(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년10월10일
(11) 등록번호 10-2585898
(24) 등록일자 2023년09월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/7105* (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01) *A61P 31/20* (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/1137 (2013.01)
A61K 31/7105 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7027132(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년10월16일
심사청구일자 2022년09월02일
(85) 번역문제출일자 2022년08월05일
(65) 공개번호 10-2022-0116071
(43) 공개일자 2022년08월19일
(62) 원출원 특허 10-2020-7021922
원출원일자(국제) 2018년10월16일
심사청구일자 2021년10월14일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/078136
(87) 국제공개번호 WO 2019/076842
국제공개일자 2019년04월25일
(30) 우선권주장
17196554.4 2017년10월16일
유럽특허청(EPO)(EP)
17208056.6 2017년12월18일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2015173208 A1
WO2016079181 A1
WO2016127002 A1
WO2010093788 A1

(73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
카믈러 주잔네
덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이노베이션 센터 코펜하겐 에이/에스
로페즈 아나이스
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 31 항 심사관 : 문동현

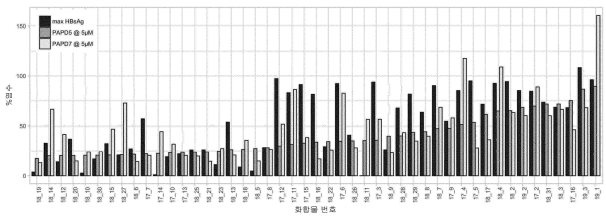
(54) 발명의 명칭 **B형 간염 감염을 치료하기 위한 PAPD5 및 PAPD7 mRNA의 감소용 핵산 분자**

(57) 요 약

본 발명은 PAP-연관된 도메인-함유 5(PAPD5) 및 PAP-연관된 도메인-함유 7(PAPD7) 둘 다에 상보적이고, 단일 핵산 분자를 사용할 때, PAPD5 및 PAPD7 둘 다의 발현의 억제를 야기하는 핵산 분자에 관한 것이다. 본 발명은 또한 HBV 감염, 특히 만성 HBV 감염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 PAPD5 및 PAPD7 특이적인 핵산 분자에

(뒷면에 계속)

대 표 도



관한 것이다. 본 발명은 또한 HBV 감염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/712 (2013.01)
A61P 31/20 (2018.01)
C07H 21/02 (2013.01)
C12N 2310/11 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/3231 (2013.01)
C12N 2310/341 (2013.01)
C12N 2310/343 (2013.01)
C12N 2310/346 (2013.01)

(72) 발명자
뮐러 헨리크
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
오토센 쇠렌
덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이노베이션 센터 코펜하겐 에이/에스
페데르센 뤼케
덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이노베이션 센터 코펜하겐 에이/에스

명 세 서

청구범위

청구항 1

서열 TCaACtttcacttcAG를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드로서,

이때 대문자가 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자가 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 사이토신 LNA 뉴클레오시드가 5-메틸 사이토신이고, 모든 뉴클레오시드간 연결기가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 2

제1항의 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 상기 안티센스 올리고뉴클레오티드에 부착된 접합체 모이어티를 포함하는 접합체 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

접합체 모이어티가 아시알로당단백질 수용체에 결합할 수 있는, 접합체 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서,

접합체 모이어티가 3가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티인, 접합체 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서,

접합체 모이어티가 안티센스 올리고뉴클레오티드에 공유 결합으로 부착되는, 접합체 화합물.

청구항 6

제2항에 있어서,

안티센스 올리고뉴클레오티드와 접합체 모이어티 사이에 연결기가 위치되는, 접합체 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서,

연결기가 생리학적으로 불안정한 연결기인, 접합체 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서,

생리학적으로 불안정한 연결기가 S1 뉴클레아제 민감성 연결기인, 접합체 화합물.

청구항 9

제7항에 있어서,

생리학적으로 불안정한 연결기가 3개의 연속적인 포스포다이에스터 연결기를 갖는 포스포다이에스터-연결된 사이티딘-아데노신 다이뉴클레오티드인, 접합체 화합물.

청구항 10

제7항에 있어서,

C6 아미노 알킬 기가 접합체 모이어티와 생리학적으로 불안정한 연결기 사이에 위치되는, 접합체 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서,

접합체 모이어티가 아시알로당단백질 수용체에 결합할 수 있고, 상기 접합체 모이어티가 3가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티이고, 상기 접합체 모이어티가 안티센스 올리고뉴클레오티드에 공유 결합으로 부착되고, 3개의 연속적인 포스포다이에스터 연결기를 갖는 포스포다이에스터-연결된 사이티딘-아데노신 다이뉴클레오티드가 상기 안티센스 올리고뉴클레오티드와 상기 접합체 모이어티 사이에 위치되고, C6 아미노 알킬 기가 상기 3개의 연속적인 포스포다이에스터 연결기를 갖는 포스포다이에스터-연결된 사이티딘-아데노신 다이뉴클레오티드와 상기 접합체 모이어티 사이에 위치되는, 접합체 화합물.

