttacct tgtggattct gccttcctca gtgtgttcag tctgtgtata 55440

ttcatttctc ccacactgta agaagctagt cagatgtata attggattat catgctacat 55500

aatcttagca cactcatttt aagcatacat agactagtga gcaccactca ttacatgtca 55560

tttctctaga gaaactagtt gggccatggc tgcaggactc tcacttgaaa agacatgtgt 55620

ggtgatgttt tctcaggcag ttaagcaata aagtgtaccc tgatttgcac tgaaaataaa 55680

gattccttta aagggagcag ttctagttat ctctctcttt aggtaccata tgctgaacgt 55740

ttttctatgc actaaaacag caactaggtt ttatactctg ccttacagcc tacttcacac 55800

ccatttcaca gggagaggaa cagagaggta agtgatttgc cccaaattac ataactagga 55860

agttatttgc tcagtgtgga aacttgttca gaaggtcatt tcattgaaat gtaggaagag 55920

tttctggcac ttctcttgag caggagtcaa aaacctttt ttgcactagc ccagatagta 55980

[0035]

aacattttag gctttgtggg ccatatgatc tctgtcaaaa ctcctctact tcgttgttgt 56040
agtgcaaaag cagctataca caatcctgaa atgaatgggt gtggccgtgt tccagtacaa 56100
ccttacagaa aaggcaatag gctggatttg gctctgagac tgtagtttgc tgacctcagc 56160
tcttgaactg agctctttaa ctgacctcag ctcttgaact atggtacaag atcccatggt 56220
cctgtttggt acctccattt gccctccttt tcactctctg ggagcatagc taagttcaaa 56280
attgaattag gtacttgtag taagagcata cttataatcc tgggatcttc atgttgccag 56340
atattaacct cttgaagttt ttcaccacaa cctgggcact tttctgattt gctcacttct 56400
agccccacct ttgggcccct tcataagcaa acatgcaggt tttccagaga gctgtatgct 56460
actgaatgca gaaaatttgg ctcatactgg cctatggact atctgctcac tgccctgata 56520
actattttcc aagggagtgg gtgccctacc tttcctacat gaagtttttt gctagtcttg 56580
ccctaaaaat tctaggtatc ccttgctttt aggataaata tgtttcactg ggaccagctg 56640
gaaaacgaaa aatagaatta tccaactacc actttaaaat tggacaaaga cttttgttgt 56700
tgttgttgga gggggtggta aacatcattt tagcagacca aatatacttt tggtgaaagg 56760
cagcctgttg caaagacaca acacttggac aagattttga agccctggtt gcctttacta 56820
ctgacttaac tacagtattt gcggacttga gcaagttgct tcccttctgt gagcctcagg 56880
ttattcatct ttgaaatgag tataatacct gtgattataa ttacttatct ggattctgca 56940
gagaattgaa ggagataatg ggtgtaaaag tactttagcg cccagcactg ctccttatga 57000
aaatgaggaa ataattgaga tgagtgagcc attgaggcaa cagtacaaaa agtgctgaaa 57060
actcactgct taaataagca cctcttactg cttttgtggc actttgtagc aatgtttttt 57120
ttttttttt tgagacggag tcttgctgtc ttgcccaggc tggagttcag tggcacgatc 57180
tcggctcact gcaacctccg cctcacaggt tcaagcattc tctgacttca gcctcctgaa 57240
tagctggatt agaggtgcgt gccaccacgc ccagctaatt tttgtatttt tagtagagac 57300
ggggtttcac catgttgatc aggttggtct cgaactcctg acctcatgat ctgcccgcct 57360
tggcctccca aaatgctagg attacagatg tgagccaccg caccccacct cagcaatgtg 57420
tttttattct gactagaaaa gtaatgtttg gttttgtttg gctctttgct taatataccc 57480
ataataaggg tacctatttg cctttggacc attagttcaa atattatttt attaatatgg 57540
aattactggg ctccagaagc catagtcttc ttagctgctc cctatcccca ctctcacctc 57600
aatttttttt tttcactttt gtttttcttc tcagggaaag gtttgaggca aagaatgtct 57660

[0036]

tcttatgatc caaaaccaag catggtggtg atttattcac caagagattc ctaagtacct 57720

gtgtgatgga catggtagaa tctttgtcct gagggagcta tctagatcca ttccttctga 57780

tatgcagcca gtagccactt gtggtaatgg agcaatagaa acaacactag ttcaagtgga 57840

aacgtgagat gagaagtagg aggtggagag aactaaccag aagagggtac ccaaataaac 57900

cagaaatatg tatgtgttag agaaggggcc tattgagcgg gtggcagtgg catgtgtggc 57960

attacttgct cctgtattct ctgctttta cttagttgtg gctttggtgg tatagtctca 58020

aatctaagtt acgtaggtaa tattgttatg tatcatgttt tggcaatgta gactaaatac 58080

ttgctcataa gagtacagga caatgaggat agtttggttt tgtttactgc atggaaaatg 58140

caggatgttt agtaaataga ttcatggcgt agtgagttca ctactaaaat cagactctga 58200

gaatgggttt gatttaaatg gctagtttag aagactgaat ttaggccact tgattgagaa 58260

aggccatttt gggtaattat aaaccaccaa cattgtgttt tgaatgttaa agcttatatt 58320

tgtcttccag ttaccagaat gtaagcttct tgaggaggga gagaggagtt ttcttaatct 58380

ctgaacctgc acctttcttc tgtgcctagc ccagtgcctg gcaccaaaca ggtgctcaat 58440

caatgttgat tctatgctac caacaaaaat gagtccatga tgtttactat tcaacaaatg 58500

aatacaattt tagagtaaat ttttactgct tacactacat gtagattttc tttttagaga 58560

tttcgcaatg ctgatttatt tcaaaataag cttgaagcta agcgacaaag ctgaatgatg 58620

atttgttttt tatttatttt taaatccaaa cttacaattt tacatgtcat tgccagaaaa 58680

atcattaaat aaattatgat atgcgcatat ggaatacttt gcaaccatta aatcaaccat 58740

taaatactat gcaaccatta aatcaaccat taaatatgtt ggtatatgca aatgtgcata 58800

taccaacata ttatatagtt gagtaagaaa agctagtttc aaatgagtat gttaatatca 58860

tctgactctt gcaaaaggaa aaccatacat ttgaatgtac atatatgcat atgtttatat 58920

gtgcatagaa aaagctatga ggggatatac ctcaagttgc taaaagtggc tccacctgga 58980

gagggacatg gaaaggagtt ggctaaaaac tgaggtttgt tatggtatac acccctgcac 59040

agtttgattt tttaaaaaca atgattataa attactttta ttatttataa aaatattatt 59100

taaaattttg gtactaaaaa cagagctcca tcaacaggtc aatggataaa gaaaatgtgg 59160

tacatatata caaccgagta ctattcgtca taaaaaaatg agaccctgtc atttttgcaa 59220

caaaatggat ggaactggaa attattatat taagtgaaat aaggcaggca cagaaaggca 59280

aacattgcat gttctcattt aatctgtgga atctaaaaat caaaacaatt gaactaatgg 59340

[0037]

atatagaaag tagaaggatg gtaaccaaag gctagaaagg atagttggtg gggcagggga 59400

gggtgaggtg agcatgttta atgggcacaa aaaaatagaa acaatgaata agacctatta 59460

tgtgatagca caataaggtg actatagtta ataataattt aattgtacat tttaaaataa 59520

ctaaagaggt ataataggat tgattgtaac acaaagaata aatgcttgag ggatgtatac 59580

ctcattctct ataatgtgat tagtacacat tgcatgcttc tatcaaaaat tttcatatac 59640

cccataaata tatacatcca ttgtgtactc acaaaattaa aaaaaactgt gcattaaaga 59700

aaaacaaaaa taaaaaccat agttcaagtt ataaacaaaa taaaggtaat ttggaggaaa 59760

actgtcttca gttatattgg atatttgggg gacatttttg tatgttagtt agcaaagatc 59820

acttgaaaaa gaagattctt ccttctatga ttcaagggag cctagcaaaa aataaatgaa 59880

atgaaataaa ataatacaaa gagaaaagat tattccataa attctgctta cttatttctg 59940

gcaaacttgt tgacagcaca tgtgaccttt tggtaaaaag acatttttat atttttagtt 60000

aagtttcaaa tataaattgt ttgtgttttt aaaataaatt aaatggatga tttcagccag 60060

atcattatga aaacacatga gatattgggt tatgcaatga ctaacagtgt gtacctttc 60120

ttgatattta ttcataaact ggggaataaa agtacatttt ggcccattta ctccttaaat 60180

aattttatgt ctcccaagga gagttgtaag ttgcttgata gtaaatgcta tgtattttgt 60240

accttagtgt atatattatg ggatttcagc gttagaagag ctcttaaatg ccgtgttcat 60300

agtccaacct gtcttctgat gcttgaaatc cccttgcagt aggaaatgca aagtagagag 60360

cagacactca ataatgtagt tagtgaatta tttagaaaga ggcattttga gcccataatg 60420

tatgataggt acttctacat ttattatttt attctttgca gacctgcaga aaactgtaag 60480

aaaaaagttt atttcagatt catgtgttta tttgattaat ctcttcatag gtttcatttt 60540

tcagctcctg tcagaaaata cagattctta taaggttcac cttttaccca taagaataat 60600

agtataaagg ggataatgtg aaatacaatc acttcacaga ctgtttcaat taaataagag 60660

ctcgtagata attcagtcca ccacacccca ttttacagat gttgaaattg aagcccccac 60720

caaaaggaaa agacttgttc aaagtcacac agcaagtcag tggtgaacct aattaggccc 60780

cctgccttcc attttagtga gattcctgtg ctgatagtca tacccatatc aaatcctctt 60840

tggcagttat agcttgccca cagtaatgtg tcctgaaaaa tatgacaatt aattaagttg 60900

gagacagaac cataacctct ttataaaaat tttctggaaa gtttacatga cagtaagtaa 60960

tatataatta gaaaggataa ttcttatttc atatttatct ttttgtttca gaataataaa 61020

[0038]

ctaagctatc tctactcagt ccattttaat acaaaaatat ttttacccgg actgagtttt 61080

tatgcttttt aggaactttg tatctgcctc acttagttaa aatcctagct gcactaatca 61140

cttactgtgg tgggcagaat tctagaatga ccctgaatac cttgtccttg tatgattcct 61200

tcctctttaa gtaaggataa aaactgtgaa tatgatatca ctcccttgat taggctttgt 61260

tatatggcac agttaacttt aagaaaggac caatcacaca agccatttga aagcagaggg 61320

tttgggtatt ttttaactgg tggcagaaag ccacgcagag atttgaacat tgaggggaat 61380

ttgaatttga tgtgccagta ctaacttgaa gatagaggag gctgcatgga aagtggcctt 61440

taggagtgat ccctggctga cagccagtaa gaaaatgagg gcctcagacc tacagccata 61500

aagaattctg tcagtgaact tgaacttgga agtggattct tcctctagaa cttccatata 61560

agagtccagc ctgattgaca ccttgatttt ggacttgtga gaccctgagc agagaatcca 61620

gttgacttct gacctaaaaa aaaagtcaga taataaatga gtattgtttt aaactgctaa 61680

ttttgtgata atttgttatg cagcaataaa aaactaatat atttaccatg caaggcaagg 61740

catttatcct ctcatgattc agtttctttt tacctgacat aatggaatta atttatactg 61800

ctgtgaagtt gtagttgaga aacatgactt ctaaagtaat agaggacatg tattattaat 61860

tttagtagta ttaatagtaa tgatactgat tctcccaggc ctatacaaat cctttgatac 61920

acaaatgaat agtaaaggaa cataaattgt ctctaggtag actttcccac aatgcaattt 61980

taggatacag aggtcatatg cctgttattc tactgtggca gagaaaatat ggagcctgga 62040

aaactgttca tttgcatcac atacatcttg ggagctcact ctgaacctgg taccataata 62100

agctctgtag acagtataaa gaggaaagga atcagacatg gtgtctgacc tcaagtgtct 62160

cataacgtag tagaagaggt aaaatatggg tcacactaac tctactgcaa agtaggaagt 62220

gcttgtcgcc ttgagattga caaaatttgg taagagttca gaggagattg tctgtgaact 62280

gggccttgaa gaatagttag gatttgaata ggagaaggtg aagaaggaag gcattccagc 62340

tagggagaag agcacaaaca aaagcataga taaccttgaa catcatcata tgggataatt 62400

caatagttca gtataatgga agtataagat gcataaaaat aagtgtagta ggaaacaagt 62460

ttaaaagtat agattggggt tagtcataca aggccttgaa tttcaggcta aggagtttag 62520

acattaacat ttgtttttga acaaaggggt gaactgatca catctgtgat ttagaaagaa 62580

aattctagca atagtgtaga taagggttga tggtaaagtt tggaaggtgg tgaggcagag 62640

gctggagaca gggagcacat ttaggataga aagatgataa agagatgatt tagaagagtt 62700

[0039]

gttttggaaa aggagaagac agaaaatgtt ttagaggtgt catagagata aaattggcat 62760

ggcatggtgc aaggaggtaa agcccaatag ctttgtaagg tgctgagata gattgaaatc 62820

acagagttag gaagttttag agtcaggatt agtaccaaga cagcttggct ctagatctca 62880

tacttaacac ttacagtata attctgagag ggtgggtaac agcaatagtc agaggaaaga 62940

acccttttat acatgatggt acaggaacaa cactggcttc caaccccaca gctgctcttt 63000

aacagaaggt cagaagctgg ggagaaatat gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 63060

gtgtgtgtgt gtgtgtatgt gccatttctg ggactaagga tgggaagtag attagttgag 63120

gccactgcag tggggtctgc aagttgctag cactcacccg ttccaagagg ccttaaaggt 63180

gttgatctgt tccctgggca tcaccacatt ccacaaatta atgttcctct gagagaatag 63240

ggtgattcaa tttcactgtg cccgaaggtt acttttgggg ttcatgtttg ttctaagtct 63300

atgctaatga tctgccaact gtctgtttgt cactttctct aacccttagc atgtataaac 63360

tgatctgttg ggaaatgtgt agcatttata ggatggtagg atttgtaaca tgcgatcaca 63420

ggactgttta tatagagtcc ctgggaaggg gagagaagag tatttctgtt acaaatgtgg 63480

attctttggc ccctcctcaa acttactgag gttcaagaat tgacatttat aataagcaca 63540

tatccatttt caataaacat gaaagtttca taccctcttt taatgtttga aatcctcaaa 63600

taaattagtc attggtgcca gagtatcaaa taattatggt acagaatgta tttctctgaa 63660

tgacaccttc tcccagagat tctgatatat attcctctgc actcaccctg tttgataatt 63720

accagtatat ggaccattta cctgaagaat aagagtaggg tttcctactg ttgttgaaaa 63780

tttgcttgac tcttaacaac ttgtgtgtga ctgtaacaag atcacacagg gtaaacaata 63840

ttagcttatt caaccactgg ctgaagaaat ttaggaaagt gaacacattt ttctttacat 63900

ttctctttgt tctgtgagcc ttttatgctg gaatagtttt cactgcaggc tgttattgtc 63960

tgcctccaga ggagggagtt gacctagcag tggtaactgg agagtgtttt ttgaaacctc 64020

tttccaaggt tagttgccaa tggcatcttt ggaacagtgt ccttcacttt tgtccctcag 64080

ggaccagtgt gagaatggga actttatgat ctggagctgg ttaagtgaag tccaaaaata 64140

attaagaaag tgtttccttc cctgggaatg agttcagtag gaatctcaat gtattgtaga 64200

gcactaagga ctcagcctca ggcatttgca aaggattctt ccagttgcct gtgttacaga 64260

ggacacagtt ggcatttcct tttggtgttg aggggagatg tgtacatggt tgtgagatga 64320

ctcacccttt ttgcttagat agttccactt tcattgtgga cagactcttt ggagggccag 64380

[0040]

tttggcatgc acgtgtgtgt tcattccatc ctggagcatt ctttatgaga aagccatttg 64440

ttgagtggtt tgccattttg ttttacagcc actctgtggg ctatgaaatg gtcatccggc 64500

cgctttattt gtccctaaaa aaagcagttt ttccctttct tatcttcatg gctgccaagc 64560

agcagaaaga gtaactcagg gaagccatgt gatagccttt tatctgtctg ttcagaaact 64620

gatgatgtat tggatttgat aattcatcaa atctgaggtt tactggtttg tatttgcctc 64680

aaaatgggca tataatattt tgtcaggtaa cataatagac agatcattgg cattgcttta 64740

ttgaagtgaa ttaattcaat aagcctgtaa gtgcctgaca tgtgccaggc actgtgctag 64800

gcattctgtt aacagatgag acaaatctct gtcttttagg tgttttcagt cgaacagggg 64860

agacaaatat atgagcaaat tgctattttt tttaaatttc atagtgtaca tgagtataag 64920

gtgctgaata tgtgattgat tctgagggaa aagagagata agggaaagtt ctcagagaaa 64980

gtcaagctga gggaagaaaa gcaccccaga cagagggact agcatagagc tatgctagta 65040

cattgagttt aagggaatgg cacatacttc actgttgctt cagcagacag caggcctgtt 65100

aggttacaaa gggccttgga tgacatgctg aggggtttta aaattttatt taaattttaa 65160

ttgacaaaat ataattgtat atttctgtga ggtacaatgt gacgttatga tatatgtatg 65220

caatgtagaa tgattaaatc aagctaattt gtatatctac cacctcacat acttatttt 65280

tggttagaac atttaaaatt tattctctta acaactttga aatagacaac acattattat 65340

caactgtagt caccatgttg tgcagatctc aaaaacttct aacaaaaact ttttaccctt 65400

tgaagatatt gaactgtttt atgaacacaa tcttagaagg atttaaaaaa taatttgcta 65460

ttcaccaagt acttcttacg tacactgtgc atgaaatgat tattactttt tctaatatta 65520

gttttcttga ttgaggcttg gcaattatta gtttgtatgc ctttagaagg atcataagca 65580

gaggtttatc ccagtaggat ttgcatttta gaatgatgac tttgggagta aaatacagag 65640

aagtgaaacc agagatagtg ggatcattct ggagtctgtt gcctacactg aacagtagtt 65700

gagcgaaaaa ggatgggcag aatgtgttgg ttctgggtat tgcaaattca tggcacttga 65760

gtgaaaaagt ttaagccttc tattggctct ttgtgaatat cttcaacatg catgactaca 65820

aatagaacac atggttttgt tgttattgtt gttgtgtttt tgttttttt tttatttgag 65880

atggagtttt gctcttcttg cccagactgg agtgcaatgg cacgaatttg gctcaccaca 65940

acctccgcct cccaggttca agcgattctc ctgcctcagc ctcctgagta gctgggatta 66000

gaatcatgcg ccaccacacc cggctaattt tgtattttta gtagaaacag ggtttctcca 66060

[0041]

tgttggtcag gctgtcttga actcccgacc tcagatgatc ctcccacctc ggcctcccaa 66120

agtactgaga ttacgggcat gagccaccgc gcccggccca cacggtattt ttgaaagaac 66180

agtgagcttg gattagaaca ctagtgtcca ggccctgctg ctactacata agtaattatg 66240

aatccatagc catcttgttg ctcttcttct ctgagccttg gtttctttag ctataaaatg 66300

ggaagttgaa actttctagc tacttctttg agttatgagt aacaagttag gtaatacact 66360

taaaagagaa tgtgctatac aaatactggt tcttaagaca gctgttgtta atgtactgag 66420

tattatgctt acctcacagg gttattgtga gcatcaaatg ggataatgga tttgtaagca 66480

ttttgtttaa agtgtgattc aaatgttaag aattagtaaa aatagtaaaa gaacaattca 66540

ttctccatcc agatgttctg tccccactgt gacttatgtg ctcattcaga gttgtacaga 66600

aaaacctcca cttaattttc acaagctgga gttccacatg taacagaatc atatgggacc 66660

aaaaaattct ctgtattggc ttcttccctg ccgtattttg gctctgggac caacaagaca 66720

cccattttgc atgagctgcc tgccaccaac tttgcgctca catctagttc tgttgcccat 66780

gtgcaagctg aatttgggcc cgggccccca gatctaacat gaaactcaag tttccttctg 66840

ttcaaactgt ccaggcataa tagtcttaaa gtccgatgcc cagcagagcc gtagattttt 66900

cactggccaa aaatcaacat gaaaccagat gtatctgtaa atctagtttc ataacacttt 66960

gtagtcaatg gaaatacagt agcaggcaga ccagaccaga gtttactatt tgcagtggaa 67020

ttaataacca catggaaact ttgcctttgg tatctgcgag atggaagata aaggtgcgaa 67080

ttcaaagcag ttcccacctt accctctaaa ttccaacata aagaggcctt gaatgtcctt 67140

ctatcttatt gtatatttca ttaacagaag tatgttccta gctacttagt cattctatct 67200

ctattctcct ttgttttaac ttcagtggtg ccagcttaag atgctctggc tttcagcttt 67260

catggagcac gtcatgtttt taaacttatc tttagggaca gaaatgttag gaagatccta 67320

gttcctcatc tctttgctcc tgacaaggaa atttagaatt gcctaaagaa aggatgtatt 67380

ggccaaccta ataataaatc agtattagtg aatctaaagc atatttgaaa aatttgtaac 67440

atgagttgaa attcagacct gcaatgaagt gtttttaaaa gatttaaaat cgaaataata 67500

taaaagaatg ttaaaaacaa gtaaaacata tcactagtta atcactctac caaaattcat 67560

ttttatgttt gcatatttaa ccatttttat tttctatatt tgtccatgaa catgtgtttt 67620

tatatattgt ttatattaaa catggtttta atcatggctt atttctttta tgttttactt 67680

cttttccttt gacataaaat attgtatttt ttaaatttta attgcttctt ggcataccct 67740

[0042]

tccaatattg gtggctatat agattgaagt taaaactaat tacaatcaga gaaaattaac 67800

aattcatccc ttcaatctca ttagtcacaa gttaaatact caatagccac atctatctag 67860

ttgctactgt tttgaatagt acagatataa gacattttca tcaacacaga aaattcactt 67920

ggaaagcatt gccctggagt aaatgtgcca gactgtacta tatcattttt ctcttgttgg 67980

acatctaagt tatttcttat tttttaaata ttttatataa cttgacggtg aatataccta 68040

tgtacatagc tatttgcttt ggctgaatta tttcttagaa tcaatttcaa aagtggagtt 68100

attaggtcaa agagcatgag aagatttttt ggaacctgca gtgtattgcc atagtcctct 68160

caaaaaagtt tatgtcaact taaagtactt ctagcagcat atgattgtac taatttcgct 68220

gcaatctcaa caacactgga cattataagt ttttattcta ccctattttc cattaaaaga 68280

tagcttatgc ttgattgact ttgcatttta ttttattatt aataatgatg tggtttcctt 68340

ttttctagat tttatttta tttaaggcat cctttgattt taacctgatt ttttttctct 68400

aaaaattatt ctaagaaaag acaaaggtga tacgaaatat atcctgagtt tttatttttt 68460

tcttgcatgg gatttgtata tttgcacctt tgcccattta tactatgatt tcttagtgtc 68520

ttccctggca attttaatga agacttcatg tatatcaatt tttccacaaa tataatcttt 68580

ctaaaaatat gttttttcca caatataatt cagacgtatt ctccgaaatg ttggaaaaac 68640

ttaagtaggc atcaaagcat ttgaagattt gtttaaaggt tgtttttata ccagttttaa 68700

attgtaattt aagggtcata aaataggtga aaattaaatc atttttcagt aaggggggcaa 68760

gaccacttaa ctcttggaaa atacaggaaa cgtagatttc tagaggccaa gaaggaggta 68820

gggattattt tgtaactgcc cccaaccttc taacctgtaa tgaaacaaac actgaaggcc 68880

cttaaacatt tttaggctta attggctgtc cttgtactta gggcacatct aaaaatcctg 68940

aggcaaccac tcaagagaac atgcttttgt taattcaaag ggagctgtcc tacgagtgtc 69000

cagaatcctc tgtagtcttg ggcctggtgc ttgagagacc caaaggaaag gtcaatggaa 69060

ttacagctta gtgttagagc tttcatgcat cacactaatt aattaatgtc ataaaggtct 69120

ctctcctgtt atgggaaaaa gcagcaaata ggaacttctg gtagggtgct taaagttggt 69180

ttgatatttt ttattagcat ttttaactaa tacaagtaat acatgcttat ggtagaatga 69240

taaaactgaa aaaaaaggta tgaaaattta gaagttctcc tactcatgac ctcacccctt 69300

ctttcactcc cagtttcact cctcagaggg taaccacagt gactagcttc ttgtgtttgg 69360

ttcctgagat tttctatgta tatatattgt tagatatatg catggtatgt tttcaaaatt 69420

cctgttacac tataattact gttctacaac ttaatttttt cacttaatta atagacctta 69480

tatatgcttt tccatatcgg tatatataga tctatataag ttttcttaaa ggttgcacaa 69540

ctttcaattg tatggctgtc ttgtaattta ctttttgttt cccttactaa tggatatttc 69600

atgtttccct aactcttttg atattaagag tagtgctgca attaacatcc ttgagaggca 69660

gtatatatgg tgtttaagat gaatggttct ggagccagac tactttggat tgaatattgg 69720

tgccaccaat tccttgctgt atgaccttag gcaagttgct taatttcttt gcctcagtgt 69780

ccttgtgtga aaaaatggag gcaataatgg tcactatcca gtagggcttt tatgaggatt 69840

tagtaagtta ataatgcact ttaagaactt agttattttt agattaagta gtgaaggact 69900

atataattgt tagtataatt gtataccttt attatcatac ttttgcatgt atagcaataa 69960

gacaaattct tagatgttta accattggac ataaggaatg tacgcatttt aagtactggt 70020

agatattacc ttttccctgc caaaaattgc aaatattgga tattaacttt ttaaatctta 70080

gtaaatctga taagtataaa taacagttta tcatcatttt aagttgccta tcttaatttt 70140

gtgtgaaaat gattatcttt tcacatgttt ttttggccat ttatgtttct ttccatgtga 70200

actaactgtt cctggccatt gcctatttgt tgttgctgtt actatatggc ttttcatctg 70260

[0043]

tttcttattg gtttatggag ctctttgtat atacaggaat ttagcctcta tttatatgtg 70320

tgacaaatac tttttccaat ttatctttaa aatttgttta tgttttccta ttcatcagtc 70380

taaaattatg tagttaaatt catcattgtt ttttcttatg actttagagt ttggagatca 70440

tgcttcaaag gtctttctag gtggggatga tttaaatcat gtactggaag tatttttgcc 70500

aaaaagactc acgaattatg gatgttagag ctaaaaggga ccttagagat ttcctagttc 70560

aaccaccttt tcttcatacc tttttaattt ttctctgcag atgaaaagaa gtttagtcct 70620

aaagaaagaa aagagtctaa aggttctcca gtaagctaat ggcaaaaatg tagactggaa 70680

cttctagctc ctgatgtgta tttcagtgat cattcaattt aaccagatgg tttcacaaaa 70740

agagctttct actaaaaaat aaaatacata cttaagcaac tcagagaatt tttttttat 70800

ttttcagatt aattttcact tagagattca tcagcatatg tactatacat gtacaaatca 70860

cctgtgtgtt ttggatattt agttaaacaa atgtgcaaat attttaacca aaggagcata 70920

ttcatttgtg ttttattttc ttaatggttt tcgttatgaa tgtgaaatgt gtatttacct 70980

taacagaaat taagtatatt tttggtctga catatatgag aactgaaaag cattggcttg 71040

gctgctaact gcattctcat ctttctttct ctgctttggc aaagtctggg attaaatcta 71100

[0044]

ataccttta aactgtttgg gacttcagcc agagtgacct gtcttgaatt cagaactgcg 71160

cagatcattc cccattctaa ggccctctca tgcctcctca ttgcctgtag gatgagatcc 71220

aagtacctta gcatagctta tgcactgtag tcacttgacc tctagcacct atgcagtctt 71280

ccagtcttat ttacacattc ctttgcacat gctgtttccc cgtgtggggc aacttttttc 71340

ttgcctgtct gcctgcctaa gccaacttaa ataaacatca tttctgtaac ttctgtgaag 71400

ccttttccaa tctctccact ccaagacgaa ggtgtttcta taggcatgac ttctggaatg 71460

gcagatcaag gatctggtgg accctctact cagtgaaaca accgtttaac tagtaaaaat 71520

gatcaatcaa ccatttaaaa tcttcagaaa atatcctaag ggcacatagc aaaaagagaa 71580

acatttattc aagaaaagct attaagcctc agtaaaaaca gcaagagtct atggcatttg 71640

agtcatgacc tgttcctaat ccttccctta tctccattct tcaggcaagt gcaaccaaga 71700

agatggaggc ttcctctctc tcaaaatctt actccatagt tataatttca cccacaatgg 71760

ggcagaccac aagcatctct ttttttccc ccagccctat attacagaat cactgttcta 71820

ggaaggcata gcttagagga ttggagattc cttccacacc cactttctac gtatgagggc 71880

tttgccccag ggatggtaag tcaagaatac agggatcctg cttgtgcctg cctcagctca 71940

tatataaggt aaagcttcca cactaggaaa ggcaaattaa gaggactagg gaatataccg 72000

ttatccccag ggtccacttg tagaacaggg gtgtcattct gggagaagca ggtcactgcc 72060

ccacttgtgg aacaggggag tcactcgtca ctgtccctgg ttcaaattct attgcagtga 72120

cagaggttct gtcccaggga aaggcaggtt gttaggatgg agaactccac agttctccct 72180

gaggtgactg actttatttg gaacagagca tgaagaagtt catgcctaag ggcactgtca 72240

aaaataatgg agatcttggt ggtgagcaat taagagtgga ttggtagctc catgatacta 72300

gtaacaacaa gcaaaacagc agaccagcat ggaggatacc agagaaccag acaaaggaat 72360

cactaagaag agcccttgtg gaattgcact cactgctggg tgtgtggaaa gttatgcatg 72420

tgtgctttac tgtaccctct caaaagcaac ctaaacagga tgtggggtag gctctaaagc 72480

attcctcaag ccacacatgg atccatcagt aaaatgtgga gggcttaagg ataaaaaggc 72540

ttaagtacaa tctctggccc tacattttct aaatgttatg ccaccctgac caaggggcaa 72600

ctcctacaaa gccaggcaaa ataataaaat catatttgtc tctagtggaa tggataacta 72660

tgcctaaaac tgtgcccttt gaaaagcaac tagagagata atttctgaag tgtttgtccc 72720

tacctgaatg tgtggcaaaa ttctaaactc cctgaagtgt gaaagtggtt tccaagccac 72780

[0045]

atgcacatcc agtagtggta aagggtgaaa atctaactgg ctaagagggc ttcatagcaa 72840
cattaaccaa aaagtggttt atgtagtctt tgcctgcttc ataattccct aggcattcta 72900
tgctattctg tactcagaag gcttaaagtc aggttaggga aaggaggcct atgaggttac 72960
tgtgcagagg cagtgctggg aaataaatga agttaaataa atttaggcca tcgtggttta 73020
aagaatggat tgtggagata agaaggataa aggaaaccca gagtcaagaa aaataaaact 73080
tttcattggt gccatgccaa cccatatccg agcctgaggc aaaaggaaaa atgtgctccc 73140
tgatatacac ttatacaaaa tatcaactaa ttttatttgt tggactgaat agaaaaagtc 73200
aacaaaaatt aaaaataaaa aaatcatgac tatattttta ataagtggtt tatgtaaacc 73260
cagagttgac caatgggatg ccagtctcaa ccataaaaac aaacaaaaca ttgtgagtaa 73320
caacaccaga agtctcaaag tgtcagggaa accaatttca cagaagcagt tcagccaagt 73380
cactaaacaa acaaacgact aagcaaaaaa caagaatgag tctcagaaag ggtcaagtca 73440
gtatccagag ttgttacaat atagtatcta aaatattgtt ttgaactaaa aattttgagg 73500
catgcaaaga atgaggaaag tatgactcat acatggtatt atatgaaaaa atcaacaaaa 73560
aactatccat gaggaaacaa agatgttgaa attcactagg gaaagacttt aaaaaccagc 73620
tatttaaata tattcaaaga actgaaggaa ctatgtctaa aatactaaaa taaagtataa 73680
taacaatttc ttgtcaagta gagaatgcca ataaagagat agaagttata aaaaaagaaa 73740
aaaatggaaa atctggagtt gaaaattata ataactgaaa tgaaaaattc actagaaaag 73800
gtcacaagaa gatataactt ggcagaagaa acaatcagca aattagaaca tagatcaata 73860
tagattattc attttgaagg gtagaaagaa aaaaagaatg aagaaaactg aagattccca 73920
aagaaatgta ggacatctta aagacacatc attaggagaa gaaaagaagg gaaagaaaag 73980
agcagaaaga atatttttta aaaaatggat aaaatcttcc aaaatttaat gaaaaacatc 74040
aacctacaca tcaaagaaaa ttttttaaa acttcaagca ggaaaatgta acgatattga 74100
tacttagata catcatagtc aaaatattgg agtcaaatat aaagagaaaa ttttgaaatt 74160
agcaagagaa aaatgaaatg gaaccacaat aagattaaca gctgattctc atcagaaata 74220
acagagagca gaaggcagtg caatcccata ttctaaacgt tgaaagaata aaaaaactgt 74280
cagtcaagaa tcatatattc aacaaaacta tctttaaagg taaaaatgaa atgaagacat 74340
tcctaggtaa acaaaggctg agagaatttt tcattagctg acatgccttg caagaaatac 74400
taaaagcttc ctagacagta gctttaatct gcatgaaaaa aaattccaat aaagggaaat 74460

[0046]

ttgtaaataa taaaaataca tcattatata ttcttttcca cttaacttat ttaaaatcaa 74520

tttcttaaag cactatctgt aaaattgtat tgttatttga caataaaatg taaaagaggg 74580

gagtgggaat taagctaaat tggagtaagg aaatggtatc acatggtaaa ttgaatttac 74640

agaaagaaat gaaaaaatta agtggcaaat atgaagagta acattaaaaa cttctataaa 74700

ttaattgtgg cctccttttct tcccttagct tctgtaaaag acataagact attaaaaatg 74760

acaataatta taaacacatt gttttattag taataaacat agacaaatta tctacaacaa 74820

ttattattat acaaggagag ggaatggagc tgtagaggag taaagttttt ataacctact 74880

ggaactaagt cagtataaat atgatgtcga ttctgttaat ttgagatata tgttagaagc 74940

cccaaagtaa tcactgagaa aatgatgcaa aaatacagtt ttaaaaagtt aaaaacatag 75000

tttagcttat gtgtgcctag tactccatta ttatttttt attatatttt aagttctggg 75060

gtacatgtgc agaatgtgca ggtttgttac ataggcatac atgtgccatg gtggtttgct 75120

gcacccatca atccgtcata tacattaggt atttctccta atactatccc tccccctgtc 75180

ccctaacccc ctcaacaggc cctggtgtgt gatgttcccc tccctgtgtc catgtgttct 75240

cattgttcaa ctcccactta tgagtgagaa catgcggtgt ttcgttttct gttcttgtgt 75300

tagtttgctg agaatgatgg tttccagctt catccatgtc cttgcagagg acatgaactc 75360

atccttttta tggctgcata gtagtccatc gtgtatatgt gccacatttt ctttctgctt 75420

gttcccagga gaaagtggct gaagattcca gagagaagct gaatgcagtt taattctttt 75480

tgccataaac acgacaaccc attttcctgc aagctgtgtt agtttgctct cttcttggtt 75540

cattcattca tttattcata gcttccataa atatttaaca aacactaatt aggggccaag 75600

ccatgtgcta ggcacagggg ataaaactgt gaacaaaaca agccccagct actcttaagg 75660

aactgataga caaatggacc agcaaacacg ctggtcctgt tttgaaggca aagcgcctgg 75720

tgctcctgat ctcatgagca cagagcattt agcctaagtc tcatcctcct aaggcctcag 75780

aaataaggcc ttattttaat aagtgcaagt cagtcatttg aagactaaat catagaatcc 75840

tagaaaacta gtaccgggag caaggcaaaa gaatgggatg agcatgaaac atatattcag 75900

aagttgtggt gtgtaggtat ataagccaag ctcttttctt cacttgcttg ctaagtcact 75960

tagcttttct gccttttttgt ttgctctgtc tggaaatgga gttaatgaaa tatatctaca 76020

tgatagggat attgagacga ttaaataaga tgctgctgtc acccagtatg cccttaccct 76080

gctgtactta gaagtatatg aaattcattt tctaaatttt tgtatgagtg tttcatgcat 76140

gcccaccacc atggaagcta ccttaagaca gtgagggact ttgtttaact tgtttgtact 76200

acatcctcag tctaatggtg tctggcttat ggtaggcacc aaatataatt ttattgacag 76260

aaaggatgat aatgaatgtg aaggcatttt taagtttatg aagtgttgtg catattgttg 76320

ttaattttaa gctgttacgt taaagaaccc ctaatccaac tctcttgagt tttatagata 76380

tcatagaaga tatatcttcc cttgacatag aagcttccct tgaaggttcc cttgactcat 76440

gtatttgcct cacagtgatt gtgcagatcc cacaagataa atttatgtga atgtgcttta 76500

tgtgcttgaa gtgctccaca aatatgggtt ttataagatg agaaaataga gtcagggaga 76560

aaggtgactg atccaaggtc atgcaaagag ttagtgtcag aatttataat ggaatttcag 76620

gctcccaact cccactccag tatactaagg cagattccag agaagaaaca gtggagagca 76680

ggcactgatg agggacaaag aaaagcaggc tccgtctggc tgcaacttgt ctcttcatgg 76740

caaaaagaaa ctaggaaagt gctatgccag agacgacatg ataactttgc agaatggaaa 76800

gagcttgttt accacattga atactttatc tgtgtttatc taacgacagt tccaccagct 76860

ctttaccact tgacttttgc ctaattcaaa aatataccaa ctatgaaaca ttttccttct 76920

cagtttttat tctagattac attttgttca actttatctt aatgtgtagt gtagaaagag 76980

[0047]

taaggtaaga gtatagcaag tggttatttt ccatttctac tgaggacaga gaaataatct 77040

aagggatttg tattagagat gaagaagtgc atggccagga catgagagat actgtgatag 77100

aatggatatt gtgaagtctt tggtagtttt tgaggggaaa aaagagaagg ttttctttgt 77160

ctgatatagt ttagcaacgt cttaatttag gattcaaaag ttgttcaggg tccatcttgg 77220

ccttcaaatt aagatgccct ttgagagata acattgttgt tttcaaactc tgttctgtga 77280

cttaagaatg agaggagaag gaagaaaaga ggagaaaatt tgagggaaaa gtgcccaagc 77340

agcgtcaagg ctagacactg gaaatttatc aatgaaagcc acatggtgga tgggaatcag 77400

atatgtgcat caattatttg tgttccaatc catatagaag taccgtataa tgcaccaagc 77460

taataggtgc tttgaaagaa gaccatacaa gtggagatgt gttcctattc tatctaggga 77520

tagagtcagg aagggcttca ttgaataagt ggtagcctct tgggctgaga cctgagttat 77580

gagatgatgt ggcaaaggag acagatggct gggggcaagg tggggtcatt gaaattggag 77640

gcagtagcaa tataagcaaa gctacagggg catgaaaaag caaggttaga ttagtgaatt 77700

gcaacagggt ggtactgctg gaaggtcaca tggaaaagat tgtgaaggta ttgagataag 77760

aagctagaaa taagctttga atgccatcct agtactttga atttgcatgc tgtaagccaa 77820

[0048]

gtggttttca cttggtcatt taataaaatt acagattctc aggtctcacc tgtaacttca 77880

gattcagaag agtctgctaa ctgaaggtgg aatcagtgtt ccatattgct aattagctcc 77940

tcagaggatt ctaatatatc agtgagttat gaccactgct gtaagccata ggtagttatt 78000

gaaagctgct atggagagga gccacagaag cagatgtttt agataggatt cctctggggt 78060

cctgtgtaat ttatggactg gagaggatca gacaggaagc agaaagactt gaataagaca 78120

gttgcagtta ttttggaggc aaagattctc tctctctctc tctgtgtgtg tgtgtgtgtg 78180

tgtaattgta ggaactattt aggcagtaaa attaacagat attagtcact gattgactga 78240

gtggatggca gtgataggtg gggtgcgttg agggaagtgt attacattaa gtccaggatg 78300

actcatggtt ttctaagttg agtcattggg gattgccatc caatgtgaga aactatatag 78360

tcttatcata gttgatcttg gaggtagact tgaattaaaa tcttgaagcc atcaattgct 78420

gtatgtgggt cttgggcaga acacttaagg tttctggacc tcagttattt cttctgtaaa 78480

atgaggaaaa taatgcatac ctcatgcatt tgttgtaaag actaaatgag gttaaagtat 78540

gtagagtgta gtttagtaac tgggacgtat agtggtccag taaacatcag ctgttattat 78600

tgtgctatat gttgtgatgt gtactggagt gagatggggt aggggatttt ttagtctctg 78660

ccaatgactc ctctccccat gatcaaaatc agaaaatcag tctcttatgt gttgaggagt 78720

gagacacttc tcccaagtgt ttaaggctaa taccttgcct tgttttgcct tgggccagac 78780

ctcactacac atctgtttaa gagatcaggg taagctctgt tcttggtgag tatctcaatg 78840

gggctgtttt tctagttctt gtagtttctt tgggccaaca tgaaatgtct aaccttggct 78900

tcttggttgt ggattctcgt caacatttca ctgctaccca agttgtgtct gcttacatga 78960

tgctatcttc cttcttttgg gtttctgaag ccctcagaca cttggctgaa catttttcac 79020

atttcttaag ctatatcatc tgtgttttcc ctgccacaga caaagtcaca aaaggacttt 79080

aagataggtt ttggtttttt ttttccccag ggtttttata cattttgggt aagggcaagt 79140

ggtaaatgct gcttttctgc cttaaccagt agtgtctgac agaggaggta gcatgatgat 79200

tgcagagctc actggactga aagtcagatg ctttacccgc ctagactcta gtaccaaggg 79260

gaagatggag tgagatgggg taaatgggga gaaattacca tttattttga gtgtgccagg 79320

ccttttctca tgtattgtct aatgcatttg tcacaattct ctttgggttt gaaatgtgat 79380

tttcttcatt ttatagataa ggaaacttat gggaagggag gttaggttca tcttgtgccc 79440

aactttacat ggctagtgat caataatagt gagattcaaa ctcagatttc tctgccccaa 79500

[0049]

agcctttgct ttttcctctt ttgacactgt aactaatgag aagatgtatt taactctgag 79560
tctcatttgc ctcaactgta aaatggagct ctgtaactct tgctctgtat gacagtaaat 79620
ctcctcagac cagacttatg ataggggata aggatatttg tatctttggg cccctaatgt 79680
attgaaagtg cttctaagtg cctggcacat agaagggcac tcaataaata tttaccacat 79740
tttccagaaa gagggtagct ccataatggg tgagatacat tttggtggct actgtagtgt 79800
ttaatgcttt taccatctgt taaaatgatt ttggagtata gctagataac tgatgatggt 79860
tgttatatag atttttttcat aggttgcctg ttccaaattc tatgccgtgg aagaagttaa 79920
atatccagaa tttgacagga aatattattc tacaacagat ccctggcgta agaatgataa 79980
cacctgtgtt ctagtctcag acttgcctct gaataactgt ttctcctggt caattctctg 80040
tctctatcta ggcttgaaat ttccccccaaa tgatgaagga gttggactag tttagtgggg 80100
ttcagcctcg agtggccatt aaaattattt ggggatcttt gaaaaaaatt agatgcccag 80160
atttttgtcg ttgttgttgt tgtttttgtt tgtttgtttt ttaattatac tttaagttct 80220
gggatacatg tgcagaacat gcaggtttgt tacataggta tacacgtgcc atggtggttt 80280
gctgcaccca tcaacccgtc atctacatta ggtatttctc ctaatgctat ccctccctag 80340
tcccctaacc ccagacaggc cctggtgtgt gatgttcccc tccctgtgtc tatgtgctct 80400
cattgttcag ctccccctta tgagtgagaa cgtgcagtgt ttggttttct gttcctgtgt 80460
tagtttgctg agaatgatgg tttccagttt catccatgtt ctttcaaagg acatgaaccc 80520
atccttttt atggtggcct gatattccat ggtgtattga actgctcact ccagttcaat 80580
taaatcagaa tacagaatgt tgagaggagc atcagtattt taagaaggcc ccctagtgaa 80640
gttcaatgtg cagccaaggg tgagaaacac tggactagat gattgataag ggccatccaa 80700
ctttgatagt caacaagaga caatgctata gagtatggtg gacagagcat gggctttaga 80760
gttagccagg tatgcattca gaccctggct ctgttactta ctagttgtgt gatcttgaag 80820
aaatcaaaat ggagatacac tatgtacctg gcagtaatag ttgtggggat taagcacctt 80880
caccagagct taggacataa taagccccca gtaaatagct tctttaatat cagaagttca 80940
gatggaagat gtgagaaaaa tattggttca gtaagattta acaggtaaat taaaatcaag 81000
tatttgaaaa cattttcctg tttctttagc aatggattcc agaaacataa tgtggaaata 81060
gctctcagtc cttagatttg atgacattgc agaaagaaat ctggctagtc gtcccatggc 81120
tgattggcta tgatggctag aaagccattg gaaaaaaaaa attggctcac agaagacagc 81180

agatgtggct tgggaaatgc aaggacatga ctgtaataag gatttgtcta tccagcccca 81240

tttatgagag tgattccagg agaaaaggac agatttgtat tgtcagtggg atacgctgtt 81300

aaaaaacact tttgctacta ccactccagc tgtcttggca tgtttgttgg tgatgtaagc 81360

tacagaaaat ggaaatcacc aatagggcta tagcaacctg atgcatagtg acaagtaatt 81420

gttctattca tggttatgtg ttgtacagag cacttgctgc atgtcaggtt tgagacttga 81480

gtatgcatta gggccatgga cacccccatc ttatctttaa gtagatttca aagtaaatat 81540

ttgatgaata tgtaaaatat ttagtttggt cagtcatagg gctgagaaca tggtggcagt 81600

tacctcctag tatctgcaag caaaaaaagt tttttcttcc tatagcaatt gccatctcag 81660

ccacttttgc agcatttctt tttgctacac tttgcattaa ccatttgtgc acttgtctta 81720

gcctcaaaca ggccatgaaa gctccttgag gataggggct atgtcttttt catctttata 81780

tatgcatcat ttagcagagc tgtcccttta taatgtacta attactgaat gaagggatgc 81840

atagatgaat aaatgaatga aaagtaggag tgacctgtct tctctctttc ttcacgatgg 81900

ggactagtgt gtgtatataa ggggataatt tttgtgtcac ataaaatata accttactta 81960

gaaggcaaga cttccagaat ggtggaatga gaaccacccc cccgccccca taaatccgcc 82020

[0050]

ctttcatgaa agcagtgaaa acgctagcaa acgttgtgaa aattaacttt tccagaactc 82080

tggaaaggaa acagaggctt ccaacaatct gagaagaatg tattcaagaa aaacttcggt 82140

aagctctctg atcacagtgg aaataataaa caattagtaa tagaaggata gttgggaaat 82200

tcaccatttg tgggatataa acagtggatc aaagaagaaa tcataaggga aatgagaaaa 82260

tactttgaga ttaatgaaaa tgaaaataca ttgttccaaa acttacagga tacagccaag 82320

ctaaagcagt acttaaaggg aaatttgtaa ctgcgaaggc ctatatcaac aaagacaaat 82380

gatctcaaat caagaaccta accttccacc ttagactagg aaaggaacag caaactacaa 82440

agaaagcagg aagaaagact aataaagact aaaagggaaa taaatgaaat aatagagtag 82500

aaaaacacta gaatcaatga aattaaacat tgattctttg aagagatcaa caaaactgaa 82560

aaaaacttta gtcagattga ataagaaaaa aagagagaaa attcaaatta tcaaaatgag 82620

caatgaaaat ggggccatca ctacctacct taaaaagaat tttcaaagga ttaaaagaaa 82680

atgccattgc attagttcat tctcacacaa ctataaaaaa gctacctgag atggggtagt 82740

ttatgaagaa aagcgcttta attgactcac agttccacag tctgtacagc aggcatggat 82800

catgaggcct taggaaattt acatcaggtg aaaggctaag gggcatggaa gacatgtctt 82860

[0051]

cacacggcag caggagagag agcaaagagg gaagtgccac acacttttaa accatcagct 82920

ctcatgacaa ctcactcact atcatgagaa cagcaagggg aaaatctgcc ctcatgatcc 82980

aattacttcc taccaggtcc cttccccaac actggaaatt acaattcaac gtgcgatttg 83040

gatggtgtga cacagagcaa aaccatatca accatactgt atgccaaaaa attagatgac 83100

ctagatgaaa tggacaaata ctcagaaaaa cacaaactat ctaaagtgac cagtgaagaa 83160

acagaaaatc tgagtagtcc tgtaacaagt cctgtaacaa aactggatta gtaattaaga 83220

aacttcccac aaagaaaagc ccaggttcag tcttcactgg tgaatactat caaatattta 83280

aggaagattt aatccttcac aaattatttc aaaacttgga agaggctgga acccttttcca 83340

actaattctg caaagtcagc attaccctga tgccaaaacc aaagatatga cacaaaaata 83400

aaactgcagg ctaatatcac atttgaatat agataacttt ctaaaaatct caacaaaatg 83460

ctagcaaaca gaattcagca acaaataaaa agggttataa agggtgacca agtaggattt 83520

atctctggaa tgtaaattaa cattcaaaaa cctaagaata ggaggaaact ttcttaactt 83580

tgtaatggac atctctgaaa aacacacagc taacatcata ctaaataggg aaagattgaa 83640

atttttcctt gtaagatcag gaacaagaca aggatgactg ttctcaccat ttcaatttac 83700

cattgtattg tagattcaag tcaaggcaat taggcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 83760

aaaaagaaag aggtaaaagg cacccatatt ggaaaggaag aggtgaaaat atctatattc 83820

acagatgaca tgatcttata caaagaaaac cttaaggaat ccatgataaa ctattaaaac 83880

gagtaaacga gttcagcaag gtttcagaat acaagattaa tgtgcaaaaa tcaattgtat 83940

ttctgtacac tagcaatgag caatctgaaa atgagattaa gaaaacagtt cactcacaat 84000

ataatcaaaa taccagaata cttaaaaata aatttaacaa aagaagcgta agacttgtat 84060

gctgcaaacc acaaaacact gtggaaagta attaaaaatc taaataaata gaaaaacatc 84120

ccttgttcat gtactagagg actcaatatt gtcaagatgg aaatactccc caaagattga 84180

aggaaatccc tatcaaaata ctggctgttt tcttagcaga aaatgaaaat ctgaccctaa 84240

aattaatatt taaatacatg gaacctagga taaccaaaat aatattgaga aagaaaaaca 84300

aagtcggcgt acccatgctt cctgattcca aaccttatta caaagcagtg gtaatcaaga 84360

gtgtatggta ttggcataag gacaaacaga tcaataaatg gaatactatt gagaatccaa 84420

aagttaactc ttacatttaa gaccaattga ctttcaaaag tgttgctaag acatttcaat 84480

gaggaaagaa tagtcttttc aataaattgt actggaaaaa ttggatatcc acatgaaaat 84540

[0052]

aaaagatttt ggaccacttc aaacctgcaa aaaaaataaa atgatctcat ggtgtatcat 84600

ggatctaaat gctatagagc taagatgata aatctcagaa gaaaatatca aagtaaatct 84660

ttatgacctt gaagtaggca atggtttttt ggctataaca ccaaaagcac aagcaataag 84720

agaaaaaaaa ttttttaaa aaaaacccttg attattttat taaaattttg ttgtgggtac 84780

aaagtaggtg tgtatattta tggggtatat gagatatttt gatacaggca tacaatgttc 84840

aatgatcata ttaggataaa tgaagtatcc agtacctcaa gcatttatca tttgtgttac 84900

aaacaatcca attatactct tttagttatt tttaaatgta cagtacatta ttattgtagt 84960

cattcccttg tgctatcaaa tactatatgt tattcattct atctaactat attattgtac 85020

ccattaacca tccccactcc cctgcctccc agctacactt cgtagcatct ggtaaccatg 85080

atttcctctt atctccatga gttcagtagt ttcagctcat ggagatagac agaactaatt 85140

ttattagctc ccacaaatta gctcccatgt cagaacatgt aaagtttgtc tttctgtgcc 85200

aggtttattt cacataacat aacgaactct agttccaacc atgttggtgc aaatgacagg 85260

ctctctcttt ttttttttttt ttttttttttt tgagatggag tctggctgtc tcccaggctg 85320

gactgcagtg gtgcaatctc agctcactgc aagctccgcc tcccaggttc atgccattct 85380

cctgcctcag cctcctgagt agctgggact acaggcaccc gccaccatgc ccgactaatt 85440

ttatatatat atatatatat atatatttat tattattata ctttaagttt tagggtacat 85500

gtgcacaatg tgcaggttag ttacatatgt atacatgtgc catgcaggtg cgctgcaccc 85560

actaactcat catctagcat taggtatatc tcccaatgct atccctcccc cctcccccac 85620

cccacaacat tccccagagt gtgatgttcc ccttcctctg tccatgtgtt ctcattgttc 85680

aattcccacc tatgagtgag aacatgcggt gtttggtttt ttgttcttgc gatagtttac 85740

tgagaatgat gatttccaat ttcatccatg tccctacaaa ggacatgaac tcatcctttt 85800

ttatggctgc atagtattcc atggtgtata tgtgccacat tttcttaatc cagtctatca 85860

ttgttggaca tttgggttgg ttccaagtct ttgctattgt gaataatgcc gcaatgaaca 85920

tacgtgtgca tgtgtcttta tagcagcatg atttatagtc ctttgggtat atacccagta 85980

atgggatggc tggttcaaat ggtatttcta gttctagatc cctgaggaat caccacactg 86040

acttccacaa gggttgaact agtttacagt cccaccaaca gtgtcaaagt gttcctattt 86100

ctccacatcc tctccagcac ctgttgtttc ctgacttttt aatgattgcc attctaactg 86160

gcgtgagatg atatctcatt gtggttttga tttgcatttc tctgatggcc agtgatggtg 86220

[0053]

agcatttttt catgtgtttt ttgggtgcat aaatgtcttc tttttagaag tgtctgttca 86280

tatccttcgc ccacttttttg atggggtcgt ttgttttttt cttgtaaatt tgtttgagtt 86340

cattgtagat tctggatatt agccctttgt cagatgagta cgttgcgaaa attttctctc 86400

attttgtagg ttgcctgttc aatctgatgg tagtttcttt tgctgtgcag aagctcttta 86460

gttgaattag atcccatttg tcaattttga cttttggtgt tttagacatg cttttggtgt 86520

tttagacatg aagtccttgc ccatgcctat gtcctgaatg gtaatgccta ggttttcttc 86580

tagggttttt atggttttag gtctaacgtt taagtcttta atccatctcg aattgatttt 86640

tgtataaggt gtaaggaagg gatccagttt cagctttcta catatggcta gccagttttt 86700

ccagcaccat ttattaaata gggaatcctt gccccattgc ttatttttgt caggtttgtc 86760

aaagatcaga tagttgtaga tatgcggcat tatttctgag ggctctgttc tgtttcattg 86820

atctatatct ctcttttggt accagtacca tgctgttttg attactgtag ccttgtagta 86880

tagttagaag tcagggagtg tgatgcctcc agctttgttc ttttggctta ggattgactt 86940

ggggatgtgg gctctttttt ggttccatat gaactttaaa gtagtttttt ccaattctgt 87000

gaagaaagtc atcagtagct tgatggggat ggcattgaat ctataaatta ccttgggcag 87060

tatggccatt ttcacgatat tgattcttcc tacccatgag catggaatgt tcttccattt 87120

gtttgtatcc tcttttattt ccttgagcag tggtttgtag ttctccttga agaggtcctt 87180

cacatccctt gaaagttgga ttcctaggta ttttattctc tttgaagcaa ttgtgaatgg 87240

gagttcactc atgatttggc tctctgtttg tctgttattg gtgtataaga atgctgtgat 87300

ttttgtacat tgattttgta tcctgagact ttgctgaagt tgcttatcag cttaaggaga 87360

ttttgggctg agacaacggg gttttctaga tatacaatca tgtcatctgc aaacagggac 87420

aatttgactt cctcttttcc taattgaata ccctttattt ccttcttctg cctaattgcc 87480

ctggccagaa cttccaacac tatgttgaat aggagtggtg agagagggca tccctgtctt 87540

gtgccagttt tcaaagagaa tgcttccagt ttttgaccat tcagtatgtt attggctgtg 87600

ggtttgtcat agatagctct tattatttta aaatacggcc catcaatacc taatttattg 87660

agagttttta gcatgaagcg ttattgaatt ttgtcaaagg ccttttctgc atctattgag 87720

ataatcatgt ggtttttgtc tttggttctg tttatatgct ggattacatt tattgatttg 87780

cgtatattga accagccttg catcccaagg atgaagccca cttgatcatg gtggataagc 87840

tttttgatgt gctgctggat tccgtttgcc agtattttat tgaggatttt tgcatcaatg 87900

[0054]

ttcatcaagc atattggtct aaaattctct tttttggttg tgtctctgcc cgtctttggt 87960

atcaggatga tgctggcctc ataaaatgag ttagggagga ttccctcttt ttctattgat 88020

tggaatagtt tcagaaggaa tggtaccagt tcctccttgt acctctgata gaattcggct 88080

gtgaatccat ctggtcctgg actcttttttg gttggtaagc tattgattat tgccacaatt 88140

tcagatcctg ttattggtct attcagagat tcaacttctt cctggtttag tcttgggagg 88200

gtgtatgtgt caaggaattt atccatttct tctagatttt ctagtttatt tgcgtagagg 88260

tgtttgtagt attctctgat ggtagtttgt atttctgtgg gatcggtggt gatatcccct 88320

ttatcatttt ttattgtgtc tatttgattc ttctctcttt ttttctttat tagtcttgct 88380

agcagtctat caattttgtt gatcctttca aaaaaccacc tcctggattc attaattttt 88440

tgaagggttt tttgtgtctc tatttccttt agttctgctc tgattttagt tatttcttgc 88500

cttctgctag cttttgaatg tgtttgctct tgcttttcta gttcttttaa ttgtgatgtt 88560

agggtgtcaa ttttggatct ttcctgcttt ctcttgcggg catttagtgc tataaatttc 88620

cctctacaca ctgctttgaa tgtgtcccag agattctggt atgttgtgtc tttgttctct 88680

ttggtttcaa agaacatctt tatttctgcc ttcatttcgt tatgtaccca gtagtcattc 88740

aggagcaggt tgttcagttt ccatgtagtt gagcggtttt gagtgagatt cttaatactg 88800

agttctagtt tgattgcacg gtggtctgag agatagtttg ttataatttc tgttctttta 88860

catttgctga ggagagcttt acttccaact atgtggtcaa ttttggaata ggtgtggtgt 88920

ggtgctgaaa aaaatgtata ttctgttgat ttggggtaga gagttctgta gatgtctatt 88980

aggtctgctt ggtgcagagc tgagttcaat tcctgggtat ccttgttaac tttctgtctc 89040

gttgatctgt ctaatgttga cagtggggtg ttaaagtctc ccattattaa tgtgtgagag 89100

tctaagtctc tttgtaggtc actaaggact tgctttatga atctgggtgc tcctgtattg 89160

ggtgcatata tatttaggat acttagctct tcttgttgaa ttgatccctt taccattatg 89220

taatggcctt ctttgtctct tttgatcttt gttggtttaa agtctgtttt atcagagact 89280

agaattgtaa cccctgcctt ttttttgttt tccatttgct tggtagatct tcctccatcc 89340

ttttattttg agcctatgtg tgtctctgca tatgagatgg gtttcctgaa tacagcacac 89400

tgatgggtct tgactcttta tccaatttgc cagtctgtgt cttttaattg gagcatttag 89460

tccatttaca tttaaagtta atattgttat gtgtgaattt tatcctgtca ttatgatttt 89520

agctggttat tttgctcgtt agttgatgca gtttcttcct agtctcgatg gtctttacat 89580

[0055]

tttggcatga ttttgcagcg gctggtaccg gtcgttcctt tccatgttta gtgcttcctt 89640

caggacctct ttagggcag gcctggtggt gacaaaatct ctcggcattt gcttgtctgt 89700

aaaggatttt atttctcctt cacttatgaa gcttagtttg gctggatatg aaattctggg 89760

ttgaaaattc ttttctttat gaatgttgaa tattggcccc tactctcttc tggcttgtaa 89820

agtttctgcc gagagatctg ctgttagtct gatgggcttc cctttgaggg taacctgacc 89880

tttctctctg gctgccctta acatttttc cttcatttca actttttga atctgacaat 89940

tatgtgtctt ggagttgctc ttctcaagga gtatctttgt ggcattctct gtatttcctg 90000

aatctgaatg ttggcctgcc ttgctagact ggggaggttc tcctggataa tatcctgcag 90060

agtgttttcc aacttggttc cattctcccc gtcactttca ggtacaccaa tcagacatag 90120

atttggtctt ttcccatagt cccatatttc ttggaggctt tgctcgtttc tttttattct 90180

tttttctcta aagttccctt ctcacttcat ttcattcatt tcatcttcca tcgctgatac 90240

cctttcttcc agttgatcgc attggctcct gaggtttctg cattcttcac gtagttctcg 90300

agccttagtt ttcagctcca tcagctcctt taagcacttc tctgtattgg ttattctagt 90360

tatacattct tctaaatttt tttcaaagtt ttcaacttct ttgcctttgg tttgaatgtc 90420

ctcccatagc ttggagtaat ttgattgtct gaagccttct tctctcatct catcaaagtc 90480

attctctgtc cagctttgtt ccgttgctgg tgaggaactg cgttcctttg gaggaggaga 90540

ggcgctctgc tttttagtgt ttccagtttt tctgctctgt ttttccccat ctttgtggtt 90600

ttatctactt ttggtgtttg atgatggtga tgtacagatg ggtttttggt gtggatgtcc 90660

tttctgtttt ttagttttcc ttctaagaga caggaccctc agctgcaggt ctgttggagt 90720

acccggccgt gtgaggtgtc agtctgcccc tgctgggggg tgcctcccag ttaggctgct 90780

caggggtcag gggtcaggga cccacttgag gaggcagtct gcccattctc agatctccag 90840

ctgcgtgctg ggagaaccac tgctctcttc aaagctgtcc aacagggaca tttaagtctg 90900

cagaggttac tgctgtcttt ttgtttgtct atgccctgcc cccagaggtg aagcctatag 90960

aggcaggcag gcctccttga gctgtggtgg gctccaccca gttcgagctt cccagctgct 91020

ttgtttacct aagcaagcct gggcaatggc aggtgcccct cccccagcct cgctgccacc 91080

ttgcagtttg atctcagact gctgtgctag caataagcaa gactccatgg gcgtaggacc 91140

ctctgagcca tgtgcgggat ataatctcct ggtgcgccgt tttttaagcc cgtcagaaaa 91200

acgcagtatt tgggtgggag tgacccaatt ttccaggtgc cgtctgtcac ccctttcttt 91260

[0056]

gactaggaat gggaactccc tgacccctg cgcttcccga gtgaggcaat gcctcgccct 91320
gcttcggctc acacacggtg cgctgcaccc actgacctgc gcccactgtc tggcactccc 91380
tagtgagatg agcccgctac ctcagatgga aatgcagaaa tcacccgtct tctgcttcgc 91440
tcatgctggg agctgtagac ctgagctgtt cctattcggc catcttggct ccagaaaaaa 91500
aaattgttaa attggacttc atcaaatttg aaatttttgt gctgcaaatg ataccatcaa 91560
gaaagtgaaa atctcaccca cagaatgaga gaaagtattt gcaaatcata tatctgataa 91620
gggtattgaa tttagaatat ataaagaact cttgcaactc aatataaaaa gacaacccaa 91680
ttttaaaatg ggcaaagtat ttgaatagaa atttcttgat agaagatata caaatttaaa 91740
aatgctcaac atcattagtc attagggaaa tgcagatcaa aaccaaattg agataccggt 91800
ttacacctat taagatggct atagaataaa agaacaaata acaagtattg gctttaatgt 91860
ggaggagcca gaacccttat atattgctgg taaaatgtaa agtcatgcag ccctttgaaa 91920
tacagtctgc aagtctttaa aaaattacta tttgttattt ggtttttctt cacttttaat 91980
ttaggttcag aggtacatat gcaggtttgc tatatagcta aattgtgtgt cacaggagtt 92040
tagtgtacac attatttcat cacccaggta ataagcatgg tacccaatag gtagtttttc 92100
tatcctcacc ctcctcctac cctccaccat caagtaggcc ctggtgcctc ttgttctttt 92160
ctttgtgttc atatgtactc aatatttagc ttccacttat cagtgagaac atgtggtatt 92220
tggttttctg ttcctgcttt agtttgctta ggatactggc ctccagattc atccacgttg 92280
ctgcaaagga catgatctca ttctttttgc atagtatact atggtgtaca tgtatcaaaa 92340
atgttactgt ttgacctagt aattctattc caaggtaaat actcaagaga aatgaaaaca 92400
tgtccacaca aatacttgta cacaaatgtt cattgcagca ttatttataa tagccaaaga 92460
gtggacgaca aatgtcttcc aaatgtgggc tccaaatgtc caccaactga taaatggaaa 92520
aacaaaatgt ggtatatcca tgccatggtt tatctgtcaa taataagaaa tgaagtactc 92580
atacatgctc caacatggat gaaccttgaa aacattatgc taggtgaaaa aagcaactca 92640
caaaagacta cactgtatga ttttatttgt attaaatgtc cataaaagaa aaatatttag 92700
agatagaaag gaaattagtt tttccagggt ctgggaggag acagtatgag gagtggctgc 92760
taatgggtac aggatttctt tttggagtga tataattgct ctaaaattag tttgcagtaa 92820
tagatgtgag tatgctaaaa tgggtgaatt ttatagtatg tgaaatataa ctcagtaagc 92880
ccattaaaaa caacctaatt aaattaaaac caagctataa cagaaatatt atatggcttt 92940

[0057]

ggcagtttag aatagtggga aaatatggag taagggtggg gaaatagtcc caagtataat 93000
tctggttttg tcactactag tgtatggact tggacaagtc atttgctttc tctaagtatc 93060
agtttgcata tatgcaaaat agaggtaatg atacctacct cagtggtacc ttttcaaaac 93120
cttgttcttc ctcatctctc ctctaccact ttctcataat attattacag taataaccat 93180
ttattaagca ctgtgtccgc agtggtgtgg ggctgcttta cctccacaac ttcactgaat 93240
cctcactgca gtcttgtggg atctttattt ctttgcccat tttacatgta aataaattga 93300
agtcaaatga gttgttcaag gtccttctgt tagcaagtgg cagagatgga catgaaaact 93360
agatcttcta cctatgtgtc tttccacttc aactaaagaa tttattaaag agaattgaaa 93420
agctatgaac taaatttcgg taatactttt aatagtaaac attgctgccc tcgtgaatga 93480
acacacacta aatttcaaat ctcacggtgg cagggaataa agatgctacc tatcttaagc 93540
cattacttca ccaacttctc caccaaaata ttccttgtaa ccacaaataa gtaagcacaa 93600
tagatctata aggagagaat aattgtgaac tctgatttta tcttaaaaag tcatgtaggg 93660
atgtcatgtt ccacaatgtg attaataaaa tatattttgt tactaaacac aaggaaaaat 93720
attatgttcc ataaagatgt ttggtggttg cctcgacctc ttttagtttg aaaagtaggt 93780
atgtatgaga aagatatgtg tttacatgtt taccttgcc ttctctctgt ctcttcccct 93840
ctctctccct ccctccccaa cccctatgcc ctacaccccc gcaaccccca catgtattta 93900
cctttctcta aaagctctgc atagccaaga aaagtgctct tttttatttt taggatatta 93960
gatatttcat tttcttatgg taagacaaaa gattaaggca accaagactt acaatgtgcc 94020
taccatgtgg caggcacaga ggcaagggct tttacatgtt atttaatgta attgtaattc 94080
tcacaaaagc cgtctagagt tgaaaatatt tccaactcta aatgaggcaa atggagcaca 94140
gagagcctta attatttcac ccaaagttca gtggtagagg caggattcca acccaggtct 94200
ggtgggctcc aaatccttgt tgggttgcca ttcctcttgc taacaaataa aactggtctg 94260
tgacttttgc atttcacccc gcttccacag tcactggtgg gacttactta agttaatcag 94320
attcttcaaa gtatccccaa gtcctccttt gaaaagaaag ttgggggaca ggaggaggag 94380
cagaggagag gagataaaaa ggaaaggagt cagggagaga gagagagaga gagaaacctg 94440
gtgatctcag ctgggtgcca aggtttccta agcccaagtt ccccatggtt gagcctgtat 94500
tgtcaggcca acagcttcta gtaatccact tttatttaat taatagtgaa actgttgaag 94560
aattgcaagt ggtgttctgg ttcagaaacc ttccgttcta tggggcactg cttttgcttc 94620

[0058]

agattcataa aaccaaatgc tctgcctcaa gataataagt gaacgtgtaa ccctcgggag 94680

gtaagaaaaa acacaatgtc acgtgcaaat tctgcacttg ttctcaaagc aaacctctcc 94740

tgtgtttgca attaggatgt tatctaggag catattcaaa acttttgagg tttttatttt 94800

agtttttctt tcattatgtg ctgttttagt aatatcaaag aatacatgta atatataatt 94860

tatatgtcat aacaataaaa ttaatgttga tgagcccaga ttaaagaatc aacaacatta 94920

acatcatgat tgcatcaacc ctattagaat ggaagctctg tgaaggcatg gatttttgtc 94980

cattttgttc actgctatat ccccaggacc tagaggagtg tcagccacat aataggagct 95040

tagtcaatat tttaaaaata agagcataaa tctacttata tcctctttcc tcttaccatc 95100

actcccagcc tcccctcaga ggtaaccact atcctatatt tgggctttat tattcccttg 95160

cattttgata agttttcaca tgtatattcc caaataatat attgcttgct tttgcttctt 95220

tttaaacttt atataatgga atcatattgt atgtatccta ttgtgaatta tgtcttttac 95280

acaacattag tatttgagat tcaactatgt gtagctcgat tccattcctt ttcattgctg 95340

attgtagttt attggatatg tgtgccataa attatttttc tcctgtcagt taatgtttat 95400

catttatgct ttaataaaca aaactgctat gactgttcct gcatgtgcct cctagtacat 95460

atgtgaccaa ctttctctag gatataagcc tgagagaggg actgcagttg gaatttacat 95520

ttccaaagcc caaagtttag ctcatgagtc agagctgcaa tgtgcccttt gtccacacta 95580

ggtcaggatc agtgggagtg ctacccaaaa tattttgcta gctggggagt cagggagaag 95640

cagagactga cctagtgagg ccaggaggca ctatctcagg tctctagtca aaatgggttg 95700

caattagtaa aagtccagat tctgaatccc cttcactatt tatcttcctc ttcctccttt 95760

acagttattt ttgttcaagg tgcactttat taaactcatg cctaacaaac aaaactctaa 95820

tgaatatttt gtctttcatt gattgtaaat tcaattaatt agattgcttg aaaaaatttt 95880

aactgtattt tcactttagt atggatgaaa atttcgattt ctttaaaaaa catttttaa 95940

taataacaca acataaagtc taccctcata acaaaattta agggcacaac accatattgt 96000

ttttttttta ttttattatt attatacttt aagttttagg gtacatgtgc acaacgtgca 96060

ggtttgttgc atatgtatac atgtgccatg ttggtgtgct gcacccatta actcgtcatt 96120

tagcattagg tatatctcct aatgctatcc ctccccccctc cccccacccc acaacagtcc 96180

ccagtgtgtg atgttcccct tcctgtgtcc atgtgttctc aatgttcagt tcccacctat 96240

gagtgagaac atgtggtgtt tggttttttg tccttgccat agtttgctga ggatgatggt 96300

[0059]

ttccagcttc atccatgtcc ctacaaagga catgaactca tccttttta tggctgcata 96360
gtattccacg gtgtatatgt gccacatttt cttaatccag tctatcattg ttggacattt 96420
gggttggttc caagtctttg ctattgtgaa tagtgccgca ataaacatac gtgtgcatga 96480
caacaccata ttgttaactg taggcacaat gttgtacagc agacgtctag aacttttct 96540
tcaggcttaa ctgaaacttt atagccattg aacagcaaca ctccatttcc gtttcttaaa 96600
ggtcctttac aaaatgagct ttctgcgtgt ttccattttg tttatctgat aacttttttt 96660
tcttttttta ttatacttta agttctgggg tacatgtgca gaatgtacag gtttgttaca 96720
taggtacaca catgccaggg tgtttggctg cacctatcaa cctgtcatct acattagata 96780
tttctcctaa tgctattccc tcccttgccc ctcacccctc actggcccca gtgtgtgatg 96840
ttccctagcc tgtgtccaag tgttctcatt gttcaactcc cacttttgag tgagaacatg 96900
cagtgtttga ttttcttttc ttgtgttagt ttgctgagaa tgatggtttc cagcttcatc 96960
catgtccctg caaaggacat gaactcttcc ttttatatgg ctgcacaata ttccatggtg 97020
tatatgtgcc acaatttctt tatccaatct atcattgatg ggcatttcag ttgttccaag 97080
tctttgctat tgtgaatagt gccacagtag acataagtgt gcatgtgtct ttatggtaga 97140
atgatttata atcctttgtt tatataccca gtaatagaaa tgcttggtca aatggtattt 97200
ctagttctag atccttgagg aattgccaca ctgtcttcca caatggttga actaatttac 97260
actcccacca acaatgtaaa agcgttccta tttcttcaca tcctctccag cacctgttgt 97320
ttcctgactt tttaatgatc acgattctaa ctggcgtgag atggtatttc attgtggttt 97380
tgatttgcat ttctctaatg accagtgatg atgagctttt tttcatgttt gttgaccgca 97440
taaatgtctt cttttgagaa gtgcctgttc atttccttca cccacttttt gatggggttg 97500
tttgtctttt tcttgtaaat ttgtttaagt tcattgcaca ttctggatat taattaacct 97560
ttcgtcagat ggatagactg cagaaatttt ctcccattct gtaggttgct tgttcactct 97620
gatgatcgtt tcttttgctg tgcagaagct cttgagttta attagatcac atttgtcaat 97680
cttggctctt gttgccattg cttttggtgt tttagtcatg tagtctttgc ccatgcctat 97740
gtcctgaatg gtattgccta ggttttcttc tagggttttc atggttttag gtcttacgtg 97800
actcatcttg atttaatttt tgtgtaaggt gtaaggaagg ggtccagttt cagttttctg 97860
catatggcta gctagttttc ccaacaccat ttattaaata gggaatcctt tccccattgc 97920
ttgtctttgt caggtttgtc aaagattaga tggttgtaga tgtgtggtat tatttctgag 97980

[0060]

acctctgttc tgttccattg gtctatatat ctgttttggt accagtaccg tgctattttg 98040

gttactgtag ccttgtagta tagtttgaag tcaggtagca tgatgcctcc agctttgtgc 98100

ttttggctta gaattgcctt ggctatgcag gctctttatt ggttccatat gaaatttaaa 98160

gtagtttttt tataattctg cgaagaaagt cattggcagc ttgatggggt tagtattgaa 98220

tctgtaaaac actttgggca gtttggccat tttcatgata atgattcttc ctatccatga 98280

gcatggaatg gttttccatt tatttttgtc ttctcttatt tccttgagca gtggtttgta 98340

attctccttg aagaggtcct tcacatccct tgtaagttgg attcctacat attttattct 98400

gtttgtagca attgtgaatg ggagttcact catgatttgg ctctctgttt gtctgttatt 98460

ggtgtatagg aatgcttgtg attttcgcac actgattttg tatcctgaga ctttgctgaa 98520

gttgcttgtc agcttaaggt gattttgggc tgagagaatg gggttttctg aatatacatt 98580

catgtcatct gcaaacagag acaatttgac ttcctgtttt cctatttgaa tatcctttat 98640

tgctttctct ttcctgattg ccctggccag aacttccaat actatgttga ataggggtgg 98700

tgagagacgg catccttgtc ttgttctggt tttcaaaggg agtgcttcca gtttttgacc 98760

attcagtatg atattgggtg tgggtttgtc ataaatagct cttattattt tgagatatat 98820

tccatcaata cctagtttat tgagagtttg agcatgaagc agtgttgtat tttgtcgaag 98880

gccttttctg catctattga gataatcata tggttttgtc attggttctg ttgatgtgat 98940

ggattatgtt tattgatttg tgtatgttga accagccttg catcccaggg gtgaagcgga 99000

cttgatcgtg gtggataagc tttttgatgt gctgctggat tgggtttgcc agtatttttt 99060

tattgaggat ttttgcactg atgttcatca gggttattgg cctgacgttt tctttttttg 99120

ttgtgtctct gccaggtttt ggtatcagga tgatgctggc ccataaaatg agttagggag 99180

gattccttct ttttctgttg tttggaatag tttcggaagg aatggtacca gctcctcttt 99240

gtacatctgg tagaattcat ctgtgaatcc ttctggttct ggacttttt tggttggtag 99300

gctattaatt acttcctcaa tttcagaact tgttatagtt ctattcaggt atttgacttc 99360

ctgctttagg cttgggaggg tatatgcgtt caggaattta tctatttctt ctagattttc 99420

tattttattt gccccagagg tgtttatagt attctctgat ggtaatttgt atttctgtgg 99480

gatccgtggt gatatcccct ttatcatttt ttattgcatc tgtgattctt ctctcttttc 99540

ttctttagta gtctggctag tggtctatct acaaaataga ctgtttatct gatatttatt 99600

ttgtaattat ctaataataa ccatcattat catcatcagc attatcatta tcatctcctt 99660

[0061]

tacccataca tacatttgtg tctttcaaat aataatccca tctttgaagt gcatcctcat 99720

ctttagcagt ctgcactctg ctttcttata tcatttatta tcttatttta taattattta 99780

tttccagtcc ttcttctcta acagatagta gtttcttagg gccaaggaaa tatctcgatc 99840

accactatat ccccagcacc taaccctgtg cctggtccat agggccagat gctaagagtt 99900

gagttgaacc attgtaccta atcttaacct tcattagcac aacatggttt gtcagtggtt 99960

aagaatctac actttggagt cagactcacc caggatggaa tcctggcatt gccacttatt 100020

attaatagat gcgtgatctt gaacaagttt acttaattgt tctgagcatc agtttcctct 100080

tctgcaatat agggatgata cacagctacc tggtaggttg ttgggaaaat taaatgggat 100140

gatatgtatg aaatggcctg gcatatagag tgcctaaata catgttcttc tgattctatt 100200

tggacagttt gtgttagtaa cagaagtcaa aaaggtggag aaaggagaaa ggtacttgtg 100260

aaaattttct atttcttctc catgtttcat tcaggactga ggaagggggc acagttttta 100320

cccaaggaaa tgacattttt agccaaaaga aatgatctta gcatttagct gaattatata 100380

ttggaagtaa gctccttcca tgtggaactt atggccttgc tagccttggt ttgttggaag 100440

tgctcttgct ggctttctag ttagggtagg gaaaggaagg cttgtgggga atgaagatag 100500

gccatgatat caagccactg ggtttgcaaa tcagtagaat tttttattgc tttctgttgt 100560

acttgggact tgaataaagg ctgatatttg tgtcttgctg gtaaagtgct tgtaaagtga 100620

gtgaaagttt tctttgctct tgtcctgaca tagctgttca cttggggttg aggggaggat 100680

aacctttcat gttttttttt tttcttcatt ctgatgactg tgctgaacat tcaaaccaaa 100740

aggccattgg tggaaagtaa aggtgagtgg tgagaagaca atagggtaat ggaaactgtg 100800

ttggacttgt aatcaaattg tcctgcactt cccctctcca agtcttaacg tttttcatct 100860

gtacagtgga tattaaaatg agaaaataag cttgtcttca cagagtttc gttaggtgtt 100920

gacacaacaa acaggctccc attagggctc attttccttc attccttagt aaggaagaag 100980

tgcttataaa atatagcagt tgtgctcttg tgaatgatag catgggcagt tgtcatctcc 101040

ctgaagcaga tgtaacccag aatgtcactt gagttttgtt taatgcttag gcataagaca 101100

taggaatgac aaaagctgac ctttgggtag tgagaacaat gttccatttt gttcaaactt 101160

gaatttttta ctataggaga ctgagaatta accttccatg aaggttttag gattggcttt 101220

ctggcccttc tccttcatat ccacctgaaa gagcttgggc gcagaagttc ttgcagaaag 101280

gcagttagac aaggtgactt ctgaagctcc agtggccaag tattttgatg gtagcctaaa 101340

[0062]

agatgtccag aatcattgta catcattttt tcaacagaag cttcaggcat agggattatg 101400

cttggtactt tatgttgtgg aatggaatct ggcggatgtc catgtgatct atagaaacac 101460

ctaaggaaag tgaagaaatg agggaaaaaa aagaacaaga cttttatgat aatactaatc 101520

acgatccttg tgtatttatt ccaatggcat tttatccatt atctgattta tattaccact 101580

cacagcagca gctcaatagg atgggagata ttatctctat tttatagatg agatttgagg 101640

ctcacgaagc taaagcaagg aacatcaaat cactttgata tttggtctgg ttttgttata 101700

ggtctccctt tggatgaggt aaagttacaa acctgggttc atatcattta attagtctga 101760

aaatgttgcc tggacaccac cttcagttag atatcttaac ctcaggcttc ctgccttcat 101820

tgctcccgca tatagacata gactatgaga ttggctaatc ccagagaact tccctaatcc 101880

cttggcaaga tccaaaaagg ctcagtcaca ccctacaacc atcatcttta ggagaagtct 101940

cagaaaattc agcttcacac taactaactt gagcaatgaa taatagtcat ttatgcctgc 102000

aggttaatgc tgaagacctg agacttcact tgcctatttc tgccattcag tgacatgtgt 102060

tgcattggtt ttttgtgtct ttccagtttg gagactgcca gggaccatgt tttgcccatt 102120

gactattact ttccacccca gaagacctgc ctgatctgtg gagatgaagc ttctgggtgt 102180

cactatggag ctctcacatg tggaagctgc aaggtcttct tcaaaagagc cgctgaaggt 102240

aaagggtctt gcacatgcac ttctctttcc ctttctcctt taccttccag agagagacac 102300

taacctttca gggcccagga ttttatcatc tcagaaatag agtcattggc aaggccctat 102360

caaataactt aggagcctaa ggaagcaaat ttttgtactt gctagttccc tggtttcagc 102420

agccttgttt gtacaggcaa tttaggcagt gaaggtggtc ccagctgggg cttggggctc 102480

agtgggtcct agaaatgaaa gaaaaattaa tgatttgaaa agatttaatt tcctcccttc 102540

ttgttttcta ctctgctggc tagtaaagga aaaatttgtc cttattagag aggttagaag 102600

tggagaaacc ccaactgagt ccccagcctg ttccttggga tgaatatgag actgttcctt 102660

agcaaaggct tcctggcctc ggccccagaa agggagtgtt ctcactcttc agcagactat 102720

cagtctctgc acctgctccc tcctgttgtg gcctccttgg gacctgtctt tgcattaata 102780

gttcctaggt aggtaagaac tcagagtgaa gaaacacatt tattctcctc tccagagacc 102840

tgatctcaaa gcctgtccat tagtccctaa ccttaatcta aggtagcatc ttatatctgg 102900

ctaaattggc tcaagcccta gctccttagt tttatttagc ttagaacaac tcatgtctgc 102960

tcaacctcta gaggcgctca gcccacattc tgcagtagaa actcccattt tcaggcctct 103020

[0063]

tatatacggt aatgtctcct tcctctaacc acccagggct taagcttcct gcttatccac 103080

ttcaccctgt attgagggct ttcttctcaa agagacattg atgaggagcc cctagagaga 103140

gatgctgtgc tctgggacca gaccccttgt taaacaccag tattcacctc tgccccaact 103200

ttccccaaag aggtacttcc tgccaaggcc tttctctttc ctctcactgg ctggaagtgt 103260

tgagttccac ttcagaacca gaacagagaa cctttccttc tataagagct ataaaccttg 103320

agaacagtct taaaacatag gtatgtaggc cacaccattc accacgaatg tactgatact 103380

catcagaata tggaagaagc accagagagt ttgaagcatc tagagaaaag gtagaaagag 103440

aatgcccttt aactgacctc ctcagtgata gccaatcaca atgatgagtg ttgattcatc 103500

attttggcta ggtggcagaa atatctataa aacagaagct gccatgttgt tttcttccag 103560

tcctcagggc ctacaagaag gcagctatca tttggtatta ctgaaaacat gccccatgtt 103620

cagctcatac ccccaaatta cccattgcta ctgtttatgc tgggctaata tgaagcccag 103680

ggccctaatg tctaggtcta ggcagtaagg cctagagcag tgcctaaaga gcctgagagc 103740

agtgccttcc tttcttcaga gtactcatga aaggatggct gtcagaaaag gaaatgagga 103800

tgggttccag agacttcaga ccaccccaac ttccccagtg agaccctggc acctccccat 103860

accctctcac ctagcgggcc ctgtctatag agcagagaat gaaacagagc actcatctag 103920

aggtagtgtg tcagcaagcc caggcactgc accacagtaa tagcagccat atcagatggg 103980

aaaggagttc aagtgaacaa acaagcaaat tcaatagtca gatagattag attatacttg 104040

atgcttcctc tgagttttac aaatatgggt cactaaattg ttattttcag aaaacagggg 104100

aaatgctcaa tcacattgtg aaagggaaga ttttgctgtc atatcataca tcccacatgg 104160

gagctttctg cagaagttag agctgaagga gggaggcagg cagaagggca actggcaggg 104220

ctgcctggga ggagctctgc aatgaggtgg atcctgtgcc atttgagaac agggaagaaa 104280

agaaatgagg ttttggggag ggaatcaccc aactcacaga acacacagaa atccagcaag 104340

gtttcaaaac gctctacacc ttagagtctg ttaagttagg gaaactctgt gagctcatag 104400

ggccaaatgc acttgcctgc ttgaaatatg aaaaatcagc aatggattcc ttgaaaaaca 104460

atgaaaaggg aaccttctga gccccttggt tattttgaca tatggaccat agatttcagt 104520

cctgagccct ttgaaggtag gagaaggtgg tttagaaaac acacacacac acgcacacaa 104580

acacacacca gaatgaagca aaaaaaaaat tactggtgtt ttctttctcc tcccatctgt 104640

gaagctgttg gattgatttt actgccatca ttatccctgt ttgaaggcag ggggctgtct 104700

[0064]

tattacccaa agaggacatt tattgatttg gttttctttt tccattttta caatgcatct 104760

ttatcgccca tatggccttt ctggaggtgg ttttcagtct ggcttgttga aacatcaaat 104820

tatacctgtc ttagagaaaa tagaaacaaa aatctttctc ttccttactt gcttgttgta 104880

gtcagttaac tcggactgag tattcagagt cttgattatc acttaattca tagtttcata 104940

aatctctgga atgggcatag gtacaggact taaaagcctg gcatctcaga cagaaatatg 105000

tttttagctt tggtggttta taacagatgg gacttttagg ctgtcattgg tgcagggctc 105060

agcacagagt cagttgtaat ctggacaggt tttgttgttg aggaagagtg ggaagaggga 105120

gtcctacatt ttctccttgt cagtaatgtt ggagaattgg ggtgagggtg aggctgggca 105180

gggagggtct gcatagaaaa aagggtgcgg tgagaaaaaa taatgctact aagccatgag 105240

ggtaaaatga ccaaattctg gttgagagaa acttggtcaa agtgtgtatg gggagagaaa 105300

gttggtcaaa gtctgtgtct gagtgcttgg tgggatgaac tctgggttag aaacaggcat 105360

ggagggaaat agttggttta tggagtgggt aggatgagtg gggtggtgaa agggaaggca 105420

ttttggatgc taagagacca ggaagtcaaa gcaaggcaat acacataaac agaggtaagg 105480

gctcagagag gttttagttg tgtagacttg gataagaaat tttccctttt ggacctcagt 105540

tttccttgtt tgtaaaacaa cggacttgaa ctagatattt taaaatgtgc ttccagctta 105600

gacattttgt gaccgttcta caaattacaa acataatcat catcatttca gcaaactcac 105660

atgtatttat acctgcataa gtttttggtc ttgctttcct agaaggtgac taatcccaga 105720

tcctaatcaa ttaaagaagc aatcttcaga tggggataga gccagctgag agagtgtact 105780

atggatggag tgagttaaaa ctcaggactc agattttctc cttgtgatca ttgctgggta 105840

acttcctttc ttttctattt tctcatctgg aaaatcagga tatgaatccc catctctacc 105900

tcattatgtt tcaaagaggg ttaattaatc catcatgtgc attatgtgct caagaattta 105960

ctatttttca gacattttct agtaaaacat tgaagattat atgtccattt gttttgtaca 106020

catggagtgc tgtttggtac acatcataaa attgaaactg tagtttacat tctgaactca 106080

aagaattaca ccatcctcac tgatgtttac aataggtccc aatttagttt ctttagcaaa 106140

ttttatgtaa gtatggcttt gattctctct ctcactccag gtttttgtta gggaagaaat 106200

gcaagtgaac cctcattgaa ctctttctgt cctttaaatc cattctttcc cacctcaact 106260

catgtggaat tgaatgttgc ctctagtttg gagtctagca gagagttttt ggtgcatatc 106320

agtgtcccct tcactccctg acttttcaag taacatttcc cagaggcaaa ttaactctgc 106380

[0065]

taagaggatc tgcttgcagc ttcaacagag ccttcatcag gtatctttgg ccaaggagtt 106440

gactgatcct gactttgcga gtcctagaga tcttttcaca aagctcctct catgtttctg 106500

cctctgattt tcttaaatgt cacagacaga ctttagattt aggggttggt taacttttt 106560

tgtaaagggc catgtagtaa atattttagg ctttgtagat catatggtct ctgtgtcaac 106620

tactcaactc tgcctttgta ggatgaaagc agccatagac aatactggaa ctaatgggag 106680

tagctgtgtt ccaataaaac tttatgggca ctgaaatttg aatttcactt aattttcaca 106740

tgtcgtttaa tattattttt ctttttacc atttaaaaat ttagaaatca ttcttagctc 106800

tttgggcctc acaaaaacag atggtagagt ggatttggtt tatgggctgc agtttgttga 106860

cctgtgcttt agctaatcac ttctgtactt ataaatctgc ataggtttta tgtttttcca 106920

tctcttggta tcttagtagg ccagtcaaag tttgaacaac ttgttagcac agaatacctg 106980

gcctagtggc ttcttggtcc tgagcttatt tactaaacaa gagaaaaaat aaataagtct 107040

agaaatgcta gaagaggata ctttttttgtt ttaatgatct agtagatcac tcctccttgc 107100

aatacccaga ggagaaactg aaaatatttc aaacattttc tagacttctg tgttgtaaat 107160

ttgtggataa ctatgaacta tatatgaatg aacttttctg gatgacacat atattccaga 107220

tggtaaaaag gaagggcttt ggggactctc tggtaccaag tgtcatggaa aaactgtgtg 107280

tctcatagaa agtagatccc aggaggccag cagagttgtg gatctgccat atattacctc 107340

atgattctgt cttcgcacac tcaccggctt aattctgggc ctccccataa cacgactaga 107400

ccacaggctt gcagaagaaa taatttagct ctgtaactca ttgaagttgg tgcccaccca 107460

agtctctgtc agtgcccaat tcgggagcca tgccaagaat ttgccattgc tgcttcatgg 107520

tggccttgtg cctgcttatt tatagcctgt gcattttatg aaacagggat taataagaag 107580

ttgccatagc acttgcacca ttatgtaaat atctgtaatg cttacataac ttttgtcact 107640

tgcaagacct tttgagtcca ttgccttctg ctaccatgcc ttaccaattt cctagtccct 107700

tattattatt tttcaattca ttatatttaa cttctgtgat acacgttcag aatatgcagg 107760

tttcttatat aggtatacac gtgccgtggt ggtgtgctgc aaccaacaac ccgtcatcta 107820

cattaggtat ttctcctaat gctatccctc cactagccca ccacccccta ataagcccca 107880

gtgtgtgatg ttcccctccc tgtgtccatg tgttctcatt gttcaactcc cacttatgag 107940

tgagaacatg cagtgtttgg ttttctgttc ctgtgtttgt tttctgagaa tgatggtttc 108000

cagcttcatc cgtgtccctg caaaggacat gaactcatcc ttttttatga ctgcatagta 108060

[0066]

ttccatggtg tatatgtgcc acattttctt tatccagtat atcattgatg ggcatttcgg 108120

ttggttccaa gtctgtgcta ttgtgaatag tgctgcaata aacatacgta tgcatgcgtc 108180

tttatagaag aatgacttat aatcctttgg gtatataccc agtaatggga tggctgggtc 108240

aaatggcatt tcaggttcta gatccttgag gaatctccac actgtcttcc acaatggttg 108300

aactgattta cacccccacc aacaatgtaa aagtgttcct atttctccat attctctcca 108360

gcatctgttg tttcctgact ttttaatgat cgccattcta actggcattg acatggtatc 108420

tcactgtggt tttgatttgc atttccctaa tgaccagtga tgataagctt tttttcatat 108480

gtttgttggc cgcataaatg tcttcttttg agaagtgtct gttcatatcc ttcacccact 108540

ttctggtgtg gttggttatt tttttcttgt aaatttgttt aagttccttg tagattctgg 108600

atattagccc tttgtcagat ggatagattg cgaaaatttt ctctcattct gtaggttggt 108660

tgttcactct gatgatagtt tcttttgctg tgcagaagct ctttagttta attagatttc 108720

atttgtcaat tttggctttt gttgccattg cttttggtgt tttagccatg aagactttgc 108780

ccattcacaa ttgctacaaa gagaataaaa tacctaggaa tacaactcac aagggatgtg 108840

aaggacctct tcaaggagaa ctacaaacca ctgctcaagg caataagaga ggacacaaac 108900

aaaaggagaa acattccatg ctcatggata ggaacaatca atatcgtgaa aattgccata 108960

ctgcccaaag taaattatag attcaatgct atccccatta agctaccatt gactttcttc 109020

acagaattag aaaatactac tttaaatttc atatggaacc aaaaagagcc catataccca 109080

agacaattct aagcaaaaag aataaagctg gaggtatcaa gctacctgac ttcaaactat 109140

actacaaggc tacagtaacc cttatcaatt ttttatgtgc ctctccatat tctgcagtca 109200

gaagcttctt cagtcctttc agggaattgc tgggtgacta tcaaactctg gtagttcatt 109260

tttgcagttg gctgctgttg tgaggataag agttagactc actttctctt cagagataga 109320

aattatgtat taattctctg ggttctagac ccacagcaag gagcatactg ctcctcaaaa 109380

taactgaatt ctgcgagaag ccatcattgt aaaacaacaa tatcttcagt tatagtagcc 109440

atgtgtgcaa cttctggaaa ctgttattca gattttcatg ttccttccct gtctcttcat 109500

agctaggcag ctgctttcag ccttgtacag atgctagtga gctttctacc tacaaacctg 109560

cagaaaattg aactgagatt tggaggtgaa agactcttga taaagggaac aaggtttaga 109620

attctcagtc cctttgctcc caggctgtgt tgtgactact gaggcactcc agtgaaatca 109680

ctattcctcc tatctagact aatgcctgtc tctgcagagc acctcataag aacaggcctg 109740

[0067]

gtagtaatat cctcatgcat tcagtcagta aatatttaca gagtgcttac tacatatagg 109800
gtattgggct gacatatgca agatacaggg cctgcttcca ggaggttata gcttattgat 109860
cataaatgtg gcatttttt tttttgagac ggagtcttgc tctgtctgtc acccaggctg 109920
gagtgcagtg gcacgatctc ggctcactgc aacctccacc tcccaggttc atgtgatttt 109980
cctgcctcac cctcctgagc agctgagact acaggggctc atcaccacac ccagcttttt 110040
tttttttttc tgtattttta gtagagacag ggtttcacca tattggccag gctggtctcg 110100
aactcctgac ctcgtgatcc acccacctca gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcgtg 110160
aaaatgtggc aatctttaaa gctcttcagt ggatgaaagg ccaccctatc tgctgtcctt 110220
ttgaacttcg caactttctt ggtacagagt gagaggttat tctcttggtt ttccatataa 110280
gtaaactgag gctttgccag ttcatcaaca ggtagtaaat aatatatttg gaatttgaac 110340
ccaagtcttc tggggtcaaa ggcagcattc actctgctct gtcacagcag ctcctcaaat 110400
aagccaacat agaaaccaag tactatgcct aggcaacaag aaaggcagca atgaagagca 110460
acagcagagt caaatatgag agaaggaagt taagaaagat gttaagtact gtggggagta 110520
actgagaaac caccaagtat cgctaacatc acagggaact tgtcttccta agaaaattcc 110580
aagcacttaa aaccgctggt agttcatcag caactctctt cattagatgt gcgagggaca 110640
tgtgggccat agtccttcta ctaacttata ttcttcaggg gaaagttctg attctgatga 110700
gacccagcat ggtagctctt aattcactgt tgtcacacga ctatagaaca ggaagcacaa 110760
cttaacacct gtgctcatga gaattttgct ccttatgacc aagctaaaga aagagcttag 110820
acaggatgtg tggctataaa tgtagattaa tggttccttg gctctttggt ttgagccttc 110880
tcagcagagc atcccacgga gtgttttcca tggggccacg agcaagagaa atccacttcc 110940
ctcctcctca atgtcagaaa atagagaata ttgtctttca ggatagaatt aaaaagtcat 111000
agaggcagca acttgttttc ctatattagg gttttaaaat tctgtttttc cttcctctcc 111060
tgggtcagat cattgtgtgg atggaccttg atttcattgt ggtatctgta tgtggaccct 111120
gaagaccatg gacttctaac aattccttaa gttacataag cacattccta caggtcacaa 111180
gctcatttac ttacaggatg gttgatttgg tcacaggtta tttcatgaaa atacttaaaa 111240
gatttgcagt gttcaaaact gcagtatctt taaacactaa aacttgaagg aagggaattt 111300
agaaatcaaa aaatctggtc aaaccatttc atggaaaagg aaagtgaggc tcagagagag 111360
gaaattactt tcctgggttt gtatagccta taaatggcag aaatgagagc ctccctgcca 111420