청구항 12

제2항에 있어서,

화학식 GN2-C6ocoaoTCaACtttcacttcAG를 갖되, 대문자가 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 사이토신 LNA 뉴클레오시드가 5-메틸 사이토신이고, 소문자가 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 아래첨자 o가 포스포다이에스터 뉴클레오시드 연결기를 나타내고, 모든 다른 뉴클레오시드간 연결기가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이고, C6이 6개의 탄소를 갖는 아미노 알킬 기를 나타내고, GN2가 도 2에 도시된 3가 GalNAc 클러스터를 나타내고, 도 2의 물결선이 C6 아미노 알킬 기로의 3가 GalNAc 클러스터의 접합 부위를 나타내는, 접합체 화합물.

청구항 13

제1항의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 또는

상기 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 상기 안티센스 올리고뉴클레오티드에 부착된 접합체 모이어티를 포함하는 접합체 화합물의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 또는

상기 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 상기 안티센스 올리고뉴클레오티드에 부착된 접합체 모이어티를 포함하는 접합체 화합물의 약학적으로 허용되는 나트륨 염.

청구항 15

제1항의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 또는

상기 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 상기 안티센스 올리고뉴클레오티드에 부착된 접합체 모이어티를 포함하는 접합체 화합물의 약학적으로 허용되는 칼륨 염.

청구항 16

제1항의 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 제2항 내지 제12항 중 어느 한 항의 접합체 화합물 또는 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 희석제, 용매, 담체, 염, 항원보강제 또는 이들의 혼합물을 포함하는, B형 간염 바이러스(HBV) 감염의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 17

제1항의 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 제2항 내지 제12항 중 어느 한 항의 접합체 화합물 또는 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 희석제, 용매, 담체, 염, 항원보강제 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 만성 HBV 감염의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 18

제1항의 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 제2항 내지 제12항 중 어느 한 항의 접합체 화합물 또는 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 희석제, 용매, 담체, 염, 항원보강제 또는 이들의 혼합물을 포함하는, HBV-감염된 대상의 감염성의 감소에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 19

제16항에 있어서,

약학적으로 허용되는 희석제가 멸균 포스페이트-완충된 염수인, 약학 조성물.

청구항 20

제17항에 있어서,

약학적으로 허용되는 희석제가 멸균 포스페이트-완충된 염수인, 약학 조성물.

청구항 21

제18항에 있어서,

약학적으로 허용되는 희석제가 멸균 포스페이트-완충된 염수인, 약학 조성물.

청구항 22

제1항의 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 제2항 내지 제12항 중 어느 한 항의 접합체 화합물 또는 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항의 약학적으로 허용되는 염을, PAP-연관된 도메인-함유 5(PAPD5) 및 PAP-연관된 도메인-함유 7(PAPD7)을 발현하는 표적 세포에 효과량으로 투여함을 포함하는, 상기 표적 세포에서 PAPD5 및 PAPD7 발현을 조절하는 시험관내 방법.

청구항 23

제1항에 있어서,

대상에서 HBV 감염의 치료에 사용하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 24

제1항에 있어서,

대상에서 만성 HBV 감염의 치료에 사용하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 25

제1항에 있어서,

HBV-감염된 대상의 감염성의 감소에 사용하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 26

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

대상에서 HBV 감염의 치료에 사용하기 위한 접합체 화합물.

청구항 27

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

대상에서 만성 HBV 감염의 치료에 사용하기 위한 접합체 화합물.

청구항 28

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

HBV-감염된 대상의 감염성의 감소에 사용하기 위한 접합체 화합물.

청구항 29

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

대상에서 HBV 감염의 치료에 사용하기 위한 약학적으로 허용되는 염.

청구항 30

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

대상에서 만성 HBV 감염의 치료에 사용하기 위한 약학적으로 허용되는 염.

청구항 31

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

HBV-감염된 대상의 감염성의 감소에 사용하기 위한 약학적으로 허용되는 염.

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 PAP-연관된 도메인-함유 5(PAPD5) 및 PAP-연관된 도메인-함유 7(PAPD7) 둘 다에 상보적이고, 단일 핵산 분자를 사용할 때, PAPD5 및 PAPD7 둘 다의 발현의 억제를 야기하는 핵산 분자에 관한 것이다. 본 발명은 또한 B형 간염 바이러스(HBV) 감염, 특히 만성 HBV 감염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 PAPD5 및 PAPD7 특이적인 핵산 분자에 관한 것이다. 본 발명은 또한 HBV 감염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] B형 간염 바이러스(HBV) 감염은 350 백만으로 추정된 만성 보균자에 관해 전세계적으로 주요한 건강 문제로 남아있다. 약 25%의 보균자는 만성 간염, 경변 또는 또는 간암으로 사망한다. B형 간염 바이러스는 담배에 이어서 두 번째로 가장 중요한 발암 물질이고, 모든 1차 간암의 60 내지 80%를 유발한다. HBV는 HIV보다 100배 더 전염성이다.

[0003] HBV는 감싸진, 부분적인 이중-가닥의 DNA 바이러스이다. 조밀한 3.2 kb HBV 게놈은 코어, 중합효소(Pol), 외피 및 X-단백질을 코딩하는 4개의 중첩된 오픈 리딩 프레임(ORF)으로 이루어진다. Pol ORF는 가장 길고 외피 ORF

는 Pol ORF 내에 위치되는 반면, X 및 코어 ORF는 Pol ORF와 중첩된다. HBV의 생명주기는 2개의 주요 사건을 갖는다: 1) 이완 환형 DNA(RC DNA)로부터 폐환형 DNA(cccDNA)의 생성, 및 2) RC DNA를 생성하기 위한 전게놈 RNA(pgRNA)의 역 전사. 숙주 세포의 감염 전에, HBV 게놈은 RC DNA로서 비리온 내에 존재한다. HBV 비리온은 인간 간세포의 표면에 존재하는 음전하 프로테오글리칸에 비특이적으로 결합하고(문헌[Schulze, Hepatology, 46, (2007), 1759-68]), 간세포 나트륨-타우로콜레이트 동반 수송 폴리펩티드(NTCP) 수용체에 대한 HBV 표면 항원(HBsAg)의 특이적 결합을 통해 숙주 세포 내로 들어갈 수 있는 것으로 입증되었다(문헌[Yan, J Virol, 87, (2013), 7977-91]). 모든 HBV 바이러스 mRNA는 캐핑(capping)되고, 폴리아데닐화되고, 이어서 번역을 위해 세포질로 수출된다. 세포질에서, 새로운 바이런의 어셈블리가 개시되고, 초기 pgRNA가 바이러스 Pol로 패키징(packaging)되어 단일 가닥의 DNA 중간체를 경유하여 RC DNA로의 pgRNA의 역전사가 개시될 수 있다.

[0004] 간세포 및/또는 간내 면역 세포에 의한 HBV 감염에 대응하여 항바이러스 사이토카인의 분비는 감염된 간의 바이러스 제거에서 중요한 역할을 한다. 그러나, 만성적으로 감염된 환자는 숙주 세포 인지 시스템 및 후속 항바이러스 반응에 대응하는 바이러스에 의해 채택된 다양한 탈출 전략으로 인해 약한 면역 반응만을 보인다.

[0005] 많은 관찰은, 여러 HBV 바이러스 단백질이 바이러스 인지 신호 시스템을 방해하는 초기 숙주 세포 반응 및 후속 인터페론(IFN) 항바이러스 활성에 대응할 수 있음을 나타냈다. 특히, HBV 비어있는 서브바이러스 입자(SVP, HBsAg)의 과도한 분비는 만성적으로 감염된 환자(CHB)에서 관찰된 면역학적 내성 상태의 유지에 관여하는 것으로 생각된다. HBsAg 및 다른 바이러스 항원에 대한 지속적인 노출은 HBV-특이적 T 세포 결실 또는 점진적인 기능 장애를 야기할 수 있다(문헌[Kondo, Journal of Immunology (1993), 150, 4659-4671]; 문헌[Kondo, Journal of MediCal Virology (2004), 74, 425-433]; 문헌[Fisicaro, Gastroenterology, (2010), 138, 682-93]). 더욱이 HBsAg는 직접적인 상호작용에 의해 면역 세포, 예컨대 단핵구, 수지상 세포(DC) 및 천연 살해(NK) 세포의 기능을 억제하는 것으로 보고되었다(문헌[Op den Brouw, Immunology, (2009b), 126, 280-9]; 문헌[Woltman, PLoS One, (2011), 6, e15324]; 문헌[Shi, J 바이러스 Hepat. (2012), 19, e26-33]; 문헌[Kondo, ISRN Gasteroenterology, (2013), Article ID 935295]).