[0068]

tttctagttt tctgtctgag agactctcct gcctaatagc taattagcag agtcacagag 111480

gtcattacct tgcaattctc aagaattatg tgaggcagca tagtaagcat ttatggccct 111540

tggttcctag aaggagctta gtccctgata gtcatctctg cctttgccat tgtgtgagac 111600

tgtcttctgt aactgtatgt cttcctccct agtaagttaa tgagtaataa aggtattcta 111660

tagtgagagg actctgtaag acatttcttg gtgtgaggat tgttccaagg ttgttttgtg 111720

tgtatgtgca tgtataaact tttttaggga gcatattcat agcttttaca tggatctcag 111780

aggctctata acccagagaa gattacagaa taccagtctt gtctttggta aggattttat 111840

agacccatcc tgactacagt gatatccaac atggctatgt aatgactggc actttcccca 111900

cataacatat atttattcca cactcagtgc ctactgtgta catgagacct ataccgggca 111960

ctgggataag agacatgaaa taacagctaa aattgtttat tgagcagtca gtatgcatta 112020

gatgctttgt agtcattttc ttattcaatc tgtataccct caatttacaa atgaggaaac 112080

tgaggcacag aagagttgag tgatttgccc aaagtcatac aaatagtcag tggctatgtg 112140

atgaatagtt accaacataa aagagtgaga ttactgctgt actaaaagta ggtacataat 112200

cccctgagca gacagtatga gagaatgatt tattttacct ggaaagttta ggaaggcttc 112260

acagaggagt taagggttga tctgggtctt gagggatgga taagagtttg ccagatacaa 112320

aaaggtagga agagaacttc aggaggaggg aacaggctga gcaaagacac ggcgatgtga 112380

aagtgggagg cttgtttggg gaacattatg gaatctggag gttattgtgg ggaatctcat 112440

cagatgcagc aagctgtttg acaggccttc agttggctct ttgtaccttg ctccctccgc 112500

atgctgagct gtccatagct gccctaggct ggtgtctggg attttcggaa gaaggttact 112560

atccaggtag tgtaacaaga tgcagtgcaa aagcaccaga ttggggctct ggctctgctg 112620

ctgacttacc acctggcctt aagcatgtct agttccctct ttgtacatta aaatctccat 112680

tggaacagta acatggttgt attaaatgat cttgaagatt ttacctgcac gttttgcaca 112740

tgtaccctaa aacttaaagt ataataaaaa aattaaaata aaaaataaaa atataacaat 112800

ataaatcttt aacaataatt ttagtagtaa atctctacaa ttttacagat aatccagatg 112860

catccattgg ccaatggttc actttgtatg cataatattt gggaaacagg cagacccaat 112920

ttcaatcctt agttgtaaga cttaatacat atgtgatctc gagcaaatca cttttgtatg 112980

cctctataag gataataata gctcacagaa ttattttaag aactaaatga tgtgtaataa 113040

agctactggt actcagtaag ttttgtatcc ttttcctaga gtgagtcttg gtcataggca 113100

[0069]

tgcgtatact tgcagcgtcc ctgggtaggc cgaaagagca aataagagat ggtatctatg 113160

gtattcccca ggtaaaggag gccttgggtt ggcataagat ttcacttctc tttagagtta 113220

cttaattagg gaccagaaag gccatcagca tttgtatgag aatataacaa aggtcaatct 113280

cttcctcttt actttttacc tcccagtaca ctgtgagtaa cattccccag ccagcccagc 113340

cagcacgtgt tcattgcctc tcttgacttc cagactttgg acttgaaggt gtcagagctc 113400

tctgtgtatc tttgtcccca acaagataag tctgacctcc ccagcaaatt caagtcctaa 113460

gccactgtcc aggagaaaag ctagcaaggt cataaattat tctccatatt ttccagccat 113520

tggtttccct tgtccagcca gaggtgtgtc tcaaagtatg ctgaggccag attcaataga 113580

aacctgagcc agcacctgtg taaataattt ttaaagctcc ttttcctgaa gctggatgaa 113640

tatttttaaa aactaagctg gattgtcttt tatctagcat gccgtctcct acattcctag 113700

tgctatggac ctcttggagg aatgtggttt ggttatagtg gtattgtctt gtctgttgtg 113760

ggggagggag acatttcttt cagaagcaag gtaatacttt ggtctggtct atgactctat 113820

tttgtttaaa atgaaactat ggcagtatag tggtattcat tctgcttccc ataggttaac 113880

tttacatccc tctgtcttca cccactcttc agttctgatt cttttaaaag cagccaacca 113940

aaaccagcaa gtacatactg cttatctctg acttccacca gaatcaactt cagatcttgt 114000

ccaaagctcc atctgaagag aggggaataa cacccagcca agagccctca gggcccatca 114060

gtaagtagac atcctgtcct tgaggttcct taactctgct cagcttcaga atacagaagg 114120

ggttggttct tcatttgtgt tgtttataac taaaagcctc ctactcccca ctttttgca 114180

tagcttcttc tgccatccca cctgtgtagc ctcttcaact cccccaaaac tcctctgtag 114240

cccatgtcac ttggaaagag ttttctttgt ctcttttgca acttgacaat gactagccag 114300

caagtttaag ttcaaattat tgttccatgg gagcagagat agatatagga aacaaaaaaa 114360

agggatatgg aggtatagag tgatttccca cctacctagt gagcactact gagatattca 114420

agtactctct acccaagaat tctattgata taaaggtaaa aaacttgatc ttaggtctaa 114480

tatccgttag tagtgtgacc ttgggaaaat gataccaccc ccaaaggctt agttttctta 114540

actgtaaaat aggcatacag atgaccaccc ccagaggatt cataaggata acatgagata 114600

aggcaacttg aaatttccta gcatagtgat agactttcga aaataaaatg aatcaaacac 114660

tgataacagt acttcctagt acacaaatga gaaatcagtc cctcatcaaa ttacagcaca 114720

ttttcaatgc tccaattatg tcactgtaga aatgctaatg tggattaaat aatttgtctg 114780

[0070]

ttgctattta tacggataat ttgatagtag ttatttttgg acatggatag ctttgaagcc 114840

ttacagatga gtccatcccc aagtacccaa aactaaagaa agttggctag agtgatgaca 114900

aggtggcagc acagagctcc ctgcgttctg ggccctgtcc cctagctaga gagaactcca 114960

ggctataagc atttgtattc tcatagtcca atggcaggga agaagggctg gaggtgagta 115020

gttttcactc atttatttttt tcaacaagca tgtatggtat caggccttgt atgcatccag 115080

agacaaatgt gaactagccg tgtcctcaag gagattccag tctggtgggc ctgccttcca 115140

aggtcagttg cagctttagc actataaaga gcacctacct gcggcagata caatgtgatg 115200

ggacatgaca gagaaaaaat ctataagcag agcctcccca ttcccaggca ttgaaacaat 115260

cctaaccaag actggcatag tacaatgagc ctgtccctat cagcaggttt ggaagcctta 115320

acaacaacaa caaaaacaat aataatggtg atgataatca tagagcctaa tgttaccaaa 115380

cattttccat gtgttaagta ctatactaag tgcatactta atcctcacaa caatgctata 115440

agatagtaga tactcttact actaccctga ttttacaaat gtggaaactg aggcacagaa 115500

gactaagaga acaggaatac acctaattca cctcagttca acaaacatca agcatctgtt 115560

ttatgtcagg cctcgtgctg gatggcaggg agagagagat gagtaaagca tagtttcagt 115620

ccagtgggag caaatgacag cacacagtgg ggcaggtata ttgcagccct tctgcttgat 115680

gctaagaact cagtgtcagt gatgaatgaa acacagtcat tctctcaaag atcttaaagc 115740

ttagtaggag atatctgtgt ggaaacaaaa attaaatact gctgtgataa gtgtcataag 115800

agataagtgg aaaatgagag agagagatca ctgtagcaat tgattggttt aaatcaaagc 115860

ccccaaaaaa atgttattga gaattataaa acaactaatt gatttaaatc aaagcccaaa 115920

cagaagtgtt tgctaatttt atttcaattt ggttgataat ttggttgaaa tgaatttatt 115980

tcatttttta ttccatcctt acaatggaag attagtgctt gtttcccacc caaggatacc 116040

aggatatttc aggggctgta ttacaatata gttaaattat tcctttatct caaagcacat 116100

ccacactttc ccctatcctt acctttactc agggtatctc ttctgcctca ggtgcttttt 116160

ctccacattt ccatattctt aagtcctacc ttccttcagg gcctcactca aatgcctcct 116220

cctccatgaa gcattcaccc gactgaaagg taccccgccc tctcctgtac tccacatcac 116280

ttcatgggtg tctccacttc ctgctttatc tttcagtaat acacttacag ttctctttcc 116340

tccactagac tgagctcttc agaggaagac tcacttggct gaaaccatga ttttacttta 116400

aacacattga aaacctctac tggagtgcat tgtgtctggt gggcttcaac cttaattctt 116460

[0071]

aagtatgtga aaacacatca cctatctgga ggtttacact ttctgctaat gactttattt 116520

ttaagcccac caccctaaca caacaaatac ttaaaacttg tcttcatttc ctttaggtct 116580

ggccctcatg catgcatata atttatagag tcactgtttt gctcggttgt cctcatgcct 116640

ctatattatt ggaggtttag attgtttcca tatactcagg ttgtattcat gtccttttt 116700

tcttttaaa tttccttagc atccatttcc accattggaa attcagggtc aaaacagggg 116760

tttgggattg gagcatgtct atcacagata accaatcatg tgttatgact taagaattta 116820

tgaaagggcc ctctacctga agatatcttg ctactgatgc tgtctcacag tgtctgaaac 116880

tcccatcata tgtggaattg ttttggaagg ctttgcctcc tgggacacat tcagccataa 116940

tcaagaaata gtattgagca ttagactgtc agtatgtcca ttagcaagac tgtggaggaa 117000

tggaatcacc aatattatat tttatagggg atacagaata caagagaagt tctgaagaga 117060

aaattcttat gtagaatagg aaggcttaga tacagcatga aagctgcagg ctttgaggag 117120

ccagaggtca aatgaaagca ttgagtattt gtttagatga aagaacagaa agggaaaaag 117180

aagcagagga agggatagta gagagaaatg tataagtttt atccatttaa cttgtaattg 117240

tgtttggcta tgggcacaat agaagcagtg agatcacttt attttatttt attctttata 117300

gacagggtct tgctatgttg cccaggctgc agtgtgcagc tcttcacaag tgtgatcata 117360

gcgtactaca ccctcaaact cctggactca agcaatcctc ccatctcagc ctcctgagta 117420

gctgggacta caagtgcaca ccaccacgcc cagtgagatc acttgaaact agggagagat 117480

gtgtgagttc tgggcaacca gtagttggct ttacatagaa ctgtaggggt caaggccaaa 117540

ggggacgtcc tgttccaagt caccttcttt ggacattaga aaaccacgag gggtttggaa 117600

atcagaaaac cagcagaggc aggaaaactc agggcagcat gggagattca gtatatacaa 117660

aaaggttcac accagtaatc aaacagaatt ttaactgctg atgtggagta gaggcagctt 117720

tgtctgctgt gtgataacca aacctttacg aatagtaggt gtatatgggg aattggaggg 117780

agataggtgg ctgtgtttag taattggttg acttcactga gatggtttgg ggattgtggc 117840

ttccagatga tcagattttc ttttttaggt agagactcca acatcattac agaactataa 117900

attacatgtg gaaaagaaag gcctcctatg ttagaataga aaataaaatg ctgtggggtt 117960

gagggacaga ggtgctgtct aggaagtcag atagcgtttt ccagttctgt ccctcagagt 118020

tccttgtcct cattgagact caatttctct tacttttttt tttatacttt aagttttagg 118080

gtacatgtgc acaacatgca ggtttgttac atatgtatac atgtgccatg ttggtgtgct 118140

[0072]

gcacccatta actcatcatt taacattagg tatatctcct aatgctatcc ttcccctctc 118200

ccctctcccc accacaggcc ctagtgtgtg atgttcccct tcctgtgtcc atgtgttctc 118260

attgttcaat tctcacctgt gagtgagaac atgcggtgtt tggttttttg tccttgtgat 118320

agtttgctga gaatgatggt ttccagcttc atccatgtcc ctacaaagga catgaactct 118380

tcatttttta tggctgcgta gtattccatg gtatatatgt gccacatttt cttaatccag 118440

tttatcattg atggacattt gggttggttc caaggctttg ctattgtgaa tagtgccatg 118500

ataaacatac gtgtgcatgt gtctttatag cagcatgatt tataatcctt agggtatata 118560

cccagtaatg ggatggctgg gtcaaatggt atttctagtt ctagatccct gaggaatcgc 118620

cacactgact tccacaatgg ttcaactagt ttacagtccc accaacagtg taaaagggtt 118680

cctatttctc cacgtcctct ccagcacctg ttgtttcctg acttttaat gatcaccatt 118740

ctaattggtg tgagatggta tctcgtggtt ttgatttgca tttctctgat ggccagtgat 118800

gatgagcatt ttttcatgtg tctgttggct gtgtaaatgt cttctttgag acgtgtctgt 118860

tcatatcctt tgcccacttt ttgatagggt tgtttgtttt tttcttgtaa atttgtttga 118920

gttctttgta gattctggat attacccttt gtcagatgag tagattgcaa aagttttctc 118980

ccattctgta ggttgcctgt tcactctgat ggtagtttct tttgctatgc agaagttctt 119040

tagttgaatt agatcccatt tgtcaatttt ggcttttgtt gccattgctt ttggtgtttt 119100

agacatgaag tccttgccca tgcctatgtc ctgaatggta ttgcgtaggt tttcttctag 119160

ggtttttatg gttttaggtc taacatgtaa gtctttaatc catcttgaat taattttagt 119220

ataaggtgta aggaagggat ccagtttcag ctgtctacat atggctagcc agttttccca 119280

acaccattta ttaaataggg aatcctttcc ccatttcttg tttttgtcag gtttgtcaaa 119340

gatcagatgg ttgtatatat gcggcattat ttctcagggc tctgttctgt tccattggtc 119400

tatatctctg ttttggtacc agtaccatgc tgttttggct actgtagcct tgtagtatag 119460

tttgaagtca gatagcgtga tgcctccagc tctgttcttt tggcttaggg ttgacttggc 119520

gattcaggct ctttttggt tccatatgaa ctttaaagta gtttttttcca tttctgtgaa 119580

gaaagtcatg ggtagcttga tgaggatggc attgaatcta taaattacct tgggcagtat 119640

ggccattttc acaatattga ttcttcctac ccatgagcat ggaatgttct tccatttgtt 119700

tgtatcttct tttatttcat tgagcagtgg tttgtagttc tccttgaaga ggtccttcaa 119760

gtcccttgta agttggattc ctaggtattt tattctctta gaagcaattg caaatgggag 119820

[0073]

ttcactcatg atttggctct ctgttttctg ttattggtgc ataagaatgc ttgtgatttt 119880

tgcacattga ttttgtatcc tgagactttg ctgaagttgc ttatcagctt aaggagattt 119940

tgggttgaga cgatggggtt ttctaggtat acaatcatgt catctgcaaa cagagacaat 120000

ttgacttcct cttttcctaa ttgaatgccc tttatttcct tctcctgcct gattgccctg 120060

gccagaactt ccaacagtat gttgaatagg agtggtgaga gagggcatcc ctgtcttgtg 120120

ccagttttca aagggaatgc ttccagtttt tgcccattca gtatgatatt ggctgtgggt 120180

ttgtcataga tagctcttat tattttgaga tacgtcccat caataactaa tttattgaga 120240

gtttttagca tgaagcgctg ttgaattttg ttaaaggcct tttctgcatc tattgagata 120300

atcatgtggt ttttgtcgtt ggttctgttt atatgctgga ttatgtttat tgatttgcgt 120360

atattgaacc agccttgcat cccagggatg aagcccactt gatcatagtg gatacgcttt 120420

ttgctggtat tttattgagg atttttgcat caatgtttat cagggatatc ggtctaaaat 120480

tctcttttt gttgtgtctc tgcctggctt tggtatcagg atgatgttgg cctcctaaaa 120540

tgagttaggg aggattccct ctttttctat ttattggaat agtttcagaa ggaagggtac 120600

cagctcctcc ttgtacctct ggtaggattc agctgtgaat ccatctggtt ctggactttt 120660

tttgattggt aagctattag ttatatcctc aatttcagag cctgttattg gtctattcag 120720

agattcaact tcttcctggt ttagtcttgg gatggtgtat gtgtcgagga atttatccat 120780

ttcttctaga ttttctagtt tatttgcata caggtgttta tagtatgctc tgatggtagt 120840

ttgtacttct gtgggatcgg tgattatatc ccctttatca ttttttattg cgtctatttg 120900

attcttctcc cttttcttct ttattagtct tgctagtggt ctatcaattt tgttgatctt 120960

ttcaaaaaac cagttcctgg attcattgat tttttgaagg gttttttaca tctctatttc 121020

cttcagttct gctctgatct tagttatttc ttgccttctg ctagcttttg aatgtgtttg 121080

cccttgcttc tctagttctt ttaattgtga tgttagggtt tcaattttgg atctttcctg 121140

ctttctcttg tgggcattta gtgctataaa tttccctctc cacactgctt tgaatgtgtc 121200

ccagagattc tggtatgttg tgtctttgtt ctcattggtt tcaaagaaca tctttatttc 121260

tgccttcatt tcattatgta cctagtagtc attaaggagt aggttgttca gtttccatgt 121320

agttgagcgg ttttgagtga gtttcttaat cctgagttct agtttgattg cactgtagtc 121380

tgagagacag tttgttataa tttctgttct tttacatttg ctgaggagtg ctttacttcc 121440

aactatgtgg tcaattttgg aataggtgtg gtgtggtgct gaaaagaatg tatattctgt 121500

[0074]

tgatttgggg tggagagttc tgtagatgtc tgttaggtct gcttgacagt ggagtgttaa 121560

agtctcccat tattattgtg tgggagtcta agtctctttg taggtctcta aggacttgct 121620

ttatgaatct gggtgctcct gtattggttg catatatatt taggatagtt agctcttctt 121680

gttgaattga tccctttacc attatgtaat ggccttcttt gtctcttttg atctttgttg 121740

gtttaaagtc tgttttatct gagactagga ttgcaatccc tgccttttttg tgttttccgt 121800

ttgcttgata aatcttcttc catcccttta ttttgagcct atgtgtgtct ctgcatgtta 121860

gacgggtttc ctgaatacag cacactgatg ggtcttgtct ctttatccaa tttgccagtc 121920

tgtgtctttt aattggagca tttagcccat ttacatttaa ggttaatatt gttatgtgtg 121980

aatttgatcc tgtcattatg atgttagctg gttattttgc tcgttagttg atgcagtttc 122040

ttcctagcct cgacggtctt tacaatttgg tatgtttttg cagtggctgg taccggttgt 122100

tcctttccat gtttagtgct tccttcagga gctcctgcag tgcaggcctg gtggtgacaa 122160

aatttctcag catttgcttg tctgtaaagg attttatttc tccttcacct atgaaggtta 122220

gtttggctgg atatgaaatt ctggttttaa aattcttttc tttaagaatg ttgaatattg 122280

gcccccactc tcttctggct tgtagagttt ctgctgagag atcagctctt aatctgatgg 122340

gcttcccttt gtggggaacc tgacctgttt ctctggctgc ctttaacatt ttttccttca 122400

tttcaacttt ggtgaatctg acaattatgt gtcttggagt tgctcttctc aaggagtatc 122460

tttgtggtgt tctctgtatt tcctgaattt gaatattggc ctgccttgct agattgggga 122520

agttgtcctg gataatatcc tacagagtgt tttccaactt ggttccattc tccccatcac 122580

tttcaggtac accaatcaga catagatttg gtcttttcac atagtcccat atttcttgga 122640

ggctttgttc atttcttttt attctttttc ctctgaactt ctcgcttcat ttcattcatt 122700

tgatcttcaa tcactgatac cctttcttcc agttgatcta atcggctact gaggcttgtg 122760

catttgtcac gtagttctcg tgctgtgttt ttcagctcca tcaggtcctt taaggacttc 122820

tctgcattgg ttattctagt tagccatttg tctaattttt tttcaaggtt tttaacttct 122880

ttgccatgcg ttcgaacttc ctcctttagc tcagagtagt ttgattgtct gaagccttct 122940

tctctcaact cgtcaaagtc attctccatc cagctttgtt ccattgctgg tgaggagctg 123000

cattcctttg gaggaagaaa ggcactctga tttttagagt ttccggtttt tctgctctgt 123060

tttttcccca tctttgtggt tttatctccc tttggtcttt gaagatggtg atgtacagat 123120

gagcgtttgg tgtggatgtc ctttctgttt gttagttttc cttctgtcag gaccctcagc 123180

[0075]

tgcaggtctg ttggagtttg ctgcaggtcc actccagacc ctgtttgcct ggttatcagc 123240
agcagaggct gcagaacagt ggatattggt gaacagaaaa tgttgctggt tgatcattcc 123300
tctggaagtt ttgtctcaga ggaatacccg gatgtgtgag gtgtcagtct gcccctactt 123360
gggggtgcct cccagttagg ctactcgggg ttcagggaac cacttgagga ggcagtctgt 123420
ccgttctcag atctccagct gcatactggg agaaccacta ctctcttcaa agctgtcaga 123480
cagggacatt taagtctgca gaggtttctg ctgcctttg ttcggctatg ccctgccccc 123540
agaggtggag tctacagagg caggcaggcc tccttgagct gtggtgggct ccacccagtt 123600
cgagcttccc agctgctttg tttacctact caagcttcag caatggcggg cacccctccc 123660
ccagcctcgc tgctgccttg cagtttggtc tcagactgct atactagcaa tgagcgaggc 123720
tctgtgggcg taggaccctc tgagccaggc acaggatata atctcctggt gtgccgtttg 123780
tgaagaccat tgaaaaagtg cagtattatg gtgggagtga cccgattttc caggtgccat 123840
ctgtcacccc tttctttgac taggaaaggg aattctctga tcccttgtgc ttcctgggtg 123900
aggcgatgtc tcgccctgct ttggctcatg ctcggtgcgc tgcacccact gtcctgcacc 123960
caccatttga cactcccctg tgagatgaac ccggtacctc agttggaaat gcagaaatca 124020
cccatcttct gtgttgctca cgctgggagc tgtagactgg agctgttcct attcggccat 124080
cttcacaaaa atcttacttt ggtttctagt gttaccaccc actgttcttt ctcatctcaa 124140
ccctgagtat aagtacagat cacattcctt gggttcttag aaaataatag aaatgaactc 124200
tcattcatca aaatgcccat tagtaaatac tgagggagaa caaactagaa atccagtata 124260
gaaaataaaa ataggattat attccttgga atctcagaaa aaaacaatga agagctttct 124320
ttgggcatta gacactttcc cataaggtgg ctgactctct tttagtcatg tcagcttggc 124380
ccaatcttca cttggtagcc cttctttctt cttcattaat ccatctccta tgctcctatg 124440
gggtcctaga gaaatgccca tcatgtacac acacatctaa taacacaaag atcactctcg 124500
actagcaagc ccttttatga tggtgtgagc atttgacacc cttgttgcta gtaacatcag 124560
tgagtgacct gacccatttt tggaacagaa tatgatcagt atgttgcctc aaggaggccc 124620
tcactgttct aggaaatata attccagagt ttgctgactc acaccatgga atatatgcat 124680
aaaatggatc ctgcagataa gcctttctct gactagtttc agacattttt ttctgggtaa 124740
ttttaaagtt atttttatt tttgtgggta caaagtaggt gtatatatgt atgaggtacc 124800
tgaggcattt tgatacaagc atacagtgta taataatcac cagagttaat ggggtatccc 124860

tcaccacaag catttatcct ttctttgtga tacaaacaat ccaattatat tcttttagtt 124920

attttaagat gtataataaa ttattgttga ctgcagtcac cctgttgagc tatcaaatac 124980

tagatcttat tcattctaac tatacttttg tacccagtag ccatcccact tcctcccctc 125040

ccactaccct tcccagcctc tgataaccat cattccactc tctatctcta tgagctcaat 125100

tgttttaagt tttagctccc acaaatatgt gagaaaatgc caagtttgtc tttctgtgcc 125160

tggcttattt cacataatat aatgtcctct agttccatcc atgttattgc aaatgacagg 125220

atctctttct tttttatggc ttaatagtac tttattgtat gtatgtacca cattttcttc 125280

atccatttgt ctgttgatag acaagagttg cttccaaata ttgactattg tgaatagtgc 125340

tgcaataaac gtgggaatgc agatctcttt gatatactga ttttctttct ttagggtgta 125400

tacccagcag tgggattgct gggtcatatg atagctctat ttttagtatt ttgtggaacc 125460

tcaaatctat tctacataat ggttttactg acttacatat ccaccaacag tgtatgagga 125520

tactcttttc tccacatcct caccagcatt cattactgcc tgttctttgg atgaaagcca 125580

ttttaactgt ggtgaaatga gatctcattg ttgttttgat gtgcacttct ctgatgatca 125640

gtgaggttga ggaccttgtc atatatctgt ttgtcatttg tatgttttat tttgagagat 125700

[0076]

gtctacccag atcttttgcc catttttaa tcagattgtt agatttttt tttcctacag 125760

agtgcttgag ctctttatat gccctagtta ctagtccctg gtcagatggg tagtttgcaa 125820

atagttgctc tcattctgtg ggttgtctct tcactttgtt gatcgaatca cttgctgtgc 125880

agaaggtttt taacttgatg tgacctcatt tgtccatttt tagttgcctg tgctggtgcg 125940

gtattactca agaaattttt gcccagatta atgttctgga gagtttcccc aatgttttct 126000

tgaagtagtt tcatggattg atgtcttaga tttaagtctt taatatgttt tgattttatt 126060

tttgtatttg ctgagagata gggctctagt ttccttctgc atatggatat ccagtttttc 126120

tagcaccttt tgttaaagag actattcatt ctctaatata cgttcttggc acctttgttg 126180

aaaataagtt cactgtagat gtatggactt gtttctgggt tctctgttct gttccattgg 126240

tctatgtgtc tgcttttatg tgaataccat gttgttttgg ttgcaaaagc tctgtagtat 126300

aatttgaaat caggtaatgt gattcttcca gttttgctct gttctttttc ctcaagatag 126360

ctttgcctat cctgggtctc ttgtggttct atataaattt taggattatt ttttctattt 126420

atgtcaagaa tgtcattgat attttgatat aaattgcgtt gaatctgtag atagcttcag 126480

gtagtgtgga cattttaaca atatcaattc ttgaaatcca cgaacatgga atatccttct 126540

[0077]

attatttgga tgtcttcttc aatttcttat attaattttt ttttagtttt cattgtagag 126600

atatttcatt tatttgacta agtttattgc taggtatttt attttatttt tacctattga 126660

caatgggatt gctttcttga tttctttttt agattgttca ctgttggcat acagaaatgc 126720

tactgatttt tatgtgatga ttttgtatcc cgcaacttta ctgaatttgt ttatcagttc 126780

taataggctt ttggtgcaga ctttaggctt ttccaaatat aagatcatat tatctgcaaa 126840

caagaataat ttgacttctt tcttttcaat ttggatgcct ttcatttctt tctcttgtct 126900

gattgctcta actaggactt ccagtactct gttgaataac agtggggaaa gttaacatcc 126960

ttgttttgtt tcagatctta tagccaaggc cttcagtttt tctgaattta gtatgatact 127020

agctatgggt ctgtcatata tggcttttat tatgttgaag tatgttccct agtttttga 127080

aggtttttat attttaagga agataaaaat tgaactttat caaatgcttt tcatgcaaca 127140

attgaaatga tcaagtgctt tttgtctttc attctgttga tacgatgtat cacactgatt 127200

gacttgtgta tttagaacca tccttgcatc ccgtggtaaa tcccacttag tcatggtgaa 127260

tgaacttttt aatgtgttgt tgaattcagt ttgctagtat tttgttgggg atttttgcat 127320

cagtgtttat cagggatatt ggcctatagt tttccttttt tttatgtgtc ttttgggttt 127380

tgttatcagg gtaatactgg ccttgtagaa tgagtttgga atgattctct cctctatttt 127440

ttgaaatact ttgaatagga ttgatgttac ttctttaaat gtttggtaaa attctgcact 127500

gaagccattg ggtcctgggc tttttactgc tggggagact tttcattaca gcttcaatct 127560

tattacttgt tattggtctg ttcaggcttt agatttttt catgaatcaa tcttcacaag 127620

ttgtctgttt ctcaaaattt atcaatttct tctaggtttt ccaatgtatt gtcatccagt 127680

tgctcataat gccctctaat gatgccttga atttttgcag taaccactgt aatgtttcct 127740

tttttaatct ctgattttat ttgagctttc tctttttttc ttagtctagc taaatatttg 127800

tcaatgttgt ttgttcatcc acaaaaccaa cttttcattt cactgatctt ttgtattatt 127860

ttttcctttt aattttattt atttctattc tgatatttat catttcattt cttccagtta 127920

tttgagtttg gtttgctctt gcttttccag ttctttaaga tgcattgtta ggttatttat 127980

ttgaactttt ttgatatagg tgcatattgc tataaacttt caccataata ttgcttttgc 128040

tgtatcccat aggttttagt atgttgttta gtatgtttcc aatttggtac atttcaataa 128100

atttttaaat tttcttcttt atttattgac atagtcattc cagagtatac tgtttaattt 128160

ccatgtggtt tgtatagttt ccaaaattcc tcttgttatt gatttctagt tttattccat 128220

[0078]

tgtggtcaga gaagaagctt gatatgaatg caattgttaa taatttttt aaaacttgtt 128280

ttgtgaccta agatatgatc tgtcattgag aatgatccat atgctgagga aagaatgtat 128340

attctgcagc cattggataa aattgtcttt aaatatctat taggtccatt taagacataa 128400

tgcagattaa agccgatgtt tcattgttca tttttctgtc tggatgatct cttcagtgct 128460

gaaagtggtg tgttaaaatc tctaaatatt attgttttgg gatctttctc ttctttcaac 128520

tctgataata tttgctttag atacctgggt gctccagtgt tgggtgcata tatacttaaa 128580

attgttgtat cctcctgatg aattgacccc tttatcatta tataatgacc ttctttttct 128640

ctttgtgtag tgtttgtctt gaaatctatt ttgtcggata ttagtattgc tgctaatttt 128700

tttggtttcc atttgcatga aatatctttt tcattccttt attttcaggc agcgtgtttc 128760

tttatattta ataggtgaaa tatgtttctt gtaaataaaa attattattt taaaatattt 128820

ttaaaataat actatttttt aataagaaca attattattt tttaaaaaat ttcattagtt 128880

ttgggggcac aagtggattt tggttaaatg ggtgagttct ttagtagtgg attttgagat 128940

tttagtgcag cagccacctg agaagtgtac attacccata tattatatat atactatata 129000

tgctttatat atatagtgtg tatatataat atatatacaa ctacatattg ggtaatgtac 129060

acttctcagg tgactgctgc actaaaatct caaaatccac tactaaagaa ctcacccatt 129120

taaccaaaat ccacttgtgc ccccaaaact aatgaaattt tttaaaaaat aataattgtt 129180

cttattaaaa aatagtatta ttttaaaaat attttaaaat aataattttt atttacaaga 129240

aacataattc acctattaaa tataaagaaa cacgctgcct gaaagtaaag gaatgaaaaa 129300

gatatttcat gcaaatggaa accaaaaaaa ttagcagcta tactaatata ttatatatat 129360

actacataaa gcatatatat agtatagtat atatataata catttataaa gcatatatat 129420

agtatgtaga taatatatgt ttatatactt taagttctgg gatacatgtg cagaacgtgc 129480

aggtttctta cataggtata ctcgtgccat ggtggtttgc tgcacccatc aacctgccat 129540

atacattaag tatttctcct aatgctatct ttcccctagc cctaccccac tccctgacag 129600

gccctggtgt atgatgttcc cctccctgtg tccatgtgtt ctcattgttc aactgccact 129660

tatgagtgag aacatgtggt gtttggtttt ctgttcttgt gttttagttt gctgaggatg 129720

atggtttcca gcttcatcca tgtccctgca aaggacatga actcatcctt tttgatggct 129780

gcatagtatt ccatggtgta tatgtgccac gttttcttta tccagtatat cattgatggg 129840

cattttggtt ggttccaagt ctttgctatt gtgaatagtg ctgcaataaa catacgtgtg 129900

[0079]

catttgtctt tatagaagaa tgatttataa tcttttgggt atatacccag taatgggatt 129960

gctgagtcaa atgatatttc tggttctaga tccttaatga attgccacac tgtcttccac 130020

aatggttgaa ctaatttatg ctcccaccaa cagtgtaaaa gcgttcctat ttcttcaaat 130080

cctcaccagc atctgttgtt tcctgacttt ttaatcgcca ttctaactgg catgagatgg 130140

tatctcattg tggttttgat ttgcatttct ctaatgacca gtgatgatga gctttttttc 130200

atgtttgttg gcagcataaa tgtcttcttt tgagaagtgt ctgttcatat tcttcaccca 130260

ctttttgatg gagttatttg ttttcttctt gtaaatttgt ttaagttcct tgtcgattct 130320

ggatattagc tctttgtcag atgaatagat tgcaaaaatt ttctcccatt ctgtaagttg 130380

cctgttccct ctgctgatag tttcttctgc tgtgcagaag ctctttagtt taattagatc 130440

ccatttgtca attttggctt ttgttgccat tgcttctggt gttttagtca tgaagtctct 130500

acccatgcct atgtcctgga tggtattgcc ttggttttct tctacagttt ttatggtttt 130560

aggtcttgca tttaagtctt taatccatct tgagttaatt ttgtataacg tgtaaggaag 130620

aggtccactt tcagttttct gcatgaggct aacgagtttt cccaacacca tttattaaat 130680

agggaatcct ttccccattg tttgtttttg tcaagtttgt caaagatcag gtggttgtag 130740

atgtgtggtg ttatttctga ggcctctgct ctgttccacg tgtctatatc tctgttttgg 130800

taccagtacc atgctgtttt gggtactgta ccacttgatt ggtgagagag ggaatccttg 130860

tcttgcactg gttttcaaag ggaatgcttc agcttttgcc tattcagtat gaccaatatg 130920

tagtctttta ttcctcaccc tctctcaaca ccccacccccc acggagtcct caaagtccat 130980

tatatcactc tgtatgtttt tgcgttctca tagcttagct cccacttata aatgagaaaa 131040

tacagtattt ggttttccat tctttggtta cttaattagt ataatggcct ccagctccat 131100

ccaggtgtct tgtttttcat ccattcagcc agtctataac ttttgcttgg agagtttcgt 131160

ccatttagat tcagcgttat gattgataac taagggctta ctcctgccat ttggttgttt 131220

tctggttatt ctgtggtctt ctcttccttt tttccttctt tcctgtctcc cttttagtga 131280

aagtggtttt ctctggtggt gtattttatt ttcttccttt ttatttttt ttgtgtgtat 131340

ttgttgcatg ttattgattt gaggttacca tgaggcttgt acataatatt ttctaactca 131400

ttatttcaaa ctgatgacaa cactctatcg cataaaaaaa catggaaaga gaaaactaat 131460

aaaaactcta cattttaact tcatctctct gcttgttgtc actttgtcgt ttctatttac 131520

atcttattgt actgtttatg tcttgaaaag tagtttcagt tattactttt gattggttca 131580

tctcatagtc tttctactca agatatgagt agttcacaca ccacaattac agtgttacaa 131640

tattctgtgt ttttctgtgt actttcaatt acccatgagt tttgtatttt cagataattt 131700

gttattgctc actaacatcc tattctttca gattaaagag ctccctttag catttcttgt 131760

aggaaaagtc tggtgttaat gaattccttc agctcttgtt gatctgtgaa agtctttatt 131820

tttccttcat gtttcaagga tattttcact ggatagtcta ttctagggta aaagtttttt 131880

ttttttttt cttcagccct tcaggtaagt catgccactc tctcctggcc tataaggcta 131940

ccactgaaaa gtctgctgcc agacatatat gagttccatt ctatgttact tgtttatttt 132000

ctcttgttac ttttaggatc ctttctttat ctttgacctt tgggagtttg attattaaat 132060

gccttgaggt ggtctttttt ggattaaatc ttcttcgtgt tcttgtactt ggatattaat 132120

atctttctct aggtttggga agttctctgt tattatccct ttgaataaac tttctaccaa 132180

gatctctctt tctctctctg tctctctctc tctctctctc tccttcttaa ggccaataac 132240

ttttagattt gccctttga ggctgttttc tagatctcgt aggtgtgctt cattgtttgc 132300

tatttttttt ttttttttgt ctcttctgac tacattttca aatagcctgt tttaaaactc 132360

actaattctt tcttttgcct ggtcaattat gctgttaaga gactctgagg cattcttcag 132420

[0080]

tgtgtcagtt gcatttttca gcaccagaat gtctgcttat tttttttag attatttcca 132480

tctctttgtt aaatatatct gatagaattc tgaattcttt cttagtgtta tctttaattt 132540

ccttgaattt cctcaacaca actattttga attatctgtc tgaaaggtca catatctcta 132600

tttttccagg attgctatct ggtgctttat ttagttcatt ttgtgaggtc atgttttcct 132660

ggatggtgtt aatgctagta gatgtttttc agtgtctgag cattgaaaag ttagatgttt 132720

attgtagtct tcacagtctg ggcttgttca tacctgccct ccttgggaga ctttccaagt 132780

attcgaaggg atttggatgc tgtgatctta gtctttggtc actgcagcca tatctgcttt 132840

atggagcatc ccatgctcag taatgctgtg gctctttcag actcatagag ttactgcctg 132900

catgctcttg ggtaagagcc aggaaaattc cctggattac caagcagaga ctcttgttct 132960

cttctctcac tttcccccaa acaaatagag tctctctctc tctctctctt tctctctctc 133020

tctctccctc tcattctctg ccgacctgcc tgaatctggg gtagggatga cacaatcaca 133080

tttgtagtca acaccattgg gactgtgcta ggtcagaccc aaagctggca cagcactgag 133140

tctcgcccaa cgcccacaga gaccactccc tgggtaatgt ctgtgtttgc tcaaagccta 133200

agggctatac aatcagtcag tggtgaagcc agcctgtctt atgtccttcc cttcagggtg 133260

[0081]

atgagttcct caagcaggtc cagggatggt gtccaggagc caaggcctcg agctgtgact 133320

gagctggcac ccaatccata agacaaagat tttttccaca ctttccttcc ttgtcctcaa 133380

gcaaaggagt ctctccctgt ggccaccacc acccccatgt tcatggcaag tattgtctgg 133440

ctaccaccaa tcttcactca aggcccaggg gttctttagt tagcttatgg tgaatgctac 133500

caaggctgag tctctccctt caaggaagtg ggctcctctc tggcccaggg caggtccgga 133560

aatactatcc aagagccaag gcctggaatc agtttcccca agagtccatt tggtgctcta 133620

cacccactgt ggcagaacca gtacccaagc tgcaagacaa agtcctcttt actcttcctt 133680

ctcctttaca gagactctcc ctatagccac cacagctggg aatatgctgg gtcactcttg 133740

aagcaagaac agctctgagt ctcactcaaa actcctggca agtactgcct ggctatcaca 133800

ctgattattc agggcccaag ggctctttag tcagcaggag atgaatcctg ccagtactga 133860

ttccttccct tcaaggcagc cggtttcttt ctggcccagt gtgtatctag aaatatcatt 133920

tgggagctag ggcctggcat ggtgacctca ggactctgcc tggtgccctg ttctactgtg 133980

gctgatgtag tatccaaatt gcaagaccaa gtcctcttta ctctcccctc tcctgtcttc 134040

aagcagaagg aatgagtccg ccctggagtt gggagctgca ttgcctggga ttggaggagg 134100

ggtggcacaa gcactctctt ggtcacccca gctggtgtct tactaggtcg catgttcccc 134160

aagtccactg gctctgaggc tagcacacca ggatttgacc aagaattgca attcttgtgg 134220

cttacactgc ctttcaagtt tatttgagat cccagagcac tttagcccac agtgacaggg 134280

cttgccagaa tttagtttct gactgctgag atggacaatt tgcgtctgat tagggctggt 134340

ctaagtgctc cttctgtggg cactggctga gttctgctcc atgttgcttt ctgctgtgac 134400

agggcaacat tgagtttcaa tgcaagtccc acagtcactg caatcttcct ctcccaagcc 134460

tgctctgaac accatgtggt tgctgctggg ggctggggga gggatgttgt aggcaattca 134520

agaatgtctt tcctaccctt ttcggtgctt ctttccttgg tatgatatta aaaccagtta 134580

ctgtgattgc tcacctgatt tttggttctt atgaaggtgc ttttttgtgt ggatcactgt 134640

tcaatttgtg cctgcaagcg gggatggggg acaattgctg gaggcttctc tttggccatc 134700

ttgctccacc tctaccctag tattagcaat ttcaaagcag ttgggatgga ggtagaagga 134760

aagggcgctt ggaatcagaa aatccatgtc ttagctttga gccttagaaa attcatttga 134820

cccttgtaag cctcagttgc ttcatctgta aaagagaaat aatataatgg ctgaaaagat 134880

caaaggtgat aatgcttttg aaaacactat agaaaatgac aaaatatcac atgagtatta 134940

[0082]

ttttctagtt tctaggagtc tccttaccat tgtacaggac aaccatgtct atttttaaat 135000

aaattattat ttgcctctga gcaaccctgc aaagagttgc ctgtaggaga aacagcttta 135060

cttgcaaatc actccactgt tttctttgtg cacagcttat taatacataa ggcacatgtc 135120

ctccagcctg cagtaacatt ggaatcatta cctctttgga gtacctacca gagcttctca 135180

aagtgaattt tgtttatcac cacaaaaaat agtctgttgc agagataacc tccaaattca 135240

atgacaatat ttccaatcac ttttgcatga tgcagaaata gacaaatata taattttgct 135300

tatagagaca attattgtct cccaacaagt gatcagtagt cagaaaatgg ccaagaaata 135360

ccatggggtg tgccttccca taacagctta tctttgtgtt ttagttgcaa ggttactaaa 135420

agcctgtgca gggtttatgg caaaagtaaa acttgctcca ggagcaagcc cttgtttcat 135480

tgtctaatgt tcttaatccc cagcagacag gatttggatc tggcatttgg taacagggca 135540

gtttccaaag ttgctgtacg caacttgagg aagagaggtg atattatcgg aatgaatttc 135600

tttgttgtaa gttataaatg tatgggcttt tccaatccca tcacccttaa aactttattt 135660

gttttctgca gtgagggtgt ctccgttgtc tttaatatgc ttgctttgag ttcatggatg 135720

aacattcctg cctggctgac atgtggactc tctgaaattg ttataaggtc tttttctttg 135780

tttttttctt gatgcccaag ctgccaaggg tagtactggc agtggtgggc agacaaggag 135840

gtgatagcaa actttgtcct ctggcctccc ttgacccatt ccattcatta tctaagggac 135900

tccaagccag cattccacag agtgccctca ccaaactcac taagactgaa ggcgaaccag 135960

gattccaaac agccattatg aaaggaaaga gagagagact tagggtttgc aaaataagat 136020

accctgttga ttctttttat tccatacaga tactactatt ctttaggaaa acgttaaaat 136080

cacatgatct tccaggacct gggctgcttc tttaagaagc atgttacaga aagctttatt 136140

ggccaacaac atattgaaag atagattaat caatcattca ttcaaataag gtatattcag 136200

aattgaggta tattgtagcc agacagtgag actacaaaaa aagaatgcac cgtaccctta 136260

tctcttgcac aatctaacga gggagataac cactctttca atttatagtg acctataaca 136320

tttcgtacac tgctgaatat ctttacatgg taataacaca atggaaagct tgcaaaatag 136380

acagaggcta ggggaagaag gattgagtgt gaatatagcc tcttataaat cgagaggaat 136440

ggtctgtgtc ttctgatcat acagagataa taaatatgga aatgatttca aactaacaaa 136500

gcaaatgtgc agaaaatact gagaatatag tgggcaggat acctgagttt tggttccatc 136560

tctgttattg actcattgtg taatctgagt caggtctgtt ctgctctctg gatctcaccc 136620

[0083]

tttcctatct gtaaaatgag attgttggat tagatgatct ccatagaggt tctcacctat 136680

tctgacattc aaaaggactc ctaatttttc ttatataata ataatatata tgatctgtag 136740

agtgctttac actttatatg atatttttgc atctgttatc tcatgtgaga aaagcactgg 136800

actgctggac tggcaatgag gacacctgga ttcttgtctc tgttttgaca ctgattcatg 136860

gtgtgatctt caagcaaatt ctctgagttt cagtttctca atctgtaaaa taggggggta 136920

tgaagattgg actaaatcag taggtctcta aaatgttcca caaagccctg gggtgggggg 136980

ctcctacaga gtttcgctaa ggcaaaccac aacgctaagc ctgcatggaa gaggagaaaa 137040

agagtggcct gacaagagaa gttcccagtt tcctatgcca accccaggca gattacattt 137100

aattttatct gatttatata gagagtttct atgtaatgtt ttattcttaa aaatagttta 137160

ctataaaaaa ctcaactggt ttgattttta aagattgcac atataagtga gatcatgcag 137220

tcagtatttg tctttctatg cctggcttat ttcacttagc ataatgtctt ccagcatcat 137280

ctatgttgct gcaaatgaca gacttttctt ttcattaaag gctatatagt attccatcgt 137340

gtatgtacac cacattttct cttttgtaac tttcatttta ggttcagggg ttcatgtgca 137400

tgtttgatat ataggtaaac tgcatgtcag agaggtttct tgtacagatt atttcatcac 137460

ccaggtaata agcatagtat ctaatcaatt tttttctgat cctctccctt ctcccaccct 137520

acaacctcaa gtaggccctg gtgtctattg ttcccctctt tgtgtccatt acaccacatt 137580

ttctttatcc acttatccat ccatggacac ttagtttgct tccatatgtt ggctattgtg 137640

aataatgctg aaaaaagtca aactcataga agcagagagt agaatggtgg ttaccaggga 137700

ctgggaggca gttgactgag ctaggaaaag agagataata aaagggtaca atgtgtcagt 137760

tatatagaag gaataagtta tattgaacta ttgcacagca tggtgaccat agttaataat 137820

aatgtattat atgtctcagt attgctaaaa gagtaaattt aaatattcta accacaaaaa 137880

attattagta ggcaaggtga tggatatgtt aatttgcttg atttaatctt tctagaatgc 137940

atacatatat caaaacatcc cactgtaccc cataaatata tacaattatt atttgtcaat 138000

ttagaaattt aaaaacttga tttagatgag ctctaaggcc ttaagtatta aagtattaag 138060

tattaaagtg atatgtaacc aagtatattg tttggtaact tcatttttgt tattatttta 138120

acaaaccaat atattgtgaa tatacttcca agtgaaaaga aaaaagacat tgcagtcatc 138180

actaataact gcaaaacatt cctttgcaag aatatggaat aattcattta atcattcccc 138240

taatgttaga cattcaaatg tttccaactt tttctattta aataatgcta caataaactt 138300

[0084]

ctattttgtg cttattgtat tattttctta caacacatcc ctagaagtgg aattcctaga 138360

agtttataca catttccaat ttttttccaa atatatggca aaatttctct ctaaagtatt 138420

tttattccta ccagaaatac ctcttcacca acacgtagta tttaatctgt accaatctgg 138480

cttaagacaa tgatatttaa tttgtatttc tgtgatttct agctaaatta aataatcttc 138540

atatgcttat tggtcatttg tacttctaac tgctttctcc tgtctgttgc ccatttttct 138600

attgtgctgt ttatttttat atatcgaata tattgaccat tggttttaca tacttgatgc 138660

taataattat tcttagttta tggtttgtct ttgagtttta taatggtgtt tatttcacat 138720

aagaaattat aaatgttttc taatgaaatt tatcaagtct gtcttcactt atgttttctt 138780

cattgtcaat aacttaaaat gacctttttct acctttaaaa attttgaaat tttcctctgt 138840

attgtctaat agtacttaca tgatttcctc ttttaaattg acatatttaa tccatttgga 138900

atttattttg attttaacta gtaatttaac tttattttct tctccaaatg attcactagt 138960

tgttctgaca ttatttagtg aataattcat cctttcttca ctgaattgga atggcatatt 139020

ccatatactg tgtctggttt tggcttttct gatctcttcc actgatcaac ctaagctgga 139080

gccagtatca aactgttgta atcattatgc ctttagatac tttaaatgta cagcagggaa 139140

tgtcttatta ctcttatttt tcacaaatat cttggcattg tctcatgttt tattccttca 139200

gataaatttt gggattattt tgtcaagatt ttgtttgagt tgttttaaat ttttagattt 139260

cattgggaaa gaactgaaat ccttgaaata ttgcttcttc ttagccagga atatggtaca 139320

actttgcatt taattcagtt ctttccttaa ataccaccat gaagtttttt gttttgttca 139380

tataggtcct gcattaacac catatatata aagtgtgaga aatactacat tcttcaggat 139440

tctctgtagg ttaacaatga agatgatgac tcaacccttt ctttgtttgc ataatgtgat 139500

gccactaata gtgggtaact tctctgcctt acctcctctg ttccaaacag gatttttcag 139560

aatgaacaaa ttaaaagaat cataatcaga cactaacccc aagccatact gcatggcagc 139620

accaatggga ctgacagaaa acaacagaaa taggaagaaa tcctacagag aaacaaactt 139680

gaaagctgtc tcatggcctt tgaatcatac ttaagtttta tgatggaagg atacgactat 139740

gaagaaagac acagagcaac atcagacagt caagaatttc agagccagct ggcatgcagt 139800

ggacctcatg ccagcccatt ttatgactat ttaggtagtc aagggtttaa gatttttcta 139860

ataagacagt tattatgcat ttcaatgagt gatttctttg cagctctaga gtgtggcctt 139920

acctacttca acatgagaag atttttgtat tttgtcagtc atttcacaat gacttttagt 139980

gagcccttca ttatagactg tggatacaac tttgctgttg gaaattaaca gtgtcaaaca 140040

actgggtata atgtttgtaa tatctgagga gggggagctg cctaggaagt tgtattccct 140100

gtgttaattt ttcagtctct taggttatag aggaccttct agaaccacct tacagcagga 140160

ttacatccca tttacacagt tctctgtcac ttgaatacag agaagggatc cacaaggcca 140220

tatgcttcct agacaaagag aaaagatttc tgccacactc agaacgcttt gtcttcagac 140280

tataatcacc cacaccatat ttcctttgga tccactttcc agatttttgt gctggcacta 140340

acaccaactt gctgtggctt ggggcatgta atttcaatac tttgtgccca ttttcataag 140400

tgaagtgtca ggcatcacat tggacatttt aagattcttt acagcccaat gattctgtgt 140460

ttctaattag gcccaatggg ttagagctaa aaggaaacag tgagtttcct ggaaggaaag 140520

gacatataac acagtccaga ggtaaaatgg gctgtattca agaaaagata ggacaatact 140580

ttgcagggat gctgcagaga ggattcaagc cttgtatgga ggaatggatg tgatacaacc 140640

aaaaagtctt taaaaattct ttccaactaa tctgagattt gtaaccttat ggactgtgat 140700

ttgcagcaaa ccaaggatgt gataaagact agtattgttt ctagaatgca aggatggttc 140760

aacatatgca aatcaatagt attaacagaa tgaaggacaa aaactatatg atcatctcaa 140820

[0085]

tagatgcaga aaaataattt gacaaaattc aacatcattt tatgataaaa tctttcaaga 140880

aattgggtat tagaaggaat gtttctcaac acaataaagg ccatatcaga caagcccaca 140940

gctaacatta tattcaatga ccaggaatga gataaggatg ctcactctca ccacttctgt 141000

ttaacatagt actggaagtc ctagccaatt tcatattaat gagcctcatt ttcttcatca 141060

tagaatgaag tatataataa tccctgttat acttactttg cacagattat tattattatt 141120

taattattat tttgagacag ggtctcactc tgtcacccag gctggagtgc agtaccacaa 141180

tcacagctta cttcagccac gacctcccag gcataaagga tcctagcccc tcagcctcct 141240

gagtagctgg gagtacaggt gcacaccacc acacctagct aatttttttt tttcattttt 141300

ttatagagac ggagtctcac tatgctgccc aggctggtct caaactcctg tgctcaagca 141360

atctttccac cttggccttc caaagtgctg ggattacagg agtgagccac tgcacctggc 141420

cttgcagatt attattaaac tttgtaaact aatcaaatga gagtgattat tgttactgtt 141480

aagaactctg atagcctcat ccatatattt ggagaaattg aataaataat aggaaagaaa 141540

taatagcatc ccaatgattt taccttggct ctaccatcat ttggggaagt gataattcag 141600

ataggagaag tgacttggaa gcagtcttga gagattgcct gttccatccc ctatctttgt 141660

[0086]

ccttaaacca aattgtacag ataaataagg tcttattttt aggacttaca gaaaaaagat 141720
tcctttcata tccatctttg caatcctcaa ccacttctgt cactattatg tgtcatttca 141780
aacattaaat tcctcattct gctttgaagg aacacatgtg tcatgtgtac ccatttgtat 141840
gttttggtgt gttttatgct ttatgtgatc acccacatat gcacagataa ttccaaaatc 141900
cagtgtgtgg gtgttgtatt ccctgtgtta attattcagt cacactcaaa cacctatgca 141960
ctcacacata catgaataca cacatgtaca ttagcatgtt tatgcttatg ttgcatgtga 142020
ctggcaacat cagtgccttt ctaaggcaat gttaactacc ttgagttttg ggagagcttt 142080
agagaacaaa gacaagagac taaatgattc tagatgtaag agacaatgtt gcaataagtt 142140
actatcctaa aaagacagaa tacagggaca agagactatt attttggata gtttcttgct 142200
taccagtaat acttaagtcc tttacattaa aaaaaaaaaa ctctgtaaat atattgcaga 142260
agaaatccag acatccttca agattcttag agctggaaaa gattttaatg actttccagt 142320
ccaatctatc tcatgtaatc aatggggccc agagaggcaa aaggtcttgt ccaaggtcat 142380
atagtgagtt agtgataagg ctgaacaagg attcagatgt tggggcttcc agcccactgc 142440
tctttctctc atctgggatt tgtgtatttt tgttcattag agattttcct ctgtaacctc 142500
aatatccaat gcagggcctt gcacataata gattatcagt aaatgttaaa ttaatatgtc 142560
atggctttgg ttgtactggg cttttgcact tactcctgag taaattgtaa agaatatcta 142620
cgttttaggt tgccttgttt tagaccaaga ggtacccaga gaaaaggtgt gaactatgct 142680
aaggaaatta tccgagttcc aaattgaaaa aaaaaaaaaa tcatgctttt ccgctataac 142740
ctctctcatt cacagagtga ttctctttca gaagggcaat ctagaactat tatgggagcc 142800
atattccatt ggtggtgcaa ccatttcttg acaaactagg gtccaagaaa gtattttcct 142860
ggggaagatg agatttctca aagaaggcac gcactttcta acctaagctt atttcagtaa 142920
tcaatgtaac aagctggtct tgatgattgc agcagtacca atactgtggg agtgtaccag 142980
ttctagaaca gctacaacat tggaattgaa cgcactagaa ttggatacag gacctgtttt 143040
tgaggagcta acacccaaag gctgaacagc actcgtagca ccgtcctttc tgtgcacata 143100
tggtagtcct cagtttgcaa cagaaataaa gctgttagca aattatgtgt tctatttatg 143160
caaataaaat cttgtggtat gctagaaaga gcactggcct ggagacctta gttttctcat 143220
atgttaaaaa ccctaacac aggcctggtt catagtaggc acccaataaa tagtagtttt 143280
cttcctttgg gggcctccga ttcagtgtgc ttcttcaggt aagtcacttc cctggaactc 143340

[0087]

ctccttggaa tgagagttgt actgttgtga tttttaacag ttccttcaag ccaagcattt 143400

tggaatcctt tcataaaggg agaaaggaag gaaagaagaa aggaaaatta aaggaaaaag 143460

aacaaataaa acgttaaaaa ggaggaaagg aaaaaggatc ctttactaca ataaaactaa 143520

tcttatgttc ttgcaagtag cactttaagt aaaagaagtt ctttgctgac ctggttacta 143580

ctgaacctac tacataaaat agcctactat aatagatgca tttatgtgcc taatcttcac 143640

tttttaggct tagtaaaggg agaggaaagc tgatgtatag ttaaatttat gtttttagtt 143700

gttttttttt ctactctcaa atatcaatca ctctttagtt tctctttctt tttccgacca 143760

caagcattct tcctctgctt aaagaagctt ccctaaaatc ccagtctatc cagtaagcca 143820

aagcacagca ataaatttga ggaaaaaata ccagggactt agagacagaa aggagtgagg 143880

ggatgcagaa gctgaagctg gagcacggtt gcaagcatga gaagttctgc gtgtttcaga 143940

gcagccaagg atgtattttt gcctattcct gctggtgact ctgtgtgtct atgcatccat 144000

ctgctatatt tacatgttta gtcagtcaat ccacgtttgc tgagagcctg ctgtgtgcca 144060

ggattgtgct agcgtaaagg agcaaagtat tgagcaaaat atgtttgagc agctgtaatt 144120

ctgaggatct ctaggtctga gcatgtgtat gtgtgtgcgc ttctatgtat ctgtgacaac 144180

tccaggtgtt catgacagtg atctttgtta ctctgttggc ttcatcgaac ttccttttac 144240

ttgctgtgat tcactacata gagtgggctt tatctctgat ttttataacc tgcaagactg 144300

ggggtatgat caccagcaat ctaaaaacag ttagaaatcc catggagtta tcttttgtag 144360

aaattttcct ctactaatat tatgaaaaat aagcatctta ttagctcgag tgtaattcta 144420

tgcatgatta caggtatcaa taggaagaaa cattgactga gttcaaatct cttctacgcc 144480

atgctaaagg ggtgacaagt tccacaatgg atcattttct catgggcatt tctgactttt 144540

ggtaaaagta gagcacctta ttttaaaaac cattgagtag tcctaatagt ggagatatca 144600

tcaggatctg aattgttcat ccctaaaaaa aacaccaatg gaaatcaaac aatatagtgc 144660

caaattaaac tgtttgaata tttaggttct gtatgatcaa attgtttggt gccatactct 144720

gtccactttt ttcatgtggt aggatataat ttcatatctt ttctgttcta gaaatacccg 144780

aagaaagaga ctctggaaac tcattatcag gtctatcaac tcttgtattt gttctcccag 144840

ggaaacagaa gtacctgtgc gccagcagaa atgattgcac tattgataaa ttccgaagga 144900

aaaattgtcc atcttgtcgt cttcggaaat gttatgaagc agggatgact ctgggaggta 144960

agatactttt ctttctcttc ctcctccttc ctctctcccc cttctccctc attttctagt 145020

[0088]

ctctctttag accagatttt cttctttgat gcttccaagg ggaccagcca tgctctagac 145080

acaggctgac cctttcatag gcaacgtggc catcagccag ctggtgcctt ttttttaatc 145140

cttatctata ccaatcccca ttccggggct cagcattaga gcaggcggtg tgaagcaggg 145200

atcaggagcc aacagaaggt gagtgaggat gcatctgact gggcagggcc cccaggggac 145260

ttaatgatac tggcctgatg ttgttcagtg gtagctagga tgagagaact aagaaatcca 145320

gaacagtcag aggtgcagga tgacccaggc ataggcgcag gatgacccag gcacaggctg 145380

atcctgaaca cctgggaata tcccttagct aactgctgcc tatgttgtag ggccagccac 145440

ctcgaatgag aagctacttc tctttggagc ctgtgactag gctgccacac agagccaatt 145500

tcctatccta tctctcccaa agatgagcag gtgttttaat aatttccttt tctttgcaaa 145560

gctattgacc atttccaaaa gcatttttt tcagtagcac agtaacgtga tagatggaag 145620

atacagctct ttcaagggcg ttcctctatc ataaggctct ctgtcccaca aacctgtcta 145680

ccatgagtgt tgtcaccatt ccagaaaggc ttgacatcag ttgattgaga cttatatttt 145740

ccctctccaa actcccccat ctcttcatgt ttacatctgc ccaatgccag ggtcctcgct 145800

gctgcctgct acttccaaaa agatgtgtct ttcatgagaa aaacaagatc attaatccac 145860

ttcgatttgg aaatggaatt tgaagaaagg caagcctatt tctgagtgcc tgcaactgta 145920

gcctcatacc caattattca ttattagcct ggaaaaccca agtgcctaga atccaaccct 145980

ctcccctctc ctcttaagtc taatttagac cagttgtcta tctctggctt tctgtgaggt 146040

gttcaatacc ttgtctgcct atgtgcacat ttatagacaa caactagttc tcttatcctg 146100

gagcagggcc atgtgtggat cttcatatag ataactatat cctccccatc ctcacagggc 146160

agtagtatta tttaaacaga acaaagtacc tcacatgaat tgacccaggc tggatgagag 146220

acaatttcaa aagaatcatc tcaagtagcg tccagtactc ccaaacatca caggtagatg 146280

ttctgtgagt ggctttccaa gcatccacat caaatgagac tcagatatct gagaaaactc 146340

aaccttgttt tggtttgctt ggtgcacccc aaagaaatcc aacaattgag gtctacagtg 146400

gagaagaagt aggactgggg tcagggagta cagaggcaaa ggcaggaagg gtgacaaagt 146460

gattgacaag aaaaaatgtt ctccatatga atgttgcagc cccatgttga gggttcttat 146520

acactcaact gtcaattatt tagccttctg tgaattatgt atagtataaa agatagggac 146580

tctcaagtag ggaacctctt ggcttgccat ctggcaatat gaattgcaag tccactttga 146640

tgcaggtaaa gtttaatggt aacaaaagtc ctcataacat ttggatgcaa atcttaacat 146700

[0089]

taattccatg tctcagccaa cattctccat tattaagcag cctgtgatgt gattacagtg 146760

aaccactttt gaaaaggagc ctgtgtataa cagatagttt cactatacta tataaccgtc 146820

agatgcaggc ttgtaaatta atttgttggt gacaatgttt cagtacattt tcaaattgat 146880

tcattggtat agtactcaaa tttgagtggg cttggtgaac acaatgaaga caagctgaga 146940

agtgctgtga ctggccttca tttcagttgc aggcccatga tattttgagt gtcttccatg 147000

tacaaggcac catgctaggc attagagctt gaggctggca aacttcagga agtgttcaca 147060

agataccagg attcttgatg ttgtgtaaat ggccttgcct ttagagtcag gcagatctag 147120

tttaaaggct cagctccttt atttactgtg tgcccctctg agcctcaatt tcctcatctc 147180

tgatttagaa ataccatcct catagagtta taatgagtat cagatgacat gatgaatgtg 147240

aacatccttg ataaatagca aaatgctaga caaatatggg ggcttaatat gacattgagg 147300

tcactagtaa tttagctgga aagtctgtaa cacagcactt cccgatggct tttaccctaa 147360

gtaacttggt atgccatata atatgtaaca gcaccaacag gcagagaatc gccagaaaac 147420

actcttgatt acctcaaacg aaaaagtacc accaggatcc tgttcagaag ctaattttag 147480

taattaaggg aatcatatgc tatgttcaaa taccatgcca gtaaaaaccc aattgtttac 147540

cttcttaaat cactgcttga agagcaaatc tttccatttt gctgaatgaa cttatctcca 147600

cgttccctgc cctactgaca caacccccctc ccaagtttat tgttaactta cacattcaat 147660

gcacagcaca cctttactca aacaatggaa aagaaagaaa gtgtcaattc aaagtggccc 147720

ttgtctattc cttaaggagt agacttccat tttcatcaga tttggattta gcatagacat 147780

attgattacc ttgaagaaga attcatataa ttttatcttc tgattcccat cactcaaatc 147840

aaaattacat aatatattcc aaaatggcaa ctaggaatgt ggccttgggc aagtcccttc 147900

tctcctctga tgcttggttt tcccatcata gaactggaat tgtggcttca ccgaggacct 147960

ttctggtgct aacattttgt gattctatgt aaaaagccac acagaaagga ttgtttttca 148020

gccctttctt agattgtctg ttccctgctc ccagaagtat agatagtgag acttgagtgc 148080

tttgatacat cgtaattgta tctacctcca ttcacaccta cttaagatat ctgtctaaaa 148140

gtagactaga cagattattc agagagtgga gggcagaagg gctgtctctg tatcttaaag 148200

aagctggcac tcttcagctg atggctgctt ggtcttgagg cctcaagatc tttaatctgg 148260

ctttctctat agtgtttcat tcactgtttg gtgatggaat ctcttcagtt cagagatact 148320

taatagatat agctttttct ttcctgcttc caggcctacc tacctgtttc ttgctttttt 148380

[0090]

ttctagcagc tgttgttgtt tctgaaagaa tcttgagggt gtttggagtc tcagaatggc 148440
ttccttaaag actaccttca gactctcagc tgctcatcca caacagagat cagcctttct 148500
ttgtagatga ttcattcctg gctgcatttg aaaaccacat attgttaatt gcttgacgaa 148560
tttaaatccc ttgactactt ttcatttcag aaaacactta caaaaaaagt ccaaatgagg 148620
accttccctc cagtgaatta gctgtggctt tctcacagtc catagttagg ataaatgtaa 148680
agccatttct catttttctc cgcactttcc aagggtacac tccttgtttc caagatggaa 148740
tgagaaataa agaagtgccc ttcctgccat cttctcccct gacccttcc tccttcccac 148800
tttcctccta ttcctcccca aacatgattt atttctgcgt tttgcaactc ttgagttctc 148860
agcatttagt aaatggtgtt ggtccctgtt gattccttcc tctcctggac catggaaggt 148920
agtaggcctt tcagaaattt caggtagcag ccaaacccca gaagaagaga aggaacacag 148980
agacctagac catgtgagaa cctgaggtgt gcagcattta cttcacagat tcgtctagca 149040
tatttgagag gtgtctttcc tactaggaga ctgaactctg catctgagaa taaaaactta 149100
acatatctac aggttttgac aacctctgtg aattatctag ttgagaggat ggctcaagga 149160
gcctattgcc atggtctgat gtcgttatgg acgctatgaa catccttgca gtttccattg 149220
ttgaagacag ccctgatgcc agctgtctca tcattcccca tgttcaagag catcccagca 149280
ttgctacctc aggatcccat gtcctgaatg caacagagtg atttcgctgc tgaattacta 149340
ttcatggcat ggctcttcac agcatttatt catccatgta tctatccatt catccttcca 149400
gccagccaag aagttcacgc tttcatcttt tcatccattt actcacctat ttattcattt 149460
agcaaatatt tattgagtac caactatgtg ccagacactc tgctaggcat tttggggaag 149520
cagaactgaa taagatacta ttcctttcct caaaaatttg agcaagagga gaaaggaagt 149580
aatgaggaat attccttagc cataaaggaa aaataagaaa tcacttggaa gaagttaggt 149640
gagatggaag gaaaaggaca tctaaggtaa agcgtacagt ttgaataaag gcacagagac 149700
atgaacaaaa tgcattgagg gtttgaggaa cagcaattgg tttaacatgg ccagagctgg 149760
ggaaatggta agggcaagct gaaaccacat tgaaagcaaa cttggttatt atactaggta 149820
gtttagactt caagcagttg aaaatctttg agcatgggat aggcatgatg acattgtgtt 149880
tatttgcatg tttctttaaa gaaaactggc agcagcacaa atgttttgtt gatgagggtt 149940
taaattgtag aaagtgagac aattttagga aggccagcta gagagaaatt tctagcatca 150000
aattttgcta aacacctagg atttgtagtt acctccattt gggttgttac ctgcaagtac 150060

[0091]

tgaccacgta tatgaagaag tactggttta gaccaaggca attggcttgt ataagaggcc 150120

taccctcata ccaaaagcca gtttccttgg tctaggccag tgtttactgg tatgtgtcct 150180

gagaaaacta gttccatgac atgttccatg aaaaatatga tttctattgt caaataagtg 150240

agggaaactt gcatatcatg gtcctgctca ggaagattta caatccttat tagcatatca 150300

caggtcctgg tgaatactgc ggtaaagtaa ccgaggagct ttgtaactca ggattcccga 150360

agttgattca accacaggac ctcatttatt cacataacac ctgttatcct acaaaaccac 150420

tgttctctgg aatacacttt cgaaaacatg ggtatagaca aaaactctat cctataggca 150480

gagaatacct atacctctag ctcaggtcat cattttgcag atgtgtgtgt cattaagaat 150540

cagtcaataa tgcattaatg atcaaaagca gaccatcctt accacatggt gcataagatt 150600

atgctattat gctattagct actaatgcca ctaaagttaa ttatgttggg tctgcaacgt 150660

tgtcatacac aaaggatagg atgcaaaact gtcctaggcc aaagcatggt tattgcccaa 150720

gttatctaat gtctgcaggt acatattcct ggcctaagga ttgtgctaaa gaagttattt 150780

ctaagaaata tagtgacttc cagcatcatg cagaatgacc atttaatatt ttgaatatct 150840

agacattctg ctgtagaatt taatagtcct tttatacact gtctgaccaa cattttgaca 150900

tttactcaga accccatcac agtgctacca cataacctca ttgctaaagt gggaggccta 150960

gaaatcacag atttgtagaa accatccaat gattgaatcc cctctacttc ctgttcagca 151020

ggcagcagag tgtcataaag aattaacaac gtggaactca gttactggga tttcttccat 151080

tctcctttga ttctctagac tagaattcca aagaccctca ggctggtgat gcaagtggga 151140

agtctcattt ctgagaagtg ctgcttccta cccacaattc tttgatagct gagtgcttta 151200

gctgatctgc ataactgagg tgtgcaccaa ggagcagaat tactctataa attttggcat 151260

caacatgtgc aacttgtgac tcagcacttt gaaactctgg ggatttttt gtttggttgg 151320

tttttgtttt aagatgtcct gtggtatagt ggaaatagta caatagactc agatacagag 151380

aggccttgtt tctagtcttg gttctgtcac ttactatctt gatgtccttg cacaaatcac 151440

cagacctctc tgagcctcag tttctccaac cacactgtgg gaataataaa atctttttta 151500

cggcattgtt gtaagtatgt agagaaactg gtacacagta ggcacacaat caatgtcacc 151560

gtaccttca gcccttcttt tgtggatgaa aaatggtctt tgtgctccca gtcaccactg 151620

gggtctgttc tctctctctc tgctgttaca gtgtggcttt tggttcttgt ttctttgttc 151680

tttggtctgt aaattaccct tgaaacaacc cttgaaattt ccactccatg acctaaatcg 151740

[0092]

tcatccctaa attggttaca tacatatttg gtgacacttt ggaggggaaa agctttatgt 151800

ctctctaact gtagttctta agggaatttg catatggaaa aaacagagac tgcgtctctt 151860

aattcctcca aaccaaatta tctgggatag cacatatatg ttgtactctg tctctgagca 151920

tttgctctta gagaactatg gttagagcga agtaaatttt tctaatcata aaaattaatg 151980

ataccgcata tctgatactt gaatgagtac ctccttgtaa aatttatact taaatccttg 152040

agtttttaaa gtgtaatagc aatagaaaga ttttattgtt gtttactttt actgtgagtg 152100

ctccaaaatc cctcagttgc tcttgaaaga gcaagatgat gccataggca atattttcca 152160

aaggtagtag gcagaaaact gagtacacag cacacaatag gccatatata caaaagcaag 152220

tattttgcaa ataataataa ttcaggaaaa aagcttcact ttcgttggta acctgtttgt 152280

ttaaaaccat tttattattt attatttaaa aagagtgtca cttgttacag attgtgggat 152340

gtgttcctta agatcacaaa aatgtaaaat attttctttt tatactgaac acatgcatag 152400

acaacttacc tgagcaagct gctttttgga gacatttgca catcttttgg gatcacgttg 152460

ttaagaagta gaactaaggg aaaaacacgc agccacccag aaatcggtag agccttcagc 152520

tcatctgtta ttaatatttc tgtgacaaca gatatctagg aagtaaacag gaaattgcat 152580

cgctatcctg catcaccttt tttggaatca ggttccattc ttctcagtcc agttcaacct 152640

tgtgatactt tttagatctc aaccaaggca tagaaatata ttttcccttg cttaataccc 152700

catggaacca atgcccctgt ggttgaagta aaaattgatt gttgagggac atttcagccc 152760

tctagcagtc aacaattaaa aacatgtaag caccgagcac ctgcagaaaa cttggactgg 152820

catttggatc taagaagaaa atctgcatct tgaccaagat gaaaagtcac cagcccaagc 152880

ttgtgcagtg aagtgtcatg ttggccacaa tgaaactgaa agagactgat gactctcctc 152940

agggtggaaa atgaggcatg gaagctttga ttagtgagct gttaggcaca cagacattaa 153000

tttcaaagca ttctcatctc cagtctgagt aataatgctt atagtattat gcaattgttt 153060

ggctgctgca agaaattcag cagactccaa caagtagtct ttcttggtct ctgagtgact 153120

gtaacttaaa ttctacctcc cttctcttct cctacatctt ctcactcccc accccacccc 153180

cacatacaca caattcttgt ccactatgtt cagagagatg cacgcacaca tatatatgta 153240

tatatatagt atatttgtca ataaagcaga aaagaagaaa aaactccaag taaacaattt 153300

tccatttccc catctcactt ctgtcttaca agtggatagg aaaagaaaaa cccccagtaa 153360

aaaatggcaa ccgcccacct ccccaacttt acatgctgct tcctatgtta gaggatctgt 153420

[0093]

cttaggcatc tgattatgga gcctgctaga tacaagcccg tatttagact gctacagtca 153480

acaatgtctc tctttcatac tagaaaaatt ccgggttggc aattgcaagc atctcaaaat 153540

gaccagaccc tgaagaaagg ctgacttgcc tcattcaaaa tgagggctct agagggctct 153600

agtggatagt ctggagaaac ctggcgtctg aggcttagga gcttaggttt ttgctcctca 153660

acacagactt tgacgttggg gttgggggct actctcttga ttgctgactc cctccagcgg 153720

gaccaatagt gttttcctac ctcacaggga tgttgtgagg acgggctgta gaagtaatag 153780

tggttaccat tcatgtagtt gtgagtatca tgattattgt ttcctgtaat gtggcttggc 153840

attggcaaag tgctttttga ttgttcttga tcacatatga tgggggccag gcactgactc 153900

aggcggatgc agtgaagctc tggctcagtc gcttgctttt cgtggtgtgc tgccaggaag 153960

aaactttgct gatgggactc aaggtgtcac cttggacaag aagcaactgt gtctgtctga 154020

ggttcctgtg gccatcttta tttgtgtatt aggcaattcg tatttccccc ttaggttcta 154080

gccttctgga tcccagccag tgacctagat cttagcctca ggccctgtca ctgagctgaa 154140

ggtagtagct gatccacaga agttcagtaa acaaggacca gatttctgct tctccaggag 154200

aagaagccag ccaacccctc tcttcaaaca cactgagaga ctacagtccg actttccctc 154260

ttacatctag ccttactgta gccacactcc ttgattgctc tctcacatca catgcttctc 154320

ttcatcagtt gtaagcctct cattcttctc ccaagccaga ctcaaatatt gtattgatgt 154380

caaagaagaa tcacttagag tttggaatat cttgttctct ctctgctcca tagcttccat 154440

attgacacca gtttctttct agtggagaag tggagtctgt gaagccaggg aaacacacat 154500

gtgagagtca gaaggactct ccctgacttg cctggggcct gtctttccca ccttctccag 154560

tctgtctaaa cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacgctctct ctctctctcc 154620

ccccccaaca cacacacact ctctctctct ctcacacaca cacacataca cacacacttc 154680

tttctctttc ccctgactca gcaacattct ggagaaaagc caaggaagga cttcaggagg 154740

ggagtttccc ccttctcagg gcagaatttt aatctccaga ccaacaagaa gttccctaat 154800

gtggattgaa aggctaatga ggtttatttt taactacttt ctatttgttt gaatgttgca 154860

tatttctact agtgaaattt tcccttaata aagccattaa tacaccaatc gtattttctt 154920

atttacaaca gactgagaga attaatgctg ttaacattgg atctttttttc ttttttttt 154980

ttcctttttt ttctctctcg tttgctttcc aggtcatgct gacctgttca gcttggactg 155040

tttcacattt gtttttaatg tcagtttaaa tgtaattgta aaagcatgta tgctctaaaa 155100

[0094]

tcatgtagtt actttttca gtggaaaagc ctggtattcg aaagcatttc caggctctgc 155160

aatttcatat gagcaggttt ttggtaaaat cttttgtccc tcactcaggg tggtatctgg 155220

acagtgagcc cctttcttct ggctcagtag tcagagagag gagacttgga gacagtttct 155280

gctggatcct gtgctttggc aaggatgtgc agcattgcat atcattctat cattaattat 155340

gtttactcct ccatgaacta aaaaccatta gactaaatag tccaacataa accttgaaag 155400

ataaaatttg atattctttt gcctggccat ttctctgacc cagaattggg gctgggaggg 155460

gattggagac ttgggggaaa gaatcaagga gccttcttgc ctgggggaat ttggcatgca 155520

cttattaatc ccatttggtt gcactcccta ctaatccctc actccatacc tgccaaggat 155580

tggctctgct ccctgcttct catccctgtc ctagttcttc ctcacctatc tccatttccc 155640

actactgatc cttctctcca gtaagatgct attcaacccg atgaaatata aagagtagca 155700

ccaccctgga agtcaggata ccttagtttt agctcctgct ctaccattat ctagctgtgt 155760

gacctggggc atgacttaac ctttgctctt cagtctgaac agtctttaag aattggtttg 155820

gaggaggaag gaagggatag acaagatcca aggcctttga actcttttt ggaaatgggt 155880

ccttttcttc aaacaaaatt tgatgcagag tcccaaattt acctacagaa taaaatactg 155940

ctgttcttgt ttgaaaggaa gtggggtgct tggagccaca tgctcaggcc cactttgccc 156000

cctctcagga accctcgaaa aaacttatag gacttatagg actgttgggg atctgccaag 156060

tctctcttat gttacatttc agtccttgtg aaactctata tgtttcatca gttcactttt 156120

tcagaaagtt cacctgcttg gggtaaaggt catgaagtgg agaatgtggg gctcagtaac 156180

tagcaatagt aaaaaacatc attgattggc ttgcagaatt tactctgttc taagcatctt 156240

acacacatac tcatccgaaa actcacaaca accttgtgag gtagatctgt tattatctta 156300

agattctgaa acctgccagc atgactctca atctttgact tgagaccagt tgcccaacat 156360

ggaaggttat acttttcaca gtttaccacc ataagcagtc tttcagagtg atttctagct 156420

agagatccat tcttagaaaa agtcagaacc tgcccattag catacactgt cacatggtgc 156480

agagtacctt cactgggttc atctcatttc ctcctaaaaa tagtcctatg cagtagtcca 156540

gtcatatcat caccattata tagatgagaa aaactgaggt gtaggagaaa tcaagagatc 156600

tgttcaaggt cacacattcc ataagactct gaataccacc atcaagaata ataaaccttt 156660

tatgtgaaaa gcattttaga acttcagtgt cattattgca ttctgcctcc tggagttcag 156720

tgcacttttt caccatgctt taatcttgga gtcctggtgg tacagaatct gccttctact 156780

ctcagacaac accacagtgt ctttatccct cataacaaac ttatgaatta agtaatgata 156840

ttatccccat tttacaaatt agttaactga gataccaaga ggctaagtct tgcccaaagt 156900

cacacagcta gtcagtgata gagccggagt tacaaatgag gcatcctgac tccagaatat 156960

ttgctcttaa ctactactct ttatacatat gtaaggaaac taaaagcaaa agagggaaag 157020

atgtccctga ggccccacag tgagctcccc tgactcacaa tccagtattc ctctgacctt 157080

ctaatcctaa agttatacag taaggtccct tgactctaat cctagtagat ggaaagatgg 157140

ctggcatgat ttaagccaga ggccacaaac tggcttcccc agagccagaa ttcacctgca 157200

gaattctgtt tgtccagcac agtgtttgtt tagaaaattg acgtagactg cccctaggca 157260

gggcatcaat cactgtcatt gtccccagcc ctccttattt atgtttgcca ggctttttta 157320

ctcatttatg tgtctgcctg acttgtgaag gtatttgagt ttatgacttt tagatttaag 157380

cattgcaata tataagcact gcacacatgc attcacaaaa gtatagccta gtctagcttc 157440

acaaagaatt tgtagcccta caccaaacac acctttatgt ttacttagtg tttagaatta 157500

gatttaagat cagaatttag tttcacaggc attcatgtgt ggaagaacct cagttattgt 157560

[0095] ttttgtttc atactgtctc acccttgctt tccctgctgt gtctggaccc ctgtcaatcc 157620

tgctttctgc cattcttcat gcctgagtta gggcccctgc aagccattca ctggttaatc 157680

tttaggaatg aatggagagt gaaaaccagt ttggagggtt cactgtgtcc caagcatcct 157740

ctcatttagt tctcataagt gtcctaagag acaggtagca gcacattcgt tttataaatg 157800

aggaaactaa atctcagaga agctgaacaa agacctcaaa gtcattaagg tagtaattaa 157860

cggagccggg atttgaacgc aagactgttg gactccagag cctattcttt tgccctacac 157920

cacagttcct tacaaggaag atgtattcat tttctattac tgcataacac attgccacaa 157980

atttagcagc ttcaaacatt tatcagctca ctgttttgta agtcagaagt ctggcacagc 158040

atggctagat tctcagttca gggtctctga aggatgaaac tgatgtgttt accaggatgc 158100

attctaatct gaagctcagg gttctcttcc aagctcatgt aattattgca ggattcagtt 158160

atttgtggtt gtaggactaa ggctccctct tcctttctgg ctaccagcca agggccattc 158220

tcagctcttg gaggctgccc tctttcctta tcatgtggac cccaacgcct tcaaagccaa 158280

caacagagac tcttccttgt gttgaatgtt tctcactcta cggatgtctt tcctggagga 158340

tcccagtccc gtaagggctc acctgatgag gtcaggtaca tcaagaatag ccacccttca 158400

aattcaactg aattagcacc ttcattacat ctacctagcc tttttacaac agcatctagg 158460

[0096]

ttagtgcttg actgaatgac tggaaactaa ggtctcagaa tctcggggac cgtcttagaa 158520

gtcagcctac tacagatgtt gattcttttc atgtgtcaaa tttcatagtg agatagggag 158580

aacagaaaca tcacatcctt gaccttaggt aaagggattc aaacttccta agactttgga 158640

aacttcacgc cactttcacc ttttccttaa tcatggttga gaaggcctat atcttggagt 158700

ggccaggagt gagactggaa cagtacctaa aggttaagga cgctaaagaa gttacagatt 158760

ggttacatct gctcctccct aggaatgatc catggaacct gatttgaaat ttttttctct 158820

ggtgctatag atagctccca caggggtcta atgccccagg gctgaaaagt tagttcccca 158880

taggatccat ccaggcatga tatcaggcca ggtgttacaa tctcctaaag aggaggtatg 158940

gactggaaag ccccttgcca atggcccttt cttgtcactg ctctgaccca agactaacag 159000

ggcagagata gtgaactcac atactattaa aactatccac ttatacttcc ccctttctct 159060

ttgctttatc actccattta agtaaaccaa tgagtctctg ccttgacaca gtggcaagct 159120

gacctgtatc ttatatgaaa gaattagatt tgactctggg gctcaggtgc agagggcagg 159180

aggggcataa ggatggcctt catggaagaa aagaagtcct tggatactga gtaacagctg 159240

agactagcaa gcctcattgt ccaggattcc aagtcgtcta gcaacatcct ggtctctgct 159300

gcagacagaa cagaggatcc cccggcagaa tgaatggagt ctgatttcaa ttacgttcag 159360

tatagtcact ctctttaggc agagaagcca gaacacctgg tgcagctagg gccactgtgg 159420

tcacagggac aagcacacta cctgggtcct ggaggcaagt gggaatgcag tttttcttcc 159480

ttaagcagat gccatatagg cctggggagg aggatgtgag aataccagcc aagttctcat 159540

tggcactata cagagaaagg ggaattattt catcttgatg gattctcccc acagtctctg 159600

cacatattga tcttacttgt aatgagtttg cttaggttca cgagtcatca tcccagggag 159660

atctgagtca ttggtgggaa agtcgaggcg acagattata tctcactgat ctcactgtca 159720

ccaattgctc tgtgtgtccc tccacctttt gaaaaagtcc atggattcat ttgtgtgtaa 159780

ttcatttgga tttatttctt ctttatcaat agctttagtg gggtattgca aatgggaaag 159840

ttgccccaga gaacagtgta cattcacagc attattcagt agaactttct gagatgatga 159900

aaatcttcta tatcttatgt tgtacaatat aatacagcca ctaactacat gtagcttttg 159960

aacactggaa atgtggcagg tgagactgag ggattatatt tttaattttt taatgttgta 160020

attaatttaa ttttttaaaa tttttgcttt ctattttata gtttaataat taaactaaac 160080

ttacgtagcc cacatgtggc tagttggcta ctatactgga cagtacaagt ctagaaggat 160140

[0097]

ctcagagaga cacatgctga gatacagcag gaataagtca aaaagagagc caatgtaaca 160200

tagggaattc tggattggga attagagccc tggctctaat ctcagctctg ccactaggtg 160260

accttgccct ctctggcttc agcctcccca tctttgactt gaaaggttaa actaactaac 160320

gtcgaaagtc ccaaaatggt ggctatggac tgaattcaat tttgggatac acaagtttca 160380

ggaatttttt aaaaatctat taatgccttc taggtgtgtg tatgcacgct tgcagacatg 160440

tgcccatgca caagcatggg aaggcagtaa ggcattcatt tcaattcacc agtgtactaa 160500

ccattcacac acacacacac acacacacac acacacacac atgcacacac accctactgt 160560

attgcctatg tagagcctga agatctttta atctgtcacc attggataag ataatttcta 160620

aggacccttc ctgttttgtc atgctgaaaa tctttaagcc actatagtgt cccaaatcta 160680

ttccagtttg ggcagatgac tggagtattc tcatagcctc ctgtctattc ccttctggat 160740

ttgatactag ttatgaagtt tggagtcaag ggtgaagaag ggaggcaggg atgatataac 160800

cccagcccca ctcctcaact ctgcttttga gttagaagta gggttcaggg cttcagattc 160860

cttggggagg cagtagagag aatatgggct ttataatcag aagatgaggt tcagatgatt 160920

gggttctcac ctttttttata gctgtgttac ctcagtttat tcatttgtaa aatagggata 160980

agaaatatct ttaacctcct aagatcatgt ggaattaagt gatgtaatgt gatgaagcga 161040

ggcacgcaga aggccctgaa aaaattagta gttaccctta aggggactaa atggtctggc 161100

aactcccgag ctcaaagcta gaaaggtcca gtaatgggga agatggggtc tttctgtagg 161160

aactgtagca ggggagcaga tcctgtaggc caccagtctg tggagctgtg tccaagaact 161220

catgtttgca ataagcccac caaatgacaa gttattgtgg ggttcaggcc tctaactcaa 161280

gaagatggtc ttggcccaga tcataccttg cagcctgtgc ctttggtggg atgtgggtgt 161340

tggcagtggc tatgcatatc tccttattac tggctgtgcc aaagccccgc agaaatgatt 161400

gttggacaaa gtcatcttgc actcagggct ggttttccag gcttccttgt tattttcccc 161460

tgagttcttc tgtgttcctc ttgcaacacc aaccccacta ttttcctctt ccctacccta 161520

gttgttggtc caaacatgta atccattctt gcagtgattt attgggtgac accatgactg 161580

gagtttgcat tgaaggactt ctttttctaa ttagaactaa aagtcagttc caggctgggt 161640

gtggtggctc acgcctataa tcccagcact ttgggaggcc gagatgggag gattgcttaa 161700

ggccaggagt ttgagtccag cctggacaac atagtgagat cccatctcta caaaaaatgt 161760

taaccaggag tggtagtgta caactctggt cccagctact tgggagactg aggagggaga 161820

[0098]

attgcttgag cccaggaagt tgaggctaca gtgagctttg atcgtgccac tgctctccag 161880

ctgggtgaca gaggaagatc ctccttcaaa aaataaataa aaactaaaaa aaaagtcagt 161940

tccaggttgt atctttttc acaggggcca gacacagatg agagcaggtt ttgttgtatt 162000

tatccattta aattgagcaa taaaattctc tctttggttt ctacctttct tatttattat 162060

tattatgtta aagggattaa agtggttcat ggtctttctc agtgcaactg cttatgctag 162120

acctcagaat tatgaccttt tcaattattt atatttctgt ctatataaat actggaaaaa 162180

atagtacaaa gtaagcatcg gaatgcctaa ggacctctaa attgtgtgtg tgagcacatg 162240

gggaagatgg ttcttaaggt ttgagttttg gattattgtg gttgtcttaa ataatgttat 162300

ttctatcatt ctttccaatg actgtctcct agcatagttc ccattttaca gactgatggc 162360

agaggcagaa agattctctc acttctttga tactattgag gacttcagcc tttcaccgct 162420

cttctcccct ttgctaaaaa agaaaaaaat caatatgtat gttacagtgc atttttttaa 162480

atatttttta ttatacttta agttctaggg tacgtgtgca caacttgcag gtttgttaca 162540

tatgtataca tgtgccaagt tggtgtgctg cacccattaa ctccttattt acattaagta 162600

tatctcctaa tgctatccct ccacccttcc ccaaccccac aacaggcccc agtgtgtgat 162660

gttccccttc ctgtgtccag gtgttctcat tgttcaattc ccacctgtga gtgagaacat 162720

gcagtgtttg gctttttgtc cttgagatag tttgctgaga atgatggttt ccagcttcat 162780

ccatgtccct acaaaggaca tgaactcatc atttttatg gctgcatagt attccatggt 162840

gtatatatgc cacattttct taatccagtc tatcattgat ggacatttgg gttggttcca 162900

aggctttgct attgtgaata gtgccacaat aaacatatgt gtgcatgtac ctttagagca 162960

gcatgacata taatcctttg ggtatatacc caataatggg atggctgggt gcaatggtat 163020

ttctagttct agatccctga ggaatcacca cactgacttc cacaatggtt gaactagttt 163080

acagtcccac caacagtgta aaagtgttcc tatttctcca catcctttcc agcacctgtt 163140

gtttcctgac tttttaatga tcgccattct aactggtgtg agatggtatc tcattgtggt 163200

tttgatttgc atttctctga tggccagtga tgatgagcat tttttcatgt gtctgttggc 163260

tgcataaatg tctttttttg agaagtatct gttaatatcc tctgcccact ttttgatggg 163320

gttgtttgtt tttttcttgt aaatttgttt gagttctttg tagattctgg gtatttgccc 163380

tttgtcagat gagtagatgg aaaaaatttt ctcccattct gtaggttgcc tgttcactct 163440

gatggtagtt tcttttgctg tgtagaagct ctttagttta attagatccc atttgtcaat 163500

[0099]

tttggctttt gttgccattg cttttggtgt tttagacatg aagtccttgc cggtgcctat 163560
gtcatgaatg gtattgccta ggttttcttc tagggtttta tggttttagg tctaacattt 163620
aagtcttgaa tccatcttga attaattttt ctataaggtg taaggaaggg atccagtttc 163680
agctttctac atatggctaa ccagttttca cagcaccatt tgttaaatag ggaatctttt 163740
cccaatttct tgtttttgtc aggtttgtca aagatcagat ggttgtagat acgcagcatt 163800
atttctgagg gctctgttct gttccattga tctatatctc tgttttggta ccagtatcat 163860
gctgttttgg ttactgtagc cttgtagtat agtttgaagt caggtagcgt gatacctcca 163920
gctttgttct tttggcttag gattgtcttg gcaatgcagg ctctttttg gttccatatg 163980
aactttaaag tagttttctc caattctgtg gagaaagtca ttgatagctt gatggggatg 164040
gcattgaatc tatgaattac cttgggcagt atggccattt tcacgatatt gattcttcct 164100
acccatgagc atggaatgtt cttccatttc tttgtatcct cttttatttc attgagcagt 164160
ggtttgtagt tctccttgaa gaggtccttc acgtcccttg taagttggat tcctaggtat 164220
tttattctct tagaagcagt tgtgaatggg agttcactca tgatttggct tctgtttgtg 164280
tgttattggt gtataagaat gcttgtgatt tttgcacatt gattttgtat cctgagactt 164340
tgctgaagtt gcttatcagc ttaaggagat tttgggctga gacaatgggg ttttctagat 164400
atacaatcat gtcatcggca aacagggaca atttgacttc ctcttttcct aattgaatac 164460
cctttatttc tttctgctgc ctgattgtcc tagccagaac ttccaacact atgttgaata 164520
ggaatggtga gagagggcat ccctgtcttg tgccagtttt caaagggagt gcttccagtt 164580
tttgcctatt cagtatgata ttggctgtgg gtttgtcata aatagctctt attattttga 164640
gatacgtccc atcaatacct aatttattga gagtttttag catgaagggc tgttgaattt 164700
tgtcaaaggc cttttctgca tctattgaga taatcatgtg gtttttgtct ttggttctgt 164760
ttgtatgctc aattacattt attgatttgc atatgtggaa ccagtcttgc atcccaggga 164820
tgaagcccac ttgatcatgg tggataagct ttttgatgtg ctgctggatt cagtttgcca 164880
gtattgtatt gaggtttttt gcatcgatat tcatcaggga tattggtgta aaattctctt 164940
tttttgttgt gtctctgcca ggctttggta tcaggatgat gctggcctca taaaatgagt 165000
tagggaggat tccctctttt tctagtgatt ggaatggttt cagaaggaat ggtaccagct 165060
cctccttgta cctctggtag aattcagctg tgaaatccat ctagtcctgg actttttttg 165120
gctggtaagc tattaattat tgcctcaatt tcagaacctg ttattggtct attaagagat 165180

tcaacttcct cctagtttag tcttgggagg gtgtatgtgt cgaggaattt atccatttct 165240

tctagatttt ctagtttatt tgcatagagg tatttatagt attctctgat ggtagtttgt 165300

atttctgtgg gatcggtggt gatctcccct ttatcatttt ttattgcatc tatttgattt 165360

ttctctcttt tcttctttat tagtcttgcc agcagtctat caattttgtt gatcttttca 165420

aaaaaccagc tcctggattc attgattttt tgaagggttt cccatgtctc tatctccttc 165480

agttcttctc tgatcttggt tatttcttgc cttctgctag cttttgaatg tgtttgctct 165540

tccttctcta gttcttttaa ttgtgatgtt agggtgtcaa ttttagatct ttcctgcttt 165600

ctcttgtggg aatttggtgc tataaatttc cctctacaca ctactttaaa tgtgtcccag 165660

agattctggt atgttgtgtc tttgttctca ttggtttcaa ggaacatctt tatttctgcc 165720

ttcatttcat tatgtaccca gtagtcattc aggagcaggt tgttcagttt ccatgtagta 165780

gagtggtttt gagtgagttt cttaatcctg agttccagtt tgattgcact gtggtctgag 165840

agacagtttg ttataatttc tgttctttta catttgctga ggagtgtttt acttccaact 165900

cagtggtcaa ttttggaata ggtgtggtgt ggtgctgaga agaatgtata ttctgttgat 165960

[0100] ttggggtgga gagttctgta taagtctatt aggtccactt ggtacagagc tgagttcaat 166020

tcctggatat cctttgtgtc ttgttgatct gtctaatgtt gacagtgggg tgttaaagtc 166080

tcccttgatt attgtgtggg agtctaagtc tctttgtagg tctctaagta atcactttat 166140

gaatctggtt gttcctgtat tggtgcatat atatttagga tagttagttc ttcttgttga 166200

actgatccct ttaccattat gtaatggcct tctttgtctc ttttgatctt tgttggttta 166260

aagtctgttt tatcagagac tagcattgca atccctgcct cttttggttt tccatttgct 166320

tggtagatct tcctccatcc ctttgttttg agcctatatg tgtctctgca catgagatgg 166380

gtttcctgaa tacagcacac tgatgggtct tgactcttta tccaatttgc cagtctgtgt 166440

cttttaattg gagcatttag gttaatattt acgtttaagg ttaatattgt tatatgtgaa 166500

tttgatcctg tcattgtgat gttagctggt tcttttgctc gttggttgat gcagtttctt 166560

cctagcctcg atggtcttta caatttggca tgtttttgca gtggctggta ccggttgttc 166620

ctttccatgt ttagtgcttc cttcaggagc tcctgtagtg caggcctggt ggtgacaaaa 166680

tctctcagca tttgcttgtt tttaaagtat tttatttctc cttcacttat gaagcttagt 166740

ttggctggat atgaaattct gggttgaaaa ttcttttctt taagaatgat gaatattggc 166800

ccccactctc ttctggcttg tagagtttct gccaagaaat ccactgttag tctgatggct 166860

[0101]

tccctttgtg ggtaacccga cctttctctc tggctgccct taacattgta tccttcattt 166920
caactttggc gaatctgata attatgtgtc ttggagttgc tcttctcgag gagtatcttt 166980
gtggcgttct ctgtatttcc tgaatgtgaa tgttggcctg tcttgctagg ttgggtaagt 167040
tctcctgggg aatatcctgc agagtgtttt ccaacttggt tccattctcc ctgtcacttt 167100
caggtacacc aatcagatgt agatttggtc ttttcacata gtcccatatt tcttggaggc 167160
tttgttcgtt tctttttact ctttttttct ctaaacttct cttctcgctt catttcattc 167220
atttgatctt caatcactga taccctttt tccagttgat cgaatcagct actgaagctt 167280
gtgcattcgt catatagttc tcgtgccatg gttttcagct ccatcaggtc atttaaggcc 167340
gtctctacat tgattattct agttagccat tcgtctaatc ttttttcaag gtttttaact 167400
tctttgcgat gggttcaaac ttcctccttt agcttggaga aatttggtca tctgaagcct 167460
tctctcaact catcaaagtc attctccgtc caggtttgtt ctgttgctgg tgaggagctg 167520
tgttcctttg gaggagaaga ggggctctga tttttagaat gtttcagttt ttctgctctg 167580
ttttttcccc atctttgtgg ttttatctac ctttggtctt tgatgatggt gacatacaga 167640
tgggattttg gtgtggatgt cctttctgtt tgttagtttt ccttctaaca gtcaggaccc 167700
tcagctgcag gtctgttgga gtttgctgga ggtccactct agaccctgtt tgcctgggtg 167760
tcggcagcag aggctcagaa cagcgaatat tgctgaacag caaatgttgc tgcctactca 167820
ttcttctgga agtttcgtct cagaggggta cctagccatg tgaggtatca gtctgcccct 167880
actggtgggt gtctcccagt taggctactc gggggtcagg gagccacttg aggaggcagt 167940
ctgtccgttc tcagatctcc agctgtgtgc tgggagaacc actactctct tcaaagctgt 168000
cagacaggga catttaagtc tgcagaggtt tctgctgcct tttgttcggc tatgccctgc 168060
ccccagaggt ggagtctaca gaggcatgca ggcctccttg agttgcggta ggctccaccc 168120
agttcgagct tcccagctgc tttgtttacc tactcaagcc tcagcaatgg cgggtgcccc 168180
tcccccagcc tcactgctgc cttgcagttc gatttcagac tgctctgcta gcagtgagcg 168240
atgctccatg ggcgtgggac cctccgagcc aggtgtggga tataatctcc tggtgtgccg 168300
tttgctaaga ccattggaaa agtgcagtat tagggtggga gtgacccaat tttccaggtg 168360
ccatctgtca cagctttgct tggctaggaa agggaatttc ctgacccttt gcacttcccg 168420
ggtgaggcga tgcctctccc tgctttggct cacacttggt gcactgcacc cactgtcctg 168480
tacccactgt ccaacaagcc ccagtgagat gaacccggta cctcagtcgg aaatgcagaa 168540

[0102]

atcactcatc ttctgcgtca ctcacgctgg gagctgtaga ctggagctgt tcctattcgg 168600
ccatcttatg aatcatgcat gttcaactat gagcaactat gtgtattcaa tgggaaatgg 168660
aataccataa aattgtcata tgttgagccc aaaatgatag gatagaattt gatagtctga 168720
ggatggaaag gaccttcaag gccacttta aaaaccccat tcccatatga tgcttgaatt 168780
cttaaccact gtgtgtctag tattttctca tttccagtga tatgtgtgcc tgccaacctt 168840
tccgtctcca agagctttaa ctatcaaaat gtatgtgtgt gtgtttttgt gtgtgcatgt 168900
gtgtgtgagt gtgcgtgtgt gtgtgtgtgt gtttagagag agagagagag acagaaagag 168960
aaggagagac taaaatccaa ttcactgttc tttctgggac ccaaagaaca agtctagtca 169020
ttctccattt ctagtctctt tccctagcaa tcggctagac atgctagaca tagacacatg 169080
tacatcactc ctttgaatta caacattcag tatttgtcta tcacttatat gataaaatac 169140
aaacttagct tttatttta ttttttaga gacagtgttt tactatgtca cccaggctag 169200
agcatcagtg gcacaatcat agcccactgc agcctggaac ccctgggctc aaggaatcct 169260
tccacctctg cctcctgagt agcagagact acagatgtgc accaccagac ccagctaatt 169320
tggtttttta ctatttttg tggagatggt gtattgtctt gtggtgttgc tcaggctgat 169380
cttgagctcc tggcctcaag cactcctccc atctcagcct cccaaaatgc tgggattaca 169440
ggcatgaacc accttaccca gccaaatttc ttaatatgat atacatgctc ctttaaaatc 169500
aagcaccatc tttgctttca acctcattat taaccacttt cccatatatg caacatatgt 169560
ttcagccata ctagtgtcta gtttttccct gaacactcct tggtgctttt gtttatgccc 169620
tttctgccca cctttgcctg gtgaaatcct catcaatctt caaattctat caaatactat 169680
cttccatata aagcattttc taaacccacc tatgtaaaaa gattagtgtt ttcctatttt 169740
gttgatgcct ccattgcagc attttccagt ccaacgtttt ctagaattga ttgtggccag 169800
gctaccagac tgggccaggg cctgtgtctt ttctgtcacc cagaagcaaa ggtctaacaa 169860
tggatatctg ctgaatgaat gaacgaaaat gaatcattaa tatattagta aatacgttaa 169920
ttaaagttcc aggtatgaat actgaaggct gcattcaggc agagctggat ccaaggatat 169980
gctaggttgg tctagcacaa gaatcagagt tttcctctgc aagctatgaa aaatttgggt 170040
ttagcaggta tttgggatga tgaattatac atttaaccag tgttgaatga gcacttgtcc 170100
ttaaggagtt tagagtctgt gaccagggag aatggtgatt ttcttagcta gggcagtttt 170160
tctaaaaagg tagttgcatt gtgtgttttt gaccactgat gataaattca agtctctctt 170220

[0103]

ccttcccaat agcccggaag ctgaagaaac ttggtaatct gaaactacag gaggaaggag 170280

aggcttccag caccaccagc cccactgagg agacaaccca gaagctgaca gtgtcacaca 170340

ttgaaggcta tgaatgtcag cccatctttc tgaatgtcct ggaagccatt gagccaggtg 170400

tagtgtgtgc tggacacgac aacaaccagc ccgactcctt tgcagccttg ctctctagcc 170460

tcaatgaact gggagagaga cagcttgtac acgtggtcaa gtgggccaag gccttgcctg 170520

gtaaggaaaa gggaagtggg agcatgagat aaggggggatc atatttagtg aacgctccta 170580

tggaccagcc accatgtctg gtgcttttct gcccattaac tcaggcagtc ttcatcataa 170640

ccctgtggga gagggattgt tacaagtctc aatttaaaca tacagggatc gaaactcaga 170700

aagcaaagag aaagatagta ttatcgggtg tcttatgtgg cccacattga tgcacagcag 170760

tcatgctttc atattcaact cacaaaaatg gtcagcaaat tttccattaa tcacaaatca 170820

catagacata cccatatatg ccttaggatg ctcttctata tttgcacaca caggctcacc 170880

ccaaagataa tctctagttt gactgacatt ctgtcttcaa tgtcatcttt aggagctata 170940

tcatgggaac tctcataata tggtatggtg gaaagaacat gaggttggga atcagaacac 171000

ttcgggtctg ctcttagctc tgctagtaac ttattgtgtg atcccttccc cttctgggtc 171060

tcaatttctc tatctgtata atgtataaag cgtggtttgt atcaaattga tggtttccag 171120

tttttgaaaa aaggaacgct ttttgcacct taaactacct aaggaatcat aatgagagga 171180

aagattaggt aatagtgaaa gaattaccaa gtgttggtct aacagaagtt ggataacaga 171240

agttcctcag tgatggggaa ctcacttctt tcttatgtca tctgttgttt aaacaagtct 171300

ggttattaaa atattacagc ttaaggaatt cttagagatc ctctatccaa tgattcacaa 171360

actttccttt agcagccaag tgctttattt ctcaaaagaa ttgtacacag atacaagtgg 171420

agctagttta tttaaagcca gagcctgtag cttgggcctc accagttcag cctctttctc 171480

tctatcccag ggaagcccta ggtcactctt gcaaaatctt agggctccaa ggaacacagt 171540

ttgaaaacca gtgaagtata tgccctttaa aggttctcct aatcctgcaa ttatgattca 171600

aagattcttt tgaaataaca acaaccaaac cttctcttgt ggagtcaaag attaacctgc 171660

ctttcaataa taactgccat tcaggtagaa atttatagtg aacagagcaa ttttgtatgt 171720

attacctgaa ttgattctta taggaatcct ataacatgag attctttctc ttattttaca 171780

gaccaaatag ggaagctgtg agaatgatgt gattggccta tagttacata gtcagaaaat 171840

agcaggacca gaacttgagc ccaggttctc tcctgattcc aaattctctc tattccactc 171900

[0104]

cacctgtagg ctgtagcacc actgcagttc tgtagctctg ggctttacag tgaggggcca 171960

aggcttcatt gaaggccact tgggtcatag tatgggcttg ttgcatttga agacatttca 172020

tgttggctgt caagtcttag atttgtattt ccaactcaca gggcctggtc acagccctaa 172080

ccatctctta taccttctca gcttgggaag ctgaggtcga ctagccaata agaacactgg 172140

gaaggaaacc caaggactct gactggatat gctctgtgcc aaaacagagg gttcactcag 172200

agaggaaaaa tataaaaaag aaaaaggaga aggttgcttt aattcttatc acttttttcat 172260

ctggatattt tgatatcatg tgtttgacag agattcaaag tttaatcttc ccaagcagtt 172320

tccaaacact tatctcattt tataggctac agagcttttt catatatatg atcccactta 172380

atctttacaa caattctatg aatcatagag actattattt ccatttcaca tgccaaggct 172440

caaagaggtt aactaacttg ctccatttgg tcacttaaca catggaacca gaacttgacc 172500

tagaccttcg ggtttctaaa ttggttatct tgacaataac ctagtgcaaa acactatagc 172560

agaatttgta tgacttggga tcactggggc tttccttggc ccaaccacca agatggaaag 172620

ccccctcccc ttacattaac aaatctgcaa gccaatatca gttcaccatc tagcttgcca 172680

gactaaatga tttctgaccc caagtctttt aaaagaatag cttcaaaaga aagccaatta 172740

ccacattcac aagaactgtt cttcatatta tctataatta cctacaagta caagtaattt 172800

gctaattcaa tagattgagt tcttgacctg taagatgaac tgtgctaggc ccctaataag 172860

ataaattttg ttttaagttt tctgtgacag taaagatgta tgaaaattgc ctagtagagt 172920

acctggcaca ttaataaatg ataactgtta atttggagtg ggtgagtaga ctgggtgtgc 172980

acagtatatt tagaatcaaa tttatctggt ttggaatcct agctatggac tagttctgtg 173040

accttgagca aatcacatgt cttctctgtg cttctgtgtc ctcatttgta agatgataga 173100

ataatcacta cctttcaaat tgttgtcaac aaaaagatta tgtataaaga gcacctagta 173160

acgtagcctg aaacatagtc aatgctctgt aaatggtggt ttattattat gagacttgaa 173220

tgctaagcca ctgctttcac gaaactcaat tttagctacc acttgccttg cctagaagct 173280

catgcatgga ccccaaggtg aaattgtgtt ctctgaagac ctcggctggc agatgtacta 173340

cagcagcaaa gatttccaaa ctggcctttc tttgagccca ttctcccaga ctagacagga 173400

gactacaagt ttctgctgca catgaaaaaa atatgatgtc aatcggattc tagtgagaaa 173460

acagagtctc aaagaaactg cttctgctcc ctagcgtgtt taatgtgttt cagaacctga 173520

gaatgactcc tctctgtttc tccagaacag cctaacacag tggcaaatgg gtgttgagtg 173580

[0105]

aatgcatact taaggaaatc tgtagggttg cagctactct ttcctcaagt aatcccttga 173640

tagtcatgta ggctacttca gagattgggc attagagaac agagtcaggt attataatca 173700

gattagactc tagggaggtt agccagccat attgctgata tgtgcacagt tactgggttt 173760

gagtgctaag cagctctcat taaggacggt taattaatat tatggccaaa ttaagctttc 173820

ccttttctct cctctttgtt agttcggtgg cattttaggg agaaaaaaat aagcatcagt 173880

atggacaatt tgcttgatac ctgtacaatt taattctcat ccttccatgt gccttcacat 173940

tcacacattc caccagaaga ccaaggttca ccagccaaaa gcttttcttg ctccccactg 174000

cctcctaccc aagatattca gggtcaacct cccaggcctc ttctctaaga gatccttggt 174060

tgctacatgc ttagaccctg cttcttattt cctgctgaga agggtcagtc caaggcattc 174120

tgtgctacag aagggttcca agcaggaact actctgggat ctgaggctcc agccggtctg 174180

tcagcgtgtc attacagtga aggtgggaag cacaggcctg ggagctaaga ctgctaagat 174240

gagggactct agaatccctg atacctggaa ggcctaggat ctaaaagaaa agaacaggga 174300

aatggggcta tatgagtgga cagggaccaa ccaagcagaa caatgtgtct ggataatgta 174360

gacttcagac ctgatcctat ggctgacaaa agctggtgac cttggtagtt cctgagctgt 174420

aaccttcatt agtggagtag aaaaaacact ggagaagaga atcagaacac ctgggttcta 174480

gtattagttc agccacatat aaaccatatg accttgggta agtcagttta tttctctggc 174540

cctcatgttc cttgttggta aaataagtgc cacatcacct aacctctggg attattgtga 174600

gagttaaatt aggtcatcaa caggaaagtg agaagtttga tctaaatttg gggaagcatt 174660

cctaatgagg tatgatgaca aaatttcaga taattctgga tttgttggtg agaagagaga 174720

gtgttggtag ggacgagctc tgaggtgatg cctttataac tttaagcatc caactgtttc 174780

aaaaactcca ggagaacatg gccatgtctg ttctacctgt gtattattgt agacgtagct 174840

tctgggagcc tctgctctct gagcttaagg gaggtaattt ggagatcatt taattctcat 174900

tttacaaaag gaaaaaaaat tgagggtctt taggccattt gtttaggtaa tatttcttaa 174960

gtgcccactc aaatacgtgg actgtactaa gtactaggga ggtaaagata aataagaaga 175020

tatggtccct gtcttcaaga agctccaagt cttgtggggg agacagacat gtatatacat 175080

agacttcaat gctgtgtaat gactgctata attgggtgag gctacacaag gtgcaatgag 175140

aatgtaaaag aagaatcttt aagccttctt cttggatgag ttgggaaagc cttcacagaa 175200

gaggtagcct ttgagtgaag acttgaaaga tgagtagtgt ttaccggatg aaaggcctga 175260

[0106]

gaaggaggaa tgcattctag gcaaaagtaa ctgcctgtgc agagataaca gagatataga 175320

ggcatgtgag agcgcaagtg gcaagagatc agtctaggta ggcaggtcat aaagggccta 175380

ttcatgtata atgatggcag taagatgagg atggcagtag ggtgggaaat tagtagggcc 175440

agggtaccta ttgagtagaa aagaatggag aggaaatgcc aggcagaaag aggatggacg 175500

caagagaggg aacatgaaag tggtgaacag gtggcagtgg ctgtcaagac atctctccat 175560

accctgtaca ctgtatgtaa tatccatctc ccagggttgt tagaagggtc aaaccagatc 175620

gtagctggaa aacagctttg tgaagtgaaa actgctgttt atgtggggga aatgattgtt 175680

aaactgcatc tttggaaagg tgaagtgatc aagagcacag accttggaat ctgactgctt 175740

tgctttgtaa cttggtctgc caattactag ctgtatgatc ttggacaagt tccttaacct 175800

ctctctgact cacttgtact ggttcacaga atggagataa taatagtact taccttactc 175860

attgttgtga atgttaaatg agataatata agtaaagtgc ttagaaaaga gttaaatgta 175920

ccccataaat acatacaact atcatgtacc caaaattatt tttaattttt ttaaaaaaga 175980

gcaatccaat agcaaaagaa aaaaagagtt cactcatata agcagtcaat aagtgttaga 176040

ttatttttct cttacaactg acaatgccct ttttgtctcc atcatcatct catttgagca 176100

gctcagggaa gtagggagga taaggaatat tatcctcacc atatagtttg tgcttttccc 176160

caccaccccct taatggccag cctggatggt ccctggggat ccttagggga tgcccgaata 176220

ccagagcatc tctgcccaac agggactcag acttagctca acccgtcagt acccagactg 176280

accactgcct ctgcctcttc ttctccaggc ttccgcaact tacacgtgga cgaccagatg 176340

gctgtcattc agtactcctg gatggggctc atggtgtttg ccatgggctg gcgatccttc 176400

accaatgtca actccaggat gctctacttc gcccctgatc tggttttcaa tgagtaagtg 176460

ctcctggggc ccagacctca ctaaaataca gcagcttggc cagacctggt tggtggtgat 176520

ggtgatgggg tgacagtgaa gcttagctca tttgatctgc agttgtcgca gcggatgccc 176580

cagccagcca atccagtatg aggcggcttt gccctggctt tcagccaact ggcaggagcc 176640

caggaggatg gtgctgagac caccccttc acacccaaga accaatccta gtcatatttc 176700

tggtctgctt tgcagcttat ctcaaaacca catggaaaga ttcctcccct tcacatataa 176760

aagaggcaga aagactctgg ctttaagggc tggagtttct tgggttcttt tgctaccacc 176820

aaaggctact tctagtcacc atttgctgag caactagttt gtgccaagac tatgctagat 176880

actttctaaa tcctagctca ttgagtcctc atggtgacct gacctcacct ttttatagat 176940

[0107]

aacactattt ttttatggat ggggaaaatc aggctcagca aaataaagtg actcacccaa 177000

agtcacagag ctagtgcctg ttggagacaa gattcaaacg tatgtccctg tcgatctcag 177060

ctcttctgcg tcatggtggt aactgatggg aaggagtacc tctaccgctc tctggctgtg 177120

tgaccttggt actgccattt tccttccctt aaacagcttt aattaatacc tgccctgcca 177180

ccagctccat ataacatcat gaatttggcc agtggctcag attttggaat tacatttttc 177240

tccactaaaa tctcagttct actattttct tagtcagcat ctttgggaaa gacctttaac 177300

ttttccgacc ctcaatttct tcatccatta atgataacag aaccttcata agtaatttct 177360

tatgataact aaatgggaat tgacagatgt ggaatgtctg gcccatagta ggcaagaagg 177420

aaaaaaaaag tccctttctg attcaccctt tccctaatag tgatacattt tttttccccg 177480

agatggggtt ttgctctgcc acccaggctg gagggcagtg gcgcaatgat ctcagcccag 177540

tgcaacctcc acctccctgg ttcaagcaat tctcctgcct cagcttcccg agtagctggg 177600

attatagatg cccgccaccg tgtccatcta atttttgtat ttttggtaga gacgggattt 177660

caccatgtta gccaggctgg tctcaaactc ctgacctcat gatctgcccg cctcagccgg 177720

gcatgataat cttttctatg tctgctgtat gaggtccctc gatggcattg tgaatggagc 177780

tggccagaga aatcttccca aggaccttga gctagtctca ccacagagaa tccttccagt 177840

caggacagga attgaccttc ccccctcttc agccctctaa cccagaagag tcttaaaata 177900

aaatctacag gccaatggtt ccttccagta cagcactgca atgcgaggga gagtgagcgt 177960

ccccagctgc cctctcccaa ccctgccagc ctggtagcca aaagctaaga ataaccacta 178020

ggcttttggc acaaactgct ttgtggtttt cagatctccg caaagttgcc tatgatgcca 178080

tcttctgggg caggccttga aaagcccccc aactgttcat ctcccatcct taaacccctg 178140

ctgcccttaa gcagttgaat caactccatg agcacctgct ctaccttccc cagagccctg 178200

agacctttgg agctttgaaa agtgataatt ggttgttctc taaatcctca tttccttctc 178260

tgcctctaag taagcatgtg gcatcccacc tcggcttcct ggtccagtct tgttcatctt 178320

ataaaaaggc ctccctacgg ggtcagaggc ctagacccat caaacccagg gctcctgaaa 178380

caataggacc cctattcctc ctgtaggaag ccactgtgtt agagctctca gggtgtctac 178440

aaacatctag ataagtgttt ctcaacatgg attctgttga catattggga aaaataattt 178500

tgtcattatg tagaatatgg ttaacatacc tggcaccagc ctactctata ccaaatagga 178560

ttccagtcat tctgacagcc caaactgctc ccacacattt ctgacaccca ctgaagaggc 178620

[0108]

agtactctcc agttgagtgc aactaatccc tgccagcctt cctaaggtgc taatggggag 178680
cctcagaccc aaagagagag agaagaactt gtccaatgta ggtcaaccca tttgctgatc 178740
tcttcaacac caagctctat tatcagccct gttttttttct ttctttctct ctttgtagag 178800
atcacatgtt gtgaggataa tgagcttgaa ccttagctgt gtgaccttgg gcaaattact 178860
gaacttctat gtgccgcaaa ttttatctgg agactgctga agagtattat aatagcacct 178920
ttctatatgt catttattga acacctgcta tgtgtcaggc actgtgctca gtgttttcca 178980
atcttcattt ctcctcttat tttctctctt gcactcccac caaccttgtt ctcttcctaa 179040
attccattcc tgcctcattt ttctaccctc cattctcctc tctcttcctt cctttaactg 179100
tctccctagt atttttcccc ttttcccccc ttcttttccc cttcccccat gaatttcttc 179160
tctttccttt ccccttctct ttcctccatt ccccactttt tctgcccctg aggcctgcag 179220
caatgttaaa ggaatcctca ttccagcatt gtgatttcaa tggtaaaaag attgcagcat 179280
tgtcatcaac agaggtggga aagtacattg gagactggag cagagccaga cctcagggtc 179340
agccaatctt actaaaaaat tctctacagt gaaagagctt ggagcaacac tgttctgctc 179400
aattgatttg tgataccatc taaacacttc ctctttctag ttgggcttca gcctgagttg 179460
aataattcta caccatctgc cctcttctct ctttctccag gacagccaag atctctctga 179520
gataggatgc tgagcttcca cccagacaat accaggcctg ctcatcctat ggagtaggct 179580
agtggcttgg aaaccaaaat gtcaaaccat agcctttagg ctccatctgg gaggtctttg 179640
tcctcaccac ttaagtgggt gtcaaatttc cttccctttc tgcacacgct gcacaatcaa 179700
tttctgtctt acacacacac acacacacac acacacacac gatttttgaa gtgctgaaaa 179760
ctggaaggcc tactagcatg aggatgctgt gtcttctctt agaggtatgc catggtcagc 179820
catggaaccg agaggttgct cttccttgaa aagctggcca agcattggcc acttccccat 179880
ataatttata ggtgataatg tggtgatctg ttcagaagtg actataataa atgcaactca 179940
catatgtcta cagtttccaa actgtggtaa ggagcagcca gcatatgagg gaatgggctc 180000
cccttcagca ggggacattt aaactagaca ttcaaaaaca ctccctggca gatttaacat 180060
tggaactcgt tttgaaagaa caatgtggaa tctccttcac tgggagtttt tgaataagta 180120
tgaaatttct agtattccag gccagaggca aaggggtcaa caggatgacc aaacacttcg 180180
ggtcatttgc aaatcttgat gtcctgatgt taagagctga ctactggggc ttctcctaaa 180240
aatccttcat gttgagctgc ctggaaggca ggttctcatt ctggctgtag ctgagatgtt 180300

[0109]

agaactgtag tcagggagac catgtgcctc ccccattgtg ttcatttggt taggctttcc 180360
tgtccctgac tcagaaaaca gaaggggcac agagacctgg aaattccatg tgctaaccca 180420
tatcctggcc agagaagatg agtagttatc agggtgtcag gattttggaa aacagagaga 180480
gaaaaaaaac aaacaaacag acaaacaaac aaaaaaacct tttcctggtc cctggagcac 180540
cagcaggaga aacagcaagc tcttcttgga aaacctggcg agggatggca atcagagaca 180600
ttccctctgg gcttattgta aacttcccct cattcctttt tcctctgtgt atctccttcc 180660
caggtaccgc atgcacaagt cccggatgta cagccagtgt gtccgaatga ggcacctctc 180720
tcaagagttt ggatggctcc aaatcacccc ccaggaattc ctgtgcatga aagcactgct 180780
actcttcagc attagtaagt gcctagaagt gcagggaatg ccccctgagg gcacagagat 180840
tcagagagga ccacttttgc cattaaaaca ttattaggga aaagccagct cctggacatt 180900
tcccttcttc attccccctc cccatcccca ctctactctc tctcagcatc attttcctaa 180960
caagaaacaa tttcatgact agaagccaat ttatttgcta gaagtcaacc tccatcagat 181020
tccccaccta tccccagtct gtctttggga caaggccttt ttgactggtt acagcaggtc 181080
tctgaatttt tccatagctt ctgctataga aacagacatg ggccaccttg tattctttgc 181140
agggcagtag agcaggaggc atttcctcct ggaaagattt cctcttctgc caacaggagg 181200
agatctatgt aagcaactca gataggattt gtatggcagc caaggaactt ttctttaata 181260
tcttttctaa gagccctctc ttagccccta cggagggaga agggcaaaat ttgatattca 181320
aagctatgtg ttttggttat ctaaatcagg gttttactgt gaatgacata aaagcttagg 181380
tcctaaaaaa tgagtatctg agaagagtag aaaaagaaaa ggttcaggaa atttgattta 181440
cttgactcct ttcagatcgg atccagctat cctttcccct gagatctccc tgacagactg 181500
aaggccccaa gcacacagac ttcaactaac aggaagccaa gtagatggtt ccctgtgggg 181560
gtgggggtca agtctgtggt cagaaaactt ggtgctttgt ctaatgctcc ttcgtgggca 181620
tgcttccccc ccccattctg tcttcatccc acatcagttc cagtggatgg gctgaaaaat 181680
caaaaattct ttgatgaact tcgaatgaac tacatcaagg aactcgatcg tatcattgca 181740
tgcaaaagaa aaaatcccac atcctgctca agacgcttct accagctcac caagctcctg 181800
gactccgtgc agcctgtaag caaacgatgg agggtgcttt atcagggaga acagcctgat 181860
agagccaatg ataatatgct tctctagagt ctggcaccac ctgttgggag gtgcttccat 181920
tcccctctgg ctttgagtgt ggtccaggaa gaaaatgtgg tgaagaaaag aacacgggtc 181980

[0110]

acagtgtccc agctggatat tgtgaaaggg gtggaggagt tgagaacaga gcagttggga 182040

ctcagggaag ggacttgcag cagatgaatt ctctaggcag acaaaacaga cctggatgtt 182100

tttcccctct tctttgagtc atgttcatgt gagtttgtct gtctgtgtgt gtgtgtgtgt 182160

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtcagaga gagagagaga gagagagaga tggagtgcgg 182220

aggcttgggt gagagcacaa gctggagaag tcttgagtca gagagcttac aatggtataa 182280

gacatctctt gggagccctc agtgactcca tggagaccat ttctttctct ctctctcgct 182340

gtctctctct aacacacaca cacacacaca cgacctcatg ggggaggacc aaggaagtac 182400

ggggaagggg gaggaaacaa aaggctgaaa gaccaaaaat cagaggttgg ggaagaggct 182460

agcagaggcc acctccttgt caaccctgtt tttctccctc ttattgttcc ctacagattg 182520

cgagagagct gcatcagttc acttttgacc tgctaatcaa gtcacacatg gtgagcgtgg 182580

actttccgga aatgatggca gagatcatct ctgtgcaagt gcccaagatc ctttctggga 182640

aagtcaagcc catctatttc cacacccagt gaagcattgg aaaccctatt tccccacccc 182700

agctcatgcc ccctttcaga tgtcttctgc ctgttataac tctgcactac tcctctgcag 182760

tgccttgggg aatttcctct attgatgtac agtctgtcat gaacatgttc ctgaattcta 182820

tttgctgggc ttttttttte tctttctctc ctttcttttt cttcttccct ccctatctaa 182880

ccctcccatg gcaccttcag actttgcttc ccattgtggc tcctatctgt gttttgaatg 182940

gtgttgtatg cctttaaatc tgtgatgatc ctcatatggc ccagtgtcaa gttgtgcttg 183000

tttacagcac tactctgtgc cagccacaca aacgtttact tatcttatgc cacgggaagt 183060

ttagagagct aagattatct ggggaaatca aaacaaaaac aagcaaacaa aaaaaaaaag 183120

caaaaacaaa acaaaaaata agccaaaaaa ccttgctagt gtttttttcct caaaaataaa 183180

taaataaata aataaatacg tacatacata cacacataca tacaaacata tagaaatccc 183240

caaagaggcc aatagtgacg agaaggtgaa aattgcaggc ccatggggag ttactgattt 183300

tttcatctcc tccctccacg ggagacttta ttttctgcca atggctattg ccattagagg 183360

gcagagtgac cccagagctg agttgggcag gggggtggac agagaggaga ggacaaggag 183420

ggcaatggag catcagtacc tgcccacagc cttggtccct gggggctaga ctgctcaact 183480

gtggagcaat tcattatact gaaaatgtgc ttgttgttga aaatttgtct gcatgttaat 183540

gcctcacccc caaacccttt tctctctcac tctctgcctc caacttcaga ttgactttca 183600

atagtttttc taagaccttt gaactgaatg ttctcttcag ccaaaacttg gcgacttcca 183660

cagaaaagtc tgaccactga gaagaaggag agcagagatt taacccttg taaggcccca 183720

tttggatcca ggtctgcttt ctcatgtgtg agtcagggag gagctggagc cagaggagaa 183780

gaaaatgata gcttggctgt tctcctgctt aggacactga ctgaatagtt aaactctcac 183840

tgccactacc ttttccccac ctttaaaaga cctgaatgaa gttttctgcc aaactccgtg 183900

aagccacaag caccttatgt cctcccttca gtgttttgtg ggcctgaatt tcatcacact 183960

gcatttcagc catggtcatc aagcctgttt gcttcttttg ggcatgttca cagattctct 184020

gttaagagcc cccaccacca agaaggttag caggccaaca gctctgacat ctatctgtag 184080

atgccagtag tcacaaagat ttcttaccaa ctctcagatc gctggagccc ttagacaaac 184140

tggaaagaag gcatcaaagg gatcaggcaa gctgggcgtc ttgcccttgt cccccagaga 184200

tgataccctc ccagcaagtg gagaagttct cacttccttc tttagagcag ctaaaggggc 184260

tacccagatc agggttgaag agaaaactca attaccaggg tgggaagaat gaaggcacta 184320

gaaccagaaa ccctgcaaat gctcttcttg tcacccagca tatccacctg cagaagtcat 184380

gagaagagag aaggaacaaa gaggagactc tgactactga attaaaatct tcagcggcaa 184440

agcctaaagc cagatggaca ccatctggtg agtttactca tcatcctcct ctgctgctga 184500

[0111]

ttctgggctc tgacattgcc catactcact cagattcccc acctttgttg ctgcctctta 184560

gtcagaggga ggccaaacca ttgagacttt ctacagaacc atggcttctt tcggaaaggt 184620

ctggttggtg tggctccaat actttgccac ccatgaactc agggtgtgcc ctgggacact 184680

ggttttatat agtcttttgg cacacctgtg ttctgttgac ttcgttcttc aagcccaagt 184740

gcaagggaaa atgtccacct actttctcat cttggcctct gcctccttac ttagctctta 184800

atctcatctg ttgaactcaa gaaatcaagg gccagtcatc aagctgccca ttttaattga 184860

ttcactctgt ttgttgagag gatagtttct gagtgacatg atatgatcca caagggtttc 184920

cttccctgat ttctgcattg atattaatag ccaaacgaac ttcaaaacag ctttaaataa 184980

caagggagag gggaacctaa gatgagtaat atgccaatcc aagactgctg gagaaaacta 185040

aagctgacag gttccctttt tggggtggga tagacatgtt ctggttttct ttattattac 185100

acaatctggc tcatgtacag gatcactttt agctgtttta aacagaaaaa aatatccacc 185160

actcttttca gttacactag gttacatttt aataggtcct ttacatctgt tttggaatga 185220

ttttcatctt ttgtgataca cagattgaat tatatcattt tcatatctct ccttgtaaat 185280

actagaagct ctcctttaca tttctctatc aaatttttca tctttatggg tttcccaatt 185340

gtgactcttg tcttcatgaa tatatgtttt tcatttgcaa aagccaaaaa tcagtgaaac 185400

agcagtgtaa ttaaaagcaa caactggatt actccaaatt tccaaatgac aaaactaggg 185460

aaaaatagcc tacacaagcc tttaggccta ctctttctgt gcttgggttt gagtgaacaa 185520

aggagatttt agcttggctc tgttctccca tggatgaaag gaggaggatt ttttttttct 185580

tttggccatt gatgttctag ccaatgtaat tgacagaagt ctcattttgc atgcgctctg 185640

ctctacaaac agagttggta tggttggtat actgtactca cctgtgaggg actggccact 185700

cagacccact tagctggtga gctagaagat gaggatcact cactggaaaa gtcacaagga 185760

ccatctccaa acaagttggc agtgctcgat gtggacgaag agtgaggaag agaaaaagaa 185820

ggagcaccag ggagaaggct ccgtctgtgc tgggcagcag acagctgcca ggatcacgaa 185880

ctctgtagtc aaagaaaaga gtcgtgtggc agtttcagct ctcgttcatt gggcagctcg 185940

cctaggccca gcctctgagc tgacatggga gttgttggat tctttgtttc atagcttttt 186000

ctatgccata ggcaatattg ttgttcttgg aaagtttatt atttttttaa ctcccttact 186060

ctgagaaagg gatattttga aggactgtca tatatctttg aaaaaagaaa atctgtaata 186120

catatatttt tatgtatgtt cactggcact aaaaaatata gagagcttca ttctgtcctt 186180

[0112]

tgggtagttg ctgaggtaat tgtccaggtt gaaaaataat gtgctgatgc tagagtccct 186240

ctctgtccat actctacttc taaatacata taggcataca tagcaagttt tatttgactt 186300

gtactttaag agaaaatatg tccaccatcc acatgatgca caaatgagct aacattgagc 186360

ttcaagtagc ttctaagtgt ttgtttcatt aggcacagca cagatgtggc ctttcccccc 186420

ttctctccct tgatatctgg cagggcataa aggcccaggc cacttcctct gccccttccc 186480

agccctgcac caaagctgca tttcaggaga ctctctccag acagcccagt aactacccga 186540

gcatggcccc tgcatagccc tggaaaaata agaggctgac tgtctacgaa ttatcttgtg 186600

ccagttgccc aggtgagagg gcactgggcc aagggagtgg ttttcatgtt tgacccacta 186660

caaggggtca tgggaatcag gaatgccaaa gcaccagatc aaatccaaaa cttaaagtca 186720

aaataagcca ttcagcatgt tcagtttctt ggaaaaggaa gtttctaccc ctgatgcctt 186780

tgtaggcaga tctgttctca ccattaatct ttttgaaaat cttttaaagc agtttttaaa 186840

aagagagatg aaagcatcac attatataac caaagattac attgtacctg ctaagatacc 186900

aaaattcata agggcagggg gggagcaagc attagtgcct ctttgataag ctgtccaaag 186960

acagactaaa ggactctgct ggtgactgac ttataagagc tttgtgggtt ttttttccc 187020

[0113]

taataatata catgtttaga agaattgaaa ataatttcgg gaaaatggga ttatgggtcc 187080

ttcactaagt gattttataa gcagaactgg ctttcctttt ctctagtagt tgctgagcaa 187140

attgttgaag ctccatcatt gcatggttgg aaatggagct gttcttagcc actgtgtttg 187200

ctagtgccca tgttagctta tctgaagatg tgaaaccctt gctgataagg gagcatttaa 187260

agtactagat tttgcactag agggacagca ggcagaaatc cttatttctg cccactttgg 187320

atggcacaaa aagttatctg cagttgaagg cagaaagttg aaatacattg taaatgaata 187380

tttgtatcca tgtttcaaaa ttgaaatata tatatatata tatatatata tatatatata 187440

tatatagtgt gtgtgtgtgt tctgatagct ttaactttct ctgcatcttt atatttggtt 187500

ccagatcaca cctgatgcca tgtacttgtg agagaggatg cagttttgtt ttggaagctc 187560

tctcagaaca aacaagacac ctggattgat cagttaacta aaagttttct cccctattgg 187620

gtttgaccca caggtcctgt gaaggagcag agggataaaa agagtagagg acatgataca 187680

ttgtacttta ctagttcaag acagatgaat gtggaaagca taaaaactca atggaactga 187740

ctgagattta ccacagggaa ggcccaaact tggggccaaa agcctaccca agtgattgac 187800

cagtggcccc ctaatgggac ctgagctgtt ggaagaagag aactgttcct tggtcttcac 187860

catccttgtg agagaagggc agtttcctgc attggaacct ggagcaagcg ctctatcttt 187920

cacacaaatt ccctcacctg agattgaggt gctcttgtta ctgggtgtct gtgtgctgta 187980

attctggttt tggatatgtt ctgtaaagat tttgacaaat gaaaatgtgt ttttctctgt 188040

taaaacttgt cagagtacta gaagttgtat ctctgtaggt gcaggtccat ttctgcccac 188100

aggtagggtg tttttctttg attaagagat tgacacttct gttgcctagg acctcccaac 188160

tcaaccattt ctaggtgaag gcagaaaaat ccacattagt tactcctctt cagacatttc 188220

agctgagata acaaatcttt tggaattttt tcacccatag aaagagtggt agatatttga 188280

atttagcagg tggagtttca tagtaaaaac agcttttgac tcagctttga tttatcctca 188340

tttgatttgg ccagaaagta ggtaatatgc attgattggc ttctgattcc aattcagtat 188400

agcaaggtgc taggtttttt cctttcccca cctgtctctt agcctgggga attaaatgag 188460

aagccttaga atgggtggcc cttgtgacct gaaacacttc ccacataagc tacttaacaa 188520

gattgtcatg gagctgcaga ttccattgcc caccaaagac tagaacacac acatatccat 188580

acaccaaagg aaagacaatt ctgaaatgct gtttctctgg tggttccctc tctggctgct 188640

gcctcacagt atgggaacct gtactctgca gaggtgacag gccagatttg cattatctca 188700

[0114]

caaccttagc ccttggtgct aactgtccta cagtgaagtg cctgggggt tgtcctatcc 188760

cataagccac ttggatgctg acagcagcca ccatcagaat gacccacgca aaaaaaagaa 188820

aaaaaaaatt aaaaagtccc ctcacaaccc agtgacacct ttctgctttc ctctagactg 188880

gaacattgat tagggagtgc ctcagacatg acattcttgt gctgtccttg gaattaatct 188940

ggcagcagga gggagcagac tatgtaaaca gagataaaaa ttaattttca atattgaagg 189000

aaaaaagaaa taagaagaga gagagaaaga aagcatcaca caaagatttt cttaaaagaa 189060

acaattttgc ttgaaatctc tttagatggg gctcatttct cacggtggca cttggcctcc 189120

actgggcagc aggaccagct ccaagcgcta gtgttctgtt ctctttttgt aatcttggaa 189180

tcttttgttg ctctaaatac aattaaaaat ggcagaaact tgtttgttgg actacatgtg 189240

tgactttggg tctgtctctg cctctgcttt cagaaatgtc atccattgtg taaaatattg 189300

gcttactggt ctgccagcta aaacttggcc acatcccctg ttatggctgc aggatcgagt 189360

tattgttaac aaagagaccc aagaaaagct gctaatgtcc tcttatcatt gttgttaatt 189420

tgttaaaaca taaagaaatc taaaatttca gatgaatgtc atcagagttc ttttaattag 189480

ctctttttat tggctgtttt tattgaagtc aagagttggt atcatgcccg gttgcgtttt 189540

atgctatttt gattttcata tatttttaaa agtctttgca caagggttac aaatttgccc 189600

tgtggtggcc ttagcataag ctgacctggg accaccaaaa taacaaggaa tttgggctag 189660

aaagcacaga tggacactgg tgacccatca caacttctct tgaaaaaccc caaacttgtc 189720

agctggggaa aagccacaca aagcccagct gcccaccttc acatccttat ccttgtagga 189780

gcataaaatg gtgtcatcac tgcccagttc taaccaagct tcagttaaag aatgggtacc 189840

ttcacatctt cactattttt caggggcctt accgtccttg accacccaag taaaatctaa 189900

atcagccttc ttttgggttc ttcagttcaa gcaaggcctc ttcttgtggc ctctcagtat 189960

taatatttat gaggttgcag attgaatttt tgggcctgag atacaagcca tcaatgaggt 190020

gtgacaaagc atgtcaatga ataataagaa aattatctat tcttccatat cctcccctgt 190080

aataagggtt gtcagaatgc cttctttctg ggctgggttg aggattcagt gagaacatat 190140

gtgacacagc tggtgggcta ttaagctctg gctttgctcc ctgttaaaat gccagaaccc 190200

ttgagaggga tcccacattg agccatgttt atcactgacc accttagaat ggatggattt 190260

ctcagatttt tcctgagatc aatgcttgat ggagaggaga ggagaacaat agattcttgg 190320

gatgtgtgtt atgcatgtgt ttaagtaaga gacagagagt atgtttattt gcaggttgtg 190380

tgtgtaaagt cagagcctgc ctccagagga tcttctctaa ccaccattgc ttaggtcctg 190440

ttcgtttgca tctacagcga atgaccttac agccatctga cttggcttca ctcaccactc 190500

agctcctgcc taaacagacg aggtggttag catccaccat aagttttcca aggagtagca 190560

aagcacaaag gacacctatt gggttgaaaa gagcctagag gcatgagtcc tgtgtgtgac 190620

ttgttcatag tcatgcagct agtgtatagc taggattctc ccctgctgat ttactatgtg 190680

acactaggca gcaatctgcc cttgctggac ctcggttttc taatctgtaa aatgtgtgga 190740

gtaaaactac atgagatggg aagtcccttc tagtgcagat gccatggtta ttgaaaactg 190800

cagcaacatc tttcttaatc gtaaggggaa agaaaaagac catttactac tcctagaaca 190860

gttttggagc tagaatattc acatttgcac tcaataatta tttacaaaac aactagtgtg 190920

gagagggtca aaacaacagc tgagtcctgt gtaatagata ttgtcaaccc cttgatggat 190980

gaggaagggg ctcaaaggga a 191001

〈210〉 2
〈211〉 6489
〈212〉 DNA
〈213〉 智人

[0115]

〈400〉 2

aggtaccttt ggggctggct ttctcaagga agcccagctc cctgtgattg agaatgaagt 60

gtgcaatcgc tatgactggg attgggacac actttctggg cactgctggc cagtcccaaa 120

atggaacata aggaagtggt tcttctactt cttttatttc tgaaatcagc agcacctgag 180

caaagccatg tggtccagga ttgctaccat ggtgatggac agagttatcg aggcacgtac 240

tccaccactg tcacaggaag gacctgccaa gcttggtcat ctatgacacc acatcaacat 300

aataggacca cagaaaacta cccaaatgct ggcttgatca tgaactactg caggaatcca 360

gatgctgtgg cagctcctta ttgttatacg agggatcccg gtgtcaggtg ggagtactgc 420

aacctgacgc aatgctcaga cgcagaaggg actgccgtcg cgcctccgac tgttaccccg 480

gttccaagcc tagaggctcc ttccgaacaa gcaccgactg agcaaaggcc tggggtgcag 540

gagtgctacc atggtaatgg acagagttat cgaggcacat actccaccac tgtcacagga 600

agaacctgcc aagcttggtc atctatgaca ccacactcgc atagtcggac cccagaatac 660

tacccaaatg ctggcttgat catgaactac tgcaggaatc cagatgctgt ggcagctcct 720

tattgttata cgagggatcc cggtgtcagg tgggagtact gcaacctgac gcaatgctca 780

[0116]

gacgcagaag ggactgccgt cgcgcctccg actgttaccc cggttccaag cctagaggct 840

ccttccgaac aagcaccgac tgagcaaagg cctggggtgc aggagtgcta ccatggtaat 900

ggacagagtt atcgaggcac atactccacc actgtcacag gaagaacctg ccaagcttgg 960

tcatctatga caccacactc gcatagtcgg accccagaat actacccaaa tgctggcttg 1020

atcatgaact actgcaggaa tccagatgct gtggcagctc cttattgtta tacgagggat 1080

cccggtgtca ggtgggagta ctgcaacctg acgcaatgct cagacgcaga agggactgcc 1140

gtcgcgcctc cgactgttac cccggttcca agcctagagg ctccttccga acaagcaccg 1200

actgagcaga ggcctggggt gcaggagtgc taccacggta atggacagag ttatcgaggc 1260

acatactcca ccactgtcac tggaagaacc tgccaagctt ggtcatctat gacaccacac 1320

tcgcatagtc ggaccccaga atactaccca aatgctggct tgatcatgaa ctactgcagg 1380

aatccagatg ctgtggcagc tccttattgt tatacgaggg atcccggtgt caggtgggag 1440

tactgcaacc tgacgcaatg ctcagacgca gaagggactg ccgtcgcgcc tccgactgtt 1500

accccggttc caagcctaga ggctccttcc gaacaagcac cgactgagca aaggcctggg 1560

gtgcaggagt gctaccatgg taatggacag agttatcgag gcacatactc caccactgtc 1620

acaggaagaa cctgccaagc ttggtcatct atgacaccac actcgcatag tcggacccca 1680

gaatactacc caaatgctgg cttgatcatg aactactgca ggaatccaga tgctgtggca 1740

gctccttatt gttatacgag ggatcccggt gtcaggtggg agtactgcaa cctgacgcaa 1800

tgctcagacg cagaagggac tgccgtcgcg cctccgactg ttaccccggt tccaagccta 1860

gaggctcctt ccgaacaagc accgactgag caaaggcctg gggtgcagga gtgctaccat 1920

ggtaatggac agagttatcg aggcacatac tccaccactg tcacaggaag aacctgccaa 1980

gcttggtcat ctatgacacc acactcgcat agtcggaccc cagaatacta cccaaatgct 2040

ggcttgatca tgaactactg caggaatcca gatgctgtgg cagctcctta ttgttatacg 2100

agggatcccg gtgtcaggtg ggagtactgc aacctgacgc aatgctcaga cgcagaaggg 2160

actgccgtcg cgcctccgac tgttaccccg gttccaagcc tagaggctcc ttccgaacaa 2220

gcaccgactg agcaaaggcc tggggtgcag gagtgctacc atggtaatgg acagagttat 2280

cgaggcacat actccaccac tgtcacagga agaacctgcc aagcttggtc atctatgaca 2340

ccacactcgc atagtcggac cccagaatac tacccaaatg ctggcttgat catgaactac 2400

tgcaggaatc cagatgctgt ggcagctcct tattgttata cgagggatcc cggtgtcagg 2460

[0117]

tgggagtact gcaacctgac gcaatgctca gacgcagaag ggactgccgt cgcgcctccg 2520

actgttaccc cggttccaag cctagaggct ccttccgaac aagcaccgac tgagcagagg 2580

cctggggtgc aggagtgcta ccacggtaat ggacagagtt atcgaggcac atactccacc 2640

actgtcactg gaagaacctg ccaagcttgg tcatctatga caccacactc gcatagtcgg 2700

accccagaat actacccaaa tgctggcttg atcatgaact actgcaggaa tccagatcct 2760

gtggcagccc cttattgtta tacgagggat cccagtgtca ggtgggagta ctgcaacctg 2820

acacaatgct cagacgcaga agggactgcc gtcgcgcctc caactattac cccgattcca 2880

agcctagagg ctccttctga acaagcacca actgagcaaa ggcctggggt gcaggagtgc 2940

taccacggaa atggacagag ttatcaaggc acatacttca ttactgtcac aggaagaacc 3000

tgccaagctt ggtcatctat gacaccacac tcgcatagtc ggaccccagc atactaccca 3060

aatgctggct tgatcaagaa ctactgccga aatccagatc ctgtggcagc cccttggtgt 3120

tatacaacag atcccagtgt caggtgggag tactgcaacc tgacacgatg ctcagatgca 3180

gaatggactg ccttcgtccc tccgaatgtt attctggctc caagcctaga ggctttttt 3240

gaacaagcac tgactgagga aacccccggg gtacaggact gctactacca ttatggacag 3300

agttaccgag gcacatactc caccactgtc acaggaagaa cttgccaagc ttggtcatct 3360

atgacaccac accagcatag tcggacccca gaaaactacc caaatgctgg cctgaccagg 3420

aactactgca ggaatccaga tgctgagatt cgcccttggt gttacaccat ggatcccagt 3480

gtcaggtggg agtactgcaa cctgacacaa tgcctggtga cagaatcaag tgtccttgca 3540

actctcacgg tggtcccaga tccaagcaca gaggcttctt ctgaagaagc accaacggag 3600

caaagccccg gggtccagga ttgctaccat ggtgatggac agagttatcg aggctcattc 3660

tctaccactg tcacaggaag gacatgtcag tcttggtcct ctatgacacc acactggcat 3720

cagaggacaa cagaatatta tccaaatggt ggcctgacca ggaactactg caggaatcca 3780

gatgctgaga ttagtccttg gtgttatacc atggatccca atgtcagatg ggagtactgc 3840

aacctgacac aatgtccagt gacagaatca agtgtccttg cgacgtccac ggctgtttct 3900

gaacaagcac caacggagca aagccccaca gtccaggact gctaccatgg tgatggacag 3960

agttatcgag gctcattctc caccactgtt acaggaagga catgtcagtc ttggtcctct 4020

atgacaccac actggcatca gagaaccaca gaatactacc caaatggtgg cctgaccagg 4080

aactactgca ggaatccaga tgctgagatt cgcccttggt gttataccat ggatcccagt 4140

[0118]

gtcagatggg agtactgcaa cctgacgcaa tgtccagtga tggaatcaac tctcctcaca 4200

actcccacgg tggtcccagt tccaagcaca gagcttcctt ctgaagaagc accaactgaa 4260

aacagcactg gggtccagga ctgctaccga ggtgatggac agagttatcg aggcacactc 4320

tccaccacta tcacaggaag aacatgtcag tcttggtcgt ctatgacacc acattggcat 4380

cggaggatcc cattatacta tccaaatgct ggcctgacca ggaactactg caggaatcca 4440

gatgctgaga ttcgcccttg gtgttacacc atggatccca gtgtcaggtg ggagtactgc 4500

aacctgacac gatgtccagt gacagaatcg agtgtcctca caactcccac agtggccccg 4560

gttccaagca cagaggctcc ttctgaacaa gcaccacctg agaaaagccc tgtggtccag 4620

gattgctacc atggtgatgg acggagttat cgaggcatat cctccaccac tgtcacagga 4680

aggacctgtc aatcttggtc atctatgata ccacactggc atcagaggac cccagaaaac 4740

tacccaaatg ctggcctgac cgagaactac tgcaggaatc cagattctgg gaaacaaccc 4800

tggtgttaca caaccgatcc gtgtgtgagg tgggagtact gcaatctgac acaatgctca 4860

gaaacagaat caggtgtcct agagactccc actgttgttc cagttccaag catggaggct 4920

cattctgaag cagcaccaac tgagcaaacc cctgtggtcc ggcagtgcta ccatggtaat 4980

ggccagagtt atcgaggcac attctccacc actgtcacag gaaggacatg tcaatcttgg 5040

tcatccatga caccacaccg gcatcagagg accccagaaa actacccaaa tgatggcctg 5100

acaatgaact actgcaggaa tccagatgcc gatacaggcc cttggtgttt taccatggac 5160

cccagcatca ggtgggagta ctgcaacctg acgcgatgct cagacacaga agggactgtg 5220

gtcgctcctc cgactgtcat ccaggttcca agcctagggc ctccttctga acaagactgt 5280

atgtttggga atgggaaagg ataccggggc aagaaggcaa ccactgttac tgggacgcca 5340

tgccaggaat gggctgccca ggagccccat agacacagca cgttcattcc agggacaaat 5400

aaatgggcag gtctggaaaa aaattactgc cgtaaccctg atggtgacat caatggtccc 5460

tggtgctaca caatgaatcc aagaaaactt tttgactact gtgatatccc tctctgtgca 5520

tcctcttcat ttgattgtgg gaagcctcaa gtggagccga agaaatgtcc tggaagcatt 5580

gtaggggggt gtgtggccca cccacattcc tggccctggc aagtcagtct cagaacaagg 5640

tttggaaagc acttctgtgg aggcacctta atatccccag agtgggtgct gactgctgct 5700

cactgcttga agaagtcctc aaggccttca tcctacaagg tcatcctggg tgcacaccaa 5760

gaagtgaacc tcgaatctca tgttcaggaa atagaagtgt ctaggctgtt cttggagccc 5820

acacaagcag atattgcctt gctaaagcta agcaggcctg ccgtcatcac tgacaaagta 5880

atgccagctt gtctgccatc cccagactac atggtcaccg ccaggactga atgttacatc 5940

actggctggg gagaaaccca aggtaccttt gggactggcc ttctcaagga agcccagctc 6000

cttgttattg agaatgaagt gtgcaatcac tataagtata tttgtgctga gcatttggcc 6060

agaggcactg acagttgcca gggtgacagt ggagggcctc tggtttgctt cgagaaggac 6120

aaatacattt tacaaggagt cacttcttgg ggtcttggct gtgcacgccc caataagcct 6180

ggtgtctatg ctcgtgtttc aaggtttgtt acttggattg agggaatgat gagaaataat 6240

taattggacg ggagacagag tgaagcatca acctacttag aagctgaaac gtgggtaagg 6300

atttagcatg ctggaaataa tagacagcaa tcaaacgaag acactgttcc cagctaccag 6360

ctatgccaaa ccttggcatt tttggtattt ttgtgtataa gcttttaagg tctgactgac 6420

aaattctgta ttaaggtgtc atagctatga catttgttaa aaataaactc tgcacttatt 6480

ttgatttga 6489

[0119]

<210> 3
<211> 14121
<212> DNA
<213> 智人

<400> 3
attcccaccg ggacctgcgg ggctgagtgc ccttctcggt tgctgccgct gaggagcccg 60

cccagccagc cagggccgcg aggccgaggc caggccgcag cccaggagcc gccccaccgc 120

agctggcgat ggacccgccg aggcccgcgc tgctggcgct gctggcgctg cctgcgctgc 180

tgctgctgct gctggcgggc gccagggccg aagaggaaat gctggaaaat gtcagcctgg 240

tctgtccaaa agatgcgacc cgattcaagc acctccggaa gtacacatac aactatgagg 300

ctgagagttc cagtggagtc cctgggactg ctgattcaag aagtgccacc aggatcaact 360

gcaaggttga gctggaggtt ccccagctct gcagcttcat cctgaagacc agccagtgca 420

ccctgaaaga ggtgtatggc ttcaaccctg agggcaaagc cttgctgaag aaaaccaaga 480

actctgagga gtttgctgca gccatgtcca ggtatgagct caagctggcc attccagaag 540

ggaagcaggt tttcctttac ccggagaaag atgaacctac ttacatcctg aacatcaaga 600

ggggcatcat ttctgccctc ctggttcccc cagagacaga agaagccaag caagtgttgt 660

ttctggatac cgtgtatgga aactgctcca ctcactttac cgtcaagacg aggaagggca 720

atgtggcaac agaaatatcc actgaaagag acctggggca gtgtgatcgc ttcaagccca 780

[0120]

tccgcacagg catcagccca cttgctctca tcaaaggcat gacccgcccc ttgtcaactc 840

tgatcagcag cagccagtcc tgtcagtaca cactggacgc taagaggaag catgtggcag 900

aagccatctg caaggagcaa cacctcttcc tgcctttctc ctacaacaat aagtatggga 960

tggtagcaca agtgacacag actttgaaac ttgaagacac accaaagatc aacagccgct 1020

tctttggtga aggtactaag aagatgggcc tcgcatttga gagcaccaaa tccacatcac 1080

ctccaaagca ggccgaagct gttttgaaga ctctccagga actgaaaaaa ctaaccatct 1140

ctgagcaaaa tatccagaga gctaatctct tcaataagct ggttactgag ctgagaggcc 1200

tcagtgatga agcagtcaca tctctcttgc cacagctgat tgaggtgtcc agccccatca 1260

ctttacaagc cttggttcag tgtggacagc ctcagtgctc cactcacatc ctccagtggc 1320

tgaaacgtgt gcatgccaac ccccttctga tagatgtggt cacctacctg gtggccctga 1380

tccccgagcc ctcagcacag cagctgcgag agatcttcaa catggcgagg gatcagcgca 1440

gccgagccac cttgtatgcg ctgagccacg cggtcaacaa ctatcataag acaaacccta 1500

cagggaccca ggagctgctg gacattgcta attacctgat ggaacagatt caagatgact 1560

gcactgggga tgaagattac acctatttga ttctgcgggt cattggaaat atgggccaaa 1620

ccatggagca gttaactcca gaactcaagt cttcaatcct caaatgtgtc caaagtacaa 1680

agccatcact gatgatccag aaagctgcca tccaggctct gcggaaaatg gagcctaaag 1740

acaaggacca ggaggttctt cttcagactt tccttgatga tgcttctccg ggagataagc 1800

gactggctgc ctatcttatg ttgatgagga gtccttcaca ggcagatatt aacaaaattg 1860

tccaaattct accatgggaa cagaatgagc aagtgaagaa ctttgtggct tcccatattg 1920

ccaatatctt gaactcagaa gaattggata tccaagatct gaaaaagtta gtgaaagaag 1980

ctctgaaaga atctcaactt ccaactgtca tggacttcag aaaattctct cggaactatc 2040

aactctacaa atctgtttct cttccatcac ttgacccagc ctcagccaaa atagaaggga 2100

atcttatatt tgatccaaat aactaccttc ctaaagaaag catgctgaaa actaccctca 2160

ctgcctttgg atttgcttca gctgacctca tcgagattgg cttggaagga aaaggctttg 2220

agccaacatt ggaagctctt tttgggaagc aaggattttt cccagacagt gtcaacaaag 2280

ctttgtactg ggttaatggt caagttcctg atggtgtctc taaggtctta gtggaccact 2340

ttggctatac caaagatgat aaacatgagc aggatatggt aaatggaata atgctcagtg 2400

ttgagaagct gattaaagat ttgaaatcca aagaagtccc ggaagccaga gcctacctcc 2460

gcatcttggg agaggagctt ggttttgcca gtctccatga cctccagctc ctgggaaagc 2520

tgcttctgat gggtgcccgc actctgcagg ggatccccca gatgattgga gaggtcatca 2580

ggaagggctc aaagaatgac ttttttcttc actacatctt catggagaat gcctttgaac 2640

tccccactgg agctggatta cagttgcaaa tatcttcatc tggagtcatt gctcccggag 2700

ccaaggctgg agtaaaactg gaagtagcca acatgcaggc tgaactggtg gcaaaaccct 2760

ccgtgtctgt ggagtttgtg acaaatatgg gcatcatcat tccggacttc gctaggagtg 2820

gggtccagat gaacaccaac ttcttccacg agtcgggtct ggaggctcat gttgccctaa 2880

aagctgggaa gctgaagttt atcattcctt ccccaaagag accagtcaag ctgctcagtg 2940

gaggcaacac attacatttg gtctctacca ccaaaacgga ggtgatccca cctctcattg 3000

agaacaggca gtcctggtca gtttgcaagc aagtctttcc tggcctgaat tactgcacct 3060

caggcgctta ctccaacgcc agctccacag actccgcctc ctactatccg ctgaccgggg 3120

acaccagatt agagctggaa ctgaggccta caggagagat tgagcagtat tctgtcagcg 3180

caacctatga gctccagaga gaggacagag ccttggtgga taccctgaag tttgtaactc 3240

aagcagaagg tgcgaagcag actgaggcta ccatgacatt caaatataat cggcagagta 3300

[0121]

tgaccttgtc cagtgaagtc caaattccgg attttgatgt tgacctcgga acaatcctca 3360

gagttaatga tgaatctact gagggcaaaa cgtcttacag actcaccctg gacattcaga 3420

acaagaaaat tactgaggtc gccctcatgg gccacctaag ttgtgacaca aaggaagaaa 3480

gaaaaatcaa gggtgttatt tccatacccc gtttgcaagc agaagccaga agtgagatcc 3540

tcgcccactg gtcgcctgcc aaactgcttc tccaaatgga ctcatctgct acagcttatg 3600

gctccacagt ttccaagagg gtggcatggc attatgatga agagaagatt gaatttgaat 3660

ggaacacagg caccaatgta gataccaaaa aaatgacttc caatttccct gtggatctct 3720

ccgattatcc taagagcttg catatgtatg ctaatagact cctggatcac agagtccctg 3780

aaacagacat gactttccgg cacgtgggtt ccaaattaat agttgcaatg agctcatggc 3840

ttcagaaggc atctgggagt cttccttata cccagacttt gcaagaccac ctcaatagcc 3900

tgaaggagtt caacctccag aacatgggat tgccagactt ccacatccca gaaaacctct 3960

tcttaaaaag cgatggccgg gtcaaatata ccttgaacaa gaacagtttg aaaattgaga 4020

ttcctttgcc ttttggtggc aaatcctcca gagatctaaa gatgttagag actgttagga 4080

caccagccct ccacttcaag tctgtgggat tccatctgcc atctcgagag ttccaagtcc 4140

[0122]

ctacttttac cattcccaag ttgtatcaac tgcaagtgcc tctcctgggt gttctagacc 4200

tctccacgaa tgtctacagc aacttgtaca actggtccgc ctcctacagt ggtggcaaca 4260

ccagcacaga ccatttcagc cttcgggctc gttaccacat gaaggctgac tctgtggttg 4320

acctgctttc ctacaatgtg caaggatctg gagaaacaac atatgaccac aagaatacgt 4380

tcacactatc atgtgatggg tctctacgcc acaaatttct agattcgaat atcaaattca 4440

gtcatgtaga aaaacttgga aacaacccag tctcaaaagg tttactaata ttcgatgcat 4500

ctagttcctg gggaccacag atgtctgctt cagttcattt ggactccaaa aagaaacagc 4560

atttgtttgt caaagaagtc aagattgatg ggcagttcag agtctcttcg ttctatgcta 4620

aaggcacata tggcctgtct tgtcagaggg atcctaacac tggccggctc aatggagagt 4680

ccaacctgag gtttaactcc tcctacctcc aaggcaccaa ccagataaca ggaagatatg 4740

aagatggaac cctctccctc acctccacct ctgatctgca aagtggcatc attaaaaata 4800

ctgcttccct aaagtatgag aactacgagc tgactttaaa atctgacacc aatgggaagt 4860

ataagaactt tgccacttct aacaagatgg atatgacctt ctctaagcaa aatgcactgc 4920

tgcgttctga atatcaggct gattacgagt cattgaggtt cttcagcctg ctttctggat 4980

cactaaattc ccatggtctt gagttaaatg ctgacatctt aggcactgac aaaattaata 5040

gtggtgctca caaggcgaca ctaaggattg gccaagatgg aatatctacc agtgcaacga 5100

ccaacttgaa gtgtagtctc ctggtgctgg agaatgagct gaatgcagag cttggcctct 5160

ctggggcatc tatgaaatta acaacaaatg gccgcttcag ggaacacaat gcaaaattca 5220

gtctggatgg gaaagccgcc ctcacagagc tatcactggg aagtgcttat caggccatga 5280

ttctgggtgt cgacagcaaa aacattttca acttcaaggt cagtcaagaa ggacttaagc 5340

tctcaaatga catgatgggc tcatatgctg aaatgaaatt tgaccacaca aacagtctga 5400

acattgcagg cttatcactg gacttctctt caaaacttga caacatttac agctctgaca 5460

agttttataa gcaaactgtt aatttacagc tacagcccta ttctctggta actactttaa 5520

acagtgacct gaaatacaat gctctggatc tcaccaacaa tgggaaacta cggctagaac 5580

ccctgaagct gcatgtggct ggtaacctaa aaggagccta ccaaaataat gaaataaaac 5640

acatctatgc catctcttct gctgccttat cagcaagcta taaagcagac actgttgcta 5700

aggttcaggg tgtggagttt agccatcggc tcaacacaga catcgctggg ctggcttcag 5760

ccattgacat gagcacaaac tataattcag actcactgca tttcagcaat gtcttccgtt 5820

[0123]

ctgtaatggc cccgtttacc atgaccatcg atgcacatac aaatggcaat gggaaactcg 5880

ctctctgggg agaacatact gggcagctgt atagcaaatt cctgttgaaa gcagaacctc 5940

tggcatttac tttctctcat gattacaaag gctccacaag tcatcatctc gtgtctagga 6000

aaagcatcag tgcagctctt gaacacaaag tcagtgccct gcttactcca gctgagcaga 6060

caggcacctg gaaactcaag acccaattta acaacaatga atacagccag gacttggatg 6120

cttacaacac taaagataaa attggcgtgg agcttactgg acgaactctg gctgacctaa 6180

ctctactaga ctccccaatt aaagtgccac ttttactcag tgagcccatc aatatcattg 6240

atgctttaga gatgagagat gccgttgaga agccccaaga atttacaatt gttgcttttg 6300

taaagtatga taaaaaccaa gatgttcact ccattaacct cccatttttt gagaccttgc 6360

aagaatattt tgagaggaat cgacaaacca ttatagttgt agtggaaaac gtacagagaa 6420

acctgaagca catcaatatt gatcaatttg taagaaaata cagagcagcc ctgggaaaac 6480

tcccacagca agctaatgat tatctgaatt cattcaattg ggagagacaa gtttcacatg 6540

ccaaggagaa actgactgct ctcacaaaaa agtatagaat tacagaaaat gatatacaaa 6600

ttgcattaga tgatgccaaa atcaacttta atgaaaaact atctcaactg cagacatata 6660

tgatacaatt tgatcagtat attaaagata gttatgattt acatgatttg aaaatagcta 6720

ttgctaatat tattgatgaa atcattgaaa aattaaaaag tcttgatgag cactatcata 6780

tccgtgtaaa tttagtaaaa acaatccatg atctacattt gtttattgaa aatattgatt 6840

ttaacaaaag tggaagtagt actgcatcct ggattcaaaa tgtggatact aagtaccaaa 6900

tcagaatcca gatacaagaa aaactgcagc agcttaagag acacatacag aatatagaca 6960

tccagcacct agctggaaag ttaaaacaac acattgaggc tattgatgtt agagtgcttt 7020

tagatcaatt gggaactaca atttcatttg aaagaataaa tgatgttctt gagcatgtca 7080

aacactttgt tataaatctt attggggatt ttgaagtagc tgagaaaatc aatgccttca 7140

gagccaaagt ccatgagtta atcgagaggt atgaagtaga ccaacaaatc caggttttaa 7200

tggataaatt agtagagttg acccaccaat acaagttgaa ggagactatt cagaagctaa 7260

gcaatgtcct acaacaagtt aagataaaag attactttga gaaattggtt ggatttattg 7320

atgatgctgt gaagaagctt aatgaattat cttttaaaac attcattgaa gatgttaaca 7380

aattccttga catgttgata aagaaattaa agtcatttga ttaccaccag tttgtagatg 7440

aaaccaatga caaaatccgt gaggtgactc agagactcaa tggtgaaatt caggctctgg 7500

[0124]

aactaccaca aaaagctgaa gcattaaaac tgtttttaga ggaaaccaag gccacagttg 7560

cagtgtatct ggaaagccta caggacacca aaataacctt aatcatcaat tggttacagg 7620

aggctttaag ttcagcatct ttggctcaca tgaaggccaa attccgagag actctagaag 7680

atacacgaga ccgaatgtat caaatggaca ttcagcagga acttcaacga tacctgtctc 7740

tggtaggcca ggtttatagc acacttgtca cctacatttc tgattggtgg actcttgctg 7800

ctaagaacct tactgacttt gcagagcaat attctatcca agattgggct aaacgtatga 7860

aagcattggt agagcaaggg ttcactgttc ctgaaatcaa gaccatcctt gggaccatgc 7920

ctgcctttga agtcagtctt caggctcttc agaaagctac cttccagaca cctgatttta 7980

tagtcccccc aacagatttg aggattccat cagttcagat aaacttcaaa gacttaaaaa 8040

atataaaaat cccatccagg ttttccacac cagaatttac catccttaac accttccaca 8100

ttccttcctt tacaattgac tttgtcgaaa tgaaagtaaa gatcatcaga accattgacc 8160

agatgcagaa cagtgagctg cagtggcccg ttccagatat atatctcagg gatctgaagg 8220

tggaggacat tcctctagcg agaatcaccc tgccagactt ccgtttacca gaaatcgcaa 8280

ttccagaatt cataatccca actctcaacc ttaatgattt tcaagttcct gaccttcaca 8340

taccagaatt ccagcttccc cacatctcac acacaattga agtacctact tttggcaagc 8400

tatacagtat tctgaaaatc caatctcctc ttttcacatt agatgcaaat gctgacatag 8460

ggaatggaac cacctcagca aacgaagcag gtatcgcagc ttccatcact gccaaaggag 8520

agtccaaatt agaagttctc aattttgatt ttcaagcaaa tgcacaactc tcaaacccta 8580

agattaatcc gctggctctg aaggagtcag tgaagttctc cagcaagtac ctgagaacgg 8640

agcatgggag tgaaatgctg ttttttggaa atgctattga gggaaaatca aacacagtgg 8700

caagtttaca cacagaaaaa aatacactgg agcttagtaa tggagtgatt gtcaagataa 8760

acaatcagct taccctggat agcaacacta aatacttcca caaattgaac atccccaaac 8820

tggacttctc tagtcaggct gacctgcgca acgagatcaa gacactgttg aaagctggcc 8880

acatagcatg gacttcttct ggaaaagggt catggaaatg ggcctgcccc agattctcag 8940

atgagggaac acatgaatca caaattagtt tcaccataga aggacccctc acttcctttg 9000

gactgtccaa taagatcaat agcaaacacc taagagtaaa ccaaaacttg gtttatgaat 9060

ctggctccct caacttttct aaacttgaaa ttcaatcaca agtcgattcc cagcatgtgg 9120

gccacagtgt tctaactgct aaaggcatgg cactgtttgg agaagggaag gcagagttta 9180

ctgggaggca tgatgctcat ttaaatggaa aggttattgg aactttgaaa aattctcttt 9240

tcttttcagc ccagccattt gagatcacgg catccacaaa caatgaaggg aatttgaaag 9300

ttcgttttcc attaaggtta acagggaaga tagacttcct gaataactat gcactgtttc 9360

tgagtcccag tgcccagcaa gcaagttggc aagtaagtgc taggttcaat cagtataagt 9420

acaaccaaaa tttctctgct ggaaacaacg agaacattat ggaggcccat gtaggaataa 9480

atggagaagc aaatctggat ttcttaaaca ttcctttaac aattcctgaa atgcgtctac 9540

cttacacaat aatcacaact cctccactga aagatttctc tctatgggaa aaaacaggct 9600

tgaaggaatt cttgaaaacg acaaagcaat catttgattt aagtgtaaaa gctcagtata 9660

agaaaaacaa acacaggcat tccatcacaa atcctttggc tgtgctttgt gagtttatca 9720

gtcagagcat caaatccttt gacaggcatt ttgaaaaaaa cagaaacaat gcattagatt 9780

ttgtcaccaa atcctataat gaaacaaaaa ttaagtttga taagtacaaa gctgaaaaat 9840

ctcacgacga gctccccagg acctttcaaa ttcctggata cactgttcca gttgtcaatg 9900

ttgaagtgtc tccattcacc atagagatgt cggcattcgg ctatgtgttc ccaaaagcag 9960

tcagcatgcc tagtttctcc atcctaggtt ctgacgtccg tgtgccttca tacacattaa 10020

[0125]

tcctgccatc attagagctg ccagtccttc atgtccctag aaatctcaag ctttctcttc 10080

cacatttcaa ggaattgtgt accataagcc atatttttat tcctgccatg ggcaatatta 10140

cctatgattt ctcctttaaa tcaagtgtca tcacactgaa taccaatgct gaacttttta 10200

accagtcaga tattgttgct catctccttt cttcatcttc atctgtcatt gatgcactgc 10260

agtacaaatt agagggcacc acaagattga caagaaaaag gggattgaag ttagccacag 10320

ctctgtctct gagcaacaaa tttgtggagg gtagtcataa cagtactgtg agcttaacca 10380

cgaaaaatat ggaagtgtca gtggcaaaaa ccacaaaagc cgaaattcca attttgagaa 10440

tgaatttcaa gcaagaactt aatggaaata ccaagtcaaa acctactgtc tcttcctcca 10500

tggaatttaa gtatgatttc aattcttcaa tgctgtactc taccgctaaa ggagcagttg 10560

accacaagct tagcttggaa agcctcacct cttacttttc cattgagtca tctaccaaag 10620

gagatgtcaa gggttcggtt ctttctcggg aatattcagg aactattgct agtgaggcca 10680

acacttactt gaattccaag agcacacggt cttcagtgaa gctgcagggc acttccaaaa 10740

ttgatgatat ctggaacctt gaagtaaaag aaaattttgc tggagaagcc acactccaac 10800

gcatatattc cctctgggag cacagtacga aaaaccactt acagctagag ggcctctttt 10860

[0126]

tcaccaacgg agaacataca agcaaagcca ccctggaact ctctccatgg caaatgtcag 10920

ctcttgttca ggtccatgca agtcagccca gttccttcca tgatttccct gaccttggcc 10980

aggaagtggc cctgaatgct aacactaaga accagaagat cagatggaaa aatgaagtcc 11040

ggattcattc tgggtctttc cagagccagg tcgagctttc caatgaccaa gaaaaggcac 11100

accttgacat tgcaggatcc ttagaaggac acctaaggtt cctcaaaaat atcatcctac 11160

cagtctatga caagagctta tgggatttcc taaagctgga tgtaaccacc agcattggta 11220

ggagacagca tcttcgtgtt tcaactgcct ttgtgtacac caaaaacccc aatggctatt 11280

cattctccat ccctgtaaaa gttttggctg ataaattcat tactcctggg ctgaaactaa 11340

atgatctaaa ttcagttctt gtcatgccta cgttccatgt cccatttaca gatcttcagg 11400

ttccatcgtg caaacttgac ttcagagaaa tacaaatcta taagaagctg agaacttcat 11460

catttgccct caacctacca acactccccg aggtaaaatt ccctgaagtt gatgtgttaa 11520

caaaatattc tcaaccagaa gactccttga ttccctttt tgagataacc gtgcctgaat 11580

ctcagttaac tgtgtcccag ttcacgcttc caaaaagtgt ttcagatggc attgctgctt 11640

tggatctaaa tgcagtagcc aacaagatcg cagactttga gttgcccacc atcatcgtgc 11700

ctgagcagac cattgagatt ccctccatta agttctctgt acctgctgga attgtcattc 11760

cttcctttca agcactgact gcacgctttg aggtagactc tcccgtgtat aatgccactt 11820

ggagtgccag tttgaaaaac aaagcagatt atgttgaaac agtcctggat tccacatgca 11880

gctcaaccgt acagttccta gaatatgaac taaatgtttt gggaacacac aaaatcgaag 11940

atggtacgtt agcctctaag actaaaggaa cacttgcaca ccgtgacttc agtgcagaat 12000

atgaagaaga tggcaaattt gaaggacttc aggaatggga aggaaaagcg cacctcaata 12060

tcaaaagccc agcgttcacc gatctccatc tgcgctacca gaaagacaag aaaggcatct 12120

ccacctcagc agcctcccca gccgtaggca ccgtgggcat ggatatggat gaagatgacg 12180

acttttctaa atggaacttc tactacagcc ctcagtcctc tccagataaa aaactcacca 12240

tattcaaaac tgagttgagg gtccgggaat ctgatgagga aactcagatc aaagttaatt 12300

gggaagaaga ggcagcttct ggcttgctaa cctctctgaa agacaacgtg cccaaggcca 12360

caggggtcct ttatgattat gtcaacaagt accactggga acacacaggg ctcaccctga 12420

gagaagtgtc ttcaaagctg agaagaaatc tgcagaacaa tgctgagtgg gtttatcaag 12480

gggccattag gcaaattgat gatatcgacg tgaggttcca gaaagcagcc agtggcacca 12540

ctgggaccta ccaagagtgg aaggacaagg cccagaatct gtaccaggaa ctgttgactc 12600

aggaaggcca agccagtttc cagggactca aggataacgt gtttgatggc ttggtacgag 12660

ttactcaaaa attccatatg aaagtcaagc atctgattga ctcactcatt gattttctga 12720

acttccccag attccagttt ccggggaaac ctgggatata cactagggag gaactttgca 12780

ctatgttcat aagggaggta gggacggtac tgtcccaggt atattcgaaa gtccataatg 12840

gttcagaaat actgttttcc tatttccaag acctagtgat tacacttcct ttcgagttaa 12900

ggaaacataa actaatagat gtaatctcga tgtataggga actgttgaaa gatttatcaa 12960

aagaagccca agaggtattt aaagccattc agtctctcaa gaccacagag gtgctacgta 13020

atcttcagga ccttttacaa ttcattttcc aactaataga agataacatt aaacagctga 13080

aagagatgaa atttacttat cttattaatt atatccaaga tgagatcaac acaatcttca 13140

atgattatat cccatatgtt tttaaattgt tgaaagaaaa cctatgcctt aatcttcata 13200

agttcaatga atttattcaa aacgagcttc aggaagcttc tcaagagtta cagcagatcc 13260

atcaatacat tatggccctt cgtgaagaat attttgatcc aagtatagtt ggctggacag 13320

[0127] tgaaatatta tgaacttgaa gaaaagatag tcagtctgat caagaacctg ttagttgctc 13380

ttaaggactt ccattctgaa tatattgtca gtgcctctaa ctttacttcc caactctcaa 13440

gtcaagttga gcaatttctg cacagaaata ttcaggaata tcttagcatc cttaccgatc 13500

cagatggaaa agggaaagag aagattgcag agctttctgc cactgctcag gaaataatta 13560

aaagccaggc cattgcgacg aagaaaataa tttctgatta ccaccagcag tttagatata 13620

aactgcaaga tttttcagac caactctctg attactatga aaaatttatt gctgaatcca 13680

aaagattgat tgacctgtcc attcaaaact accacacatt tctgatatac atcacggagt 13740

tactgaaaaa gctgcaatca accacagtca tgaaccccta catgaagctt gctccaggag 13800

aacttactat catcctctaa ttttttaaaa gaaatcttca tttattcttc ttttccaatt 13860

gaactttcac atagcacaga aaaaattcaa actgcctata ttgataaaac catacagtga 13920

gccagccttg cagtaggcag tagactataa gcagaagcac atatgaactg gacctgcacc 13980

aaagctggca ccagggctcg gaaggtctct gaactcagaa ggatggcatt ttttgcaagt 14040

taaagaaaat caggatctga gttattttgc taaacttggg ggaggaggaa caaataaatg 14100

gagtctttat tgtgtatcat a 14121

<210> 4
<211> 3964
<212> DNA
<213> 智人

<400> 4

[0128]

ctactccagg ctgtgttcag ggcttggggc tggtggaggg aggggcctga aattccagtg 60

tgaaaggctg agatgggccc gaggcccctg gcctatgtcc aagccatttc ccctctcacc 120

agcctctccc tggggagcca gtcagctagg aaggaatgag ggctccccag gcccaccccc 180

agttcctgag ctcatctggg ctgcagggct ggcgggacag cagcgtggac tcagtctcct 240

agggatttcc caactctccc gcccgcttgc tgcatctgga caccctgcct caggccctca 300

tctccactgg tcagcaggtg acctttgccc agcgccctgg gtcctcagtg cctgctgccc 360

tggagatgat ataaaacagg tcagaaccct cctgcctgtc tgctcagttc atccctagag 420

gcagctgctc caggtaatgc cctctgggga ggggaaagag gaggggagga ggatgaagag 480

gggcaagagg agctccctgc ccagcccagc cagcaagcct ggagaagcac ttgctagagc 540

taaggaagcc tcggagctgg acgggtgccc cccacccctc atcataacct gaagaacatg 600

gaggcccggg aggggtgtca cttgcccaaa gctacacagg gggtggggct ggaagtggct 660

ccaagtgcag gttccccccc cattcttcag gcttagggct ggaggaagcc ttagacagcc 720

cagtcctacc ccagacaggg aaactgaggc ctggagaggg ccagaaatca cccaaagaca 780

cacagcatgt tggctggact ggacggagat cagtccagac cgcaggtgcc ttgatgttca 840

gtctggtggg ttttctgctc catcccaccc acctcccttt gggcctcgat ccctcgcccc 900

tcaccagtcc cccttctgag agcccgtatt agcagggagc cggcccctac tccttctggc 960

agacccagct aaggttctac cttaggggcc acgccacctc cccagggagg ggtccagagg 1020

catggggacc tggggtgccc ctcacaggac acttccttgc aggaacagag gtgccatgca 1080

gccccgggta ctccttgttg ttgccctcct ggcgctcctg gcctctgccc gtaagcactt 1140

ggtgggactg ggctgggggc agggtggagg caacttgggg atcccagtcc caatgggtgg 1200

tcaagcagga gcccagggct cgtccagagg ccgatccacc ccactcagcc ctgctctttc 1260

ctcaggagct tcagaggccg aggatgcctc ccttctcagc ttcatgcagg gttacatgaa 1320

gcacgccacc aagaccgcca aggatgcact gagcagcgtg caggagtccc aggtggccca 1380

gcaggccagg tacacccgct ggcctccctc cccatccccc ctgccagctg cctccattcc 1440

cacccgcccc tgccctggtg agatcccaac aatggaatgg aggtgctcca gcctcccctg 1500

[0129]

ggcctgtgcc tcttcagcct cctctttcct cacagggcct ttgtcaggct gctgcgggag 1560

agatgacaga gttgagactg cattcctccc aggtccctcc tttctccccg gagcagtcct 1620

agggcgtgcc gttttagccc tcatttccat tttcctttcc tttccctttc tttctctttc 1680

tatttctttc tttctttctt tctttctttc tttctttctt tctttctttc tttctttctt 1740

tctttctttc ctttctttct ttcctttctt tctttccttt ctttctttct ttcctttctt 1800

tctctttctt tctttctttc ctttttcttt ctttccctct cttcctttct ctctttcttt 1860

cttcttcttt ttttttaat ggagtctccc tctgtcacct aggctggagt gcagtggtgc 1920

catctcggct cactgcaacc tccgtctccc gggttcaacc cattctcctg cctcagcctc 1980

ccaagtagct gggattacag gcacgcgcca ccacacccag ctaatttttg tatttttagc 2040

agagatgggg tttcaccatg ttggccaggt tggtcttgaa ttcctgacct caggggatcc 2100

tcctgcctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg agccactgcg cctggcccca 2160

ttttcctttt ctgaaggtct ggctagagca gtggtcctca gccttttgg caccagggac 2220

cagttttgtg gtggacaatt tttccatggg ccagcgggga tggttttggg atgaagctgt 2280

tccacctcag atcatcaggc attagattct cataaggagc cctccaccta gatccctggc 2340

atgtgcagtt cacaataggg ttcacactcc tatgagaatg taaggccact tgatctgaca 2400

ggaggcggag ctcaggcggt attgctcact cacccaccac tcacttcgtg ctgtgcagcc 2460

cggctcctaa cagtccatgg accagtacct atctatgact tgggggttgg ggacccctgg 2520

gctaggggtt tgccttggga ggccccacct gacccaattc aagcccgtga gtgcttctgc 2580

tttgttctaa gacctggggc cagtgtgagc agaagtgtgt ccttcctctc ccatcctgcc 2640

cctgcccatc agtactctcc tctcccctac tcccttctcc acctcaccct gactggcatt 2700

agctggcata gcagaggtgt tcataaacat tcttagtccc cagaaccggc tttggggtag 2760

gtgttatttt ctcactttgc agatgagaaa attgaggctc agagcgatta ggtgacctgc 2820

cccagatcac acaactaatc aatcctccaa tgactttcca aatgagaggc tgcctccctc 2880

tgtcctaccc tgctcagagc caccaggttg tgcaactcca ggcggtgctg tttgcacaga 2940

aaacaatgac agccttgacc tttcacatct ccccaccctg tcactttgtg cctcaggccc 3000

aggggcataa acatctgagg tgacctggag atggcagggt ttgacttgtg ctggggttcc 3060

tgcaaggata tctcttctcc cagggtggca gctgtggggg attcctgcct gaggtctcag 3120

ggctgtcgtc cagtgaagtt gagagggtgg tgtggtcctg actggtgtcg tccagtgggg 3180

acatgggtgt gggtcccatg gttgcctaca gaggagttct catgccctgc tctgttgctt 3240

cccctgactg atttaggggc tgggtgaccg atggcttcag ttccctgaaa gactactgga 3300

gcaccgttaa ggacaagttc tctgagttct gggatttgga ccctgaggtc agaccaactt 3360

cagccgtggc tgcctgagac ctcaataccc caagtccacc tgcctatcca tcctgcgagc 3420

tccttgggtc ctgcaatctc cagggctgcc cctgtaggtt gcttaaaagg gacagtattc 3480

tcagtgctct cctaccccac ctcatgcctg gccccctctc aggcatgctg gcctcccaat 3540

aaagctggac aagaagctgc tatgagtggg ccgtcgcaag tgtgccatct gtgtctgggc 3600

atgggaaagg gccgaggctg ttctgtgggt gggcactgga cagactccag gtcaggcagg 3660

catggaggcc agcgctctat ccaccttctg gtagctgggc agtctctggg cctcagtttc 3720

ttcatctcta aggtaggaat caccctccgt accctgcctt ccttgacagc tttgtgcgga 3780

aggtcaaaca ggacaataag tttgctgata ctttgataaa ctgttaggtg ctgcacaaca 3840

tgacttgagt gtgtgcccca tgccagccac tatgcctggc acttaagttg tcatcagagt 3900

tgagactgtg tgtgtttact caaaactgtg gagctgacct cccctatcca ggccccctag 3960

ccct 3964

[0130]

<210> 5
<211> 533
<212> DNA
<213> 智人

<400> 5
tgctcagttc atccctagag gcagctgctc caggaacaga ggtgccatgc agccccgggt 60

actccttgtt gttgccctcc tggcgctcct ggcctctgcc cgagcttcag aggccgagga 120

tgcctccctt ctcagcttca tgcagggtta catgaagcac gccaccaaga ccgccaagga 180

tgcactgagc agcgtgcagg agtcccaggt ggcccagcag gccaggggct gggtgaccga 240

tggcttcagt tccctgaaag actactggag caccgttaag gacaagttct ctgagttctg 300

ggatttggac cctgaggtca gaccaacttc agccgtggct gcctgagacc tcaatacccc 360

aagtccacct gcctatccat cctgcgagct ccttgggtcc tgcaatctcc agggctgccc 420

ctgtaggttg cttaaaaggg acagtattct cagtgctctc ctaccccacc tcatgcctgg 480

ccccctcca ggcatgctgg cctcccaata aagctggaca agaagctgct atg 533

<210> 6
<211> 2480

〈212〉 DNA
〈213〉 智人

〈400〉 6

[0131]

tttgcttccc ctcttcccga agctctgaca cctgccccaa caagcaatgt tggaaaatta 60

tttacatagt ggcgcaaact cccttactgc tttggatata aatccaggca ggaggaggta 120

gctctaaggc aagagatctg ggacttctag cccctgaact ttcagccgaa tacatctttt 180

ccaaaggagt gaattcaggc ccttgtatca ctggcagcag gacgtgacca tggagaagct 240

gttgtgtttc ttggtcttga ccagcctctc tcatgctttt ggccagacag gtaagggcca 300

ccccaggcta tgggagagtt ttgatctgag gtatgggggt ggggtctaag actgcatgaa 360

cagtctcaaa aaaaaaaaaa aaagactgta tgaacagaac agtggagcat ccttcatggt 420

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgg tgtgtaactg gagaaggggt cagtctgttt 480

ctcaatctta aattctatac gtaagtgagg ggatagatct gtgtgatctg agaaacctct 540

cacatttgct tgtttttctg gctcacagac atgtcgagga aggcttttgt gtttcccaaa 600

gagtcggata cttcctatgt atccctcaaa gcaccgttaa cgaagcctct caaagccttc 660

actgtgtgcc tccacttcta cacggaactg tcctcgaccc gtgggtacag tattttctcg 720

tatgccacca agagacaaga caatgagatt ctcatatttt ggtctaagga tataggatac 780

agttttacag tgggtgggtc tgaaatatta ttcgaggttc ctgaagtcac agtagctcca 840

gtacacattt gtacaagctg ggagtccgcc tcagggatcg tggagttctg ggtagatggg 900

aagcccaggg tgaggaagag tctgaagaag ggatacactg tgggggcaga agcaagcatc 960

atcttggggc aggagcagga ttccttcggt gggaactttg aaggaagcca gtccctggtg 1020

ggagacattg gaaatgtgaa catgtgggac tttgtgctgt caccagatga gattaacacc 1080

atctatcttg gcgggcccct cagtcctaat gtcctgaact ggcgggcact gaagtatgaa 1140

gtgcaaggcg aagtgttcac caaaccccag ctgtggccct gaggccagct gtgggtcctg 1200

aaggtacctc ccggtttttt acaccgcatg ggccccacgt ctctgtctct ggtacctccc 1260

gctttttac actgcatggt tcccacgtct ctgtctctgg gcctttgttc ccctatatgc 1320

attgaggcct gctccaccct cctcagcgcc tgagaatgga ggtaaagtgt ctggtctggg 1380

agctcgttaa ctatgctggg aaatggtcca aaagaatcag aatttgaggt gttttgtttt 1440

cattttatt tcaagttgga cagatcttgg agataatttc ttacctcaca tagatgagaa 1500

aactaacacc cagaaaggag aaatgatgtt ataaaaaact cataaggcaa gagctgagaa 1560

ggaagcgctg atcttctatt taattcccca cccatgaccc ccagaaagca ggagcattgc 1620

ccacattcac agggctcttc agtctcagaa tcaggacact ggccaggtgt ctggtttggg 1680

tccagagtgc tcatcatcat gtcatagaac tgctgggccc aggtctcctg aaatgggaag 1740

cccagcaata ccacgcagtc cctccacttt ctcaaagcac actggaaagg ccattagaat 1800

tgccccagca gagcagatct gctttttttc cagagcaaaa tgaagcacta ggtataaata 1860

tgttgttact gccaagaact taaatgactg gtttttgttt gcttgcagtg ctttcttaat 1920

tttatggctc ttctgggaaa ctcctcccct tttccacacg aaccttgtgg ggctgtgaat 1980

tctttcttca tccccgcatt cccaatatac ccaggccaca agagtggacg tgaaccacag 2040

ggtgtcctgt cagaggagcc catctcccat ctccccagct ccctatctgg aggatagttg 2100

gatagttacg tgttcctagc aggaccaact acagtcttcc caaggattga gttatggact 2160

ttgggagtga gacatcttct tgctgctgga tttccaagct gagaggacgt gaacctggga 2220

ccaccagtag ccatcttgtt tgccacatgg agagagactg tgaggacaga agccaaactg 2280

gaagtggagg agccaaggga ttgacaaaca acagagcctt gaccacgtgg agtctctgaa 2340

tcagccttgt ctggaaccag atctacacct ggactgccca ggtctataag ccaataaagc 2400

[0132] ccctgtttac ttgagtgagt ccaagctgtt ttctgatagt tgctttagaa gttgtgacta 2460

acttctctat gacctttgaa 2480

<210> 7
<211> 1842
<212> DNA
<213> 智人

<400> 7
cgatcagatc gatctaagat ggcgactgtc gaaccggaaa ccacccctac tcctaatccc 60

ccgactacag aagaggagaa aacggaatct aatcaggagg ttgctaaccc agaacactat 120

attaaacatc ccctacagaa cagatgggca ctctggtttt ttaaaaatga taaaagcaaa 180

acttggcaag caaacctgcg gctgatctcc aagtttgata ctgttgaaga cttttgggct 240

ctgtacaacc atatccagtt gtctagtaat ttaatgcctg gctgtgacta ctcacttttt 300

aaggatggta ttgagcctat gtgggaagat gagaaaaaca aacggggagg acgatggcta 360

attacattga acaaacagca gagacgaagt gacctcgatc gcttttggct agagacactt 420

ctgtgcctta ttggagaatc ttttgatgac tacagtgatg atgtatgtgg cgctgttgtt 480

aatgttagag ctaaaggtga taagatagca atatggacta ctgaatgtga aaacagagaa 540

gctgttacac atatagggag ggtatacaag gaaaggttag gacttcctcc aaagatagtg 600

attggttatc agtcccacgc agacacagct actaagagcg gctccaccac taaaaatagg 660

tttgttgttt aagaagacac cttctgagta ttctcatagg agactgcgtc aagcaatcga 720

gatttgggag ctgaaccaaa gcctcttcaa aaagcagagt ggactgcatt taaatttgat 780

ttccatctta atgttactca gatataagag aagtctcatt cgcctttgtc ttgtacttct 840

gtgttcattt ttttttttt ttttggcta gagtttccac tatcccaatc aaagaattac 900

agtacacatc cccagaatcc ataaatgtgt tcctggccca ctctgtaata gttcagtaga 960

attaccatta attacataca gattttacct atccacaata gtcagaaaac aacttggcat 1020

ttctatactt tacaggaaaa aaaattctgt tgttccattt tatgcagaag catattttgc 1080

tggtttgaaa gattatgatg catacagttt tctagcaatt ttctttgttt ctttttacag 1140

cattgtcttt gctgtactct tgctgatggc tgctagattt taatttattt gtttccctac 1200

ttgataatat tagtgattct gatttcagtt tttcatttgt tttgcttaaa ttttttttt 1260

ttttttcctc atgtaacatt ggtgaaggat ccaggaatat gacacaaagg tggaataaac 1320

[0133] attaattttg tgcattcttt ggtaattttt tttgtttttt gtaactacaa agctttgcta 1380

caaatttatg catttcattc aaatcagtga tctatgtttg tgtgatttcc taaacataat 1440

tgtggattat aaaaaatgta acatcataat tacattccta actagaatta gtatgtctgt 1500

ttttgtatct ttatgctgta ttttaacact ttgtattact taggttattt tgctttggtt 1560

aaaaatggct caagtagaaa agcagtccca ttcatattaa gacagtgtac aaaactgtaa 1620

ataaaatgtg tacagtgaat tgtcttttag acaactagat ttgtcctttt atttctccat 1680

ctttatagaa ggaatttgta cttcttattg caggcaagtc tctatattat gtcctctttt 1740

gtggtgtctt ccatgtgaac agcataagtt tggagcacta gtttgattat tatgtttatt 1800

acaattttta ataaattgaa taggtagtat catatatatg ga 1842

<210> 8
<211> 18001
<212> DNA
<213> 智人

<400> 8
gaagtcatca gcaatgcaac tgttcacatg gaggatactc cctgcttgag gggtcagaca 60

ggcctgctgg gcaacccagg aggcttggat gaccgtctac cccagtgttt ttgggatgga 120

[0134]

aagttccaca ttctgagaac cctcagtccc tgggcaacct ggggtggtta gtcaccacag 180

cttgtggctt gggcccatga cagcaggtag aaatgacgtg gactgccgcc agccgggcac 240

agtggctcac gcctgtaatc ccagcacttt gggaggctga ggcatgtgga tcacttgagg 300

tcaggagttc gaaaccagcc tggtcaacac ggtgaaaccc catctctgct aaaaaaaaaa 360

aatatatata tataaattag ccaggcatgg tgacgtgcac ctgtggtccc agctactcag 420

gaggctgagg cacaagaatc acttgaaccc gggaggtgga ggttgcagtg agattgcacc 480

agtgcactct ccagcctggc aacagagcaa gactctgtct caaacaaaca aaacaaaaca 540

aacaaaaaga cgtaagatgt ggaccgctgg agaatggggg tgctgcctgc agtcaaaacg 600

gagtgggggt gcccagctca gggccagaat gatcctattc ccggcacttc tcagtgaggc 660

tctgtggctc acctaagaaa ccagcctccc ttgcaggcaa cggcctagct ggcctggtct 720

ggaggctctc ttcaaatatt tacatccaca cccaagatac agtcttgaga tttgactcgc 780

atgattgcta tgggacaagt tttcatctgc agtttaaatc tgtttcccaa cttacattag 840

gggtttggaa ttctagatcg tatttgaagt gttggtgcca cacacacctt aacacctgca 900

cgctggcaac aaaaccgtcc gctctgcagc acagctgggg tcacctgacc tttctcctgt 960

ccccccccact tgagctcagt ggctgggcag caggggatgc atggccactg gccggccagg 1020

tgcagctctc agctggggtg ttcagaggac gcctgtgtcc tcccctcccc catccctctg 1080

tcacccttgg aggcagagaa ctttgcccgt cagtcccatg gggaatgtca acaggcaggg 1140

gcagcactgc agagatttca tcatggtctc ccaggccctc aggctcctct gccttctgct 1200

tgggcttcag ggctgcctgg ctgcaggtgc gtccggggag gttttctcca taaacttggt 1260

ggaagggcag tgggcaaatc caggagccag cccgggcttc ccaaaccccg cccttgctcc 1320

ggacaccccc atccaccagg agggttttct ggcggctcct gttcaatttc tttccttcta 1380

gaaaccagca tccaggcaca ggaggggagg cccttcttgg tggcccaggc tttggcggga 1440

ttatttttca aagaacttta ggagtgggtg gtgctttcct ggcccccatg ggcccctgcc 1500

tgtgaggtcg gacaagcgca gggagtctgg ggcctctcag agtgcaggaa gtgcgcacag 1560

ggtgctccca ggctggggag cacaggtagg ggacggtgcg tgggggatgg cgcctggggc 1620

atgggggatg gggtgtggga aacggcatgt ggggcgtagg ggatggggtg tggaggatcg 1680

ggggtgggga tggcgtgtgg ggtgtggggg atgggccgtg gggggtggg gcctgggaaa 1740

cagcatgtgg ggcatggggt gtgggggtga ggtgtgggaa agtgtgtggg gtgtgggggа 1800

[0135]

tggggcatgg aaagggcgtg tggggtgcag gggatggggc atggaggtgt gggggatggg 1860

gtgtgtgggg tgtcggggat ggggcatgtg gggtgtgggg gatggggcat ggaaagggcg 1920

tgtggggtgc agaggatggg gcatgggggg gtggggatgg cgagtggggc tggggcctgg 1980

gaatggtgag tggggcatgg ggatggcgag taggggggtgt ggcgtgagga tggctagtgg 2040

ggcgtgggga tggcgtgtgg ggatggcgag tgggggggtgg gctgtgaggg acagtgcctg 2100

ggatgtgggg ctgcagccct agctcacagc atggccttat gaccccggcc accttcctgc 2160

cccaggcggg gtcgctaagg cctcaggagg agaaacacgg gacatgccgt ggaagccggg 2220

gcctcacaga ggtgagcagg gactgccact ggttttgtcc tggggcccag tgggggccaa 2280

catcacctcc ttcccctccc atggcaaaga gccagcccgc ggggtggcta ctgcagtgcc 2340

ccccaaggag ggtgttccct gctcgagagg aagtgaccgc tccagcttgg ccttccctgg 2400

gactggggtg caggcgattt tatcttcttt gctccattct gttccttcca gataatcgtg 2460

tgttcttcat caggttttcc tcagttcttg agagcttttc tgatgcaaat ctgctttcac 2520

cccagggcgg tcaccggctc tgctcacacc agcctccaag ggtgtgggtg tcccgggagt 2580

gtgggtgtcc cgggggcgtg ggtgtcccag gagtgtgggt gtcccggggg cgtgggtgtc 2640

ccgggagtgt gggtgtcccg ggggcgtggg tgtcccggga gtgtgggtgt cccggaggcg 2700

agggtgtccc gggagtgtgg gtgtcccggg ggagtgggtg tcccgggagt gtgggtgtcc 2760

cggaggcgag ggtgtcccgg gagtgtgggt gtcccggggg cgtgggtgtc ccgggagtgt 2820

gggtgtcccg ggggagtggg tgtcccggga gtgtgggtgt cccggaggcg agggtgtccc 2880

gggagtgtgg gtgtcccggg ggagtgggtg tcccgggagt gtgggtgtcc cggaggcgag 2940

ggtgtcccgg gagtgtgggt gtcccggggg cgtgggtgtc ccgggagcgt gggtgtcccg 3000

ggggcgtggg tgtcccggga gtgtgggtgt cccgggggcg tgggtgtccc gggagtgtgg 3060

gtgtcccggg ggcgtgggtg tcccgggagt gtgggtgtcc cgggagtgtg ggtgttccgg 3120

aggcgagggt gtcccgggag tgtgcgtgtc ccgggggcgt gggtgtcccg ggggcgtggg 3180

tgtcccgggg gcgtgggtgt tccggaggcg agggtatccc agaagtgtga gtgtcccagg 3240

ggcgtgggtg tcccgggggt gtgggtgtcc cgggggcgtg ggtgtcccgg gagtgtgggt 3300

gttccggagg tgagggtgtc ccgggagtgt gggtgttccg gaggcgaggg tgtcccggga 3360

gtgtgggtgt cccgggggcg tgggtgtccc gggagtgtgg gtgttccgga ggtgagggtg 3420

tcccgggagt gtgggtgttc cggaggcgag ggtgtcccgg gagtgtgggt gtcccagggg 3480

[0136]

cgtgggtgtc ccgggagtgt gggtgttccg gaggcgaggg tgtcccggga gtgtgggtgt 3540

tccggaggcg agggtgtccc gggagtgtgg gtgtcccggg ggcgtgggtg tcccgggggt 3600

tgtgggtgtc ccgggagtgt gggtgttccg gaggcgaggg tgtcccggga gtgtgggtgt 3660

tccggaggcg agggtgtccc gggagtgtgg gtgtcccggg ggtgtgggtg tcccgggggt 3720

gtgggtgtcc cgggagtgtg ggtgtcccgg gggagtgggt gtcccgggag tgtgggtgtt 3780

ccggaggcga gggtgtccca ggagcgtggg tgtcccggag gcgagggtgt cccgggagcg 3840

tgggtgtccc gggggcgtgg gtgtcccggg agtgtgggtg tcccgggggа gtgggtgtcc 3900

cgggagtgtg ggtgtcccgg aggcgagggt gtcccaggag tgtgggtgtc ccgggggcgt 3960

gggtgtcccg ggagtgtggg tgttccagag gcgagggtat cccagaagtg tgagtgtccc 4020

gggggtgtgg gtgtcccggg ggtcgtgggt gtcccgggag tgtgggtgtt ccagaggcga 4080

gggtgtcccg ggagtgtggg tgtcccaggg gtgtgggtgt cccgggggcg tgggtgtccc 4140

gggagtgtgg gtgtcccggg ggagtgggtg tcccgggagt gtgggtgttc cggaggcgag 4200

ggtgtcccgg gagtgtgggt gttccggagg cgagggtgtc ccgggagcgt gggtgtcccg 4260

ggggcgtggg tgtcccggga gcgtgggtgt cccaggggtg tgggtgtccc gggggcgtgg 4320

gtgtcccggg agtgtgggtg tcccgggggа gtggatgtcc cgggagtgtg ggtgttccgg 4380

aggcgagggt gtcccgggag tgtgggtgtt ccggaggcga gggtgtcccg ggagtgtggg 4440

tgtcccgggg gcgtgggtgt cccgggagtg tgggtgtccc gggggcgtgg gtatcccaga 4500

agtgtgagtg tcccaggggc gtgggtgtcc ggggggcgtg ggtgtcccgg gggtgtgggt 4560

gtcccggggg tcgtgggtgt cccgggagcg tgggtgtcgg ggactgcagg gacatgggcc 4620

tcccctccca ctcctgccgc ccagggcacc tcctgtgagg actcggagtc cgtgagttcc 4680

cacctccttg agcccgattc tttggtgtcc ccgcctgcat cctcagcctc cttccaaacc 4740

agaccagttc tctaggggcg tcgacgtgtg aaactgattt taaagaaaac aggcagtggc 4800

ctttctctcg gccccacgtg gcccagtagc gctcaccttc cgtcccttct tccgcgctca 4860

gtaaccaatt taggccgctc ctgcagaact cgggctcctg cccaccggcc cacagcgtcc 4920

acctgaggcc tcgtcctccc agcaaaggtc gtccctccgg aacgcgcctc ctgcggcctc 4980

tccagagccc ctcccgcgcg tcctctcagc cccgctcgcc tcctcccggg gcctccctct 5040

cccgcctgcc cccaggcccg tctcccctcg cgggctgagg caggttcggg cagcacggcc 5100

gccccggggc gggggtcact ctccaccacc gcgtggtgcc cacagctcac ggcgctcccg 5160

[0137]

ggtgacggtc ccctcggctg tagggcgtcc tgaagagcgg cctgctcgga gctgagcgca 5220

cggggttgcc tcgccctggg cgtctctggc cctcaccagc cccgtcttcc catgggcaaa 5280

acggcggtcc tgtttgtcca caagtaaccg tcggggttac ggaggggcca ggagctgcgg 5340

cgggggggctg tgctctcagg accggcccca ggaggatccg cgcgaggtct ggagctctca 5400

ggggtcgcgg gggacagagg ggccccaagc ggaggcgggg aaggcggcag aagcccagga 5460

ccgccaagag ctggcgagga agcccggggc tcgctgtcgg gggagccggg caggggccgc 5520

gcctcggacc aggacggagg cctggggaag gcggatctgg ccgccggaga cgcggtgcgg 5580

gtggagacga gggatttgga tttccgcggg cggctgtacg gatttccacg cgcggttcac 5640

gtgggcccca gggggttgcc cggcacccgg ggccgcgccg ccttctcctc gccggcatcg 5700

acccgcagcc tcacgtttac gcggcggcgc ccgcagcccc cttcggcccg gcttccgcgc 5760

gtgcccccga gcgcgccctc gggatcagcc cccggaagca gagaggccag gccgggaagg 5820

atgggcgacg ggggtggctg acccgggagc acggcaggga ggacacccag ccaggcccgc 5880

gagcagcgcc gctcccctcc tccaggacgg gcgggaacct gcgatgcccc cgccgcgtgg 5940

gccgtggggc ggtctccgag gcactgggcg gggcacgcgg tgggcgcttc acggaactcg 6000

catttcccag tcttcgtaac ccaggaggaa gcccacggcg tcctgcaccg gcgccggcgc 6060

gccaacgcgt tcctggagga gctgcggccg ggctccctgg agagggagtg caaggaggag 6120

cagtgctcct tcgaggaggc ccgggagatc ttcaaggacg cggagaggac ggtgagccca 6180

gcctcggggc gccccgcgcc gcggacactg caggcggcgg tgaaccaggc cgcgtggggc 6240

cgcctgcgtc tctttggctg cggctgtggg cggcgaacac gcagcggcgc ccgcgcggcg 6300

ctttctgcgg gggtcgcttt ccgcccgggg tgactccgct ttcctgggcg atgccccca 6360

cccccaggca cgcgctctcc ccgtgcggcc gcaccgcgca tgccggtttt cacatcagaa 6420

aatacgattt gcaaagcaca cttagggtgt ccccttaac ttcccaaggg agtcccccca 6480

gtccccgaag ggtccagggc agcctgcgca tcgcagacgc gcgcggctcg cagaagggac 6540

gtggtgagaa gctggcccac agcatgccac cagcggcacc tcctcagggc acgtgtcggg 6600

gagaaacaac acttagggac ctgggacttt ctccagctca cgctcacggg tcacctcaca 6660

ctccaagatc acctcaaaga ggacacctca cacagggcac acttcacact cacaggtcac 6720

ctcacactca caggacacct cacactcaca gggcacactt cacactcacg ggtcacctca 6780

cactccaaga tcacctcaaa gaggacacct cacacagggc acacttcaca ctcacaggtc 6840

[0138]

acctcacact cacaggacac ctcacactca cagggcacac ttcacactca cgggtcacct 6900

cacactccaa gatcacctca aagaggacac ctcacacagg gcacacttca cactcacggg 6960

tcacctcaca ctcacaggac acctcacaca agacacctca cacggggcac acttcacact 7020

cacaggtcac ctcacaccca caggacacct cacacagggc acacttcaca ctcacgggtc 7080

acctcacact cacaggacac ctcacacaag acacctcaca cggggcacac ttcacactca 7140

caggtcacct cacacccaca ggacacctca cacagggcac acttcacact cacgggtcac 7200

ctcacactca caggacacct cacactcagg gcgcacttca cactcacggg tcacctcaca 7260

cccacaggac acctcacaga ggtcacctca cacaggacac ctcacactca gggtgcactt 7320

caaacccaca ggtcatttca cctcacactc acaggacacc tcacacaaga taccacacgg 7380

ggcacacttc acactcacag gtcacctcac actcacagga cacctcacag aggtcacctc 7440

acacggggca cacttcacac tcacaggtca cctcacaccc acaggacacc tcacagaggt 7500

cacctcacac ccacaggaca cctcacacag gacacctcac agaggtcacc tcacacccac 7560

aggacacctc acactcatag gtcacctcag tcttacagga caactcacac tcacaggtca 7620

ccttactctc acaggacacc tcacactcac aggtcacctt actctcacag gacacctcac 7680

tctcacagga cacctcacac agggcacact tcactcccac aggtcaccat acctcacaca 7740

gatcacctca tactcacaga tcacttcatt ctcacaggat acctcacact cagggcacac 7800

ttcacactca caggtcacac ctcacacaga tcatctcatt ctcacaggac acctccctct 7860

cacaggtcac ctcacactca caggacacct cacagaggtc acctcacacc cacaggacac 7920

ctcacagagg tcacctcaca cggggcacac ttcacactca ggtcacctca cacccacagg 7980

acacctcaca gaggtcacct cacacccaca ggacaactca cagaggtcac ctcacacagg 8040

acacctcaca aaggtcacct cacacccaca ggacacctca cactcatagg tcacctcagt 8100

cttacaggac aactcacact cacaggtcac cttactctca caggacacct cacactcaca 8160

ggtcacctta ctctcacagg acacctcaca cagggcacac ttcactccca caggtcacca 8220

tacctcacac agatcacctc atactcacag atcacttcat tctcacagga tacctcacac 8280

tcagggcaca cttcacactc acaggtcaca cctcacacag atcatctcat tctcacagga 8340

cacctccctc tcacaggtca ccttacactc atctcacact cacaggtcgc cacacctcac 8400

actcacagga tgcctcacac tcacagaacc acatctcata tgcacaagac acctcacact 8460

caggacacct catgctcaaa gaagcctcac actcacagga ggtccagctg tctgaggcaa 8520

[0139]

aggctaacat gacccttcc agacaaattg aggatggtca tgcctagcat ttttatacac 8580

ctagttttga aagcatttct catctgttgt attctcacag caccccgtga gtttaagttc 8640

aggtggccaa cagtttcttc agcaatcact tttttctgtg gagtgctttt gctgtttgtg 8700

gaatattttg catctgctac tgcaccctct ccccgtatgt gtggccaccc tgtcagaggt 8760

ggagctgtgg ctcagagcct gtgtacctcg tcccaggtcc acagctcagc gacagaagag 8820

tcagggttga acctcgggtg ttctgacttg ggagcaggaa atgtgtggtc acccatagtt 8880

ccagatgtcc tggggagggg ccaagattag aagaaaccta cctcagctcc agaggaaagt 8940

ctggcttcct gagcccaccc cgccagaccc aggtccaagt cccccaaccc cagttcatgg 9000

tgtgtccagt gcttaccgtt gggtgctctg gtgaaggtgc atctcacgag gcttgctctc 9060

ttgttccttc agaagctgtt ctggatttct tacagtggtg agtggatgat caccaccagt 9120

cctgcctgca acccttctca gcttactgac accagcccac tccacagatg gggaccagtg 9180

tgcctcaagt ccatgccaga atgggggctc ctgcaaggac cagctccagt cctatatctg 9240

cttctgcctc cctgccttcg agggccggaa ctgtgagacg cgtaaggccc cactttgggt 9300

cccatatttg cagagggccc tggggagctg gtggaggtgg cctggccaac cgggctgcag 9360

ggtgcacaac ctggtggggt gtgtaggccg ggcattcagg gctcagcccc agttggaaat 9420

tggtctaggt gaccttgaaa tcccttccag tctgaggtct ttgacaggga cccaaggttc 9480

tgattatcag actcagtggc cccttgggct cccggccctg ggcaattctc agccctcgag 9540

atggcccagc tgagagtccc tgtgtccctg tcccacttcc acatcccacc acgcaggacc 9600

gcttggtaaa cttccccttc tctactttcc attacaaagg tttgaggggt ttgtttttt 9660

tttaaccatc tgaatattaa attatcacaa agtttgaggc ccccaacctc ccttgggttc 9720

agtaattcac tagaaggact catagaatcc actgaagtgg atacactcac aggtaccgtt 9780

tattacagca aaggatgcag gcttaagtct gcagagggac caggcacaag cttccccttg 9840

tcctctccct gtggggtcat gtggacagtc cttaattctc ccagaatgac gtgtgacgag 9900

acgtgggaag tactgccaac ttgggaagct ctacgagccc cggtgtccag aggttttatc 9960

agggctcaat cacatagacc cagctgacca cccgcatggc tgacctcagt ctcagcccct 10020

ccagaggcta cgccgatagt gcggcccaag gccccaccat acatcacatt gtcagctaga 10080

ccatccagca tggctcaagg cccaggtaaa caccaacatt ccctcaggca agaccttcca 10140

agggcttagc ggtcatttcc caggagccaa ggcaaaggct acccttttctc tggcacagca 10200

[0140]

gttcatcctt gaccacccaa gaccacattc ttacactgaa tgagctctcc tgtgcagcag 10260

ccattttctt ctctaagcag aagagagccc agcaagctgg aggaggctga agagagaggc 10320

ttcctgctgg tcatctgggt ccagaatgcc tggagatctc tgctcagccc tggtgcccag 10380

cagccctggt gtgcatcctg cagggcaggc cttcccgccg gagtcctgga cttgctcagg 10440

gccactcccc ttgcccatgt caaccaaagt caggctgccg gttctgcttc ttctgtctga 10500

gcccatgacc agtgctggga ctaactgtcc ccaggcgggc tcacggtggt acgaggccag 10560

cttggagaac tgtctcagct ctctggtcct ctcgtcagtt gggtctctga ttggaaagtc 10620

ccttggacac ttttaccatc cccattggac tttcactttc ccccaggctc ccatcagctg 10680

ctcggaagag tggtcaccct ggaggccact gcccaccagc caggcacccc ccaaatgcaa 10740

ccgcagccag cactgccagc cactggcaag gctgttcaga catgtggctc ctctgatcca 10800

cgccttgtcc tttggatcag tccacggagc aggtggtgcc aagctcaggc tctgtcaccc 10860

acagctcagt gccaccttcc aggcagaaca ccactgctga cccagggcat ggccaccccg 10920

ggggctggct ctcgctgacc cccagaagcc cctctcaggg tgtccccttc ctgtccccag 10980

acaaggatga ccagctgatc tgtgtgaacg agaacggcgg ctgtgagcag tactgcagtg 11040

accacacggg caccaagcgc tcctgtcggt gccacgaggg gtactctctg ctggcagacg 11100

gggtgtcctg cacacccaca ggtgaccagg cttcatgtcc cagtcccaga tgacaccagt 11160

ccctgtccca ctacggatta tcttactgga caaaagacgg gtgggagtgg cttcacatct 11220

actgagcact aactatgcac tgaccaattg tgaggtggga tctgggcacc aagggtggca 11280

caggccagag cgacagtgac taggatgggc accctggggg caatccctga atggcctcag 11340

gccccctgcc aattctaggc agaccagggg agccaagcaa ggcactatct cacgtccaac 11400

tcccactcgc aggacctccg ccagggttca tgaatctact tcggcacagc caatgtctgt 11460

actgactgct gcccactctg cattccaaaa ctcgtaaagg ctcctgggaa aatgggatgt 11520

ttctccaaac cagcctggaa cgaatgggct gcacttccaa aagcagggac accccacacc 11580

cactgtgtct caaagaggcg gacgtgccca ccctggccac acagcctggg actcagcctg 11640

ccacctcctc gggcttcctt tctggcccaa gaccttgatt gaagcagatc aaaactaagc 11700

atgggatcaa aacaacacag tttgattcat ctttaggtag aatttcattc accttctact 11760

aaagtcaaac aacacatctt ctccctgaaa agtgagcaga gggcggtttt aagacgtaag 11820

ccctctgttt cctccaaaac cagccctgac cattgtctcc tcagccagcc acttcttcaa 11880

[0141]

gggcctctca tggccgggcc ccaccagtca ggcccagccg aggccctgcc ttccaccacc 11940

cctgggccct gggagctcct gctcctgggg gcctcccata gcctcggcct caaggcctct 12000

cagaggatgg gtgtttctga atctttccta gtggcacgtt catccctcac aaatctctgc 12060

atctttctga cttttgtttt acacagttga atatccatgt ggaaaaatac ctattctaga 12120

aaaaagaaat gccagcaaac cccaaggccg aattgtgggg ggcaaggtgt gccccaaagg 12180

ggagtgtcca tggcaggtaa ggcttcccct ggcttcagga ttccaagccc tgagggtctt 12240

gaagcctttt gaatgtgaac aacagctctg gaagggaaaa tgggcaggtc agccccaagc 12300

ccaccaggct ccaagtcagc acacctagca cctccagctc gcggcacccc catgctttta 12360

gtggggcaag gaaggagaaa agaaaacgac actcactgag ggtctaccct gtgcagagaa 12420

ccctgcgaga tgccccatcc gagttgtcac gtcgtcctca cggttactct ttgaggtggg 12480

atctttgcct gatctttgca aaatcaggag cattggatca aagctatgtg aagatcctgt 12540

gaggtgaaca gtgaaatctc acagcgacat ttgtattctt gggccgtgcc caagagcacg 12600

tctcggctag agaggggcac agcctcccag agccaggtct gagcagcttt gcctgggagg 12660

gatctgcaaa gaccccagga tttcagaaag aaattgtgca atgccagagg ttccttggca 12720

tgcccgggag ggcgagtcat cagagaaaca atgacagcaa tgtgacttcc acacctcctg 12780

tccccccgcc caggtcctgt tgttggtgaa tggagctcag ttgtgtgggg ggaccctgat 12840

caacaccatc tgggtggtct ccgcggccca ctgtttcgac aaaatcaaga actggaggaa 12900

cctgatcgcg gtgctgggtg ggtaccactc tcccctgtcc gaccgcggtg ctgggtgggt 12960

gccactcttc cctgtccgac cgcggtgctg ggtgggtgcc actctcccct gtccgaccgc 13020

ggtgctgggt gggtgccact ctcccctgtc cgaccgcggt gctgggtggg tgccactctc 13080

cgctgtccga ccgcggtgct gggtgggtac cactctcccc tgtctgaccg cagctctcaa 13140

gtgtctcagg ggctgtggct ctgggcttcg tgctgtcact tccacagaca gacagacatc 13200

cccaaaaggg gagcaaccat gctgggcacg actgctgtgg ccaccgtgct ctcagccact 13260

ttcccatgcc caaataaaac gataaaagac tgggggcttc tgcccatcct gcctcacttg 13320

accaagagcc cagaagagga tgcgacaccc agggcctcat gggaccaccg gctggcaggg 13380

gttctgctca ctgggtttat gggtgagacg agcactccca ggagggccac tgggccggga 13440

agaactgtgg agaatcgggg cacgccctgt cctcccagct gccagggcac agcatccctt 13500

ccccacctca acacccagac cccagattca ccccagttca cttgtcccca cacgagccac 13560

[0142]

aggctgccac ctggggcagg ctggccccac cttggggtta gatgcaggtc cccttgcccc 13620

agaaggagac tgcagcccct gcagacctag aaatggccac agcccatccc catgcaccag 13680

ggggtgaggt ggcaggtggt ggaaagggcc tgagggggc ttcttccttc caggcgagca 13740

cgacctcagc gagcacgacg gggatgagca gagccggcgg gtggcgcagg tcatcatccc 13800

cagcacgtac gtcccgggca ccaccaacca cgacatcgcg ctgctccgcc tgcaccagcc 13860

cgtggtcctc actgaccatg tggtgcccct ctgcctgccc gaacggacgt tctctgagag 13920

gacgctggcc ttcgtgcgct tctcattggt cagcggctgg ggccagctgc tggaccgtgg 13980

cgccacggcc ctggagctca tggtcctcaa cgtgccccgg ctgatgaccc aggactgcct 14040

gcagcagtca cggaaggtgg gagactcccc aaatatcacg gagtacatgt tctgtgccgg 14100

ctactcggat ggcagcaagg actcctgcaa gggggacagt ggaggcccac atgccaccca 14160

ctaccggggc acgtggtacc tgacgggcat cgtcagctgg ggccagggct gcgcaaccgt 14220

gggccacttt ggggtgtaca ccagggtctc ccagtacatc gagtggctgc aaaagctcat 14280

gcgctcagag ccacgcccag gagtcctcct gcgagcccca tttccctagc ccagcagccc 14340

tggcctgtgg agagaaagcc aaggctgcgt cgaactgtcc tggcaccaaa tcccatatat 14400

tcttctgcag ttaatggggt agaggagggc atgggaggga gggagaggtg gggagggaga 14460

cagagacaga aacagagaga gacagagaca gagagagact gagggagaga ctctgaggac 14520

atggagagag actcaaagag actccaagat tcaaagagac taatagagac acagagatgg 14580

aatagaaaag atgagaggca gaggcagaca ggcgctggac agaggggcag gggagtgcca 14640

aggttgtcct ggaggcagac agcccagctg agcctcctta cctcccttca gccaagccca 14700

cctgcacgtg atctgctggc ctcaggctgc tgctctgcct tcattgctgg agacagtaga 14760

ggcatgaaca cacatggatg cacacacaca cacgccaatg cacacacaca gagatatgca 14820

cacacacgga tgcacacaca gatggtcaca cagagatacg caaacacacc gatgcacacg 14880

cacatagaga tatgcacaca cagatgcaca cacagatata cacatggatg cacgcacatg 14940

ccaatgcacg cacacatcag tgcacacgga tgcacagaga tatgcacaca ccgatgtgcg 15000

cacacacaga tatgcacaca catggatgag cacacacaca ccaatgcgca cacacaccga 15060

tgtacacaca cagatgcaca cacagatgca cacacaccga tgctgactcc atgtgtgctg 15120

tcctctgaag gcggttgttt agctctcact tttctggttc ttatccatta tcatcttcac 15180

ttcagacaat tcagaagcat caccatgcat ggtggcgaat gcccccaaac tctcccccaa 15240

[0143]

atgtatttct cccttcgctg ggtgccgggc tgcacagact attccccacc tgcttcccag 15300

cttcacaata aacggctgcg tctcctccgc acacctgtgg tgcctgccac ccactgggtt 15360

gcccatgatt catttttgga gcccccggtg ctcatcctct gagatgctct tttctttcac 15420

aattttcaac atcactgaaa tgaaccctca catggaagct atttttttaaa aacaaaagct 15480

gtttgataga tgtttgaggc tgtagctccc aggatcctgt ggaattggat gttctctccc 15540

tgccacagcc cttgtcaatg atatttcaca gagaccctgg gagcacctgc tcaagagtca 15600

gggacacacg catcactaaa tgcaagttcc caggccctgg ctgcagtggg aggacctggc 15660

aagctgcact cttgctgagt ccccagggtg gtggaagaag aatgagaaac acatgaacag 15720

agaaatgggg aggtgacaaa cagtgccccc actcagactc cggcaagcac ggctcagaga 15780

gtggactcga tgccatccct gcagggccgt cctgggcacc actggcactc acagcagcaa 15840

ggtgggcacc attggcactc acagcagcaa ggcaggcacc agcaacccac ctcgggggca 15900

ctcaggcatc atctacttca gagcagacag ggtctatgaa ctacagccgt gggctgcttc 15960

caaggcaccc tgctcttgta aataaagttt tatgggaaca cacccatatt agtgtccatg 16020

gagtggccgt ggcagagacg tccagccgga cagaccagct gacccgccaa gcccagcatg 16080

gttagtgtca ggacctctgc tgaagatgct tgctgaccct ggccagaccc cggttcctaa 16140

tgccccctaa acgggacggg agccagtggc gggccctgat ccaggtcaga gctggctctg 16200

ctttctcttt tgtccgagtg accatgcctc agtttcctca tgtgtaaaac aggagcccac 16260

cgtgatgctt atggtgggat gagatcagca tggatggaac aaggccctgg aagggcccat 16320

gccatggtca tcgacagcaa agccactctg cagacagatg cttcagtgaa ttggtagaaa 16380

attctgcaac cagaatgccc ggggctcctg agggcctaag cccagcccag ggttctggaa 16440

gccactctga cttcttggga gtggaagttg gcaggactct tcctgggaag aagcggaggg 16500

tggggatgag aggacagttc aggagcccac ccagacccac aggaggaaac taggggagtc 16560

atgcggggtc ctggtggagc gccagcctcc cttcctgcca atgggaaatg caggcgccca 16620

cctcatggtg ctgccggagg agggggcccg ggactcccca gaggcttcgc tgaagggcct 16680

gggcgccccc aaaggctaca tgtttcatat gggacgtgcc acctgccacg gctcagctcc 16740

agctttctgt gagtggcgag atagaatacg gggaggccac tggccatggg cctgggacag 16800

ggtgggatga ggcggcaggc ttgggccacc aaagccagca tcgccaccca gcattgatga 16860

caaagactgc gtgtctgcca tgagcatcct gctgttggtg cacacaccgc attggtctct 16920

ccatacaaac atgcctagag gcgatgtcag agggtggaga ccaggagagg caggagtcag 16980

acatctggtg ccaccaggaa ggcccttctc agaggaccag gctgtgcgtg gtgcccgccg 17040

tgggaggcca gcctggcgtt ggcatccagc atcatcagtt tgtgcagtcg ggtggggctc 17100

agtgagtgcc tcctgtgtgc caggcacaat gacgcacaat gtgtgcacac caggctcatg 17160

tgcaggtggc tgcgagacag ggcgacccat caaggcagat gcaccatgag gcagtggcca 17220

gtgctgtggg tgttaggggc attgctcccc ggccactacg gcatagcagg cagtgatcgc 17280

cacactggcc aagctttaga ccatttattc cagagacccc agaggcaaaa agcccggctg 17340

cacctcccag tgactcccac agccattgag cagagacact caggaccttg tgatgggagg 17400

tttctgcact ggagaacgag cccagaagcc ctctcagcct cggaacagtg tggccagtgg 17460

tgggcaggtc aggaggggct tcagacacag cctgtccctc cagatggtca cgggaaggtc 17520

actccccaca gaagtacgtt ttggggccat gcgggcacag aaggtttggg ggtgggtggg 17580

gcaggtgcca gcctggcctg tgggaggcca tggtgcagat gccaagcccc ccccgtgaca 17640

tgagaccacc tgataccacc cagagagtgg ctgtgagcgg aagggcccgc ccagaaacaa 17700

gcagggcctt ggggcagaag tcctgggctc agatcccacg ctcactgcca gcggcctcgg 17760

[0144] ctcaggcttc tgcgctctct aaacttagtt ttctcttctg gaaaaatgat ggggaaaatg 17820

atatttgtat gtgaggactg agagttaaat gtaaacatct ggaaactaca aaatgagcac 17880

gaaatgatgt ttttattctt agaacagaaa gtccccacac ccgcggccct ggtgactgat 17940

gaggatgagg ttctgcgggg cctctctggc cgcccagctc tgcctgggga aggtggggcc 18000

a 18001

<210> 9
<211> 3278
<212> DNA
<213> 智人

<400> 9
aggcacacag gcaaaatcaa gttctacatc tgtccctgtg tatgtcactt gtttgaatac 60

gaaataaaat taaaaaaata aattcagtgt attgagaaag caagcaattc tctcaaggta 120

tatttctgac atactaagat tttaacgact ttcacaaata tgctgtactg agagagaatg 180

ttacataaca ttgagaacta gtacaagtaa atattaaagt gaagtgacca tttcctacac 240

aagctcattc agaggaggat gaagaccatt ttggaggaag aaaagcaccc ttattaagaa 300

ttgcagcaag taagccaaca aggtcttttc aggatgattt tcttatatca agtggtacat 360

[0145]

ttcattttat ttacttcagt ttctggtgaa tgtgtgactc agttgttgaa ggacacctgc 420

tttgaaggag gggacattac tacggtcttc acaccaagcg ccaagtactg ccaggtagtc 480

tgcacttacc acccaagatg tttactcttc actttcacgg cggaatcacc atctgaggat 540

cccacccgat ggtttacttg tgtcctgaaa gacagtgtta cagaaacact gccaagagtg 600

aataggacag cagcgatttc tgggtattct ttcaagcaat gctcacacca aataagcgct 660

tgcaacaaag acatttatgt ggacctagac atgaagggca taaactataa cagctcagtt 720

gccaagagtg ctcaagaatg ccaagaaaga tgcacggatg acgtccactg ccacttttc 780

acgtacgcca caaggcagtt tcccagcctg gagcatcgta acatttgtct actgaagcac 840

acccaaacag ggacaccaac cagaataacg aagctcgata aagtggtgtc tggattttca 900

ctgaaatcct gtgcactttc taatctggct tgtattaggg acattttccc taatacggtg 960

tttgcagaca gcaacatcga cagtgtcatg gctcccgatg cttttgtctg tggccgaatc 1020

tgcactcatc atcccggttg cttgtttttt accttctttt cccaggaatg gcccaaagaa 1080

tctcaaagaa atctttgtct ccttaaaaca tctgagagtg gattgcccag tacacgcatt 1140

aaaaagagca aagctctttc tggtttcagt ctacaaagct gcaggcacag catcccagtg 1200

ttctgccatt cttcatttta ccatgacact gatttcttgg gagaagaact ggatattgtt 1260

gctgcaaaaa gtcacgaggc ctgccagaaa ctgtgcacca atgccgtccg ctgccagttt 1320

tttacctata ccccagccca agcatcctgc aacgaaggga agggcaagtg ttacttaaag 1380

ctttcttcaa acggatctcc aactaaaata cttcacggga gaggaggcat ctctggatac 1440

acattaaggt tgtgtaaaat ggataatgag tgtaccacca aaatcaagcc caggatcgtt 1500

ggaggaactg cgtctgttcg tggtgagtgg ccgtggcagg tgaccctgca cacaacctca 1560

cccactcaga gacacctgtg tggaggctcc atcattggaa accagtggat attaacagcc 1620

gctcactgtt tctatggggt agagtcacct aagattttgc gtgtctacag tggcatttta 1680

aatcaatctg aaataaaaga ggacacatct ttctttgggg ttcaagaaat aataatccat 1740

gatcagtata aaatggcaga aagcgggtat gatattgcct tgttgaaact ggaaaccaca 1800

gtgaattaca cagattctca acgacccata tgcctgcctt ccaaaggaga tagaaatgta 1860

atatacactg attgctgggt gactggatgg gggtacagaa aactaagaga caaaatacaa 1920

aatactctcc agaaagccaa gataccctta gtgaccaacg aagagtgcca gaagagatac 1980

agaggacata aaataaccca taagatgatc tgtgccggct acagggaagg agggaaggac 2040

gcttgcaagg gagattcggg aggccctctg tcctgcaaac acaatgaggt ctggcatctg 2100

gtaggcatca cgagctgggg cgaaggctgt gctcaaaggg agcggccagg tgtttacacc 2160

aacgtggtcg agtacgtgga ctggattctg gagaaaactc aagcagtgtg aatgggttcc 2220

caggggccat tggagtccct gaaggaccca ggatttgctg ggagagggtg ttgagttcac 2280

tgtgccagca tgcttcctcc acagtaacac gctgaagggg cttggtgttt gtaagaaaat 2340

gctagaagaa aacaaactgt cacaagttgt tatgtccaaa actcccgttc tatgatcgtt 2400

gtagtttgtt tgagcattca gtctctttgt ttttgatcac gcttctatgg agtccaagaa 2460

ttaccataag gcaatatttc tgaagattac tatataggca gatatagcag aaaataacca 2520

agtagtggca gtggggatca ggcagaagaa ctggtaaaag aagccaccat aaatagattt 2580

gttcgatgaa agatgaaaac tggaagaaag gagaacaaag acagtcttca ccattttgca 2640

ggaatctaca ctctgcctat gtgaacacat ttcttttgta aagaaagaaa ttgattgcat 2700

ttaatggcag attttcagaa tagtcaggaa ttcttgtcat ttccatttta aaatatatat 2760

taaaaaaaat cagttcgagt agacacgagc taagagtgaa tgtgaagata acagaatttc 2820

[0146] tgtgtggaag aggattacaa gcagcaattt acctggaagt gataccttag gggcaatctt 2880

gaagatacac tttcctgaaa aatgatttgt gatggattgt atatttattt aaaatatctt 2940

gggaggggag gctgatggag atagggagca tgctcaaacc tccctaagac aagctgctgc 3000

tgtgactatg ggctcccaaa gagctagatc gtatatttat ttgacaaaaa tcaccataga 3060

ctgcatccat actacagaga aaaaacaatt agggcgcaaa tggatagtta cagtaaagtc 3120

ttcagcaagc agctgcctgt attctaagca ctgggatttt ctgtttcgtg caaatattta 3180

tctcattatt gttgtgatct agttcaataa cctagaattt gaattgtcac cacatagctt 3240

tcaatctgtg ccaacaacta tacaattcat caagtgtg 3278

<210> 10
<211> 162001
<212> DNA
<213> 智人

<400> 10
aggctgttgc gtatgtgagt ctggagttcg gaagagacat ccaagttgct gacataaatt 60

tcggtcttca gtgtagaaat ttgatttaaa gccattgggt taaacaaacc aaccaaggta 120

agagtatttg caggtaagag aagagaccca aggacttagc cctaaggcac tccagcatta 180

[0147]

tgatgtaggg gagatgagga accagcaaag gaggctgaat ggaaacagag aaggaatggc 240

gagttctgtg caagagacag gaagaaagag aatgcaaaat ggtcaaacaa taaataatta 300

agttgaatta gatggtaaag aaataaatgc aaggaaatgc aaggccatag tcactgggca 360

gacagagtaa aagaacatga tgaatcaggt gagattaatc acccctcctg gaactatcag 420

aaaaagatac tcactgacag tgaggcagtc atgttagtcc ccaagttgat gactaatgga 480

aactaaggtc acagtgcaca ttaatttctt ttgaagcaaa ggataaaaac aaacaaaata 540

taaaagatta agatgtaaac gttagtgtac actaattcag agaagaatta aatgattttt 600

aaaacttcaa gaaggaggac agcattctaa atgcattgtt ctaaaacgat agtaagatgg 660

gataaatagt cacactaggg tgatgatttt ggatgtgtta aatttgtcac tttgagacca 720

gatatgctcc atttcacttc atgccagctt ttaagaacat atatcataga aaaagagaaa 780

agaaacagtt gaatcaaagt gaagagaaat attgtgaagc aaataaatcc agggaaaaat 840

taataaaacc ctattcccac cctaaaaaaa agaaactaaa agaagtgcaa atataaagtt 900

caataggagt cattagagat tgtaaattgg gctctgagct tcctaccaac aaaagcacaa 960

aggaaaatat gatcactggt attaaaaaaa aacacctatg gtttccaaaa gattaaaaca 1020

aaccagcagt tttatagaag ctaacactaa aatctaaagg aactacgttc tatggagcca 1080

cttaatatgg ataaacactt tgacaatatt ctttcaacaa ctacagtaac aagtttctta 1140

gagtccattt ctttttacat ccataatgaa ttgtaaatct tttctacttc ttaagtaaaa 1200

catcaccact taattctggt aacttttcca tattaacttt ttagaacaat tgcaaacgta 1260

ccataaatga ttgttgtcac agtggtaact atttgaccct gactgttatt ttgtatatag 1320

cagcttttaa aataaaaagg caacaagttt ctaggcgtaa tttccacaga tcttttatgt 1380

aaaacaatga catcctttgc aacttctgcc atttaatcta tctcaagcaa gctctctgga 1440

aacaaatcta tttgaaagat tctattgtaa ttagaaatca gggtaactga atgcactaga 1500

tgaaaacctt ctgactgggg ccaatgaagt caataaagtc aaaactgctg tgaatgctca 1560

actgtctgca gatcagatgt cttgggatgg aatccgttct cgaggccacc atcattaata 1620

tcaatttggc catgtaatac aagcctcact tgttccactg ttacaaatgt gcttaaaact 1680

gagctcattt acaatccaaa tacatatgta ggatggtaac caaggcatca cactaattta 1740

ggtattatgt tttaggggga acaaaaggta tgttaatatt ttattcatct ccaaattaac 1800

tataaattgt gcattcttgc atagatcctc cttgggaatg agaaattagg aaaatccagt 1860

[0148]

tgttaaaatg aatgcctaaa atcaaaataa aatttgtttt tctggcacct gcttgatgac 1920

acagactaat aaccaatgac aaaattgccc ttgaacccaa gttttcattt cctcctattg 1980

tgtggtcagg ttatgtaagg gtttgctttc accccattca aaaggtacct cttcctcttc 2040

tcttgctccc tctcgccctc attcttgtgc ctatgcagac atttgagtag aggcgaatca 2100

ctttcacttc tgctggggaa attgcaacac gcttctttaa atggcagaga gaaggagaaa 2160

acttagatct tctgatacca aatcactgga ccttagaagg tcagaaatct ttcaagccct 2220

gcaggaccgt aaaatgcgca tgtgtccaac ggaagcactg gggcatgagt ggggaaggaa 2280

tagaaacaga aagagggtaa gagaagaaaa aagggaaagt ggtgaaggca gggaggaaaa 2340

ttgcttagtg tgaatatgca cgcattcatt tagttttcaa atccttgttg agcatgataa 2400

aattcccagc atcagacctc acatgttggt ttccattagg atctgcctgg gggaatatct 2460

gctgaatcag tggctctgag ctgaactagg aaattcacca taattaggag agtcactgta 2520

tttctctcca aaaaaaaaaa agttataccc gagagacagg atcttctgat ctgaaatttt 2580

cttcacttct gaaattctct ggtttgtgct catcgttggt agctatttgt tcatcaagag 2640

ttgtgtagct ggcttcttct gaaaaaagga atctgcgtca tatctaagtc agatttcatt 2700

ctggtgctct cagagcagtt agcccaggaa aggggccagc ttctgtgacg actgctgcag 2760

aggcaggtgc agtttgtgtg ccacagatat taactttgat aagcacttaa tgagtgcctt 2820

ctctgtgcga gaatggggag gaacaaaatg cagctcctac cctcctcggg ctttagttgt 2880

accttaataa caggaatttt catctgcctg gctcctttcc tcaaagaaca aagaagactt 2940

tgcttcatta aagtgtctga gaaggaaggt aggttatatt tttattccca ttctatagct 3000

gggtaaagtg agttctaaca aagttacttg ttaaaggtca ctcagaggtc agagcatcag 3060

aaaaaaagac aatcacaagg ctgatgttgt gtgctggata gtttaaactg aacaggaaga 3120

aaacattttt gtgggcttta tctaaaaaga aatagtttgc tctgagtttc tcagtttcat 3180

ttattcagca agtatgtgcc aagtgctatt gtaggcaatg aagatacagc agggaacaaa 3240

acaaaactga catggagctt ccaactagaa aggagaacga gacaacgcgt tttaaaatat 3300

atataatgtg ttaggtaaaa agtgctataa ggagagctaa aacacaatga gaggctagaa 3360

gagtgatagt ggcggagggg cttctctgag gagatgacat ttgatcaggg gtctgaataa 3420

agtaaagagg ccagttatgt gaatatctgg aagactcaag gggcagggcg gaaatagcca 3480

gtagaaaggc cctgaggtag gaaggtgtgt ggcaagtttg aggaaaagga aagacagtct 3540

[0149]

gactggagca aagagaactg gagctgaggc catcaaggca gccaggagcc aggtgcagac 3600

tgggctttga ctctgcctgc agggaggaac tgctgaaggt tccaagcaaa ggaccgccct 3660

gacctgcctt aggtttgaac aggatccctc tggctggtgt gtgaagaatt aactgtagat 3720

gggcaagtgt ggaaggaagg agagcagtca ggaagctgcc ataaccatct acatgagaga 3780

ggtaaggcct cagatggagg ggagcagtgg aatggtggaa agtgtttatt ttgaatgtta 3840

agcctgcagg agttgctgga ggattggaca tgggggatga gaaaaagaga gaggcttaca 3900

gatcaggtaa tttagctgat cttaagcccc ttacagctta atattattcc aaggtgccaa 3960

taacagccaa ggtaaacaac cttgtcttgg acattctgcc tttatttgcc cacacaagat 4020

gaaattaaat atatatatat atatataatt taaataaata aattatatat atatataatt 4080

taaataaata aattatatat atatatattt agtgctgttt ccatcagcta ctagctgaga 4140

cacttgggca aatgagggtg atctccagtc ctcagtatcc ttgctgttaa tgagagatgg 4200

tcatttcttc tctgcctagc tcaaaagaat atgttaaata aaactctgtg aactttaggc 4260

agcacaggct tagggcttct tagtaacatc atcagcacca tcagagttaa cttcatgagt 4320

cagttgagtt gcctttgggg tatatcatta acagattcca ggaagctccc ctgcccaaaa 4380

gcctcccacc aatggcctgc cttgttgaaa gaattacaca attagcccaa ttcctttcca 4440

ttaaggcatt gtggactcca aacatcctcc tttaaaatgg aaactaaatc gagctactgt 4500

cagtcatttg tccttttagg tgacgttata tatcagatca cttttctgcc attagagcta 4560

gttgaagttt gaatagggaa aaggaacgaa tgaacgtggg gcagagaacg caatagtcgg 4620

tgggttactc agtaggctgt ggacagatgg agaggatccc ggtgggagga gcctctaaag 4680

ataaactttc tatgggaaaa tgttgacaga tttacctgag tcatggtttt tcttacacct 4740

cataaaaatg aaggcttcca agggcagctc cttgaaatag ctgtaacaag tagccacaga 4800

agttgagttg cttaaagaaa aacattgaat tcatggggaa ccgtacgctt taatagcccc 4860

tttggcttac tttgtttaaa caaactcatc ccgagcatct cacacttcac caattttgag 4920

tgtccctgct ttacctcagc cttttaaaga gtgtctttcc cctaaatatt tctggaaatg 4980

cctaagggtg ctgacgtgca gccagaaata gttcacttct gtccccacta tggcaggaat 5040

ccatggacca aggctctgat gtttccacaa agatgcccct caggactaga aatctgtccc 5100

catccccgtt gccaccacag tcaccatcac ctggaaatcc tgcaggacca atgtttgtga 5160

atttggaata tatgctagat gccttactac cttgttatga ccttatttct ttatagcact 5220

[0150]

tttaacctag cgcattacat attttaaatg tataattcag cgatccagat cactggtcca 5280

gtgtcacctc ccactcagca aagtgagatg aacacacttg gtgctacatt cagctaggct 5340

ggcactgtag atgcacccag tcccaggtat tctagtggct catgacaggg cttcctcact 5400

ggagacatgc tgagccaagc aaggcagttt ttaccaccaa ccctgatagt cgtacacata 5460

ttctgctcct ccacccccac caaggttgaa actccgctcc tgtcagcttt gcagctacca 5520

ccacccccctc agggagagtc atctctgttc ccaaacccat ataaatgtca ttcaaagcca 5580

gaggatgtaa ttgctgtagt aattgttata gtccactcat ccaggggccc cactgcaaag 5640

ctgattaaac catagtgtta ctacctttta cagagttatt attcttccaa atcaacccac 5700

tgcacctttc tccaaggcta caaaagtgcc cctagggtgg ctgtgtacag gcaagttttg 5760

atgtcagctg ggaaactacc tataaccccc actctctgct aacaccaact tttctttttc 5820

tattttattt tattttattt tactttaagt tctgggatac atgtgcagaa cgtgccggtt 5880

tgttacacag gtatgcatgt gccatggtgg cttgctgcac ctatcaaccc accacctagg 5940

ttttaagcct cgcatgcatt aggtatttgt cctgatgctc tccctccccc taccccccac 6000

cccctgacag gcccgggtat gtgatgttcc cctccctgtg tccacatgtt ctcattgttc 6060

aactcccact tatgagtgag aacatgcata acaccaattt ttcttattgg aattgtagtg 6120

ccagtttagt tcttcagtgg aagcacttgt tcttctctat aatctgttct ccatctggga 6180

acaccctact ttctcagaca taggtttgca gtgcattggt gggcaggatt tcagtccttt 6240

ctctgaaagt tcctaagccc tattgaaaaa tgaatgcact ggggaagggt gtggcccatc 6300

tctctcccca gaagctcctg agccacattt cttacccagt cccggaaccc tggtatccta 6360

aaccatgtct gaacctgtac ccctgtggcc ccagaaaggg accaaacagt acatcccatg 6420

aaaccacaaa gagatcataa ccttctcctc tctcctccca catctctaca taaacaacat 6480

ttatatagat gactgaattc aagatacgtt tatttggtac tgatggtcaa ctggaagttc 6540

ctaagcagaa ttacttataa tgtgggactg tgtttttagt ggttgcagtg aaggctcaac 6600

acccctaaac acggtgggaa cttgctgagg aggcaggctg tgaagggcag ggtattagca 6660

tctttcctta aaataacatg tgtcttagtg tgctcaggat gctacagtaa aaataccata 6720

gatttggtgg cttaaacaac aaacatttat ttctcacagt ctggaggctg tgaagtccaa 6780

gatcaaggca ctgacagatc cagtgtctgg taaaggcctg catcctagtt catagcccgc 6840

tgtcttctca ctgtcctcaa gaggctgaaa gggtgagaga gctcttccga gactctttca 6900

[0151]

taagggcact aatcccattc atagggctcc accttcatga cctaattact tacaaaggcc 6960

ctacctccta ataccatcat attgggggtt aggatttcaa cgtatgaatt ttggggagac 7020

acaaacattc agtctatata acaacacgta ccgtgaaact ttcctactca taaaagtaat 7080

atatcttcac tggagaaagt aaaaaagtac agaaaaatat gtagaagaaa atctaccatc 7140

atctcacatc cagagatatc catggtaaat attttaatac aattcctgtg aagttattca 7200

gtacacatta atagagtttg aaaacataat ctaatataaa agcatgaaat tcataaagat 7260

attttaaaat aaagttaata tgtatgtgtg tatatgtatt tttatatata cacaaacata 7320

tatgcttatt atttttattg tgagcattcc cccatattat tagaaaacca tgatttttg 7380

ttctttttct ttttctttc ttttctttt tttttttgga gatggagtct cactctctca 7440

cccaggctgg agtgcagtgg tgcaatcttg gcttactgca acctccacct cccaggctca 7500

agcaattctc ctgcctcagc ctcccgagta acagggatta caggcccctg ccaccatgcc 7560

catctaattt ttttgtattt ttagtagaga tggggtttca ccatgttggc caggctggtc 7620

ttgaactcct gacctcaggt gatctgccca cctcggcctc ccaaagtgct ggaattacag 7680

gcataagcca ccgcaccaga ccaaaaacca tgatttttga tggcatcatc ttatggatgc 7740

aatataatta atttaaccat tcttctacta gttaatatta aggtcatttc caacttttat 7800

tgttgttaca ttgcctctca ttttctttat aaatatttgg ctctttttat tttggatatg 7860

ttgtagctaa aatgccatcc agatagttta ttctgattta gtgcccacca ggttctaggt 7920

gcatgactgc catagcagag atagttgcat acagttcaag tttagatttt gtttgtgagc 7980

gggagaatcc aaagaccaag ttcctaatat tcttttgcct gaaaaatggc tacataacct 8040

tgccaaatct cttaacattt tcatgccttt gtttctaata tggaaaatga agatactcac 8100

caatttgtaa ctgtaaacta ctacacaaga atgaggtatt catttaacca tatggtgaga 8160

ttttgtagtt aaaattaatt aattgtgctc agtggtcaga ctactggctt taaatcctgg 8220

atccattatt cattacttcc tattgtgtaa cctgggcaag ttacttaact tctcttctcc 8280

ttagtttcct catctataaa atgaataaca gaagcactta ccataagtga ggatgagata 8340

agatggtggt atatgtgagt ggtacacatc tgttactatt attatcattg ttatttatta 8400

ttaagcagtg aatttagact caatgtgaaa tggtttagaa gtcatcagct tcccgtttca 8460

tgttcttaaa gcactggtga taagagtatg cctgtatcat gcagttataa ctttaatcaa 8520

aatatgaaag taactttaat caaaatgcca agtcaaatta gcaaagtcag ccctttcaa 8580

[0152]

aatgtgtgcc ctaaagtaat aaggtctgca gggtgtgccc cagggacctt tggtggggag 8640

tgggtggtag tcagaatggc gaaaacagtg gggattttta gggcccccac tcacattgct 8700

ttgcttttat agcaaaaatt gttggctgat gaacaaaatc atttcctttt cttggactca 8760

cagctagacc taacttccca agtcctgtac agttaaatgt taccatacaa ttacagtgga 8820

gccatatgtg tctgtctcaa ccacccaagc ctgccattgc agtgtgaaag cagccatagg 8880

caatacttaa acaaagggat gtgctgtgtt ccaataaaat gttaccaaac tttcctatag 8940

tttgccagcc cctgaactag agcatggtaa ggcaagagag aattgtagaa cgtggttgga 9000

aaggcagaag gagtcaggga ggaaagacct tgtggaactc tagcacaaag tttggatttt 9060

atcctaaaag cagaagggaa gcctttgaag ggttttagaa aagggtatga cctgaattac 9120

agaagctcag tcctcagcag atcagtattt caacattcac tcaccatgtg aaccattgat 9180

cccattttgt tacttcctct gtagaatctc ctcttaagga aattgaaagc aagctcctga 9240

atgagatggc attttcaggg aaagaccagg aggcagaccc caaggggctt cacaagatgg 9300

catttttgtg gccttggtgg atttgccatg accttggctt ggcaggatca gaaacctgaa 9360

tctattcgcc tgtaagtcct cttttcttgt aagtcctata agacttacac taagttcagg 9420

tgattaacat attaagtcaa aaagcccatt ttagtaattt ttaatgaaaa acataattgc 9480

cacatgtgag aagcccattc tattttcata gacatactta tattagaata acaatgacca 9540

taatggttag catttattaa caataacatt gtgccaggca cagtgtcaag cattttccat 9600

gatgacctca caagtctatc ggtaggaatt gtggttaaaa ccctcttata gataaagtca 9660

gaggttctaa acttataaga tcacaatgct agtgagtggt agagatgaga tttgaaccca 9720

cacagtgtaa accagagtgt ggatacctag ccactacaac atagtgtctc ataggagaca 9780

tgttcagaag gttgctagtg gacattgaat ccatggggga aaagaaggca gaaaaatctg 9840

attttaatgt tatcaggtta atggggcctg atgcagccat cttgcagaag aacggtattg 9900

ctagcaggtc ctccatgttt gtttacaaca ctggctacgg ccttcccact aggatgggaa 9960

ttcccaaatc ctataatttc ctagatggtg ctggaagagg cactgctgag gtttgttttg 10020

ccaactatct ttcccctctt cttcttgcct tatttgtcat tctatccatt aaggtgactt 10080

ttcatccatt ttatatgaat ttcataatta acctctcagg gtaattcccc cagcccaccc 10140

tactatcagg gcagtcccca atatgactaa tcattcccac atactaagac cacagactgc 10200

ttcagaatct gtatttatat tttcactatt aaaaaactat gctatcgttt cctgaaatct 10260

[0153]

ctatgaaaaa aaaatactaa gctatatctg gagtgaaatg gtcagtaaga acacagtttg 10320

tcacacaaaa taatgaaaat gctatttctt acttatagtg cagactgggg ttcttcctct 10380

agaattagaa atattaggct tgctaagatg tgatggggag ttcattgggg ctagtgtttt 10440

agcttttgaa ctcttcaaaa ggaacagaaa tgaagaaaaa gacctgcttt aataaacaag 10500

gttaagtctg tatgatttat ggacttatga gcaaatctga catccactca catgggtggt 10560

cctcccaagg gataaacttc gtaaaagcac atttaagaaa aagggagcag atactgttgg 10620

tgccctcttc accaggagac acactgaaag gctgcagtag cacatcagag cctcacaggt 10680

cagcatcagc caaacagctg ttctgtgcat cacaagaatt cgtacatatt tcaaaatgac 10740

taatttgtac ctatgagaca ggatttgacc cactaatttt tgtaccgtaa cgttttaata 10800

aaaattgttt tttcaaagcg aagctttgct gagcagatga attatcatgt gggagtttaa 10860

aaattagtca aaggagtctt gacaactaag tcctttaagc ttggccttcc cttggcctct 10920

gcctactcct gatcataatc tgaataaact ttaacttttc gactagaatg caaaacacgt 10980

gtttttgtaa aacgaatatt aatggcataa ctcgtgcttt attattttag ctgatttgta 11040

tcaatgtatc aacattccaa agaaaatagg gagcatatgt tggttaataa tttttgttat 11100

gactattgac atgtaattca catgacataa actttaccat tttaaaaagt acaattcagt 11160

gagtttgagt atgttcttaa ttttgtacaa ccatccccgc tatcaaattt caaagcatat 11220

ccatcacacc aacaataaac tctggttcta ttagtagtca ctcccaattc ccttttccct 11280

agccccctgg cgaccactaa ttaattattt ctctgtctct atggatttgc ctaccatgaa 11340

cattgcatat aaatggaatc acacaatatg tagtcttttg tgtctggcac cttccactca 11400

acatactgta ttaaaggttt ctccatgtta tagcatgcat cgatccacac ttcatttcct 11460

gttatggctg aataacattt tgtcctctga atctaccata tttgtttatc cactcatgag 11520

ctgatcactt aggctgttgc cacttattag ctattatgaa taatgttgtt atgaacgttc 11580

atgtacaagt ttttgggcag acatgttatt tctcctgggt aaattcctag gagttgaatt 11640

gctgggtcat atagtaactc tatgtttacc tttttgagaa aactgccaat atgttttcca 11700

cagtgtctga accattttat aatttcgctg gcaatgtatg agagttccac tttctccaca 11760

tcttcaccaa catttatttt ccttttttta aaaaacaatt attgctgtcc tagtgggtat 11820

gaagtgatat ctcctgtatt ttcaatttgc atttctgtaa tgaataatga tattgtgcat 11880

cttttatgtg cttattggct agttgcacat cttctttaga gaactatcag gtcatttgcc 11940

[0154]

tttttttgaa atgttggttg tcttttttatt gttgaaatat aaaagttctt tatatattct 12000

agatctagac ctttactgga tatatgactt gcaaattcta ccatttctgt acgttgtcta 12060

caatttcaac cattctgtgg gttgtctttt tattttcttc acaacgtctt ttgaagcaga 12120

atagtttttc attgtgatga agtccagttt gactattttt ttcttgtgct tttggtattg 12180

taactaacaa accattgact aatccgagat tctgatgtac atacatgctt tcttctaagt 12240

tttataattt tagcttttac atttaagttt ttaatccatt ttgagttaat tttttaaata 12300

ttcttttgca tgtagctatc cagttgtccc aatgctattt gttgaatagg tgattctttc 12360

ctcattgaat ggtcttggta ttcttgtaaa aaatcagttg actgtaggca tatgggtttc 12420

tggactctca attctacccg actgatctga atgcctatcc tcatgccagt actacactgt 12480

cttgattact gcagctttgt agtatgtaag tagtagtacg ttttgtgagt cctcgaactt 12540

tgccttttttt tatagattgt tttgctattt tgagttaagt atttttttaa aacatcaagt 12600

taaaaatgaa gctgccactc tctaaaggag gacaatttca gaaaggcact gagacctgtg 12660

cttggtatgt agtaggtgct tttgaaaatg tttgttgcat ggaatggatt gatttcatct 12720

ctattctaac actcaatgcc atgttcattt ccccttttgga gcctttcatc tctcccttct 12780

cttttctaag aaaatcagta actctctcat tcatacattg tacacataca tatctttatt 12840

tgtttatgtg tctattttcc actaattaga ctataatgcc atataaggct agaattacat 12900

ctaattcatt gctgggtccc aaagccatgc ttaagaccat aagtatatag gggtttttttt 12960

tcttttaaaa agtttttatt tttaattatt atggatacat aagagttaca gatatgtaaa 13020

gggtacatgt gacattttga tacaagcata caccatataa tgatcaaatc agggtaactg 13080

ggatatccgt cacctcaagc atttgtaatg tatttgtgtt agaagcattg caattccact 13140

cttagttatt ttgaaatata caataaattt ttgttaactg tagtcaccct gttgtctact 13200

gaacactaga tcttattcct catatctgac tgcattttcg tatccattaa acacccctct 13260

tttttatttt ttatttttatt tattattatt atactataag ttttagggta catgtgcaca 13320

atgtgcaggt tagttacata tgtatacatg tgccatggtg gtgcgctgca cccattaact 13380

cgtcatctag cattaggtat atctcccaat gctatccctc ccccctcccc acaccccaca 13440

acagtcccca gagtgtgatg ttccccttcc tgtgtccatg tgttctcatt gttcaattcc 13500

cacctacgag tgagaatatg cggttaaaca ccccctctttt atccccccctc cccactaccc 13560

ttcccagacc ctagtaacca tcattctatt ctttctctct ctgagttccc acatatgagc 13620

[0155]

aagaaatgtg atatttgtct ttctgtgcct ggcttatttc tcttgcataa tgtcctccag 13680

ttccatccat gttgatgaaa gagacataat ttcattcttt tttatggctg aataacattt 13740

cattgtgtat atgtacaaca ttttctttat tcatctgttg gtggacactt aggttgattc 13800

cataccttgg ctattgtgaa tagtgctgcg gtaaacatgg gagtgcagat atctcttcga 13860

tatactgatt ttctttcttt tgggtatatg tccagcagtg ggattgctgg gtaatatggt 13920

agctctattt tgttgttgtt gttgttttta ggaaccttca tactgttctc catagtggct 13980

gtactaattt acgttcccac caacagtgta tgagggttcc cctttctcca cacttttgag 14040

agcatccgta attccctgtc tttttgatag aagcaatttt cactgggatg agatgatatc 14100

tcattgtagt ttagacttat atttctctga tgattaagga tgttgagtat ttttggccat 14160

tcgtatgtca tctattcaga tcttttgacc atttttaaat caaattattt tttcctattg 14220

agttgtttac acaacttata tattctgttt attaatccct tatcagatag gtagcttcca 14280

gatattttat tccattctgt gagttgtctc ttcactttgt tgatggtttc ctttgctgtg 14340

cagaagcctt ttagcttgag gtgatctcat ttgtccactt ttgcactggt tgactgtgct 14400

tttgatgtct tattcaaaaa atatttggcc agaccaatgt catctcttgc catatacaaa 14460

aatcaaatca aattggatta aaaacctaaa tcgaaggcct gcaagtatga aaccactaga 14520

ataaaacaat atatatgtgt tggagggaga gaagaaagta atgaagaaag aaaggccagg 14580

tgagaaagta agagagaagg gaaaatgaac aagaaagaca aaagtcattc caggcactgt 14640

tttaaggggc atctcattta ttcttacaac cttatgagat aagcactctt actttcagtt 14700

tgttcaggat gctataacag aatcccatag actgcgtggg ttataaacaa tagaaattta 14760

tttctcttag ttctagtgac tgggaagtcc atgatcaagg cactgacaga actgttatct 14820

ggtgaggacc tgcttcctgg tttacaaatg gacagccatc ttctcttctt gctttgtcct 14880

cacatggtgg gaaggggtaa agaagctccc tgaggcctct tttatatggg cactaatccc 14940

attcatgagg gctctgccct catgaccaaa tcacctccca aaggttccac ctcctaatgc 15000

catcaccatg gggttaggat ttcaacagga atttggaaag gacacagaca ttcagaacat 15060

agcaccccca ttttacagat aagaacagtg agaaacagag agttaaataa ttttctcaag 15120

gtcatacaac gaacccgtag cctaggcagc ctggctcttt ggtcatgttc ttaaatacta 15180

tgccatactg tctctcaaat aaacactaaa atcaagatac ttgggatgat cgttgggagg 15240

cagagcccag atatctatac tttaaacaaa ttcccaaatg atctgatggg caactcagat 15300

[0156]

gaaaatcaat gcttcaagaa atagccaaat aaaactctat ggaaggtaaa gatggggaga 15360
gcttggtgag atgtcatact tgggaggaaa agccagggaa agtaagagaa aactgggtat 15420
tagtaaagat catggagaag ggaaaacaca agatattgct aggctaaaaa agaggcagac 15480
ctgatgaagc agtgaacacc acttcagcca ctccctacct tggccccagc tggccctggc 15540
tgtgactgtg ttccatactc tgcaatgaca tgtaacttcc accacgtcca tatcatacct 15600
aaagcctact tcagtgtgtc cacaaaagca agtaagaata aaaagtaaga gaaacaactc 15660
acatttattt gctgcttatt atgtgccagg ctatgtcctt ttttttttga gatagagtct 15720
cactctgtca cccaggctgg agtgcagtgg tgtgagcttg gctcactgca acttctgcct 15780
cctggggtca agtgattctc ctgcctcagc ctcccaagtg gctgaaatta caggcacgtt 15840
tagtagagat ggggttttgc tatgttggcc aggctgatct tcaattccag acctcaagtg 15900
atgtgcccac ctcagcctca caaagtgctg ggattacagg tgtgagcctc cacacccatg 15960
tgccaggcta tgttttaagt gctctaccca tgagaactca cttagtcctc ataacaatcc 16020
tgtgaggtag gtactattgt ttccccccat tttacaggga aggactctga agcacacaga 16080
ggttaaggag tttatcaagg tcactgtagc taacaagcag cagaaccaga ttcaaacccg 16140
gagcccacac tcttaatcac tatgttgctt ctagaagaaa gaaaataagg gatgaaggat 16200
agtaaaaaca tgcaagccct tctgagcccc ctgttgttgg ccccactttg gcaggagtgt 16260
taggaagact atgggaactc aaaggtgaca cttagcactc tcctccagag gctacaggag 16320
ccatcattgg tagctagcca tttgtatccc ccgtgatggt ggagaaaagc ccacactgtt 16380
gcaagtttcc agaattttct ctgctctgga aaagactccc aaactagggt taatcaagta 16440
tctttttgg tgaatttcat taaaattacc acataaaaaa agaagaattt gtcctgaatt 16500
atacatatag gagaaaaatg ataaaataaa ataatttcca ttatctttgt agcaaaaaaa 16560
gttggaatga ttccaccagg ttctctgaag gactttgttt tcaaaggaga tgttaaaatg 16620
tgtaaaatat ccaaaggata cacttttgca gctgaattta ggatcttaag aaacatggtt 16680
ttaccgtgtt tcccaatgat tgttgaaaag aagcagtgac tgggttacat ctagggcagg 16740
gtttctcagc ctcggcacta ttgacatttt gggccgggta attctttgtt gtgggggggct 16800
gtgctatgca ttgcaggatg tttagcagga tccctggctt ctacccacta gatgccaata 16860
agattctccc tttccatctg tgacaaccaa aaatgtctcc aggaatttcc aaatatcccc 16920
tagggccaaa atcacccagt tgaaaactag tgttctaggg aaaaccatta taattaatag 16980

[0157]

catgtctatg atctcccctg ttgcgggaag tcagggaccc caaacggagg gaccagctga 17040

agccatggca gaagaacgtg gattgtgaag atttcatgga catttattag ttccccaaat 17100

taatacttct ataatttcct atgcctgtct tcactgcaat ctctaaacac aaattgtgaa 17160

gatttcatgg acacttatca cttccccaat caataccctt gtgatttcct atacctgtct 17220

ttactttaat ctcttaatcc tgtcatctcc taaactgagg aggatgtatg ttgcctcagg 17280

accctgtgat aattgtgtta actgcacaaa ttgtagagca tgtgtgtttg aacaatatga 17340

aatctgggca ccttgaaaaa agaacaggat aacagcaatt gttcaggtaa taagagagat 17400

aaccttaaac tctgaccgcc ggtgagccag ggggaacaga gccatatttc tcttctttca 17460

aaagcaaatg ggagaaatat tgctgaattc tttttctcag caaggaacat ccctgagaaa 17520

gagaatatgc ccctgagggt gggtctctga aatggccccc ttgggtgtgg ctgtcttcta 17580

tggttgaaac tgtagggatg aaataaaccc cagtctccca tagcgctccc aggcttatta 17640

ggaagaggaa attcctgcct aatatatttt ggtcagacca gttgctctca aaccctgtct 17700

cctgataaga tgttatcaaa gacaatggtg cccaaaactt tgttagcaat tttaatttcg 17760

cccccgtcct gtggtcctgt gatttcgccc tgcctccatt tgccttgtga tattctatta 17820

ccttgtgaag cgcgtgatct ctgtgaccca cacctattcg tacattccct ccccttttga 17880

aagtccctaa taaaaacttg ctggttttgc ggcttgtggg gcatcacgga acctaccaac 17940

atgtgatgtc tcccccagac gcccagcttt aaaatttctc tcttttgaac tctgtccctt 18000

tatttctcaa actggctgac gcttagggaa aatagaaaag aacctatgtg actatcgggg 18060

caggttcccc gatactcccc aaagtattgc atggaatgcc acatttcttt tatcatagtg 18120

cttcaaataa gtatttcagt gtgttactga aaatatttat aaacaaaata tatttgatag 18180

cagggtatga atatgcccgt gtccttggaa gagaaagagg ggacaagaga acaggtataa 18240

cagcatgttg ttggtgaaaa taaattggta gtaatataga ttgaatatcc cttatccaaa 18300

atgcttccga caggaagggt tttggatttc agatattttc agattttgaa atatttgcag 18360

aatacataca ggtagagcat ccctaatcca aaaatccaaa atctgaaatg ttccaatgag 18420

catttccttt gagcatcatg atagcactca aaaagctttg gattttggag catttccgat 18480

ttcagaattt gggattaggg atatttgacc tatagtaatg ccaaatactg cactaaaatt 18540

agcaaatgta atctcattga attgtgacaa cagccttaag aggaaacccg atcattatgc 18600

ctacttagta gatgaggaaa cagaggtaac taggtcaagg tcacacaact tggagtgtca 18660

[0158]

gagtctggat tctttctagt tctgccctcg tccaagccag ttctgttaac actattcttc 18720

ctttcagcat aatctgtgtc atcactggag cttatgtcta cctgcctgcc acccagcacc 18780

aactgtttac cctttaagtc tcattctgcc tcctccagga gccttccctg acccctgcct 18840

tcaccttctg acctgtgccc cttcacaccc tgtgccctct taactgggaa agccctgagg 18900

gcaggggcca taccttattt acctctatct ccagctcact gcacagaggc attcagcaga 18960

tgaccagtaa atatgggctg tctagtaaaa actttgcagt tagagataat gaaagaaaca 19020

taattacttc tgtgtgggtt gagaaagaag ggaagggaaa gtccagatac ttaagcagaa 19080

aaaggcaaac agtccaaaag gggaaaagta acttgcccaa atcatgcagt tgagggcagg 19140

aagaaagggg gacaaagcca aaaccaaaac ccagtccctt gtcccagccc agtgctttgt 19200

ctgctacgtt acacaaactg tgattgtgaa attaaagggt ttttgatggc actgatataa 19260

gtaaataaat ggctttatga gttaacacat gacaagcaat aaactcataa aaggtaaata 19320

ttgacaactg aagattatat atcactatgt ttagtgtgtg gagaacccaa ctaggaatta 19380

ggaaagcttg cacattcagt ctggtttctt ggcaaatcaa tgagacttca aacaaatcat 19440

tttatttctc tgtgcttctg tttcttttgg ctgtagtatt ttgctggtta aagagcacgt 19500

gatcaatgtc tatgctttta aatgtctgtc tttatttgag catgctcagc tggatgtgga 19560

aaacctatgg ttctcttggg tttcataagg atcaaatccc acagtgatat gtaaacttgt 19620

gtggtttata gaattatagg acctcaaagc tgggagaggc ctgataaatc atatagtgaa 19680

aatttccagc cagtgcctgg atttctttta cagaatcttt cttttattgg acaggtgctc 19740

ccttcacaat ccatgatgta aggagaaaag gggcttcgtt tgaaggaagt tagtgtattg 19800

tgtatgggcg tgtactttct gcttggggtg tgcctacagg gctatctcac tttctgaaag 19860

cgtaataata agttacttta ccatgcatta attaaatgtc agagaccatg ctaaatgctt 19920

tacagagaat atctttttta atctgtataa gaacctcctg aggcagataa tattattaac 19980

cttacttttc agataaggaa actaacattc agaaaagtta agtaacttgc taaagacatg 20040

tgtctactag gaggtagagt ctcaagtcta tttcaagctc ctaataagta aataaatgtc 20100

tattgaatcc aactaatgac atcccactcc atattcccct gccactgatg agagagagaa 20160

gtataaagtt tatgtaaata agacagaagc aatgttttat ataagcattg tggatttaat 20220

tccactaagg gattgatttt tcatcttaat ggaacttttt cttcagctat caagtttcag 20280

tttcaagatc gcaaatgcta agaagatatt aaaatatttt aatacataat tccactagat 20340

[0159]

catatttata ggtactgtta atatattacc aaatctacta taaacaaaac aataaaacaa 20400

aaggctggat caatatggaa agtagagtaa taatttaggc cctaaagaaa aactacgtaa 20460

gacatttctt agaggattac caggtttctc tctctctctc tttttaaaca cagcctaaaa 20520

tagaaaagca atttatgtat taataaaaaa aatagaaacc tgaggcagat gtaaccagaa 20580

taggtgaatt aactgaagac tgatattctt atttatgttt gtgtatttta aataaagaag 20640

gagtttgacc atctcatcta gttaatcatt aaaaggaaac tcgagccaaa cttgtgaagc 20700

aggtaaagtt tatttttaga cattcaactg gcttctcttt tgggctcccc ttttcttttg 20760

gggtcatcct ccatgtctgg taaccttaac ctccctgtct cttccagaag gagcaacacc 20820

cccatgtttt agacctttac ttctgatgtc aggacccttt ctgatgcaag tgttagctaa 20880

ctccagctgg ctgaagagga aggaggagga agagaaggag ggggaataat gtattgaagt 20940

gtgtaatagt caagtctagg agcagccctc accttaggat ctagacattc atattatata 21000

attgggaatc tatttccaga tctctttgct ttttttttt gcaaacctca atccaatgga 21060

gtctctaagt ggtagaccac agctgctcca agcttgcatc gtatcagctt agctattcct 21120

gttgagaaac aagacaagtt tccaagtagt cccagaaagc caagaattaa ggtgtatctg 21180

tccctgtcat gtgcctatct ctgatattac cagacctggc ccatgcagag ttacagatgg 21240

gttaatacca ccataagcgc atggaccaaa gttagggaaa ggatagtttt ccaaaggaaa 21300

tgttaggtcc tagtatcata tgtggagagg ggatacttgg caagtaaaac agtacctatc 21360

taccatgtgg ccacaacagg gcagatcagg gtccctggta ggatggaggc agccatcaag 21420

cattatggta tccctgaata atcccttccc agttcatatg taaaccaatc ctcttaaatt 21480

gttaatgcat ttaacataag gatggattca gcaaaactgt atcaatagca aaacatgagg 21540

ggtctccagc tagtagcctg tcctgcatag ccatccatga ctactgctct aattgatttt 21600

ttctagaatg tctaaaggaa gatgaaagta gaaaatgagc tgtagtggac aagcattttt 21660

aaaatgagcc caataatgta gcacttttgg gtgcttgata attgttgcaa atcacatttg 21720

cctgagaaat ttcaattcta taataattgt acaatagcag aaagatctag atacaaaaat 21780

attcattgca gcatggcttg caatagtgaa aaattgaaaa caatttacat atacttcaat 21840

aaggaaaggt taaaacaatg gtatactatg ctactattac ctgaaaatat tgaaaagatg 21900

aaaagatgtc caataacatt tgatgaataa aggttgaaaa atacatgtag taaaatctca 21960

tttttgtttt taaaaaacat atatgcatgc atgcatccat gtatagacaa aaaggatttg 22020

[0160]

aaaatataca ataaattata gttaatcaca tttaccttat ggtactgcag aacatcagaa 22080

ctcattcctc ttatctagct gtaattttgt aatcgttaac taatctctcc ccatcctccc 22140

cttccccctg cccttcccag cctctgatag tcacaattct actttctatt tcacataata 22200

aaagttttta aagaggggaa taatggggtg ggggatctgg aatatacata aaaactcaaa 22260

aataattaca aatttgttgc catcaaaata taaaaagaaa aaaatagtta catctgcaaa 22320

atgggattgt gtgaggaagt ttttaccttt atacatttct accttctgta tgtttggatt 22380

tttacaataa gtatgtgtta ttttctagca tcttttgaag tttttttctt aaaggcataa 22440

gtaatatcta aagttatttt tcatccttct aatgccgtct acacaaagat aacgattttt 22500

cttggatggc cccaatctct cttctgtaag atctttcccc atttgtcata tccataactc 22560

ataacctcct cacccttcac tgctctccat tttctctata aagtgagccc agtcagtact 22620

tgtaggcttg ttaagcatta cttctaataa gaaagactaa cttgtaaagc aaatgtggaa 22680

atgtactaat atagcatcaa gcacaaaata gccattcaat aaccgaacta tttaattcct 22740

ttttttcac acttcatcct ttccctaatt ccagaaagaa cttgaactgg gtcataacaa 22800

agacaaattt agacagacag ataaagatat ctcataggta gaaataaaac tgagtgatta 22860

taaactaatc acaggaggct ctgttagtct gatgaacaga aacacacgtg ataaaatcac 22920

agagaggtaa aatagaaaat gaaaatcagg atcaagaaaa gggaaataaa aatatgctgg 22980

acatcattca ataactattt gctgatggta attataggga tggaaaaccc atcaggccta 23040

tggagctaaa attaatcagc aagtattcac agagtgccta ctgcttctat tactggttct 23100

ggcttcctgc ctgcccagtg cagaggcttg agacatttgc gtgacattca gcttgtcaag 23160

acagaaggag caaaataagc agacagaggc tcactgcagc cgcctatacc catcatattg 23220

ttggaatcat attcaagtga gacaaactcc ttcagtggaa gacgataaaa ctagcttaaa 23280

agttgtaaac atcacttcat cacccaaaaa aggcccaatt aagtggagat actatttctg 23340

caaagcaatc atcaattcat ttgtgtaaca tttgaaattt caaagtacaa acccacattc 23400

tattaaaggc aggaagtgaa accaataaaa cttgtaacaa ctatacttaa ttttcagggt 23460

tctttccatt gctgacaaac attttaagtc atgtctattc tcttaaaatg taaaatatga 23520

tgtttatgtc actgttaata ttttgataaa aagctattgt catggacatc tgggtttttt 23580

tctgcatgcc cagaaatccc ttttctccta tttaaattta aaatctccaa ttatttggag 23640

aagcacctcc tcttctctct ctttcatttg taccccattc ttaggtgtca gtggtgggca 23700

[0161]

cttgagctag gctttgccca tcatagtaca cattcctgac atcccttggt catagttatt 23760

ggtccaggga taagcatttg aaccaactag accagtgaaa cccctcccag gaacaactac 23820

taaaattatg ggaaaagaac tctttccact gaagttacta acctggcagg atgtgttaaa 23880

tccaggtgcc acaggccacc aggtggagag gtggagataa tctttccaga aaacaaaaca 23940

aaacaaaaca ggaaaatgaa gctaagggat aaaatttaag ccctttggac ttcatttgag 24000

cccctgaatc cagtcatgcc tcctgaaatt aaacttcccc tggacttttc agtgaatcaa 24060

aaaactctgt ttttaacagt ggggtttctt ataaatgcac caaaaaatga cctaatgaat 24120

gttgtctaca agcttccatt agaagtatta tcttcaagag aaaaaaaaaa caaataactt 24180

gaagaaaacc cttcataatt caagtcagtc ctgctaacct ctaggaaacc ctccgtgacc 24240

accatctcca tatccacacc cattttccta accttaaaca ccagatgact tcttgaagct 24300

tatgaagtgc cctatgcatc taacacattt ctgtaagtct gcattgttct ataatgactt 24360

gtaaccgtat ctgtctccat ttcctccaga gaagagattg ttatcatttt gatatccctg 24420

cagccttata ctggggccta acatataata gttgctattt tgttgaagga attgtatttt 24480

gttgaaggaa ttctcttttg ttgaaggaat gaatggagag aatattaatt aagaaagtct 24540

cttctattaa taaacattcc ctgattgatt gaaaccatgc ctaaaatagc taatcatcag 24600

aagaccaaag taaacaacat atccaaactg aatcctcaaa gtgttagtca ttggtagctg 24660

tatagctgag aatctttcct tcttctggtc attagggttg aaagggtggg tgaatgtgga 24720

gacatgattc tttcttttgc aaaacattta ctatttttta aactccataa aatgtaataa 24780

cttctcttga aaaatgttaa aacccaaaca aaaaaacctg taatgtggaa tatagattgt 24840

aggttataat ggaggaagca gggaaagtgg ggaaaactgt ggttgccaga agttttctga 24900

taactaatag gcaagacaat agggtggctt ttggtagggt ccttctttat ggcatagcaa 24960

agaaaaatag gaatgaagaa gtgagaagca tgaaagggga cagcaatata tgtgtaacac 25020

agggtgattc agtgtgagag ttttataatt aaaattgcca aatgtgagaa aaaaaaatct 25080

actataaatt gggataggct caaggcatgg agatgaacaa ataacccctc catgtgggca 25140

aaaatcaatg aaattactag atgagtagct tagtatgtga gttccagttg caacatgtta 25200

ctggtatttg gggcttcccc tccccccctcc cccccctgcac tttgaggcaa ttcgacattt 25260

gactaacaat ccagcctaac tttctccatc tgatataaag atatttacct tgaaatccta 25320

gaactgccaa catctcctac ttcctactac aaccctccct gactcctttt ctctggcaca 25380

gctttctatg cactcacccc attcaactaa gcctgcttac tcttcaccag aaggtcttct 25440

cttagcataa aaagttcctg gaagtccatc tctttcatag agctgctgga tgactgcttt 25500

gcttaccttt ggccttcaaa atacctctcc tgtccaacca tagctcccca gctcccctgc 25560

cattgcaacc aatacaaact tcgtcatctt tccttgggcc aatgtgcctg tctcctcact 25620

gctctccctg ctttctccct tagcccctac aactcatact ccacatcgca agcagaacga 25680

gcttttcaaa tagtaaatta gattatgtcc attagtgtgt tagtaaatgt ttaacagctc 25740

ctgaggggaa cagagtatct atgtgtttta taatttttac atatatgtat cacataattt 25800

acaaaaagca agaaaaaata taacactctt aatagtaaat tctatatggc catgtgattt 25860

tcacagaacc atttcagtga tttttgcaga atatttgtgt ccatagccaa cctacagcta 25920

aaattcaaac acgtttggca aaatcagacc acaaataaat atctgattaa tatccaatca 25980

gcaaagaagt cattcatggt actgaagtcc caacatgaat gttggttgat atttttacat 26040

taatgagcga gataaaagtg aagcaacaaa aatggatgtt ggaactaaac tcgttcatta 26100

atgacagaag tgacttcttt tgctgataat agctttcaag tactagaaaa atatttcctc 26160

[0162] aagtttttgt gttcacaaac taaggcactt ttaagttcaa tcttcattat taaaatttct 26220

tctactctgt cagtctagac aatcaacaaa acaaatcaag ctctggtttg tcatgtttcc 26280

caatttctat agtataggta ctccaccatg gttgatttca aactaccaaa ataacatttc 26340

tgaatgcagc gttaggaagg gatacgctgc atcataccat cgtatggtat gttcttatac 26400

agaacagaca gaaataactt taagaacata gataatagta aaatggagta aaataattag 26460

gcagtaaagt cttcagcatt tatttttgtt gttaaaatat ttgattgtga gtttataaat 26520

aatttggttt ttaataatga ctgtgattaa caaccaactt acaaaatctc tgaaaattta 26580

acagtcagtg cttgcaagct ggtacaattg tttccggtgc actactgaat tatcactccc 26640

ctgcctaaaa ttccagactg cccattgcac tgattccctg ggaaataagt gaaaagagac 26700

aatgataatt ttcatttttg ttgtggtgaa gtgatagtgc aaaaattcca taagctcctc 26760

taagttttcc aaataaagct tagtgtttaa aaacgtttga acacatgatc ccatgtaagg 26820

cctacattac ttcctgtgtg ataggtgggg tagatatcat tatccttcct ttacagattg 26880

aaaaacaagg ctgagaaaaa tcaaatgcct accccaggct cattcaagta agtaaatggc 26940

agaatagggt ctaaaaacca ggtcttgtat tgaaaattca acaagaggat agagaaaatt 27000

taattgacaa atactgatct caaaacaatt ttttttcaa tggtgacaaa tgtcctttgt 27060

[0163]

agcactttgg agtttgatat gaagtatctt cttatcttgt taagggatcc ctataccaag 27120

aatgttttca tctcaacccc actatttcta agttagctta aaaacaaaac aaaaccctgt 27180

gtgctctaat aagaagatat aagaaccaaa atggaaatgc aggttctcaa atgagctgaa 27240

agattccaca tagcagcggg gcagattgaa acactcttta ccaaaggaac atgggagaga 27300

aaaggagatt aaatcaagaa aggaagaaag ctaatgacat atgaggagcc acaaatgcca 27360

caaatgaaaa aacaaagtac gtaatacttg ttgcaattat tcagtgtgct tgctctaatg 27420

cctccaaaca ttaaaaacat tgagttcctg cttatggcaa catttatctc atttatctgc 27480

tgatagctgc ctcatccttg aatcaggtat tgcttaaact aagttctgcc agcataaaga 27540

ataaagtcaa ccaggacacc cattgggcat ttcacgcata tgagcacaaa ttgtgatatt 27600

ttaggttgct tatgatgaaa tcattgaaag catcatgaaa gacagcaaaa cagcaggaaa 27660

gctagtaata atttagcatt tcccagtcca ggcgggaatg ttaattctaa ttacaacgag 27720

gaataccaaa gtggagttca ttatgattaa gaacttgctg tactagtgtg aattgtttat 27780

aataggcatg tctggcataa aatacaaata ttgaagcaga cagagatggc tcattcaaag 27840

ctcagctggg ttcccttgaa cctcttacct tataaagtta aataggaata gaagtatttt 27900

ccaaagtcaa gatattattt taaagagaca aataatagct atgatagctg caggaataat 27960

tttttaaagt aagttctaac caccaataaa agctgtttgt gtgggcttaa catgttcaaa 28020

atacacaata cacatgtaca caatacacgt atacatggtt cccatttata tttaacatca 28080

cacatttaaa gtgagagagt acagaaaaaa agaataaatg gaaactgaag ccatgacaaa 28140

gaatcacgga ctataggaaa ataagtcaca aagaagtatg cttatgtaag aggaaatata 28200

tgtgataaac aacaggagac atgggaatga atgtggtgtc ttatgtcctt tctttaacag 28260

aatcgtgtaa cagacactac tcaatatcga tctcaactga tccagttctc cagtctccct 28320

ggaaaacaat ggattgatgc ccagggtgcg ctgaacactg gaaccatggt cacttctgca 28380

cttcacacga ttctgctccc accagttgag ctaccaacag ttcctggtgc ttttgcttcc 28440

caaacatgtt tatgccattt gttgcttatt actgtactta cttaatttga ttaaatatta 28500

agtaaaatga tgaaatgagt gtaaaaaatt gttctataaa atctaaatgg aaagatgccc 28560

tatagccttc cttgacttac agttgcgtca agtaaggtgg atgtaagaca attttaaaag 28620

actggtgtgg gggcaggagt gaggaatcat aaaaatttag aaatctgcac gaaaattatt 28680

ctaaaagtac acattgaaca tccctaactt gaaaatctga attttgaagt gctccaaaat 28740

[0164]

ccaaaacttt ttgagcattg ttatgatacc acaaatgaaa aatcctacat ggaagtactt 28800

accacaaact ttgcttcatg ccccaaatta ttttaaatat tgtataaaat tatcttcagg 28860

ctataaggtg tatatgaaac aaaaaatgaa tttcctattt agacttgggt cccatggccg 28920

agatatctca ttataatgca aatattccaa aatcagaaaa aaaaaaatcc aaaatctaaa 28980

acactttcag tattaagcat ttcaggtcat ggatactgaa tgtgtatctt taatttcttg 29040

ttctactttg tttaaaaaaa agggggaaaa tagtaattct acagatgaat aataattgct 29100

aatgatgagc aaatacttcc tatgacccag gaattcgtct aagcacttca catatatcaa 29160

actggtttaa tctttataaa tcagtactat tattatcccc attttacaga tgatggaaaa 29220

aggcacagag agttagcctg cccaaggtta cattcctttt agtggtggag actgtatttg 29280

gcctttatag tctggctttt aactgctaca ctatatcaat gcattacagg tatagtttat 29340

acacacacta aagaagacat ggaactccag tcagtgggct cataaaagct ttagaccttc 29400

atcaaaagat tagaaaataa atgttcaatc acaggtttta ggtttcaaaa gtttcaaaag 29460

tttaaagttt gcaagttatc tttcttaaaa ttatttcctt cttttaacta atttttaaat 29520

taaactccag ttcaatcaca tccactagaa ggcttcactt tctacaaagg ggtaggtaaa 29580

ggtgatgatc ttaaatacca tactgggagt tgggatctgt gtagcactag aatcaagagt 29640

tattgtatat acttgagaag gagcacagcc tgatttagtt gatgttttgg aggggtaatc 29700

tggcagtaca gcttggatta ttttagtggg aatggagatg acaaaacatg aagagaatgg 29760

gagaactcac ttgggtaata tatcagtttc tgaaatcaat gtatcaagtg gtttggttat 29820

tagtcaggct taaggtttta ttggccttag gacatagtct ctaagaccat atattatctt 29880

cattcattca tttaaccaac acccactgag caccaactat gcactagtga tacaggggtg 29940

aacaaacaga cacagtccct gcctttgcag aacttatgtt ctggtgggtg atacagagaa 30000

ataacaaatg agggcacaaa taatgaacta tcattgtaat gtgctaacaa agtatgcaga 30060

atactataag aacatacaat caagaatcta atctagttta ttttaaaaaa aagtgggggg 30120

agcactcaga tgtttaaaca caaaacaata aaaatgagga tcttgagggt tatctgtaca 30180

ctttttatta acccatttgg ccacaacaat aacccagtaa aagtgatttt acatctagtt 30240

aactagttga ctcaatgtta ttataaccct gtaatgtatt tgttgggtgc ctgctatgta 30300

gtgggctgtg ttccaggagt gggacataaa gctatgacaa gatagatcag gtccttgcct 30360

tgactgagtc tgaatacatc accttcattt ccacctctgc ttctaagaca atcaaatacc 30420

[0165]

ttcccactca gatagggatt catcctattt cttgtagtaa ttataagttc ccagggttac 30480

agattagtaa atgccatacc taaagactta ggatactgtg cataaaacac tttcaatagt 30540

gtctgtcaga cagcagatgc gcaataaatg ttgactttcg ttagaattgt gttattatta 30600

taatgctaaa tctcacgtcc tttctggcac actggagttc atctcttcaa ttaaattccg 30660

taagcacata ttgtaagtag tctatcagaa ttgatatact acttcatgtt aatgattgag 30720

atcagtgagg aaaaccactt taatattgtc taattcctct cttaatgcat aggagccatg 30780

tgaacttaga caagcatcaa cctctgtaag cctgttgtcc tcatattgaa aaatcgaata 30840

acaataccta tctcatttaa ttgttgtcag caaaagtggg cagcagaaga gtggggatca 30900

ataaatgtta gccacaaatc ataactattt gtattactct gaaaaagagg ggttaactta 30960

tagttcatgc atgcttccaa atgaatgtga aagactaaag aatgagaatt tttttgctat 31020

caaattaaaa aattaacagg cacatttaga ttgctgaaga gagaaattag gataagtttt 31080

ttttttttt tgctcaatta aaaacgtttt caatggcata tttaaaacta cgtattcttc 31140

cccattaaga tctgcagaga aaaaaaaatg aagggagaat aattgggaac tcttgtgaaa 31200

tcataaatta tttaagcaga gtacctacca ctaaggattt gagcatgtat gagcgatgag 31260

gtggattctt agagcagaga ttcagcagtg agacaggcta atggcatggg gagatgtgtt 31320

ctattagaca actgtattgt ccccttaatt atatacatat atatgtatat aatatatatg 31380

tgtatacata tgtatacata catgtatata taaatagaat tcttaatcat tttaagcagt 31440

gtacaaggat aattattagc atgggctatt taactcactt ttaaaacgtg taaaacatta 31500

ttgtagggtt gggtcttgat ttgtttccca tgaaactgtt ggtagtttag gggccaaatt 31560

aacgaaagac atctcattct agtgcttgag gctcagaaat tggaaaaacg ggcaactagg 31620

tcaagcagtg ttctcatagc ctcacagatg agcatccaaa gcaagggcct ccttctagtt 31680

gacttgtgcc aagggacagg agaagcggag tctgccttct gggtccagaa gggggttttg 31740

ttaacatgga gttgctcagc gcccttcata aaaattcttc tggctgaggg ttctacgttg 31800

gcatacggtt ggttccctct tcttttccga ggtggcgagt atctcttcct ttgccaagat 31860

ggcggctcca gaatcctctg gaggcggccc ccgtagatcg tctccggaca agaggcttgc 31920

tgaaagccta cttctttcct ttcacatcag acaatgcaca gggaaccgtt tacccttgag 31980

aaccaaggaa ggacggctta ggctacccgc gatcgcgaac ctttgccaag atggtggccg 32040

cggggacggg ctggcgacac tgtaccctac caagatggcg gcgggcggct tccgggacgc 32100

[0166]

gcttccccaa tcgtcttcaa gatgtcagag caggggggagc cgccgtcagt ctgagcgcgg 32160

cgggaggtga gagagtggct gtggccgagc gcccgagcag gattaggtgg agctgcggca 32220

gcccccgccc gtgtcaggag ctggcaagcg atgtcacctg tgggggcgca aaagttacct 32280

ccccaaaccc taaacccaca cagcacaacc tttcccagag tcacaaaaat cataatctgt 32340

gccgcacaag gtaggaggct cggtcccggc atcgtccaag ccttcccgac gcggcgagct 32400

ggggaaggga gctggggcgg gggcttcccg cacgggcacc cctcgcccca cggccctctc 32460

ctttctcagg acggaccacg agttcccttc cccttggact gagggggaag ctcctaacag 32520

gaacatctgt agggagttga acgctggcat tttaaagctg cctgtatttt gttttatttg 32580

taggggcagg ggtcctatga acgtgatagg gtgagcaacg cacagagtcg agggcagcaa 32640

atgtcaagat tcgggggtgg ggcctgcacc gggaacttgg acgcgggccc tggccggggt 32700

ggaagaagag gtcaggagtt tcggaagggg ggctatattt cgccagcaac ttactatttc 32760

gcctgcaact tgcttttaag cctgccgccc cctgctttcc ttaatcataa taataaaaaa 32820

aaagtgcaaa gaaatccagc tcgctggagg ttttgcattt ggcgtgcaac ttccttcgag 32880

tgtgagcaca ttgggcggga ggggtggggg ttgaacttgg caggcggcgc ctccttctgc 32940

cgccgccgcc gcctcgcaga ctcggggaag agggtggggg acggtcgggg cgcgggggag 33000

ggtgggttct gctttgcaac ttctctccca gtgcgagagc gcggcggcgg cagctgaaga 33060

cccggccgcc cagatgatgc ggtggtgggg gacctgccgg cacgcgactc cccccgggcc 33120

caaagtacgt atgcgccgac ccccgctatc ccgtcccttc cctgaagcct ccccagaggg 33180

cgtgtcaggc cgcccggccc cgagcgcggc cgagacgctg cggcaccgtt tccgtgcaac 33240

cccgtagccc ctttcgaagt gacacacttc acgcaactcg gcccggcggc ggcggcgcgg 33300

gccactcacg cagctcagcc gcgggaggcg ccccggctct tgtggcccgc ccgctgtcac 33360

ccgcaggggc actggcggcg cttgccgcca aggggcagag cgagctcccg agtgggtctg 33420

gagccgcgga gctgggcggg ggcgggaagg aggtagcgag aaaagaaact ggagaaactc 33480

ggtggccctc ttaacgccgc cccagagaga ccaggtcggc ccccgccgct gccgccgcca 33540

ccctttttcc tggggagttg ggggcggggg gcgaagcgcg gcgcaccggg cggggcggcc 33600

acgccagggg acgcgggcgt gcaggcgccg tcggggccgg ggtggcgggg cccgcgcgga 33660

gggcgtgggg gcagggaccg cgggcgcccc tgcagttgcc aagcgtcacc aacaggttgc 33720

atcgttcccc gcggccgccg cgcggcccct cgggcgggga gcggccgggg gtggagtggg 33780

[0167]

agcgcgtgtg tgcgagtgtg tgcgcgccgt ggcgccgcct ccacccgctc cccgctcggt 33840

cccgctcgct cgcccaggcc gggctgccct ttcgcgtgtc cgcgctctct tccctccgcc 33900

gccgcctcct ccattttgcg agctcgtgtc tgtgacggga gcccgagtca ccgcctgccc 33960

gtcggggacg gattctgtgg gtggaaggag acgccgcagc cggagcggcc gaagcagctg 34020

ggaccgggac ggggcacgcg cgcccggaac ctcgacccgc ggagcccggc gcggggcgga 34080

gggctggctt gtcagctggg caatgggaga ctttcttaaa taggggctct ccccccaccc 34140

atggagaaag gggcggctgt ttacttcctt tttttagaaa aaaaaaatat atttccctcc 34200

tgctccttct gcgttcacaa gctaagttgt ttatctcggc tgcggcggga actgcggacg 34260

gtggcgggcg agcggctcct ctgccagagg taagaagcga ggcgggaggg ggccggggcg 34320

cgctcgctcc cccgaggtgc cgctgggacc ggagacaact cgggggccgc cgcgggagcc 34380

tacaaacttt tattagcctc ggggagtggg ggtggggggc tggcaagggc cgggcgacgg 34440

tgacgaaagg gcagcgcgcg ggtgacagcg ctggcctctt cctctccctc cgcaggcgtc 34500

ccctggccgg gccgaggggg aggaacctga cctcggacgg cgagcggagc cctgtcgaac 34560

tgccgggggc ttcgagcctc tcattcctcg cgggaatcct ggcctctttt ctccccctag 34620

tgtccccttt ccctccaagg gggtcgcccg acacccgttt tcgtggtgaa cgctaagccg 34680

cgtctgaatt ttactcgccc gaatatttgc acgccacccc ggcgcgcccg agcgcgagcc 34740

cgggctccgg ggaggccccg gcggcgcctg gcttgaggag ggcgtgcggg gcgcgtgagg 34800

gtgcacacgc gggggggctga cagcccgcaa cttggagact gcggccgggg ccggcgttat 34860

ctgttagaag tgggcgtgtc ggagagagaa ctcaacaggt ctggacgtac ttctctttta 34920

acctcgcact tttttctctt ctccaccccc gccccgcaag ggcttgctct ttagcgtttg 34980

ttgttaattc gcgcctgagg tttctaagtg gccccttta gaaaaagacc ccctgtaacc 35040

gtaatggttt tgtgctgcga tttttacaag tgctagtttg acgtttgggg ttgcagactt 35100

gataattgca accttgtaat accacttaag accctctggc atggttcatt agggccaatt 35160

aatgtggctg ggttatttgc aacttaaact gggggataat gtcgcttgag ggagcgtttt 35220

cgttttagga aatattgttt tggtttcggg tttgaaggca gctgtcaaaa aagcggcatg 35280

gaaattcatt gggctccatt cgatacctcg tgtttagaga tcgttatcgc ctcagataaa 35340

cggggcagag aggtggggag ataagcagtt taccctcaag atttgtagtg gcaagtccac 35400

acccctctct ctaccttcat attcactttt cagtgagggc cagtgacatt tatgctgcct 35460

[0168]

aacgtcatcg cataggaaaa gttacctttt attggacggg atttgactat agtgtcccaa 35520

atgcgcttct ccgtcttagc ccatctctta aaacaccctg attaacgata tactaacagt 35580

cttactctct tgagaatagg ctgagaattg ggataggtga aggtttggat aggtgaaggc 35640

agagaaaatt attttgaaca ttttactgga tacagttgta cctgaattta tatgaatgtg 35700

attttacggt tctgtgtttt tccatttttc agtacttcga tatttgtttg gaaaggaaag 35760

aacttagaga tgtaatagca tttcatattg aggatctcaa gcaatgtaaa caaatgtagc 35820

ttaatctaga tgtttttgtg agttatgata agggtcagct atatttaagt tatgtaagct 35880

aacaacgtag tgagaaacta ctacaccttc tcttctgctc tttaaaatct aaattttagt 35940

tggcctatat aaagtgtatc tcatttcata tatccaaaat ttggaggtag gcacatccag 36000

tcagaagtat gggttaaaaa gccttttccc agcctgtcgg aagataagca gatcagcatt 36060

gtttatttt caaagaaaac gtgcatggtt caccagttgg ttgtactcaa aggtttggat 36120

gtgtgactag ctggtaggag ggaaatttgg aagtaattag ggattgagaa ttctagcata 36180

gtatttatca aatgttatat gtattggttc tcagaaaagc aaacagccgt gattgaaaag 36240

aggtaggaat tttaatgatc acacttcctt tttttgaaat taaatacttt gacatcaact 36300

tgaaccttca gaataatcag atgtaatgaa ttataatgtc tgtgattaac aaagctacac 36360

gttcagtgag cggcaggatg aatagccaag cttagttcga tacacttttg ccctcagctg 36420

tgcaaatgga ttgcattgta cttttaaatg tggcatgctg aatgggagca ggggacatgg 36480

ctttttattc tggaagatag aaactactct tctggtaaca aagaatttga ttcggagtta 36540

actaaaaggt tcatttaaca agctgcctct tactaatcgg atcaggaaga taatgtgact 36600

ttagagctta tgatgttttc cccccgtttt tgtttttttgt tttgtagttg atattcactg 36660

atggactcca aagaatcatt aactcctggt agagaagaaa accccagcag tgtgcttgct 36720

caggagaggg gagatgtgat ggacttctat aaaaccctaa gaggaggagc tactgtgaag 36780

gtttctgcgt cttcaccctc actggctgtc gcttctcaat cagactccaa gcagcgaaga 36840

cttttggttg attttccaaa aggctcagta agcaatgcgc agcagccaga tctgtccaaa 36900

gcagtttcac tctcaatggg actgtatatg ggagagacag aaacaaaagt gatgggaaat 36960

gacctgggat tcccacagca gggccaaatc agcctttcct cgggggaaac agacttaaag 37020

cttttggaag aaagcattgc aaacctcaat aggtcgacca gtgttccaga gaaccccaag 37080

agttcagcat ccactgctgt gtctgctgcc cccacagaga aggagtttcc aaaaactcac 37140

[0169]

tctgatgtat cttcagaaca gcaacatttg aagggccaga ctggcaccaa cggtggcaat 37200

gtgaaattgt ataccacaga ccaaagcacc tttgacattt tgcaggattt ggagttttct 37260

tctgggtccc caggtaaaga gacgaatgag agtccttgga gatcagacct gttgatagat 37320

gaaaactgtt tgctttctcc tctggcggga gaagacgatt cattcctttt ggaaggaaac 37380

tcgaatgagg actgcaagcc tctcatttta ccggacacta aacccaaaat taaggataat 37440

ggagatctgg ttttgtcaag ccccagtaat gtaacactgc cccaagtgaa aacagaaaaa 37500

gaagatttca tcgaactctg caccctgggg gtaattaagc aagagaaact gggcacagtt 37560

tactgtcagg caagctttcc tggagcaaat ataattggta ataaaatgtc tgccatttct 37620

gttcatggtg tgagtacctc tggaggacag atgtaccact atgacatgaa tacagcatcc 37680

ctttctcaac agcaggatca gaagcctatt tttaatgtca ttccaccaat tcccgttggt 37740

tccgaaaatt ggaataggtg ccaaggatct ggagatgaca acttgacttc tctggggact 37800

ctgaacttcc ctggtcgaac agtttttttct aatggctatt caaggtaaga tcagtgtttt 37860

tctgtttctt aagaatggta catttaaggt agattaatag atgtaaatct tcattgattt 37920

atatgtgttc tctaaagatt catgtgcttt tttatatgaa taagtttaag tggccttttg 37980

aaagtaggaa aggtagacaa cctaagtgac atctgtacgt aaccatttca ggtttttttcc 38040

ttaaatagtg gttttcagta tcccattggc caacggtgag gattttattt aacattttta 38100

aaataatgtt gctcattaac agatatctta acgaaaaatt atataaattc aggagagtat 38160

aatgtctcat aatatcatat tgtgttgtgc atggtcattc agctgtttta gaatatgttc 38220

ttatattaca ataaatgata cccttactta catagtcaaa agttgtgctg ccttatttgt 38280

aaattcgtta agtgttagct tgagattaaa gagttaaaag cagaagtact aacaaagagc 38340

cctattcttc aaactgaatc ttctgttaaa gaatttgagt tttgaagttg ctaaagcaat 38400

gcagtgaaca gtgtaccaga ccatagtatt agacacaggt cttgctcaca gggttcttgc 38460

cataaagtag acaagttatg tctgctgatc aatctcttta agagaggaat tggtgtcaac 38520

atggtgcaaa acaaaatttt acgttcaaat gttcctgcaa gttctcaagt agataactga 38580

tggccaaaat tgttaagctt caattttcag ctttcgtttg atttttctct ttttttttact 38640

cagtcgttta taagcatact gatatttttg tctgacccaa aaaggtcaga aaatggaatt 38700

atcagaaaaa agttctaaat gtagatatac gtgttggtag gggtgaattt ctctaccccg 38760

taacctcatc cccaattcag ataaatgcta ggttttatat ccattttagt tgtgaaggaa 38820

[0170]

aatataaaaa tgtggattgt agtgacacaa gattgattaa tcagcgggtt tttttaaaag 38880

aagacatggt agacagtgat ttatttgtat gtaactattg aagtttttc ttaaatgtta 38940

gtgatattca tcgttcccat taactagtta ttcagatttt tgaaaatcct ttttctgtga 39000

aagctatcct aacctggagg atgtctcttt tctttcctct gtacttaaga agcttttctt 39060

gttagggaaa taatttagaa ttagatttag gctatgttct gttcttctaa aaggcttagt 39120

tgtcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaccaaaaa accttggttc ttacatgtct taatgtgaac 39180

tacctcctaa tctattgttt aaataattat cctttattta gaagaacact acttcaacct 39240

gagttgaagg tttaaaatct tttcagtaag gagatttgag atctttatta ttgcataagc 39300

tgttgtgttt taaatgctaa aagacatgct gtgttttaaa attttcaatt gcaaattttt 39360

ggcaatagaa ttcgcatact tggttttctt aaaagagtta agtacggttg atttgactaa 39420

gctatctgta ggaaactctt aaattgattt ataaaacatg taattataca aagaaaaata 39480

aaacatctta ggaaactctt ggggattatt aatggatttt gccctgataa tcatcatggc 39540

atggttttca ttttccttac tataaagaaa aggcaaggga caaaacttat tttccatttg 39600

ctatgaactt ttaaacccta taaaatctgg gatatagagt ataagtagat gaacatagtt 39660

actcttaaat cactaaaggt gattttaatg ctttaacttt tatagtactt catgacataa 39720

agtatcttta cgtattttta atttgggtcc cataacctta tggaggtagt aggcaaggca 39780

atgatgatgc ggctctttag aagttcttta atatcaaatg aaattattat ttttatgcca 39840

atctgtgatt gggaaatata atcagtagtc tgtgtcctaa caagaaggta taatacttta 39900

tacagggtat tttgttaata tttgaagatt ttatacctta tggcattaac ttagcactgg 39960

gaactatgat tacccaaaac aaagcttcat ccaaataaat tgaaacagtg tttcttttaa 40020

accatcattg aattagtcta ttgtttccaa acaacagccc tgatatagct aaaattagtt 40080

gctttctctt ctctatatgt tacatgactg tagccaaaca tttgctatga ccagtgaccc 40140

tgagtgatca gcaaataatc aacacattga gaccacaact tgaatactga ccttctgact 40200

ttacgaagaa aaatattaaa tgccactaat aacttgaatt ccttttaaat taaaaaaagt 40260

tataaattgc aatttgactt tttaaaatgc cacctaaaat tgtttttatc agaatactta 40320

aaaaaaaatc ctcactttat tctctggggg tgggaagagg caattccttc cttccaccac 40380

aacattgaat tatcacataa aattgtaaaa ttatgaatat tatgattgag cttagtaaag 40440

cattttctaa gttcatttat agtaaaacaa gagaaacctt attctcaaaa tctattcttt 40500

[0171]

aagtaaaaca aactagtcat tctaacttaa tatgctttta aaaatactga agttcagtac 40560

atttagcata aacttattga cgaaggcaca tttctgcatt atttgatttt cagccttgtt 40620

tcatttaagc attaatgaca gaggtagaga acagaaatgg ttttaggtgg tattagagct 40680

tttattggga ttatgttgaa attttagtgt taaaaaattg ttcgtatcct gaagggaggg 40740

attattggag agaatgaatg atgtaggatg aacttgtaaa ttcagttttc ggcagagtct 40800

aaaattaagt gatgattggc acttaatgaa gctactaaaa tttatgtaga ttttaatgtc 40860

tcattagtaa tcgcatctgt atctggtttt ataaaagtaa tgaaattgaa gacctgtaca 40920

aatacagaat gaatgaagca aattctgcta acatcatgtt gaatgttttc tcagaaaaag 40980

aggaaatacg aagagaagag atttgttttg actgtgattt accctcaccc ccatggatac 41040

tttctttact tcctaccttt tttctttttc ttttccttct aaagattctg gcaatgggtg 41100

tttcagtgtt ttttaagctt aatatttctg gtactcattt atgtaaagtg atttctgaat 41160

gttaaaggag atttcttttt aaatatattt tcacttattt ttagctttat gatgagaatc 41220

ttatttttta aatctgtaac ttgttatggc tacatgatta gtaaaaaaag tttttaaaac 41280

acactgtgta ttcaggtgtg tcattttagt gtgaaatgac taatgcagaa atatgtgact 41340

agcatgtggt cagattttat tgaaattact tacgatgttt ctatggctag tccccttgta 41400

tttttataat tggtaacata attcatatgt tattttggtc ttgtctattt gtgttacatg 41460

tattttagtc tgaccacttt tgctacttat ttaatgttta tacattttat gaaagactta 41520

ttctgaaata taccttgcat aaatgtaggt taaatgcaaa ttgtattaat agtgaaatgg 41580

atatgtgggt agagatcact ttaggggcct tttgagattt agtgaaggaa agattggatc 41640

aaaagggttt actttaatgt gactgcctaa tgtgaaagtc ggaacatctg cattaattgg 41700

ttagttacat aaatcttagt ctactctggc ctgcaggtga ctgaaacagc ccaggaaatc 41760

ttaatttaca ttaagcttag acaaggtctg aggcttaggc ttagttctta aagcacattc 41820

ttttttactt taatgattat tcctaatttt aatgagcagt gggttctcat tgtgtactag 41880

tacttaggtg ggcaaattaa ataagcaaaa taggtttgtg ctgaatagca tttacccttc 41940

tgaggacatc ctggtaatat tttcatcaag agtaattgtg taatgcaata tttacaggta 42000

tttgccagat taatgggcac ttgttttcat atttctgagt catggaaaat atacattgat 42060

gattcctgtt gcataaagag ttttcaagaa aattttgttg aattaagcta taactacaaa 42120

aaaaaatcca ttacatattg acctttagaa aggattttta aaagcccatg ctgtccttat 42180

[0172]

ttctgcagct tcagagagcc gactgctctt attttcttct ggcatattct attaatactt 42240

gggttttgta tttttcaagt aaataaaata ttcctattga gaatttcaat tttaaaaaag 42300

aaaaggtcta ctaagtgttc ctttccctgt tgaattatgt gtgatcattt ctatgctaaa 42360

ctagattagg gtgtgacttg tgatggtgat ttttgttcat tttacatatt aagaaagaaa 42420

tagaatttta ttgcagttca aaattatttg tagacagtgg ttttaacccc cagacaccta 42480

attgtgacag gttgctttcc ttagtgctca atactgttgt aaatgtctct aaatacagaa 42540

tttccagtgg agttcatgaa ttaattgggg gtggagggtg aagagggagg agcaacagag 42600

atgtgggatg ctatagataa gtttaggaat atccagatca gttctgaaaa ctaacagttt 42660

ggatcaactg tcatgaatta gaggtttaag aaaagaaaaa tttaggacta taggtacaag 42720

ggaatgcatc aatcagaatt acaatttaat ttcttttatt tcaggtagaa atctaaaact 42780

gaccatggct atataatact aatttttgag ttatgttgtt tcttactatg ctttattatc 42840

aaaaaaggat aaaatgcaca ttttacttga agattatttt agctaagatt aagttcatat 42900

ttttctcatt tttatttaag ctgctgttta ataaatgaaa atctaatgac ttgaatgtag 42960

tcgacctaat gtcttaatgt tgatataatc atttcatata tcatagtgcc cttttacagc 43020

cattgtcaac tgactggaga gcaacccttt tctttggtaa tatatttcta tgggttatgt 43080

atttttctgc tggaatattg agaaaattaa tttttcataa tatgcagaat aaattatggg 43140

gttctgcaag tgctagacag tcacttaaac catttatatt gcaatacatt ccttaaattc 43200

agtattttga atgaaagtgt gttatccccg aattttatca cttgtccaat ttaaatatta 43260

attacatccc aatagagctg catgcttaaa catgcttttt cagagtaacc caagtattaa 43320

tttcgagtgc ttttaaatat tttttctttt tagcaagttt caacaacatt aatcctgtct 43380

ataatgcagc aagttcagtg aaagtacctg ttgttttata attttttttt cattctcact 43440

gtagggcacc aaaaatatat ataaggggaa aaaagtttta atgatatgat tagttgtaaa 43500

tgtttacgca ttatcttacc ttgaattttt atttttgtaa ctaataattt gagagttcaa 43560

taagtatgca gtgtttaaga catagtttgt tgcaaaaagt gttaacttac tatttctttt 43620

tacaataaaa ttagccttta ttctagttga tttcataact gtccataata tttagctgtg 43680

gctattatga aagtatattt gatagccaaa ttttgaaagc tattatgaaa tgatacaatt 43740

cactacatga tttattattt catgctggtt ggggcagtgc tgtgacttat gaccttatga 43800

ttgtcacatg ctgaacacta aagctctacc agtttgttat ggacactgtt ttactttatg 43860

[0173]

ttatcgtttt aatgttttct tttataatta ttgaggataa gagcttcctt aattttaaga 43920

ctatttaaat tgcagatttt gctttttttat ttttttaacc atcccttcca aagaatttga 43980

tttagatatt cagtagtaga aacagaagaa aaatactcaa ctaaaagtcc aaagacctag 44040

tttctaatgc taagggagac agtccatggc ctccaactag gtactttgga gtcaaaaata 44100

ctttctttac aactgtgttt gaattgtttt caaaacacct gtgtgtgtgt ttctaaaatt 44160

ccacaatcct tttaacccgt caatttgatg agggaagtaa ttagggtagg gaatggtata 44220

acaaagttgg ttctttgaca ttttctttat agattatcga atgtaagaca aatagatgtg 44280

aatgcagatt tggtgttttt ataagataag gatttaaaat aatgtagttg gtgatatata 44340

aaaataaact attgctgctg ttagcacccg agaggtgggg ctcttgggtt ctcagagctt 44400

gttttctatg ttcgttacag ttattttaga ttagaactta aaagaacttg agagtttccc 44460

taattctacc ccctaatttt ttcgaatgag aaattgagat ccatagaaag tgttgaggta 44520

aagatcacaa aacacttaat gagcggtgtt gccagtttga atatctcaat tcttagttat 44580

ctaagttccc tggtaggctt ctttaattat ctgggtctct tctagacatc tggaacaaat 44640

agttgattga cataatacag actagccaca tattttataa gagttacttt tgactcattt 44700

agatttttaa aatatacagt gtctgtattc ttctctattc attttgttaa ttttttttta 44760

cctaataatg attaagcacc aattatgtga cagcactatg ctaagcactt tgcatgcatt 44820

catctcattt aaatctcaac tctgtgaaag tttttattct agttactgta ttaagtctca 44880

attctgtcaa tatccatgaa gcacagaagg cagctgttat ttaccttaat tttacagatg 44940

tgaaaactaa aggcatttaa agagaaaaag aaaaaaaaaa ccaggaaacc ttaacactta 45000

tctgaaggga aatatttaat attgggtatg ttagttcctc atgtatcttt aataattttt 45060

gtcaacagcg aatctttaaa taaaatataa aggatcaggc ctctgctctc ctgcatatat 45120

ttgtaaagtc acttactgct ttttgtcaca gtttcaattt ctgtaaaata gtgagagggt 45180

ttttacctga caggatttgt gcatgtacgt ttactttgaa aattaaaaag cattaggcca 45240

ggcgcggtgg ctcacgcctg taatcccagc actttgggag gccgaggcgg gcagatcatg 45300

aggtcaggag attgagacca tcctggctaa cacggtgaaa ccctgtctct actaaaaata 45360

cagaaaatta gccgggcatg gtggctggtg cctgtagtcc cagctactcg ggagcctgag 45420

gcaggagaat ggtgtgaacc tgggaggcgg agcttgcagt gagccgaggt tgcaccactg 45480

cactccagcc tgggcgacag agcgagtctc cgtctcaaaa aaaagaaaaa aaaaagaaaa 45540

[0174]

gaaaattaaa aagcattata aaaatgcaag gtggaatttt taaagctctg ccaagtccac 45600
ttagcttaaa ccagcatgac tctcattggc taagtacgtt atgacatctg tgactgtggt 45660
gtaggtattg cctataatca agaatctttt agggtctgct atgtgcaatc cctgaagggt 45720
catggatcgc agtttcataa agactgctgt attttaaagc cttcaaatgc caacgtagta 45780
tcttcacaat gatttttttt ttcagtttta ttatttttg aaagcgcctt cgacaaagtt 45840
ttcagtggat tttgttgagg gatattaagt atgccatcta cataatagcc atagtgataa 45900
ctccaaccac attgttatat ttttattaat aaatgctaga gtattctctt tctggtattt 45960
cctattctga tatttttata taatcaagta tgcaaagatt ctttgtcatt ggaaacctta 46020
atttgcctga aaatgggaat gaaattttca ggtttaaaat ttttttacat ttattacatt 46080
tattgaagct gtctgaaaaa gctcttgagt atattgaata ccaaaattta tcctaactgc 46140
ataaagttgg gaggattgtg aaacttgact gcactgactt gttttcttta ttgatcaaat 46200
ggttgaaaaa aacttcagtt aaacaaattt gatctattaa accaaagtta taaaagcaga 46260
ggaaagcata gaattattaa acggcagttt aaattggtaa acataccgat gtagaaccta 46320
agtttgtagg cagctttctt agatggaaac ttaaaaaaat tttaatcaga acattatgtg 46380
aaatttgtca tctggaattc agctgggttt attaaggaca aagtgtatgg ctataaaata 46440
gattgagttt ttttttaaa acagaaaacc caaaataaat gttctaagtt tccaccttag 46500
gaggctatgt atattgctcc tctttgaaac tgccttcaga accaccttgt aagccataaa 46560
agaaaatcgg actcattgca ctatagtaac acctaactgt tcttgctcaa agaaaatgta 46620
tttatccctt agctttattt gtgtgactcc aaatcatatg agtattgcca gatatttaga 46680
aatttaatcc tctctcgaat gataacattt attttctttg agggttttta aaagagccca 46740
catagatatt tctacagaaa atgtttaatt ctgttttgaa tatgcctgga ataagtgaat 46800
agcttcccag ggtgactatt ctgaaatggg tgatgcttag tggttaagtt ctgatttgtg 46860
ttttcttgaa gttattaagg aactttatga taacagttta tatattccct cttcttggca 46920
tagtaatgaa gtaatagaga ctattcacct ctaagcctga ttttttaaat aagtgtttat 46980
tttatgttta agtaaggtag gtctgctttt ggcttggact tgaatttggc aatagcagat 47040
ataaagtaaa cataatgtga attcctacaa cagtctccca aacagtttaa tttctcattc 47100
atacacattt cccttagtgt atcagggaat taagtatctg attatcagta tagcaagaac 47160
aactcaagta tactgaagtt atttatactc ataaaatagt ttgagttata gctacaatat 47220

[0175]

aaaattaata tatttttgac ttttattcct cacaacctga aaaaaacctc tgcgattact 47280

gatagtactt ttaaaaacta aatgaatttt gttactacta tttgctaaat ttagtcatgt 47340

ttactgttca aaaaatgcta ggttaaaatg gatcctaatc tttgaaatga tgaagacatg 47400

tgtagtggtg tcaaaaatag gatattcatt ttgtaactat tctgttagtg ccgaagttct 47460

tagaatttct ttgtgacaac agcctgctta agaactttag atttttttaga attgtactaa 47520

aagcaaactg ttttcttgga tatttgttct ttctccccaa aagatgattt ataagttttc 47580

agagctaaga aatgggaagg aagagccatc ctagcatggc aggtaatgtt ttactgctaa 47640

caggttttct ctgcactgct ttatttgcct tgaacctctt actttgttct gtcagctggg 47700

aggctggtag attttctatt aggtagcaaa tgcttctcat cactaaacac atatcatggg 47760

ctggtgttag tgcagtctgt ggatgggcac tacattttta atcaagaaat gtttttaaag 47820

gaaagacaaa ttggtgaagt aatttctaat tcagtatttt agggatgagt gacctttaa 47880

ttgataatga tatttaacag agctgtacag tgctttgggg gtcccacaga catgtttaaa 47940

caagaaaaca gtaaataagg aagccagaag gaaaagttat aaaactatta agaaagaaaa 48000

tgaaaattct aaacttcaat tctggtgcct ggctaaattt gatttttgta tgcctcagtg 48060

tttctctatg gacactggga aatcaataag caacctagct acgttattat gttcgtaagt 48120

ggaagaacta aagaactaca aagacatgtt ctaggccaag aattctggtg gtaggtagag 48180

tgggaggtta actagatgat ctccaaggtc cttctaattg cacttggcag cagcaagcat 48240

ttatcaagct agacactggg catatggaga tgaagaagat gaatatcccc agcagcatgg 48300

agagcactct gatgatagtc atccctgcct ccccctccct cagtttgctt tttgaaatgt 48360

gagcttgaaa gatctcaaac tccttcctgg gaagacataa ctgaaacttc atggaggaaa 48420

gtgcatgaat gaatgggaaa caagatttga ttcaactatt tggaataaga aaaggggcaa 48480

caaggagtct gaaacaaatg aaagaaaaga tggaaagaat tagttgacta gatgaggact 48540

gagtacatag gaatgagcca acaggagact tcagcaacta atggatgaaa gtattatgtg 48600

catgcatgtt gtcatcaaat atcacatgat acaagacaag gagaaaacat gactttcacc 48660

ataacctcag tttgtgtacc ctagttgcaa gatatttttt tcttctagtc acttaagaat 48720

atccttattg tctaggagaa ataatcctct ttctgggctc cccagtgtat aagcccaaat 48780

ctgaggaaaa tttacctgaa atgttctttc cccagatacc cacatggttt actctctcat 48840

ttaaatgtca gctctgtaaa agagatctct gactgctcta tctgaaatag tagaatcttt 48900

[0176]

cacagtcttt ccttcttctt gacatcatct atttgtgtct tatctgctca cctgctacaa 48960

tgtaagctcc atgagagcag tgatactgtc tgccttgctt actcctgtat gccagcgtct 49020

agaatagtgt ctagcacata gtaagacctc tacaaataca tgttgaatac ctaaataaac 49080

aaaatttaac atataaacca aaaagatata taggaatgga ttatatttct aatctttctc 49140

gagtgaggaa aatgtcagca gatagtgaat atcactgaga gagagatgat agcccaggtt 49200

atcttcccca gatagaaata agccttaaga ctgacaggtg tatatgaata cagagagtat 49260

acataaagaa gatgtatttt caattgacag tctctaaatt tgctttaaga cttcgaaatg 49320

gattgctttt cataatttct tagaataact ctggtctgtt taccattgaa aaattagagt 49380

agccaatgtt tgtaaatgaa gggttagagg gttttttcct ttggtggttt gttaaaagct 49440

tgctcaaggc agtaacatag taaattgtca atataggaac ttttgtagca gaagctttat 49500

gcttttcact tttataagaa ttgagattat ttaagcagat gagtctaatg tatatgtttg 49560

tactgactta cctagaaggt caggcaagaa atcggtttcc tcatttttca gataagtgtg 49620

tgtgtaatca ctgagtacct taagagagga ggggtgtttt atttttgcct gaattttcaa 49680

aatatctttc ttcagcttat ttatatttta gatttgactt attctgtcta tagtatataa 49740

cagtcaggag gttggtagga taagttcatc tcttctacta agagttatag gagagttcaa 49800

cctaatatgg caatgacagt cgcagaaaag agaaaatgca agttaagtag gtgttagcca 49860

tagcaagaaa atcagatgag gtcatttaag aatgaactgc tctaatgttc aggaaaaaag 49920

aggggaggga caaggacagg gctctagaag gcaaccaaag agagcagcca caaaataaat 49980

gaatagctga agaattagga gacaacaatc ttaaaatgtg gcagggagag ggtagttgtc 50040

acattaacta gcatagaaga gacagaatag aataacataa atatatgagt gattattgtt 50100

cttgaaacca gtctttaaaa catgggaaca ttcccaaaaa tcaaagccag ataaattagg 50160

gaaatcttaa atggcacaat ataactagtg atttcgttta taatttttt aaaaaggaga 50220

cttaaatttg aaatttagat gtaattaaag cagataataa gaaacatact tctgagacca 50280

caaagaccct gagattcagt taagagtaag gtagaaaggc tggaagccag aagggaatta 50340

agtttctgtt ccctgagaag ccaacacaac aggaaaaaac tggccacacc ctagttcaaa 50400

ctcttattac tcttatcaat agtctcctaa ttgtttctct agttttctcc tctcccttct 50460

taattcattc tgcagtctac tgccagatta atcttcctag aacaccactt tcagtattat 50520

tcccctgatc aaaaaatgtc tgtggttttg ttgctcatag catagtggtt ctccttcttt 50580

[0177]

gtaccacagc ccatatgcac gatgatagat ggtgggtagc cacatgaact ctccataacc 50640

tttggaggat ttgggttata cacagtctgt tatccaagaa agcatatctg agtgtaagtg 50700

agcattatag ggatagtctt ataattgact ccttttaaaa tttgttcttc tttttgcaaa 50760

tgccccttca gaatttacag aaatagtgtg ttcattccat cagtaaaatt atacccccaaa 50820

atgttaataa gcttatttcc atcacgtctc ctttcctatt tctttctttc ctctttcttc 50880

ctgcacatct ccccttatcc tccacatttc tctgtaatta cataagcata aacagacaca 50940

tatgagattt tctgggttgc ttgcctttaa ataaaagaat gggattatct tatacccctt 51000

tgtctgcagc ttgcttttct cacctaacaa gtacaccctg aacatccttc caggttaaca 51060

gatgcggatc ccattctttt aaatagacaa tattctattc atgtggtttc gtgatttttg 51120

ccactacaag caagtttcta ataaacaccc ttttctatgt acccttttaca aatagcaact 51180

ttttttctaa atataaatgc tatggtttgg ctctgtatcc ccacccaaat ctcatcttga 51240

attataatcc tcacatatca ggggaggggc ctggtgaaag gtgattgaat cctggaggca 51300

gacttctcct ctgctgttct catgatagtg agttctcatg agatctggtt gcttgaaaat 51360

gtatggcact tccctcttca ctcactgtct ctcctgctct gccatgtgaa aacatggttt 51420

ctttgccttc cactgtgagt gtaagtttcc tgaggcctcc cagtaatgct tcctgttaag 51480

cctgtggaac tatgagtcag ttgaacctct tttctttgta agttacccag tctcagttag 51540

ttctttatag cactgtgaaa atggactagt acagaaactt ggtaccagga cagtggggca 51600

ttgctataaa gatacatgaa aatgcggaag caactttgta actggataat gggcagaggt 51660

tgcaacagtt tggaggactc agaagaagac aggaagatga gggaatgttt ggaacttcct 51720

agagacatgt tgaatggttt tgaccaaaat gctgatagtt atatggacaa taaagtccag 51780

gctgaggtgg tctcaggtgg agatgaggca cttattggga actggagcaa agttcacttt 51840

tgctttgctt tagcaaatag actgacagca ttttgcccct gccctagaga tctgtggatc 51900

tttgaacttg agagagatga tttagagttc gtggcagaag aaatttctaa gtagcaaagc 51960

attcaatatg tggcctggct gctcctaaca acatacagtc atatgtgttc acaaagagat 52020

ggtctgaagt tggaacttag gtttaaaaga gaagcagagc ataaaagttt ggaaaatttg 52080

cagcctgacc ttgtggtaga aaagaaaaac ctattttctg gggagcaatt caagtgagct 52140

gcagaaatat gcatagatga agagtagcct aatgttaata gccagtagaa tagggaaaat 52200

gtttccaggg catgtcagag accttcatgg cagcccttcc tatcacaggc ctggaggtct 52260

[0178]

aggaggaaaa aatggtttcg tgggccaggc ccagggttgc gctgctctct gcagcctcag 52320

gacatggtgc cctgcatccc agctgctcta gctccagctg tggctaaaag gggccaggag 52380

ataatcttgg gctgttgctt cagagggggt aagcctcaaa ccttggcagc cttcatgtgg 52440

tgttgggcct atgggtgtgc agaaggcaag agttgaggct tgaaagcctc tgccttgatt 52500

tcaggatgta tggaaatgcc tggatgtcca tgcattctgc aggggcagag ccctcatgga 52560

gatcctctgc tagggcagtg cagaggagat acatggggtt agagccccca cacagagacc 52620

ccactggggc actgcctagt ggagccgtga gaagagggat accatcctcc agactccaga 52680

gtggtagatc cactgacagc tttcaccatg tgcctggaaa agctgtaggc actcaatgct 52740

agcctgtgaa agcagctgca gggtctgtac ccagcagagc caccagggca gagctgtcca 52800

aggccttggg agctcacccc ttgtgtcagc gtggcttgga catgagacgt ggagtcaaag 52860

gagatcattt tggattttta agatttaatg actgtcctgc aggtttttgg acatgcatgg 52920

ggcctgtagc ctctttgtct taaccaattt ctctagtttg gaatgggggа atttacccaa 52980

tgcctgtatc ccaatttttt cttggaagta actagttttt gattttacag tctcataagc 53040

agagtggact tgccttgacc caagaagact ttgtacttgg acttttgagt taatgctgga 53100

aggagttaag acttccgggg actattgaga atgcaagatt gtgttttgaa atgtaagaac 53160

atgagattta ggaggggccg ggggcagaat aatatggctt ggctgtgtgt ccccacccaa 53220

atctcaatca cttgtaatcc ccacatgtca ggggaggggc ctagtgggag gtgactgaat 53280

cacaagggtg gacttccctc ttgttgttct catgatcgtg agttctcatg agacctggtt 53340

gtttgaaagt gtgtggcact tcccccttct ctctctgtct cctcctctgc catgtgaaca 53400

tgtgcttgct tctccttcaa cttccaccag gattctaagt ttcctgaggc ctctcagtca 53460

tgcttccttt gaagcctgtg gaactgtaag tcaattaagt ctctgttctt cataaattat 53520

ccagacacag gtagttcttt attgcagtgt gaaaacggaa taatacaata gatttcccca 53580

aagttgggtt cctgagtcag gggtatgtgt atttaaaatt ttaacagata tttccaaatt 53640

actttttcg aggattatgg caagtcacag ttccccctgg cagtgtttat acttttcttt 53700

ataataaaaa tacataaatc attattacta acaaattcct tgccatgagt cctaaattga 53760

taacaacata ccagtgtgcc atataacata gctgaggact gttgcagtct agaattcagg 53820

ctccttctct ctgcttttaa caatatgtgt aatgttcaag accaatttag tgccacttat 53880

tttgtatgct ttcctttatg tagtccaggc catagccccc cacctcatct gatggtatcc 53940

[0179]

tctggcagcc acagaccaca cagttctttc tacctaaatt agtcattagc acatagtagg 54000

tacccagtaa atgtttgttg aattaatact gtttatatat ttctaattta tctccaagta 54060

aatccagtct ccttaaggac aaggaacgtt ttcactataa cacctagcac ttaaggtact 54120

caatttaggt agggctgttt gaacaaagaa ccacagagga agcaaatagc atggccttgc 54180

ctttaataca tatattttac tttctcttag ggaaaactgg aactgtaaga atctagtaac 54240

aataataaga acagcacttt tattgagcag ttactatatg tgaggcacag ttcaaactgc 54300

agaggataca acagtggaca aagctttagt tgtttctgcc tttctgaagc ttatggttta 54360

tgggtgttac attcaagaca tttgtaggac acattctaaa atgccatcca atttcaggct 54420

ctttccagca gaaactgtgg aatatttttc cgttcattca gcatttactt agtgcctgct 54480

ctgccaggaa ttgaagagaa agcccaaaga caggcagacc ttacctgaga ggtagtgaac 54540

tgaccaggat gactgtgggc agtagacttg tttcccaaac tagcctcacc atttctgtat 54600

ttgcatatac gaggaaagga ttagatatag ggattcatgt cagcatacac cccagggaca 54660

tttgttttta gtgaaaggtg ccagtcttca tccctgtacc cagtacacaa accacgaaga 54720

agtatgctcc cgtcattgtc aaagaatcat agaattccaa atggagctag ttttgatatc 54780

cagatctcac ttcatatgag gaaactaggt ccagtattgt gagtaagaat taggactctt 54840

cagattccct gggtatgaat ctgactaaca actgtgtgaa cttgaccaaa ttcataaccc 54900

tgtaaactct gtttcctcac ttttaaaatg ggcacaacaa agtgatgcat gtaaactgca 54960

tagcacagtg tctggcactt aaaaagcact cctgaagtta tttttagtga tgtgttttaa 55020

gattagacaa ctccttaatg ccaaaggttt ttacttgaga actctgtctg ttgtgccata 55080

ctacacgctg ttcataagat aagccttttt cattaattga tctcaaactg gcttcattat 55140

gatcttaact ttatttcagt tttatttta aaatttattt ttaattttta tgggtatata 55200

gtaggcatat atatttatgg ggtacaggtc atgttttaat gcaagcatgc aattgtgggg 55260

gtgatatata attgactggg gtgagatatc tcattgtagt tttgatttgc atttctctga 55320

tgattaagga tgttgaacat ttcttcatac acctgttggc catttgtatg tcttttgaga 55380

aatgtctatt cagatctttt gtccattttt taagttggat tgtttgattt tttcctgttg 55440

tctgaactct ttatatattc tagttattaa tcccttctca gatgggtagc ttgcaaatat 55500

tttcttccat tttgtgggtt gcttctttgt tgtttccgtt gctgtgcaga agtttttag 55560

cttgatgtga tcccatttgt ccatttttgc attggttgcc tgtgcatttg aggtattact 55620

[0180]

aaagaaatct ttgcccatac cagtgtcctg gagagcttcc caaatgtttt cttttagtat 55680

cctagtttca ggtcttagat ttagggcttt agtccatttt tatttgattt ttatatgtgg 55740

tgagagatag gggtctagtt tcattctgcc tatggatatc cagttttccc agcaccattt 55800

attgaagaga ctgtcctttc cctagtgtat gttcttggca cctttgctga aaatgagttc 55860

actgtaggtg tatgaatttg tttctgggtt ctctaggtct gtgtatctgt ttttatgcta 55920

gaactatgtt gtttgggtta ttatagtttt gtagcataat ttgaagtcag ataatgtaat 55980

tcctccagtt ttatttttt tgttcaggat ggctttggct attccggggc ttttgtggtt 56040

ccatataaat cctatgattt tttttttcta tttctgtgaa gaatgtcatt gatatttatt 56100

aataaagatt gcattgaatc tgtagattgc tttgggtagt atggacattt taacaatatt 56160

gattcttcca atccatgagc atggactatc tttctttttt tgtgtgtcct cttcaatatt 56220

tttcctcagt gttttattgt tttcattgta gagctctttc acttctttcg ttgagtttat 56280

tcctaggtgt tttattttat ctgtagctat tgtaaatgag attactttct gatttctttt 56340

ttagattgtc ctctgttggc atctagaaat gccacagatt tttgtatgtt gattttgtat 56400

cctgtaactg tactgaattt atctgttcta atatttttt ggtggagtct ttaggctttt 56460

ccaataagat catacagtct gcaaacaaga ataatttgac ttcttccatt ccattttgga 56520

ttccctttat atctttctct tgtctgatta ctctaggtag gtcttccagt acttccagtt 56580

gaataacagt gggcactctt gtcttgttgt agatcttaga agaaaggctt tcagtttttc 56640

cccattcagt atgatactag ctgtcagttt gttgcagatg gcataacttt caaactaatt 56700

gattatagtt aggaagtgga tactttaact tgtggtacca ttatcagatt tatatttcgg 56760

ccataagctt gaagaggagc tgaaaaatgc atatgtgatg catatgcttc ctatttggct 56820

ctcttctccc acccccctgc cctataatcc acacaagttc ctctctcagt cactcatcaa 56880

ctacttgaac ctctgaggaa cttggggtta aggtaaatta gaataaaact gtctgaagaa 56940

gagcaagcct ttcatgtctt gagaaattct tggggtttta gaaataactt cattgctttt 57000

tttctccagt tactttggct tcttcttaaa gagaatacta acactttgaa cgtcataata 57060

ctaaggttct gcctcttcaa ataaagactt taaaaaaaaa tggtttttgt atgattcagt 57120

gtgaattaaa tcccacagtg taaaggactt tactttctta atgtagattt tcaaatacac 57180

aattactgat gtttataagt agatttatta caccaaagca cctagcaaat tcttgaatgg 57240

atcaggtctt atttttcagt cttactttgc aaatttaagt caaataatta aggatttgtt 57300

[0181]

aaatatttgt cttaatatca agcttttgca tatcggggcc ctcttttata agctttataa 57360
gcaatctttt gttttctctg cttgctcaaa gtagctatgt ttgttgtatc tgttagtatt 57420
tgctctataa caaacatact gggtgccttc ccacttagat ttggcaatta tcactcctgt 57480
aaatgagata ttacataaga taggaaaaag aacagtatct ttccaagaag aatagtatcc 57540
ttccatatta acagtttaga gctgactgct tttaaaattt agtggcttta aaataacaac 57600
catttattat tcttcatgag tctacaaatg aggtgggcag ttctgctgat ctggccaagc 57660
tgaacttatc tcagctgggc acattcagcg tatctgctgt cagttggctg gttggctgta 57720
gcaatgaatg gtgaaagtag gctgccctta acttttcac acagtagcat tagagttaca 57780
aaagaaccag cagaaccatg caaaactctt taagacctag gcttggaaca actatatttc 57840
taccacattc tattggtcaa agcaaatcac ggggctagtc tagattcaag tgggtggagg 57900
agctgcaatt acactgcaaa ggagtgtgac tgtagggaga ggtgtttttt tatttttatt 57960
tttttgcgat ttgtcacagt agttgtagga atcaggtgta tttaaaattc tgatccttct 58020
gtgatatccg aattgttcat gaaccttgcc tctggtggaa aggcagaatc attgtgacag 58080
aaggataaaa tcttggaatt tagagactaa caaaggttca gattccagct ccatcactta 58140
tttctgcaat cctgcagaag ttaatcttcc tgataggcat tcagtaatga ttgattcacc 58200
tgaacctcag attctttatg tattttaaag aaagggctag gtaaatgcaa agcacttatg 58260
taactgcttt tattattgca aacctggctc ccacactcca ttcaaggtgt aagactcagt 58320
gtcttccttg aattaaaaag gaagagaaag tgtgttaggg aaaggaagag aaatatttga 58380
ctaattgtgg ccccaataaa gtgaccactc actgggggta ttttcctgta agaaaagaat 58440
ggttgaggct cagagttaag agatacaaat ccaaaagtct ccttggggta ggattccctg 58500
tgattcatgg gttgagaggt gtaacattag acacagtccc agtctagatt ttttttttaa 58560
agaattgtag tccatcctat acacactggg tgccttaata ctatatgtgg caattatcac 58620
tcctataaat caggttttac ataagatagg aaaaagaaca gtatcattcc acattaacaa 58680
ttgaaagatg actgctttta aaaaattaaa agggccatat agaaataaaa tcacataaat 58740
ttcttgtgtt aaacatagtt gtcatattgg atgaggacta aacacctaaa ttcatccaac 58800
tagtagtaat agaaaagatg aaacacacac acagtaaaac tagattaatt taatttatac 58860
aaagggccag atatctcaga attcagacag tcagagatgt tgactagagt taatgcctct 58920
tttaggagag gtaccaggta agtgttctca aagaactgga aactgagacc accacctctg 58980

[0182]

gcattatcta tttgtgaaca caagcaagtc tgaatttttc cgcaccatag ctacctttca 59040

tgtaagcttc ttttcttaga agaaaagaag gtaacatttg ggtgtaattt tttattaagg 59100

gtgaaattta gtgtagagag taaaggcatt tggcatagaa gcccttagtt ttttttgttt 59160

ttaagttgaa ctgccagcct ttatggattg cagtcttcgc tgttttgatt gacatttccc 59220

aattcatttt gtattattta ttttttttaag agacagggtc tcactctgtt acccaggctg 59280

gagtgcaatg gggcaaactt ggatcactgc agccttgaac tcctgggctc aagcaatcct 59340

cccacctcag cctcccaagt agcttggact ataggtgtgc accaccatcc ttggctaatt 59400

ttttaaatct tttgtagaga cagggtagtg ctctgttgcc caggctggtc tcacattcct 59460

ggcctcagtt gatgctctgg tctcagcctt ccaaaatgct gggattacaa gtgtgagcca 59520

ctgcacctgg cccccaattt catcctttac aaagactact ttcaaccata aatcaacgga 59580

aacttcagct ccctcagaca tatttgggat ccaaggatat tttcccaaat gattaatgct 59640

aatttcatat caatacattt ttgcaaaacc tacaaaaatg gactagtaaa gaaagactct 59700

taatttggga aagacagtta cttggagaga agagaaactt aagaggcagg tcgagttcag 59760

tgttcagaaa tgagaggatc ataaagagat agccataaaa atgtttctcc ctatattgcc 59820

tgctgatagg gtgtatcagt gaaggtctta ctaaggacct tgtacctttt cagcgctgca 59880

ctgcgtgctc atagggagga aagataaatc atgtgttttt tctgacctca aaggagcctg 59940

tatctggcta gagagacatg atgcagacac atgaaataat taagaaacaa ttaactgtag 60000

caggtgctga agaatatacc aggaggtcag agaatggtag agctagtgtg ggcgaaggta 60060

tagcccagag catcatcaga tgattcttcc ttatgcaaat tcacatctcc tctgggtcaa 60120

gtatcatcct ggcatgcagc agctccatag gtaatgccct aaggctagcc tgaggcaagt 60180

tgcaaaagcc atcatattga gtcatggcct ttttttgtgt ggggggaggg gaatggcatc 60240

cccttcctgt ctgccaaatc aaggaataca gtgccctcct aaacctgctt tgttttagtg 60300

gattgttaaa aagaagtgaa tgaatttatg cttcattagg gaaaggttac agtggaatac 60360

tgaggagtaa ggggtatttc tatttaacaa atgacataac ttgaaggaat gaaatcataa 60420

ggatggaatt tcaggcatta ataaaaagct gatgagagat actttgagac aaaagagcct 60480

tcccagtgta accgagatca cagcacctac ttcacataca caggaaacca gtcctatctg 60540

tctctcccat agagcagtag ctgccttgtt tttcctccct cctccatcat tcattctaaa 60600

tctccagtcc tccaccgcac cttatccaaa ccctgatacc cttaagtcac agatggtgaa 60660

[0183]

tcagtcaaaa gtagtattaa aaactagtgg tacacagcta cacctggaat gcagtaagaa 60720

aaatacggat ttctgtacat catcttccct ccctgctctt acccccattt aagagttaca 60780

gggtcagaac ccaagagtct gagtttttga aagtccctaa aaattttgga tgatcaccta 60840

catttagaac cactgcacta agaaggacaa caaatatgcc aataaattct gttgccaagg 60900

aggtgattat gcaagctgga accctgataa catgaggaga atcccacaat agccaaatag 60960

tccatgtact agttacatta taataaagcc aaaagcagca ggcctacctg actttctcct 61020

gaggtctatc atgagcttag agagaaggaa cgtggacata tagaggtagc tctagatgga 61080

gaagggcact aggtgtcatg gaaagaatca tgtgcaagaa gtaaagaggt gctctgaatg 61140

tcctagccct gcttaggtgt ctgtgtcctc acatgagaat ttatccacag ttctttcccg 61200

ctgtaacaat ctttggttcc aactgcattt gtgagacagc aaaaagctat ggtccagtct 61260

ccttccattg tatcatctca tcaatgtatt tctcccacta cccttgtgtg aaatacaaac 61320

ttttttggct tattgtgatt atgcaaggtg tatgccaact ttttttttt ctccacatct 61380

ttcagctttc tgatgggtaa aaattttcct tattttgctt tagaaaaatt ctcattggca 61440

tagatctaat ttcagggagc ctcccttgaa agctaaataa cattgagaat tcatgaaaat 61500

ataatgtaga gcattatgcc tgttagcata ttagtttaaa tagaagtggt tcatgaaaat 61560

ttttgaaatg ccagaccctg tcctgtgttt tgtattctcc caaatactca tccagatact 61620

gttcagaatg taacatgatt attttgaaat aaagattttc ccctagtttt taaaaaagtt 61680

actttataca ttaaccctta tgttcctctt tgatcaattt ttccagtagt gtaaacagtc 61740

ttcagggaag tagatttctt acagaaattg tcaagtggct ctctgctgtt agcatggtta 61800

ctaatctttt ggttactttt catatttttt atactttctg gaagtggaca acttacttgt 61860

aaataaaagt gcataatttg tattaaaaat ttttagtaac aatctaattt gtaaaataga 61920

tgtgagcagc atgaatgtgt gtgatatgcg tacatacgaa ttatgtctct taaaaatgta 61980

tcacagacat ctttccgtgt ccaaacaaat ctacctcatt ctttctaata gccatatggg 62040

tataccataa tatatttaac taggccccta ttaaaagaat tttgactctt ttgtagctac 62100

tatagtgttg cagtgtgtat ctgtgtatgt atctttgtgt gtgtatcttt gtacgagtgt 62160

acatatattt tccccttggc tatttcagat tttttttag gtttaaatct taggaaaggt 62220

tttgaaattg tcttaagtat tttcagaagc attaaatcat ggtttttta catttttctt 62280

ttagaagttt tatgtcatct ctatgagtag ctttcagtaa tttgttctgc ataaaattcc 62340

[0184]

cgaaaacttc catttaaaaa taggtggcat gactagactt tctcagccga aagagtgagg 62400

tcccaggaag gattttggag aagctgtgtt caaatatagc tgctgacctg atgtctgcct 62460

agagtctggc aaggtgatgt gttgaatcta gtgtctgcct gcatgccagc atccctttac 62520

tgatgagatt tgtggttttc atcacttcat ggtaatcatc ccaagttata agatggagtc 62580

tctagaaaat cagtagagta tgaaggccca agtaaaatac atgtgagtgc atgtatgtgt 62640

gcatacaaat tacttctctt aaaaacgtat cctgggcatt taaagaatga ggacctccga 62700

aggattttgt ggaagctgtg ttcaagtaca gctgctgagc gtatgtcagc ctggagcctg 62760

gcaaggtgaa gtgttgaatc tagtgtcttt ttgactcact gtttttttg actcactgtg 62820

ctttgaagcc cttgtcattt gggctcataa aatagatttc tgtatactgt ctctcctccc 62880

tgccctcgcc cccatttaaa agtatagtgg cagaacccaa gaatcagagt tactaaaaac 62940

tctctagaaa atttggatga tcacccacct gatcatgtct tttttactca ctatgttttt 63000

tttttttttg agacagagtc tcgctctgtc gcccaggctg gagtgcagtg gcatgatctt 63060

ggctcactgc aagctccgcc tccctggttc acgccattct cctgcctcag cctcccatgt 63120

agctgggact acagggcctg ccaccgcgcc cggctaattt tttgtatttt tagtagagtc 63180

ggggtttcac tgtgttagcc aggatggtcc cgatctcctg acctcgtgat ccacccgcct 63240

cggcctccca aagtgctggg attacaggcg tgagccacca cacccggccc tttactcact 63300

atgtttttaa gcccttgttt tcatttgctc cactgtaaaa cattccccaa gccaatctgg 63360

agctgaggca aatttttaac aatttaaaat ctggggaata taaatattgg ataatgatca 63420

tcctgaaaaa acaatgaagg tagtagcata atactttata tatcaataaa atggcaaaat 63480

aagacagttg ttgaaggaca gaaagagtaa ctgaagttag gagcttatct taacacattt 63540

tttgtgtcat accataggca tcatattttt taaatttttt ttatttcata cacataggaa 63600

aatatatgtg tgtaagaaat aataaacacc tctttgtacc taccacccaa cttaaggaac 63660

agctcattgc tattcccttt ggtgctcgct ggatgccctt tcccagtcac atccccctcc 63720

cttcccatct gcaggactat actagtaaat tttgtatttt ttgcattatt ttgctttgtt 63780

ttatgatttt actacctatc tacatatccc taaataatac attatttagt ttcatatgtt 63840

ttaactttat gttgtggaat cacattaaat gtagtctttt ttttttatat tatactttaa 63900

gttctagggt acatgtgcac aacgtgcagg tttgttacgt aggtatacat gcgccatgtt 63960

ggtttgctgc acccatcaac tcgtcattta cactgggtat ttctcctaat gctatccctc 64020

[0185]

ccctagcccc ccacccccg ataaatgtag tctttataac ttgtttttt aactcaacat 64080

tgtttgtaag attcatccat gtaagctgaa gctttttat agagatcttt gttaagcctt 64140

ttaatgaata cagtacatac atttctctgt tcccctgtta gtggacactt ggattgtttc 64200

cagagttttg ctgttttgaa caacgctgct gtgaaaatgt ctcctgaaac acatttataa 64260

gagttttttt ttccccaagg gaattatacc tagaaattga ataactagat cacaaggcat 64320

acacatctac aacttctgct aggtaatgcc aaattgtttc caaggagcgt tagaagtgtt 64380

ctcatcaact tttactagtg ctagtctttt acatttgtgg cagtatggtg ggtgtgaaat 64440

atttatgttt agtttttctt ggtgccattt aataattttt ataaaaaata tttagaagtc 64500

aaggcagttt tttgtttttg tttttatttt ttgcttgttt tgttttaatg cagacattga 64560

gattacgact tggaataaac attggttgca aagttcctaa aaggaaaact ttttttggta 64620

ttctggagct tttctggtac tgaataaaat aagtatgtta aattatgcat gtgtagttta 64680

gaagtcagag caataattgt gattgttgaa cagaatggca gtaaaaagtt tctaaacgat 64740

tgtactgtac aagggacact tgttgtgggt cagttttagc ctccccaact tttatgttaa 64800

aagttgcaac aaggtttaag ggcttatgtt tgataggcca gatggtgacc agctgtgata 64860

aaacacaggg aacccttgca aaggatttca aaatttatgc agtagtccgc cttatctgca 64920

gttttgcttt ccaaggtttc agttacccgc agtcaactgt gttctgaaaa tattaagtga 64980

aaaattacag aaataaagaa tcgaagagtt ttaaatttta tgcttcccac ccatcccacc 65040

tgggatgtga atcattcctt tgttcagcat ctccatgctg taggtgctgc ctgcccctta 65100

gtcacttggt agccatccag gttatcagat tgactcttct agtattacaa cacttggctt 65160

caagtaatcc ttatttttact tcatagtggc cccaaagtgc aggagtggtg atcctggcaa 65220

ttcagatatg tcaaagagaa gctgtaaatt gcttccctta agtgaaagat gaaaattcta 65280

gacttatata taaagaaaag aaatcatatg ctgagactgc taagatctat gataagaatg 65340

aatcttttat acatgaaatt gtgaagaatg aaaaagaaat gcgtgctggt tttgctgtca 65400

tatctcagac tgcaaaagtt tgcagccaat gtgtatgata agtgcttagt taaaaggaaa 65460

aaggcattta aggtaagtat atatagtgtt tggtactacc tgtgatttca ggcatccatt 65520

gggggtctcc tgagtataag gggagactac tcttttagtg ttaaatgaac actaaggaac 65580

agagatgggg aagaggttgg agaagattag ttcagcagtt tgagtatagg taaacagttg 65640

tttgagaaag aagaaaaatg tgattagtat tttaccttag caatagtggc atagataatg 65700

[0186]

ataaattata gtcacacaga actcttagta tttacagaac gttcacattt gtgatcccat 65760

ttaacaataa ctctgaaaga aaggtatcat ctaccactgc tttattgata aagatataaa 65820

aggtaagaga gatgaaacat attggccaat gatacccatc tggtaagaga cagggatggg 65880

gtgggacccc aaggctcttc tcgccaagcc cacggttttt ttgctttata ctttttgcc 65940

tcctgatcac catggctgca gtttctactg tggacaatgt ctgtcagcaa gcattgatcc 66000

cctgccttca gcactcttac gtcttagcaa ggactggaaa gaaaaagcca ggagtttaca 66060

gtctgctgga gcaacagaaa agaatgatat gaaatatgaa gagaccaaaa tgatttataa 66120

taaggtgcta gactatgtag taaaaatctg ctttagctgt aagtcaaaag caagagcagt 66180

cttttcagaa tggaatagaa atgttggaat taaaggaatt ttcaaagttg tgaatttttt 66240

tcaagataaa catgttttat tttggtaatt atggtattac taatttgata accttcaggg 66300

agccacctaa tattatagaa gatgtacata taatgacaaa agcaaacatt ttatttttaa 66360

ggaccacaat ctaatctaaa acaaaatttc ccccttttct ggtctttggt taattaagga 66420

cttatttaaa tatcaaagaa agacacatag aaaacattta gtatatttct atacttttat 66480

taatgtcctc cataccttac acagatactt gacttggcta tggtctagat aatccatgaa 66540

aatttaaagg acagatttta acaactttat gctaaattga tagatctcta ggatcagatt 66600

gccatcactc tcagatgcga agcttccaac cacttatagg ttcctgatat cttgctttta 66660

tacagaccta atttctcttc ctttaaactt tcttttcctc agttgctatt tgattgaaat 66720

attgagtcat taaaaatttc caagtgggaa tttttgtgtt tcttcatcta tcatgaagct 66780

gctcaaataa gtaggtgttt gaataggagt agaaacagta ataggctgaa gccagaccaa 66840

tacagcttca gctaaatgcc gaccttgcta aagtctggga ggaccggtgt ggtattctac 66900

aatgtacaag tctgtagccg gtgcccttaa tatgttggct tcatgtctca tgactctctt 66960

ctgtaaatat gcagtttaaa aaatacaagt tattctgctg tagaagatac atttgcaaaa 67020

ttgatgtatc ccctctaagt aaagttggct aaacaataag gacatattta taattaatga 67080

atttgagaag aatgctgacg atatgcatta ttctttgaag ttaacatttt tcaggtccta 67140

aataaacaaa aagtaggtta cttctgtctg gagtgtatgc aaggggtacc atcttgtcct 67200

tggttcctgg ctgctattcc aaggtgctat aaagtcagct aaagagagca atcataatac 67260

attgatagca tccctcaatg tgtttctgag ctacttgaga atcttatttt tgaataggta 67320

gcaggaaacc atctttgcag ggcagcatgg gcaaagggat tggagggact attattataa 67380

[0187]

agatccactg aactgcttca gtatcataat atcttaaact aaaggactgg aaagagccag 67440

attccaattt aatctgctct tctatgaatt cttagctggg ttcatttaaa aagaaaaaac 67500

ttgaagattg caagattttg aagacatctt aaaataggtg aactccaagg tgcactttaa 67560

acttgagact gataactgaa tactccttca ccttttgatc tgatattgtc aaaatgaatg 67620

aggacttagt gctctagtaa gtttggaaca gaatgatatt aatttatttt ctcatgattg 67680

attcttttt gctttttaat agattaaact tcaccgtaga acagtttctc aacctctgga 67740

ctattgacat ttttgattgg ataattcttt gctgtcaggg ctgttctgtg tgttgcagga 67800

tagttagcaa catccctgac aatcacaaat gttactttct gtctctatgg atttgcctat 67860

tctggacatt tcgtataaat agaatcatat atatgtggct tcttgtacct ggcttatttc 67920

acttaacatg ttttcaaggt tcatccatat tgtagcatgt aacagcactt cattttcttt 67980

ttatggctga gtaatattct gttatgtgga tatactacca tattttgtct atccactcct 68040

tagctgatgg tcttttaggt tgtgtccatt ctttggctat tataaataat gctgttaaga 68100

acattcatat acaagtttct gtgtagacat atatctttat ttctcttgtg tggataccta 68160

ggagtagaat tactggatca tatgataact ctatgtgtta ccttttgagg aactgccaaa 68220

cattttcta cagtggctgt atcattttac actcccatca gcaatgtata agaattccaa 68280

tttctctgtc cttgcctata tttattaact gtcttttctt attagccaac tgctgtggtt 68340

cgaatgtttg tcccctccaa aactcatgtt ggaacataat ccccaatgtg gcagtattga 68400

gatgtgaggc ctttaagaag tgcttgggtc atcagaggtc tgccctcatg aataggctaa 68460

tccattcatg agttaatgta ctaatgggtt atcactggat tgggactagt ggctttataa 68520

gaagaggaag agaactaatc tagtaagctc agccttctca ctatgtgatt gctgccctgt 68580

gtcaccttgg gactctgcag agagtcctcc agcagcaaga agttcttcat cagctgtggc 68640

cccttgacct tggacttccc agcctccaga aatgtaagaa atccatttct ttttttaat 68700

aaattacaca gtctcacgta ttcagttata ccaacagaac acagactaag acaccatcct 68760

attgggtatg ggtatctcat tgtgtttttt atttgtgtct cccaaatgac taacgatgtt 68820

gaacatcttt tcatctgctt tttggacatt tgtgtatttt ctttgaagaa atgtctttaa 68880

cattctttgc ccattttaaa attaggttgt ctttttattg ttgagttgtc ggtgtgtgtg 68940

tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtatcta gaatatatgt gtatgtatat atgcagatat 69000

attctaaaca ctagaccctt atgaaatata taatttgagg acaatttctc ccatttaaaa 69060

[0188]

ggccatcttt tcacttcttg atagtgtcat ttgactcaca agtttttaat ttttatgaag 69120

tccaatttat tttttaattc tttgtttttg gcactgtatc tttaaaaagt tgcctgatct 69180

aaggtcaaac tgattttcac ctatgttttc atctaagaat tatagtttta gctcttacat 69240

ttaggccttt gatccatttt gaattaattt gtgtatatgg tgtgaagtag ggctctaact 69300

tattcttttg tgtaatgata cctagttgtc ccagcaccat ttgttgaaaa gattattctt 69360

tccccattga atggtcttga taccttgttg aaatcaactg accataaata tataggctta 69420

ttcctggact cacaattcta tgagtctgta tgtctaatct tatgccagta ccacactgtt 69480

ttgattatta catctttgta caaagttttg aaattgggaa atgtgagtct tccaactttg 69540

ttctttttta agattacttt gcctatattc cgtgttcgtt gcaaactcat atgaatttta 69600

aatcaactct ccatttctgg aagaaaaaaa gaggcaattg aagttcagat agggattgca 69660

ttgaacctgt agatcagttt ggggaatatt gccatcataa caattagtag gtcttccaac 69720

ccatgaatac aagacttctt tccatttctg tagatattta gtttctttca ttaatatttt 69780

gtagttttca atataaaagt cttgtacttc gattaaattt attcttgaat attttgggtt 69840

ttgatgcttt tatgaatttg ttttcttaat ttcactttaa gattgttcat tgctactgat 69900

tagtaatgca actgattttt gtgtgttgat ttttgtatcc tgcaacctag ctgaaatcat 69960

tgattagcat aatagagtat ttaatagatt taggatttct atatataaga tcatgtcatc 70020

tgcaattaga gataatttta cttcttccct ttcaatctgg acatttttta cttctttttc 70080

ttgcctagtt gccctagcta gaacctccag tgcagtgttg aatagcagtg gtgagaatga 70140

gcatctttgt gttggtcttc atcttgtggg gaaacctttc agtttaagtg tgttgttgtg 70200

gggttttcat agttgtcctt tatcagattg agaatgttcc tttctgttcc tagtttgttg 70260

agtgttttct ttttgattgt tttaatcagg aaagggcatt agattttgtc aaatgctttt 70320

tctgcagcta ttgagatttt tgtgtgtttt tctggtcttt tatggtttat cacattaatt 70380

gattttcata tgtcaaacaa accctgtgtt cttgggtttc atctcacttg gttatggttt 70440

ataatccttt ttatatactt gtagattcag tttgccagta ttttgttgag gatgcttgca 70500

tttatattta taagggatat tggtctgttg tagctgacca gtaagtatag taagctgtat 70560

agtttactaa gtgttccctc tgttttgggg gagactttga gaagaaggat tgttggtaat 70620

tgttctttaa acatttggta aaattcacta gtgaagccat ctggggtctt ctttggaagt 70680

tttttgatta ctaacttaat gtctttactt gtttgttata agtccattca gatttttttc 70740

[0189]

tccttgagtc atttttgaca gttggttgag gaatttgttc atttcatgta gttatctaat 70800

tggttagtgt ataattattc atagtattcc tttataatct tatttttttg ctgtaaggtc 70860

agtcataatg ttcactcttt catttcggat tctggtaatt taagagtctt ctctcctttt 70920

ttttcttggt cagtctagct aaagtaaagt tttgtccgtt ttcaggggaa cagcttttt 70980

ttttttttg aggcagaatt tccatcttgt cacccagtct agagtgcagt ggtgcaatct 71040

cggctcattg cagcctccgc ttcccgggtt caagagattc tcctgcctca gcttgccaag 71100

tagctgggat tacaagcgcc caccaccacg cctggctaat tttttatatt tttagtagag 71160

acggggtttc accatgttgg gcaggctggt ctcgaactcc tgacctcagg tgatctgcct 71220

gccttggcct cccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagct accgtgccca acccagcttt 71280

ggttattttt gttgacctac tctattgttt ttctcttctc tatttcactt atttctacac 71340

tggtctttat tattttcttc cttatgcttg ctttggactt agttcttctt tttctagtct 71400

cttaaggtgg ataattaagt tcctgatttg aattcttact tctttgtaag gtggtcatgt 71460

actgctatga atttccttct cagaaatgta tatgctttca ctgcatccct taagatttgg 71520

tatgttgtat ttttgttttc atttgtctca aggtatagtc ttctgatttc cattgtgatt 71580

tcttcccccc ctaacccgtt tattatttag gaacttgttg atttccacat acctgtgaac 71640

tttccagatt tccttctttg ttaattctca gtgtcattcc attctggtcc gagaacatac 71700

tttgtatgat ttctatcttt taaaatttat ttggcttgtc ttatgaccta atacattgtc 71760

tatcctggag gatgtttcat gtacacttga gaagaatgtg tattctgctt ttgttgggta 71820

gagtgtttga caggtgtgtt ggtacatagt tctgttcaaa tctgtttcct tgcagatttc 71880

tatctagttg ttctgtctat tggaagtagg atattgaaat ctccaactaa tattgctgaa 71940

ttgtttattg ttttcttcag ttctgtcact ttttgcttta tatattttga aattctattg 72000

ttaggtacaa gtaagtttat gattattata tcttcttgat agattgattc ttttatcatt 72060

atacagtgcc ctataagaac aatttttatc ttaagtctat ttgtctatat tagtatagcc 72120

acttcagctt tcttttgttt actgtttgca tggaatattt tcttctttta ctttctattt 72180

gtgttcttga gtctaaggtg aatctctgta gatagcaatt ggatctgcca atctttgctt 72240

tttatttggg gagtttaaac cattgacatt taatgtaatt attgatgagg aagattactt 72300

ctgatatttt gccatttgtt tcctttattt tgtgtctctt gttcttaaat tcttccatta 72360

ctaccttctt tcttttgtat tacatatttt ctagtgtaac gattttaatt tctttgtcat 72420

[0190]

ttcttttgtt gtatgttttt agttattttc ttagtggttg ccacggagat tttattgtca 72480

ttttaacagc ctaggttggg cacagtggct catgcctgta atcccagcac tttgggagac 72540

tgaggcagga ggatagcttg agtccaggag ttcaagacca gcctgggcaa cttactgaga 72600

tactgtctct acaaaaaaat acaaaaatta gccaggcatg gtggtgtgtg cctgtagtcc 72660

cagatgcttg agaggctgag ttgggaggat agcttgagcc caggaggttg aggctgcagt 72720

gaactttgat cacaccactg cactccagcc tgggtaccag ggcaaaacta gcccaaagaa 72780

atgaaggaaa aaaaaaatct aatttagatt aatatcaact caacttcaac agtgtataaa 72840

aactttgcct ctgtatacct cttctgcttc cactctgtgc tgttattgtc atagattttc 72900

atctttctac actgtgtgtt tatcaatgta gatttaaaaa tattgcttag tagttgtctt 72960

tagaatccga tacggagaaa aggagatata aacaaaagat gcatttttac tgtcttgtat 73020

gtttacttat gtaattccct ttcctgatgt tgtatttcta aaggcaaagt agggttattg 73080

tgagtgtcct tttgtttcaa cctgaaagac tccttttagc atgtgttgga gatatgctaa 73140

tgatggactc tcacagtttt tgttatctgg gaatgtgtta atttatcctt cattttgaa 73200

ggatagtgtt ggcaggatac agaattcttg gttgacatgt aattctttca gcattatgaa 73260

tatgtcatcg tactgtcttc tgacctccat ggtttctgat aaggaatcaa ctgttaatct 73320

tattgaggat cacttgtttg taatgacttg cttgtcgtgc tgctttcaag attcattctt 73380

tgcctttagc ttttggtagt ttgattgtga tgcatttagg tgtgtacttt attagtctgt 73440

tctacttgga gtttgttgag ctttgtagat gtatttcatc agatgtgtca agttcttttg 73500

ccactatttt ttttttaaat aatctttttg ccccttccg ctccttctgt cactctgatt 73560

atttgtgtgt tgctttgttt ggtggtgtcc cagaagtctc tgagactctg tccagttttt 73620

tcctccccat tctttttttct ttcacttcct cagactggat gatctcaatt tgacctatct 73680

tcgagttcat ggattttctc ttctccaagt gacatctgtg agatgaattt ttttctagag 73740

aatttttcat ttcagttatt ctacttcaaa atttctcttt ggttcagttt tatcattgct 73800

atctttatat tattctcagt ttaatgagat actgttttat actttccttt agttctttag 73860

acatagttta tgtcactgaa tatatttaaa atagctgatt ttaagtcttt tttttttat 73920

ttttttggag atggagtctc gctctgtcac ccaggctgga gtgcagtggc acgatctcag 73980

ctcactgcaa gctccacctc ctgggttcac gcaatgattt taagtctttg tctatgaagt 74040

ctagtatctg ggcttcctca ggcatagttt ctgttttctt tctttctttt cctgtgtact 74100

[0191]

tcgtttcttt gtataccttg taattgttgt tgttaactgg acattttgaa tattatagtg 74160

taacaactct ggcagtcaga ctgtctcccc tccccagtat ttgttgttgg tgagtattgt 74220

agatgtttgt ttagtgactt ttcatggcta attctgtaaa ttttatattc tttgaagatt 74280

gtgggcaccc tgaagtctct gtttgttagt ttagtggtca cctaataatt aacagagatt 74340

tcattaaatg cctagaagca aaatatcttc cagtctttgc ccatggcctc tgtgtatgca 74400

ttagggcagg ccttgaactc ttacccaggg agtttacaac cctgccttag cctttactac 74460

cagcttctgc agagcattaa ggtcaacagg tggtgagagt ttggagccta ctccatcttt 74520

cctgagcata tacacagccc tactcatgca tgtggccctc tagatttcca ggagtatgtt 74580

ggacccttte aaagccctta cagactcccc agcttttcct ctcaatcttt agactagtgt 74640

gttgttttct tcaacagtta tctgtcaggc agcagcaaat taagagatta gcataaatgt 74700

tttcaactcc tccacccgtc atgtgcccca gggaagcact aagccagttc taagttaggc 74760

aaaataaaga caatcctttt gaggtggtct tccatggagt caccagacag gtaaaccaaa 74820

taattaatta caagtctttg gctggataca gtggctcaca cctgtaatcc cggcactttg 74880

ggaggctgag gcaggtggat cacaaggtca ggagattgag accatcctgg ctaacacggt 74940

gaaaccctgt ctctactaaa aaatacgaaa aaataggtgg ctgtggtggc gggcgcctgt 75000

agtcccagct actcgggagg ctgaggcagg agaatggaat gaacccagga ggtggagctt 75060

gccgtgagcc gagatcacac tactgcactc cagcctgggt gacagagcaa gactccgtct 75120

caacaaaaaa aaaaaaaaac aagtcttcat gaaagaggtc cattctgctg tctttcatac 75180

caggaatgtg gaatgtggac tgttattttc atggctactg ctaagctagg aatcaaggga 75240

tagatgggga ctgggtaaaa caccacagag tttgctgttc ttaccaagaa taagctgggg 75300

aagagggttg tttttgtttt tcagtaaaaa ttccctgggc tgcttcaagc cgttgattaa 75360

ttttcaggtt ccgaaaaagt tcagtttgac agtttttgcc ctttttattt gcttttatgg 75420

atatgtagaa cttgagttct tttttccacc agttttgctg acattgtttt aaaagcactt 75480

tttgtaaaac ccaaatgttg tctctctcaa ggctagccaa taattaaaaa tactgttact 75540

ccccttttgat tttggaaatg aattcgtatt gaccaaaatt caatactaga ggtctttcaa 75600

gctgttttac catttatcta aactttagaa tctaatgatt cctgtacatt gtctagcata 75660

ctggtggtcc tcaattgtca taagttcaac tttggaacaa atgaactttt tgtgtgcaag 75720

tttccaattg tttggaaatt acattgatgc cccctccatc aaactgttat tcgtgggaca 75780

[0192]

tctaggaatt tcttacagca gctgacaaat atttcaagtc agtgcctggt agtactgtcc 75840
accaggcaac agcttcagta gtagagcgat ctttatctat aaggcagtgt ttgagcaatt 75900
gtttattagt gttttcctaa ctactcagaa gaactatcag gggttataga ggtagctcag 75960
agagttgggt gcaagtagag aaatccaccc ggcttgcatt acacatctta tttctagaga 76020
agctttcctt tgaagaagga gttctaaggt ttaaaaaatt accttgaatg ccacttatat 76080
tgcattttaa ttttatttta gagaaatcaa tggaaagtag aaaaattaag gcactgatac 76140
tagtgttaag aatgttggtt aaagcttctg gcaattaatt ttttatttcc ttttttaatt 76200
ttattaaaat ttaacaattt tcagtttatg ctgtaatcca gaccaaggtt tcaatctaat 76260
gaagttaatg ccagtgttgc tgctacctat tttgtcttta gtcattcagc catgcttcct 76320
acttatactg aataagctag cttaatctaa caatcaaaaa agaaagctgt tgcctaagtt 76380
aagaaaaaca gtttgaactg ttttcaaact aaatacccag tagactctct agttgttgac 76440
aggagaatgc ttaattcaga attgtcctgc agtagatcat tttatctcat tcctgttctt 76500
ctataggata gcttatttgt ttgaaattgt atttaatatg ttgtgatttt tgtgtgcttg 76560
tttctatttt tcactggata gactcaagat aaaacctggt accctgcagt gtagctatca 76620
gtttatagca gaggaaattt acattagaac ttggctgtgt atttacatgt atctaacttg 76680
gaggtcactc tgcttactgt tgatatatca gtcatattag atgagtccct aatgagatac 76740
cagaaacccc ggaaacatca ttaggtggaa cagtgtcctt aatgctttat taagtgttat 76800
aggtaagaca aagcctagta ctatttgtgg catcaaggtt aggtgtttaa agacctgtat 76860
tcttctattg tcatgttgaa attgttccct tgatgtagca atagaaaatt ttagattagg 76920
cttaagttaa tcagcaaaca aagataaaag tctgatacta tcctaaatat tttgtgtttc 76980
taaataattt aacagtgatc caattagcta ctcctgtaga aatgtaattg ataaactttt 77040
cactctcttt taaattgcca tcttgaattt tacctgtttt ttaaagctgt ctcaagtcct 77100
ctctaaaaaa aggcagtcat ttataaattt agaaaagctt gatagcacag aaagtcacag 77160
aaaaatgtaa acatagttta aaactgaatt gtatacaagc cactagaagt acttttatta 77220
agtttacaaa tattagtaga gtggaactca tgcatttaat atgtttgaaa cttttgatca 77280
aatactgtgc tatgaaaaac attttagata attattcttt aatcatgtgt gtgtaaaatg 77340
tggctttttt tgacaaccaa gtagcttttc tgtgtgccaa actgtgactt taaaatttta 77400
aagtactcaa cagagtaaac aaaccacaaa taccacttaa actgtacaca tttgcacatg 77460

[0193]

catttcctat aaatagtaca tgggtttcaa gtcttcactt ttgaaattca gaaatgggtt 77520

ttttctcctt ccagtagaaa taaaaacttg atttatttta tttatttatt tattttattt 77580

ttgagacgga gtctcgttct gtggcccagg ctatggtgca ggagggtgat ctcagctcac 77640

tgcaacctct gcctcctggg ttcaagtgat tctcctgcct cagcctgccg agtagctggg 77700

attacaggtg cctgccacca tgcccagcta atttttgtat ttttagtaga gatggggttt 77760

ctccatgttg ggcaggctgg tctcgaactc ctggcctcag gtgatctgtc tgtctcagcc 77820

ttccaaagtg ctggggatta caggtgtgag ccaccgcatc cagctaaaaa cttgattttt 77880

aaaaatccaa atcgaagaca gaattgtgta ttttagtaca tttattagca gccttgacgc 77940

tataccatat ggctgtttat catttaaaca gcttgtaaaa gcaaacactt caggattcat 78000

gagtggcaga aggactgagt actttgggaa ataagagaga acttttgttg aggatggttg 78060

aggaagagtc caagacaata ataggcagaa taagcaaaaa tctagagact cattgtaggc 78120

actcaagtat gtatttgtta gaatgaatgg ctgaacttgg tatattgagg aacactgaga 78180

aagccatact gactggaaga tagttcctac aagaaactgg tgagacatat gttacagtct 78240

agattttggt gagccttgtt aaagtttggg ctttattttt atacggggag aaagtttcac 78300

aggggtttgg aaatgaggct tggagctgtt aatggggaca cagtgaggtt ttagggtagt 78360

ggctttcaaa ctgtttaaat ccaaactttg atgataaccc tgacataact attgtttata 78420

acttccattt cagttgtatt ggttttatca aaacatcttc attgatctta ctgattgctt 78480

cctatgcaga ttaatattat aaatttgaat gtacaaagga agctttagca gtaaaatagc 78540

aacttttatc tgtcttacgt attggaggtt ctgcataaga tttaattttt ttttttttg 78600

aaatggagtt ttgctcttgt tcacggggct ggagtgcaat ggtgtgatct cggctcacca 78660

caacctctgc ctcccgggtt taagtgattc tcctggctca gcctcccaag tagctgggat 78720

tacaggcatg tgccaccatg cccggctaat tttgaatttt agtagagacg gggtttctcc 78780

atgttggtca ggctggtctc gaactcctga cctcaggtga tccgcctgcc tcagcctccc 78840

aaagtgctgg gattacaggc gtgagccacc gcgcccggcc aagatttaat tttttaaaag 78900

aaaatatttt gctaagggtt tggaaactct tgttttagca agaatggatt aagactgatt 78960

aaaactaaag gcaaagagga ggctcttatg tttggaattc tttgctaata tttacacaat 79020

ataattctct ccacaaatat ttaatggtac cagatattag atggttataa tggcaaaagt 79080

gttcaaagga tgctatcata ttcatgattc atgatcaaaa tgaacattat aaggctatcc 79140

[0194]

ctcttcagaa ttaaatacgt tactcctgtg gaaaacttgc ttttaatgta gaagttgtcc 79200
cagagccttt cttcctttct catgtcctct tatgtccact gctgagctaa catgggtctc 79260
actgaatgat taagaaaaaa catcttaggt ggggagttct gtatatagta aatgtttaat 79320
ttattggggt ggtgaacggg aagtgctgct ggcaagagag gatgggaaga gaaatctacc 79380
caaatcctta cccgctttac agaacataaa cttcctattc agtagtacac aataacttaa 79440
cgatcaaggc atcttaactt ttctgttttc agatgaaaga actatcgttt ggcttgatca 79500
agtatttagt atttattcgt tcactcaagt gcttacgttt ttttgttatc tcagggtttt 79560
acgttagtta ttaaccaaaa gaactagttt tagttctgga agtctaaaat atataagaga 79620
aggtgaggag taataagaga agatgaaggg agactttcgg aatggcctat gaacttctag 79680
taactatacc accttaaaat agacaaatta caatgcagtt atgaagatat gtatttttca 79740
gtgaagacaa ctaaaatgtt tgcacagaat tttctttttt attgagtgtt agaaattcta 79800
ttttggagat actaccttgc acaacataaa aagaaaaagt gagtgtggaa tctaggaatc 79860
tacgtggctc taggaaattt tttaagtgtg gaaactgaag gagagcaaga gaaagggagc 79920
atggcattcc cctgtttgta gttcatgagg tgggtttaaa ttgccttttg ccaatgcagc 79980
tgcacactga ggattacaga attcttttta aatgtttgta gaattatttt tcacttatta 80040
ggtaaaacgt gtatttttg attttctcca atttcagctt tctcatgttg ctatgctcaa 80100
ttttgtatac catatatagt tttgttaaat tgacaaagtg gtgtttttg ttcttctttt 80160
tcccattggt taaaatttaa agagaaagtg gaagctagaa atttatctaa aaaatgtaac 80220
tttccctgta attattaaag tatcaatcta aatttgaatt ttctttgtgc ataatctttt 80280
ttcaagctat ttaccatgtt gacaaacttg ctttcctgtg gcaaatacac tagcaatacg 80340
ttataaatat gtaactttca acctatttac agttgatgct tttttagccc tttggattta 80400
aaatacaagc actgaagagg tgaggaagta ccactgctgc ctcagcatta tttcgaaatt 80460
ctgtttataa actatacaat ttccaaggtc atgaatccag cacctttcca ggtactaact 80520
attgggacaa agatagaatt tgattttatt tatttaccta ttgactgaag tctaacttaa 80580
atcttgcacc tagtaagatc ttagaaataa cgtgtgtact ctgacctgta aactaatcct 80640
agtattctgt gtgtatattc tttctcattt gggctcttaa aaggaaaagt aacgtacatc 80700
tgatgatcat tagcactgag ctttttcagc aaaaagtata tgtttataaa gaagtatagg 80760
ataatttagt aatttaataa tgtgacaaca tttgcgtgtg ttttttttt tgagaaatac 80820

[0195]

aaattgtgag aaacagaaaa gtaaaagaag cagcagcaga aatatcacta taggatcaaa 80880

agattgcagg aaccaaaact ccaaaattat tgggcataat gtactaaaaa cagggcagtg 80940

gaggaaaggg acagtccaga ctagctctga gggtccaaag aaagtattaa atattgttac 81000

tggagtgatt tgctctgcta tttgggcttg ggaattaagt gaaattgttg atatactaga 81060

cagatacttc ccacccattt ttctcttgat aatcagggtt catttttct attttctatt 81120

tctctggatg ctccatttct taatattaat attaatatta agctctcagt ctttatgcta 81180

aaaattggtt atttaaaaca atttaaatca acttcagtct aattggctta agttcaaatc 81240

cattttaaga tcgatattgt gtcctttaaa aattttattt aaaagatatt taaactgatg 81300

agaggatact acccattcca ctgataaact attactgtaa gtttgtctat tgagggctag 81360

ttatttggtt taaaaatgct gagattatgg aaagtggatt ggaatatttt ggagcaatat 81420

taaaaacagt atctgtaaca atttaataaa cttataaatt cctctttctc tgttgatcta 81480

tcttgaaaag acactctatg tctctaggca ttccttctct gtggtgtgat tggtagacag 81540

ggagtaaaca acttactgta aatgggcacc atgccagttg gcttcaggca gcatcaagct 81600

tgtgactcac agtcagggtt aggaaaatgc cttttaactt gtttgtctct gcctctttta 81660

aacattaaag gcacaactgt actaattatt aagtatttca taaggtcttt tagggcttat 81720

aagatctttt aggaatggcc tggaagttat tagtactgtt tcattgaatc tgaatacctt 81780

taacatgata atgagaagtt tttaaagggt ggttttatag ttaaacggaa tttctcaaat 81840

tggcttgctc cttatgttga tttatttagg atcacatttg ggagtttctc tgccctactt 81900

tcaatgtatt taatttactg accatcacta tttgggggga aaatgttata tgatatttag 81960

aaaccaagag ttttggagtt tttcccccat tagatgtatt tatttattta tttattattt 82020

tttaaagaca gggtcttgct ctgtcaccca ggctggagca cagtggcatg atcctagctc 82080

actgtattct tgaactcctg ggctcagact gtcctcccac ctcagcccaa gtggctaagt 82140

atcaagtaag aatcacctgg caaattccaa ggctgtatac cagatttcct aaattagaat 82200

tttggggttg ggtatctgaa ttttagtaaa gccctccaaa tgtttctggt attgcttcta 82260

agaacaattg ataacataat agctgtggcc attatagggg tattctgtca tatttagata 82320

taagcatacc ttgttttatt gtacttccca aatattgcgt gtttattttg ttttgtttca 82380

cttacaaatt gaaggtttgt ggcaacccta tattaagcga gtctgtcagt gccatttttc 82440

caacagcttg tgctcatttt gtgtctctgt gtcacatttt ggtaattctc tcaatatatc 82500

[0196]

aaacttttttc atcatttttg tatctgttac gaccagtgat cagtgatctt tgatttttttc 82560

ttttttttttt ttttttttgag acggactttt gctctgtcac ccaggctgga gtgcagtggt 82620

tcaatcttgg ctcacagcaa cctctgcctc ccaggttcaa gcaatcctcc tgcctcagcc 82680

tccccagtag ccgggcctac aggcgtgtgc caccacgcct ggctaatttt tgtattttta 82740

gtagagatgg ggattcccca tgttggccag gctggtctcg aactcctgac ctcaggtgat 82800

ccgctcacct tggcctccca aagtgctggg attaccgtgc cagcctgatg ttactatttt 82860

aattgttttc aggcaccata aacctcacct gtataaggca ccgtacttaa ttgataaata 82920

ttgcgcatga tctgactgct cttccaactg gccattccct gtctgtctcc ctcttcctgg 82980

gactctcaaa tccctgagag acaataatat taaaattaag ctaattaata accctacagt 83040

ggcctctaag tgttgaagtg aaagagttgc atgtctctca ctttaaataa aaagctagaa 83100

gtggctaaac ttagtgagga aggcacatca aaagccaaga caggccaaaa gcaaggactc 83160

ttgtactaaa cagctaaatt gtgaatgcaa aggaaaagct cttgaaggaa ataactagtg 83220

ctactccagc aaacatgtga atgatcagaa agtgaaacag ccttcttgct gatacgaaga 83280

aagttttagt ggtctggaca gaagatcaaa ccattcacaa cattccttta agccaaagct 83340

taactctctt caattctatg aaggctgtga gaggtgagaa agctgcagaa gaaaaattgg 83400

aagctagcag aggtcggttg atgaggttta gggaaagaag ccagcgctgt aacataaaag 83460

tgtaaggtga agcagcaagt gctgatacag aaactgcagc aagttatgta gaagatctag 83520

ctaagattac taaataatag attttccatg tagatgaaaa agccttttgt tggaagaaga 83580

tgccatctag gactttcata gctagaaagg agtcaatgtc tggcttcaga ggacaggctg 83640

acattcttgt taggggctaa tgtagttggt gactttaagt tgaagccagg tctcatttac 83700

cactccaaaa atccgaagac ccttaagact tatgcttaat ctactctgct tgtactctag 83760

aaatgaaaca acaaagcctg gatgacagca catctgttta tagtatgctt cactgaatat 83820

tttaaggcca ctgtaaagac ctgttcaact gctcagaaaa aaatgattac tttcaaaata 83880

ttgctgttca ttgacagtgc acctgggctc acccaagagc tctaatggaa ttgtacaaca 83940

agatggatgt tgttctcatg cctgccaaca catcatccat ttgtagccca tgaatcaggg 84000

agtgatttca agtttcaaat cagtacattt tgtaaggcta tagctgctat agacagtgat 84060

tgctctggtg gacctgggca aagtaaatca aaaaccttct gaaaaggatt ggccattcta 84120

gatgctatta agaatttgtg attcgcagga ggaggtcaaa ggatcaacat tagtagcagt 84180

[0197]

ttgaaagaag ttgattccaa cagttataga tgaatttgag gggttcaaca cttcagttta 84240

ggaagtcact gcagatgtgg tagaaacagc aagagaacta gaattagaag tggagcccga 84300

aaatgtgacg gaattgctgc aatctcatga gaaaacgtga atggatgagg agttgcttct 84360

tatggacaaa tgagcaaata aatttttttc ttgagatgga atctactcct ggtgaagatt 84420

ctgtgaacct tgttgaaata acaacaaagg atttagagta ttacataaac ttaattggta 84480

aagcagcagc atggtttgag tggattcatt ccagttttga aagagtttct actgtgggta 84540

aaatgctatc aaacagcatc tcgtgctaca aagaaatctt ttatgaaaag aaaagtgaaa 84600

cttcattgtt gtctacttta agaaattgcc acagccaccc caccttcagc aaccacctct 84660

ctgatcagtc agcaggcatc aacactgaag caagaccctc cacaaggaaa aagattacaa 84720

ctcactgaaa gttcaaatga ttgttagcat ttttaagcaa tattttaaga ttaaggtaaa 84780

tacattttta aagacacaat gctattgcac acttaataga ctacagtata gtataaatat 84840

aacttttata tgtagtggga aaccaaaaaa ttcgtctgac ttgctttgtt gcaatattca 84900

ctttattgtg gtctagaacc gaacctgaaa tatctcagag gtatgcctgt attaatatta 84960

ttttgcaagt aaaaaaccca gcatataaaa aaaacgtaga atatgttgag agttcagtaa 85020

tatggatgaa aatgtttttc tctaactgaa gaacatgata aattataatt agggaaggat 85080

ataaaccaag aaaatatgtc tgagatagcc aattcttgca gttcataata tgaaaactca 85140

ttataccaat ctcagtaaga atacttttaa tagctgttat ttctttggga tatagaattt 85200

ataaagtaca cagtaatctt cttatgatca atcctaggat cactttacaa ccacttaccc 85260

catattacaa tgtagtacca agacaagcag accaaattat agaaggacaa agtttttgct 85320

aagcatattt tgtcatcagc ataccgcatt gtgtgtgcat gcatgtgtgt gtttgtgcat 85380

gtgtgtgatt gtataaaata ttagaaagcc accccagaaa agttaaatga ctaggaatgt 85440

tgtgaaggga ttaagctacc cctaaaatta tataacaaaa ctctcttcat ctattattag 85500

gtcatcttta gaacatcttc tcttaaattt gttataggtc tctctcatct gtttggatta 85560

aaattggtct gaaagcctaa aatggctttt tacctatata attatttccc aactagcttg 85620

tagtataggt gcaaagctat cacacttgct aggttagtga agtatgtaaa aactaccatc 85680

tttcaattag gaaccatcgg atagcttcta caggattgct ggggagaacc tttataaaga 85740

aagttatatc tttataaatt ttttgtcatt ttacttagct gagaatataa aataagttag 85800

ctaataatag agtagaaatg ttttctgtaa cagattaata ttgatcaaat gtgttattaa 85860

[0198]

atgctaaaac accatttttt ttctctgtaa gccatgtgtt tcatgccaca acacaaaagg 85920

gacaattgtc tgtgttttat gacagttctg ttctgtcaga tgctgtttgt tcattttggt 85980

gaataaatga agagagccct ggacacatct ttttttcctc aacaaaagag gaaaattatt 86040

cttgtctgta tgtctataat cctgactctt tgaatggctt taatttttt aaagtcagca 86100

tttttttata aagataggtg tttggaatgt gggcgatatg gctggacagt tagattggga 86160

ccaaataatg gaaggctttg aacatcatgc taagaggttt gggttttact ctgaaggcag 86220

tagagaacca ttatgttttt aagccaggat tgacttgttc taagctgtac cttagaaata 86280

ttactctggc agttgtacat aggatgagct gtatgttgct ttgttttgtt tggggagaca 86340

gttctcgaag agagactaca tacgaaggca gttatatgag tcattactaa aggtctggca 86400

agaagtagta aaagcattaa ctggagtggt agcagtaggg aaggaaataa aaggatagat 86460

gtgggagtca tttggaaagt atgaggcaat tcattgacct tacagaatca ctggttttct 86520

gcttccactc cattcacatt gacctttcca aggttatcag tgacctgctt gtccttaaat 86580

tcagtgggca ctttccagta acctactgtt ggcaccagcc ctgtgctaga caccaggatc 86640

ctgtttgtaa aggcatctgc cagtggtttc tgtgacacaa ttctgtttct agttttcctc 86700

cttctacttc tctagcctct tggcaagttc ttctttcaga gtttctcaga gctttgtgct 86760

aggccctctt ctcattttct ccttctctaa gtgatcccat ccttttctgt tgcttcagtt 86820

accatttgtc cttatgcaaa ggacagccat atctactgta tctccagctc agatgtatct 86880

ctttgcctcc tgacccatat ttccaactat ctaactgggt atcttttctt ggatgagtta 86940

taggtctctc aaacacaaca tgtccagaat aattcattga cttattctaa ggcctgcttc 87000

ctctttctcc tgtagtccct atctcaggaa atatatggtg ctatcaaccc caaagcagaa 87060

atctggacat aatccctaac taccctttc ccctctctgt gcacataatt tcagtcatta 87120

ggcctcatag attggactaa ataaatacct cgcaaaccct tctacttata ttcttaactg 87180

ctcctacctt aagccaggct accataattt tgtagctgga tgactgcatc atcatcttga 87240

ctggctccct tgtcatcttc aatctatatt ctatactgca gctagagctt tcaaacataa 87300

acatgtgatc agattagtcc cctctttaga acaccctagg gttctcactg tcctgagtac 87360

agtctaaggg tttaccatgg cttacagggt cttttatgat ttggtgagct ttttattgta 87420

taacctttct aaactgcctt tacttccctc tttcttggct ctgtgtcttt gcataatgct 87480

gttccctata cttcacctca cgtctaacct tcatctcctt ttcacttctc ctcttcctcc 87540

[0199]

aaaatccagc tgaatatcac attgtcatgc aggcccattc ttgatctccc acgtttgggt 87600

tagatatccc tcttcagtac catcaccgca ccaggtgtgt cccctatcct agcatttgcc 87660

tcattgtatt acaactactg tgtactcgtc tctacagctc ctgctagtct aaaagttttg 87720

ggagagcaaa ggttcatgtt tgtgtttttc actgtggtat accccagtgc ctagtatatg 87780

ataagctctc aaaatatttg ttagatgtat gaagaaatga gaaagagaac aggaagaggg 87840

taagtttcaa gactaggaaa caaggctatg aaagctgcag gaaagcagca ggttaaaacc 87900

tagaagaaga gtttgtttta ggaaatactg tgttttaaac cactataact gaagcaaaaa 87960

cccaaggcct gggtgtggat agagtccact atctgataac agtggatact gatgcatggc 88020

agagttggag aggaagagag ccagattcca aaacagaagg ggtaaagtct tctaagaaga 88080

tagattatag taagaaggat taggggatag aaatatgagc ctgttccact catagatctc 88140

aaacatgaaa tgatgagtca tcatgaagag agtaggcaat tgtccagtga agaaggggat 88200

gctaaccctt cttaaccttg aatctctcag gtagaagcag ttagagaagg aacagccatc 88260

atcagatagt gttgtaagga aaatgatatc cttggggaaa cctgcatttt ggtaaagcaa 88320

agcaactaag aaagaatata ctaccactgt ttaacaatcg ccacaaaaag acagtaggat 88380

catctttgac ccccctcatc ctttctcagg aacttggagg actaagaaga gagaaatctg 88440

tagaagaggc ttctctctct gatcctccct ccacttcagt tttaccacat gtaatgcaac 88500

aataattaag aatttgtgta aaatttcacc aggttggcat gcatggagag aaaaattatt 88560

cagatgtttt cctttgtcaa taatacaagg agcatttgta gggaaaaata tttacaaata 88620

cagtaagacc tattctcttt ctatatttat gggaaaattt taagttgtgc ccttgtttca 88680

tgtgtgtttc tatttaaaga taccatactt aatatatatt gttgattcat taacattgaa 88740

ctcatggcta acagcactat aaatcatgtc tgatcaaaac ttatgataca tgtactttct 88800

tcgtaaggta catcatagtc ttctcgtaca tgggaactct aggtagtact tcaggactat 88860

gcatagaggc cattttaaac agcaaaattc ccaacaaaaa gcacaaaact caaaaaatgt 88920

gccactaaat ttaccatgaa aaggacactt gtttacagtt tgagagctaa aacaagaagg 88980

tggcgtgtca cttcgtttga cttcagctgg gaacatgcat atcagtcgac tcaaattttt 89040

tgctattctg tgcttatcca cgaatcgata ggaaagcaag tgtggatttg ggggttacaa 89100

ataaaatgta gcaaatgtgt aaacttgcag atgtggaatc tacaagtagt tagaatcaac 89160

tatgttagtc tgatcattaa atcagttttt taaagtacta ttgtaacacc ttataacctg 89220

ccccattcac tgagtgttgt agtttatagt ttcattgggc attttcagta gttttatctg 89280

aagtcacatt tcaaattttg taattgaagc tccaaagtat gctaccggaa acacgagctg 89340

atgctgtgag acaaaatcaa caggtaatcc accatcacaa ctgtgggcta gaatgctcaa 89400

gaaaccttgg aggcccagag agctgagatg aatactgaag aatcataggc aggtttactc 89460

tgtcaagctg cctgtatttt gagggtgtag tcctcaaacc aaaaagacac caaatgaaca 89520

aactcagatg gcctcactgg ggaacagaga ttgaaagctg acactggaat gtgtacttaa 89580

aaaaatgaga gcccgttttg gaaaggcaga ctgggcacag aatgtggaga gctatatttg 89640

ctaactgaag aaatttagac tttatcctct acaaaacaaa gctattggtt tttgaaggtt 89700

gcataaaagc tgcattttag cagcatatat tttggtagag ctgttacctg cctgaaaaca 89760

tcaatgtcat ttcacacaaa tgatacttat cccttggtgt ttgatctaaa tttctacaat 89820

gagaatgtga ttttatagtc tttactgggg aaggaagtag gtttttcagg ccgaaattct 89880

tgtgtagcaa aaattaacac ttaagttagc ccttggcaat ctccagttct ataatggtaa 89940

aatggatttc ccagaaagtc actctctatc cctttgaata gacattagaa ataacatgta 90000

[0200] ctttaagtgg gatttacaga ggaaggggggc ctttaattct ttactagtgt gatgccctgt 90060

aaaaaaataa ctaacattag agttgaggcc tagaaatagc agcactgggt taaagtctgt 90120

tttcaagtgc aagtttttct ttttattcgt gtgtgtgtgt gtctgtgtgt gtttcacata 90180

gaaggaggaa atgccaattt cagttcttac aaatattaat gactgcaact tataaaaatg 90240

ttacagacta tattcttccc ttttgtaaca gatgagaaga ttttgaaatt tagtctctac 90300

tttttagttt ggtaagacaa tttgaataaa ctgcaataat tgcaaaagaa ttctgaatat 90360

ttgaacattt gacattttct atgtcaaata tacatttctt gtactatata aacattctag 90420

aaaagagaga caggcaggga ggaaagtgct cattaaaaag agcttcaccc tctctgaaaa 90480

gggatttcct ttacagtgct gtgtactaaa gcctgtgttg taaatcagaa agcactgagc 90540

acacatgttg ctgctttggt agcatcagaa gtcgattttc attagcctta taccattcac 90600

tatttctgcc aagcaatctt aaattataaa agaatcttat ttgattttgt gattctcttg 90660

ttttctgctc ataaagaaaa tatcctaaat tgaacaatgg catgctacgt ttttagtttt 90720

taagacagct aatgtgtaaa aagacattta aagtatagtt gtgttaagtt tttgaagttt 90780

acagttgttt caattttgct gctatacttt gttaacatat tttaggaata tttcatttta 90840

gtcacaacta ggatataaac attattttgg tggcgatctc cttgtaatca cgacgtcaac 90900

caaatttggg aaattttgat ttgttagatt tataaatttt acagtaacac aaaagtctaa 90960

tttcctatat attttcaagg cccctatacc tttgtcaaaa taaagtatca atgaaaaatg 91020

aaaaaatcat aaactatgtt caggccaaac tgatactgac tttgttaaaa ggctagatag 91080

aaatctgttt tcctcttctg ttacatctcc tcttctggag accactctgt gtggactgaa 91140

ggtttgagat cctaggacct aggctagaac agattaggag attgtgctgt atgttaagtg 91200

gcagatacca tggaattcta agcctgttac gaaggaggag aagaagaggc acaatgaccc 91260

tgacacagcc cctgggttga ccacagcaga tatctcactt gagcaagtag atatcatctc 91320

aattgcttgc tgattatctc taacttgtca gtaacttact ttgataacct agatttagga 91380

gtctgacagc atgcagtgta tgcctcataa taatctgctg tttatgaaag tcataacatt 91440

gtatgtttag cataatggtg aagagcctgc catctggaat ggtctactta tttgggatcc 91500

acatacagta agctctcact taacatcatc agtaggttct tggaaactgt gaccttaagc 91560

aaaacaacct ctaatgaaac caattttacc acaggctaat tgatataaac aagagttaag 91620

ttcctgtggc atatttctgg tcacaaaaac atcactaaac ttctaaataa agacccaaaa 91680

cacttataat attaaccact gaaataaatg tgagctatat atatacattt aagaataata 91740

[0201]

aaaacaaaaa ataattattt acccaatttt tggtgaacca gtgagtgata gtgatcatag 91800

tgatggtgga tgaaatcaag gaataaatat ttgcaaagtg aaaattgtaa gaagcacccc 91860

ctgtcaccac atagctcaga aataataatt agggcaggct tgctgagcat ttttaaactg 91920

cactgtttat tgtcatgcat ttgaatgatt atcgcagact ttatgaattt tcattttata 91980

ttaatttgta ggccaggcac agtggctcac gtctgtaatc ccggcacttt gggaggccaa 92040

ggcaggcggg tcactggagg tcaggagttc aacaccagcc tgaccaacat ggggaatccc 92100

catctctact aaaaatacaa aaattagcca ggtgtggtgg tacacacctg taatcccagc 92160

tatttgggag gctgaggcag gagaattgct tgaacctggg aggtggaggt tgcagtaagc 92220

cgagattgtg cccctgcact ccggcctggt gacagagcta gactctgtct caaaaaacaa 92280

taataataat ttgtattcat tcattttcca atgtgttcat tccagttcag ggtccagggg 92340

gcctgcagct tatactcata gctcagagca actgacccta tagacaggac gccaccccat 92400

tgtagggtgc actcaaatgc acactcacac tcaaactggg acccttcaga catgccagtt 92460

accgtatcac acacagcttc gggatgtggg aggaaagcga agtatctgga gaaaaactac 92520

acagacatgg gaagaacgag ccaactctac acagacagtg gccctggaca gagctgggca 92580

ggcatcagtt ttttttcttt tttttgtggg gggtgagggt ggggcatgga gtctcactct 92640

gtcacccagg ctggattgca gtgcagtggt gtgatctcag ctcactacaa cctccacctc 92700

ccgggttcaa gagtttctcc tgcctcagcc tcccaagtag ctgggattac aggcgcccgc 92760

caccacacct ggctaatttt tgtattttta gtagagacaa ggtttcacca tgttggccaa 92820

gctggtctgg aactcctgac ctcaggtgat ccacccgcct tggcctccca aagtgatggg 92880

attacaggcg tgagctaccg cgcccagtca gcatcatttt ttttttctca tcaacgttaa 92940

aacaatgttg aacaaaacat tattcaaaga cctgccgtat ggctattttc tagttgtgtg 93000

actttctttg ggaaagttag caacccttttc tgagcttaaa tgtcctcatt cataaaatgg 93060

ggctagtaat aatgcataag gtttttgtaa gaattagaat taataaagta cttagaccat 93120

aataactaat tagtattagt tgttgtcttt gctattattt tgatgtggtg gttgtttggt 93180

ttcacctgtg tactatcagg acatgctgaa ataaaattta agaattggct ttataatatt 93240

agaaaagcaa acttttgtac gatatgggta tgaaaaattg ttgggagtct acttttttctc 93300

tcttacctaa tttgtcttag tctttttaaa gcttagattt tccaaatgag ccatagcaaa 93360

atataatgtt taaaaatgtt taaattctaa gcactatgtc atagttaaat aacttaaagg 93420

[0202]

tgctacatct tatacagtcc aaaaggaaca taattagtaa aattctacaa tttagaaaaa 93480

aaaatagctg acagtgactg atttataaaa gtaaaatatc ttttgttaat actaatattc 93540

tttttataaa ttaattgatg acaaaaaatt gagtgaatga gatttgcagt tcatttatct 93600

atgatgctgg tttatttaat ctctataatt tgctgtattt gaaagagcat agtgatagag 93660

gtcatgataa aatctaggcc cagtgccaca actaaatccc tgtaggaact ctcaaggttt 93720

tgatttcatc tctgaatggg aataacacct tccaagaata ttatgaagat taaaaagtta 93780

cgtatcataa atacacacag agtaacaata ctgggaatat tgcaacttgt aagaaagagg 93840

aagcatatgg catattctga tggttaggga tatggactct gtagctggga tgcctgaaag 93900

agaactctga ctccactaat ggctagttat atgaaattgt gcagataatt taacttctct 93960

gagtttgcat ttttctttgt ctatataatg gggataataa tagtacctac ctcacacata 94020

gtgttaattt ctattagtgg ttctcattaa gatagtattg ttgttcatcc ctggttgtta 94080

gccatcatgt atctgagtta gagagtcatt gattttagaa agtcccgagg agactatcag 94140

gtcaagcaac ctgcctcctg ctagacaatt agctttatcc atgagttacc aaagagggag 94200

ccgaaaccca gggaagctga aagagctgtt gattgtcacc ctgtgagttg gtgatagaaa 94260

gatatctgga atcccagtag ttgcccattt cctagttctg ggctctgcat tgcactagaa 94320

tactgtgcca ttctaaatat gaaaaggcag tatgaccatt gtgcttgtca ctttccattc 94380

cctagatgct atcttatatt tgtccttatg aaatttaacc tgtgactttc agatcactta 94440

gaaccttggt tggacagtgt tttctagtgt tatttagtat attttttgt catcttctgt 94500

tgtctttggg ttcccctaaa agagctatac tctgggtgcc aggaaacttc acacatgact 94560

gtcttctctt cctcgacttc cctctctact tacctttcca gctcgtagca aatcagaaga 94620

cttctctgac acctctctat gtctaaaggt cctttgatat tctcacatgg cggcatgaat 94680

cacagtgtat tttaactggc cttttccttg tatgtctcct acaatgagct gttgaagctt 94740

catgaaaaca caatctgttt tactcagggc agttataatt ccaattacaa agcacatttc 94800

ctggctcctg gctaggaact cgatcatttt tcgatgcttc cttgctcagg actttctgat 94860

tccttcttaa aacattttgg ggcatctcct tctcctggtt tttggaaaca tattctcata 94920

ctgctatgaa ggtttttact gacatttcca acttctctta aattgattca gcaaatgttt 94980

ttccataata aatgtcattg atatgtcatc aatatggaga gcaacaacag aatgcattga 95040

[0203] gtaaactcct cccctggagg tctgagaatc tagattccag ttctcacaga gccaccacct 95100

tggtgacctt ggacagtaga ccttctaagc ctcagtttcc ttatccctta agtggggata 95160

ttaatagaac ccattctcag agatgttgcc aagattaaaa taaccaagat aattcctgta 95220

gatgatttgg catagtgcct gccacgtact aagcaagagt tagcctccgt cattatagta 95280

tgatcataaa aaatgaacag actaaacgaa gtaaccagaa ggaaagaaat tttaattctt 95340

aaaatgtaat agtttcttgg ttttttttt tctgtgaaac acctgcatgg caccttttg 95400

ttattcatac tgttttgact gtggctgtcg tagattcttg ttgaaagtct gagagactga 95460

gacttgtcat tttgaacatg gcatcagtgg aacagcttat gattcaataa ttgcatcatc 95520

ctggacaagc accagtagaa gtgagtcagg acatgtgata aaaagacatt cattttgccc 95580

ctcctccctc tctgtatttt ctttgctata aaattattga tgttaagccc atagtactaa 95640

tatttcagtt caattcataa taaaatttga gggcatttga atatattatc tgttgtaaat 95700

tataatttta tatttgacca cagagtattt gaagtgggtc ttttctttcc ccaaaattct 95760

attttaataa ctaaaaaata ttcttaggag aagtattatt taagaacagg tttatattaa 95820

ataacatcat ttcactttca actttctggt ggtcaaaaaa tatgctaata ctaattagga 95880

tatgatacac atgttctgtt agaacagttt tggcagttag aagacttctc ttcttgtgtt 95940

[0204]

tgaaagggat gttacttggg gtagttatga gccatgtatc cagatgtcct gaaaggacca 96000
gtggtagatg tatttctatt tttgtctttt ctttttttctt tctggcattc tagttgctga 96060
gtgactgact tttgttttca gctcttctca caatcaccat tgttctaata actttgctta 96120
aatagaatgt ctccttttgc tataagccat ggggccattt accgttaatt ttttaaagta 96180
ctgaaatgag aacctcataa attaaagaac actcctgatt ctgagttagc agatcctact 96240
aagccttttg cagatggaaa tttcctttaa attggtttgt tttcctttaa cattccatta 96300
tcctattgtt cattctttgg agctgtgatt tgtttaatat atttcaggct tcttaataaa 96360
tcaagtcatg taagttatta tttggatcat ttcgaaacta caacagctta tcaaacctct 96420
gaaagaagaa ttttgtgttt gcccacagac tgaagaactg attcagtttt attggctgag 96480
ctaccttcat tattcatatt taattcctgg tactgagggt gggaggaggg agaggagcag 96540
aaaagataca actattgggt actgggccta atatctgggt gatgaaataa tatgtacaac 96600
aagcccccgt gacatgtgtt tacctattta acgaaccctc acatgtatcc ccaagcctaa 96660
aagtttaaaa atatatattt ggtaaatcaa ttgatgtgtt ttaaaaaata tcgccttttg 96720
gccgggtgtg gtggcccatg tctgtaaccc cagcactttg ggaggccaag ccgggcggat 96780
cacgaggtca ggagttcaag accagcctgg ccaacatggt gaaaccctgt ctctactaaa 96840
aatacaaaaa atagctgggc gtggtggcgc gcacctgtaa tcccagctac tcgggaggct 96900
gaggcagggg aatctcttca acccaggagg cggaggttgc agtgagccaa gattgtgcca 96960
ttggactcca gcctgggcga cagagcgaga ctctgtctca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 97020
aaatcatctt taaagagata actaaccctt ccccagaagg cagggccaaa gtctaaggtt 97080
cttccaggtc ctttgtattc cctataaatt ttagagtcag cctgtcaatt tctatacaca 97140
cacaaaaaaa gcctgctggg attatgattg gtattgcatt gaaattaaat caatttgggt 97200
ataagagact tcaatttggg gattgagtct atattgagtc ttccaatcca ggaacactgt 97260
atatctctcc atttagtcag atatttagtt tatttcaaca atattttcag atctttagtt 97320
cctttcagca atattttctc atttttcctg taaagctctt gcacatcttt tgtcccatat 97380
ctattgtgta tatgtgtttt gctagttatt aaattatatt aatataaatt ttattttcca 97440
attgtttgtc gcatatatag aatgttttaa aaatattgtg tcctgtgacc atgctaaatt 97500
aactaattct agtcattatg tcttcattat ctttctcttg aattttcatt gtcttccct 97560
tctgggactc cattcatatg taaggccatt tgatactgtc tctcaggtcc atgaagttct 97620

[0205]

gttaattttt cttcattctt ctttttctct gtgttcttca actgaatgaa tgccattaat 97680
aatttggtat gtaatggctc acttaaactt ccttttgttt ttaagatatt tctactctca 97740
gctgtgtctg gaatccttta gtccggagcc ccaccaaccc tcagcctaga aggaaggagg 97800
agaaggatag ggtgaaagga aggggagagc ttctagcttc aggacagaga tcagaacaaa 97860
caacagagca gtcatcttgg ataaggaaac ttccctcaaa cctattactt atatcctcag 97920
aaataagaaa aataatgcat ttatcaaatt aaaggatttt gaaaaaggga acattcagag 97980
aataaaacta aactcttgaa agttaaaagg atgataacat aaatgaaaag ctcagttgaa 98040
ggattgaaag ataaaagtaa gaaaatatcc cagaaataag agcaaaaaga cagcaatgta 98100
aaatagggga gaagataaga gaattagaga accagcttag gagttctaga aagagaaaat 98160
gtagacaaca aaaggtaaga aatcatcaaa gactggagta ggggaggtca tgctatctgt 98220
ttctttttct atttttatt ttgagttaca ttttttttta ctgtgaaaca agcatatgta 98280
catgagaatg aacaaaacaa atatgcagtc atgtattgct taacaacaga gataggttct 98340
gagaaatgca tcattaggcg atgtcatcat tgtgcagaca tcatagagtg aacttacaca 98400
aatctgaatg gtatgtccta cagtacacct ggaccatatg gtatagctgt tgcttccagg 98460
ccacaaactt acagcatgtt actgtactga acactgcagg cacctctaat acatcggtaa 98520
gtatttatgt atctaaacat agaaaaggta caataaaaat acaatataaa agaggaaaaa 98580
aatagtacac ctgtataggt gcttactgtg aatagggctt ccaggattgg aagttgctgt 98640
gagtcattga gtagtgagtg aatgtgaagg cctaggacat ttattatatg aagtctactg 98700
tagtgtaaac tctgtagact taggctacac taaatttata gaaaaatttt cttcaataat 98760
aaattaacct tagcctactg taacttttt actttgtaaa cttttaattt ttttaacatt 98820
ttgactcctt tttagtaaca cttagcttaa aacacacaca ttgtacagct gtaaagaaaa 98880
ttttatgtcc ttcttctgta agctttttc catttttaag atgtttttat ttttaaaact 98940
gttactaaaa actaatacac aaacacacac attaacctag gcctatacaa agtcagtgtc 99000
atcagtgttc aaccttcaca tgttatccca ctggaaggcc ttcaggggca ataacaaaca 99060
cagagctgtc gttttctgtg ataacagtgc ctttttctga tatacctact gaaagacctg 99120
gctgagagtg tttgacagtt aacaaaaaaa aaaaaggaca agaagtacac tctaaaataa 99180
tgaaaaaagt ataatacagt aaatacataa accaccaaca tagtcattta ttatcattat 99240
cgagtattat gtactgtaca cagttgtatt tgctgtactt ttctataact ggtagcacgg 99300

taggtttgtt tataccagca tcaccacaaa cataagcatg gtgttgtatt acaatgcaca 99360

gctgcagcta agtgatagga ctttttcagc tccattataa ttttatggga ccatcactat 99420

aaatgctgtc catcattgac tgaaatttat gtcgtgcatg accatacata caatttaatg 99480

aaaaataata ataataaagc tagcagtgtg taattaccaa ccagggcaag aaatagaata 99540

ttgccaatac cttggaggcc tccagtatga ccatataagt ttacaaatcc tattttgttc 99600

ctcctcccca gaggtaacca ctgccctgac aaatgtgatc gttgttttct tgtttttctt 99660

actacctata taaacatcct taaacaatat aactcagttt gtatattttg aattccatgt 99720

taatagaata tcatatgtat atgaatttta tgtgaataga atattatata tgtcattttg 99780

catcttgctt ttttcattca acattgtagg attcattcat gttgtagtgt acagctgtcg 99840

tttattcatt gctgtataga attatatcct cagagataag atatatggat gtttataaat 99900

cattccacta ttatgaacat ttgactagtt tgtagttttt atttaaccaa aaaaatgctg 99960

ctgccaacat tcttacacat tttactgtat atgcacatta atttatttac aagtataaat 100020

ttctttttga atacatatct attgatggag ttgctacatc ataggacatt cttgtctttg 100080

actttactgg ataataccaa actgtcttcc aaaatgatta catccttaaa ctcaggacac 100140

[0206]

atcttattgt caaatgttta atttttgtca gtctgatggg tatgtaagtt attttattgt 100200

cgttttaatt tgcatttccc tgattactaa ttaagctgag taacttttca tatgtttatt 100260

ggccatttgg agttcctgta ttgtaaagta taagtttttt tgtccatttt tctagttttc 100320

tgtccttta gttgaaatcc aaatttgcct aaatctgtta ttctctgagc acaagtaact 100380

tgggatgctt tcctttagat ttagcctaat tctttatcat tttgtcagct tgatggtgct 100440

tttaaggaga tatatatgtg tgtgtgcgca cacatgtgcg tgtgtgtata tatatatatg 100500

tatatgtatg tatgtatttt ttgagacagg gtctcactct gtcacccagg ctggagtgca 100560

gcggcacagt cttggctcac tgcagcctcc acctcctggg ttcaagcttt tccctgtctc 100620

agcaacccga gtagctagga ttacaggtat gccaccatac ccgctaattt ttgtatttaa 100680

tagaaacagg gtttcgccat gttgacaggc tggacttgaa ctcctcactt gaactcctca 100740

cgtcaagtga tctgcctgct ttagcctccc aaagtgctgg gattacaggc atgagctacc 100800

gcgcctggcc tggatatttt ttaaaaatat tttttatcta gcactttggt ttttggcagg 100860

caggttggca ctcatagtct gacctaccat ttctataaaa agaaacctgt aaatgttctt 100920

aaacagactt tgaaccagtc ttcctgattt tgaaccccta cctttacccc cagtttttga 100980

gcctttcaga attttttttc ataataatta ggttgcttct tagctttccc cactggtgac 101040

ttaacagatc ttaggaagcc aacaatcctt gtccatctgc tttctgtctt gtgaactgtt 101100

gctggtattg tctcttctct ttattcttag aggtgtatgc ttttaaaaac atatactggg 101160

tttgagaggg agctgaaata aaagcatgtg ttaaatatac catctttaac cagaactaca 101220

tttgactggt cattttattt tcaagctcac atacacttca aacagagata tggctaaagg 101280

aattatcatg tgaacaacag ccagggctct gaacatcaca gattatatca tcatacttga 101340

aatatttgaa attttgattc aaaatgagag ctttatagct atgtcctcaa tggactaagt 101400

gtttaagtac ttaacatcca aaacattctt actaatcaag agaagacaaa caccccaaca 101460

gagaaatagg caaattttat caatagccag ttcaccagat ttgttttctg ttagaagcga 101520

atatggggaa atacatgtgt ccatgttttg cctacttttc ctggagcagg taaggagagg 101580

cagtttaagg atccatgtga taaaccctaa agttgtccat cggctttcca gtcccttcta 101640

ggaatttaac ttagggaaat aatcagacat ttgcaaaggt gtgtacagtg gtatttataa 101700

tagtgaaaaa ccaaagaatg accaataacg ggagaatgga agttacagcc aaatacttta 101760

caactactaa agaatcatgt aaaatatcta ttgacatagg agttttatca aaatgtgaag 101820

[0207]

tatacagatg aatagtacca cacataaaaa gcaaggtgca aattagccat ttatattgtt 101880

atccccaaaa taaatagatg cagtttttt aaaagatgca ggctatatat ggaagtgttt 101940

gctggttttc tgtcaaaaga atggcgactt tattttctaa tttaaacttt ttgctgtttt 102000

ctaaattgtc taaatagtta tagtttttat aatgtaaaag tatcttccaa tttagcttca 102060

tttgacaaat taccttttca ttctatctag ctatgtaatt ctaaatgaat ttacagcagt 102120

aatcttagag cagatgaatt tacaacaata atcttagagt agactacgga ttagatgtaa 102180

aaacatgagt tgggctttat ggttacagag agttttcctc agtgtgggga tcatagctgt 102240

attgagttta ttcagttttc ctttcccaca tgaatgaaaa atggggccag cctacaactg 102300

gaagggcctc ggcatgtacc actgtactgt gtatgatgtg atttcttgat gctagtaggg 102360

agagaatcaa attgcctcct attcaaacca agacccacaa atagcgtcaa ccagtcattt 102420

cagctactcc ctgcagtgtc aagaaggtgt gaacccctca tgttctctat tgcataccct 102480

tgtctaattc agtgtttctt cttcttttca ggttttggct ttatgctaca tttcagaaat 102540

cataataacc ttttctggta ttattttatt ctttttcgca ctgtgagaaa aattaaactt 102600

tcaagtggat gcttcttata aactatttat acccttttgc tccctttttgg gaggcaggga 102660

[0208]

cagggacaga gttcctcctc aggctaacta agaaaactta ctgcttccaa tgtaatttaa 102720

aagatctccc tctttctatt gctctctgta ctcttaattc ttttttttt ttttcacagc 102780

agagacaagt gaacatttat ttttatgcct ttcttcctat gtgtatttca agtctttatc 102840

aaaacaaggc cccaggactc tccagattca attatgtcct tgggcttggt cgactgctgt 102900

aggagtctca gggagccttc tacaaatgct agagtgactc atttaccaac attaaaccct 102960

aggatacatg caacaaagca ggactccttc ctccatggaa tgtgccgatt tcagatgaca 103020

cagcacccaa tgtagaaaac gctggaattt ttccttggaa ctagactgtg atgagaggtg 103080

cttgacatga acataagcta ctgtcttttc ttttttttg agacagagtt tcgcttgttg 103140

cccaggctgg agtgcaatgg cgtgatctca gctcactgca acttccacct cccaggttca 103200

agcgattctc ctgcctcagc ctcctgagta gctgggatta caggcacgtg ccaccatgcc 103260

cggctaattt ttgtattttt agtagagatg gcatttctcc atgttggtca ggctggtctc 103320

gaactcccaa cctcaggtga tctgcctgcc tcagcctccc aaagtgttgg gattacaggc 103380

atgagccacc acgaccggcc agctactgtc ttttctttga cccttccttt ccagtttttg 103440

aagataaagc aggaaataat cttctctgaa gatacttgat aaaaattccc aaaacaacaa 103500

aacgcatgct tccacttcac tgataaaaaa tttaccgcag tttgtcacct aagagtatga 103560

caacagcaat aaaaagtaat ttcaaaaagt taagatttct tcagcaaaat agatgattca 103620

catcttcaag tccttttga aatcagttat taatattatt ctttccccat ttccatctga 103680

atgactgcag caatagtttt ttgtttgttt gtttgtttgt ttgtttgttt tttgagatgg 103740

agtctcgctc tgtcgcccag ctggagtgca ctggcgcaat cttggctcac tgcagtctct 103800

gcctcctggg ttcaagcgat tttcctgcct tagcctctcg agtagctggg actacaggca 103860

cgtgccacca cacccagctc atttttgtat ttttagtaga gacagggttt caccatgttg 103920

gccaggatgg tctcaatctc ctgacctcat ggtctgcccg ccttggcctc ccaaagtgct 103980

gggattacag gcgtgagcca ccgcgcccgg ccagcaatac agtttttagt tactcgacat 104040

ctttaagcct ataactctta ggctatgcat agccccatgt cctaatcagg cattcactga 104100

tcccagcagg tctccatcta tttgtaccag cctcctcttt cctcccaatc tcaaggttac 104160

tcttaaatac tagtaaatgc aaaaagaact tgtaaagtgg caaggcatgg cctatcaaaa 104220

gtcagcccaa gggcagtttt cagccctgcc tcacctgggt ctagttcagc tgacggatga 104280

gctgattgat gcgttcaccc cgatagccag gtgtgcccat ctccttgagg aagcccactc 104340

[0209]

tatttttggt agcatgatgg gccactgaga ggtggaaagg gcgcaagaac catgagatct 104400

cctggaaatg cttccctggg aaggcaattt catgaatgag gtcttccaag caaatgaagc 104460

caaacttccc caggtgctcc tcaatcactg tgttgtctgt cagagggatg gtcttattct 104520

tgaccttggc ttgtccacgt ttcaaaatga gttctcggac agacttcaga tttggaaatc 104580

cccaggtcac ataaggttcc actatatgca gcatttttag attctagggg gtaactttta 104640

caaagatacc actaaaaatt ttctttaggc gaagtcttgc agtggttctc tgcacccgta 104700

aactcacgcc atcaatcctt tcgatgcgta caacaaaggc caaggaatgt ttatctggca 104760

attccaaggc atgaggtttc acttctagtc gtctgagacg caccttgtca cgtttctgcc 104820

gccaggaatc atgtaggaat gattccagtc gcttaaacct gagccctttt cctttcttct 104880

gtcttgctac tgccatcttt ctagtggtgc agctactcaa ttctttttt aattataatt 104940

tttattttaa gttccagggt acatgtgcag gatgtgcagg ttacataggt aaacatgtgg 105000

ccatggtggt ttgctgtacc tatcaactca tcaggtatta agcccggcat gcgttagcta 105060

tttttcctaa tgctgtcccg ccccccccacc caacgggccc cagttacact cttaatcctt 105120

atagctcaga tgttatgatc cacagtgtgg ttcttacaga aagttatgga ttaaaaaaaa 105180

aaaaaaacac tcaaagtgcc cgaactttct taaaataatc ctggtacagc taaactcatg 105240

cactgactgt ccacctaata tttaacagtc tgtgttgtga tatattgttt taatgttctg 105300

aatgcttgtc agctttcagt attgaagatg tgaatcattt atcagcaatg acacatttag 105360

tctaaggttg tcagctattt atgctacaaa ttaatgactt gtccttaaaa tatcaatttt 105420

gtgattcatg ttttggcagg tggttagatg ttttgtgttc taattttaaa ctatggataa 105480

aggttttgtc ataatcattg ttttattggt tccttttctc ccctgcccac tccccaaaaa 105540

accctgcaat tctttttgt taaactttta ttttaggttc agaggtacat gtgcaggttt 105600

gttatatagg caaattttgt gccacagggg tttgctgtac agattatttc atcacccagg 105660

aaataaacac agtacttgat ggataggttt ttagtcttca ttctcttccc accctcaagt 105720

aggccccagt gtctgtcctt cccttctttg tgtccctgtg tactcaatgt ttagttccta 105780

gttataactg agaagaacat gtggtatttg gttttctatt cctgtgttag tttgcttagg 105840

ataatggctg ccagctccat ccatgttgcc gcaaaggaca tgatttcatt ctttttatcg 105900

ctgtgtagaa ttccatggtg tatatgtacc acattttctt tatgcagtct tctgttgatg 105960

ggcttttagg ttgattctat gtctttgcta ttgtgagtag tactgcagtg aacatacaca 106020

tgcatgcgtc tttatggtag aatcatttat attcctctgg gtatataccc agtgatggga 106080

ttgctgggtc gaatggtagt tctgttttaa gttctttgag aaatcatcaa actgctttcc 106140

acaatggctg gattaattta cacttccacc aggagtgtat aagcatttcc ctttctctgc 106200

aacctcacca ggatctatta ttttctgact ttttaataat agctgttctg actggtgtga 106260

gatggtatcc cagcaccatt tattgaatag ggagtccttt ccccattact tgtttttgtt 106320

gactttgttg aagattggat ggttttaagt gtgtggtctt atttctgggc tctattctgt 106380

tgcattggtc tatgtgtctg ttttgtacca ataccatgct gttttggtta ctttagcctt 106440

gtagtagttt gaagtcgggt aatacggtgc ctccagcttt gttcttttgg cttaggattg 106500

ctttggctat ttgtgccctt ttttgattct atatgaattt taaaatagtt tttttctaat 106560

tctgtgatga atgtcattgg tattttgaga gcaatagcac tgaacccgct aattgctttg 106620

ggcagtatgg cgattttaac aatatcgatt ctttctatcc cctgcaattc tttgttgttg 106680

tatttaacta tttttacttg tgaagttttt tcagggatga ttttgttgaa agtgacaact 106740

ctaaaaatta tgttggtaat taaaatttta agtaatgact tttattttca gagattccac 106800

[0210] ttctcttaga ctttggagct gttaacagca gtgtccaatc tgcagtggta ctcagcagtt 106860

tctgtttcct gcatgcagaa ctgcttatat gaaaacacag ttttaaaaat gctttcttat 106920

ggctgacatt cacattctta ttccttttga ttcttttcaa gagggatttg gtttgttaaa 106980

attaattttt gcaatacttt tatgaagata caaactctga caaagctttt aaaacaagtt 107040

tgagagaata cagtattgat ttcacttgta aatctgacga ttattttaga aaaaaggaaa 107100

atattattta ctattatttt gcttataaat gtttatcaat tttaaagctt ccacattgca 107160

catctcccac tacaacagta gctaccattt attctttctc aaaaaaagtg ctaagtgtgc 107220

ccttgaaatt tttacattgt gcagaatatc cctaaaattt taaaacaaaa attacatcat 107280

cacttgcttt aaatgtttct tctttattta acatacagtt tctaaaatgt tagcaaatag 107340

cattttagaa gagacacgtt acttttctaa tgaatgttct aaaatgaacc acagtaacct 107400

atacttactt agactgtgaa aaacaaaact tatattctat tgttaaattt tcaaaagtga 107460

aactacacga tagtttactt ggcacatcac tctgttattg tgaattgaca aatgtatatg 107520

tagacaaata tgtgaaaatc agagtacata tacattatat gcagcaccac aatacatttt 107580

ttagtatgtt ttgactgata tttaattata taatttacca agaggatctc accagaatgt 107640

agaaaagtat tgaattttag aacaattcac atatttaaaa aaaatgtagt cagccctttt 107700

atctgtatct ggagaatgca gggtaaagga ataatacatg agtattggta tttaaaaaaa 107760

ggtgttaatt tcttacctat gatacctgtt actttgggta tcatttaacc tttatttctg 107820

tgaaatagag gagttctaac atcctctaat tattataata ttgttctaat ttaatctatc 107880

ttaatctgtg atacagtttg aaaaccaagc ttttactatt ggcatgtgca aaaaaataaa 107940

gcagcagtag acttggaatc ttgaatgcaa atttagattt tgcctcttaa taaatgtata 108000

atatagtgtt ctgggaccaa ttctctaaca tttctgagtc ctagtttctg catctgtcaa 108060

atgggattag agatacctac tttcaggatg tgatatggtt tggctctgtg tccccaccca 108120

aatcttatct tgaattgtaa tccccatata ttgagggagg gacctggtgt gaggtgtttg 108180

gatcatggaa gtgatttcct ccatgctgtt ctcgtgatag tgtgggagat cgcaaaacat 108240

ctgatggttt aaatatggca gtttcccctg tgctttctct ctctcctgcc accatgtaag 108300

actttccttg cttcctcttt gccttctgcc atgattgtat gtttcttgag gcctccccag 108360

ctatgcagaa ctatgagtaa attaaacctc ccttataaat tacccagtct cagatattct 108420

ttatagtagt gtaaaaactg actaatacag agaattggta ctggcagggt tgggtactgc 108480

[0211] tataaagata atctgaaaat gcggaagtga ctttggaact gggtaacagg cagtggttag 108540

aacagtttgg agggctcaga agaaaactgg aagatatagg aaagtttgga acgtcctaga 108600

gacttgtttt gaatactttt gaccaaaatg ctgatagtga cgtggacaat gaagtccagg 108660

ctgaaatggt cccagagatg aggaacttat tgggaactgg agcaaaggtt atttttgcta 108720

tgctttagca aaaagactgg cagcatttta cccctgccct agagaactga tgaactttga 108780

gatgatttag ggtatttggc agaagaaaat ttctaagcag caaagcatcc tagtggtgac 108840

ttggctgatt ctgaaagcgt tcagtcatgt gcattcacga agatatggtc tgaaattgga 108900

acttaggttt agaagtgaag cagaacataa aggtttggaa aatttgcagc ctgaccatgt 108960

agtagaaaag aaaaccccat tttctgggga ggaattcaag ccagctgcag aaatctgaat 109020

aagtaacaag gagtaataag taataataag taaaaagtaa taagtaataa gtaacaagga 109080

gccaaatgtt aataaccaag acaatggaga aaatgtctcc agggcatggc agagatcttc 109140

ggggcagccc ctcccatcac aggcctgaga actaggaggg aaaaatggtt tcctgctcag 109200

ggccttgctg ctctgtacag cctcacgaca tggtgccctg catccctgat gctccagctc 109260

cagctgtggc tgtaaggggc caagttacag ctcgcaccat tgcttcagag ggtgcaagcc 109320

ccaagctttg gcagctttca cgtggtgttg ggcctgcagg tgcgcagaag acaagagttg 109380

aggtttggga acctgtgcct atatttaaga ggatgtatag aaacgcctgg atgtccaggc 109440

agaagtctgc catggaggca gagccttcat ggagaacctc tgctagggca atgcggaagg 109500

gaaatatggg gttggatccc tcatacagag tccccactgg ggcactacct agtggagctg 109560

tgagaagagg gcctctgtcc tccaggcccc agaaaggtag attcaccgac agtttgcagt 109620

atacgtctgg aaaagccaca gaatgccagc ctgtgaaagc cacaggggta ccctgctgag 109680

ccacaggggc ggagctgccc aagggtatga aagcccaccc cttacttcag tgtgccctga 109740

atgtgagaca tggagtcaaa ggagattttg gagcttttag atttaagggc tgcccagctg 109800

ggtttcagat ttcatggggc ctgtggccct tggtttgacc agtttctccc atttggaaca 109860

ggaacattta cccaatgcct gttccctcat tgtatcttgg aagtaactaa cttgcttttg 109920

attttatagg ctcatacgtg gaagggactt gccatgtctc agatgagact ttggtcttgg 109980

acttttgagt taatgctgta ataagacttt gggggactgt tgtgaaggca taattggttt 110040

taaaatgtaa aaagacatgg gatttgagag ggagcaagtg caaaataata tggtttggct 110100

ctgtgtcccc acccaaatct aatcttgaat tgtaacccgc atgttttggg ggagggacct 110160

[0212] ggtgggaggc agttggatca tgggggggtt ttttccatgc tgttcttgtg atagggagtt 110220

ctcaggagag ttgatggttt aaatgtggca gtttcccttg tgctctttct ctctcctgct 110280

gccaggtgag acgtgtcttg cttcccctgc cccttccacc atgatcataa gtttcctgag 110340

gcctccccag ccatgcagaa ctgtgagtca attaaacctc ctttccgtat aaattaccca 110400

gtctcagata gtatctttat agcagtgtca gaatggacta atacaggata gtaatgaaga 110460

ttacagaata tgtagatgaa gaagtgctaa gtaaatagca gctattatta tgtagtcaaa 110520

ttgaatgtat acattgtggt acttcagtgt cctttaaatt gaataactag aaatttgttg 110580

gctttctcaa tctgctcaca tcagatgaca tgttaattta tgcctatact tttttctagt 110640

taatagatat aaatctattc actcaacttc tattgacaga actggtagtg tggcaagaca 110700

tctcatttct agttaaggct gtataatatt aagttcattt tacttaaatt aactatggtt 110760

tgggaaatgc ttttcatgtc atcatgtatg cccaatttga tactttagtg ggacagtata 110820

tttcagaaaa aaacaaatgc ttccccaaaa attccagggt tgaatacatt agtcagacat 110880

ataacaatgt acttcagagt tcctctaagg gcaaaaatcg tggtatgaat atacaaaaca 110940

ctcctattta tacttttgta tttttgaaat gtagtcttca tgttaattta gcatttcaat 111000

gaccagcatg acattatctt aataatttgg aatgccaata tgttcattta agacttaata 111060

[0213]

tagtaagtat ctaaagaaaa aaatggaagt gactgaatgc ttttgtatct cttaattata 111120

atttgtgctc cattgtgata tgaaggatag aaggggcagg atagatagaa aacagaaatt 111180

aactttgatg tttaacctta ccttaagact gtctgttaag tgacccacat aatcttaaaa 111240

aactctgtca agcttaatgg atgctactct gcaggcccct gccaggcaac agtcacaagg 111300

ttatgaggtg catagatttt ggaattaggc agagctgaat tcagatccag gtgttgcctt 111360

ataatgcgac tttgggcaaa taaaaggccc aatttttgta ttcttatctg taaaatggac 111420

tcagtaaaaa ttatttgaga taatttattt gtgtactgta cctaggcatg cagcttgaca 111480

cacagaatta caagtcagta gtttccagta tgattattat tgtgaaagag atattttgtt 111540

tcacctactg aaaacttttt tcagtcttaa atttttttatc taactggctg tattgcagat 111600

gtctgctata taacttttat ataattttaa aaactatttc tttcctcctt gatcttctag 111660

gggtaaggtt accaatgttt tcattattta ctaaatatag cagcccccac cccttattca 111720

tggaggatag gttccaaaac ccctagtgta tgcttgaaac cacagaccac agataatccc 111780

aaatcctata tgtatattgt ttttcctata catacatacc tatggttaat gtttaaccta 111840

ctaattagga agagtaaaag agtaatagta actaataata aaataaaaca attgtaacaa 111900

tattccagca tcactattct tgtgctttag ggccaccatt aagtaaaata agggttactt 111960

gaacacaagc actgtgatac tgtggcagtc caactggtaa cagagatagt gatgcggttt 112020

ggctgtgtcc tcaccagaat ctcaacgtga attgtatctc ccagaattcc tatgtgttgt 112080

gggagggacc cagggggagc taattgaatc acagggtctg gtctttccct tgctattctc 112140

gtgatagtta ataagtctca catgatctga tgggtttatc aggggtttcc ccttttgcct 112200

cttcctcatt tttcttttgc caccaccatg taagaagtac cttttgcctc ccgccatgat 112260

tctgaggcct ccccagccct gtggaactct aagtccaatt aaacctcttt ttgttcccag 112320

ttttgggtgt gtctttatca caagcatgaa aatggactaa tacagtaaat tggtaccagt 112380

agagtgggtg ttgctgaaaa gatacccaaa aatgtggaag cgactttgga actttggagg 112440

actcagaaga agacgggaaa atgtgggaaa gttaggaacc tcctagagac atgttgaatg 112500

gctttgacca acatgctgat agtgatatga acaataagat ccaggctgag gtggtctcag 112560

atggatatta ggaacttttt gggaactgga gcaaaggtta ctatgttatg ttttagcaaa 112620

aagactggca gcattttgcc tctgccctag agatttgtgg aactttgaac ttgagagaga 112680

tgatttaggg tatctggtgg aagaaatttc taagcagcaa agcactcaaa aggtgacttc 112740

[0214]

ggtgctgtta aaagcattct gttttaaaag ggaaacagca taaaacttca gaaaatttgc 112800

agcctgacaa tgcagttgaa aagagaaacc catttttga gaagaaatta aagctggctg 112860

cagatatttg cataagtagc aaggagccta atgttaatcc ccaagaccat ggggaaaatg 112920

tctccatggc catgtcagag accttcacag cagcccttcc catcacaggc ccagagaccc 112980

aggaggaaaa agtggtttcg tgggccaggc ccacggtcct catgctatgt gtaggctagg 113040

gactttgtgc cctgtgtccc agctgctcca gctgtggctg aaaggagcca atatagagct 113100

caggctgtga cttcagaggg tggaggcccc aagccttggc agcttccaca tggtgctgag 113160

cctgtgggta cacagaagtc aagaattgag gtttgggaac ctctgcctag attttagaag 113220

acgtatggaa acacctagat gcccaggcag aagtattact gcagggcagg gctgtcatgg 113280

agaacctttg ctagggcagt gcagaaggga aatgtgggat tggagccctc acacagaatc 113340

cctactgggg cactgcccag tggagctgtg ggaagagagc cgtcatcctc cagaccccag 113400

aatggtagat ccaccaacaa cttgcaccat gtacctggaa aagccacaga cactcaatgc 113460

cagcctgtga aagcagccgg gaggtaggct gcaaagtcac aggggcggag ctgcccaaga 113520

ccatgggaat ccatcttttg catcagcatg acctggatat gagacctgga gtcaaaggag 113580

atcattttgg ggctttaaaa tttgactaac tcactggatt tcagacttgc atgggccccg 113640

taaccccttt gttttggcca atttctccca tttggaacag ctgtatttaa cctgtgacac 113700

ccccctaccc cctgcccccc atccctccgg cccttgtatc tggaagtaac tagcttgctt 113760

ttgattttat aggctcatag gcagaagaga cttactagcc ttgtctcaga tgagactttg 113820

gactgtggac ttctgggtta atactgaaat aagctaagac tttgggggac tattgggaag 113880

gcatgattgg ttttgaaatg tgaggacatg agatttggag gggccagggg tggaatgata 113940

tggtttggct gtgtccccac cctaatctca acttgaattg tatgtcccag aattcccatg 114000

tgttgtggga gggacccggg ggtgggggtg cagtaattga atcatggggg ctggtctttc 114060

ctgtgctatt ctcatgatag tgaataagac tgacgagatc tcatgggttt atcaggggtt 114120

tccaaaactt ttgcctcttc ctcatttttc tcttgccacc accatgtaag aagtaccttt 114180

cacctcctgc catgattctg aggcttcccc agccatgtgg aactgtaagt ccaattaaac 114240

ctctttttct tcccagtttt aggtatatct ttatcagcag tgtgaaaaca actaatacag 114300

atggctagta agggactaac cggcagggag cgtctccagt gtggatatgc tggacaaagg 114360

gatgattcac gttccagggc ataagatttc attactcaga attgcacaga atttaaaact 114420

[0215]

tattaattat ttctggaatt ttccacttaa tgttttcaaa ctgtggttga ctgcaggtac 114480

ctgaaactgt caaaagtgaa accacagata agtggggagt cctgtaccta agattattcc 114540

tttaaattgt ttcagtggat atgtagggac ctgagtgtga agtgagagca gcagcatcaa 114600

aacctgaggg aaatccagat agcaaaagaa acttgtctag tatactggca tgacagagaa 114660

accaaaaagt tctcaagtta atgtgagaat ctaagaatta aagaattaag cctttgcctt 114720

tgagggaagg aaaggggtaa tgtggcttta aatcaggttg agattggttc tgagggttcc 114780

ttttccttcc tttatattga tatgaatata gacacaactg ttctgcattt ccatttgttt 114840

ttataaatgt ctttttagga tttaggaact gctaattatg caatatgaga tatctgttag 114900

tttgaggaac atttgaaaat ttggtcaaat gacacagatc gtcacacagt tttaagacaa 114960

atgtttttac ctatttgacc tagtctggca atccctattt gggcaaaaat cttcatttgc 115020

aggtcatgat tggaggcagg cacagaaaaa aaattgccac ctttttttgca ttatgtcatc 115080

aagacatcaa acttcagcct acaaagtaga aagtgttatt tctcaagttg aaggcctgga 115140

tatacctcag cttctcagtt ctgacacttt atcatagtgg aaaatgaaga agattgctta 115200

agaacactga tgttggtgtc agaaagacct gggtttgaac cctgacttta ctagttactt 115260

agatcacttt aggcaactca acttttctaa atcttgtttc ttcatctgta aatgctgaaa 115320

atagtaccca cctcttaggt ctgtggagag gattaaatga gataatctat acaaagaaag 115380

agcttgcata atagtgccaa gtaatggtga ggttatacct gtattctgat tataatctca 115440

taaatattta ccatgttagc tgtctcagag ttcttttgca aaacagataa agatagaaag 115500

tataaataag aaaaataagt gaacatatac tgaactttgt acaagatgct ggcgatatgg 115560

agagacccaa gacatgggcc ctacctaaaa gagattattg atagaaacag gatacatata 115620

catcaaaagg taacatagga tcatctgtgc aaagtgctat atggcagtgt tttaggaagt 115680

ctagaagctg tcatggatca ggaataccat ggtggacact tcaggcaggg aaaacagatc 115740

ttagcaaaag ctactcctat cataggtact tgataaatat ttgtagaatc caggatccct 115800

gtagtgataa agaaactaca tggattatgt aggggagtga taagacatat gactggaaaa 115860

ataaaaagac caaattatgg accatactga gcttgtacta taaacagtgg aggagccctt 115920

cagattttta atcatgttga gaaaagagtt ttagcagtgt gtgggggata gaatggaaag 115980

agaagccagt gccagaagga ctacttagta tcaaccattg cagtggttaa agcaagaggt 116040

gagagaaggc atgcattaga atggcagcgg tcagagtgga tgggaaggaa taggtcctga 116100

[0216]

catagtgtta cagggagtaa taaataggat gtggaagatg ggttagaatt ggcaaaatct 116160

ctgcatgtaa gtctgggtta ctaaatatag tgagagaaat tcaaatctct ctttaagaat 116220

cgaataaaat atttagaaat aagttactgt tgtatttgag gtgaacacaa atggcatttc 116280

aaagatgctc gagatacctt gttggaaaaa gtcaataact gcactattgt ctccaacatg 116340

ttcttgcctt ctctgaagac atcatgttcc taattctgaa ttatgaacca tctattatcc 116400

ttgtatgctc ttatgtgtga ggaaccataa ggtgggaaca aaatccggtc ttcattctag 116460

aaataactat gcgatcaaaa agtttttagt ctttcttctt accatactgg ttcttggtat 116520

tctgtttacc attcaatgta ctattattgc ttctgcttaa aactcgcatc ccctaatgca 116580

agcctgagca aacagaactg ataacacaca gcctgagaag ggagtgcttg gggtctcaag 116640

acttattctg tttttctcca tctttgacac ttggtttgaa gagcaaagaa ggatacagct 116700

gttaggaagt aagttaccca aacacagtga ccaaactgga ttaattcttc caatgagaaa 116760

gaaatacatt atttctgtga gacagattag actttaagta gcatagataa catgattata 116820

ttctctctac aaataaatac acaggaccta agaaaccctt tacagatcca agtgttttcc 116880

tctccacttt tccatcccca aacccatctt gcaagatatg gccagcttat ttggagttaa 116940

ttaaatcaag accttcgttt tacagacagg gaaaccaagc ccagagacac tgagtagtag 117000

gccactggtg tcttagaggt ctgaaaaatc ctttactgaa cattctcttg atctattaat 117060

gtataggttt tgttgctgta accctctccc caagaggagt gaatataaat gatgcagagt 117120

ttggatgaac tatcttaata agaacctaaa gttgaaacca atgcaaacct ctctcaataa 117180

atgcaaagca aagagaataa tcagtctttc tttggcttgt taaataagat aaaatgtgtt 117240

ctgctaaaac catttaacag aaatattgtg aaaggtttcc cctaaagcat ttttctattt 117300

gatttgaaaa ctattccata gcttattatc aaacaaatca gtaattcttt agctaatgca 117360

gagataaatg ggcagtcaga aaatataatc acctggtgtg tgcagctgag tatttacatt 117420

tttcctaatg aacaaagata agaaaagtgc aggtgacttt aatgtgtaaa aactaccttt 117480

tagtgctagc gctagaggga aaaagaaatt actggctcaa gccaatcctg tacttgataa 117540

ctaagccgta tagtccatgg cttggcttca gttctgtttt gaatctcttt ttggacttgt 117600

cttgaatgga ctgtttaggg ctgcttcagt agtgcagttg ttgcattttt aagcatagtt 117660

taggttttaa aatgtttctg gtccctttt ttttttcttt tccactttat gttgcttaaa 117720

gctttatggc caggttttct catcctcagc attattgaca tttgaagctg gatacttctt 117780

tgtggtgggg gctgtcctgt gccttgtagg ctggttagca gcatccctcg cctcttctca 117840

cttagatgcc aatagcattt ccccaaccgt gataaccaaa agtgttttca gacactgcca 117900

aatgtctcct agagagcaaa attgctctct gttgagaact actgtgttac ggtgtttgga 117960

caaaaactga caagccaatg ggaatattct attggtagtt gtaaaaaatt aatccagtta 118020

tagcagctgt atttctggaa ttttttttcca tattaacact tgctttctga ggtgataata 118080

tctttgtttt ttttctccca aatagatttc ttgcattaca ctgaaaaatt gctgattaat 118140

tcacttaaat tgaagactaa gccaatcatg tcatttgggt aatagtttac caactctgcc 118200

cctttctctg tcagggaagc ctctaattta gtaagcgata ctgtatcctt ttgtcaggta 118260

cattaccatt cctattagca atagggcaat tgagattgag aaagattaaa aggtcaccaa 118320

gctattacat tgtagaatta ggttatgaat tgtagcctat ctggtttaga atctttacct 118380

tactagtctc cataacaaca attcttccag tgtggtccat ggggccctgg gagtctcccc 118440

ttaaagggca gactattttc acagtaacac gtactttatt tgccatttca ttatgtcagc 118500

atttgcaata atggtacaaa agcaaagatg agtaaaactg ttggcatctt agtatacagt 118560

agttactgta ttcactgtca tgcacttaaa atctttgaag aagcaaaaaa attattaatt 118620

[0217]

acattaaatt tcaaccctta aatacatgtg gtctttctca tgtcagtgtg acaaaatgag 118680

aaggtgcata atccacttat atcgcatata gcatttgata gttgtctcaa agaaaagtgt 118740

ataagattaa actgtgagtt aacctacttt ttttcatgga gtaccatgag agataaactc 118800

tggttttcag ccttgggtat ttggcgatgt tttcccaaaa atgactgaag taaacttagc 118860

actttaagga aaacaactta aagtatttgt tgccaattga taaaatatag gtttcaagca 118920

aaaatcagaa tttttgaaga cttgtatctg ccactgtgag cttgacaaat gtgactcttt 118980

tatattacat aatgaactat gtcaacattt gaaagatctg cataactcag tgaaccagta 119040

ttttccagat gactaatgca tgataataca aaatcatgca tgggtaaaag atacattcaa 119100

agtgcaagat agactgacat atttcaatgt aacaatcaaa agttcattga taacagtttt 119160

ggattccaca ttgcaatact aaaaccttta aaaaacgaaa ttgtccaatt ttggtgtagt 119220

aatcagaaaa ggcaatctat aattacctga acttaagttt ctggaggacc attaaccttc 119280

tacaggctca tggggaagac tgtagcactt ctctttccct aagatcctcc agaaaggaag 119340

aaggtaatcc ttgggggtag ggtagagacc tattgtgtga tgatcaccaa gtatgtaaca 119400

atgctttata taactctaat atatataatc cacacaaacc ccctaaaatg gcactaataa 119460

[0218]

gggaatggac tcaaagaagt taagtcagct agccactgtc acagctatta gagcactgga 119520

actaggattt gaacccagat ttgtctgtat gtaaagctga ttctcttcgt aatagtactg 119580

agacacaaga ggcggctaca aaatattctg gtactccatc ctagaccaga gtttcaaggt 119640

tcgttatcat ttgtagcatg atactggatc ctcacagtgc ttgcctttca ttcaggtgcc 119700

aggaaacgtc tgcctgaatg aatgggtgta atttacctgc acattttaca tgcttctcta 119760

ggtgtgtgat taactcataa tccatccatg actttcaccc ataatcctcc ttgtagcaat 119820

tgctttgctt gcaacaaaac taagtagaca tatctagctt tatgcatggt tttctctctc 119880

tgaactctaa cataaactca gcctcaggaa ttattcggtt tctactacat ttgccattct 119940

gattgggaac caccagcatt caggtattca cctggaacaa ggcattttgt tccaagggtt 120000

cctcacttaa aagcaagcac cctagcaata gttcataatg gaacttctta acattctcag 120060

aatgtttggc acagctgtga gtgaacacac attgagcaat caataactat tacagataat 120120

gatgccctta agaccaggat attttagctt tcccattcaa agggggtgaa atatgcactc 120180

ttactatggt atacttttgg ttccttctgc catgtatcct taataaaaga tgtcaattcc 120240

atatggtttt ctcttgagtt ctaaccattt tgttgtaccc tagccctttt aacaatatca 120300

aacttgcaac tgaataccat ttagcattca tccatttttt ccaatggtgt tcattatagg 120360

ctatcttact cctcctattt gtatgacaaa aattggcttt tttcaccgat gtctatggta 120420

catctggcag ctttccatgt actcagttct tatctgatgt agcccagaac gactgcctga 120480

agggatgcca aaagcctgat tgaggttcca aattttcagc tactgtacta tcaatccatt 120540

tgttcatttt tactttccct tgtcatctgt agcttacagt tgagtggcct gaacatgttt 120600

tgcatacatt gtaatatcta agaatttggg aatacggtcc taggatttag acttaatact 120660

accttccatt tatataatac ttactcataa aatcttcagt gttcctgaaa aagaaaaagg 120720

aacatgtatt gagtgcctgc tagaagcagg aacttgtagt agattttcta tgtgttacct 120780

tattttcaca acacacacac aggtgatatc cttcccagtt tactgatgag gaaactcagg 120840

ggtcaaagta gtagatacct acccaaggta acagaagctg tgaagtggta cagctgggat 120900

ctaaaatatg tcagcttcac cgtagatagg ctccctgatg aaccacctgc cacggcccgt 120960

atgaccgcat ccaggggtga tgatgtcatt ttcacagggt tattgagagc taaaactacg 121020

aagtactaca aactattatt taaaatataa atacatacta tatatgcata tgtgtgtata 121080

tataattaat ggggtaaaca ttacagaata ctgtcctaac ctttaaacaa tgcactcgtt 121140

[0219]

ttctgtaaac taatatacaa acaactgttt ggtccctaaa aatagatgtc aggtgacaga 121200

gactggctga gcaagaatag gagtatcttc agaatagaag ccagaggagt ttttgcttcc 121260

ccaacacatt gtcgcaccat tcactgttcc aggaccttcc tacttctctg gaaaactctg 121320

gcccaaagca gctcctctac attagtcaca agtttccatt aatcaggggt ggcctgtgcc 121380

ggacctacag cagagtcatt tcaggttatt ctgttacagg ctttcgacgt gtagtcagtc 121440

cactcgccca aatctagcag ggaatgaatg ccttgtaata cggaagcatc tacaaattct 121500

tcttaacagt gttcagagaa caatgtgaaa ccctggggcc ttttcccaga attagggtgg 121560

tgggaatgct gtcctattga ctaagcctgt taggtaagca ggcagttggc aagattcagg 121620

aagcttcatt tgaagataga atttagggcg atcgtttgga tttactggct taattactta 121680

aggtaacatt tataaaagaa attgtcattc cattattatt acctttaac ttttattcct 121740

aaacggaaca ttagcaacaa actacattac ttgataaatg taatttctaa ccagattgat 121800

aactagaaaa aaattttaag ttactttgct ctgtgaatta gtttaaacat atttgtaatt 121860

gagacttact actgttattg gctgaaataa ataaaagcaa gagataataa agaataacag 121920

agacaacgaa cacccaattt aagtttattt ctaagttcca tctttttag agaaaaggca 121980

aattaagaaa agtttagaga gaggtactag tatatttatg aacttgtata gatgataagc 122040

aaaacggact ttaatatgta gaattccaga atcaacaggt tgccagcatc catgtttttg 122100

aagatttgct taagaacaca accaaaaatg gaatgggcag tctctaatta caagcagaag 122160

gctacaaaat cattttagct gcataataca gttttggttc taaagtcagc acgtaagagg 122220

aaaattcctt aggaaaatac aacattgaaa accattgtgt catgtaatat gaaatgcaat 122280

aattaatttt tcctccagta atagaaagat cactgtttca ttggtttata aaaatatatc 122340

tttatcatta aatgtggcaa aatgttaaga cttggtgaat attggtgaaa agtatatatc 122400

cattgtacaa ttctttccaa tttttttga gattgaaaat ttttaaaaca acaaattatc 122460

ttttaaacag ctaataatca ctagacctgc actctttgtg gtgagactat gaaaaatgtt 122520

agagacctag taagagaagc agattcacat ttctgtcttc ttcttcaagc caaacagtca 122580

tagagtggag tgggcagaat ggaactcact tttgaaagcc tagtgctttg tccaatctta 122640

ctgcaagcca gacaggaagg ttatagaaaa tgtttctgga tcagtcttct ctgagtcata 122700

tgaaattgtg gtttcagcca agatgacatt aggaattaga gacatgggac aaaaacttta 122760

agattgtaaa aaaattttga ctctagtagg aaacatgggt agaattgtaa tgacacttga 122820

[0220]

ttgaatttta aaagatgcct gtataagatc ttaaaattag gaaaaaaatt atggcctaag 122880
caattaaagg cataggaggc atctttttgg gatgatggaa atatcctctc tcctgattgt 122940
gatagtagtt acatgaatat tcatttaaca aaaaccataa attatagact tagaaaacag 123000
taaatgttac tgtatgtgac accttaataa acgtgattat aaaaataaat cctaagcatc 123060
taaaaaaaaa aaaaaaaaga agaagaagtg aaccagaacc acaccattct attttggaga 123120
cacttcaaaa gaaatgacct cattcttaat tttgtttaaa gaagaatata acatgatttg 123180
aatatattta gctaggatat tttagtgcct gctagcactt gaagccagag ttcactgtga 123240
gcattctgac tatgaagtga gaagctaaga gaactgtatt ttgatattcc tttgacagtt 123300
aaatcataac actgttcttc cccttcttta gccccagcat gagaccagat gtaagctctc 123360
ctccatccag ctcctcaaca gcaacaacag gaccacctcc caaactctgc ctggtgtgct 123420
ctgatgaagc ttcaggatgt cattatggag tcttaacttg tggaagctgt aaagttttct 123480
tcaaaagagc agtggaaggt agtgtgtgtt ttgaagagtt tatttttcct ctacttggtt 123540
ttcatttctc agggtggatt ttgaaatttc cattatatgc aaagcccatg aaaggctaaa 123600
tatcagttaa gaggggagag gagggtggct cctaggtcct ctaatgggca ggaaagtatt 123660
taaaacaaca atacaaaaag atctagaata aaatagaaaa gtacaagttg atgtctggga 123720
gtttggtcag ggagcataag gtaacactat aagaaagtgc tatcatatga aatgatggtg 123780
ttaagtttgg gcataacata atgttcattg tattagaaac atgggcttta acttccataa 123840
gctaataggt ttcaaagtca ccaactttac tggcctggca aaaatgagtc acagtgagaa 123900
ctgtgacagg aaaaaaaaaa gatattcatt tcatttctta ttcatttttt ttttctatta 123960
agccagggca ctgtgctaag tggtataaat accaataaga cctgatcctt accctctggg 124020
aagtcacact ccactgaagt gaaagatgag ttaacaatga caaggtacag agattataat 124080
atagatgagg gagagagaaa ctcggcctga ggaggtcagg aaaggtattt tagagaaact 124140
gatttcacta tataaatgtt gtattaacac aaatcttact ttgttatgga ttcagactgc 124200
tgacagggca acagcattat ctccctaaag aatgagaaat tcattccata gcaaatttat 124260
tagaagagag tctaaaatgt cctaatacta ccagtgactc ctctaggaaa aaaattgtca 124320
tataatttag ttatttctaa agcagtttga aagtagcttg gcctaaagct ctgattatat 124380
taatttttta aagaaacaat tattcattca ctgtatgagg attattatta tttgtctcat 124440
gttgtgtttg catatccatg agagttagat gagtcatttt cttttgtttt acttttttaat 124500

[0221]

acattagcaa attataaaat tactcatatt acaccacaaa gattacaagg atggcagctt 124560
tggccagtgt agtagtccca cctattgatt agagtcaaaa gtaaagccca gccctgcttt 124620
gtgcattgct cctaataaag tggatgttac ttaacacata cgcagaagac agaagcgtct 124680
tcgtgtcctc actttactcc tcactttctt aactgcttaa gtatttccac gatataaatg 124740
cagtgataat aataatacgg acagtccctg acttaacgat ttttcaactt ttatgatggt 124800
gggaaagtga tacgcattca gtatggctcc tcgacttaca atggggttgc ctccagataa 124860
acccattgtg aattgaaaat atcttacact tagcactcca ttcttaatac ctgctagaat 124920
tatagattat ccctcaaaat tggcatagta taatatgggt atcagcaagt tgttgcactt 124980
tattcagagc tttacactag gcaggggtgg gctttacttt tgactctaat caataggtgg 125040
gactactaca ctagccaaag ctggcatcct tgtggtctct gtggagtaac gtgagtagca 125100
ttataattta catcccccat aacaaatgat ccaagagagt atgtgatcaa tgcagcagaa 125160
ctattgtctt ttattatctg atttcacatg taacatgcca tcacttctgc catattttat 125220
tggccacaca gaccaatctt ggtaaaggac ggaaagggac tgcacaagac catgcattca 125280
aggaggcaga gatcactggg ggccatcttg ggaggctggc taccacaccc accataaata 125340
gaaaaccaga attatttgcc aaaaatagac tttaaccaca aaaatgaata ccatataaac 125400
aaaacaaagt cacaaaattt cagctgactt gaagactcat ctttctatta gttagaaagg 125460
gaatttacca agtagtagaa gacacaggaa ctccaaaata agatatctca ttgtcttatc 125520
agaagggttg acaggaaaat gggctgggca ctgtggctca aggaaaatgg gctgtgcact 125580
gtggctcaca cctattatcc cagcaatttg ggaggccaag atgggaggat tgcttgaggc 125640
ctggagtttg agaccagcct gagcaacata acgagacccc gtctctacag gaaaaaaaaa 125700
aaaaaaaaaa acgttatcca ggcatcgcac ctgtagtctc agctactcag gaagctaaag 125760
caggagattc aggctgcaaa gagctatgac acaccactgt actccagcct aggcaacgta 125820
gcaagaactt gtctaaaaat aaataaataa atgagtcaag gaatgaatga atggattgac 125880
aggaaatgac tattagttgt acgtggccat gtgttatgaa atagtgaata ctagttaaaa 125940
ctcctcattt tatagataag gaacagatag atagacttgt ccaacttcat gctaataacc 126000
acaaagggct atttttaact tatgaaggta cattgcctct gatcctatag ctcagagtct 126060
tagctgtgca caagacatac ctgggataaa gaaatcaaga ttggcgtaat gtgcacatcc 126120
tgacatttca gttggatata aacaaaactt tggaattttt catttttagc agtgggtgat 126180

[0222]

tttttttctt tttttcttcc agtaactgta ggacagtgat ttagagattc cttatagggt 126240

ataacttttt tgtattataa ccacttcatc aatagatgta tctgttgatc gtacttttga 126300

tttatagggg atagaattgg gttagtgctt ccattttctg tccaagtaaa gaagctagga 126360

tatttataga gtacaaaaag aaattgaaac agctggtaca gatatttggc attggagagc 126420

agctctgaac aaaggtgaat tatagtctag tggtcaattt tgtggcctat tctttacaaa 126480

gaattgaacc tgatacagtt aaccatctac cccaaactat tatttgttta aaacacaatc 126540

tattggctgg gcgtggtggc tcatgcctgt aatcccagca catcgggagg ccgaggcggg 126600

tggatcacga ggtcctgaga tcgagacaat cctagccaac atggtgaaac cctgtctcta 126660

ctaaaaatat aaaaattagc caggcgtggt ggcgtgcacc tgtaatccca gctactcggg 126720

agtctgagcc aggagaattg cttgaacctg ggaggcagag gttgcagtga ggtcatgcca 126780

ctacactact acactcccag cctgggcgac agagcgagac tccatctcaa aaaaataaaa 126840

ataaaaaaac ataatctatc aaactgtgta aaacacagtt tatcaaaaaa gtagttaccc 126900

ttggtgggta ctggctggaa ttgggcagaa agggggcctg ttggggtact gttctgtttc 126960

ttgatctgag agctgattac ataaaggttc ttggtttgta aaaatttatt aaatggttca 127020

ctgatttgtg tacttttttt atatgtgaat actgcaataa ggtttttat tgcactgttt 127080

tcagtttgtt gaacagaaaa agggagactc tttttgttgt ttttgacctc tcgacctcat 127140

aatggcaatg taggcaagaa cattccctca aggcaatacc tgtgggtgtc ttggttatat 127200

tccaccggaa acaaagacag aggctgtcct tataaaatat gtttgaagac ctgtgaaact 127260

ttaatagtgc cttttattcc atataggaca gcacaattac ctatgtgctg gaaggaatga 127320

ttgcatcatc gataaaattc gaagaaaaaa ctgcccagca tgccgctatc gaaaatgtct 127380

tcaggctgga atgaacctgg aaggtaatat aaatatctga aagcaattgt ttgtctctgt 127440

agcttataaa aatttatcat tttacttttg aagatacacg taagcagatg taattaatgt 127500

agtcagttca gtatatatat gcttgactag cataatgtta ctgcccaata aaaatgggaa 127560

atttttttca tgaatatgtc atattgtttg tttatccacc agttcttctt acacacactg 127620

aattcagtac agccagacta tatacaaaga aaggaaatta tgtaataatg aaacttacac 127680

aacatgcagc aactttatta ttcttactcc ttttttcagc ctcaaaacta ttccctaggg 127740

ttggaaatgt ttctgtatca gacatattta catgtccatt tttctgtttg ccttttaaaa 127800

gcataccttt tacttggaga tctgtgtttt attacagatc ttcaagcggg gggtggtggg 127860

[0223]

aaaaaaaaaa cctcaaggaa gaactggatg ggttttgttt tggttttcaa gtaaagaaga 127920

aacctgggcc gggtgcagtg gctcacgcct gtaatccccg aagtttgtga gaatccttct 127980

gtctagtttt tatgtgaaga tattaccttt tccaccgtag gcctcaaagc gctccaaata 128040

tccacttgca gattctataa aatgagtgtt tgaaaaactg ctcaatcaaa agaaacgttc 128100

aactccatga cctgaatgca cacaacagtg agaagtttct gagaaagttt cttggtctcc 128160

ccgcactttg ggagaccaag gcaggcggat cacgaggtca agagatcaag atcatcctgg 128220

ctaacatggt gaaaccctgt ctctgctaaa aacacaaaaa ttagcggagc gtggtggtgt 128280

cacctgtagt cccagctact caggaggctg aggcaggaga atcacttgaa cccgggaggc 128340

agaggttgca gtgagccgag atcacaccac tgtactccag cttggcgaca gagcaagact 128400

ccgtcttgga aaaaaaaaaa aaaaaagaaa cctgaaacta gttataagtt agagtttcat 128460

atccctgttt atataacaag ttgtataatt aacactgatc tcagcattaa aaaattttcc 128520

tctgaaaaaa gtttggaatt ctgctgtggt tgaaattgca agttctgtga aggtagtggt 128580

gatctcataa cacatatgct tagtatttat tgtgaaatta gcacttttat tcaacaaata 128640

tgcaccaaca aggcagtcac taggtataaa atgaataaaa tagtgcctgt attcaagtag 128700

tttatctgct agttaggttg cagagtcagt cacaaaatag catggcacac catagagggc 128760

atagggccac aggaacaaga ggaaggtcac ctaattctgt cttggaagtc aaggaagaag 128820

taacattgaa ttttaaatct ataagctgag taggaattag atagatgaaa aataagggca 128880

gagacatgat cagatttgta ttttacaaag actaatctta catggagaga ccaattaagt 128940

gaatatggca gtcctccaga taagagatgg cagtactgag agagaatgga aaccatgtgg 129000

ttccttttat gattatgatg attattatta ttttagagac agagtctaac tcttgtcacc 129060

caggctggag tgcagtgaca tgaacatggc tcactgcagc cttgaactcc tagactcaag 129120

ccatcttccc acccagtagg gctacggatg tacactacca tgcccagctg attttttttt 129180

aatttttgtt ttaatttttt gtagagacaa aggggtcttg ctatgttccc aggctggtgt 129240

ctaactcctg gccttaagtg atcctcccaa cgtggcctcc caaagtgctg gtattacagg 129300

tgtgagccac tgcaactgac ctatgtggtt cttttgatag gagagactaa ttgttggtgc 129360

tatctagcac acactgtgtg tagacatctt gttaaataga aaatagattt atgggtatga 129420

ctatgaagag tctaattccc caaaccacac acacaactct atctacgttt gaccaggcta 129480

tttaaactta actgcagagt gtcagcatgt taaacattga tttacataaa atgatagctg 129540

[0224]

cccactttct tgtaaatgtt ataaaaactg tagagattaa ctaaaaaatg cacacagaag 129600

tttgctttca gttccacaag ggtagtttat ttttgttata aaaacagtat tccccacttt 129660

cttagatacc agatctctgc ccagatttta cccagtttca tcttgctgct ctctaatctc 129720

ctatgtatgt aatatacttt gaccatttaa atatgtatta agacacttga gtttttagtg 129780

ccctttggtt tattttctcc ggtcccaatt atctctaatc ttcatttttt cattttacct 129840

attttatatt tcgaaatagg ttttgaatga agctcaaagg acaaacccaa ataaaattct 129900

gtcgtatctc taatatattg tggttgctta cccagtaaca tttttaggtg cttttctgaa 129960

tacatataaa gtttaagatc tttggagttt taagtatata atgtttttct gggcaatttc 130020

tccctatcca aactatgagg gccttctttc atcaaaagaa aaaagatata tcaactacaa 130080

agtaatgatt ttgatggact aggctacgaa atctgtccat tttttcctcc ttcttacagt 130140

ttaatagcaa ttgcagtgcc ctttgccctt actgtactag aagacgaccc caggcagtga 130200

ctgacatctg atttttctat taattatacc atcactgcca tttccagttg aatcttttgt 130260

tggacatcag aaatttttct tacatgaata aaatttaagc atacggttgg gcgcggtggc 130320

tcatgcctgt aatcccagca ctttgggagg cctaggcagg tggatcacga ggtcaggaga 130380

tcgagactat cctggctaac acggtgaaac cccgtctcta ctaaaaatac aaaaaattag 130440

ccaggcgtgg tggcgggcgc ctgtagtccc agctactcgg gaggctgagg caggagaatg 130500

gcatcagccc aggagttgga gcttgcagtg agccaagatc gcgccactgc actccagcct 130560

gggcgacaga gcgagactcc gtctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 130620

aaaaatttaa gcatacaatt taggctgcag tttctcaaaa tattgtatta aaaataacca 130680

attatatgct tttatagtca gtataacgta tccagttagt gtagaaattg gcatttgttg 130740

aaaactacta catgttagtc tttgatatac attcttctac tttttggacc ctgattatta 130800

aaaacacctt tgaatagggc catgatttac tttatatcca tttttatact acatagtgga 130860

agaaaattct gatttgttat ttcctactat gatatgtacc gtgtggcaca tatcatataa 130920

atgatccaat tctacttgta gatgaattga aagaaaggct taaaaaagtt cttagggttt 130980

gtgtgtgtgg tttcactgta aaactatcat ttttgtattg aactaacctc agtatacata 131040

aaatctttat ttggcctggt atgtacgtat gccaggaatc tttggcagac cctaacactt 131100

acaatacaga tgagccatgt gtttcacact tttttttaa caaccttcag aaatattctc 131160

ttgttcatca gagtgcttcc cctaagccaa gcagtttcga tgatagcccc agaataactt 131220

tgcccaagtc tctccataaa tgtaacttag gactccaagt ggtgtatttt tatactcttg 131280

ccccatacca agtaaatctc aagatttatt ttaagggagt ggccttcact gcttaaaggg 131340

cctagcattt aagaacagat aagattttta atggtgatcc taaatgtttt tttttaaaaa 131400

acttgcttgt ttttctcttg aaactaaatg tttttattca cttcatttta agatatattg 131460

taatcaatcc aaagtatggc tttatttttа gtataaacag tcaaatgaag cttagtcttg 131520

tggcattgtc agatttataa ccaaatatta ctgaaactaa ttttttttaag ttcaaaaacc 131580

caatctagta gtttctctct tattttcaac ttttatttta gattctaggg gtacatgtac 131640

aggtttgtta ctaagataca ttgtgtgatg ccggtgtttg gagtatgatt gaacctttca 131700

tctaggaagt aagcacagta cctaacaggt gctttttaac ctgtgcctcc cttcctctat 131760

ccccccctct gtatttccca gtgtctgttc ccatctttat gtctatgtgt actcaatgtt 131820

tagctcccat ttataaatga gaacatggta tttgtttttc tgcattagtt catgtaggat 131880

actggccgcc tgctacatcc atgttgctgc aaaggacgtg atttcattct ttttgtggcc 131940

acatagtatt ccatggcata taaataccac attttcttta tccagtccac tgttgatggg 132000

[0225] cacctgggtt ggttccatgt ctttgctatt gcaaaccatg ctgcagtgaa catatgggta 132060

catgtgtctt tttgatagaa tgatttattt ttctttgggt atattcccag caataggatt 132120

gctaggttga atggtagtta aactcttaat tctttgaaga atctccaaac ttctttccac 132180

agtggtgtca ttgtggtttt gacttgcatt tctctgatga ttaacaatca gcatttttcc 132240

atatgtttgt tggccacacg tatgtctttt tttgagaagt gtctgttcat gtcctttgcc 132300

cattttaat ggggttgttt ttgcttgtta atttaagttc catataaact ctggatatta 132360

gggctttgtc agatgcatag tttgcaaata ttttctccca ttctgtagat tgtgatagtt 132420

tctcttgatt tgcagaaact ctttagttag gtcccattgt caatttttgt ttttgttgca 132480

gtttcttttg gggattagtc ataaattctt tcccaaggcc aatgtcgaga aggttatttc 132540

ctaggttttc ttctaggatt ttcatagttt gaggtcttac atttacatct ttaatccacc 132600

ttactaattt ttatatggca gtaggtaggg gtccagtttc attcttctgc acatggatag 132660

ccagttatcc cagcaccatt aatggaatag ggagtctttt ccctatggct tatttttatc 132720

aactttgtgt agattacatg gctgtaggtg tgtgtcttta tttctggact ctattctgta 132780

ccattgtgtg tggtttttтt ttaccagtac catgctgttt cggttactat agcctgtagt 132840

atagtttgat ttggggtaat gtgatgttgc caactttgtt ctttttgctt aggattgctt 132900

[0226]

tggctatttg gggcattttt tggttccata ggaattttag aatgcttttt gctaattctg 132960

tgaaaaatga cattgtagtt tgataggaat agtgttgaat ctataaattg ctttgggtag 133020

tatgaccatt ttaactatac tgattctacc agtccatgag catggaatgt tattccattt 133080

gtttgtgtca tctttgattt ctttcagcag tgttttgtag ttctccttgt aaaaatttta 133140

aactaactta gatgcattcc taggtatttt actctttttg tgactgttac aaatgggatt 133200

gcattcttga tttggctctc agcttgaaca ttactggtgt atagaaatgc tactgatttt 133260

tgtacattga ttttaaatcc tgaaccttta ccaaagttgt ttatcagctc caggagcctt 133320

ttgacagagt cttcagggtt ttctaggtat agaatcataa gtgaaaagag atcgtttgat 133380

tatttatttt cctatttgga agccttttat ctctttctct tacctgattg ttctgactag 133440

gatttccagt actatgttaa attggaatgg tgacattggg catccttgtc ttattgcatt 133500

aaggggaatg cttccagctt ttgcccattt ggtatgatgt tggctgttgg tttgtcatac 133560

agggctcttt attactttga ggtatgttcc ttcaatacct agtttggtga aggtttttat 133620

catgaagaga tgctggattt tatcgcaact ttttctgcat ctattgagat gatcattatt 133680

ttttttgtta tgtggtgaat cacatttatt gatttgcata tgttgaacga gccttgcatc 133740

ccagaaataa agcctacttg attgtggtga attaactttt tgatgtgcag ctggattcag 133800

tttgctagtg ttttgttgaa gatttttgta tctgtgttca tcagggatat tggcctgtag 133860

ttttgttgtt gttgttgttt ctctaccagg ttttggtatt agaatgatgt ttcccttgta 133920

gaataagtta gggatgaggc cctctttcta gattgctttt ttagaatagt tttagtagga 133980

ttagtaccag ctcttctttg tacatctggt agaatttggc tgtgaatcca tctggtcaag 134040

ggctttttt aattggtagg ttttttatta ttgattcaat ttcagaactc gttattggtc 134100

tgttcagaat ttcagtttct tcctggttca atctaggcag gttgtgtgtt tccatttcca 134160

catacatact tactccaaat aatggcttta tatatacggg ggtcagctga aaacaaaaat 134220

gatactttca tagtaaactc cacccgcccc cccacccaca tacacacaca cataaaccct 134280

agatttttta aagcctttgt tccaatttat ccatttcctc tagattgtct actttgtgtg 134340

catagaggtg cttgtaatag tgtgaagatc tttttcactt ctgtggaatc tcttgtaatg 134400

tcatctttta catttttat tgtgcttatt tgggtcttca ctctttttt ctttgttaat 134460

cttgctagtg gtctatcaat cttgtttatc ctttcaagta accaactttt ataaactagg 134520

ttttaagcta attaagattt ctctactttc attaagaagg aagtagtgtt accacagact 134580

[0227]

catgaacact tctgtggagc tcctgtattg actgctaatc aactatatgc tccaatgggt 134640
caggaattta tataaagttg tattaactaa gttgctttaa aatagtgatt gcttaactaa 134700
atgattcagt tcagttaact ccttcctgaa gatattttga aaaattaatt agtattattt 134760
cttgctctag tcagtacagc acagttgggt tcaattgtac tttctgagct gtattgaaaa 134820
acatcagttt tctcatttag aactatatat aagtagtgag aaattaatta caaactgagt 134880
catagaaaat gtttttttt aatcctccag cttgttactc tttcttcctt gttctaatgt 134940
ggagtaaaga aatatgcatt ccaaaccatt taaagttatg actaattgag gctgtcaaag 135000
tactgtttca gtgtattgat ttggcacatg tgtgttctct tttacattgt caacaaaagt 135060
acattttatg attttggatc aagatttcac tgagatactt ctggttgttt aaagagtttc 135120
tttatgtatt ggtgtctttc ctttttaaaa ttttatcact cctctattaa gttgtgatat 135180
ccaaatttaa aatattctaa aaacatgttc tcctgcaagt tgaggtaatg atagttgtta 135240
tgtggtactt actataatat atgccaggaa ctgttctaag cattttacat atttaattct 135300
cacaacaacc ctatgaggta gggactaata ttgtcctcat tttacagaag gggaaatgaa 135360
gagtcaggga gtaacttgca cagatatcca gctacaacat ggcagaacca ggacttaaat 135420
ccaaatatgc tgatttcagg tttctgccct ttagtcctat atcatactgt gcctccaaga 135480
gagcatggta aactaattag catggttcta tcatgattct gtttctattt tgaactatta 135540
ataaaaattt ttgcaattct cagttacccc atttagtata gaacacaata agaatggaac 135600
cattctattc taacattgta cattgagata tcgttcccac caccatatct gtcctccata 135660
gactatatgg tgtgtcattt taaggacaga ggatctaaaa atgattttta aaggtgattt 135720
acatttactc ttccctttgc aaaatggttt gcatccctaa taatttagac aagtacattt 135780
cttcgtgata taaattacat ttcttgcctt tccctggaat tctgagtact ttccctctga 135840
gagaacaatg taattcttat ttatttagtc actaaaataa cttcaggagt atgaataagt 135900
ctactaaaaa gtctacagga tccatgttgt agtttgagta gatggttcca taccaagtca 135960
aggtaaaaga taatttatat ataatatgaa aatggctgct ttaggtttat agagtaatca 136020
atataaatct tccttataaa agggaaattt cccacttata atttatgtaa tgtaaagttt 136080
ttcatttcat cttcccaaat gtttttagtc ccacgcagta tttatgttag tacctatgta 136140
aaggtgaaaa gtgaattttt tctactggta gaactaatac tatttttagc atgtaatctg 136200
ctgtcatctt cctatcttta taagtggctt tgaacaagtg taaatagtgt aattctcttc 136260

[0228]

attatatata ctaccatgat ttagattaat cttaaaccac agtttgtaat ccgttactcc 136320

aagcttagat ttttttttca gtttatagta agagtaattt gccttatata accaatgaaa 136380

ttgttgcatt tagagtgaaa gtgagataaa aaaataattt atagaagaat ttacaaaagt 136440

tatttactca gattgtttta acataccgtt ataatacttt gtataaggaa taactctaat 136500

gaagtttctg gcctatttgt aggcaaaatt aattgggaat aggttcctct ggatcttttg 136560

ctttcagaaa aaaaaaagtt ttttctcctt ttccatgtca ctttatcata attgctaaat 136620

aaaatatttc tcccatctta atagttttag aaagtaaaaa tacttcttga ataaactgtg 136680

tagcgcagac cttcccatta cagttcattt ctatgtattt gtttaaatac ccacagctcg 136740

aaaaacaaag aaaaaaataa aaggaattca gcaggccact acaggagtct cacaagaaac 136800

ctctgaaaat cctggtaaca aaacaatagt tcctgcaacg ttaccacaac tcacccctac 136860

cctggtgtca ctgttggagg ttattgaacc tgaagtgtta tatgcaggat atgatagctc 136920

tgttccagac tcaacttgga ggatcatgac tacgctcaac atgttaggag ggcggcaagt 136980

gattgcagca gtgaaatggg caaaggcaat accaggtaag atgcaaaaca taaaagagca 137040

actatataaa cctttgtgtt ttcttcagca aaaacacttt ggcttttata tcatcgtgag 137100

cccatggctt atcttgtttc tcttagttct ggggactatg aaggggagag tcaggtgaat 137160

acaggtgata gggagtttat aataaaacat ttacattact ccctgctttt caaatcatta 137220

tgcacaggat ggtaatttca cataggatga tgtaatatca gaattcaagt tacaagactc 137280

actcaaaact ccttttacac tgaagtttgg ggaaagaaaa tgtttttagt taattccatt 137340

tgttttcctt cattgtgcca cttttaaaaa tcaggttgtt tgtaagattg gtaaacatca 137400

agtatgttga ttgtcaaaat ttgtactaaa gtagaatgat tttaaccctt cactaaatga 137460

aatgctacac attgaatgta attttaaaga taattttaaa taaaagttac cctattggaa 137520

tttggtgtgg aatggcagag gtcaatgtta gtgtcagctc tgactttaaa gacagggaat 137580

tgacaagcct gtgttcacgc aaatagttag ggagagagca agaaagtaac ctgacctcct 137640

gtcatccttg ttttattaag ggggaaagag gtgtgaatag cagggcaaat gttttgctta 137700

actcattgat taatacctca agccaagatt cttttctgtt ttttaaaatc aatacataat 137760

agttgtacat atttactgta catatttata tttaggggggt acatgtaata atttaataaa 137820

agcatacaac gtgtaaggat caaatcagag taactgggat atccatcacc tcaaacattt 137880

gtttggggaa cattccaaat cttctctttt agctattttg aaatataaag taaattattg 137940

[0229]

ttaactatag tcatcctgtt gtgctactga acactaaaac ttatttcttc taactgtatt 138000

tttgcacccg tcaaccattc ccgcttcatc cccatcacca ctatctttcc cggtcactgg 138060

taaccgccaa gccaagaatt ttggctattt tactatttag ttcatgttta cttaagcaga 138120

cagaggtgac aaaactggct ttttttttt ttttttacat taaaagctat taaaaagcac 138180

ctaggggct gggtgcgatg gctcacgcct gtaatcccag cactttggga agcccaggtg 138240

ggtggatcag ttgaggtcag gagttcgaga ccagcctggc cagcatagca aaaccccatc 138300

tctactaaaa ttacaaaaat tagccgggca tggtggtatg aatctgtatt cctagctact 138360

tgggaggctg gcactgagaa tcacttgaac ccgggaggcg gaggttgcag tgagccgaga 138420

tggcaccatt gcactccagc ctgggtgaca gagcaagact ttgtctcaat taaaaaaaaa 138480

aaaaaaaaaa aaaacacaag agggtttgtg agtcttaaag tgtcagatga cagaagaaaa 138540

ctgtgtctac ctagtattta atttccattt tctgttaggg gtgcccttgt tttgacaggg 138600

ctaattgatc tcattgctcc ttggcaattc ccacagagat gatcttctga agagtgttgc 138660

ctcatacctt tatttctctt aattcaggtt tcaggaactt acacctggat gaccaaatga 138720

ccctactgca gtactcctgg atgtttctta tggcatttgc tctggggtgg agatcatata 138780

gacaatcaag tgcaaacctg ctgtgttttg ctcctgatct gattattaat gagtaagttg 138840

tatgtgtgtc attttccctg tattcatagg gtatctttaa ccagctgatg ttttcctgat 138900

tgactgctat tgtgataatt caggactgaa acaatcctac taggtatcta ggatctaggc 138960

aaactggaaa tagagttatg agtgcttggg gcaggacaag tgtaatgtaa agcaaatgta 139020

catgtggcat tattactgtc ccaggacatg tttgaggata tttaacagca tatctgaggt 139080

tagtaaagtc tgtcgcaagc aacaaggaat cttactgtga tatcatttac ataaccctat 139140

tccagaaaga aaaaggagca tggtaaaact catgtggatt cagtggggac aattgtagat 139200

gaggatatct aggctgatgg ggtgggacat atggacccag acacaagagg tatctctttg 139260

catggcaagg ctcacccagt gtctgtggtt taagaatatg ggaacaaatt tgttttgttt 139320

aactgagaga agaccaagcc tttaagattt tataaatcag ctattctctt atcctctaag 139380

cttattcctg tgtctgcgaa atacttcagg tgtccatttc cccttacctc attgcagttg 139440

tttcctcact cgttttctcc ctccagtgta acgttcatca tgttggctaa tgtttgcttc 139500

ctcaagcaca gtctgactgc atcacatatc tccccagtac acagattgtc ttcagtatct 139560

tcccactgac cctccagtac atattctgca tgatttcaga ctttccagaa tctgacctca 139620

cttcctctcc cattgttttc cttcacacac tcttcattcc catccatcct ttccagcata 139680

ctcttagact cttggtgttc acatcaccag atacacagca gagaagtcac atcctagtta 139740

ctctcacttt ctaccttgta ttactacttt tcgtacccct agcttattgc tattagtaca 139800

atgtaaacag ggagttcaca cacacatacc cctggtctaa gaagaataaa aaatgaagga 139860

gatttctgtt tgtatagaaa acagaagtca ccttgacttt tattgccaaa aagaggactg 139920

ttcaaactac tgcatcacaa tgtaacaaga ttaggtagtt ggatccaatt ttaaattaac 139980

tggtaaatat atttagtttc tggggaaact gaagacatta ttactcatca taatcctacc 140040

atgctgttta aaaaatacca tgttggcagt atttgttttt tagtcacttt ctaatatgta 140100

atttgaaggc atttaagtgg aattaaaagc ataaacagat ttgtatgaaa caccaactta 140160

tcctggttta taaaactaac ctaatttagg gtttttatta ttagggcatt cagatttagc 140220

tttaagcagt cacagcaaaa tctaatcatg ccacatacat tccttacata aagtgggatt 140280

tataattttt tttcctcaac agatttacat tagtttcatt ttcattaagg gatatgtact 140340

tcctattctt gtgttctcat gctgctgcct aaaagatggg cagtcctcca ccttttttctt 140400

ttctttttttt ttttttttttt ttttgagacg agtcttactc tgtcacccag gctcaagtgc 140460

[0230]

agtggtgtga tcttggctca tggcaacctc tgcctccagg gttcaagtga ttctctgcct 140520

cagcctcccg aatagctggg attacaggcg cactccacca cacttggcta attttttgta 140580

tttttagtag agacggggtt ttgccatatt ggccaggctg gtcttgaact cctgacctca 140640

agtgatccac ccactttggc ctcccaaagt gctgggatta caggtgtgag ccaccgcacc 140700

cagccctcca ccctttttttc ttagcccact atgtttccat actgctctgg tgtctgtgac 140760

aggcagatat tgcatatcag aaagtatgca ttcaagttct gaccctctat agagctgtca 140820

aacagtctct catggttgcc cttaggtcag aacgttgtgg gggaaaaaaa aattgttgtt 140880

gtttttacag ccaacaagaa tgagttttta cttattctac tacactataa ctttgttgaa 140940

attttcagtt atatgagtat aaccatgtac aagaaactaa aggaaaaaaa ggtgcctccc 141000

agaaaaggag tgctttacct actattaagg actagggagg tgcctcttcg gtaagagcag 141060

attttaaatt tgaagagcct ctgatcactt tggcagcata taagtcatgt ctaatttatt 141120

ttatataaag gaataaacca catattcagt agagaaaaat aataaccttt ctgttgttaa 141180

gtccaagacg actttctgtc agaaacttaa aaaaaaaaaa aaatcttgaa gcattttaaa 141240

agctgtgaac tgggcccagt ttcaggctct tagtgtcatt tcacaagtca ggaaacttta 141300

[0231]

gagacctatt tgaaaatcat aggtatgtaa tgacttcaga atcataagca agaattggtt 141360

tagtaccttt agtttaaaga atattaaggc atatgcctgt cagaggcaga ttttgagcat 141420

cagaagtcta gaatcaagtt ctaggtctcg ccctctgcat aactgtgaac agtgtcacac 141480

atttttgtct ttaggatgga ctgctgtgaa aaaatttacc tttaaaaatc aagtgtgtag 141540

gacctaaaac tgtcgtctaa ttgaccgtat tcaaatgata aaccttgatt taaatgagca 141600

actagtaata agttctataa gaattctaac actttaatta aataataaaa taatacatgg 141660

catgcatgat agaaaataat atctccactg ttacattaga ttattcatta gtctatttaa 141720

acagccaaga tgcaggaagt ttaaggaaag ttctccaaaa ttctgatttt atagggaatt 141780

agcaataata ttattgcagt agttgttttt ctttatgagt tcatagtttt gcaaaacaaa 141840

acaaaaatgt gctttttggg gggaagtagc agtatttcta actaataccc tgctatttat 141900

ctttcacagg cagagaatga ctctaccctg catgtacgac caatgtaaac acatgctgta 141960

tgtttcctct gagttacaca ggcttcaggt atcttatgaa gagtatctct gtatgaaaac 142020

cttactgctt ctctcttcag gttggtagaa caccttttca ccttatgtca aaagcatgaa 142080

atatgaaggc ctagaaacaa aggttaattt atatacatag tactaataat tataccaagt 142140

ctactattat ttcctactag tcagatgatt tttatgaatg taaaatatta gaaaggcaca 142200

gtaagtgaca ccaagattaa taagacaaat aggtatggca gaaacagaga ggtatatgag 142260

ctgcataggg atctctgttg ataagaatct gtgtagactt ttttctcctt ccttcctttg 142320

atctttgatc atgggaagac atggaaaaag aaagctaact acagtgattt tgtccactac 142380

actgttattt ggttaaaaat tttagtttcc taatgagtat tagcatgtat gagaaattat 142440

gggagaaaaa ggcgcatcct agaaaaggtg tgcttaatta ctattgggga ttggttaaca 142500

tagcatggga gctggattgt cagagattca ttatctagaa aatggcaaca agagtttata 142560

aaacgaactt ctgtgagatt actttttagc tagcaaagac aaagatgtcc ttcagtaggt 142620

gaagtgataa actatgatac atccagatga tggaatacta ttgaggacta aaaagaaata 142680

agctgtcaag ccatgaaaac acatggaggg acgttaaatg catattacta agtgaaaaaa 142740

gctaatctga aagggctaca tactgtgtga ttctaactat ataacattcc ataaaaggca 142800

aaactgtgaa gacagcaaaa aaaaatcagc ggttgccagg gtttagaagg aagggaggga 142860

taaatgtgca gagcacagag gatttttagg gcagtgaaaa tacttcgtat gatactacaa 142920

tggtggaaac atgtcattat acatttatcc aaacccaaag aatgtccacc accaagagtg 142980

[0232]

aaccctcaac tatggacttt gggtgatgat gtgtgggaca ggaggtatat gaaaaatctc 143040

tgtaccttcc tcccaatttt gctgtgaact taaaactgct ctaaaaaaag tctttttttaa 143100

aaaaagctct atgaactagt tggtattata aaccttaggc catttcaagt aaaaattaca 143160

tatcaatgtt tattaaatac tgagttaata gctgaatacc tctttcatat acaaataagt 143220

acatttgcaa ttttttaaaa agtcttaatt ccattagtaa ctgtggtttc atagttgcca 143280

aataactgta agctatggat gttgcacaag actgtgattt tatttaatca tttcatatct 143340

atttaaacat ttccaaagcg cacattcatc ttaatgtttt cacactattt ttgctcaaca 143400

aaaagttatt ttatgttaat ggatataaga agtattaata atatttcagt caaggcaaga 143460

gaacccgata aagatcattg ctagagacgt ttaatgttac ctgtagcggt acacttgtta 143520

aagaagtgat taagcagtta cataaaattc tgatcatagc tttgattgat accatgaagg 143580

tataattcag tgcctggata ctaacaactt tacttgttta aaaaaaaaaa aaaaagaatg 143640

gtttcaattg tatacatccc agactaattg agctatatga ttttttttcat tgtaaataat 143700

atcacgagtt cttcttgtta aaaaataata gaatcataag gatggaaata tataccttaa 143760

gatatagact tctactatga tagactactg gaataggtat ataacctccc accaaaaatg 143820

ctagactaaa aaaattaaga actaagtgaa ggcaggaacc tacagagata agtggaactc 143880

aagccaactt gctctttgac ggcatttgta gaacctggta aattagtaag tttagtaagt 143940

tggggttttt ttaagtttat aatctttttt aaaatgattt caataggttt ttggggaaca 144000

ggtagtggta ggttacatga ataagttctt tagtggtgat ttctgggatt ttggtgcacc 144060

catcacccga gcagtgtaca ctgtacccaa tgtgtagtct ttcatccctc atcccctccc 144120

caaccctagt ccacaaagtc cataatatca ttctcatgcc tttgcatctt catagtttag 144180

ctcccactta gaagtgagaa catgcaatat ttggtttccc attcctgggt tacttcactt 144240

acaataatgg tttccagttc catccaggtt gctgcaaatg ccattatttt gttccttttt 144300

gtggctgagt agtattccat ggtatatata taccacattt tctttatcca ctcgttgatt 144360

gatgggcatt tggactggtt ctgtatattt agtaagttta aaaacaaggg atggaaatat 144420

aaatgcagtt gaaaaggcag tggatggatc taaaagcaga agaatacaat tgtttttaat 144480

gattgtgtat atgtttgtgt atataaacca caagggaaat ctgtaggtac tgaaaatcac 144540

aacaggaaaa tggcaacaaa gctatagaaa ctggaaaagc aatgactttt cttagatccc 144600

tcagagaatg gaggtcatag gacaaaccac cacttcaaaa tctagaagaa tagacaaata 144660

[0233]

cagagaaaca gccaagatca gcttactggg aaaagatgcc actgaagcca ggaagactat 144720

ggcaatttgg gaaaagatgc cactgaagcc aggaagacta tggcaatttt gatgaattgc 144780

tggaggctga gtgaggacta gcttcagagt taaaaactcc cagggaccca gtcttagtgg 144840

gggtttcctg caatttcttg ggtttacccc acaaaatttc taacttccag aaactccaca 144900

aggttcttat ggtgaagatg caagaaaaat tccctccttt ttctggtagg agtagaggga 144960

aggtaaaatt tggaaatacg tagcagagtg ttcacaacaa aaggcctgcc ctgtaaggaa 145020

aactaattca acaggccctt atgtgacctg ggggaaaggc aaatagagga ttctagccct 145080

tccttagcct tcttgtctca tttctgaaag tcacagccca gggattcaga cccactaaaa 145140

aaaactgaga tttaatcata aagattaaaa aacaattccc ctccccctcc ccaacacctt 145200

accaccatat aaacagggct ccaggataaa ataacagtgg attacaactg agagagctgc 145260

aagacacaag ctgtttaagg agctcttagg aaacccaaaa acaacagaag aaaaagtaaa 145320

taaaaacaag gaaactagag gaaactgaag cctccagtac ctacaattat ggcaaacatt 145380

aaatacagcc cagctcctag ccagattagc atgaaacctc acactaaaag tctaattact 145440

tcagttttga tatatcaatc atgtccagct ttcagcaaaa aaactacaag gcatgctaaa 145500

aggcaagaaa aacccacggt ctgaagagac aaaacaagca tcagaagcag tcctcagata 145560

tgacacaaat atttcaatta tcagataggg aatttacaat acctatgatt agtaggttaa 145620

aggctccaat ggaaaaaagt agacaacatg caagaagtga tgtacgcaga gagatggaaa 145680

ctctaaaaat aaatgctaag gaatgctgta aggaaatgca gaatgatgtt gatgggctca 145740

tcagtagact gagcacagcc aagcaaagag tcagtgagct tgaagataga taggtcaaag 145800

gaaattcccc caaactcaaa tgcaatataa acatagtaga cattaatcca gctgtatcag 145860

taattacttt aaatttgaat gctctaagta caccaatcag ctatttttt aactaggagg 145920

tgaaaataaa gtttgccacc agatgctcac taaaaaatta ttagaggata tatcccagcc 145980

aggcgtggtg gctcacaccg gtaatcccaa cactttggga ggctgaggca ggcagatcac 146040

agagtcaaga gatcaagacc atcctggctt acgtggtaaa accccatctc tactagaaat 146100

acaaaactta gctgggggtg gtggtgcgcg cctgtagtcc cagctactca ggaggctgag 146160

gcaggagaat cacttgaacc tgggacgtag aggttgcaga gagccaagat agcaccactg 146220

cactccagcc tagtgacaga gggagactcc atcttagaaa aaaaataata aaagtaatcc 146280

catctttaag aaggactgaa gaataacaaa agtggtaaat aatatagata catttaaact 146340

[0234]

gacatttact atgtatataa aataacaaca gtaacaattt ccttgagggc taaaaagtag 146400

aactaaagta agtttcaagg atgacaacta gaaatagggt atgcagggta tgcaaagtac 146460

caaaccattg ggggaagaga atacctaaga aaaacaatcc aaaagaatga aagacatgag 146520

aggagggaga aaaaaatgca taaacaaggg catgataaca ggaagtaaca gataaggtac 146580

attagtacag ctaaattcaa acacatcagt agtttagttt cattaaatat agagatgggg 146640

ccaggtgtag tggctcacac ctataatccc agcactttgg gaggctgtgg gcagatcact 146700

tgaggtcagg agttcgagac cagcctgacc aacatggcga aaccccgact ctactaaaac 146760

tataaaaagc cgggtgtggt ggtgcatgcc tgttatccta gctactcggg aggctgaggc 146820

acaagaatca tttgaacctg ggagatggag gttgcagtga gccaagatcg tgccactctt 146880

ctccaaactg ggtgacagag ggacactgtc tcaaaaataa aataaatgta gagatggact 146940

gaatgctcca agctaatctg acaggatttt agaaataatc caaatttatg ctatttaaaa 147000

aaagctatat ctgaataaag atattgaaag gctgaagtaa aaggatctac tttgcatagt 147060

ataacccaag acatggccaa ctttttctgt aaagggccag atggtaaatg ttgttagctt 147120

tgcacagtct ctgtcacagc tactaaactc tgcccttgtg gcaggaacat agtcattgac 147180

ggtactcaaa tagaacaggc atggctgtgt tccaataaaa ctttatttac aaatacaggc 147240

tgcaagtagg atttggccca taggccaaag tttgctggcc cctatattga ccaaaacaaa 147300

accgaaggag ctacattatt accaagcaaa atagatgtta aggcaaaata ctccttaaag 147360

catttgttca ggaaaaataa ttgtaaatat atagtttcaa attacataat acaaaaattc 147420

atagaacaag aatacttaga taaatctagt aaaaataatg agattttact atacctttct 147480

tacaaattaa gcagacaaaa aaataaggat atggatgtac atttcatctc tcttgggtca 147540

atactgaggt gtgagatcac tgggacatag gttgagtgtg tgtttaaatt tatttttaaa 147600

attgccaaac ttttccgcaa ttgttaacat ttaccagaaa tgtatgagac ttcttaagat 147660

ccattctata tcctcctcag tacttggtac tgtcagcctc tttcatcgta ggtatactga 147720

tgattaaaaa tattaagcat cttttcatgg gcttattggc cacctatatt tcttatttgg 147780

tattgtgcct cttttaatct tttgcccatt ttttaactgg gttttaagaa ttgttcaaat 147840

attctcaatg tggccctttg ttaaatatat gttttgcatg ttttctttaa gtggattaca 147900

tttacagttt tcttaaaaaa atgtagagat gagcaaaagt gtataatttt gaagaaagct 147960

tcgtgtcttt gtttactaag aaagttttgc ttaatccagg gttaaaaaga ttttctacta 148020

[0235]

tttgttttct tatagaaatt ctgtagtttc agctcacatg cttaagtata tgatgcaagg 148080

taagggacaa ggttcatttt cttccccaaa atccatatct ggttgctcca gaacttgact 148140

ctcttttccc tattgagtta cttggcaatt ttgtagaaaa tcagttgttt gtatatgtgt 148200

gggtctactt tcagactctt tttcttaccc aacgatctgt atttcttacc caatgatctg 148260

tatgcctata ttcatattga taacaccctg tcttgattac tgttgcatta cagtaaatct 148320

tgaaatttgg taatatgaat tctccaaatc tgttgttctt ttccaaactg ttgttttgga 148380

tattctagtt tccttgcatt tccacttcct ttttttttt ttttttgag atggagtctc 148440

actattgttg cccaggctgg agtgcagtgg catgatcttg gctcatcgca gcctcagcct 148500

ccccagcagt gggattgcag gcacccacca tcatgcttgg ctaatttttg tatttttagt 148560

agagacgggg tttcgccatg ttggccaggc tggtctcaaa ccctgacctc aggtgatcca 148620

cccacctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcatga gccactgtgc ctggtcttcc 148680

acgtattttt taattagctt gacaatctct accaaaaagt cttttggggc tgggtgtggt 148740

agttcatgcc tgtaattcca ccactttgag aggccaaggc aggcagatcg cttaagccca 148800

ggagtttgag accagcctgg gcaaaatgtc gaaaccctgt cactacacaa aatagaaaaa 148860

attagccagg catggtagct tgtgcctgta gtcccagcta cccaggaggc tgaggaggga 148920

ggtcaaggct gcagtgagcc atgatcatgc cagtgcactc tagcctgggc aacagagtga 148980

gactctgtct caaaaacaca gtctgataga atttttatta ggatagcctt gaatctatag 149040

atccatttga aaataattaa catcttaaat ttccaatttc tggccgggcg ctatggctca 149100

cgcctgtaat tccagcacgt tgggaggccg aggtgggcag atcatcaagt caggagttcg 149160

agaccagcct gaccaacatg gtgaaaccct gtctctacta aaaatacaaa aaaattagcc 149220

aggcgtggtg gcacatgcct gtagtcccag ctactcagga ggctgaggca ggagaatcgc 149280

ttgaatctgg gaggcagagg ttgcagtaag ccgagattgt gccactgtac tccagcctgg 149340

gcaacagagt gaggctccgt ctccaaaaaa aaaaaaaaaa attccagttg ttgagaaaga 149400

ataggaattc cagctttgga ggagtgggga gaccatcaaa tcctctttcc aaaaatacta 149460

ctaaaatact actgagcaga gtatagttcc acaaatagtc ttctgtaaag agactcacag 149520

tacatatttg tctttgtagg ccatatagtc cctgttgcaa tttctcaatt ctacagctat 149580

aacaggaaag cagctatata cagtatgtga atgcttgtgt tctaatacaa atttatttgc 149640

aaaatcagga aaatggcttg aaatggttta agatctagtt ttctgactag atcatggtat 149700

[0236]

ataatctttt ccatatatat tttgaatttg gtttgctaat attttgctga tcatttttat 149760

atctctcttt atgaaggatg ctgatctaca actttctttt cttgtgatat ctttttctgg 149820

ctttgctacc agggtagtac tagcctctta aaatgagttg agaagtattt tctgttttct 149880

taaagagttt atagagtatt gatcttattt attctttaaa tatttgatac atgttaccag 149940

tgaagccatc tgggtctgtg ttttctttca gggaagattt ttaattattt gcttatttgt 150000

tatatagatc tattcagaat ttatattttt ccttgacata gttttgtaat ttgtgtgttt 150060

ctatgaaatg agccattttg tctgagttgt ctaacttggg cataaagttg tttgtaatcc 150120

tttaagtttt gtaggatcca tagaggtgtc ccctccatta tagattttca taatttgtgc 150180

ctgatcatct ttttttcatg gtcagtctag ttaaaaattt atcaattttg ttggtcttta 150240

caaagaacca atttttagtt tcattgaaat ttttagtttc attgattttc tctttttgtt 150300

tcctatgtca ttgattatta tttcttcttt tctgcttgct tttcatttaa tttgttcctc 150360

tttttctagt ttaaggtaga agcttccatt gttagttgaa gaccttattt tcttatatag 150420

atgtttaaag ctatacattt tttgtatatt ttcattcatt tcattttcta atgtccttca 150480

tgatttttt cattgaccca tgtgtattgc ttaattttta tatatttggg gattttccat 150540

atctcttcct attcatttct aatttaattc cactgaggta ggaggtacat tgaaggactc 150600

taatattgaa tgactccaat aagtcttctg agacttttt aggcacttgc atatggtcta 150660

tcctgagtgt tccatgagtg cttgaaaaaa aacttactgt gctcttgtta agtagagttt 150720

tatgaacgtc agttaggtca agttgattga tagactaatt caagttttct gtatctttgc 150780

tgattttctg tctagttgtt ctagatccta caactttgtc tacatccttg ccagagcttg 150840

gtatggtttt tttattatcg ctatcctaga gagtatgtag ttgacccttg tgacttgcca 150900

tgcatttaat gactgcccat gttcatagca gcattattca taatagcaaa aaaaactttt 150960

atcatatgct tttgtgcctc aagatcatat atttttcgtt tttagtcact aatatggtat 151020

aatggtataa tatactgttt aatttctgag taattgacta gcctttcatt ccggggataa 151080

atcctatttg gttatgatat agtatccttt ttacatatag ctgaattcat tgtactaaaa 151140

ttttggtatt tttgcatcta aatccatgag ggatatattc tatagctttg gtgttatgat 151200

aatatggtat tatttctttc ttaaacgttt ggtaaaactc agcagtgaag ctgtcttggt 151260

ttgtttggag cctttttttgt agaaaggttt tcaagtacaa gttcatcaaa tgtttactga 151320

taatatgttt attcttgagt gagctttgtt ggtttacatc tttgaaggaa tttaactgtt 151380

[0237]

tccttcaaat gttgaattta ttggtataaa gttaagttat tcataatatt cccataatat 151440

ccttctaatg gctccagtat ctctagtgtt attccctttc attcccgaca ttggtattta 151500

atatattctt gctttttttt ttttttttta atcagtctgg ctaaaagttt ttcagtttta 151560

ccaatgtttt catagaacca gcttggtctt gattttgttg ttgtttatgc atgttcttag 151620

ttattcgttt ctactcttta tcctttccat ttttcttgtg tttagggtag aagcatatat 151680

aattaattga gacctttctt ttctaatcaa agcttttaat gctgtaaatt ttctaagcac 151740

tgtcttcatt gcatcccaca cattttgata tgctgtgttt tcagtactag agatttttaa 151800

ttttatgata ccttatttaa tcatgatgcc ttatttaatc tatagcttat taaatgtcaa 151860

attctaaaca tttgggtttt tctccagata tgtttgttac tgacttctat tttaatctca 151920

tttttgtcag acagcattca ttgtatgact taatcctcct aaatgtattc agacttgttt 151980

tatgttctag attaatgttc tgtgtatact tgaaaagaat gcaagttctt gggtagactg 152040

tttcagaaat gtcagtcaaa tttaagtctt gtttattctt attgattctg agacaaaggt 152100

gtttataatg ttagatttgt ctgctatatc tctgacattg ccaaatatcc ccttggaggc 152160

aaaatctccc cctccctttt gagaaccact gatctatgta gccttttttc tgggactaat 152220

ttagccttgc ttctgagatg tggcccctag gtctctactg aatgcccggc atatttaatt 152280

agatctttct ttcctctatg gcctcaaggg atttcaccct aagtatgcac aaatttttat 152340

tcagccgaag actgtacaga tttctggagg cctttctttg tgtacctcct tcgtttccag 152400

tagtctgacc cataaattgt acagatttct ggaggccttt ctttgtgtac ctccttcgtt 152460

tccagtagtc tgacccataa attgtacaga tttctggagg cctttctttg tgtacctcct 152520

tcgtttccag tagtctgacc cataaattaa agctgcttta gcctccccaa acttcaatct 152580

ctttctcctc aacccagcaa gattgctaga ccctgggttc cctttccctt cactgcagta 152640

tgataattac tttcaagcac aaaggtttag aattaagatt tcttactcct gggctaggta 152700

tggcttaccg tatttgtttc tcttttccta gggatcataa tcatgtattg cttgttgtcc 152760

agttttccag taggagggga attccaggct gtacttactt cctgcagcca aaagaggaag 152820

taatgttagt gatttcaata ttaaaacatt aaaaaaaaat ttaagatgga tgaaattctt 152880

ttatatgcat attgaattgg gcttcaccat agttatttt agaattagga ctaaccggca 152940

gggaaaaaaa ctatacggca gggaaaaaaa ctataagcca tcgctgtttt acaattttgc 153000

aataattaga ttttctgtag tatagtaatg tgtaaaatta acccattgtt aatatagaat 153060

[0238]

gccgttatca ctcctgatta agcggtcttc attttcatgt taatactgat gtcttgtaat 153120
gctttatgga atcaaacatt ttcatacata ttcattagtc taattctaat cataatccaa 153180
tgaaaaagag caggaaagat gctcaaggag gttatattca agtccacatg gcaagtaaga 153240
aataagacta ctcggctggg catggtgact tactgcctga aatcccagca ctttgggagg 153300
ccaaggtgag cggaattgct tgaacctggg aggcggaagt ggcagtgagc tgagatcatg 153360
ccaatgcact ccagcctagg caacacagca agactctgtc tcgggaaaaa aataataata 153420
ataagacttc tagaagctcc taaatccata gcttttcctc tataccagca tcttctaaaa 153480
atgtcagcag cagtgaagtt tcagtttggg aaataatgca tttcccctct ctggagagtg 153540
cacagttata tctccaagaa gtactgaaat tcagaagtct gcctaatatg tattaaacat 153600
ttagcttttc tcaaactttg accaccaaat cctttgtctc gctctaacta tagttaacac 153660
agaatcagtg ttcccaggag cacactgtga aaaatgtagc actctacaaa agtcctaatc 153720
tccacaggat taagtgaaac catgattaac cctctgttcc ttgtccttat tagtaccatt 153780
ttctgaagag taatgtatcc ccccaaaact tttatactag tttcactaac cagaatccat 153840
gtacataagg aaggacagat atttgctccc tactaagaca tatctattag ctacattaaa 153900
aaaagtattg catgccgatt ttaaagttat aattaactgg tgatatcaca gatattccaa 153960
gatataattg ctggaataaa cactgttgtt gaagccttct atctatctca gtactagaat 154020
taaactcaag tgcagaatgg cagacaaagt taactaaaaa tcactgtatt atttcatttg 154080
gtcctccaaa tagctttgtg agctaaggag gagaaggtgt atcatcacca cttccatttt 154140
atagatgaga aatcaagtga tttactcaag gttaagtcct ccaattcttt gttatcctgc 154200
attttctctt ggctgtagtt taattaataa tcctaagaaa atgcttatat tttagagtgc 154260
agtaagagta cataaacaat gttaaatgcc catcttgcat gtataaaaag ttatagcaag 154320
aaatctggct gggaatggtg gctcacacct gtaatcctgg cactttggga ggccgaggca 154380
ggaggattgc ttgagcccag gagtttaaga ccagcctggg caacataggg agatcctgtc 154440
tctacaaaaa aatttagcca gacacagtgg cttgtgtcct agctactcag gaggctgagg 154500
tgggaggatc acttgagcca aggaggtcaa ggctccagtg agctatgatt atgccactca 154560
gacatggtgg cttgtgccta cagtcctagc tactcaggag gctgaggtgg gaggatcact 154620
tgagccaagg aggtcaaggc tccagtgagc tatgattatg ccactgcact ccagcctgga 154680
tgacacagtg agaccctatc tatctcaaaa aaaaaaaaaa aagaaaagaa aagaaaaaga 154740

[0239]

aaatccttta actgacttca tcttaacctt ttagttccta aggacggtct gaagagccaa 154800

gagctatttg atgaaattag aatgacctac atcaaagagc taggaaaagc cattgtcaag 154860

agggaaggaa actccagcca gaactggcag cggttttatc aactgacaaa actcttggat 154920

tctatgcatg aagtaagtgt caaacataaa gccaaatata agagttttct gggacaaagt 154980

atgttttgat tagtgaatat aattatatac cagcagcgcc cccacccccg cccccagttt 155040

gtggatgttg gtgatagctt gagttcaact tatgaacttc agttttgtag acatttttcc 155100

taaggccaat tatgaaatat cctttcacct agtcatgtgt atataaaatc accatgttat 155160

tacagaattt agtaatactg tttttaaaaa gtatgattaa tccattaaat tagaataatg 155220

cacccttcat atattatggt actacagtga ttcatgaaat aattctatat aattctacat 155280

acaatcaaag aaatataaaa tgtgttttgt acggaagtgc ttatttttca tctggggaat 155340

tccagtgaga ttggtatatt ctaggccaga taatttttc aaaatagagg acaacaaaca 155400

tgagatgttc ccactgacca atttggaagc ctgatcatta ccatatcttc tcttgcaggt 155460

ggttgaaaat ctccttaact attgcttcca aacatttttg gataagacca tgagtattga 155520

attccccgag atgttagctg aaatcatcac caatcagata ccaaaatatt caaatggaaa 155580

tatcaaaaaa cttctgtttc atcaaaagtg actgccttaa taagaatggt tgccttaaag 155640

aaagtcgaat taatagcttt tattgtataa actatcagtt tgtcctgtag aggttttgtt 155700

gttttatttt ttattgtttt catctgttgt tttgttttaa atacgcacta catgtggttt 155760

atagagggcc aagacttggc aacagaagca gttgagtcgt catcactttt cagtgatggg 155820

agagtagatg gtgaaattta ttagttaata tatcccagaa attagaaacc ttaatatgtg 155880

gacgtaatct ccacagtcaa agaaggatgg cacctaaacc accagtgccc aaagtctgtg 155940

tgatgaactt tctcttcata ctttttttca cagttggctg gatgaaattt tctagacttt 156000

ctgttggtgt atccccccc tgtatagtta ggatagcatt tttgatttat gcatggaaac 156060

ctgaaaaaaa gtttacaagt gtatatcaga aaagggaagt tgtgcctttt atagctatta 156120

ctgtctggtt ttaacaattt cctttatatt tagtgaacta cgcttgctca ttttttctta 156180

cataattttt tattcaagtt attgtacagc tgtttaagat gggcagctag ttcgtagctt 156240

tcccaaataa actctaaaca ttaatcaatc atctgtgtga aaatgggttg gtgcttctaa 156300

cctgatggca cttagctatc agaagaccac aaaaattgac tcaaatctcc agtattcttg 156360

tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa gctcatattt tgtatatatc tgcttcagtg gagaattata 156420

[0240]

taggttgtgc aaattaacag tcctaactgg tatagagcac ctagtccagt gacctgctgg 156480

gtaaactgtg gatgatggtt gcaaaagact aatttaaaaa ataactacca agaggccctg 156540

tctgtaccta acgccctatt tttgcaatgg ctatatggca agaaagctgg taaactattt 156600

gtctttcagg acctttttgaa gtagtttgta taacttctta aaagttgtga ttccagataa 156660

ccagctgtaa cacagctgag agacttttaa tcagacaaag taattcctct cactaaactt 156720

tacccaaaaa ctaaatctct aatatggcaa aaatggctag acacccattt tcacattccc 156780

atctgtcacc aattggttaa tctttcctga tggtacagga aagctcagct actgattttt 156840

gtgatttaga actgtatgtc agacatccat gtttgtaaaa ctacacatcc ctaatgtgtg 156900

ccatagagtt taacacaagt cctgtgaatt tcttcactgt tgaaaattat tttaaacaaa 156960

atagaagctg tagtagccct ttctgtgtgc accttaccaa ctttctgtaa actcaaaact 157020

taacatattt actaagccac aagaaatttg atttctattc aaggtggcca aattatttgt 157080

gtaatagaaa actgaaaatc taatattaaa aatatggaac ttctaatata tttttatatt 157140

tagttatagt ttcagatata tatcatattg gtattcacta atctgggaag ggaagggcta 157200

ctgcagcttt acatgcaatt tattaaaatg attgtaaaat agcttgtata gtgtaaaata 157260

agaatgattt ttagatgaga ttgttttatc atgacatgtt atatattttt tgtaggggtc 157320

aaagaaatgc tgatggataa cctatatgat ttatagtttg tacatgcatt catacaggca 157380

gcgatggtct cagaaaccaa acagtttgct ctaggggaag agggagatgg agactggtcc 157440

tgtgtgcagt gaaggttgct gaggctctga cccagtgaga ttacagagga agttatcctc 157500

tgcctcccat tctgaccacc cttctcattc caacagtgag tctgtcagcg caggtttagt 157560

ttactcaatc tccccttgca ctaaagtatg taaagtatgt aaacaggaga caggaaggtg 157620

gtgcttacat ccttaaaggc accatctaat agcgggttac tttcacatac agccctcccc 157680

cagcagttga atgacaacag aagcttcaga agtttggcaa tagtttgcat agaggtacca 157740

gcaatatgta aatagtgcag aatctcatag gttgccaata atacactaat tcctttctat 157800

cctacaacaa gagtttattt ccaaataaaa tgaggacatg tttttgtttt ctttgaatgc 157860

tttttgaatg ttatttgtta ttttcagtat tttggagaaa ttatttaata aaaaaacaat 157920

catttgcttt ttgaatgctc tctaaaaggg aatgtaatat tttaagatgg tgtgtaaccc 157980

ggctggataa atttttggtg cctaagaaaa ctgcttgaat attcttatca atgacagtgt 158040

taagtttcaa aaagagcttc taaaacgtag attatcattc ctttatagaa tgttatgtgg 158100

[0241]

ttaaaaccag aaagcacatc tcacacatta atctgatttt catcccaaca atcttggcgc 158160

tcaaaaaata gaactcaatg agaaaaagaa gattatgtgc acttcgttgt caataataag 158220

tcaactgatg ctcatcgaca actataggag gcttttcatt aaatgggaaa agaagctgtg 158280

ccctttagg atacgtgggg gaaaagaaag tcatcttaat tatgtttaat tgtggattta 158340

agtgctatat ggtggtgctg tttgaaagca gatttatttc ctatgtatgt gttatctggc 158400

catcccaacc caaactgttg aagtttgtag taacttcagt gagagttggt tactcacaac 158460

aaatcctgaa aagtattttt agtgtttgta ggtattctgt gggatactat acaagcagaa 158520

ctgaggcact taggacataa cacttttggg gtatatatat ccaaatgcct aaaactatgg 158580

gaggaaacct tggccacccc aaaaggaaaa ctaacatgat ttgtgtctat gaagtgctgg 158640

ataattagca tgggatgagc tctgggcatg ccatgaagga aagccacgct cccttcagaa 158700

ttcagaggca gggagcaatt ccagtttcac ctaagtctca taattttagt tccctttaa 158760

aaaccctgaa aactacatca ccatggaatg aaaaatattg ttatacaata cattgatctg 158820

tcaaacttcc agaaccatgg tagccttcag tgagatttcc atcttggctg gtcactccct 158880

gactgtagct gtaggtgaat gtgtttttgt gtgtgtgtgt ctggttttag tgtcagaagg 158940

gaaataaaag tgtaaggagg acactttaaa ccctttgggt ggagtttcgt aatttcccag 159000

actattttca agcaacctgg tccacccagg attagtgacc aggttttcag gaaaggattt 159060

gcttctctct agaaaatgtc tgaaaggatt ttattttctg atgaaaggct gtatgaaaat 159120

accctcctca aataacttgc ttaactacat atagattcaa gtgtgtcaat attctatttt 159180

gtatattaaa tgctatataa tggggacaaa tctatattat actgtgtatg gcattattaa 159240

gaagcttttt cattattttt tatcacagta attttaaaat gtgtaaaaat taaaaccagt 159300

gactcctgtt taaaaataaa agttgtagtt ttttattcat gctgaataat aatctgtagt 159360

taaaaaaaaa gtgtcttttt acctacgcag tgaaatgtca gactgtaaaa ccttgtgtgg 159420

aaatgtttaa cttttatttt ttcatttaaa tttgctgttc tggtattacc aaaccacaca 159480

tttgtaccga attggcagta aatgttagcc atttacagca atgccaaata tggagaaaca 159540

tcataataaa aaaatctgct ttttcattat gtgactccaa catgcttttg tagaacttgt 159600

acagttccga ttgtccaatc tgatttttgt ttactgaaag tagagttacc cctgcttcag 159660

gaaccttaag ataatatggt gggcatttaa atgtcagtgt ggcaatgttc gcctgctaat 159720

atggcataga ttcaaaataa gcttaaccct ggtgccaaag acctgaagat tatcccatcc 159780

[0242]

atgcctcaaa tggttgtgtg ccaattactg caaagggtac taagggaagg agaaattcac 159840

tcctgaggct gcttcaaatg tatgtcttta tcacaaaaga tgacatttta tgtaagctaa 159900

tgttatctag tcaaaattct tagcttattt taaaatcaac tcttcaagaa aaggaataaa 159960

catttaatat aaatatcata gcagtattgc acatagaata gaaaggtcgg gcagggtagt 160020

ggaagtcagc tattctatac aatccattcg gtattttcca aaacatttga tgttcaggcc 160080

atatccagga actggatgac ctaacaaact tctctgagta ccttttttc cacaagagat 160140

ctccatcact aagaaaaaaa gcattgtgat ttaaaagcca aatttgcctt atccatcatc 160200

atgtgcacca agtatttgct acctgcctac tatataatat tgaagataca atgtgaataa 160260

gaaaaatact attgctaccc tcaatcagag tatgtgattg gaaaagtgta taacaaacct 160320

ttcccagtgt cttcaggtat aatgcagaga taccagatac ggcatcaatg tgtatacaca 160380

ttatggctgt accattcact ttaagtagta accttacatt tctgtagaac accttcacat 160440

acatttttaa caagcctcac tgaatgaatt aatgacatga aaataatgag gcagattatt 160500

ctcgtttcca ttttataagg aagtaaactc tgtaagaaag taaacaggct cagaatttaa 160560

gcactgattc atagccccta gctcccatgt tattgaaatt tgaatggaaa gcctctaatg 160620

aggccattca tctatcagat gtcaaagagc atgtctctgg cctatgagcc tctcagggaa 160680

ctggttatgt ttttctgttt taaattaaac taatgcttta ctgagcactt actatgtgcc 160740

acgcacaatg ataattcaat atattatttc atttaatcat agtacccctc taaagtacta 160800

ctgtaaagca gtgctattat cctcattgca tttatatcag gaaactgtgg cttaaagaat 160860

tgagtaactt gcctacagtc acaaagctag ctccagaatc catagtttta aaaaccacta 160920

ttgagaaatt actaatatga gctaactagg gcgaatgaac ccatattgat cattatgtgt 160980

ctggcctttt gacatgtcct catttaatct aatccctttt gctaccgtat caattttgac 161040

ttagaaattt aacaatgata cattagtccc cgcttatcta cggaggatat gttccaagac 161100

tcccaatgga tgcctgaaac atagatagta ctgaactgca tgtttttcc tatattacat 161160

acctatgata aagttaattt acaaattaga tgcagcaaga gattaacaat aactcaatta 161220

caacaatata ctgtaataaa agttatgtga atgtgagctc tcaaaaaatc gtactatact 161280

gagggtaact gagaccacgg aaagtgaaac cgcagataag gcgggcacta ttgtatttcc 161340

ttctcttaaa aacgtgtcct gtaccctggg gtggttgatg gtggaaaata ctagttgccc 161400

acagattaca gaatgcccct tggtttgtct aatatacaac agggagcctg tctcactaat 161460

gcccacagaa aaatcaaaca tttcttcaag tgatatggag catatagggt acagtcaaac 161520

caaggaagaa agttgtttat aaatgagaac tatagtgcaa gttaaaattt gctcctagtt 161580

ttgcaggtaa agagccagac tttgggtgta gaaaaaaagt tgaaaatact gaggctttta 161640

cataaggtga ttttttttt ttttttttt ttttagaatt tcaactaatc tcttttaact 161700

taagtcgttc ttaacagtat tggtaacttc atagcacttt ctttctggtg aaataacccc 161760

atcctccctc ttatttaggc ttcctgtttc ctagttaaaa tggggcagta ctttgttagg 161820

gaagtatttt tacttcactt ggttacaaac atgtaagtct cagaacaaaa gagtttgtgc 161880

agaccatatc agacactcaa aagactttct tcactctacc cacttgagta agagacaatt 161940

tatattctgt tcaccttatg taccctcacc aaaaatattc aatagggtaa taatgtgtat 162000

a 162001

<210> 11
<211> 20001
<212> DNA
<213> 智人

[0243]

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(993)
<223> n为a、c、g或t

<220>
<221> misc_feature
<222> (2653)..(2743)
<223> n为a、c、g或t

<220>
<221> misc_feature
<222> (5539)..(5563)
<223> n为a、c、g或t

<400> 11
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 360

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 420

[0244]

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 480

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 540

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 600

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 960

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnntacttgg ccctcctaat tgggtgttct 1020

cagtgaaaac gaggacactg ctaatatgct ttagaaaata gccctcacat tctccctgtt 1080

cccaatcccc cacttactct aagctcccca ggtagcaata attcagaagt caaattgctc 1140

agcactccta tggttcaagt gattcttgtg tctcagcctc ccaagtagct gggactacag 1200

gagcccacca ccacgcccag ttaatttttg tatttttag tagagatggg gtttcaccat 1260

gttgaccagg ctggtctcga actcctgacc tcaagtgatc cactggcctc ggcctccaaa 1320

agtgttggga ttacaggcgt gagccactgc gcccagcctc aaccttctag tgaaccctcc 1380

atgctctgtt atcttttatt cctcttggat ttttgttgtt tcttttcttt ttcttcttct 1440

ttttcttttc ttttttttt tttgagatgg agtttcattc ttgttgccca ggctggagtg 1500

caatggcaca accttggctc actgcaacct tcgcctcctg ggttcaagca atttgcctgc 1560

ctcagcctcc caagtagctg ggattacagg catgtgctac catgcctggc gaattttgta 1620

tttttagtag agacagggtt tctccgtgtt ggtcgggctg atctcaaact cccgacctca 1680

ggtgatcagc ccgccttggc ctcccaaagt gctgagatta caggcatgag ccaccacacc 1740

cagccttttt gttgtttctt ctgagagatt tcttcaactc aattttccaa cccttctatt 1800

aaatttttta aattccagat attctatttg cagccggcaa ggactcttcc tgcgctctgc 1860

ttgttttcca aagcattccg ttctagtttt tatgggagca tcatcctttc atgtctctaa 1920

ggataatcag agtggttaaa atgttcttga agttttcttc tgttccctgc agtagctctg 1980

tttcctccag tttcctcttt cccaagtgat tggtctgtct catataccta gaggtcttgc 2040

tttgcattca catctaaggg caaaaggcgc taggatgcag tgcggaggtc cattcgcttt 2100

[0245]

gtcgtaaggt ttgtgccttt cttagtcctg cagtggttga gtaaaacctg accatcccac 2160

accctcaaat actaagtgcc cctgggtagt gatgtggagg ggccttctta ttaatgtgag 2220

gaaatgcttg tgttataggt tgtggtgaga aacgctggtt acaaaactat atcaaagtaa 2280

aaatgtatta atgcacagta aagacacctg gaaaaaaaat gcccttaat gctcacagaa 2340

ggtctctccg aggggcagcc ccaccaccct cctgtttccc ttcctgcatt tccacgtttt 2400

tctgggccca gatgcagcct cccctcccac ccctggtccc tccgccttgg cttccggctg 2460

tcgctttcat ccctcctcct catcagcccc ttgcagaact ccagggtggg gcttctgagt 2520

ctcgctggca gtatgggctc cataagtctt gctggacacc gaaattaagt tctgcaggtg 2580

ccgtctccag aatccccagc acagatagac aaacccacat ctcaggggtg gggggtgcag 2640

acctgccccc agnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2700

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnntcccagc tgccctctgt 2760

ttatatgtct caccaatgtc aagggaaacc agaactggat agcagttgaa acacatattt 2820

tgttcgggac tattgtaata ggggaaaaaa gattttagta tagacctggg ctcaactctc 2880

aatgtggcac aggcaagtgg ggatttagat ctgaggagca gggcggggtc agtgggtgga 2940

aaattactgg cacgaaacac ctgtctggag gattctggct aaacccagga aacaggaagc 3000

ttgctgaggg caggcagggt tagcagacat cgcctggggg tggcggaggc tgagaaccct 3060

acccaggtaa aatgaagctt gctgacggca gacagggtta gcagacacgg cctggaggtg 3120

gcagaggcta aggaacctac ccaggtaaaa cgaagcttgc tgacggcaga cagggttagc 3180

agacacggcc tggaggtggc agaggctaag gaacctacca aggtaaaatg aagcttgctg 3240

aaggcagcca gggtgagcag atattgcctg ggggtggcgg aaactgagga ccctacccag 3300

gtaaaaggaa gcctgctgaa ggcaggcagg gtgagcagac attgcctgtg ggtagcagag 3360

gctgaggact ctacccaggt aacaggaatc ttgcttaagg caggcaaggt gagcagacat 3420

cgcctggggg tggcggaggc tgaggactct acccagataa caggaatctt gctgcgggca 3480

gccagggtga gcagacgtcg cctgggggtg gtggaagctg aggaccctac ccaggtaaaa 3540

ggaagcttgc tgaaggcagg caaggtaagc agacatcgcc tgggggtggc ggaggctgag 3600

gaccctgatc agatatgggg ggatggaggc ttcttgccaa actgacttag cagagttctt 3660

gctgaatctg gattttataa ggcagaatgc agatgagcct gtgagaaggt tctgaagccg 3720

gactacagtt tggtcaagca aacaatcttg tcatggattc agtcatataa ataagggtca 3780

[0246]

cccagcccag gggaggtgcc ccaccccatc tgttccctct ccctccccac actgagtccg 3840

aacctttcag gctttgcccc cttcacacac tccaaattta ttcttctact tctcttcctg 3900

caggtaccag actccggcca cccagcgctt acctgggact gctgggcctc tgccccgtgg 3960

ggacctgtcc tccaggaaac aaggccagac acaggagggc agggaggact cttctccagg 4020

gccggtgcgc cgtctcttca gccccatggc acttgactta ggcagagcct acagcaccct 4080

caccccagtc cctgcagcca ccaggaggtg gtccccctca tcccattagc catcaccgcc 4140

attcacagag gtctcggact gaggctggca gggggagcac catgacccaa gatcagaacc 4200

ctgttgtctg tgcctctgga gaggtggggg caggagctga gggagggttt gggtggagag 4260

gggagaagat gcagtagcag gagcagatgc tggcaggtag agacaaactt ttatgacctt 4320

tgccttctga cctttgcctc tggccactgc tccaactaaa acagaatggc cccctctggg 4380

aacagggctt cctatgggct gggaagcatg gagcccccac agtgtggcta tgcaggggag 4440

tgaggaccag gtgggggcag gcctgtgggg gtcacagagc tgggctaagc ttcagaggga 4500

agtggccccc gggaggggga atggctgggg ttaagaccct gggttcccac gcccccaaaa 4560

cagaagtaga attagggaga aaggaccccc aagaccaagg acggcaccta tcagaggagc 4620

tctccacggg caggaggtgt cccagggtga gggtggccag gacaggtcta gggaaatgca 4680

ggtggagcag gacccagaga tggattggag atgccggagg ggaggcttcc tagcgggagc 4740

ggagacaggc actgcagaca agtgtcagcg ggaggggctc tgggtgggga agaagactgg 4800

gacttggagg aagacctctc cagggagaag ggaggagggg gaaggagaag gggaggaagt 4860

gggaggagga gagtgctcat cctggaagcc acagcctcgg agagaacttt ctagaaggaa 4920

ggcatgacca tcagtgtccc aggatgctga gaggccagga aaggtgaggc ctcaaggcgc 4980

catggggttg tggtgacccc aagatcactg ggcacagagc agggatggct gggggtggaa 5040

ggggaggggc gcgggctgag gttctagggc cccaaagcca ggtgtgatgt ggctctaggg 5100

ggagtgagga aggggagaat gtccctctga gcgtgcctct tggggaaggc aggggttctg 5160

gctggggctt ctccactccc aggaaaggag gtggtgtgga aggagcgggt gggacggagg 5220

agagagcgcc ccgcggccgc aggaccagca ggtgggggac cagggtcagc gctgctggag 5280

gggccttagc gcgacaggac tggccagaga ccggggatgt ggcacagaaa gagttaaagg 5340

gcaccccagg gaccgccctg ccggtccacc catgtcaccc atgttggccc ctactccagc 5400

ccccgtctgc tctgcagggg aaggaaccgg gagccgcggt gggggcgact gggggtgtcg 5460

[0247]

gtctttccag aaaatcaggc aggcatcagg aaagaagggg cgagaacccg gggacgcgag 5520

aggaaggggg cgagggggnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnncgcgtcc cagggcgtcc 5580

cctcccggga ctgggaccca ccgcgaccac cacctgctgg gccagggtcc gcgggctcag 5640

gggtctgcag gattagggtc tgcggaacca ggacccgtgg gacaaaggtc tgtggggcgc 5700

gggtccgcgg ggtggaattc agcgcgccga gtctgcgtat ggccggggta cgaggcgctc 5760

cctgcgcagg gtgggcagga ccgaagctcg ccgggagctg cgcggagggc gggcggggac 5820

cctccggtgc cgctcccacc ccgcggggcc gcccccgagc ccgccctccg ccgccgccct 5880

cgccctcgtc gccgccggaa agtttgcacc gaccccgatc tggcagcgcc gcgaagacga 5940

gcggtcaccg gcgcccgacc cgagcgcgcc cagaggacgg cggggagcca agccgacccc 6000

cgagcagcgc cgcgcggtga gcacctgggc cgcggacccg aggggacgtt ggggagtcga 6060

cccggtgggg acagagaccg cggggcgggc gcggcggggc cgggggcgcg gggagcgggg 6120

agccggccgg gcggtctccg gggtccgggc tggtgcgctc ctcagtcccg tcagacaccc 6180

ccgttcccaa ccccggctcg gacaccaccc ggtcctgcac cgtcgggcag gtccaggggt 6240

ctcagcccct cccccgttct ctggtcctgg ggggcgcggc tgggggcggg ggtgtcgctg 6300

gccgcctggc gccctgcggc ggccacactg cagcggccac actccccact cagggccccg 6360

ggccccgccg ccctggggag cgcacaaagc gccgcggacg cgtccccgag gcgcggggtc 6420

tcaccagcgc tgtctccccc cggtgggctc ctgccccgag gactgcccgg tggcaccggc 6480

gcggcccagg atggggtgag gggtgtctgc gccccgcctg gccgctcctc ttccgcggcc 6540

cacactggcg actttgaccc cggcaagcgg gtcactgccc tgcccggctc cggccccccc 6600

ggcgccccac cacccggccg actcggccac cgggcttatg ctccgactct gaaccgactg 6660

accccggccc cctcggcgcc cgcatcctcc aaggaccggc cagggctgct ctctgccctt 6720

ggtattgggg acatcagggt tggggggtct gggtgcaccc acgcctgccc cgcccccacg 6780

gggtgagggc gcagggatag ggctttgtca acagcctgtg gcccctgatc ccgccccggt 6840

gccctgacct tccactacct tctctggttt cacaaaaaca tcccggctcc catcccggag 6900

ctcctcaaag cgtctgagag gccccttgcg gacgccctgg gagccccgct gccttcctgg 6960

accagtggcc gctccaccca tcctgggggc ccagctccag gtctgcgggt ccctcagccg 7020

cccccagtgg gaatcggtgg agcctgacgc agccaggagc gcccaagagt cacgtgttct 7080

gccagggagg acatgggaca ggacacgggg tgccagccct gcaaagcggc cggggcagtg 7140

[0248]

gagctcaggt ggccctaagc cctggtggtg gctggtgtgg cccggcaggc agctgtggga 7200

gggaggaagg gggtggcatg cggtgggggt ctagagaagg cgggcagggc acctcgggag 7260

ccccccccatt gggcacctcg ggaacccccc acattgggca cctcgggaac cctcccattg 7320

ggcacctcgg gaacccccca cattgggcac ctcgggaacc cccgcattgg gcacctcggg 7380

aaccctccca ttgggcacct cgggaacccc cctattgggc acctcgggaa cccccacatt 7440

gggcacctcg ggaacccccc ctattgggca ccttgggaac ccctccccta attctcagct 7500

gactccaagg cctgagaagg agcttggtca cctggactgt gaaggtggag ggtggggtcc 7560

ctggtgggtc gtcccaccta ccagctgtgt cgccggaagg gtaatacgga gcactgtggc 7620

cccggggagc cccgagtggc agctccacag ctgggagttt ctgtccactc cttcagtcaa 7680

caaacattga tcctgggctg accggggccc gggggtgtca gtgtctcctc tcgggggaga 7740

gggctgggtg agatcaacag aggagcctcc cttcttccct tcaggctggt gtcaccttca 7800

gtgatggggc agggtcccca cttgggaagt taaatcgtcg tccccgtccc aggaccacag 7860

cagcctcagc cctgctctcc aggccaggct ctctcatggg tgctcagctg gaaattggtc 7920

ccccccggc tccacccacc cctgttgggg tgaggagctg gagtctccct acccatatgg 7980

gacccaccac ccgcagggaa cggaggacgc tcacacttct gcacctcctg cctcactatc 8040

agagacccag tggagaattg cctcccacct cacctcttgt attcagaggc cctgacccct 8100

agggatccgg gactaggggt gccctatggg gagcccacct gtggcctgtg gatgctgagc 8160

tgtcgggggga atcctccagg atccccagcc ccaccttccc aaccttctgt tgaggctgag 8220

gggacacaga gccccactcc tgggtcctga ctgtttcaaa gaaaggcctg ggggactggg 8280

cagccaaccc ctccctcggc tcgctggggt ctccagactg gctgcccggc tggaaggtgg 8340

ggccctggca cgcgaggacc tcatgtgtgg aggcactggc ttgggggggtg ctcccagtgg 8400

ctctagagtc aacatgacag gcatcgaatg gctcctgttt ctctggcaga gttggggcag 8460

agccaggctt ggccacgctg ggctctaagg ggctgtcatt ttgcccaggg agctcctggc 8520

tgggtggtcc tccccccagg gtgagcacgc gtccccccca cccccacttc gaggcgccca 8580

ggcagggaac agctcattgg ccagtgtcct tcctccttgt cccccgcctg catctccacc 8640

atccaccctg ctccagctgc cccttgtccc tctccccgtc ccctgcccag agccccaggt 8700

ctcccctgca cccctgagcc tgcccaccta gcagtgcccc tcgtccaggg cccctctggg 8760

ttgggggtgc acacagtggg gagaggcggc tcctgctgct cctcacccag cccggctcag 8820

[0249]

tggccggagc cgcccaggac agtggcagta gatggggctg tttgatcagg atcagggaag 8880

ataaggcccc ttgcgtgacc ccagagctgg ggacgccaaa actgcccctc ctcccccacc 8940

cgcctgccgc tgtctccgcc agggagaggc ccctactctg tgggtccttc gccccagcac 9000

caagcctgca tggctgctca cctggctcag gaactgggga tcagcgacac acgggtcctg 9060

cctcccatcg gcccctacat gagcccaggg tccaagggct gcggttggga gctctttagc 9120

agtctgtgac gcaggtgcct gtccctgtca ttcagctgtc acactgcttg gggcatctca 9180

ggccccgtta gcggggcagc cctgggtgga gctggcccca cgcgggctca cccagccgct 9240

acctggagga ggctaaaatc caggctgtcc cgtggcagcc agcagtccag gcctgcccgg 9300

aaaccctctg ctccagctgc agccttcgcc catctccttg cccctctccc cggcttcccc 9360

ctggcactgc cttccagctg gctggccctc catctgccca gccatccatc cacacctctt 9420

attccatttg agggtgcccc aaagaagagc ccgtaacagc ccgggggctc atagccagcc 9480

actcgcggga ccccgcacat gcacgtggac ccacaggaag accctccctg cttctcccac 9540

agaattcagt tggtgcagaa actgggctct gtagcaacga aaggccgatt tgtgtagctg 9600

ttgccacccc gaactcccag ctcagatgct ggctgtggca tggggaccag gggctgtgac 9660

tcccacagcc ctggcaggca ccacgggggа tgtcctcccc accctgtgcc cccaccctag 9720

gccagctcct cctccaagtc gacgcccgca gtgctaacct caaaggactg tgcagccagc 9780

ctgtggcgtc ccatgggatc caggaagccc aaccgagcct tgcacggcac ccacgaggca 9840

cctaggcacc ccggtgctgg gcaggggggca cacatgtgac acagacccct gagtgtgggc 9900

cccacacact tggcctggca cagctgcaag ccagcccagc cactttgctc gctgtggcac 9960

tggggccaag tgatggaagg tccaggcacc gccaccctca cgcttggcac attggctcag 10020

gtcagcctgg caagccagct ttcccagggg ctaagaatag gtgaggagga tggtgaggaa 10080

gcagccgggg gctgtcaact gagggaggag gtcaccatct ggggaggctg gtcccccacc 10140

caagagcatt gggtcaccct gcaggaaggt ggctgccacc agcaatgaga cgaggggctc 10200

tgcgaccctc agagctgcca gccagccagc cctgggtggc aagagtgact cctcctgggg 10260

tctcctccct cctatcgccc tctttttttt ttttttttтt tttgagacgg agtctcgctc 10320

tgtcacccag gctggactgc aatggcgcaa tctccgctca ctgcaagctc tgcctcccgg 10380

gttcacatca ttctcctgcc tcaagctccc gagtagctgg gactacaggc gcctgccacc 10440

acgcctggct aatttttttgt atttttagta gacatggggt ttcactgtgt tagccaggat 10500

[0250]

ggtctcaatc tccagacctc gtgatccacc cccctcggcc tcccaaagtg ctgggattac 10560

aggtgtgagc caccacgccc agcccccagc tccctcttta tccctaggac cctgaggctc 10620

agaggggcag cttcagggga ggacacccca ctggccagga cgccccaggc tctgctgctc 10680

tgccactcag ctgccctcgg aggagcgtac acacccacca ggactgcatt gccccagctg 10740

tgcagcccct gccagatgtg ggaggcagct agctgcccag aggcatgccc ccctgccagc 10800

cacagcgacc cctgctgctg ttgctgctgc tgctggcctg ccaggtgagg actcacagca 10860

ccctcagcac ccaggggccc tcctgtgagg actgcacact gatggctctc tgtctgcctg 10920

cctgcctgcc tgcctgtctg cctgcctgtc tgtctgtctg cccgtctgcc tgcccatctg 10980

cctgtctgtc tgcctgtccg tctgtctgtc catctgtcca tctgcctatc catctgcctg 11040

cctgtctgcc tgtccgtctg cctgtctgtc tgcctgtcca tctgtccatc tgcctatcca 11100

tctgcctgcc tgtctgtcgg cctgcctgcc tgcctgtctg tctgctgcct gtctgtccgt 11160

ctgcctgtct gcctgtccgt ctgcctgcct gtccgtctgc ctgtccgtct gcctgcctgc 11220

ctgtctgtct gcctgcctgt ctgcctgcct gtccgtctgc ctgtccgtct gcctgcctgt 11280

ctgcctgcct gtctgcctgt ctgcccgtct gcctgtctgt ctgcctgtcc gtctgcctgt 11340

ctgtccgtct gtccatctgc ctatccatct gcctgcctat ctgtctgtcc gtctgcctgc 11400

ctgtctgtct gcctgtctgc ctgtctgtct gcctgtctgt ccatctgcct atccatctac 11460

ctgcctgcct gtctgcctgt ctgtctgcct gtctgtctgc ctgcctgtct gtctgtctgt 11520

ctggttgctt gtgcatgtgt cccccagcca caggtcccct ccgctcaggt gatggacttc 11580

ctgtttgaga agtggaagct ctacggtgac cagtgtcacc acaacctgag cctgctgccc 11640

cctcccacgg gtgagccccc cacccagagc ctttcagcct gtgcctggcc tcagcacttc 11700

ctgagttctc ttcatgggaa ggttcctggg tgcttatgca gcctttgagg accccgccaa 11760

ggggccctgt cattcctcag gccccccacca ccgtgggcag gtgaggtaac gaggtaactg 11820

agccacagag ctggggactt gcctcaggcc gcagagccag gaaataacag aacggtggca 11880

ttgccccaga accggctgct gctgctgccc ccaggcccag atgggtaata ccacctacag 11940

ccccgtggag ttttcagtgg gcagacagtg ccagggcgtg gaagctggga cccaggggcc 12000

tgggagggct cgggtggaga gtgtatatca tggcctggac acttggggtg cagggagagg 12060

atagggctgg aggactcacc cgggaggcag tgcctgggtt cggatgaggg aggcagccac 12120

cactgggcag agggggggcag gtgtggcagc ctccattggg cagagggagc agatgtggca 12180

[0251]

gccacaggtt tggcgatgca cctgggaagg atgaaaatgg cattggggtt cagcccccag 12240

agagggaggt gctgagagaa ggtcacggag aatgggggac cccagtgtgg gtttggggca 12300

catttgagat gggggggtctc caagggaagg tgtcctgcag agctgcaatt cagggctggg 12360

ctgggcgtgc tagcggaggc tggtccaggg gaggtggatg gtcaggtgag gaaggtggag 12420

gtcagatggg ggaggtggag gtcaagtggg ggagggagca gcccaggcca tgtcctgggc 12480

gaggtgacgg ccgagctcag gcttccagag agaggagaga ggcctgctga gggagcccct 12540

tctcccaccc tgccctgccc tgctctgccc tgccctaccc taccctgcag agctggtgtg 12600

caacagaacc ttcgacaagt attcctgctg gccggacacc cccgccaata ccacggccaa 12660

catctcctgc ccctggtacc tgccttggca ccacaaaggt acccatagag gggaggaact 12720

gtgggggggg cgggcccagg gtggggctga ccccagcctc cccccacacc cccagtgcaa 12780

caccgcttcg tgttcaagag atgcgggccc gacggtcagt gggtgcgtgg accccggggg 12840

cagccttggc gtgatgcctc ccagtgccag atggatggcg aggagattga ggtccaggtc 12900

agtgggcggc aggcaggcgc ggtggggctg gatgggaacg ggcatggggg cccctgcctg 12960

gccctcacag gccactgtaa ctcgcagaag gaggtggcca agatgtacag cagcttccag 13020

gtgatgtaca cagtgggcta cagcctgtcc ctgggggccc tgctcctcgc cttggccatc 13080

ctgggggccc tcaggtagga ttccgccagc gcccggggcg gccgcagagg acagggagga 13140

ggacgggcgc tgactggctg tgcccacagc aagctgcact gcacccgcaa tgccatccac 13200

gcgaatctgt ttgcgtcctt cgtgctgaaa gccagctccg tgctggtcat tgatgggctg 13260

ctcaggaccc gctacagcca gaaaattggc gacgacctca gtgtcagcac ctggctcagt 13320

gatggagtga gccccccctcg gcggccccag gcaggtgggt gggtgggcag ccaggcaggt 13380

ggccacgtag ccgcgctcac actgcacctg taccaggcgg tggctggctg ccgtgtggcc 13440

gcggtgttca tgcaatatgg catcgtggcc aactactgct ggctgctggt ggagggcctg 13500

tacctgcaca acctgctggg cctggccacc ctccccgaga ggagcttctt cagcctctac 13560

ctgggcatcg gctggggtga gtgggctggc atgagagggg gttaaggcag gctgaccaag 13620

cctttgggac cacagctgct gccccccaca ggtgccccca tgctgttcgt cgtcccctgg 13680

gcagtggtca agtgtctgtt cgagaacgtc cagtgagtat gagcggctgg acagcctggg 13740

gagggaccgg ggggctgggg tgcggcgctc tggcctgagg cagggagggg ccggggatga 13800

gcctggtgcc tggggagggg gtcatttgtg accttctccc ttccttttct gagacccgaa 13860

[0252]

ttagatcctg gcaaaatcgg gacgggggtg ctgaggggcg gaggggctgg gggctgtgcc 13920

ccagtatgtg agtggcctgg cctcgcaggt gctggaccag caatgacaac atgggcttct 13980

ggtggatcct gcggttcccc gtcttcctgg ccatcctggt gaggaaatga agagccagga 14040

gcgcacccca ggcccctcct cccttggcgt cctgaggctg ccccaggaga cagcagcatc 14100

ctgtctgaga gcgctgggag ggagccggca cccagacagg acaccaggac actggccagc 14160

accctggaca ctgagccagg ctgttcctcc ctggctgtgt gcccaccagc cccagggcta 14220

tgtggcccag ggcctatctt gctgccaggc ccacctgcag gagggtcagg tggggccttc 14280

caagggcaca gagctgttcc ctggggctcg ggatgcccct gactcgcacc cttctcacac 14340

agatcaactt cttcatcttc gtccgcatcg ttcagctgct cgtggccaag ctgcgggcac 14400

ggcagatgca ccacacagac tacaagttcc ggtgggtgcc gcggcagctg gcgtctcgag 14460

acctggagac cctcagggcc agagggcagc tgggggtggg gactccaagc tccacgtgga 14520

tggtgcgggc cgagggtggg ggcggtgggt gactcaggcg ctgcctctgc aggctggcca 14580

agtccacgct gaccctcatc cctctgctgg gcgtccacga agtggtcttc gccttcgtga 14640

cggacgagca cgcccagggc accctgcgct ccgccaagct cttcttcgac ctcttcctca 14700

gctccttcca ggtgcccgcc cgcccgccgg ctcccccgcc cggggcgcag tgtgccaccc 14760

ctgaccaccc tgtctctcca gggcctgctg gtggctgtcc tctactgctt cctcaacaag 14820

gaggtaggtg ggagtggggg catctgagac catcagcact ggccgtcggg gtcaggggca 14880

gagagaggca cagggatgcc agccccaccc ctgcccgggg gttggaacac gtggggccca 14940

agcctttccc tccccctgct cttattgggt gcagttgcca tggcgctggg tgtcaggccc 15000

ccaggacagg ttggcctcag ccccatcgct acggtgtcca ccgtgggggt ccccaggtgt 15060

ctgcagactg ctttccgtgg cgatgctggg tggcatagct gtgcccagca gggagcttgt 15120

gtcgctctgc acccctcaga gcggagactg ggcatctccg atgaggccca cagcaggtcc 15180

cggtggggtg gagaggacag gcaggcccta ggactggcct gccccgtccc cctccccagg 15240

tgcagtcgga gctgcggcgg cgttggcacc gctggcgcct gggcaaagtg ctatgggagg 15300

agcggaacac cagcaaccac agggcctcat cttcgcccgg ccacggccct cccagcaagg 15360

agctgcagtt tgggaggggt ggtggcagcc aggattcatc tgcggagacc cccttggctg 15420

gtggcctccc tagattggct gagagcccct tctgaaccct gctgggaccc cagctagggc 15480

tggactctgg cacccagagg gcgtcgctgg acaacccaga actggacgcc cagctgaggc 15540

[0253]

tgggggcggg ggagccaaca gcagccccca cctacccccc acccccagtg tggctgtctg 15600

cgagattggg cctcctctcc ctgcacctgc cttgtccctg gtgcagaggt gagcagagga 15660

gtccagggcg ggagtggggg ctgtgccgtg aactgcgtgc cagtgtcccc acgtatgtcg 15720

gcacgtccca tgtgcatgga aatgtcctcc aacaataaag agctcaagtg gtcaccgtgc 15780

atgtcctgga aagcagggct ggaaatgctg gggccgaagc agtgggggat ggaacagcgg 15840

tgggtggtca gcgccagtgc gggctgttga agggtccccc tgctgtccca gttcactcag 15900

agttggcact ggaaccccgg aggatcccga aggcagccag cctgtgccca tctgagcagg 15960

tcctggccac cttcccatcc tggttctggc gggcagtccc cctggacgct ttggccacca 16020

gagggtcacc attcaccagc agagacgtga ggggcacagt ggctaaggcg gcatgaggca 16080

tcacagtccc ctgaccgacc ccatcagcac tggattcacc cgagggcgtc ttctccctgg 16140

aggccgtgag gacactggca cctggctcat cggcccgccc ttcctctgag cctcctggcc 16200

tccgtttcat ctcagctcca gccccctcgg gcaatttaca ggccacgtag cagattgaag 16260

cgggaagaaa tgggcctgaa cattgccgcg ggtccaggcg acggaggagg gcaggttgcc 16320

caacttctgc acaggacccg gggtgcgcca cacacacgcc agtcctcgtg ccacacagag 16380

aggtccggcc tacgccagtc ctcgtgccac acagagaggt ccggcctacg ccagtcctcg 16440

tgccacacag agaggtccgg cctacgccag tcctcgtgcc acacagagag gtccggccta 16500

cgccagtcct cgtgccacac agagaggtcc ggcctacgcc agtcctcgtg ccacacagag 16560

aggtccggcc tacgccagtc ctcttgccac ctcgtggtgg gtgggcgccc tgcttgccag 16620

ccagggagca ccaggaaaga gctgcctcct gcgtgctgga cacaggaggt gcttcagggt 16680

ggggtctccc attgtgtggg gcccaacctg agtctaaggg cccagggacc acacagcggg 16740

ggtggagaca aattcagggt agaagctgtg aggggcctgt ggtcagcccc ccgggggtc 16800

cctgcagcag gcactgtgag acctactgag gtgtgtgcat gggctgggga aggagccagt 16860

caggtgcccc tgctctgagg agctgctggg aagtgctgct gggccctggg ggaaggggtg 16920

ctcacagccc ctgcctgggc cacgtgggct ggagccgctc aggcagagcc ggactaattg 16980

gggcaaatga ggggacagga ggcctctgag gaaaggtaaa tagaattact cacccgccag 17040

gcactggggc cctcctgggg gggccctcac cctgccaccc accacagggc ctgcatgcag 17100

cagggaggga agtgagctga ttaggcaagg ctggaccctt ctggggccct ggggttgctg 17160

tgattgggac ggcaaggcca ggagacggtc ccctgagctg cacctgctgg aggcctgtga 17220

[0254]

tctcagacct taaggcttca ggccagctct acgcccctcc ggcctcaggt cctggctctc 17280

ctctgagccc tggatgcccg ggtgcctgtg tgggcacgag gctgctccga gtcagcacac 17340

ggaggtggac attctccttc atgccagctg agctcagggc tggtgactgc cctggggaaa 17400

ctgcccctca cctgggacct cctgacagcc ctccccattc ccgagtccct ctgcccttgt 17460

cctctttcac ctctgtcccg ccctcatccc taagggaact ggagcaggct ggtggagttg 17520

ggtggagttg gggactggca gggggtggac tcacccaggc aataaacact ggccctaacc 17580

aggcagtcct gcaggcaggt aggtggaggg actgtttttt ttctttttg gagatagagt 17640

ctcactctgt tgcccaagtt ggagtgcagt ggcatgatct tggctcactg caaactccac 17700

ctcccaggtt catgtgattc tctgcctcag cctcccgagt agctgggatt ataggcgtgt 17760

gccacgacac ctggctaatt ttttttttt ttttttgag acggagtttc actctcgttg 17820

cccaggctgg agctcaatgg cgcgatctca gctcaccgca acctccgcct cccaggttca 17880

agcgattctc ctgccttagc ctccctagta gctgggatta caggcaggta tgtgatgccc 17940

ggcatcccaa aggggtatct gcaagagttg ggtgctgtgt gtgcatggct gggaggaaga 18000

tgactttgat accctggaat ctggtgtctg tggacacaaa aatactacta aaatgagagt 18060

ggagaccagg aaaaaggaag acatgaacta catgaaggac caaatctagg agagtcagaa 18120

gtgcgtcaca ggaatagggg accttgagcc agacagaagg ctcagcagag acaccctcaa 18180

ggggatgaaa gggattgagt gcactaatat ttagaggaga gagttcagga cttgattagt 18240

gactagtaca tagaaaacta aacaaatgag gctgggtgca gtggctcatg cctgtaatcc 18300

cagcactttg gggggccaag gcgggcgaat cacctgaggt caggagttcg agaccagcct 18360

ggccaacatg gtgaaacctc gtctctactg aaaatacaaa aattagccgg gcgtggtggc 18420

gggcgcctgt agtcccagct acttgggagc ctgaggcagg agaatcgctt gaacctggga 18480

ggcggaggct gctgtgagcc aagatggtgc cattgcactc caccctgggt gacagagcaa 18540

gactccgtct caaaaaaaaa aaaaaagaaa gaaaaaacca agcaaatgaa aaaagaaggc 18600

aattaataat tccaaagaaa agaaaaattt gggcagaaaa gaacaaaaca agcagaattt 18660

accatgactc agttctgaat acaaacacag acatcataat gtaaacacca acactgatgc 18720

aaccagaatc atgggagaaa aaagatctag ggagggtggt ggacgggaat atcacgtatg 18780

tactgggggt aggggagaga acaaaatggg aaaaatcaag aataattcac gttagaaata 18840

aaaatacaga gcaaaattta aaaatgcaaa gaatgaggtg aagagttcaa agtggtcacc 18900

tcggggccgg gcgcggtggc tcacgcctgt gatcccagca ctctgggagg ctgaggcggg 18960

cggatcacaa ggccaggagt ttgagaccat cctggctaac aaggagaaac cccatctcta 19020

ctaaaaatta gccaggcgtg gtggtgggcg cctgtagtcc cagctactcg ggaggctgag 19080

gcaggagaat ggcgtgaacc caggaggcgc agcttgcagt gagccgagat cgcgccactg 19140

cactccagct tgggcaacag agtgagactc cgcctcaaac aaaacaaaac aaaacaaaaa 19200

aacaaagtgg tcatctctag gcaaggtggg tgggagatgg ctagggctgc aggtccacta 19260

cgtgagctgg ctcagcctat ccccagacac cctgcactca ctcagcccgg ggtcctcccc 19320

ctgcactcac tcagccccgg gtcctcccct gcactcactc agccccgggt cctccccctg 19380

cactcactca gccccgggtc ctcccctgcc tgctctttct ctgaccctgc cctccactgt 19440

tccttttttct tctttctctc cctgttgtgt ccaggaacca ggcaccaccc tcatttcttc 19500

ttgatcaatc tttaaaaacc agcagtgctc agctaactct tcatctatct cccccgacct 19560

ggggctctgc tgaatccacg ctttagaccc agctatcagc tcggcatgta cagctggatg 19620

tccacaccga gctgctcacc ctgtccccag cttcttcctc ccactgtcca ctgcagaagc 19680

[0255] ctcctaacag gacccctgct gctaccccgg accctgcaac ccattcccac acagcagcca 19740

gatgctttga cacccgaagt ctcctatgaa tccgatgagg cctctgcacc acacctcatt 19800

ttacagaagt acaggggaaa caggggtctg ttgacaccac agagatgcag ctggccaaag 19860

gcagaatgtg gggtacacga ctgtcaaacg ccaggggtcc ttacacgaat ggtggaaaaa 19920

gaggggcatg ttacggatgg aggctcggga cacatgggcg ccgccttccc atgctgccag 19980

caacccacca ggaacctatt a 20001

〈210〉 12
〈211〉 3182
〈212〉 DNA
〈213〉 乙型肝炎病毒

〈400〉 12
aattccacaa cctttcacca aactctgcaa gatcccagag tgagaggcct gtatttccct 60

gctggtggct ccagttcagg agcagtaaac cctgttccga ctactgcctc tcccttatcg 120

tcaatcttct cgaggattgg ggaccctgcg ctgaacatgg agaacatcac atcaggattc 180

ctaggacccc ttctcgtgtt acaggcgggg tttttcttgt tgacaagaat cctcacaata 240

ccgcagagtc tagactcgtg gtggacttct ctcaattttc tagggggaac taccgtgtgt 300

[0256]

cttggccaaa attcgcagtc cccaacctcc aatcactcac caacctcctg tcctccaact 360

tgtcctggtt atcgctggat gtgtctgcgg cgttttatca tcttcctctt catcctgctg 420

ctatgcctca tcttcttgtt ggttcttctg gactatcaag gtatgttgcc cgtttgtcct 480

ctaattccag gatcctcaac caccagcacg ggaccatgcc gaacctgcat gactactgct 540

caaggaacct ctatgtatcc ctcctgttgc tgtaccaaac cttcggacgg aaattgcacc 600

tgtattccca tcccatcatc ctgggctttc ggaaaattcc tatgggagtg ggcctcagcc 660

cgtttctcct ggctcagttt actagtgcca tttgttcagt ggttcgtagg gctttccccc 720

actgtttggc tttcagttat atggatgatg tggtattggg ggccaagtct gtacagcatc 780

ttgagtccct ttttaccgct gttaccaatt ttcttttgtc tttgggtata catttaaacc 840

ctaacaaaac aaagagatgg ggttactctc tgaattttat gggttatgtc attggaagtt 900

atgggtcctt gccacaagaa cacatcatac aaaaaatcaa agaatgtttt agaaaacttc 960

ctattaacag gcctattgat tggaaagtat gtcaacgaat tgtgggtctt ttgggttttg 1020

ctgccccatt tacacaatgt ggttatcctg cgttaatgcc cttgtatgca tgtattcaat 1080

ctaagcaggc tttcactttc tcgccaactt acaaggcctt tctgtgtaaa caatacctga 1140

acctttaccc cgttgcccgg caacggccag gtctgtgcca agtgtttgct gacgcaaccc 1200

ccactggctg gggcttggtc atgggccatc agcgcgtgcg tggaaccttt tcggctcctc 1260

tgccgatcca tactgcggaa ctcctagccg cttgttttgc tcgcagcagg tctggagcaa 1320

acattatcgg gactgataac tctgttgtcc tctcccgcaa atatacatcg tatccatggc 1380

tgctaggctg tgctgccaac tggatcctgc gcgggacgtc ctttgtttac gtcccgtcgg 1440

cgctgaatcc tgcggacgac ccttctcggg gtcgcttggg actctctcgt ccccttctcc 1500

gtctgccgtt ccgaccgacc acggggcgca cctctcttta cgcggactcc ccgtctgtgc 1560

cttctcatct gccggaccgt gtgcacttcg cttcacctct gcacgtcgca tggagaccac 1620

cgtgaacgcc caccgaatgt tgcccaaggt cttacataag aggactcttg gactctctgc 1680

aatgtcaacg accgaccttg aggcatactt caaagactgt ttgtttaaag actgggagga 1740

gttgggggag gagattagat taaaggtctt tgtactagga ggctgtaggc ataaattggt 1800

ctgcgcacca gcaccatgca acttttttcac ctctgcctaa tcatctcttg ttcatgtcct 1860

actgttcaag cctccaagct gtgccttggg tggctttggg gcatggacat cgacccttat 1920

aaagaatttg gagctactgt ggagttactc tcgtttttgc cttctgactt ctttccttca 1980

gtacgagatc ttctagatac cgcctcagct ctgtatcggg aagccttaga gtctcctgag 2040

cattgttcac ctcaccatac tgcactcagg caagcaattc tttgctgggg ggaactaatg 2100

actctagcta cctgggtggg tgttaatttg gaagatccag catctagaga cctagtagtc 2160

agttatgtca acactaatat gggcctaaag ttcaggcaac tcttgtggtt tcacatttct 2220

tgtctcactt ttggaagaga aaccgttata gagtatttgg tgtctttcgg agtgtggatt 2280

cgcactcctc cagcttatag accaccaaat gcccctatcc tatcaacact tccggaaact 2340

actgttgtta gacgacgagg caggtcccct agaagaagaa ctccctcgcc tcgcagacga 2400

aggtctcaat cgccgcgtcg cagaagatct caatctcggg aacctcaatg ttagtattcc 2460

ttggactcat aaggtgggga actttactgg tctttattct tctactgtac ctgtctttaa 2520

tcctcattgg aaaacaccat cttttcctaa tatacattta caccaagaca ttatcaaaaa 2580

atgtgaacag tttgtaggcc cacttacagt taatgagaaa agaagattgc aattgattat 2640

gcctgctagg ttttatccaa aggttaccaa atatttacca ttggataagg gtattaaacc 2700

ttattatcca gaacatctag ttaatcatta cttccaaact agacactatt tacacactct 2760

atggaaggcg ggtatattat ataagagaga aacaacacat agcgcctcat tttgtgggtc 2820

[0257] accatattct tgggaacaag atctacagca tggggcagaa tctttccacc agcaatcctc 2880

tgggattctt tcccgaccac cagttggatc cagccttcag agcaaacaca gcaaatccag 2940

attgggactt caatcccaac aaggacacct ggccagacgc caacaaggta ggagctggag 3000

cattcgggct gggtttcacc ccaccgcacg gaggcctttt ggggtggagc cctcaggctc 3060

agggcatact acaaactttg ccagcaaatc cgcctcctgc ctccaccaat cgccagacag 3120

gaaggcagcc taccccgctg tctccacctt tgagaaacac tcatcctcag gccatgcagt 3180

gg 3182

<210> 13
<211> 3318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 13
gtgatgcgta gttccggctg ccggttgaca tgaagaagca gcagcggcta gggcggcggt 60

agctgcaggg gtcggggatt gcagcgggcc tcggggctaa gagcgcgacg cggcctagag 120

cggcagacgg cgcagtgggc cgagaaggag gcgcagcagc cgccctggcc cgtcatggag 180

atggaaaagg agttcgagca gatcgacaag tccgggagct gggcggccat ttaccaggat 240

[0258]

atccgacatg aagccagtga cttcccatgt agagtggcca agcttcctaa gaacaaaaac 300

cgaaataggt acagagacgt cagtcccttt gaccatagtc ggattaaact acatcaagaa 360

gataatgact atatcaacgc tagtttgata aaaatggaag aagcccaaag gagttacatt 420

cttacccagg gccctttgcc taacacatgc ggtcactttt gggagatggt gtgggagcag 480

aaaagcaggg gtgtcgtcat gctcaacaga gtgatggaga aaggttcgtt aaaatgcgca 540

caatactggc cacaaaaaga agaaaaagag atgatctttg aagacacaaa tttgaaatta 600

acattgatct ctgaagatat caagtcatat tatacagtgc gacagctaga attggaaaac 660

cttacaaccc aagaaactcg agagatctta catttccact ataccacatg gcctgacttt 720

ggagtccctg aatcaccagc ctcattcttg aactttcttt tcaaagtccg agagtcaggg 780

tcactcagcc cggagcacgg gcccgttgtg gtgcactgca gtgcaggcat cggcaggtct 840

ggaaccttct gtctggctga tacctgcctc ttgctgatgg acaagaggaa agacccttct 900

tccgttgata tcaagaaagt gctgttagaa atgaggaagt ttcggatggg gctgatccag 960

acagccgacc agctgcgctt ctcctacctg gctgtgatcg aaggtgccaa attcatcatg 1020

ggggactctt ccgtgcagga tcagtggaag gagctttccc acgaggacct ggagccccca 1080

cccgagcata tccccccacc tccccggcca cccaaacgaa tcctggagcc acacaatggg 1140

aaatgcaggg agttcttccc aaatcaccag tgggtgaagg aagagaccca ggaggataaa 1200

gactgcccca tcaaggaaga aaaaggaagc cccttaaatg ccgcacccta cggcatcgaa 1260

agcatgagtc aagacactga agttagaagt cgggtcgtgg ggggaagtct tcgaggtgcc 1320

caggctgcct ccccagccaa aggggagccg tcactgcccg agaaggacga ggaccatgca 1380

ctgagttact ggaagcccct cctggtcaac atgtgcgtgg ctacggtcct cacggccggc 1440

gcttacctct gctacaggtt cctgttcaac agcaacacat agcctgaccc tcctccactc 1500

cacctccacc cactgtccgc ctctgcccgc agagcccacg cccgactagc aggcatgccg 1560

cggtaggtaa gggccgccgg accgcgtaga gagccgggcc ccggacggac gttggttctg 1620

cactaaaacc catcttcccc ggatgtgtgt ctcacccctc atccttttac tttttgcccc 1680

ttccactttg agtaccaaat ccacaagcca ttttttgagg agagtgaaag agagtaccat 1740

gctggcggcg cagagggaag gggcctacac ccgtcttggg gctcgcccca cccagggctc 1800

cctcctggag catcccaggc gggcggcacg ccaacagccc ccccccttgaa tctgcaggga 1860

gcaactctcc actccatatt tatttaaaca atttttttccc caaaggcatc catagtgcac 1920

[0259]

tagcattttc ttgaaccaat aatgtattaa aatttttga tgtcagcctt gcatcaaggg 1980

ctttatcaaa aagtacaata ataaatcctc aggtagtact gggaatggaa ggctttgcca 2040

tgggcctgct gcgtcagacc agtactggga aggaggacgg ttgtaagcag ttgttattta 2100

gtgatattgt gggtaacgtg agaagataga acaatgctat aatatataat gaacacgtgg 2160

gtatttaata agaaacatga tgtgagatta ctttgtcccg cttattctcc tccctgttat 2220

ctgctagatc tagttctcaa tcactgctcc cccgtgtgta ttagaatgca tgtaaggtct 2280

tcttgtgtcc tgatgaaaaa tatgtgcttg aaatgagaaa ctttgatctc tgcttactaa 2340

tgtgccccat gtccaagtcc aacctgcctg tgcatgacct gatcattaca tggctgtggt 2400

tcctaagcct gttgctgaag tcattgtcgc tcagcaatag ggtgcagttt tccaggaata 2460

ggcatttgcc taattcctgg catgacactc tagtgacttc ctggtgaggc ccagcctgtc 2520

ctggtacagc agggtcttgc tgtaactcag acattccaag ggtatgggaa gccatattca 2580

cacctcacgc tctggacatg atttagggaa gcagggacac cccccgcccc ccacctttgg 2640

gatcagcctc cgccattcca agtcaacact cttcttgagc agaccgtgat ttggaagaga 2700

ggcacctgct ggaaaccaca cttcttgaaa cagcctgggt gacggtcctt taggcagcct 2760

gccgccgtct ctgtcccggt tcaccttgcc gagagaggcg cgtctgcccc accctcaaac 2820

cctgtggggc ctgatggtgc tcacgactct tcctgcaaag ggaactgaag acctccacat 2880

taagtggctt tttaacatga aaaacacggc agctgtagct cccgagctac tctcttgcca 2940

gcattttcac attttgcctt tctcgtggta gaagccagta cagagaaatt ctgtggtggg 3000

aacattcgag gtgtcaccct gcagagctat ggtgaggtgt ggataaggct taggtgccag 3060

gctgtaagca ttctgagctg ggcttgttgt ttttaagtcc tgtatatgta tgtagtagtt 3120

tgggtgtgta tatatagtag catttcaaaa tggacgtact ggtttaacct cctatccttg 3180

gagagcagct ggctctccac cttgttacac attatgttag agaggtagcg agctgctctg 3240

ctatatgcct taagccaata tttactcatc aggtcattat tttttacaat ggccatggaa 3300

taaaccattt ttacaaaa 3318

<210> 14
<211> 78001
<212> DNA
<213> 智人

<400> 14

[0260]

cagattccgg gtctcatccc tagaccaaag atatctgaat catttggcga tgggtccagg 60

aacctgcatt attcaacaca cttcccaggt gaccgtaaat gtcaaaagac aaaattacaa 120

caaacttaaa catcttaatt ggcttcattc atgattctag aatcgggcaa gacttcattc 180

ctcaaaatag cacaagtgtc ccaatgagct gagcagagga ggttggtttt atagacagaa 240

aagggctgaa aaaagcagaa acaaagaaca aaaagcagat tggtcatttc aaagttactt 300

tccttgtaag gcaggaacag ggaaacagaa caagagagaa ataactgatt ggtcgcatcg 360

ggttacttca ggttactttt tgttgtaagg attaaagcaa agggaacttc attatgttga 420

ttaaaacggt ctgcttggga aatcagggtg tgtatctctc ttctgatttt gtgaaaggtt 480

atcagtctga tgatgtagaa ctttagcatg agtgactcca ttttgatttt tagtctagtc 540

tgttgagacc ctaatgccag aacttttttt gtttgtttgt ttcgctcttg ttgcccaggc 600

tggagtgcag tggagctatc ttggctcact gcaacctctg cctccagggt tcaagcgatt 660

ctcctgcctc agcctcccaa gtagctggga ttacaggcat gcgccaccac gcccggctaa 720

ttttttttttt ttttttttttt tttagcagaa accgagtttc accatgttgg tcaggctggt 780

ctcggactct tgacctcagg tgatccacct gcgtcggtct cccaaagtgc tgggattaca 840

ggtgtgagcc accacaccca gccctttttt ttcaagacag ggtctctctc tgccacccaa 900

ggtggagtgc agtggcgcca aaacagctca ctgcagcttc cacctcctgg gctcaggtga 960

tcttcctgcc tcagcctccc cagcagctgg gccccaccac accggctaat tttttaactt 1020

ttagtagtga cgaggtctga ttctgttacc caggctggtc tggaactcct ggcctcaaga 1080

catccgcctg cctctgcctc ccaaagtgct gggattacag atgtaagcca ccgcgcctgg 1140

gctcctatga tttttattta acataatgca ccatggaatt tgtgctctgc ttagttcagt 1200

ctgagcagga gttccttgat acttcgggaa acactgaaaa tcattccatc cccatccatt 1260

cattcctgca gcacccaagt ggaaattctg cgtttcagac agggacacta cccttagaga 1320

gcagtgggct tccccagcag cgtagtgaaa catgatactc ctgagtttca tgaaaaaagg 1380

gcagacatct ggccagagct gggaggcagg aaatagagca cggtgccctc ctcccatact 1440

ccagcttgga ttactgaggc tggggcccag gccctgcagg aaaggaggtg catgactact 1500

ttaaggccac tcactctgtg actcaacggg ccgggtcggg gctggaactc aatgccctcc 1560

cgggcctgga gagcccacgc gccgtgggcg gggctcccgg ggtcgcctag gcaacaggcg 1620

cgcgccgcgc ccgagcccag agccccaaag cggaggaggg aacgcgcgct attagatatc 1680

[0261]

tcgcggtgct ggggccactt cccctagcac cgccccggc tcctccccgc ggaagtgctt 1740

gtcgaaattc tcgatcgctg attggtcctt ctgcttcagg ggcggagccc ctggcaggcg 1800

tgatgcgtag ttccggctgc cggttgacat gaagaagcag cagcggctag ggcggcggta 1860

gctgcagggg tcggggattg cagcgggcct cggggctaag agcgcgacgc ggcctagagc 1920

ggcagacggc gcagtgggcc gagaaggagg cgcagcagcc gccctggccc gtcatggaga 1980

tggaaaagga gttcgagcag atcgacaagt ccgggagctg ggcggccatt taccaggtgc 2040

gggagcgccc cggagcgtgg cgggcccttc gcttaggccg cttgaacatc ccctcagacc 2100

tccaggcccc agactccctc tgggtcttgc cctctgcctc gctcctactg cttgaggatt 2160

cgatgggaca gcgacgcact gcgtcccccc acccctttgtc cccggggcgg gcgtgtttct 2220

cgccgcagcg tcggagcccc cttcgatccc ccacctccct tctgttctcc agctcgggtg 2280

atctctcaag ccgggggacc gccggtctgt gctctcaacg cgaatccctc gcaccccgac 2340

cccgcccccc gcctgtccac tctttgtccc ctggggtgat ttagcacccc cactatttcc 2400

ttttctggag tggaccacct cagactctct tcctttgtct ccctgggggа aaaggttact 2460

ccccccgtcc ctccttcaca tttcctttcc cctagtctca gtgtgcgtcg agtcccagag 2520

atgacagtcc cctttccccc ttctgttcat tcatttattg gataggagtt ggcaagctta 2580

ttctgtgcta ggcaccgctt aggcattgga ggtggtgttt gctaatcagg acaggcaaga 2640

tcctagcctt agtggggcct agagtcgaat agggcaatca aacacaaaag caaataattt 2700

cagatagtga caggtgctgt gaagagaacg acttcctaac ggggtacagg gtgactgcat 2760

agaaggccgg ctgtcttaga gaaggggatc agggaaggcc tgtcaaagga ggagacattt 2820

gctttgtgag ctgaaccaag aggagcagaa agccgtgaga atatggggct aaagaacctt 2880

ctagccagga ggcctgcggt acccactcca ttggggccat gatattattc tttcaggcag 2940

ggactcagga aggttaacgt tttaaccctc tctaaaatag catctttcct caatgagcag 3000

cttagtcttt ggtcgtggca gagatgacct tgtcttagga gtcatctcct tgtgtgttaa 3060

aaagttagga aaggagggtt tctcatatat ctataaaaca agtagttaaa aacacaaaga 3120

gctcttcctt tcacaagcag ctgaataaga tacatactcc caattaaatg tcattgcggg 3180

ggttgttaag attaactaaa accacacttg cacagtatct taaataagcg atatacagaa 3240

tagagagatt ttgttacttg tgtaaaggga gacagcagat gattctgttt tcagcttata 3300

ggctcaaaag gcaaattgtg agatccatca gctgtagtat taaaatctat tttgagctcc 3360

[0262]

gcttagaaag gaaaaaaggt ttaagcagtt ctttggtatg cttgactaac aaaagccttt 3420

ttttttggca gccttgattt tcatgtggat ttacatcaag cttatttgac aggattcttt 3480

ttatttggac tgtagtgtgt atattagttt ctgctagact aatatttcta accactgtaa 3540

tctatatact aataagtatg attgatcagt atataaaatt tgtatgccat atctggtctc 3600

tgaattagct gaatgaattc cataagggac tttgagactg tgtagacaaa ttttctgcat 3660

cagtttaatg cagtagagtc taaaatgtct ttaaatgaaa attgttggtc tgaagtgttg 3720

gagttgatta tgatacaccc catcacagtg gaagcattgt ggagagaagt cttttccact 3780

gaaattgact gagttgacaa caagaaatac gtattgtaac ttagttctta gttgaatttt 3840

atttcttaca attttaagcc agagtgggtt gacctgtcac ccaagcatgg ttaaaattgt 3900

attcagcatg caactagcat ggagtgtgtc agtcttcaat tcatttcctt cattgttctt 3960

aagtttttct gccacaatta aaccccacaa gttagtcaag gtgttgagat tttcactgct 4020

tcttaatgga ttgccacatt ccctgaggta gtttcttttg gtcttagaga attgtcaggg 4080

ccagcttttc tcacctccac tgtatggata tttttctttt ctaagatctt gaaatcagaa 4140

gcttttctcc taagtgtaaa agtagctctt tgtcatacaa ctgtagcgtt ttctgaaaca 4200

gagttcagat gaccttgagt ctaaagtggc taactttcca aggtgtgtat cgctttacca 4260

aaaccattat ttttcaagga ttcaaagaat gtgtttacaa ttgatagaaa atggaagttt 4320

aaaaaaatta atactttata gcatgttgaa atgagggcag ccttatacaa agtcatactt 4380

tgagcttgcc tagcctattg tgatcagaga ataatgtaat ttttgcttac aacttggtaa 4440

gcaggtcagt tattctaact tattttctga ttagaacaaa aagatgtaaa aacttgaaaa 4500

ctattgggaa aagaacaaag agtgaagagg acttttgagt gctgaggaat gtggcagctt 4560

ggaaaacaaa ctttttaggc agagattctt tgctaggtca gtttgataaa gtgagcataa 4620

ccgtattttt aatctttaat gctaatgaat agcatagatg ctaataagca tctaggtcta 4680

taaaaagtca gctttgatag tgtatataga tggctttaaa cattgttttc tagcatttaa 4740

acactttcaa atcatccggt tgcttgattg ggcctagctg tctaagagga gagaatgagc 4800

ccagatgagg aaaagagatt gattttactg agctagaatg agaggagaga gggttgagtg 4860

aatgaaaaga atagctcatg tgctcccctc catctgtagt ttaagagggg ttgggtccgg 4920

tgttttgctt gttttctcgt ctgtaaattc tttgattctc tgacaccact cactatattt 4980

cattgtgaat gatttgattg tttcagataa aggggactgc aataatacct tgtgacatga 5040

[0263]

aggcaagatt tattcatgtt agaggcaggc tttgtaaaat gggccactct tccaattgac 5100

atttgttttt atagctgttt tcattatgaa atacaatcta atgcctgact aggttaaaac 5160

catgttgtaa caatagttca ctaaaattcc ttactgatat acagcttatg ttgttatatt 5220

ccaaaaagat gaatattaaa atttgccaat aatgtttatt taaatactat tttcttcaga 5280

ggaaaaaaaa ctattttatg caaaggagaa agatctatac actatgactc acttcactta 5340

aaaaaaaaaa gactaacgga aatgacatgg agagactggg aagttctagt catcttgagt 5400

gacccattag atctaaatgt tcttgtttag ccctggtttg agtgaactaa atttaggtgt 5460

ctgatcagta ctttggaaat ggtgtaaatg cctttgtaat tgtctggact gatattagat 5520

taactgggag cacaagtaga aatagtgaag gaaagaactt tttgctattg ttatttgaca 5580

tcactggcat atttatagga atactttggt gtttttggaa gtaagtaaac caaccagtgg 5640

ttctaaaaag tcagctgggg gataatggta atgccgctgt ttcttagctg caagttatct 5700

gccgttactt ctcctccatt ttgcatttta tcttgaatag ctcctcaaaa cctattaaaa 5760

tacctggtat tgaataatgt aattgaatgt gtactgaatt tcacagtgga aatgaataag 5820

aaatttcctg tggaggtttt ttgacttagc tactgaaata acggcctttt gttgtgtgat 5880

tctttccctt ttctctttgt taaagaaaac tgtcttgtga tcttgtagat tacagaatcc 5940

ttttggcaat ttctgttcct agcactgctt tttctttctt tctttctttt aaatagaaat 6000

ggggttttgc tgtgttgccc aggttggtct tgaactcctg gcttcaagcg atcctcccac 6060

cttggcctcc tgaagttggg attgcaggcg tgagcaggta ctttttctga ggcctgcctg 6120

agcctatata tattttgcac aatttggcat tcctccctac agtgtttatg ctgatttgtt 6180

tctggtaaca actaatactg gcaaatcggc tgggcatgtt actttatgct gcccatattc 6240

aggaaaattg gaattctagc tgggtcattg ttcccagatg atgtagtttg gcaccagcca 6300

ttccatgttc acattttgag tatccaggag ggctggggac tttggagtag ttggtgattc 6360

cctctgccac atttcactgg ttggtcacta tggcatcctt tccaccacac tagtagtcta 6420

ggttctcaga tgttgcttat gagcctgcaa tggtttctag tttcacactg cagaaatgag 6480

tgaagccggt tacccgttaa tatggtccca tcatcactag agtaattcat tgttctaaaa 6540

ccagatctga gtctctcact cctctgcaac tacttctgat tctttcataa cacttgtaaa 6600

gtccaaactc ctctttagca tggcagccag cttccagtcc ttccctccta tgtggcttcc 6660

attctagcca gacaagaaag ggcagcgttc tccaaactca tcctcgccct tcattcctct 6720

[0264]

ataccattgc tgagcacttt gttgaggatg cctctcccgt tcaatctagc ttgcatcttc 6780

cagctcgaat gtgtgcttcc ttgcaccaga gttttgttcc gtcacctgtg tgttttcata 6840

caagctggca catatctctt ctaaagccct gctgtcattg tagctgcgtc tttacaaaca 6900

ttttttttt aaatttttat aaagtcaagg tctcactata ttgcccaggc tggtctcaaa 6960

ctcctgggct caagtgatcc tcctgccttg gcctcccaga gtgctgggat tataggtatg 7020

agacactgtg cccagctgta gctgctactt tatatcccag gtctatctcc aatggagccc 7080

aagcttcctg aggccacctg ttgtatcttt ctcattcatc ttgaagtcct ctgctcctgg 7140

cacagagtag gtacctaaca agagttggga ttgaattgat ggtcagtact ttgctagcct 7200

gatggtataa agatgtacaa aacatgttcc tggctcccac tctaggggg caatgatgga 7260

aacaaataga ttagcccaca ttagtaccaa tagtagaggt cactctggga gaaggccccc 7320

accacatttt gagtcatggc ctaatgaggt aatttagtat tgcctgctgc agtggctttg 7380

gaagaaaggc tggcattctt agccagtaga agctgatacc actgatttgt ttcacagaag 7440

ctttaaatat aacaataaat ttgtgcttgg cctacggtga actttacagg caacttggag 7500

gtaatatgtt tgtctctcta agaattgttg aattcctctt ccctcatccc tcctgactgg 7560

ttctcacaag cctagcgggc ctttgcatgt ggttggttca taaaatactt tttgattttg 7620

ggatataaaa tatagttctc cataaaataa cgactgttac caagtctttg attttttttt 7680

tcaaactata aatggtaatg acattctttg gcctttgatc agaccaccct taggggcaag 7740

agagtagttt catgttttgc tttttctagt gtcccctgtg tctgggtata gttgcagtct 7800

cagctgtcat actaacagtg ctgagtgagt cccttacttt ctttgggttt tggtttctcc 7860

cttgtaaaaa tgatcctgga ctaactgatc attaagttca ggtcaagtaa taaaaatcct 7920

taatgtactc acaaatacaa tttaatgttc ctgaataatc cttgtaaaaa ctgcagcagt 7980

tactcagttt tgtaaggtgt ggttgggtac tattaggctc aaaagtttat aggagctttg 8040

tgagtatagt taacaactca aaagaatggg gtgtttttc ccgaggggca tgaaatgttt 8100

ttgataaata gagttcattt gacttggtaa tgtggaaaat gagtagccct gacacgtacg 8160

ctatgctttt gcagtttttc tctcaagtag caattgggtg gcttttcctg taaaagatag 8220

aggaactgat tcttgagaat ttacgaaagc ttcaacccta actaggtatg caaagaatag 8280

ttgcccttta tgttgtaatt ttaggaagaa acctacatct ggtctaagtt tcatttgaat 8340

aatatgatag tttacacatc tgccatattt gagaagaaag tacctaagtc tccagcattt 8400

[0265]

tagaaataat gctttacttt gtgtagaaat ggtctttaga gtttaatagc tgctgccctc 8460

tccttttca aagcagcttg acataatcat gagtatcttg ctgacagctt gtaaattttg 8520

attgtatgaa aactgaaaat aagaccattt cacatggaag attccctcct gccctgaaac 8580

agccaaagaa aactgtagcc atcaaatcta ttgatctctg ggctttggta caagtcacac 8640

tactacaaat aaaataatac caagtactta taaatgattt tcagtccttt taaagtttat 8700

ttttttaata tttttttga gatggggtct tgctgtgtcg tccaggctgg agtgcagtgg 8760

cacaatcttg gctcactgca acctccacct cctgggctca agtgatcctc ccacctcagg 8820

ctcccaagta gctgagacta caggcatgtg ccatcacgcc cagctaattt ttgtattttt 8880

ttggagtaga gatgggattt tgctgtgttg cccaggctgg tcttgaactc ctgggcttaa 8940

gccatctgtc tgcctcaggc tcccaaagtg ttgggattac aggtgtgagc cactgtgccc 9000

ggcccagccc tttttttaag agaaaaacgt atgacatcgt tcgatttact gagtgcttat 9060

ggttttacta aggcagtaag gttttatgga taccctatgg taattagata gaattagtgc 9120

tctgaagtca gctctgtaat atggactcag agtaaacatg gcaaagggac acttaaggtc 9180

tgcattttct ctgggaaata aacgtattct ttactactct gaatctagtg ctgggaaatt 9240

ctaaatcctt cttgaggatt aaccacttga agtaaagttt tgggtcccaa gtaggcttgt 9300

gtccctgtct ccttctcttt acttttcaga tgtttcttcc tagagactga ggtatatttt 9360

acttttacag atgaagaagg aagcctcggc tgtgtttgtg gcttttgtgg gtgagcaaca 9420

tcacttgcaa agataagatg agcatagcaa aactaggctt tcaaaataat ttttaaaaat 9480

ttcttagtga ttagaaaagg aaaactcttc ccttgtctct gttaagaaac gtttttcgac 9540

ttttttcctt tcttaatgga tcttttattg gcacttctct tccttttgca gaatcttact 9600

taaaagtcac tacgttacat tacagcaaac agcttagcta atttttatcc agatgggccc 9660

cggttacagg attgtacact attgcgaatt tcttacagga aagtgaacat caagtaatta 9720

ttccaaatag agttctctta agaacgtgag ttacttaaaa atgtctaagg atgaagtcac 9780

ttctgaatat aacttcactc aagagaacaa ataagcaaac tgcatttagc ataacatggt 9840

aaattagctt taactctcct tgatgtttga acatttgtcg ctgttaacta ctgtttcact 9900

tttcaaatag tcagggctta gtttgcttct gtaaggataa agggaaaata cgccttcact 9960

gagtcataaa tatttttgtg gctaactttt gcacagagaa aagaggcctc taagaaggta 10020

cccagtgaat tttttttttcg gggcagggag agaatatgtc atttttttggt ttgttgttgt 10080

[0266]

tgttgtcatt gttttgcttt gttgttttta ctctgaactg aactgtatct tgacagcact 10140

tttgaattaa gagcattact cttattgttc tctactacct ggacgccacc tccctgttgc 10200

catagtgtta aggatcatgc tccgaggtgg ggtgaggcag aatggggcca agatcagaaa 10260

gttacattaa gctacatcag gtttatacaa gcataaaacc aaatttttgg agcagtcccc 10320

agaatacaac ctggtttagc cacacctaaa ggttgctctt gaatattcct tgagaatcca 10380

catccctaga atgctgggtt tcaatgggcc ctttatgtac ctatcatggt gtcatttctg 10440

agcatttcta aatattcctt catgtcttac tgacagtttt tcttgaataa atcttaggaa 10500

tattagtgcc attatcagta ttttgtttgg tctgttcaca ccacaaataa ctacccaggt 10560

ctgctacttg cccctatttc tctacctgct aatgaaaatg cttttgaaag tttgagtaac 10620

agtattggag tgtgcacagt ggtattggta ggttctgtac tcatccttaa ccacttgttt 10680

tcatcctttg tgagcttgaa gtttctccaa aaaatttatc acaaaactta tcagacatag 10740

ttaatacact cagagagaga atcactgaaa aagtagatgt agtttaacaa acccagtgcc 10800

tttttttttac ccatgaatac atatttgtca actaaacctc attttgcaac ttgttccact 10860

actcgaatgg taacaaactt ttggtttccc aatagatttg gaagatgttg cttttgaaag 10920

taggaaatag atggctttag aagatggaag aatattttgt ttgaagtggg agcgtggtat 10980

gtccttagct gtctgtgaaa tgcagctgaa gatgggtgtg ggccttcatc tgcatttccc 11040

atcttcagtt tgaggaggta gttacccttc taaccactta agaactgcat ggtacatgct 11100

gttttattta cagggcaaaa ctgtgctccc gtagtttccc tggtgcttgc cttcacgtta 11160

acacagtgtc atcgtttggc agtgtttatg tgccagggtc catgttagaa ggaggaaagg 11220

tatagcgaag ttaaagggtg cagttggcct cccaccttta gttttgtaag tgcctttaaa 11280

gtttgatttt tgtaggttga tcataaggaa gtgataagta tgttaggtta tttgtggttt 11340

gagctaattt tagtctcttt ttacagcttg ctttgtatcc tttgccatta aaacatgctt 11400

tctagaaaga caacttttga atgtaggaca cagtctatat tctatacttg gctacatttc 11460

aaaaaatatt ttctcagtac tttggaagtt ggacagttgg aagcatagtg acagtattta 11520

aaaatctttg attccggccg ggcatggtgg ctcacgcctg taatcccagc actttgggag 11580

gccgaggtgg gtggatcact tgaggtccgg agttcaggac cagcctgacc aacatggtga 11640

aaccctgtct ctactaaaaa tacaaaatta gccgagcgtg gtggtacatg cctgtaatcc 11700

cagctactca ggaggctgag gcaggagaat cgcttgaatc tgggaggcgg aggttgcatt 11760

[0267]

gagccgagat cataccattg cactacagcc tgggggacaa gagtgaaact ctgtctcaaa 11820

aaaaaaaaaa aaattaagtg atttctttgc tttgtgacac ttctactttt ccagcaagta 11880

aattatattc tttcatacag gtatgaaatt cttgttccaa gctagtggtt aaaaaggcac 11940

agttgatatt agaggatttg taaaagatta tgaccacgcc tgcaatgtac tgaagcaagg 12000

ctttgctggg ctgtgtatag gaaaccttcc ccagcctgtg cccttgcttg atagaacatt 12060

ttgctcctaa gggtaggtgc ctgtatctgt ctccagtact ggttagtttc acacagaaca 12120

gttgtgtttc agagctttag tctcaagctg ccctgctccc ctgaagcagc caccctgagc 12180

atgtgcactc acaggagggg acatgtgagg tcatggaaga agacgactca ggaagaagaa 12240

gacttgggtt tgggttctga ctctgccttt gactgttgtg ggattttgag gagttgcata 12300

caggatctgt aaaatgtagt cattagacta gactagacag ccatatagca ttacctagat 12360

gtaactttct acaaagacat ggtcacagga gaagaccaga gggtggggtg atctttctgg 12420

aaaaattggg gcttcatgcc ttactcatgc tagatatggt agcattatat ggctgtgcct 12480

gatcccccta atctaaaagt gggacagaac tttaaaattt catattaact caaattaaaa 12540

cttgaaaaaa acccattatt tccttaaaaa taataaaatg ccctgtgggg gcataagtca 12600

cattatattt taaaattcct gaatgccaca tggatgaatg tagttccttt tgaaattctt 12660

cttttgtcta aagaggaatg ttggattttg taattggact aaaaaatctt ccatttgaga 12720

gagaaacagt ctgctgcatg ttctaccctt gttcaggata aaacccacta atagctaaca 12780

tttattgaat tctgtgttgt gcctcaggca ctgtgcaaag tcctttacat gcaatgctgt 12840

ttattatata ctgtcaattg gtctataaca gcaggaaatg tttcaggagg acaatgaggt 12900

cccagaccct cagtcttctc ctgtgtcctg gattcagctt cacaatagca ctatggcagt 12960

gtggccactg cttcagcttc cacatacatg gctgtgaaga gagacagggg attgtgctaa 13020

gcctccccga tttattagga cataggagga gagagtttgt agtttttgac ctttgcctag 13080

ttttctaacc tctttcctag atgtcacaaa ttggccaccc acagtcatat tttgcttgct 13140

tcacgcaatg ctttttaaaa aagagaagag tttaatttgt gccattgttt ataaatgaat 13200

caggagaaat gacatgcaac tctggattct ggcctctctt gaaaaatctg aaaatcacac 13260

cgtctgagct tacactggca gtggtctgct ggactgaggg acacaactcc ttttggatgt 13320

acatgtgtgc gttgcagagt ttaccacagt cccacagtgg gtcacactgt ccttgtcggt 13380

gtacactacc tagcacttga gtttgcaacc cctaccccaa gctgagtttt ctcgtcaagc 13440

[0268]

ttgatgttaa tgttatgtga tgcttggcct tgtaggtatt tggtatatta tcgttagata 13500

aaattgaagc aaagggctaa agggttggtg gcctgaggga gtgcccttga cagtaaagtc 13560

taggataaaa tcattggcca ggtactcctt cccttcccgc ccttcctctt ttctctttat 13620

cctcagcctc cttctgctat tttgaggaag ttagaagcca ccaccatttt ttcccacctc 13680

aggcaactga gtgtggctgt atttctgtcc catgttcagt tatttccagg aactattttt 13740

gatgaccaac ttgaagttac attgggtggg cctaatgggg gctgataaaa gaatgaggtg 13800

accaaatatg cttgcactga gacggctacg aagtaaggtt tttaatgact tgctttgtga 13860

cttggtcagg agtgatacca tttgtcatgt gtccaacttc atgactaaat ggttgctcta 13920

ccttatcctc atagctataa taaaataaaa taaatacata cattgcaggg aggaatgtat 13980

cttgttaaag gtctctccct tttagcaaca aaagtacata ttatgttgta gaacatgctt 14040

tttctttgat ccttcttgaa cacctattac tctatagagg tatgttgtgt atggcaaatt 14100

agaacaagca atagataagg atgattcttt accattataa cccagtcaag gtctttgtcc 14160

taagttttgt acctttctcc agagggaaag gtatttgtat ttatttattt atttttgagg 14220

cagagttttg ctcttgttgc ccaggctggg gtgcaatggc acgatctcag ctcactgtaa 14280

catccgcctc ccgagttcaa gtgattctcc tgcctcagcc tcccgagtag ctgggattac 14340

aggtgcctgc cacgatgccc ggctaatttt tttttttttt tttgtatttt tagtagagat 14400

ggggtttcat catgttggcc aggctggtct tgaactcctg acctcaggtg atccatccac 14460

ctcggcctcc caaagtgttg ggattacagg catcagccac tgcctccggc caggtatttg 14520

tatttttagt ctctatgcct taccgtctca gatcaggagg atttggtgat ttatcgaatg 14580

tgggggaagg ggaagaagag gaaacgggag gaatgttcca gattagggaa atagctagat 14640

ggaagatgca gcccctcatc aaggtgggga cacaggaaaa ggaacgtgtg caaagaagat 14700

ggtgatctgg ttgtgaccat gttgttagag gacgtccagg gaagcatctg gtaggtggtg 14760

gggtgtttaa atatagaaca ttcggagaat gctccgaagc ttcagagaac ccttcccaaa 14820

aggacaaaac cagctcagtg ttttagcact ccgggatcat atggcatgac agcatggctg 14880

ctttatactt ttttgtgtat gtgaaattaa aaccaaccac tcaggaccaa tttctctgaa 14940

gctttttgtc aatctttcat ttgcttttct cgtctagatt gtaagctcct tgcagccagt 15000

gtctgttgat tcagtcattc aaaaaataat acatgaacag ctactaggta ccaggctctg 15060

tgctgggcag ttgggatatg tggtgaggaa gacaaacttg gtccctgccc ttaggaagtt 15120

cagtagtcca gcagacaaag tggctgaata aagataatct cagttcacag tgataagagc 15180

tcttacaggc ctaggctcca ggtgctgtgg ggatgctcag gaaaaggtat ctaattggga 15240

ttgggagcag gcaaaacaaa taaaggatag tgtataaagg taatatctag ttgaagttct 15300

gaagggcaag gaggagtgag cctgtatatt ctctgagtct ctccctaatc tgggattgac 15360

ttcttgtccg tctctgttca tattaagtgt cacctaggct tgaaagggtg agatcatatt 15420

tcacttcctt cctctttggt cttaaccttt ctctgctacc ccctcacaca atgcatatgc 15480

attattctct tattgtatat atttttcctc tcttcctttt catgtttcct ctgccattac 15540

ttttaacctc gactgccata tggcctctaa acgcttccag aagggtagcc tagtggaggt 15600

tattccatca tggccttgag ctcatgcgac cagatagtga aggcatctgt gtaggtgtct 15660

tctccaggag ggtgatattt gtttcattgt aaattttgta gccctagaac accaacaaca 15720

gtgcacagta attagtaggc aggcagtaca ggattcattg aagtgaagtg ataactttta 15780

tccaagtatg tatgcagata atctttgatt tgtacaaaaa aaattatatt ttaatatgta 15840

aagatttttt aaaagaatct tcaagtttta gccttcccac taggaatata ttgaaaacat 15900

gtgcctagtt cactgacttg cagctgccac tatgagaata aaggtctcat ttagttgttg 15960

[0269]

tgaattttaa gggatatttt caatgatgtt ggctggttta tcccattatg tggtcttttt 16020

ttttttttt ttttttttt gaggtggagt ctcgctctgt cacccaggct ggagtgcagt 16080

ggcgcaatct cgactcactg caacctccgc ctcccgggtt caagcgattc tgctgtctca 16140

gcctcctaag tagctgggat tacaggcgcc tgccactacg cccagctaat ttttggtatt 16200

tttggtagag aagggtttca ccatgttggt caggctggtc tcgaactcct gacctcatga 16260

tccactcact tcagcctccc aaagtgctgg gattacaggc gtgagccacc atgcccagcc 16320

tatgtgctct tattagcaat tctcagtaca cagatagctt tgagtgattc tttcaagtca 16380

agtaccttat taaaaaactc aagtgtactg ataattatct tacttttaaa tggctaagtg 16440

ataagactga atttttaggt actgtaacac ttcagattac agattctgat atttttatgg 16500

ttatttatat ttatttattt ttgagatgga gttttgctct tgctgcctag gctggagtgc 16560

aatggcacga tctcggctca ctgcaacctc cgcctcccag gttcaagcga ttctcctgcc 16620

tcagcctcct gagtagctgg gattacagtc acccgccact acagccggct aatttttgtt 16680

atttttaata gagacaatgt ttcaccatgt tggccagggt ggtctcgcac ttctgacctc 16740

tggcgatccg cccgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccaccgcac 16800

[0270]

ctggcctggt tacttaaatt taaatacaaa aattatgttg attaattctg aatgatttcc 16860

tgattgctcc ccgtttacca ttcacacatt tattaaattc ttcgcttgcc atatagaagc 16920

agtctctctg ccatatatgc catatagata acagaactag ctgtctgcaa accactgaaa 16980

ttgtgaaaac atctcccctt ttttcctgtt tctaattcta gctatgagga ttatatacag 17040

aagtagtcct ggatttgatt ttttttttt tttgatgatt gttttttgat agttgttgac 17100

tacaaatcat ttaaacgtct gaaaggggaa aggttttcct taaaaatgga tgacaaagga 17160

gaataaaaag gtattttgac tatttttttg aatgatgagt ttttttttc tctttcttgt 17220

tttcttttgg agtcatttat gtgtcactga gtggatacca tggaacatgt ggcagaagta 17280

gatatatggg gtaaaagaac catagttcat aagctccttg acagaatcac tgaagtgtag 17340

ccgttatatg gccactgtcg caggggggagg cagcagtttt gaagaagggg atgagtaata 17400

atgagtgata aaaaggcatc ctggatagaa gaccaaactc tgcagaagac cccagtttga 17460

ttatgctttt gttttctgat ttgcggagga gagtgaaaat gcctgagggg tgcgggggag 17520

cacatagggt gtatgtgtgt gtgtgtgcgc gtgcagattc tctctttcac tgtatgtatt 17580

tgtatgcatg tatgtatctt aggacttaag ctttctagtc aataaattgc catagtgggg 17640

aattgcttaa ttgcttgcct tctgttgttg tatttaattt aattttattt ttaatgattt 17700

ttttggtggg gtacagggtc ttaactatgt tgtccaggct ggtcttgaac tcctaaactc 17760

aagtgatcct cccgcctcgg gctcccaaaa tgctgggatt acaggtgtga gccaccatgc 17820

ccagcttagt tgtattttaa atgggcctgt ttgcagcatt ccctactccc cttagtttac 17880

ctggctcaca acctgtcttt ccatatcaag gcttctgtca cccctggccc atgtcagtgc 17940

atttgggcag cccacccagc atcatcacct catgtcccag ggaacttcct gttcctctct 18000

tccagctatt tccttccctg gcagttgaga tagtctctac ctttgaccta ctgttaagct 18060

cagaccttct gctctctagt tacagcctct gtgctgccag attccctcgc tcagttgctt 18120

tctctagttt gggttttctc ctttattcag atttccagct gtttctctcc tccccccacc 18180

gcagcctcct cacttccctc cttatgcatc tgagactgtg gtcagtcact ttagatgctg 18240

cctctccact gtacttgtgt ccatcttctt acctaccacc tctagccctg gagcaggctc 18300

ttcccctgtc tttgtcttcc tgggcccagg ctcctaagcg ctgctggaaa aaaaatcccc 18360

cagtattgag ccctagaaa tccagtcttt aatcccaaat ctgtctcccc cagcatctgg 18420

ccatcagatc taaagcttac ctgccatcct ttccacctca tttctctcac aggggaaaag 18480

[0271]

gagcctttgc tcctagagtc tgcgctcctg acccccttccc atctcacctg ttcaaggcat 18540

cttgcaataa ggggttggtg actctcgagg aatggatccc aggccctccc tattatcatc 18600

ttatgtatgc cagttcaacg ttctcagctt cctccagccg agacggcccc tccagccact 18660

gctttatact ctccttctct ggttgaaatt tttgaagtaa ataggtcact ctgcccatcg 18720

ttcatcttcc agtcactctg tgtgtttatc ttccagggaa gtgaggctct atgctaccaa 18780

gccactgaaa taatttttttt ttttttccag actgagtctt gctctgtcac ccaggctgga 18840

gtgcagtgcc gcagtcttgg ctcactgcaa cctctgcctc ccggcttcag gcgattctcc 18900

tgccccagcc tcctgagtag ctgggattac aggtgcctgt catcacgcct ggctaatttt 18960

ttgtattttt ggtagagatg gggcttcacc atgttggcca ggcttgttgg catgttgacc 19020

atgttggcca ggctagcctc aagtgatcca cccgtcagcc tcccaaagtg ctgagattac 19080

aggtgtgagc caccgcacct ggcctgaaat aattcttgac aagatctgct tccttgttac 19140

taatacagtg gatattttgc atcctaattt taatgcagtt cagtgtggta gacctgtatt 19200

tgcatattga atattccctt ccctgtttta ataactctat tttttccttt tcttttatat 19260

ctcctgcttc tctagctagt cctagacctt actcatcggt gtcttctctg tttgttcctc 19320

aacttgagga gttcctacag ggtttaccca atctgctgct ttcatttagc ccttttgttc 19380

ttttgagcc atctcattca ctcacccagg atgtagcatc ggcccttgaa ttcagtgtgc 19440

acacatacac tgtgcactat gggacagcct tcagaggcac tttgttcctg aaattgtggt 19500

ggtctttgcc tctcatggag ccttgcatat gctgtttcct ctgcctggaa tatcctacct 19560

tttacttaac tgattctcgt tcttctttcc agtcacattt tgtacatttc ttctgggaag 19620

ctttctctga tttccccttt ccacaggtcc aagttaactg ccttgtctag gtcctcccat 19680

ggccctctga aggcctcctt tcatagcacc atgtctgagt atactgtaat aacacgcatt 19740

gctctgtaat agcctgttta cttacctatt gccaagtaat ctatcaagtc ttataaaggg 19800

cggggctgct tttgttctag tcatttgtat ctcttagtac ccaatatagt gtttggcata 19860

tagaaaatac ccaacaaggc cagtcgcagt ggctcatacc tgtaatccga gcactttggt 19920

aggctgaggt gggcggatca cttgaggtca ggagtttgag accagcctgg ccaacatggt 19980

gaaaccctgt ctctactaaa aatacaaaaa ttagccaggc gtggtggcgg gtgcctgtag 20040

tcccagctac ttgggaggct gaggcaggag aatcacttga actggggagg tggaggttgc 20100

agtgagctga gatcactcca ctgcactcca gcctgggtga cagagtgaga ctccatctta 20160

[0272]

aaaaaaaaaa agactccatc ttaaaaaaaa aaaaaaagaa aaaagaaaga aaatacccaa 20220

taagtagttc ctgaatgaat agatgagaat gctgtttaga aggttcatga attggaaacc 20280

gtgattgcta gggaggcttt gagttgatgg tattgtgttg aaccatgtgt tacccaggat 20340

caatttagat tttacacttt gttttctctg ttccttttta tagtaatttt ctgtatgtgg 20400

tgttttcccc ccatgagatt gtataccatt tctcagcgag aactgtgtgt aatgcttggt 20460

ggctccctca tggtgccttg catggaattg gacttcgttt cagtggatct gatcccagtt 20520

atgttaatgc tcgatggagc taagtcttat ctcgaagcag tccatgtctt catcagctgg 20580

ccctgcctcc atgccctgca cagaccatgc cactctggag aggtagtttc cctgtggctt 20640

attagtctta tgttccagtg tgctggccaa gtatgagaga catcagtggt atgagagagt 20700

ctctctcatt caaacttcgt aggttttgta gctgggactg accagtgctg acaggaaata 20760

gaggcattta ttaaaagcca gagatttttc aagttgcagg aagcaaagct cttgttagct 20820

atgattttgt ggtgggtttg gtagtccaat ataaaagtaa aaactggatg acaatgggag 20880

gagcatgctt gggtctccaa agttagatca tttttcctaa gtaatttgtc tttaaacttt 20940

tactggtttg gaatttcctg agattttgat cttgccagaa agtttatagc aaaagttctg 21000

agcagatgac acttttgcgt ctgaaaccaa atcattgttt ttgtttttaa ctttttttctt 21060

aatatattat ccttagttca gccctgaaga ttattctgtt atttgtggat ctcaactttc 21120

cccccatctc ctggatcttt gtgaaatgaa tggtattaat tgaatagaga aggaagatat 21180

aaacataaac ttagtcaaaa acttgttctt gactaggcaa gttgggcttt atagctttga 21240

gctgatgaca tgtctattct tgtgaaaaag ggatttttag tgttggtttg gcttcttgtt 21300

atatttgatt tattattatt atcattatca ttatttttga gacagagtct tgctctgtcg 21360

cccaggctgg agtgcagtgg ctcaatctcg gctcagtgca acctccgcct cccaggttca 21420

agcgattctc gtgcctcagc ctctggagta gctgggatta caggcgggtg ccactacacc 21480

tggctaatat ttgtattttt agtagagaca ggtttcacca tgttggctag gctggtcttg 21540

aactcctgac ctcaggtgat ccacctgcct tggcctccca aagtgctggg attacaggcc 21600

ttagccactg tgcctggctg attttttttt ttttttttttt tttaggtttg ttttaactgg 21660

aactttacgt gaatgtaatt gaatttagaa taaaagcact taatttcaca gtgtgcagtg 21720

aactttctgt tacttatttt aacagtaaaa ccccttgcag taaatgactt ggagcaaaga 21780

ttgctttttt aaaaaatgtt ttaatttgtt tttcttttct tgagatggag tcttgctctg 21840

[0273]

tcaccaggct ggagtatggt ggcgcgatct tggctcactg cagcctcccc gcctcctagg 21900

ttcaagcgaa tctcctgcct cagcctcctg agtagctggg actacaggca catgccacca 21960

tgcccagcta atttttgtat ttttagtaga gacagggttt caccatgttg gtcaggatgg 22020

tcttgatctc ttgaccccgt gatccaccct cctcggcctc ccaaagtgct gggattacaa 22080

ctgctgggat tacaagtgct gggattacaa gcgtgagcca ccacgcctgg ccaatttttt 22140

ttttttttt cttttgaga cagagtttca ctctgtcacc caggctggag tgcagtgtca 22200

cagtcaaaac tcactggcag ccttaacctc ctgggctcga atgatcctcc tgcctcagcc 22260

tcccaagtaa ctgagactac aggcatgtac cactgtgccc agctaattgt ttttttattt 22320

tttatttttt gtagggacag ggtctcgcta ttttgcccag gctagtctac aactcttggg 22380

ctcaagcagt cctcctgcct tgacctccca aaatgttggg attacaggga caagccactg 22440

cacctggcca aggattgttt tttaagtgaa ctgagaccca gccttattag tggtcccaga 22500

gcagacctgg gacctgaagg gaacccttt cttctggtcc agcgtctttc ctctgatggg 22560

ctactttcct ggagcctttg attgcctgtc atcagagtaa ctgagtttga acagagtagg 22620

tagttcctct ccagaccacc acactcacca gctttcattc tgcttctctc gtttagactg 22680

tggttctgaa tcctcagttc tatttactga gtgtttttaa acataaaaat gccttttaat 22740

gagattgaag gccagaggtg ggacagttga ggacaaagta gaaataaaac cttcaaggcg 22800

gggttgttgg tgggagtctt tttttgtttg tttgtttttt gagactgagt ctcgctctgt 22860

cacccaggct ggagtgcagt ggcacaatct cagctcactg caacctccgc ctcccgagtt 22920

caagctattc tcctgcctca gcctccttag tagctgggat ttcaggctcc cgccaccatg 22980

cccagctaat ttttgtattt ttggtagaaa cggggtttca ccatgttggc caggctggtc 23040

tcaaactcct gacctcaggt gatctgtctg cctcagcctc ccaaagtgct gggattacag 23100

gcgtgagcca ctgtgcctgg cagggagtct tatagaagct gtcgtggaca atgtgggaag 23160

tagtgagcct ttgtattcca gtatgctggg ctccactgtg cttgctctgg cccccggtcg 23220

ctctctgtgt gttattgagt ccccatccac ggccatactc ttcgtcctgc ttctctcctt 23280

accatcctct ccccgctagt ggtaccacgg ctaccactag caattactga catgtgggat 23340

cttagggcta cttccctata aggctgcagg gcatgtggtg ttggctacgc gcatggtaac 23400

catggtagcc ctgtggttct ccacatgtgc gccttgtgac ctgggattgg ctgcagacta 23460

gtaataaact gcgtcttctg gtatggaatc tgtctgtagt tgtactttct acctctgtat 23520

[0274]

ttaaggggag atctgtaacc taccaatgcc agttgaagag gatggatgat agagatgtta 23580

acaaacagct gaaaaactaa ctacaatggc ctgcaaaata gaacagcagg tttttgtggc 23640

aaaactttgt gtccatgagt ttgtttttta aatatcctca tataatctgt tttaaatcga 23700

gaggctttgg gtaaaagcca tggctagtct tacatgtcat ggagtaccta gcttgtgagg 23760

ttcacagttt attatttaca gagtgtcccc ttaaatcttc tttgggtcgg ttcagcgaat 23820

gttgctcaga tggacttttt tggctgacat agagtcaaaa tggtaatcaa gcatgaaagt 23880

acagacagtc cttaacgcac aaatgtgtca tgcttgaaaa gttggaaagt tggttctctg 23940

gagctctgat tgtattgtcc tgtagaatcc gtgttgtgaa tggtggttaa atcccaaatg 24000

agtccgtaga acctatataa tctgcaatat acctgcagta ttccaattaa tatgtaattc 24060

ccccatagaa ctatgttaat gatttgtatg tatggtattt aatattatac ataataatga 24120

ttgtatgaat aaaaaacatt ctgggctcca tgtggatgat ggggtgtgtg tgtgtgtctg 24180

tctatgtgtg ggtgggtgtg tgttcataga tccctttcc tgcaatcctg gcactggaat 24240

tggttttatc atttccaatt aagtttcatt cccatgaatt ttggagtaca gactgggtcc 24300

aggtatgcag ggcatagatt agagccctga gaaataggat taggctggaa ttgctgggtt 24360

ggagatcagt agcttccagg aacacttttt gggcctggct gtcttcatta tccccttttg 24420

ttttctcctg gggtctgcag gtattgccct gttttgttcc tctaatatca ctttttttt 24480

ttttctgctt ttgaccaggg tttttgcctc tggtctacaa ctgaatatcc tatcagactc 24540

tcctgatttt gaaataaata tatagttttt ttgaggtgtt ctagcgaatt tctaaatcta 24600

aatgttgtgg cagagttatt acatactaat tttgctatga gaggttgtag aatcccagat 24660

gactaatctt gtaaaccata cacgcatttc catctaattc tccattgtat atcatgttgc 24720

agaaaataac agcctctaga gtttacattg cctcctttga ctatatttct tatttaagat 24780

tagttttcag ataagacctt ttcatggcag tacataactg tacagagggc ttccaacttg 24840

tcttgggagc tctcatctct gggagacatc acattaccca ctgccccctg ccccccgccc 24900

ccagcctgga tgcactcagc ctgtacccca tttctgtcct cagccaaaca ctgctgaaat 24960

gcaagagctt tcaattgcta gccagtgaag atgcagacta agggatttcc atgtagaagc 25020

ccgctctttt cagctggctc gtcgagagct ggaggcccct tgcttgttca catgaggctt 25080

tttgtccctg acttggtggc tgctgtttca cttctcagca gaaagggaca cccttgcccc 25140

cccccagaaa ggaagatttg atgtaccact tccgaaaggt tcagtcgggc atcactgtaa 25200

[0275]

ccaagaagat aggtcaggtg aggctggagg tggaacaggg ctgctcgcta gaactccaga 25260

ttgttccaca agtgccttct ggcagagaat gatggaagct tccgtgattt ttttttctcc 25320

ttaatagtta tgagcacaga agaggagcag attgtctggc tatagaagct gtcttatttt 25380

ttatttttgt ttttgagatg gagtctttct ctcttgccca ggctaaagtg caatggcgcg 25440

atctcggctc actgcaacct ccgcctcccg agttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc 25500

tgagtagctg ggaattacag gcatgcgcca ccatgccaga ctgatttttg tattagagac 25560

agggtttcac catgttggtc agtctggttt cgaactcctg acctcaagat ctgcccacct 25620

cagcctccca aagtgttggg attacaggtg ttagccactg cacccggccg aagctgtcat 25680

attaaatagc actttctgct tttagcaaat ttaatccaaa tgagacttta gattttcttg 25740

ctctgactta ccagcagttc cttgaaacac atttaattat ttttgccaga aaatcactca 25800

agcacttacg ccatttttt accgtgaaaa tatgctgcat tattttaaaa tatattagaa 25860

gtcagtaacc ataagatttt atatgttttc taatgtattc tgtaagcttt ctgctgcttt 25920

tgtttggaag gtgtattttg taacgtagag gactgcttta tctgcttgta agcttgattt 25980

ttgtttttac tgtaattttt ttttcttttg ctgtattgag aaatacattg agtaattata 26040

aagtcagtgg catgtttata agttaatatt tgtatctatt ccttagttac tctaactcaa 26100

aacctaaagt aatcttcaac tctaatttac tctgacatcc agttgactgc caagtcctcc 26160

aacttaatcc ttatccttttt ttttttaaag agatgcagtc ttgctttgtc acccaggctg 26220

gagtgcagtg gtgcaatcat agcttactgt aacctcaaat tcctgggctc aaatgatcct 26280

cccacgtcag cctctggagt agctggggct acaggctctt gctaccatgc ccagctaact 26340

ttttatttttt attttttata gagacagagt ctcactgttg ctcaggctgg ccttgaactc 26400

ctgccttcag gcggaactcc tgccttcagg cggtcctcct gcattggcct cccaaagtgc 26460

tggaattaca ggcccaattt tattcttggg atgtatgtct gaaactcttt ccttcacttc 26520

cttcccaagc cttagttcag gcccttctca tctgtggtct tcaaagtcgc cttcagctgg 26580

ttcaggtcct tcctttctgc tgtatctttc atgggaggac atgttatgta tcactgtcct 26640

acttgaaaac ttccattccc cattgatgag ggtgttacct ccagattcct aacacaggtg 26700

ctgaaggcat gcctggataa aggcactccc ttgatctcct ggccaggtcc ccgtacacct 26760

gcagcgcatg ctccacattc tgtctttact gatgctgtgt cttctgcctg cggagccacc 26820

caccattcta ttcacagccc ctgcctcagc ggagcacgtg cctccctctt cctacactga 26880

[0276]

gctgtccttt ctattgaatc ccctcttttt tgtagtatgg gaaatatttt attatgaata 26940

ctcttttctc tgttgcctcc gtgaccacgt taactttgcc ctaattcgcc ttaggactcc 27000

atctgcttag gggaaagtta ggatttggtt acagaaagca agctgctaga aagaacagtg 27060

tttagcttct gacaggcaaa ataggatttt gcaacatgct tttccttttt aatgcttaga 27120

cattttatat gaattaatat ttttatttgg ttgcttatac attactttct ttttagctag 27180

aatgtgaacc ctataggaac atggggattg cctttcacat ctttgtatcc tcagtaccta 27240

atgttcagtc accctgtggt cttgtgtcgt atatacattt agccttcctt aattaaacca 27300

tatgtactgg tccccgtccc ccacccccaa atagagagaa agaaattcct tgaatactac 27360

attgccagta tcaaaccaca ccttgatatc ctctggggaa agggaggtat cagttgaaaa 27420

gagaaaagag gttaaaatct aggcattaaa atgtgtaagg cttagatgct ggcaatttaa 27480

ggtatgtttt cctgaggtta attttgattg tgtgcaaatt ttacctcata tctaactgta 27540

ggatttagtc accacataag atgggatacc tccataaatc cttcagaaat gtttgtgaaa 27600

ttaaataaag ccttattgaa gactcagctc ttgagagtca tctacctacc taacagttat 27660

tcttgaacag aagagtctta cttttcccta taaggcagtg tgatagccat ctgtatattc 27720

atataattta tgttggcgct tacttcattt aaaaatgtat tccgtgaatg cagttgccag 27780

gcggtgtgct gatcagaaac gtgtaccaat ggcctctttt ataattataa gaggaagacc 27840

aacctgaaac agtcacacaa atgattaatt ttaattgtgg aggagtgctg ggaaagaaaa 27900

ataaaagatg caatgcaagt gtttacaaag gagctttgag cttgtttgaa gtggtccttg 27960

ggcacttaag caaggcttaa agaatgatgt gattagaagt ggcttagcaa ttctaaagaa 28020

cacagggaag gcgtgtggcc agaacattgg tccctagagc acatcgcctc ctgacatacc 28080

atttccttaa gttaatgttt taccactata cataggccct ccccttttgtt tacccagatt 28140

tttttaattt taaggatgtt tttaataact tagaatcctg taatttgttg aacagtcctg 28200

tattcccttt acttatattc cttgagattt tataaaatat tttttacatg tcccaagtct 28260

tgattatatc tttttacctc ttgttaagaa atacttactt ttctattttt atgctatatt 28320

tcatgtttac tgtagaaaac aaaaaaagta aaatttttct ttattcctat cactgcagct 28380

tataagcact ctaaacattt tgatctatat tttgccaatc atatatttta gttaaaattg 28440

ttgttgacat aattgtagat tcctgtgcag ttgaaagaaa taatacagag ctgagcgcgg 28500

tggctcacgc ctgtaatccc agcactttgg gaggccgagg caggcagatc atgaggtcag 28560

[0277]

gagtttgaga ccagactggc caacatggcg aaaccctgtc tctactaaaa atacaaaaat 28620

tagctgggtg tggtggcggg cacctgtaat cccagctagt tgggaggctg aggcaggaga 28680

atcgtttgaa ctccggaggc agaggttgca gtgagccgag atggtaccat tccactccag 28740

cctgggcaac aagagcaaga ctgcatctca aaaataataa taataataat aaataaactt 28800

taaaaataaa acagagagat cccatgtgcg ctttgcctag ttccccccatc cactgcccat 28860

aacattttgc agaactgcag tacagtatca caaccacaat actgacattg atacagtctg 28920

ctcatcttat tcatatttcc ccagtgttac tcgtatccac gtgtgtatgc attgtgtttt 28980

caatactctt ttattataaa gctgttttta atgtgattca attctaggtt gttttgttct 29040

gccctcaaaa agcattccct ctcctaatca tatctccgtc ataccccttgt atgttttctt 29100

taaacctgtt ttaagaaagc agctacctgt aagagaaatg agattgaaaa cagaattgcc 29160

aatctgcttg tactttataa gcctgttgat tgtttagata cggtttagcc agtttatagt 29220

taccctgggt gctgaaaggt atgctggatg atacctaacc aacagagaac cattgaatgc 29280

cgttcaaaat ggactgaagc atcagcaatg tctgaaaaag gcctgacagt aatgtacatg 29340

tcaaatggcc cgtaatttaa gcagagtaga gtaagtagaa gaataaacat ggggaaagtt 29400

ccagcaacag aggaggcttt gagcttttgc tcttcatctt gagtggatgt tgttctcagg 29460

tggtaatagg ccatcgagct ttctccactg gctgcctctc tggggaacaa ataaccgaaa 29520

agatactcag caccctggtt ggtacatagg tggtcagttg atttatactt cctggttttc 29580

agtgttgctt gaattttcta aatggaaaca cagtaccttt ataatcagaa aacaatcccg 29640

agttttgatt tgagggtgtt gtaaaaagtt aaaaaaaaaa aaacagaaat gtgaaaagga 29700

agttgtgtta gagtatttgg agttgagaaa gcatgaaaag gacagaagag aagctggttg 29760

tcaggttgca tggggtagct acaagcacac tgaccagaaa gtcagctgga aaaaaaatgt 29820

agaaacagga gataaaacgg ccaaggggct atacaagcaa acagcaagga cctgagaaga 29880

aaaactagtt aggtgtgact gtcagagtga tgtgtacagt gtgatccttt ctgtgtaaaa 29940

acaagcagta agaattcgct gtttacgttt gcgtgtgttt ggagaagagt ggggaagagt 30000

aggcactgcc agactgtgaa cactggttag gttattgtta tatctttgta ttatatacac 30060

tggacatgtt atttgtataa tatgagaaga aattttataa atcattaaat cttttggcat 30120

ttaggaacat ttgtgttttc taatagttgc ttctatacta ttatctttat tatatgccct 30180

tcatcttctc agtgtttggc tgttgttgtg attccctttt gtgagcagtg ttgaagttag 30240

[0278]

ctaatattca tttcttctcc cttctttcac cctcctccag agtctgattt gaagtattcc 30300

tagctgctac ctataaaagc aataagcaag attgttttac ttttcacaaa ctcgtcctgt 30360

tctgtgcctc tgcctcggac atagctgtag tatagagtgt tgtctccctt acatccttct 30420

atcttagacc tactagtaaa tattaatgct cactctaagt tcttctcaat tctttttttt 30480

ttttttttt ttttttttga gaaagagttt cgctcttgtt gcccaggctg gagtgcaacg 30540

gcacgatttc ggctcaccgc aacctccacc ttctgggttt aagcgactct cctgcctcag 30600

cctcctgagt agctgggatt acagtcacgt gccaccaccc ctggcaaatt ttgtattttt 30660

agtagagaca aggtttcttc catgttggcc aggctggtct caaactcccg acctcaggtg 30720

atccacctgc ctcagccttc caaagtgctg ggattccagg cgtgagccac cgcgcccagc 30780

ctcttctctc aattcttcct gaagctcttt ctgcactaga ttcctcagga agggcttgtg 30840

ggaacaatct tctgtgaatc aacagtacat attcataata gtttgtcagc agcctattat 30900

tttaaggcca tttggtctgt atataaaaat gtttggatca cattttcttt ctttaaggta 30960

aatatgttat tctgttgtct tctggtataa agcattgctg taaatgtttg acagtctaat 31020

tatcttttgc ttataagtga cttagggttt tttgtctatg tgcccaaagg atttttttccc 31080

tctttctctc ttttttttt ttttttttt tttttaaaca gacaggatct caccctgttg 31140

cccaggcttt agtgcagtga ggcagtcaga gcttactgaa gttttgaact cctgggcttg 31200

aggaacaaag gatttttta acctttaat tcaaagtctc atcatttatg caaccatgtc 31260

ttggtgttgg ctgttttggg ttgttctccc tcaaaaatcc atgtgctctt tcaatatgta 31320

gttttaaatc ttttttttt aatttcagga aaatcttgaa ttagagtttt ccgtttttcg 31380

tctggtacat tgcttgggtt tccttcttca ggaactcagc ctgttatgtg tatgtttgat 31440

cttctttgcc tgtcgtctgt ttctttcact tcctctcact tttttaaact tcatttatta 31500

aaaaaaaatt ttttttcga gacagagttt cgctcttgtt gcccaggctg gagtgcaatg 31560

gcgtgatctc ggctcactgc aacctccgcc tcccaggttc aagtgattct cctgcctcag 31620

tctcccaagt agctgggatt acaggcatgc gccaccacgc ccagctaatt ttttgtattt 31680

ttagtagaga cagggtttct ccatgttggt caggctggtc ttgaactcct gacctcgtga 31740

tctgcccgcc tcagcctccc aaagtgctgg gattacaggc gtgagccact gtgcccagcc 31800

ttattaaaaa ttttaaaaac atacatttaa acttaacaga aaaattatga gagagaaggg 31860

ggtggtgcca ggctttttta aacaaccagc tcttacatga actcatagag tgataactca 31920

[0279]

ttaccatgag gacggcatca agccgttcat gaaggatctg gccccgtgac ccagacacct 31980

cctactaggt ccatttttaa cattggggat cacatttcaa cgtgagattt ggaggggggca 32040

aaactacaaa ccatgtcact cagggattgg aggagcaagt accacctata ctttggactc 32100

aggtagaaag gcaaaatatc caggaaataa gctgctaccg tccagggttc agcagaggtg 32160

cccatcagcc tgccaagtac tcaagagtcc agcctctagg gagctaatca tcatggtgag 32220

ctcttcgagg cacagggagc tgggaagaca gtgcttgcca cccctgcctg aatagtgttt 32280

gcacagagag ttctgttgtg tcttgattgg gtcctcctgc cactgggaat gctgtggatt 32340

atactaggtc tctatctggc ttgtttcagg gctccatgtg aaaaccttct tgatatccta 32400

gccatccacc tgctcagtcc ctagtttgca aggaggctgt ggggagccta gattctgtgt 32460

cagatagaat gtactacatt ccgtctcagg aatgtaccac atcagaaaac agtgcgacct 32520

gcaggagaag tagaggtgaa gaggcacatt cttccgagaa atgtttctct caacacccag 32580

cattccctgg atatcagcag gaaattactc actgctagaa aatgccccat gagccttctg 32640

ttaaggaggt caagggagag aacagagaaa gttctcaaag ttgacttggt cactggtact 32700

ttcttatgcg gttcttattt tgtttgccat cgtcatcatc atgctatgtc tattttctca 32760

atccaaatcc actgctttca ccttggttct ttctgaccgg tttggcacac tcattcagta 32820

aatccttatg gagagcccaa tgtctgcata attgtgctgt gctgatgacc aagctagacc 32880

tacgagtgtc ggctcctttg agatgtacgg gacagctctt ctgtcatctc ttctgggaag 32940

cctctccagg cttggtgaac agtggcaaga tgtttaacag ttgtacatgt gtcccatgtt 33000

cctttctaag agcctgggca aaccagaccc ggtcgcaggt catcgtagta tggcgtgagc 33060

ttcctctctc ctttctgacc ttttgtgtga tggcaagaac ctgcagagtg acacaagcag 33120

caggcttctg aggttgctct agcctcagaa tggccgtccc ttctccaccc tggccctcat 33180

tgctgaggtt tcctttgaag caacagtgcc ggaacagact aggggaagca gcttggacat 33240

agctgtatga tttattacca cccattgagg ccaaccaaag tcggcaagga gaggtagcag 33300

gtcagtggtg cctggaagct tcctctttcc tttgcaccag atgtgactgc tctgcaatta 33360

ctcctaaatt tgctactctc gtttttacta gccaaccttg atgtttttcc cttcttcctg 33420

tagaatagac ttcccctctg atcagtactt tctactcaac actatttgtg gccacagtgg 33480

gaactcattg aggacaggga ccatgacatt actacctgac ccatcaacac ttggcataac 33540

ttgaaatgca aggacaaaaa ttggctgcaa gtacaatgtg gtcttcactc tgaaggtgat 33600

[0280]

ccttaaaact tggctttggc atcatattgc cttaatatac ctaggggatt gggtaaaacc 33660

agttacttta aaagagtttt acaattctgg ccttctagct atcttgtctt cttaaacaag 33720

agcacaagat gaatgtatct tagtgaaatt ttatatggtt tgctttgagt aatcttgcga 33780

agattgattt ttagcacagt aggaaagaca cattctaata gtgatttttt tccccgagtt 33840

tatgtactgc tgttgcatga aaatctgact agatttaatg ttcctaaagt tctttgttca 33900

tcctgatttt tgcaggtcct agggaaagct ttgttttcct cttaacctaa cttagatgtt 33960

gtcatttcat gagctttgga ggaagagtgt atagccaatt gtgtaatgtc tttaaaggat 34020

attatctctg caatagttgt ttataaggcc taagttattc atgtaataat agtggccccg 34080

gatctgtttc tagcaatagg tatatggatt ttggttccta tatagttgta gttgtggctt 34140

tgagatattg agcaagccct tttaagaaag gatttggcat ccctcagcct tcaaaagctt 34200

ctcaaaattg atcatatgtt attagcaaag gtttactgcc tgcttccatt gtatagacaa 34260

tttatttttt atgtattccg ttctaagaag gcagatgacc aaaagatctt gcatctgttg 34320

cccaaggctt gtgactagag aggaaagaga taagaatact tttttaaaat cccattttac 34380

taaatatgtt gaggaagtgg taagatatat taatttgttg agatttttct gttatgccta 34440

ttatatgaaa taggtactct gaacatggct tcttaattaa atatatttga taaaatacaa 34500

cttgcttccc ctggagttta gaagtcagat aactgccatg gagagctatg ctttctttgt 34560

tttaaagatc tgcttatgaa catgataaac aggaacaatt taatgttttc aatattttct 34620

tgtattttac tgcaagttta tacacaacat aaatatgggg gaaaggggaa atgtttatac 34680

cagagccatc ctgcccattc tttccttaca gaaggacaaa ggagcagtat ttattttaac 34740

tacaaaaata ctattgtagg ttttaaaaat tccgtatatt ttgatatctt gtgttcctct 34800

tgacctttaa tttgctaaat agttgcaaag aatgaaggta acctgcatca tcttcttaaa 34860

aaccaactct atctaattat aatagtttgt ctatctctga aaaatagtga tgtgttcatt 34920

ctgaaatcag aactaccgga tgcagctgca ttttgttact atttgaattt cgggagaggg 34980

aggaggatgc agcctttcga gctgctgaaa tacacaaaca caaagaagac accaagcata 35040

gtagaactgt gttaagctga ccaagccaga agaagcacct attctcagca tagtatgaga 35100

cgtaaaggca atataatggg catagttgaa gatggtagaa ggaaaataga ctctgatggt 35160

ttaatgttaa atgctttttt taaaaaagtg gtattccaat atcgaagaag aagactttct 35220

acttttagaa gcaataaagg aaattgcaga ggaaagggtc aataggttgg aatacataaa 35280

[0281]

aattaaaaac ttttaaactt ttttttttg agacagagtc tcactctgtc acccaggctg 35340

gagtgcaatg gtgcaatctc ggctcgctac aacctccgct tcctgagttc aagcaattct 35400

cctgcctcag cctcccgagt agctgggatt acaggcatgg gccaccactc ctggctaata 35460

tttgtatttt tagtagagac agggtttcac catgttgtcc aggctgatct caaactcctg 35520

acctcgtgat ccgcctgcct cggcctccca aagtgctggg attacaggca tgagccaccg 35580

cgcctggact aaattgtttc agtattaatt ttttttaaaa caagatctta ctgttgccca 35640

ggctgaagta cagtggccca atcatggcta actgcagcct tgacttctgg gcctcaaggg 35700

atcctcccac ctcagcgtcc cgagtagctg ggaccacaga catgtaccac cacacccagc 35760

tacttgtttt atttttattt ttgtagagat gaggtttcac catgttgccc aggctggtct 35820

cgaactcctg ggcccaagca atcctcctcc cttggcctcc caaagtgctg gtattacagg 35880

tgtaagccat tgcgccctgc ctgatttttt aaatgtgcaa acagataagt tggaaaagtg 35940

atttccaata aagataaaga gttgatggtt ttaaaatacg taaagagctt atatgaatga 36000

gaaaaacact aacattccaa aagattagaa ggcaaaggac agaaagaaac aaatcactat 36060

gtctgggaag ggacatgaag gagcaggttc ccactgggcc agcggggctc aaacccactg 36120

gggacgtccg agagactgca agggccatgc cttcacattg ccgtacctga gaagcaagga 36180

gctggggtat ttatctcttt cacactttgg gaggctgagg tgggcggatc acctgaggtc 36240

aggagttcga gactagcctg gccaacacag tgaaaccccg tctctactaa aactagaaat 36300

aattagctgg gtgtggtggc acacacctgt aatcccagct acttggaagg ctgaggcatg 36360

agaattgctt gagcccagga ggtagaggct gcagtgagca taaattgcac cactgcactc 36420

cagcctgggt gaaactctgt ctcaaaaagt aataataatc atgataaata aaataacatt 36480

agattgttag cagaagtagc cacaggtttc tcccacctct ctgcaagttg ctgagtgtga 36540

ttcccatcaa gaggtacaat gtctttttat ttttatttta tttattttat ttatattgcc 36600

tatgttgtct aggctggttc caaactcctg agctcaagtg atccttctac gtcagccccc 36660

caaagtgttg ggattacagg catcagccac tgcacctggc ccagatactt tttcttgagt 36720

aggaatttcg agtcaccctg aacattgcat gccttcgtag tggggaagac aataggaaac 36780

cacaggctgt aggctaaaat gggttgtgtt tcttgtaacg tcatgacaag gcataaccca 36840

tcttggcata gtaaatagta agcactcact gaactgatga ttttaaatct ttgctgttta 36900

ttcagcaata tcctaaatta gcgctatgtt agtggagttg catctccctc atggattagt 36960

[0282]

ctgaaaaaga tgagaaatct gtatgtagac caagttatcc ttaaactgct cataatgtat 37020

gatgcacgtg gttttacgtg tacagcctgg taccattgtt cttaggcaca tttcagtgcc 37080

agaactctta atacccagga agaagcaaaa agaaagatgg aggtgcagct agaggttgtg 37140

gcctttgaac gattcattct gccttaataa gagtggtctg gctgagctcg gtggctcaca 37200

cctgtaatcc cagcactttg ggaggccaag gcaggcagat cgcttgagcc caggagttca 37260

agaccagccc aggcagcata gcgagacccc ccctcccccc gtctctacaa aaaaatagaa 37320

acaatgagcc aggcatggtg gaacgtagtg cgtggtgcct gtagtctcag ctacccagtt 37380

ggctgaggtg ggaggatcac ctgagcccta gaagtcgagg cttcagtgag cccttattgt 37440

gccactgcac tccactctag gtgacagagc gagacaggtc ctgtctcgaa aagaaagaag 37500

aagaattaaa aaaagtgatt agatcccttg tgtttgggac acttgttggc agcagggatg 37560

gtagcgttta tgagggttgc atgtaacatc gcctagctca gacatctgtt tgactgtctt 37620

ccccccctgaa gcgcaggctc tgtgagggca ggtcttttgt ctttcttgtt aatcttcata 37680

tgcttagtgc ttgccacata gttgatgctc agtcgatatt tggatgaatt gaagggatta 37740

atgcattgaa tctgaacctt gctttcttaa tgcatatggg gagttctttg gaaagccaca 37800

cagaggagct tggttgcctg cttcctctct tccccagatt gtctttttat tgttgtggct 37860

tcactgaagc actctcactt caaataattt tgggcattgg tcgtatttta ttctttgttc 37920

cttcttcatc cttacccctc agatggtatg tagaaaagta cactacatct agaaagtact 37980

ttataaactc atttggttga taataataca tatgcctttt ccttggtcct ggtagcagaa 38040

tcttgtgcca ctcttggaat acaaacgaaa ttcttaacca aagccagttt cattttgatg 38100

ttctattttc ctcccattca cactccaaat tgtgcaccaa agtatcatcc tagttttgtg 38160

aggatggttc tccatacttc agggtaggag tatcatgtgg attcctatga tacctttctc 38220

cctgggacca tggagggcag cagctggtga ttgatagtct gattcccggt gaggaaagct 38280

gtgagccttc cacttgcaga tgtctgccaa ctacatgtgt ccttagtcaa ctgtaccact 38340

gtcctccggc aaacagcaga agcccagggc ctgaagttct taagctgtca ttatggaaag 38400

cagaaggtaa acaaaacaga agtgaaagta gatttaattt tttagactgt tctcttacag 38460

gaatggtttt gtggttctca gcattttaaa aaaaatagtg gttccaatat gttttattga 38520

catcaattac tgtaagtctg attcattttc tgcctattga tttctaccca aggtgaaatt 38580

catgacattt aacagaaagc ataagtgatt ttttaaaagc agacactatt agggacggta 38640

[0283]

aaaataagat ttaaagtcgg gacacttgaa aaagcaattt ttatacctttggtaacgatt 38700

ctattctgat tctttgtata aataatataa acaaaggctc tagaagctta ctataatgaa 38760

gttggtgtgc tgtttctaaa ttctggttta aggcccaaat tcattttatc tgcattaact 38820

ttttttttttgagagtctc gctctgtcac ccaggctaga gtgcaatggt atgatctcgg 38880

ctcactgcaa cctctgcctc ccgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccgagtag 38940

ctgggattat aggtgtgcgc caccacgccc ggctaatttt tgtattttta gtagagacgg 39000

ggtttcacta tgctggtcag gctggtctca aactcctgac cttgtgatcc gcctgcctcg 39060

gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcgtg agccactgca cccggccgtg ttaaaatttt 39120

tcagtggtag accactatgt caatatgttg ctttcactga caacagtatt ttcttaaaga 39180

taggataccc catttctaga tgaatctcat tctagctgga aaataatttt tcagttctga 39240

aactacatca ggcctcaggg aatcaaaact agctattagc cacacacata taaagtggct 39300

ttgctttata aacgatttag ggtcaccatc aatgacaatg gtccctttttattgtatttt 39360

taagagtttc ttatcttaaa tggctgcata actgtagagt tttaaaaaaaattaagtaaat 39420

gaccatgtta atgctctatt aagcttccaa acaatattgt aatttacttt gaagattttt 39480

ttttattctc aacatcctgc agcttgaccg tttgcctccg tgtctcagtg ctgcttattt 39540

tgaggtgtgg actggagtcc atctgtcccc cttgcctctg aactgctccg ttttgtgttt 39600

cgtaattctt catgctgcat cctgggcgca tttctctgta gtagctttca atttgctcat 39660

gctttgactg ggcttagtct agcgtttatc ctatctctta aggtttttta aaaaattttc 39720

atgattattc atttatttcc aggatttctc atttcttcag tcacatctcc ttgttctggt 39780

tttacttctt cctgttttta ttcataacat ctttttttata cacgattcct tcatgtattt 39840

ctaatcttaa gtatatttaa ttgcttattt gattcttttt ttttttttatt gagacagggt 39900

cttactctgc caccaggccg gagtgcagtg acatagtcat agctcactgc agcctcaact 39960

acttggactc aagcgacctt cccacctcag cctcccaggt agctaggaat acaggtgtga 40020

gagccgccac acccagctga tttgtcttac tatgttgccc aggctggtct tgaattcctg 40080

ggctcatgtg atctgccctt cttggcctcc tgaagtgctg agattatagg tgtgaaccac 40140

tgcacctggc caagtatgtt tatttattta ttctaatttg agagggagtc tcgctctgtc 40200

gtgcccaggc tgtagtgcag tggcacaatc ccagctcact gcaacctctg cctcctgggt 40260

tcatgcgatt ctcttgcctc agcctcctga gtacctgggg ttacagttgc gtgccaccac 40320

[0284]

acctagctaa tttttgtgtt tttagtacag gcggggtttt accctgttgg ccaggctggt 40380

cttgaacttg tgacctgaag tgatccgccc gccttggcct cccaaagtgc tgggattaca 40440

ggcatgagcc accacgcttg gcccaagtat gtttatttt aaagtcccca acaagctata 40500

caataaattg catatggaat ggatttttgt tctagttgat ttgttggtta tcatttgtag 40560

aactaactag ttgtcttctg tgtttgatac cttgcttcta ggtcattttg agttgggagc 40620

cttttgtttt gtttttattc tcatgctgtt tttgagccta gctgtgcctt tatggttttc 40680

tctaaattta attgaccatt gttttatatt tggagcagtg ggtgtacatc agagtgtgaa 40740

agcagcccca ccctctccac cagaaggtct ccatgccagt ttcacgaagc atttttcatg 40800

ccctcattcc tgcccttatc ccttgatttg tggggagttt gtaaagcagt tgattgtttt 40860

ttttccacgt agttttccaa gtgcacataa ttgttctgtt agtgacttgt agctccatta 40920

tctattaacc ttgccccaga ccactgtaca agcggaccca acgcttcctc cagctgtggc 40980

agggacagtt acttggtatc ctgctgcctt ttcaatgctg accagttttg ccccttcctc 41040

ccctcaaccc ctgtctttca ttcaactatc accaaaccaa aagattctgg tttgcttttt 41100

agtatgtgtt cttattcagt acatagtcat tttaaaattt aaaccaaaac agacttggta 41160

ctgattagct taattttaag ctttttcttt attattaaac agtgtagttt atcttagcat 41220

ttcatattaa gtatatgatt tatttcatat tgcttatatg aatgtacaca taaatataat 41280

aaaaatattt tcctaaggtt tttgtagtaa attatatcgt ttcattaact ttcatatata 41340

gcattgcttt tgacctggaa gacattgaac ctctgatgat ttgtatattc ctcggagtat 41400

actttgttac atagaaattt tctcatttat aatgagattt gtgattaaca aaatttgttc 41460

aacatgcatt actttgaaga tctggtttct aaaatttttat gctagttacc ccacccccccc 41520

ttctatatat atctccctat tcagcgacta ctgcaagagt tccaggaaat gtacactgtg 41580

tgttcactta ctgcatttta aatcattgcc tttactatat ttctgcattt cccttcaatc 41640

tagctctgtc tgtacatttc tgaaagccag tagcttccct gaagaaccag gtaacaaccc 41700

gaacaatcaa attagataac catttgtaga atggaggttc cgggagatct tagaagatgt 41760

gatgggtgct aagggacttt gtagttccct gaagttccag tgagtaaaag gtacccttgg 41820

aatttttat tccttcagac ttttaaaaca gagatcactt tcaaaaatta ctctttctgc 41880

tttgaatcca tgttttagta actattttga cactgtttgg tcagaaggct gtgtgggtca 41940

actgcaaata aataaaataa atgtgatttc agtaatttcc attttgtaac aagtaattga 42000

gaaaatagga ttggatcaga tatttgctta tacacattcc ctttcaggag cacttctgtt 42060

ctataaagaa tgttggtata ttgttaagga cacttcaagc tttgggaacc tttgaagtat 42120

ccattgattc agttaacaaa attatgttga gtgcctaccc tgggcctggg cctgtgttag 42180

gaggggacac taagatgaga gtccaaagca cttcttctca gactcctggc tgctaatggg 42240

ttgctgcctc tacttcttca cttagcagat agctttaaaa tgagtaatgc attttaccat 42300

ggagcccgta agagacattc acccagttgt ggaccgagga gaagggtgtt aaacccagat 42360

tgtgatgttt cacttgatga agtgcttaat ataaacatgg aaatatttcc gcaaggataa 42420

actggctttt atgcctgtgt gttttcagga gaaatagaaa tctctaatca aatattgcca 42480

gcttttcacc caagtttgac tttttgccta attgagtttg ggaggtgtct gaataatgga 42540

taatgagctt tcctgaataa atataaaaat taattaactc caggctctaa ttcattctgt 42600

taccagagtt ttgtaagcat gttacccctt tgtgttcatt gggagatcat ctgttacctt 42660

cttaaatgag tggggaagga tgggaaatga ggaagagcta taaaaactat tcaggtgaag 42720

aaggtttctg cccctccttg ccccttttaa aatctccagc tcagcagatg ctttgtttaa 42780

acttgatcaa gtgcttgtga atcttcctag cctagctaaa tcataacttt ggaaggactt 42840

[0285]

gctttttct ctcatgacaa tggtttacca cagaaatgat tcagatcact ttgtgtgcct 42900

gatgcctatg taaaatgata cagtgaaatg gaaaccattt acctgtaagc tttgggcaca 42960

cccaagcctg cttcaggagc acatgatcag gcgtgcactc tgggagagcc gtacacattt 43020

gacatctatg atgtgtggcg ttttattcta tcacatttct gaaatctaca ctaagagaaa 43080

ggaggctctt aaaaaaccac tgaggtgtgg actgggggaa ggagagatcc gtaaagaacc 43140

tgtttgttac ctgttgatac tatttcccat tggtaaaatt tctaatttag tgtgatccag 43200

ccctgaaatg ctgaggcaca cactgaatga ctcctgacat ctttagtgtt tttgttcagg 43260

ggactcttct gggaatctgt ttcatggcaa gtttattatt ccctttggt ttggctcatc 43320

agtttaccca gcagtcatct taatcggttt taaaggcttt tattttattt tgttttctct 43380

gtggaaattt tacacattca gtagattaga agtagttatt taatctttgg ttagcataat 43440

aaaagatctt ctagggacat tttttgcttg cagtggaagg ctagttaaat gtgttcatta 43500

gtcatgaatc tgctttttct atagctgttg gaaacgtagc tcccctgtga tacagttgta 43560

gaatacagaa atctcgtttt gctgttacgg tacggtagtc tacttacttt cttccaaacc 43620

attaatgtta tagttacctt taattgcgta ggtcctatca cccctcaatt ttaagactct 43680

[0286]

aagcctggca ttttatctta caaaatgaaa tataaagact tgtactcaga gtatgtgtgt 43740

gttttccata taccattcta aagtagagaa agatgaggga ttcgccagaa actgatttct 43800

aataaattat ccagaaactg acccccttctc acctcttctg ttactgtcac tgtggtttca 43860

gccacagcat cctttgctgc attgttacct tagtttcctg actgtatcct tccttacacc 43920

attgatccct gcaatcccat ctgcgcgtag cagccagaag ggatccactt actgctgtga 43980

tcagaaatcc tcagccaggt gcagtggctc atgcctgtaa tctcagcact atgggaggct 44040

gagactggag aattatttga gcccaggagt ttgagaccag cctcaaactg ggtaatataa 44100

tgagacctca tctctacaaa caggaaaaaa aaaatttttt ttttttttt aactagccag 44160

gtatagtgct aatatacctg ttctgggatc cagcatgctc tccctgacct gcagcttcat 44220

ctccaccact ttgcccctca ctcccaccac aatggctttc ttctcttcct cagacatgcc 44280

gtgcgtcctc ctacctggaa tattccccctc caaacattcc catggctcac tccctcacct 44340

tcatcagatc tctgttccag tgtcactttt actggaaggt cttttgtgac catcctactt 44400

attataaaaa aataatctgc ccaaccttct ccttttattt cctctacttg atttttcaat 44460

ttagtactta tcagctgaca tatattttgt ctctctgtct ctctctgtct ctcatagaag 44520

gtaaattcta taaaggaagg aatttttatg tttggttctt tgctgtagct ccaatattca 44580

aaacagtgcc tgacacacag taggcccttt atatttgttg aataaatgtt gacactctga 44640

tatctaattt ttgtctggtg actaatacga aaactataga gtgataataa aagcattacc 44700

ttagtagact ggaaagggat gagcgctagg atgaactttc tgcctggcga tcttgctgaa 44760

tttaggaggc agattggggt tcaaaggagg ctgaaatggc taggatttgc agagcagggt 44820

actaaggatg agcaggctat gacagaaaga actccagaaa tctgcaaagg gatcaccttg 44880

agtctggctg gatacagtgt acactttgta gggtgtctct tcatgagctt ggataaagaa 44940

caactgttgg ggagtggata attcccagca ctcattcaag cttgcatcgg ccagaacgga 45000

gagagacaga cctctgtaat acgtaggata tttggtagaa acattcaacc gaaaaccatc 45060

agatatgcaa aaagtaataa taataagtaa acaatgtgat gcatagctag aagaaaaatc 45120

agacattaga agcaagccca gaaatgacag atgataaatt agcagataag gacattaaaa 45180

cagctattat aaataactta gcagatttaa agaaaaacaa cataatgagg ataatggaag 45240

aaaaacaacc gaataccatt tctaaagaag aaaaatacaa tatctgaaat gagaatttag 45300

ctggatagga ttaatagttt aggcactgca gaagaaaaaa acagcatcta tatgagaata 45360

[0287]

tacccaaggg aagtacagag aggaaaaaaa tgtggattgg ggggtgcctc agtgacatat 45420

ggaacaatat taaacaagtc tgcccccaaa atacttgaag gaataaggtt caagtttttt 45480

ccaggtttaa tgaaaactat aagcctacag attcaagcat ttcaacaaac cttcagcaaa 45540

ataaacaaaa ccacagtagg cctggcacac tgtctcatgc ctgcaatccc agcactttgg 45600

gagcctgagt caggaggatt gcttgagatc tgcttgggca acatagccag accctgtctc 45660

tacaaaaaat aaaatgaaat aaattagctg gatgtggagg tccacacctg taactctagc 45720

tagcctggag gctaagaagg gaggattgcc tgagcccagt agttcaaggc tggagtgagc 45780

taggactgca tcactgcact ccagcctagg caacagcaag accacatctc tctctctctc 45840

tctctctctc tctcaaaagg cagtgaaata acgacttatt tggggaaaaa ataaaggcag 45900

agaatttgtt gccagcagac tagcataaaa aaaaggaagt ccttgaaaca gaagagaaat 45960

gataaaagat ggaaatttgg atatatacta aagaatgagg attgctaaaa gtgacataca 46020

tagataaata tgaaatatat ttttatttta aaatttattt aaagcaaaaa taaaaataca 46080

tcatatttat aacatagaaa taaaaaatgt atgataatag cataaaggat aagtggacaa 46140

atgctgttgt cgtatttttg gtaaaatgca ctattatttg aaagtagacc atcgtgaatt 46200

cgatgcatat tgtaaaccaa atagaacact aaaaaatgaa aataaagaga tatggctaat 46260

gtgccaatgg tggagataag atagatgcaa aaaaagaaaa acattcaaaa gaaggcagag 46320

acagaggaaa aaaggaccaa agatcaaatg agtcaaatag aaagcagcta aactagcaat 46380

atggcagatt taaatctagc catgtcaata gttatattaa atgtaaatgt tctaaatacc 46440

tgaattaaag gatgaagatt gtcagattag attgaaaaag catgacccaa ctacatgctg 46500

tctgtaagaa attagaaaaa gaacaaatta aatccaaagt aagaagaaag gaaatagagt 46560

agaagttagt gaagtataaa acaaagagca aagaaaatca attaaatgaa aagctggttc 46620

tttgtaaaga tcagtaaaat tgataaattt ctagctaaac tggccaagaa aaaagaaaag 46680

acatacaaat taacagtatc aggaagaaaa acagagaatt caaaggagtg taatgcaaac 46740

tttatgctag taaatgcaat aagttagatg gtatggaaaa aaatgtgaac aatacaaagc 46800

agactgtggt tgcctttggt ggcagtagcg gggtgggagt ggaaggttga attgactgga 46860

accagaagca caagtgaact ttttggggtg atggaaatgt tttgtatctt ggttgcattg 46920

atagttaaat ggttgtagac attgcttaaa actcactgaa cacttaagtg ggtatgtttt 46980

attatttgta aaatatacct caaaagcagt tttaaaaatg tattcaagta catacttaag 47040

[0288]

atctttgcat tttactctga gtatacctta attttaaaat ctgtttttta aaaagtatta 47100

tgtagatacc ttttattttc ccaatgtctt tattaaatga catctccacg ttttgcttct 47160

tacctctatt ttttttttt tatttctctg tctctcaggc atgcacacac acacaccaaa 47220

aaaagtacat atgcataatc cttttggctg aataaaatca gttgcaactg ttatttcggc 47280

ccttatttgc tccgggtaaa tattcgttag ctgagtggtt tatctgtatc agatatttct 47340

tacatcttca tccagtcaca ccagctggac tgaccagatt gtttttcact tcaagggcag 47400

aatttgtact cactgctgaa tgcttccaaa tgatacgtag aataacaaat ttaagactta 47460

gatttttact ttttcaggtc tttttttttt tttctgtgct gtatagcatt tccctgaaag 47520

cttaatctca tctgtaagtg atgcagtgga tgtgttacta ttggattaat ttatttactc 47580

ttaggtaggt ttgtaatctg tcatcatgct gttgtttttt tgtgtgggtt tgtttttggt 47640

tttgagacag ggtctcactc tgctgcccag gctggagagg ctagagtgca gtgatgtgtt 47700

tatgggtcac tgcagattca atctcctggg ctcaagtgat cttcctgcct caacccccttg 47760

tgtagatgga agcacaggtg cacgccacca cacccggcta ttttttttaaa tgtattgtag 47820

agacgaggca tcatttttttt gcccaaggct gatcttgaac tcctgggctc aaacaatcct 47880

cccacctcgg ctcccaaagt gctgggatta cagatgtgaa ccaccactcg agctccatca 47940

ttctgttatt agttgttctc tagtatgagt caaaaactct tacctgccct tttacagttt 48000

tataaataag taagcagaat agcagaatgt ggacattttt taaatccaaa ttgaatatgc 48060

acatgactca aggagtcaaa tagtaccgta atcggtttat gataaaatcc agtggtttgg 48120

ctgggtgtcg tggctcacac ttgtaatccc agcaccttgg gaggctgagg caggtggatc 48180

acctgaagtc aggagtttga gaccagtctg acctacatgg tgaaactact aaaatacaaa 48240

attagctggg catggtggtg catgcctgta atcccagcta cttgggaggc tgaggcagga 48300

gaattgcttc aacccgggag gcagaggttg tggtgagccg atatcgcatt atttcagaac 48360

aattttccac aagatcagtg agtgctgtcc aatagacata taatacaacc cacatacatg 48420

actttacatt ttcttgtagc catagtagaa aaggtcaaaa gaagcagatg aaattaatag 48480

cctgggcaac aagagcaaaa ccccatcttt taaaaaataa aataaaatat ggtggtttgc 48540

tgtccccacc tcagaccatt tctctggtct ttctcattga ccaccactcc caatctttgt 48600

tctgctgatt gattacagct tgtatatatc tccatatttc taagcaaaat gtttatcttt 48660

tttaaattta taaattcttt ttattatttt tcagagacag ggtcttaact ctgtcgccca 48720

[0289]

ggctggagta cagtggcacc atcgtagctc actgtagcct cgaactcctg ggctcaagca 48780

gtcttcctgc ctccgcctct caggtagctg agactacgct acaggcacat accaccatgc 48840

ccagctcaaa atgtttatct tttgatacat tattcgagac cattattaag gtggatgatt 48900

tagttttctt aaacagccat ccccttttctt ttcctcccct ctgcttcacc gcccccattt 48960

tcccaatgtt ttacctttttg gttaaatcag tactcattgt ttacattatt tgcctctgca 49020

catagtcaca gatagtattg tactgtactg tactgtgttt ctttttttaaa cattatttct 49080

gttgttaata attgactttt taatttttttt cctattttgt tttttaaaga gatggggtct 49140

tactatattg cccaggctag agttcagtgg ctcttcgcgg gcatgatccc actgctgatc 49200

agtacaggaa tttccacctg ctccatttcc aacctggacc agttcacccc ttcttaggca 49260

acctggtggt ccccccattcc cgggaggtca gcatattgat gccaaactta gtgcggacac 49320

ccgatcggca taacgcatgc agcccaggac tcctgggctc aagcagtcct cccgggctca 49380

agcagtcctc ccacctaagc ctcccgcgta gctgagacta cagacacttg ccaccacacc 49440

aggttaattt ttgtgttttt tgtagaggtg gggttttgcc atgttgtcca gactcatctc 49500

aaacttctca gctcaagtga gcctcctgcc tcagcttccc aagtagctgg gattatagac 49560

gcatgccacc acaccccatg ataattgcct tttttttaa tttgcataat tttctttgta 49620

gcttttgcta atgttcccat atcttcttat agccttacag aatgattttc cacaagatca 49680

gtgagtgctg tccagtagac atataataca acccacatac atgattttac ctttttttgt 49740

agccatagta aaaaaggtca aaagaagcag atgaaattaa tagtatcttt tacttaaccc 49800

agttcattca aaatgttatt tcaataaatg gtcaatattt aaaatacttg agatattttg 49860

cttttattta tttcttttgt tactaagtct tcaaaatcca atgtgtattt tacacttaca 49920

gaacatctct ttttagactg gccacatgta gctcagggtt actgtattgg acagagtggt 49980

ttcagtttca agtttttcct tggagacatc ctacttgaaa tttccattct ccatgtatct 50040

gggtggttgg tctatagact tgccactcac agctgtcatc ttgagacttt ctttgctttt 50100

cttctctatt ggatattcag tttcctggat ttcaggtctt ctcattttcc tctagtagtt 50160

ttgttaggtc atggttggta tggcatggtt gggatagcgt gttcacacag ctatctcgtg 50220

agtcatactc ctccaatcca gcctgctcgc ttcccgtgtc tgtcatgtag ttgtcaccct 50280

gctatctctc cctccagttt ttgcagaaat ttcctttgtc ttcactcttg gtcttcctct 50340

cccatccccc atgtatccta tatctttctc tttcttggtt tatttcatca ctcaggtgga 50400

[0290]

aaagatgctc cagtggatta ctgggaaaag ggggagcatg gatgataaag gtattgagac 50460

cttacacgtc agggaatttt ttttttttt ttttttgag acggagtttt gctcttgtcc 50520

aggttggagt gcagtggcgc caactcggct cactgcaacc tccacctcct gggttcaagt 50580

gattctcctg cctcagcctc ctgagtagct gggattacag gtgcccgcca ccacgcccag 50640

ctaatttttt gtatttttaa tagagacgag gtttcactgt gttggccagg ctggtcttga 50700

actcctactt caggcaatcc acccacctcg gaatgttttt attgtccctt ctcatttcat 50760

gactgctggg ctaggtatag aattccagaa tcattgttct tagaatctcg aaggcattgc 50820

ttcattgctg gccagctttc agtgttcttg caaagtctga agctgtgcta atcacctcat 50880

cctttgaaag tgaactgttt tttcttccca gaaacttaca gaacattctc tttgtccgca 50940

gaattctggg attgcaatta ctgtgcctta gaatgggtct gtttttatca ttatgaagag 51000

tactggatgg gtcgggaggt tttcttgaat tacttcttga tgttttcttt ccttgtattt 51060

ttttgtttgc taattttcta ttttttttttc ttggtttact ttcttgggca gggggatttc 51120

ttctacttat atttgattct tcagttgagc ttgtcatttt tgctatcttg tttttaagtt 51180

tcgagagaca tctttgtttt atataacatt ctgttcttaa tacatagatg caagatcttt 51240

tctttctgag tatattaata tgtatttgaa atctttctat tctctgcagt ttgtttcccc 51300

caagggtttt ttttttttttc tggtttttgt tttttgtttt tatgttagag actttcctgt 51360

tatatctggt catcagtggt acctgcatgt ggtggagagt aggggcttat tggagtatga 51420

gaaccttgag caggtgtaag gagcctgtca acactgcgct ggcctcaggg cctctaggga 51480

ggctgccagt tgtgcattct gaggatacct tttggttgtg ccttttgtct ggtcagatta 51540

tctagagatg ctctgcctcc tacctggagg agaagggtct agctgccagc ggtgtgagtg 51600

tctcttgggg aaaaggactc gagttcctgg tgtttggctt gtgtatggcc gcttacccca 51660

tttttggtgg agcgctcaca tcttccactg tgccaacagt cttgctgcag ttcatagacc 51720

ttctggttta catttttcca gaaagtatgt ctttagattt ctgcagaagt ctgaggagca 51780

tggaaggagc ttggggaatg agatggcaat ccaggtcttc ccagatggct ctacctttat 51840

cccctgcagg gaatcccact cctccttcct gactgggagc acagccagag ccttgggagg 51900

aatctggagt ggaaatctcg ggcggtctgg ctttcttact gttcacttgt aattttgctt 51960

tctcacaact gccaaccact aatcagcctg atttccagct tccagaattc tattgctgtt 52020

gtctgctctc ctattcccac cgtaggggat ggggctgtct ttttttttttt ttttaatttt 52080

[0291]

ggtaaaacat acaaaacata aagtgttcca ttttagccat ttttaggtac acagttcagt 52140

ggcagtaagt acattcacgt tgtgtgtatt tgtttttta gtaataaaca atataaaatt 52200

ttttaagtaa taaaacacaa ataaaagatt gtttaatgtg attatcgtgg aattttaggt 52260

gtgatcagga gccatggtgt agtcttctgt tgaaacaggg tgataggatt tgtttaccac 52320

ctcctaggaa agcagttgga tagtttgttg gcataaaagt acattttatc tatttttaat 52380

aatcgtagct ttatagaaat tgcagttgga actcccaggc ctggcattca aggctctctg 52440

agatctgggc tacccaccca tgtcctccag ccgtctgtcg cacctcctac tgcccactca 52500

ctgttcctgg catgagatgt gatctccagc ccccatgcct ttgctgtgca gggtgttcca 52560

gagtgaattg tccctcctgt ctgtctctct gccctcttcc tcgtctttcc atcttcctgc 52620

cccacatcac tgcctcctac ccaaggcctg tgctcattcc tcctcggttt tccccccatgg 52680

cctggtacat acctctgaat tatcaccttg catttcccat attgcccggc tctctttgat 52740

gtctgtttct ttgctgggtc ttcctcagtg tctgacggtc agttaaatgt ctttattctt 52800

ttttgtagga tatccgacat gaagccagtg acttcccatg tagagtggcc aagcttccta 52860

agaacaaaaa ccgaaatagg tacagagacg tcagtccctg taagtatcca cgtggccggt 52920

accagtcttg ctcttccttt gctgcaggcc tttttagtca agactccttt cgcctcaggg 52980

tttagtataa taataaatca atgtagcaga ggtttatgac gcgattgttt cctatagtaa 53040

aggcattaga gacttatagt aatagctcat ttttccacca ttatagaagg gctcaggttt 53100

cagtttctgg aaaattcagt gaagttcaaa gcacttttct taagctttga ctgtttttgt 53160

gatgaatcat tttcctacca gctgaagcag agtatagcag gcataataaa acctttttctg 53220

gatgactcag cagcagcgtc attagggcat gagcactgtg ttccgctgta atgaagcccc 53280

gcacaggcat tcggggtggg cactgtcgtc ccctgcgctg aatatgcaag gcagctctgt 53340

ctggagtccc caccgcctcc acccccgcca acctcatcat ttttctccct ctttcctgct 53400

gttagttctt cctaggattg tcagtgtgcc tgctggcctg tggcagccct gtccgccttc 53460

tgagtgattg gctgtcagtc tgccggtagc tgaaaagtaa ataacttaac atgttagaat 53520

ttgcataaag taaggaaaac tggagctgag tacaggactt gaactgcgcc atctcctcta 53580

ggccacagag gccttttga ccccccttcca ggtctttaga cattgtcagg cagtgagggg 53640

tcgtagctgc cagtgtctcc atggtagcgt gctctgccag ggatgcagaa gattctccag 53700

tcattcctcc agtgggcact tcctgcaggt cctgtgccca tggctgggag tggtggctgt 53760

[0292]

cattgttctc tgccagaagg gttagcagtg catcctgacc tgacttatgt ggcgcccaga 53820

ttcctggaag gggtctaaaa atggacctag acttggtgta gaacgtgtgc ctcttggcct 53880

gccaccatgg ttccctgcct ggttttgtgt gtcagctctg ccgcttaaga actgagtggc 53940

ttcgggcaag ttgttctctc tcataggagt gtgtgaagat gaagcaacat aagctgctta 54000

gcccagcgcc cagtacctca cgcagacata agtgctcagt aaatgttgtc tgtggtgggg 54060

atggttgtca ccaacatctg aagtgcactt ctaggtcatc aggtgacatg attggcgcca 54120

acacatggta ctcttgattt agcacatctc agctgaggca cctcattgat atttgtttaa 54180

aaacaaaaac aaaaaacctt ggtgattctg ctgtgaagtc ctggccagaa acctccagac 54240

cgctgatcaa cacgcaacag aaccatcacc gttcacctct ttgacatggt gccaggatac 54300

cctggatctc tagcttttgc tatagttgct ctaattaggg aataatcttg tctttaatat 54360

tcctttgcta catttttaa catttcttat ctaaatggtt ttatgaatca gttttacaga 54420

gaaaaaaaac cagtatttaa aatattcttc caggggctgg tccaagtaca gtagtgttta 54480

caactatgtg atcacaacca gttacagatt tctttgttcc ttctccatcc ccactgcttt 54540

acttgactag ccaaaaaaaa aaaaaaaaaa agttattcca gggaaacaat tctccaactt 54600

tttcactccc aatctcactc ctcttatctt cctcccgtac tcctatcctc ctcccgtact 54660

cctatcctcc tcccctactc ctatcctcca gtagaaacag tcatttgctg tgaaggttat 54720

gggggagaat gagtcaaggt agaaggtcac ctgctgccca gctcacagtg ctgctggtga 54780

tgacagcagt ccacagttac aggcacttgc tgaacgaggg gctctgtata cacctcagct 54840

cattgactct tcccacaacc ctcttgtcac ctaccattta gcaaatgaaa aaaccaaggc 54900

tctgaggtga gttgtttgcc cagagtcacc cagtgctgtt tgaacccact cacataacca 54960

accaatacca ttatgtaatt tttgaggtct tttatctctg tgatccactt aaaaattatc 55020

caagtatctt tatttgtact aagcctccat aatgagaaac agtgttccag atggtggcta 55080

gttttcaaag acatctctct ttggaattct tctttagaac aaaaagcccc agaccactta 55140

tccccattca tatccccttt ggacctaggg agaaggtact atttataggt gatcacctga 55200

gtttattgtc ccttgtgctg tgccagaaat aaaggtcccc acctgctctt attagctcta 55260

ctaacaggat aaggaaagtg gccctcagag agctactgct tttgtgacaa acaaatgata 55320

caagaaaaaa aaagtggctt tttaatttta gtgacctggg gcaggacttc caaatgaaag 55380

tttatttcta aaaactaaaa ggtaaattta atatactttc agtgtttggg cttaaattct 55440

[0293]

ctttcaagtg tctttgtgat atgctctgaa ttttaaaaat ttagaatcat tgaagttcat 55500

tatacttgaa ctttaaaaaa aaaaaacaaa aacctcgtat aaaggtcaag gtatgacttc 55560

atgctgctgt gtacttaggt catttaatct tcaaaccact ggatagaggt taggttgaag 55620

ttcgatctta aatcctacct actgtagctc attgtaccag caacagctgt agggactagg 55680

tggaattcat ggtgggtttt gttccctttt aaagattgaa gccaccatat tttctgccct 55740

ctaaaagttt atgtcagcca ggcatgggtg gctcacactt gtaatcccag cactttgggg 55800

aggctgaggt gggtggatca cttgaggcca ggagttcgag accagcctgg ccaacatggt 55860

gaaaccccat ctctactaaa aatagaaaaa ttaggtgagc atggtggcct gcgcctgtaa 55920

tcccagctac tcgggaggct gaggcaggag aaacatttga atccgggaga tggaggctgc 55980

agtgagctga gaacatgcca ctgcactcca gcctgggtga cagagtgaga ctcttgactc 56040

aaaaaaaaaa gttatgcatc agagaacaga tcctttgatg ccctcctctg ccctgaaagg 56100

tttttggggg agagtaataa gtatcacaac aagatatgac ctgagaacag atttcccaga 56160

taggacatga tccatgtttt aatatggctt actgctgttg cttcatagtg tgaagcttca 56220

gacacttctg aaaacccttt cagaaaatcc cagtcgcccc atactgatga ctaatctcaa 56280

ctaaaacagg gcttcagcca gtgtgaatgc cactaatgcc accaactcac ctttgctttt 56340

ctgtagggtg tgcacctgta tgtacacatt cagcttttcc gggattaacc tctgagttct 56400

ggtttgtctt tcagttgacc atagtcggat taaactacat caagaagata atgactatat 56460

caacgctagt ttgataaaaa tggaagaagc ccaaaggagt tacattctta cccaggtaag 56520

cagattgtct gaattttcta tttaatgtca atttaagagt ttgagagtgc tgttatccac 56580

acctcaaata aaatctgcca catcctttag aaggtcagga tttcagcata ccaaaaagca 56640

gcaaggaagg gggaaaaatc atccttcaaa ggttcagttt ggttataagg aacgctaatc 56700

ttttctggga agcataagat gacattgctg gaaatgagag cttatagaaa acaacattaa 56760

aatgccagag ttgcctgtgt ggtctgttgg cagagacagc agagccatgg ctggaggagg 56820

gtctgtacct gtgttgcttc cagaagtatt tgtcgtagag cacttgtgat ggcaaatcta 56880

agaacgttag cagtagacca ggaatctctg tccagagcca ttcagagtag ctcagcatgg 56940

ttctcattct ttggccagaa gaaaggcatc attggatcat gtgaacaagc atgaaaaatg 57000

acttaaaatt tctgttggct tttggcatct ttatggaaac aaaatcctga aagtggttta 57060

ataattgagc ctcttgtaaa acactcagtg gcatgtgacc aaaagggtat ctgggaaaga 57120

[0294]

ggataaaaag agtttctttt taattaatct tctcaagtct taacttgtta cctgtaagtt 57180

ggtctaaaaa gactgggttt cttattttgt ttttcatcat aatttttgtt tctcattcca 57240

tgtcagcttt cagtcttata tggctttagg ccacagggcg attttgaaca tttgtaattt 57300

tgcttaataa ttaggaaatt aaaattctgg ggaagacaga atgctctatg aagaaaggct 57360

gctttgagca aggagctagg tcagggcgcg ttcaactgag gcctttcttc actgcctttt 57420

tgtcttgtcc cagttcctcc ccatttatga ctaaaatcag cccagatgct tctcgtcatc 57480

tgggatgcag agcatcagcc cagctgtgtt cagtcctatg gggccattga gtaagttctt 57540

ggtgcatgga tacagggcag gcctttacca ggccctgagc ccctggtcct cccagcacct 57600

ctggggtatt taggggaggc tgatgggggа gggggttgat aaggcgggag atgtctgggg 57660

atgaggttga ggcaaaagtg acttcttgag gactttgctt tttggagaag tcaaatttcc 57720

tacttcttga tttcagccct tcaactctgg tatggagtca ggaagccctt taaatacctg 57780

ttgtcgggtg tatcatgtca agtgttgcat tagcaaatga ccatgtatcc ttgtgctact 57840

gtcctgccta ccccgcatcc tagcgcttcc ttgggacatg agaagctctg tctggtttgt 57900

gaggtggcac tggggatgtt gagaaactgt ttacacagtt tccctttgcc ctggggattt 57960

actaaaggag tcgaggcagc ctgaccccaa agcatcaccc ctggacacta tgaccgaaac 58020

atttccccag tgcccaaacc aagaacaccc ttcccatttt tttttcagtg gtgttcatta 58080

tgtaataata caagtctctc ttctcatttt ttaaaagtca gaagtacaga agagcagaga 58140

ataatgtcca aggggccctc cttcacctcc cccgtgcagt gtcagctaag tgtggtgcgt 58200

gtccttgcag atcttagggg attgtgatcc ttcagaccat tctaaactgg ggtggtgctg 58260

ggagttaggg aaggcatgaa gggagtagtg gagagctgca gtgactgggg tcttcatgcc 58320

agggtggaga atgcaaggcc caggtggcca gccatgtgcc acgggatttc tggctgccaa 58380

gagctgttta tctgttcact ggggagggaa gagttaaatg tggtctgctt ttctccgagt 58440

cccttcagca cagggagtgc tgacttgtct tgttcaggta gtaagttcaa gatgagctca 58500

ggaaagaaag tgagaggaca ctgagggcta gtggttgagc caagtgtgat gggacttaaa 58560

gggagaagat ttaaagaata aggagcttat gggccgggga cggtggctta cgcctgtaat 58620

cccagcactt tgggaggctg aagcaggtgg atcacttggg tcaggagttc gaggccagcc 58680

tggccaacat ggtgaaaccc cgtctctact aaaaatacag aaattagctg ggtgtggtag 58740

tgtgcacctg taatcccagc tacttgggag gctgagacag gagaatcgct tgagcccagg 58800

[0295]

aggcagaggt tgcagtgagc caggattgcg cccctgtact ccagcctggg tgatggagcg 58860

agactctgcc tcaaaaaaaa ttaaaaaaaa ataaagaggt taggtgaaaa tagatgagaa 58920

tggaaaccat gagaagaagt gatgctggcc aaggacatga caggttctga tgtggaggtg 58980

ataggcaatg tctcttccag ccactgctaa taattgagac aaactcaagg cattcatacc 59040

ctgtgtccag taaacatctg tgcccattgc caggtgagct ggattgaaat gggccagctg 59100

ctcagcagac accctcatgc cccagtgact ctgttccccc tgggccacct cattgaccat 59160

ttatgtttct acatctccta agtttgttgg gccaaggatg gaggctgtct gccgtcaggg 59220

tcctcattgc tgatggtagg aatagttgct gatgtttcat tggatgttgc tgtattctag 59280

ggactgtgct aagtacttta tagaaatgaa catacttcat tttcacagtt ttatgaatag 59340

ggactattat tagtcaagta agcgatgggg aaactggggc agggagcgat gaagtgactt 59400

gcgcaaggtc acaagatgat gtgattggaa ccaagagaag tgttgtggtt ggccacgccc 59460

ccacactgcc tctcatctgc accaaggagt tttgtcccat agcccaaggg ccttggggac 59520

gaatctcagt ggaggcccct agcgggcctg cctgagccag aaagcagaat cggcattttt 59580

ctgtccttgg ttggcccagc cctgaactga gatgcggaaa tcgcctttcg ctgcctggta 59640

gaaaatggag ctgcagttac tgaccaccag gcagagagag gtgggtccct gtcccagcct 59700

cagccaccac tctgcctaag ctgtggggac tgagggcgct gtcgttagct gactgcagaa 59760

ggtgagcaca cgctgtagca tgttatgttt cagatgtcac atgttgtgtt attgtgtctt 59820

tgcagggccc tttgcctaac acatgcggtc acttttggga gatggtgtgg gagcagaaaa 59880

gcaggggtgt cgtcatgctc aacagagtga tggagaaagg ttcggtaagt ctcggcttca 59940

tttgctgtgt atgtgatcat gcataccact ccatatagtt accattttcg tccagatttt 60000

taaattattt ttcttgcctt tgtatttcct ttacgtagta tttttattta aaaaaattaa 60060

aacagcagca tataaatgca tgttggttgt caaccagtta atgaagtgaa taaaagggag 60120

gaggcggaag aactgcacgg acctcttcgc ccccgccttc tcctgtgtgg tgcgtgtggc 60180

gctccgccca cctgtgctgc ctgtgcggct ctcatcacag tgtggagttg tgtgtggagt 60240

tatggagacc tgcttttatc ttgaaaagca agttcttagt gcatcttcat ggtgtctgat 60300

tttttggctg gtgagagtgt ggctacctct gcggagctgt gggagcggct gactagatga 60360

gatttgcctc cattcagtac ctagactctt gccctgccac acctcttcgg agtgagcatt 60420

gacttcagga tgtgtgtcat tctaagttcc tgcaactttt caaacacccc tcgggctagc 60480

[0296]

gtgtggctgc acggtgtcca tttgtgcagg ccaccactcc tcttgcatct gggtctagcc 60540

acctctcctt cttgacttac catagttcat tttgtaccat gctttcagaa tgagctttct 60600

caaatccaag tctcaccacg gttcttccca gctgaaaacc cttgtgcggt tccctttgcc 60660

tcacaggata atacatggtg tggcttacgg aaccctgcag gtctggccct aggcccctgg 60720

acacagacct ctcaccactc ttggaacttt agccaggaca aagttttctg tttttagttt 60780

cttaccatgt tctctgggcc gaggagtccc agtgcccacg ttcatcccac ttgcaggcac 60840

ccctggacgg ctgcccccag ctccccaact gcctgcattc tcccctgccc tcctcactct 60900

gttggaatag ctgagaatag ccgatttctg ggcagccggc ctcctgtgta gactgtcctg 60960

tgtagactgt cctgtgtaga ttgtctgtgt agactgtcct gtgtagattg tctgtgtaga 61020

ctgtcctgtg tagactgtcc atgtaaactg tcctgtgtag attgtctgtg tagactgtcc 61080

tgtgtagact gtcctgtgta gattgtctgt gtagactgtc tctgtagacc gtcgtgtata 61140

gactgtcctg tgtagactgt ctctgtagac cgtcgtgtat agactgtcct gtgtagactg 61200

tctctgtaga ccgtcctgtg tagattgtct gtgtagacca tcctgtgtag accatcccat 61260

ttagaccatc tgcctgtgca ggcgcaggcc agtgttcagc agggccacag gctcctcggc 61320

ctccctgccc tcgctgctcc ccaacactgc caaccctgct gcggggtcca ggaggagatg 61380

ggctgaggat cgtggagacc agcaggagcg tgtggcccag gagcagggaa ctgggtgtcc 61440

ttgggccttg ccaggtccag gctcagctag gacacggctc tcacagctgt cctggttgcc 61500

tccggccaca gaagaaggtg agggctccag agaggccacc tttccaaaaa aagcacagtc 61560

atggccctag aatgtaaaaa atccaagtgt taagaaggaa cacatcaaag gaaacttcag 61620

cagtgaaaac ttgaagcatt aaccacgaag cctctgcctc caccacacac aaagaaacgg 61680

ctttagttac tcgcagaaag tcttcctctt aggacagcgc gtgtttaaaa tcataggggt 61740

ttggtttgtt ttgttttggg gttggggttt tttgggggtt ttttaccctt gcctactttt 61800

taaaaaatga aagtgtttat ttgcccaaca ataacagaca gggagcttgc ctaagtgttc 61860

tgttgatgat ataatgtatc ttgtcttaga aaaaaacttt ttcagtgaaa ggtggttttt 61920

aaatttttttc ttccctcctt agtagcttga ttagtaaaat gtgaagttac aaatgtgaag 61980

caaaccccca cccttcacca ctagtcagca attttgagta aagaaacaaa gcatcaggtg 62040

ctcacagcac acactgtctt agagggaagg ggaagcctgg tggcctgtgg aagccttcag 62100

catagctcca tctgcaggct tctgaccctc agcactactg acacttgggc tggatcattg 62160

[0297]

tctgctaggg atccgggcag ggagtggctg tgctgggcgc tgtaggaagt ttagcagcat 62220

ctctggcctc tatccaccag atgccagtag caccccctcc ccagatgtgg cagtcagatg 62280

tgtttctgtc tagactccag actttgtcca acgtcccctg gtaggccaaa ttgcccccgg 62340

ttgagaacca ccgctctaga tggtattgag ggttgggaat tttaaatcaa gacatttatt 62400

cagaaattac cagatatagt agcatttgct tcttatttat ttctttgttg ctaagtgttt 62460

ggcaaaacct ctttgctgtg agcacaaggt ttgctttagc aattgttgtc acattacagc 62520

aaggagtggt gtccagcgct gtagttatgt atttgagcag tgtccagtgc tgtagttatg 62580

tgttccagcc tcaccaggcc ctgtgcttca ttgtctccca ctcaagactg accacaaatg 62640

gcccacagat ccactgtgac aacctttccc tttgggttac tgtggtggca tcgagaacat 62700

ggctggttgg ctttgctgta gtttactgtg ataactgtgc cagcagtccc tgctttcctt 62760

tgttaagtat cccattccac tggaggatta cttgggcgtg cagattggca tgaaaagcaa 62820

tgtatggttt gagattgtta aagtttcttt gggatcaaca ttttcaattc tgtatcagca 62880

ttatccctcc cagagggctg gctgggagaa atcatgagaa gttacagtat cttatttgct 62940

cagctaatct aattataaat gatccacaca gcttgtggta aaaccagctt ttggggagtt 63000

ttcatttaat gcatacttgt cttctgattt ccttccttca ccaaatagtg taggatgctc 63060

cctcttattt ttggcaaaca tgcctgttat cttttgggac cctgggcttc ctggaaacca 63120

gttatgcaga agatgattgt gtgtgttaga ctggggtcat ccagatggct agagttctca 63180

ctggttctgt ttaaggattg actttagaca cctcagtgta ggctgcacca tggcgtaagg 63240

gttgggattg ttgtttagaa gggggaagta agcaaggtga gtttaattgg ccattgcaga 63300

atctcacccg tatctccctc ctgaaatcct cactaaagct gccgtttgct ttcaggtgct 63360

ttcatgcaca agacactgca ttttgtatca cagggtccat ataattcatt tttctctcgt 63420

acttagttct ctgtgttaag aattacttac ttagttctct gtgttaataa tttttggcga 63480

aaccaaatta cccgtcacag ggttactgta gatgtctttc ataggttttc caaacaccac 63540

ttgcccactt gtttgggaag gccccaagga ctgtttaaca tctgccttca tggtggaaac 63600

agcaactatg agagatgcta gcatgttggc actgccatgt tcctctggta ccagcccaag 63660

ataggactca atttgaggcc tggtgaagta ctgtgttcta ataaaaatcc atctactttt 63720

catggccgta tatatcaatg taatagggta actggaaatg tgatcttgtg ccttttaaaa 63780

attttgtgtg tttaaaacaa aaatttctat tggaaatgac agagcatagc ttgttgctgt 63840

[0298]

agacacctga gagtccttaa aaataaatat tgggttattg acacttagtt gcatgacaga 63900

attcctcact tgtacagttc caaagtctta gtctttaccc agattacaga gggttattaa 63960

gcattaggtt tggttttgaa agtgagtgct tgctgtctgg aggtgagctt taagactcgt 64020

ctgccctgct tatgagatga ggaagggtgg cctcttcctc ctgcatttct gttcttcgct 64080

tccttctctg tctgctcact ctgtggaatg cccaccccag cacgggtggg gtggaacctg 64140

tcagatcagt ctcttgtttc tggggtcttg aggcattata agatctagtt gttagaagtg 64200

tgggattaat tcatcttttc acattcttct aagttcctgc ttttagctgc cacacccact 64260

ttggctaagt gggggtcttg ccatgtaatt agcgcctcca tgccaagtgg cagaattgct 64320

tcaatggtga cagattgtcc ccattcaaga gttcactttt ggcaactcat cattgatcca 64380

ggaaggtgac atggatgaaa ctggctaaga cttcagacag gcttgtgtcc agactcttga 64440

gaaagctctg ttggcttctg gtctggcact gtgaagtttg ctgtgatgct ggcaccacaa 64500

cctggtgttt cctaatttgt ttctcccaca ttttgctttg gttttgtctt ttgggcagct 64560

tccagctcca gtagagcagg accaataggc atttgtggtt ctatattcac cctcctcacg 64620

tgcttcctgg ctcctcattg cccccagatg atgccacagg tccctgggcc tgctgccagt 64680

cgtctgtgat ctgggcctct gctggcccct tctccagctg ctcttttcag cctcttattt 64740

gcagtcactg cctaggaaat cctagtcatc cttcaaaacc tgcctcttgc acagagcttt 64800

ctctgatctc tcttttctgt aaccttggct gacctgaaac atttccctct tctgaattcc 64860

tgctgcatgt ccgtagcatt tccccctcag ccctccccca tagtccacct tgtcactgct 64920

gggcacagca gtgtcttctg acagacagct ggccctgaag tggttccctt cacccacacc 64980

atcctttgcc ccagaggagg tattgagtgg gtcagtgcac gtgaactgcc agtgtcattt 65040

gccaaagagc tgttgacaca cgctgacatt tcttttgctg aaaatcataa gggctttgag 65100

cttccctctg tccaggcaca tggtcaggct gacccggtag ctctgcccct gctgacctgc 65160

cattttgtc cacaacagtt atccatgagc agaaacattt gtgtaactga ggcagaaact 65220

tagttcaagt aaaatgtcac taaattcgag tcagtttttg tcttagaccc taaatgaaac 65280

caaattttca taaattttct tgttttaaag aaaaatttaa tgagctacat ttaaactgag 65340

aacatcagat agtgtctgag attatcaaaa tagaacatca aaagtatttt tctgaatgaa 65400

ctgaaccaaa ccagaatgaa agggcaagcc ctggggagcc tgtctccaag ccttctctga 65460

aagggagtct gtatttggtg ataactgctc agcctctcca aagggcctca cctgctgtct 65520

[0299]

ctcccagttt tatttttaat tgcctgtgag ttttctgtgc agggtaaggc acctacattc 65580

tatgccagca gcctgatcag gtcctgggta atgtttgaaa tggctacaca gaggagtttc 65640

aaagcctttt gttcaatctg gcttcacctc gtagacggtg agaaagcgtc agagccctgc 65700

aggatcccgt tgccacgttt gaccggggag ccgatgggtt tggaagtctg agccctgtct 65760

gcacaacctg ccccggtcag cagcttcgtg cccccacccc catctcccca tgaggcaggc 65820

atctgtgctg accatggctt ccatgttcag aaacccccag gcctttgagt tatcatgaag 65880

cttgtgggat gtgctccaag cctcctgcca tagaaaaact gccatattgc tcacaataat 65940

tcactattat ttgtttcccc agttaaaatg cgcacaatac tggccacaaa aagaagaaaa 66000

agagatgatc tttgaagaca caaatttgaa attaacattg atctctgaag atatcaagtc 66060

atattataca gtgcgacagc tagaattgga aaaccttaca gtgagtatag cacacacttc 66120

agcacttcag gcggctactg gttcacatgc ctcttccttt atcccttggg tgatattacc 66180

taatgtcagt gttcctggct tttgtatacc ccgagcaaga tgtggtttgg gcactgtggt 66240

gagcggagct tacttgtgta cctaccaagt gcccagggag ggtggaggcc acagtgctct 66300

ctctgacctt taacaacagt taacaccagt tcttagggaa aggagagttt cttacccaaa 66360

agactggttc ctgcttgtgc agctgcagag ggactggagc ggcagcctgc aagtcccagt 66420

gaagcatgct gccttctttg tggtcctcag tcttcgagtc tgaagagagg gaagaagggg 66480

tataggggct cactccagtt tcatagctag tgaaagtttt ctgggccagg tcttgggttt 66540

ttttgttgtg ggaagagttt ataacaccag ctacttgctt ggtaaaagtt ggtcttggaa 66600

catggcaagg cattgtggca agcagcactg ccgctgaacg cgctgctcct ggggctttgg 66660

aataattccc ctggatccgt aacttggggg tgttcatgtc attctgggga acagtggagg 66720

gagtgcgcgg cagcacctgg gggcaccagt gaagagtggc cagccaccaa cctctagaac 66780

ctaactgggg tcgaatcctg gccccacctt actagctcat cacagtgtct ccgtttcctc 66840

ttctgtcaaa ctcaggtttt gcgagggttc tgggaggtcc tatacgggaa gggttagcag 66900

ttaccatggg tgtgtagcac gggctttatc tgaagggaag gtggagccgt agggagacca 66960

tgtggagtgg ggctccaggg ctgtgtgggt ggggagggat ctgcttctgg gttaccccat 67020

gcctcccctt ctcaagtact acttttttaat catcatggct cctgccattc atttcatagt 67080

tgatgtaagc caggtgcggt ggctcacgtc tttaatccca gcacttgggg aggctgaggc 67140

caggaggatc actcgaggcc aggagttcaa gaccagcttg ggcaacatag tgagaccccc 67200

gtctctacaa aaaaacaaaa acagttagtc agacatcgtg gtgctcccct atagtccagc 67260

tactcaggag gctgaggcag gaggattgct tgtgcccggg agttcaaggc tgcagtgagc 67320

tatgcttgca ccactgcact ctagcctggg tgacagagca agaccctgtc tcaaaaataa 67380

ataaataaaa aaaatagtag aagtaagatc tagaatgtag cacaggttac caggacgtag 67440

gcaaggggtt cgggctgcct ggctcttgag gatggtagca gtgcagctga tgtgagtgct 67500

ttctgccctc tggtggtgac cgcgccggag tcaccagccc tgccatagcc ctgatggggc 67560

agagggttct gagtacggtg gatggaggtg ctttctggaa gattctcagg agtaacatgg 67620

gcagtgtgtt ggaatgtgct agaggattta tgcagtagcc ttttaaaaga atgcttttta 67680

gcatttgcaa gcctgacatt aagagtgact tctgggaaac tatttgcttg ttgagggaaa 67740

ctgaatttca acagagcaga agagctgtgc gctttttgct tggcagagtg aatacagcca 67800

gctcagaggt tttgatgtta ggatctgttt gctccaacag actttgtttt taaaaggctt 67860

ttctcagcca tagctgtctg ttctagcaca aggctggaat gagttccttg tgaaagaggt 67920

gagcaggtgt gagggagggt gtcagtgggc ggtaacccac accttcaagg attaaaggaa 67980

aacttgcatt tggcatgctt gcttcttatt caattttaaa atacatttta acggccgggc 68040

[0300]

acggtggcta acacctgtaa tcccagcact ttgaggggct gaggtgggtg gttcacgagg 68100

ccaggggttc aagaccagcc tggccaagat ggtgaaaccc catctctact aaaaatacaa 68160

aaaaaaaaaa aattagccgg gcgtggtggc gggcacctgt aatcccagct actcgggagg 68220

ctgaggcaga gaattgcttg aacccaggag gcggaggttg cattgagccg agatcatgcc 68280

actgcattcc agcctgggcg gcagagcaag actctgtctc aaaataataa taataatttt 68340

ttaaaaatac attttaagtc cttttcttcc ccacctgcct ccacccacca aatagaagag 68400

gtatttcttc ttctttaatg tcattaaggt tatatggata ccattttcta gagaggaaag 68460

aatgatggaa ttgcctagtg tgagtctagc aattatccta acatacacaa atttctcctt 68520

gttctgtgcc aagatactgt atttaatatt taatgaacat taaatattat ttactagtgt 68580

atttaatggc tgaggcaggg ttaaatatgt attattttca tcccagcaga gttgggggag 68640

gtcctagtaa ctatgccatg agctctgtga gggtgaggtg gtgtctttgc ccccgcctcc 68700

ctggcacagt gactggcaca tgattggcat agtgtggaca ttcgtcaagt gaaggaaggc 68760

atcatgagca gatctctggc ctgaatcctt ctgccatcag ctgctcgcca ggtggccctg 68820

gcactgggcc acagggaaac tctccaggct ggtatggttc ctgtctgtgg ctgtcttccc 68880

[0301]

gggcccatgt taggagactt tcacttccag agccctttcc ctctcagggc cttgcttacc 68940

aagtgactgg ttcccattta ctaggagctc ttaggtcatt gaagatgttg cgtactcccc 69000

ccagtgaggg ctgccttttg atcacagccg ccagaagcct caaggaagga gcagagctgg 69060

aaacagacgc caggccattg cttctgttcc tctggggcag acccagccac ggaagagaca 69120

ttctgggaca agggctgggg tccacctttc aaacgtgtct gcagcaggct ctcagcatgg 69180

actctctgcc tccaaacatc cacctcctca tcggaaaatg gatgggagtg cctgcctgga 69240

gcagctggtg ggagagcgca gcgccagcac gtaggacaca ctcggttcat gggctgatgc 69300

cgttcgcatt gactgcctct tcagctgggt gttgagccac accttggagt caccagtctt 69360

tggagaccaa gtctgctact tttttctcta aagtgacaat cctctgaaac ctccagatca 69420

tcttgaagcc cccgtctgaa agttgcccag agccagtgcc tcacctgctg ttccttgttc 69480

acttttcac gggaggcctt gcagggcttt atgacaagat tttatgggtg gctgcccagc 69540

atcattgtga ctcgtgagac agagagaaac cagttgtaac catgtagaca gtggaagtga 69600

tagggagaaa agaggtgagg ggactcttca atccgaaggg aaatgaagtc taagcaggcg 69660

caccctgcag gttcagtgtc aagcccaggg cctggcccca gggtgtggta tttgttgact 69720

gggtgtgtgg accctgggag aaagtctgag aatgaatgtt cctcttagag gtagagagtg 69780

gaaggtgact ctgtgtgtac ttggaattag tgatttctgt acagatgatt cttttagaat 69840

catcatgagt atttttctct ttcagaccca agaaactcga gagatcttac atttccacta 69900

taccacatgg cctgactttg gagtccctga atcaccagcc tcattcttga actttctttt 69960

caaagtccga gagtcagggt cactcagccc ggagcacggg cccgttgtgg tgcactgcag 70020

tgcaggcatc ggcaggtctg gaaccttctg tctggctgat acctgcctct tgctggtaag 70080

gaggccctcg cgggtgccct ggggagctcc tctacctgct ctgctgtgat gttttttcct 70140

aagtagaaac tgaagcgctc ctcttccaaa atacagagac tcactgtgtt agtctgtttt 70200

tgcgttacta ataaaggcgt acctgagact cggtaatttg taaagaaaag aggtttaact 70260

ggctcccggt tctgcaggct gtacaagcat ggcaccagca tctgctcggc tcctggggag 70320

gcctcaggga gcttccagtc atggtggaag gtgaagggga gcaggagcaa gagatggggg 70380

aggtcccaga ctcttaacca gctctcttgt gaatgcattg cctcagggag ggcaccaagc 70440

ctttcatgag ggacctgtcc ccctgaccca gacacctccc acccagcccc acctccaaca 70500

ctagggatca catttcagca tgagattggg aggggacaga catctaacgg tgttattaac 70560

[0302]

gttgcccttg agaattggac ctggctgact tatatctcct ctctggcttt cagatggaca 70620

agaggaaaga cccttcttcc gttgatatca agaaagtgct gttagaaatg aggaagtttc 70680

ggatggggct gatccagaca gccgaccagc tgcgcttctc ctacctggct gtgatcgaag 70740

gtgccaaatt catcatgggg gactcttccg tgcaggtcag cattgccttt gtttgaatcc 70800

aggtgtgacc attttaactt ttttgtcttt gaaggaggct gtcagttgta aaagttcaaa 70860

caccgtctgg tgtcagggga aatagctacc cttcatgttt aaaatagcta gaaagttgtc 70920

aaaatgttca ccatgttgca ctttgtgcct ttgaagtgct cacatagaga gcattgatag 70980

gaagacgaga ctttattttc aaaagatttc atcttccaag tacatggctg cagccctgag 71040

aggccgagag cccctcgcca agccgtcacc tctgctcatg caaagggatt tcctgacaaa 71100

ccagccgaag tgaacactaa taggacttcc tcttgctgct ctttcaagga tcagtggaag 71160

gagctttccc acgaggacct ggagccccca cccgagcata tccccccacc tccccggcca 71220

cccaaacgaa tcctggagcc acacaatggg aaatgcaggg agttcttccc aaatcaccag 71280

tgggtgaagg aagagaccca ggaggataaa gactgcccca tcaaggaaga aaaaggaagc 71340

cccttaaatg ccgcacccta cggcatcgaa aggtaatatg attgggtccc agcttgttgg 71400

ggtgagggga aatgactttc tgttctagaa acacacgctg gtactgaaac cctgtggatg 71460

cagcctcctg ttggcaagca gcgcttccgc atccttgggg aacagggcgc gtggaccaca 71520

gccactccac tcctggctgc tggaggtccg gtattgggca cagggtggcc gcaggacatg 71580

agccacttct gtgggcttct agtgccacct tgtggtgctt gttggaatga ggggctcgga 71640

gccaccgagt agggtttttc tgccccccct gacgacagcg ccctccccca ggtttccgga 71700

cagtcctgaa atgtgatgtc caggcttgag tgccctcagt ccccacagtg gtcctttggg 71760

gaatgtaacc ttttttatgt ggtcttgatt aaatcccatt ttacttcctt gcaggttaac 71820

aaccattatt gagtacctat tgatatgtgt ggtgtactga gttaactaga acatgtcccc 71880

tggtctgtgt tctagaccat cttgctggga aaaaggcaga cccaaagcat attttggtgg 71940

gggcccatgg acagtgatgt gatagaggtg tccgctgagg tggtcaggga aggctgcttg 72000

cagtaggtgg ccgtgcacgg aaagtttgca gaatgagcag gtgttagttc cagctggaga 72060

tgactgccgg ctgtgcccct ggtacctgct ttctggaggg aagttttaag acgtgtgcat 72120

acttgaccca gcagttgtat acatggagaa atttactttg cagcaactct caaaacaagc 72180

gtgtaaagat gtgtataggt agttgtgttt gttgtggcat tgtttgtagt agtgaaaaat 72240

[0303]

tagagacagg ccaatgatat aaccagggac ctgatcaatt atgttctctc ccggtgttgg 72300

gatattctgt agctcttaaa gaatgagatc tgggtgtact gatgtggcca gacattgcaa 72360

ttgcagtaca tgagaaggca aatcatacag tagtgtgtac accagtgagt cctccagcca 72420

gataaatcct cacagtgacc agtcgcccag gcaccttgtg aaccctaccc tgggtgtggg 72480

tgctatctga agtacctggg ggagggggtg acaagtggac ttcaggctga tgtgggccct 72540

ggcctggccc tccctccaag cagagggggc tggctcgctg gaaggttaac atcatccaac 72600

tctgtctaca cgtggcttgt tttttcctag aattcctgcc acaatagcag catccttgcc 72660

attcattttc tccaaagtga gtaacccatc tctgccctct gattcctcag catgagtcaa 72720

gacactgaag ttagaagtcg ggtcgtgggg ggaagtcttc gaggtgccca ggctgcctcc 72780

ccagccaaag gggagccgtc actgcccgag aaggacgagg accatgcact gagttactgg 72840

aagcccttcc tggtcaacat gtgcgtggct acggtcctca cggccggcgc ttacctctgc 72900

tacagggtat gtttccactg acagacgcgc tggcgagatg ctcgtgtgca gagagcactg 72960

gccgctagcc cgatggtagg attcagttct gtggtgcatc tgagccagtc tcagaagaaa 73020

cagatcaaag gtttttaaag tctggaactg tggaagggct aacaagagaa ttaaggatcg 73080

atgcactggg gttttaagga gccctctggt cccaagaata taagagtcta atctcagggc 73140

cttaacctat tcaggagtaa gtagagaaaa tgccaaatac gtctgtttct ctctctcttt 73200

tttttttat tcctttgttt ttggaaaaaa atagagttac aacacattgt tgtttttaac 73260

ctttataaaa agcagctttt tgttatttct ggaacaaaaa aaaacaaagt aggcacttat 73320

gaaactttct catacccttа ggtgatgtaa tcagccatat aatttatatt tgatttccca 73380

gggaaggaat cccaaacttt tacgaatgta aactcccttg gagaagaggg ttaggacgct 73440

gttgcgctca agccccccctc agctgtgtgc acactgagcc aggacagggt ctttgagctt 73500

tcccactata agaagaacag caacaaaagg ccgtctagaa aaacagaacc tgcctctgct 73560

tctgctcagg gtgtccccgc tgggtttcca ttgtcctttc tccattgctc cctcctgtga 73620

cagccatctt gctcatgtac cagccctcat caccccatcc ccataaatgg gtgtcctcga 73680

ggcctctgcc tgggggtcag aggtcaccac agggtggcca ttggcatgtc aacccgctgt 73740

taattcagag aagtgggctc cacctcattg ggagaagtgc catttcagca gaaattcaca 73800

cgttagacgt gtgttgctgt taagtaaggg gaagagagag gactagcctc agagctctgg 73860

ccatggaaat gacctcctaa gacttttcg tggttttaaa tattttacct ctttccaggt 73920

ggcatctgag tacatcagat ggttttgcaa aatgcaaaca atttttttcct tggggatgat 73980

ttttggggag agggggctac tgtaaaaaat aaaaccaaaa ccccctttgc tccctcggag 74040

gttgaagttg ccgggggggtg tggccggggt catgcatgag gcgacagctc tgcaggtgcg 74100

ggtctgggct catctgaact gtttggtttc attccagttc ctgttcaaca gcaacacata 74160

gcctgaccct cctccactcc acctccaccc actgtccgcc tctgcccgca gagcccacgc 74220

ccgactagca ggcatgccgc ggtaggtaag ggccgccgga ccgcgtagag agccgggccc 74280

cggacggacg ttggttctgc actaaaaccc atcttccccg gatgtgtgtc tcacccctca 74340

tccttttact ttttgcccct tccactttga gtaccaaatc cacaagccat tttttgagga 74400

gagtgaaaga gagtaccatg ctggcggcgc agagggaagg ggcctacacc cgtcttgggg 74460

ctcgccccac ccagggctcc ctcctggagc atcccaggcg ggcggcacgc caacagcccc 74520

ccccttgaat ctgcagggag caactctcca ctccatattt atttaaacaa ttttttcccc 74580

aaaggcatcc atagtgcact agcattttct tgaaccaata atgtattaaa atttttttgat 74640

gtcagccttg catcaagggc tttatcaaaa agtacaataa taaatcctca ggtagtactg 74700

ggaatggaag gctttgccat gggcctgctg cgtcagacca gtactgggaa ggaggacggt 74760

[0304]

tgtaagcagt tgttatttag tgatattgtg ggtaacgtga gaagatagaa caatgctata 74820

atatataatg aacacgtggg tatttaataa gaaacatgat gtgagattac tttgtcccgc 74880

ttattctcct ccctgttatc tgctagatct agttctcaat cactgctccc ccgtgtgtat 74940

tagaatgcat gtaaggtctt cttgtgtcct gatgaaaaat atgtgcttga aatgagaaac 75000

tttgatctct gcttactaat gtgccccatg tccaagtcca acctgcctgt gcatgacctg 75060

atcattacat ggctgtggtt cctaagcctg ttgctgaagt cattgtcgct cagcaatagg 75120

gtgcagtttt ccaggaatag gcatttgcct aattcctggc atgacactct agtgacttcc 75180

tggtgaggcc cagcctgtcc tggtacagca gggtcttgct gtaactcaga cattccaagg 75240

gtatgggaag ccatattcac acctcacgct ctggacatga tttagggaag cagggacacc 75300

ccccgccccc caccttttggg atcagcctcc gccattccaa gtcaacactc ttcttgagca 75360

gaccgtgatt tggaagagag gcacctgctg gaaaccacac ttcttgaaac agcctgggtg 75420

acggtccttt aggcagcctg ccgccgtctc tgtcccggtt caccttgccg agagaggcgc 75480

gtctgcccca ccctcaaacc ctgtggggcc tgatggtgct cacgactctt cctgcaaagg 75540

gaactgaaga cctccacatt aagtggcttt ttaacatgaa aaacacggca gctgtagctc 75600

ccgagctact ctcttgccag cattttcaca ttttgccttt ctcgtggtag aagccagtac 75660

agagaaattc tgtggtggga acattcgagg tgtcaccctg cagagctatg gtgaggtgtg 75720

gataaggctt aggtgccagg ctgtaagcat tctgagctgg gcttgttgtt tttaagtcct 75780

gtatatgtat gtagtagttt gggtgtgtat atatagtagc atttcaaaat ggacgtactg 75840

gtttaacctc ctatccttgg agagcagctg gctctccacc ttgttacaca ttatgttaga 75900

gaggtagcga gctgctctgc tatatgcctt aagccaatat ttactcatca ggtcattatt 75960

ttttacaatg gccatggaat aaaccatttt tacaaaaata aaaacaaaaa aagcaaggtg 76020

ttttggtata ataccttttc aggtgtgtgt ggatacgtgg ctgcatgacc gggtgggtgg 76080

gggggagtgt ctcagggtct tctgtgacct cacagaactg tcagactgta cagttttcca 76140

acttgccata ttcatgatgg gtttgcattt tagctgcaac aataaaattt ttttctaaag 76200

aacatgaatt tggggtgctt cccatttttt tctttgctta atagagctaa accaggatga 76260

gtaactcctg tttctttcta tccctgctga tgtgaaacag atgttgtcaa tcagctgggg 76320

ttagagtttt ccacttctaa gaattaacct cagcatccct gcattgccag caccctcagg 76380

ctggagcgct ttccttgact gtgagcttgt tgaacacctt aggcctcagc ccatttcctt 76440

[0305]

cccaaattga cgctttgcct gtgtagggcc ctcagataac ttaacaaact taccagtgtt 76500

gtttgaagaa cagtgttttg agttgtaatc tcaaaaccat atcccttacc caattacctg 76560

taagacacaa tggttaccac atctcagtac gtaaagtcca cttgatatag aattgactta 76620

gaaataagac agattagtat agtttttcat ttgtgtacaa aattaaacaa tgtaaattcc 76680

ccccaaagtg atttttttga ctttttgaag taattttgga cttgcaaaat gttgccaaaa 76740

tagtacgaag agttccccag taccctcgaa gtttcctcga ctgtttcaaa gctggctgca 76800

ggcccaggct catgagactg ggaagaggac aggctgtggt catgtggacc cacaggggcc 76860

tggggctgca gaagtcagtg tggcttccac catttcaggt ataaaaaagg gcatctaagc 76920

tttcaagaag agggaggatg ctctagggca gcggtcccca acctttctg gcaccaggaa 76980

ccggttccat ggaagacaat tttttcacag gcctgggggt ggtgagggat ggttttggga 77040

tagaaacttc cacctcagat catcaggcat cagattctca taaggagctt gcaacctgat 77100

ctcttgcaca cattcagttc acaatagggt tcacgctcct aagagaacct gatgctgcag 77160

ctgatctaac aggagatgga gctcaggtgg tcatgctcag tcgctcgcca ctcacctcct 77220

gccatgcagt ccagttccta acaggcctca gaccagtacc ggtctgtggc ctgggggttg 77280

aggacccctg ctctaggctg gtactgctga tgcttaaaaa gagagggttt gccagaaatc 77340

agatgggaca aaagggcaaa ggccgtgcca cagagtgccc atatagggga gagcacgcct 77400

ggagccttcg agagcatgca gagaagcctg gagactgcat ttaccggagc tgctgcctga 77460

ggccaccctc caagtgtccc cacagcgcac cacaagacca caggagtgac ctcctcactg 77520

gcaggtattt ggggaaacaa ctgctgtcta ctcttttggg taaaaagtga aacaccaata 77580

gtttaattga aatttcagaa aattgaacat atgaacaagg caaataaata ctaagtaagt 77640

taaaaacaca aaatatgtcc aggaagtatc gatgagaatg ttcaagttaa agttctccaa 77700

tgccattgct acagcaacct caaaccctag gttctctctg cactattaac acagacatct 77760

caggacatgg tttgcttttt tttaagactt aaataggaaa ctaatttttc tttctttaaa 77820

gcaattgcgt tcttcagtga actctttctt taggccagtt gatggcttct tagcagttta 77880

ttgacgagat cctagggtag cttccgaagc tgggttgatt gattgcattt gggtgcggat 77940

ggccaaagtg agtggcccta ctgcctgtgc tgctcagggc tcctgggctg atgtggtggc 78000

t 78001

[0306]

<210> 15
<211> 4978
<212> DNA
<213> 智人

<400> 15

ggtttccgga gctgcggcgg cgcagactgg gaggggggagc cgggggttcc gacgtcgcag 60

ccgagggaac aagccccaac cggatcctgg acaggcaccc cggcttggcg ctgtctctcc 120

ccctcggctc ggagaggccc ttcggcctga gggagcctcg ccgcccgtcc ccggcacacg 180

cgcagccccg gcctctcggc ctctgccgga gaaacagttg ggacccctga ttttagcagg 240

atggcccaat ggaatcagct acagcagctt gacacacggt acctggagca gctccatcag 300

ctctacagtg acagcttccc aatggagctg cggcagtttc tggccccttg gattgagagt 360

caagattggg catatgcggc cagcaaagaa tcacatgcca ctttggtgtt tcataatctc 420

ctgggagaga ttgaccagca gtatagccgc ttcctgcaag agtcgaatgt tctctatcag 480

cacaatctac gaagaatcaa gcagtttctt cagagcaggt atcttgagaa gccaatggag 540

attgcccgga ttgtggcccg gtgcctgtgg gaagaatcac gccttctaca gactgcagcc 600

actgcggccc agcaaggggg ccaggccaac caccccacag cagccgtggt gacggagaag 660

cagcagatgc tggagcagca ccttcaggat gtccggaaga gagtgcagga tctagaacag 720

[0307]

aaaatgaaag tggtagagaa tctccaggat gactttgatt tcaactataa aaccctcaag 780

agtcaaggag acatgcaaga tctgaatgga aacaaccagt cagtgaccag gcagaagatg 840

cagcagctgg aacagatgct cactgcgctg gaccagatgc ggagaagcat cgtgagtgag 900

ctggcggggc ttttgtcagc gatggagtac gtgcagaaaa ctctcacgga cgaggagctg 960

gctgactgga agaggcggca acagattgcc tgcattggag gcccgcccaa catctgccta 1020

gatcggctag aaaactggat aacgtcatta gcagaatctc aacttcagac ccgtcaacaa 1080

attaagaaac tggaggagtt gcagcaaaaa gtttcctaca aaggggaccc cattgtacag 1140

caccggccga tgctggagga gagaatcgtg gagctgttta gaaacttaat gaaaagtgcc 1200

tttgtggtgg agcggcagcc ctgcatgccc atgcatcctg accggcccct cgtcatcaag 1260

accggcgtcc agttcactac taaagtcagg ttgctggtca aattccctga gttgaattat 1320

cagcttaaaa ttaaagtgtg cattgacaaa gactctgggg acgttgcagc tctcagagga 1380

tcccggaaat ttaacattct gggcacaaac acaaaagtga tgaacatgga agaatccaac 1440

aacggcagcc tctctgcaga attcaaacac ttgaccctga gggagcagag atgtgggaat 1500

gggggccgag ccaattgtga tgcttccctg attgtgactg aggagctgca cctgatcacc 1560

tttgagaccg aggtgtatca ccaaggcctc aagattgacc tagagaccca ctccttgcca 1620

gttgtggtga tctccaacat ctgtcagatg ccaaatgcct gggcgtccat cctgtggtac 1680

aacatgctga ccaacaatcc caagaatgta aacttttta ccaagccccc aattggaacc 1740

tgggatcaag tggccgaggt cctgagctgg cagttctcct ccaccaccaa gcgaggactg 1800

agcatcgagc agctgactac actggcagag aaactcttgg gacctggtgt gaattattca 1860

gggtgtcaga tcacatgggc taaattttgc aaagaaaaca tggctggcaa gggcttctcc 1920

ttctgggtct ggctggacaa tatcattgac cttgtgaaaa agtacatcct ggccctttgg 1980

aacgaagggt acatcatggg ctttatcagt aaggagcggg agcgggccat cttgagcact 2040

aagcctccag gcaccttcct gctaagattc agtgaaagca gcaaagaagg aggcgtcact 2100

ttcacttggg tggagaagga catcagcggt aagacccaga tccagtccgt ggaaccatac 2160

acaaagcagc agctgaacaa catgtcattt gctgaaatca tcatgggcta taagatcatg 2220

gatgctacca atatcctggt gtctccactg gtctatctct atcctgacat tcccaaggag 2280

gaggcattcg gaaagtattg tcggccagag agccaggagc atcctgaagc tgacccaggt 2340

agcgctgccc catacctgaa gaccaagttt atctgtgtga caccaacgac ctgcagcaat 2400

accattgacc tgccgatgtc cccccgcact ttagattcat tgatgcagtt tggaaataat 2460

ggtgaaggtg ctgaaccctc agcaggaggg cagtttgagt ccctcacctt tgacatggag 2520

ttgacctcgg agtgcgctac ctccccccatg tgaggagctg agaacggaag ctgcagaaag 2580

atacgactga ggcgcctacc tgcattctgc caccctctcac acagccaaac cccagatcat 2640

ctgaaactac taactttgtg gttccagatt ttttttaatc tcctacttct gctatctttg 2700

agcaatctgg gcacttttaa aaatagagaa atgagtgaat gtgggtgatc tgcttttatc 2760

taaatgcaaa taaggatgtg ttctctgaga cccatgatca ggggatgtgg cgggggtgg 2820

ctagagggag aaaaaggaaa tgtcttgtgt tgttttgttc ccctgccctc ctttctcagc 2880

agctttttgt tattgttgtt gttgttctta gacaagtgcc tcctggtgcc tgcggcatcc 2940

ttctgcctgt ttctgtaagc aaatgccaca ggccacctat agctacatac tcctggcatt 3000

gcacttttta accttgctga catccaaata gaagatagga ctatctaagc cctaggtttc 3060

tttttaaatt aagaaataat aacaattaaa gggcaaaaaa cactgtatca gcatagcctt 3120

tctgtattta agaaacttaa gcagccgggc atggtggctc acgcctgtaa tcccagcact 3180

[0308] ttgggaggcc gaggcggatc ataaggtcag gagatcaaga ccatcctggc taacacggtg 3240

aaaccccgtc tctactaaaa gtacaaaaaa ttagctgggt gtggtggtgg gcgcctgtag 3300

tcccagctac tcgggaggct gaggcaggag aatcgcttga acctgagagg cggaggttgc 3360

agtgagccaa aattgcacca ctgcacactg cactccatcc tgggcgacag tctgagactc 3420

tgtctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagaaa cttcagttaa cagcctcctt ggtgctttaa 3480

gcattcagct tccttcaggc tggtaattta tataatccct gaaacgggct tcaggtcaaa 3540

cccttaagac atctgaagct gcaacctggc ctttggtgtt gaaataggaa ggtttaagga 3600

gaatctaagc attttagact tttttttata aatagactta ttttcctttg taatgtattg 3660

gccttttagt gagtaaggct gggcagaggg tgcttacaac cttgactccc tttctccctg 3720

gacttgatct gctgtttcag aggctaggtt gtttctgtgg gtgccttatc agggctggga 3780

tacttctgat tctggcttcc ttcctgcccc accctcccga ccccagtccc cctgatcctg 3840

ctagaggcat gtctccttgc gtgtctaaag gtccctcatc ctgtttgttt taggaatcct 3900

ggtctcagga cctcatggaa gaagaggggg agagagttac aggttggaca tgatgcacac 3960

tatggggccc cagcgacgtg tctggttgag ctcagggaat atggttctta gccagtttct 4020

tggtgatatc cagtggcact tgtaatggcg tcttcattca gttcatgcag ggcaaaggct 4080

tactgataaa cttgagtctg ccctcgtatg agggtgtata cctggcctcc ctctgaggct 4140

ggtgactcct ccctgctggg gccccacagg tgaggcagaa cagctagagg gcctccccgc 4200

ctgcccgcct tggctggcta gctcgcctct cctgtgcgta tgggaacacc tagcacgtgc 4260

tggatgggct gcctctgact cagaggcatg gccggatttg gcaactcaaa accaccttgc 4320

ctcagctgat cagagtttct gtggaattct gtttgttaaa tcaaattagc tggtctctga 4380

attaaggggg agacgacctt ctctaagatg aacagggttc gccccagtcc tcctgcctgg 4440

agacagttga tgtgtcatgc agagctctta cttctccagc aacactcttc agtacataat 4500

aagcttaact gataaacaga atatttagaa aggtgagact tgggcttacc attgggttta 4560

aatcataggg acctagggcg agggttcagg gcttctctgg agcagatatt gtcaagttca 4620

tggccttagg tagcatgtat ctggtcttaa ctctgattgt agcaaaagtt ctgagaggag 4680

ctgagccctg ttgtggccca ttaaagaaca gggtcctcag gccctgcccg cttcctgtcc 4740

actgcccccc ccccatcccc agcccagccg agggaatccc gtgggttgct tacctaccta 4800

taaggtggtt tataagctgc tgtcctggcc actgcattca aattccaatg tgtacttcat 4860

[0309] agtgtaaaaa tttatattat tgtgaggttt tttgtctttt ttttttttt ttttttttgg 4920

tatattgctg tatctacttt aacttccaga aataaacgtt atataggaac cgtaaaaa 4978

<210> 16
<211> 938
<212> DNA
<213> 智人

<400> 16
gttgactaag tcaataatca gaatcagcag gtttgcagtc agattggcag ggataagcag 60

cctagctcag gagaagtgag tataaaagcc ccaggctggg agcagccatc acagaagtcc 120

actcattctt ggcaggatgg cttctcatcg tctgctcctc ctctgccttg ctggactggt 180

atttgtgtct gaggctggcc ctacgggcac cggtgaatcc aagtgtcctc tgatggtcaa 240

agttctagat gctgtccgag gcagtcctgc catcaatgtg gccgtgcatg tgttcagaaa 300

ggctgctgat gacacctggg agccatttgc ctctgggaaa accagtgagt ctggagagct 360

gcatgggctc acaactgagg aggaatttgt agaagggata tacaaagtgg aaatagacac 420

caaatcttac tggaaggcac ttggcatctc cccattccat gagcatgcag aggtggtatt 480

cacagccaac gactccggcc cccgccgcta caccattgcc gccctgctga gcccctactc 540

ctattccacc acggctgtcg tcaccaatcc caaggaatga gggacttctc ctccagtgga 600

cctgaaggac gagggatggg atttcatgta accaagagta ttccattttt actaaagcag 660

tgttttcacc tcatatgcta tgttagaagt ccaggcagag acaataaaac attcctgtga 720

aaggcacttt tcattccact ttaacttgat tttttaaatt cccttattgt cccttccaaa 780

aaaaagagaa tcaaaatttt acaaagaatc aaaggaattc tagaaagtat ctgggcagaa 840

cgctaggaga gatccaaatt tccattgtct tgcaagcaaa gcacgtatta aatatgatct 900

gcagccatta aaaagacaca ttctgtaaaa aaaaaaaa 938

<210> 17
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 17
ttgatttaat ggttgc 16

[0310]
<210> 18
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 18
tgatttaatg gttgca 16

<210> 19
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 19
gatttaatgg ttgcaa 16

<210> 20
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 20
agtcgcgact ctggta 16

<210> 21
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 21
gtcaatatca aagcac 16

<210> 22
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

[0311] <400> 22
gaacattatt aggcta 16

<210> 23
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 23
ccttatggat gctgct 16

<210> 24
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 24
cattgtacta tgccag 16

<210> 25

〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 25
tgctccgttg gtgcttgttc 20

〈210〉 26
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 26
tcttcctgtg acagtggtgg 20

〈210〉 27
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0312]

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 27
ttcttcctgt gacagtggtg 20

〈210〉 28
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 28
ggttcttcct gtgacagtgg 20

〈210〉 29
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 29

cgactatgcg agtgtggtgt 20

<210> 30
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 30
ccgactatgc gagtgtggtg 20

<210> 31
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 31
gcctcagtct gcttcgcacc 20

[0313] <210> 32
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 32
agcttcttgt ccagctttat 20

<210> 33
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 33
agcatagtta acgagctccc 20

<210> 34
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 34
tgtcatattc ctggatcctt 20

<210> 35
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 35
ggacacccac gccccc 16

<210> 36
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

[0314] <400> 36
ccctcctgtg cctggatgct 20

<210> 37
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 37
gctaaacaac cgcctt 16

<210> 38
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 38
atgcatggtg atgcttctga 20

<210> 39

<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 39
catggtgatg cttctg 16

<210> 40
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 40
agagctaaac aaccgc 16

<210> 41
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

[0315]

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 41
actcccggga caccca 16

<210> 42
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 42
acaccctcgc ctccgg 16

<210> 43
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 43

gcctccggaa caccca 16

<210> 44
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 44
acggcattgg tgcacagttt 20

<210> 45
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 45
gcaaccggga tgatgagtgc 20

[0316]
<210> 46
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 46
tgcacagttt ctggcaggcc 20

<210> 47
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 47
ggcagcggac ggcattggtg 20

<210> 48
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 48
ggtgcacagt ttctggcagg 20

〈210〉 49
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 49
gcagccatgg tgatcaggag 20

〈210〉 50
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

[0317] 〈400〉 50
ggtagaaata tagttgttcc 20

〈210〉 51
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 51
ttcatgtgtc tgcatcatgt 20

〈210〉 52
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 52
gcatccagcg agcaccaaag 20

〈210〉 53

〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 53
agccatggtg atcaggaggc 20

〈210〉 54
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 54
cagccatggt gatcaggagg 20

〈210〉 55
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0318]

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 55
gtctggatta cagcataaac 20

〈210〉 56
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 56
ggtctggatt acagcataaa 20

〈210〉 57
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 57

ccttggtctg gattacagca 20

<210> 58
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 58
ccttggtctg gattacagca 20

<210> 59
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 59
gtgcttgtcc aggatgatgc 20

[0319] <210> 60
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 60
ggttcccgag gtgccca 17

<210> 61
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 61
tccacaggcc acaggtgggc 20

<210> 62
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 62
ctctttattg ttggaggaca 20

〈210〉 63
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 63
gcaaggctcg gttgggcttc 20

〈210〉 64
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

[0320] 〈400〉 64
gggcaatgca gtcctgg 17

〈210〉 65
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 65
gaaggtgaca ccagcct 17

〈210〉 66
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 66
gctcagcatc cacaggc 17

〈210〉 67

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 67
gggttcccga ggtgcccaat g 21

<210> 68
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 68
gcagaggtga agcgaagtgc 20

<210> 69
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0321]

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 69
aatggtttat tccatggcca 20

<210> 70
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 70
ggtttattcc atggccattg 20

<210> 71
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 71

aaatggttta ttccatggcc 20

<210> 72
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 72
aatggtttat tccatggc 18

<210> 73
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 73
ctatttggat gtcagc 16

[0322] <210> 74
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 74
tcttggttac atgaaatccc 20

<210> 75
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 75
cttggttaca tgaaatccca 20

<210> 76
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 76
ggaatactct tggttacatg 20

〈210〉 77
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 77
tggaatactc ttggttacat 20

〈210〉 78
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

[0323] 〈400〉 78
ttttattgtc tctgcctgga 20

〈210〉 79
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 79
gaatgtttta ttgtctctgc 20

〈210〉 80
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 80
aggaatgttt tattgtctct 20

〈210〉 81

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 81
acaggaatgt tttattgtct 20

<210> 82
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 82
tggcaagcat cctgta 16

<210> 83
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

[0324]

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 83
ctcaatccat ggcagc 16

<210> 84
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 84
accaagtttc ttcagc 16

<210> 85
<211> 13
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 85

gcattggtat tca 13

<210> 86
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 86
ttcagcattg gtattcagtg 20

<210> 87
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 87
cagcattggt attcag 16

[0325] <210> 88
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 88
cagcattggt attca 15

<210> 89
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 89
agcattggta ttca 14

<210> 90
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 90
gcattggtat tc 12

<210> 91
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 91
cggcatgtct attttgta 18

<210> 92
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

[0326] <400> 92
ggctaaatcg ctccaccaag 20

<210> 93
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 93
ctctagcgtc ttaaagccga 20

<210> 94
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 94
gctgcatgat ctccttggcg 20

<210> 95

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 95
acgttgaggg gcatcgtcgc 20

<210> 96
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 96
gggtctgcag cgggatggt 19

<210> 97
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

[0327]

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 97
gttactactt ccacctgcct g 21

<210> 98
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 98
tatccggagg gctcgccatg ctgct 25

<210> 99
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 99

tcccgcctgt gacatgcatt 20

<210> 100
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 100
cagcagcaga gtcttcatca t 21

<210> 101
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 101
gggacgcggc gctcggtcat 20

[0328] <210> 102
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 102
ccacaagctg tccagtctaa 20

<210> 103
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 103
ccgcagccat gcgctcttgg 20

<210> 104
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 104
tcagtcatga cttc 14

<210> 105
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 105
gctgattaga gagaggtccc 20

<210> 106
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

[0329] <400> 106
tcccatttca ggagacctgg 20

<210> 107
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 107
cggtgcaagg cttaggaatt 20

<210> 108
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 108
gcttcagtca tgacttcctt 20

<210> 109

<210> 21
<211> DNA
<212> 人工序列
<213>

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 109
agcttcagtc atgacttcct t 21

<210> 110
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 110
gcttcagtca tgacttcctt a 21

<210> 111
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

[0330]

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 111
agcttcttgt ccagctttat a 21

<210> 112
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 112
tcagtcatga cttca 15

<210> 113
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 113

tggtaatcca ctttcagagg a 21

<210> 114
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 114
atcagtcatg acttc 15

<210> 115
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 115
tggtaatcca ctttcagagg 20

[0331] <210> 116
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 116
tgcttcagtc atgacttcct t 21

<210> 117
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 117
cactgatttt tgcccaggat 20

<210> 118
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 118
cactgatttt tgcccaggat a 21

<210> 119
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 119
aagcttcttg tccagcttta t 21

<210> 120
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

[0332] <400> 120
acccaattca gaaggaagga 20

<210> 121
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 121
acccaattca gaaggaagga a 21

<210> 122
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 122
aacccaattc agaaggaagg a 21

<210> 123

〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 123
tgcttcagtc atgacttcct t 21

〈210〉 124
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 124
atggtaatcc actttcagag g 21

〈210〉 125
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0333]

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 125
tcttggttac atgaaatccc a 21

〈210〉 126
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 126
attcactttc ataatgctgg 20

〈210〉 127
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 127

attcactttc ataatgctgg a 21

<210> 128
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 128
atcttggtta catgaaatcc c 21

<210> 129
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 129
cagctttatt agggacagca 20

[0334] <210> 130
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 130
cagctttatt agggacagca a 21

<210> 131
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 131
acagctttat tagggacagc a 21

<210> 132
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 132
ttcagtcatg acttcc 16

<210> 133
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(5)
<223> 这些位置上的碱基为RNA

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(20)
<223> 这些位置上的碱基为RNA

<400> 133
[0335] gcuucagtca tgactuccuu 20

<210> 134
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 134
tgctccgttg gtgcttgttc a 21

<210> 135
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 135
tgctacaaaa ccca 14

<210> 136
<211> 15

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 136
ccattgtcac actcc 15

<210> 137
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 137
cggttagaag actcatcttt 20

<210> 138
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

[0336]

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 138
ctccaacatc aaggaagatg gcatttctag 30

<210> 139
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n为a、c、g或t

<400> 139
gaatattaac anactgacaa gtc 23

<210> 140
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n为a、c、g或t

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n为a、c、g或t

<400> 140
cgttgatant tctgccatnc t 21

<210> 141
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 141
[0337] gccatggttt tttctcagg 19

<210> 142
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 142
cctgcccttt gttctagttg 20

<210> 143
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 143
gtcgcccctt ctccccgcag c 21

<210> 144

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 144
ggaccctcct ccggagcc 18

<210> 145
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 145
accaggcgtc tcgtggggca cat 23

<210> 146
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

[0338]

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 146
tctcccagcg tgcgccat 18

<210> 147
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 147
gtgctccatt gatgc 15

<210> 148
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 148

tcagggcatt ctttccattc 20

<210> 149
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 149
cgaaggaaac aatactccga 20

<210> 150
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 150
gacagcagcc gcagcagaaa 20

[0339] <210> 151
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 151
tggaaaggct tatacccctc 20

<210> 152
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 152
tcaaggaaga tggcatttct 20

<210> 153
<211> 16
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 153
guggcuaaca gaagcu 16

<210> 154
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 154
uuugccgcug cccaaugcca uccug 25

<210> 155
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

[0340]

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> 这些位置上的碱基为RNA

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(18)
<223> 这些位置上的碱基为RNA

<400> 155
gcgugcctcc tcacuggc 18

<210> 156
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 156
ccttggccac gccggcatcc 20

<210> 157
<211> 20

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 157
gtcacacttg ctggcctgtc 20

<210> 158
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 158
tggcagtgga cacgggtccc 20

<210> 159
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0341] <220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 159
actcaccgag cttcctggtc 20

<210> 160
<211> 3731
<212> DNA
<213> 智人

<400> 160
gtccgatggg gctctggtgg cgtgatctgc gcgccccagg cgtcaagcac ccacacccta 60

gaaggtttcc gcagcgacgt cgaggcgctc atggttgcag gcgggcgccg ccgttcagtt 120

cagggtctga gcctggagga gtgagccagg cagtgagact ggctcgggcg ggccgggacg 180

cgtcgttgca gcagcggctc ccagctccca gccaggattc cgcgcgcccc ttcacgcgcc 240

ctgctcctga acttcagctc ctgcacagtc ctccccaccg caaggctcaa ggcgccgccg 300

gcgtggaccg cgcacggcct ctaggtctcc tcgccaggac agcaacctct cccctggccc 360

tcatgggcac cgtcagctcc aggcggtcct ggtggccgct gccactgctg ctgctgctgc 420

tgctgctcct gggtcccgcg ggcgcccgtg cgcaggagga cgaggacggc gactacgagg 480

[0342]

agctggtgct agccttgcgt tccgaggagg acggcctggc cgaagcaccc gagcacggaa 540

ccacagccac cttccaccgc tgcgccaagg atccgtggag gttgcctggc acctacgtgg 600

tggtgctgaa ggaggagacc cacctctcgc agtcagagcg cactgcccgc cgcctgcagg 660

cccaggctgc ccgccgggga tacctcacca agatcctgca tgtcttccat ggccttcttc 720

ctggcttcct ggtgaagatg agtggcgacc tgctggagct ggccttgaag ttgccccatg 780

tcgactacat cgaggaggac tcctctgtct ttgcccagag catcccgtgg aacctggagc 840

ggattacccc tccacggtac cgggcggatg aataccagcc ccccgacgga ggcagcctgg 900

tggaggtgta tctcctagac accagcatac agagtgacca ccgggaaatc gagggcaggg 960

tcatggtcac cgacttcgag aatgtgcccg aggaggacgg gacccgcttc cacagacagg 1020

ccagcaagtg tgacagtcat ggcacccacc tggcaggggt ggtcagcggc cgggatgccg 1080

gcgtggccaa gggtgccagc atgcgcagcc tgcgcgtgct caactgccaa gggaagggca 1140

cggttagcgg caccctcata ggcctggagt ttattcggaa aagccagctg gtccagcctg 1200

tggggccact ggtggtgctg ctgcccctgg cgggtgggta cagccgcgtc ctcaacgccg 1260

cctgccagcg cctggcgagg gctggggtcg tgctggtcac cgctgccggc aacttccggg 1320

acgatgcctg cctctactcc ccagcctcag ctcccgaggt catcacagtt ggggccacca 1380

atgcccaaga ccagccggtg accctgggga ctttggggac caactttggc cgctgtgtgg 1440

acctctttgc cccaggggag gacatcattg gtgcctccag cgactgcagc acctgctttg 1500

tgtcacagag tgggacatca caggctgctg cccacgtggc tggcattgca gccatgatgc 1560

tgtctgccga gccggagctc accctggccg agttgaggca gagactgatc cacttctctg 1620

ccaaagatgt catcaatgag gcctggttcc ctgaggacca gcgggtactg acccccaacc 1680

tggtggccgc cctgcccccc agcacccatg gggcaggttg gcagctgttt tgcaggactg 1740

tatggtcagc acactcgggg cctacacgga tggccacagc cgtcgcccgc tgcgccccag 1800

atgaggagct gctgagctgc tccagtttct ccaggagtgg gaagcggcgg ggcgagcgca 1860

tggaggccca agggggcaag ctggtctgcc gggcccacaa cgcttttggg ggtgagggtg 1920

tctacgccat tgccaggtgc tgcctgctac cccaggccaa ctgcagcgtc cacacagctc 1980

caccagctga ggccagcatg gggacccgtg tccactgcca ccaacagggc cacgtcctca 2040

caggctgcag ctcccactgg gaggtggagg accttggcac ccacaagccg cctgtgctga 2100

ggccacgagg tcagcccaac cagtgcgtgg gccacaggga ggccagcatc cacgcttcct 2160

gctgccatgc cccaggtctg gaatgcaaag tcaaggagca tggaatcccg gcccctcagg 2220

agcaggtgac cgtggcctgc gaggagggct ggaccctgac tggctgcagt gccctccctg 2280

ggacctccca cgtcctgggg gcctacgccg tagacaacac gtgtgtagtc aggagccggg 2340

acgtcagcac tacaggcagc accagcgaag gggccgtgac agccgttgcc atctgctgcc 2400

ggagccggca cctggcgcag gcctcccagg agctccagtg acagccccat cccaggatgg 2460

gtgtctgggg agggtcaagg gctggggctg agctttaaaa tggttccgac ttgtccctct 2520

ctcagccctc catggcctgg cacgagggga tggggatgct tccgcctttc cggggctgct 2580

ggcctggccc ttgagtgggg cagcctcctt gcctggaact cactcactct gggtgcctcc 2640

tccccaggtg gaggtgccag gaagctccct ccctcactgt ggggcatttc accattcaaa 2700

caggtcgagc tgtgctcggg tgctgccagc tgctcccaat gtgccgatgt ccgtgggcag 2760

aatgactttt attgagctct tgttccgtgc caggcattca atcctcaggt ctccaccaag 2820

gaggcaggat tcttcccatg gataggggag ggggcggtag gggctgcagg gacaaacatc 2880

gttgggggggt gagtgtgaaa ggtgctgatg gccctcatct ccagctaact gtggagaagc 2940

[0343] ccctgggggc tccctgatta atggaggctt agctttctgg atggcatcta gccagaggct 3000

ggagacaggt gcgcccctgg tggtcacagg ctgtgccttg gtttcctgag ccacctttac 3060

tctgctctat gccaggctgt gctagcaaca cccaaaggtg gcctgcgggg agccatcacc 3120

taggactgac tcggcagtgt gcagtggtgc atgcactgtc tcagccaacc cgctccacta 3180

cccggcaggg tacacattcg caccccctact tcacagagga agaaacctgg aaccagaggg 3240

ggcgtgcctg ccaagctcac acagcaggaa ctgagccaga aacgcagatt gggctggctc 3300

tgaagccaag cctcttctta cttcacccgg ctgggctcct catttttacg ggtaacagtg 3360

aggctgggaa ggggaacaca gaccaggaag ctcggtgagt gatggcagaa cgatgcctgc 3420

aggcatggaa ctttttccgt tatcacccag gcctgattca ctggcctggc ggagatgctt 3480

ctaaggcatg gtcgggggag agggccaaca actgtccctc cttgagcacc agccccaccc 3540

aagcaagcag acatttatct tttgggtctg tcctctctgt tgccttttta cagccaactt 3600

ttctagacct gttttgcttt tgtaacttga agatatttat tctgggtttt gtagcatttt 3660

tattaatatg gtgacttttt aaaataaaaa caaacaaacg ttgtcctaac aaaaaaaaaa 3720

aaaaaaaaaa a 3731