[0006] HBsAg 정량화는 만성 B형 간염의 진단 및 치료 반응을 위한 유의미한 바이오마커이다. 그러나, HBsAg 손실 및 혈질전환의 달성은 만성적으로 감염된 환자에서 드물게 관찰되지만 치료법의 궁극적인 목표 중 하나로 남아있다. 현재 치료법, 예컨대 뉴클레오시드(뉴클레오티드) 유사체는 HBV DNA 합성을 억제하는 분자이지만, HBsAg 수준을 감소시키는 데 관여하지 않는다. 뉴클레오시드(뉴클레오티드) 유사체는, 심지어 장기간의 치료법과 함께, 자연적으로 관찰된 것과 필적할 만한 약한 HBsAg 제거(~1% 내지 2%)만을 나타냈다(문헌[Janssen et al., Lancet, (2005), 365, 123-9]; 문헌[Marcellin et al., N. Engl. J. Med., (2004), 351, 1206-17]; 문헌[Buster et al., Hepatology, (2007), 46, 388-94]). 완전히 또는 부분적으로 통합된 B형 간염 바이러스 DNA가 만성적으로 감염된 개체에서 HBsAg 발현의 원인임이 최근 밝혀졌다(문헌[Wooddell et all 2017 Sci. Transl. Med. Vol 9, Issue 409, eaan0241] 참조).

[0007] B형 간염 e-항원(HBV 외피 항원 또는 HBeAg로도 지칭됨)은 B형 간염 감염된 세포에 의해 분비되는 바이러스성 단백질이다. HBeAg는 만성 B형 간염 감염과 연관되고, 활성 바이러스 질병의 마커 및 환자의 전염력의 정도로 사용된다.

[0008] B형 간염 바이러스 프리코어(precore) 또는 HBeAg의 기능은 완전히 알려지지 않았다. 그러나, HBeAg는 바이러스 내구력에서 중요한 역할을 하는 것으로 널리 공지되어 있다. HBeAg는 면역조절 단백질로서 기능함으로써 HBV 만성을 촉진하는 것으로 여겨진다. 특히, HBeAg는 세포내 뉴클레오캡시드 단백질에 대한 숙주 면역 반응을 약화시키는 것으로 나타난 분비된 부속 단백질이다(문헌[Walsh, Virology, 2011, 411(1):132-141]). HBeAg는 HBV 내구력에 기여하는 면역 내성원으로서 작용하고, 가용성 HBeAg가 태반을 횡단함을 고려하면 아마도 자궁 내에서 기능할 것이다(문헌[Walsh, Virology, 2011, 411(1):132-141]). 또한, HBeAg는 i) 세포내 신호전달을 제어하는 세포 유전자; 및 ii) 바이러스 감염에 대한 선천적인 면역 반응을 줄이는 Toll-유사 수용체 2(TLR-2)를 하향조절한다(문헌[Walsh, Virology, 2011, 411(1):132-141]). HBeAg의 부재 하에, HBV 복제는 TLR2 경로의 상향조절과 연관된다(문헌[Walsh, Virology, 2011, 411(1):132-141]). 따라서, HBeAg는 숙주 면역 반응에 영향을 주는 바이러스/숙주 상호작용을 조절하는 데 중요한 역할을 갖는다(문헌[Walsh, Virology, 2011, 411(1):132-141]). 따라서, HBeAg 양성 환자 집단에서 HBeAg의 감소는 HBV 특이적 면역기능장애의 반전을 야기할 수 있다(문헌[Milich, 1997, J. 바이러스. Hep. 4: 48-59]; 문헌[Milich, 1998, J. Immunol. 160: 2013-2021]). 또한, 분비된 HBeAg는 T 세포 내성의 유도에서 세포내 간염 코어 항원(HBcAg)보다 상당히 더 효율적이고, HBeAg와 HBcAg 사이의 분할 T 세포 내성 및 HBc/HBeAg-특이적 T 세포 내성의 클론 이질성은 천연 HBV 감염, 특히 프리코어-음성 만성 간염에 대해 상당한 관련성을 가질 수 있다(문헌[Chen, 2005, Journal of Virology,

79: 3016-3027]]).

[0009] 따라서, HBsAg의 분비에 더해 HBeAg의 감소는 HBsAg 단독의 분비의 억제와 비교하여, 만성 HBV 감염의 발병의 개선된 억제를 야기할 수 있다. 또한, 만성으로의 급성 감염의 최고 전염 속도(80% 초과)가 HBeAg-양성 모체로부터의 모체-태아 및 신생아 HBV 전염의 경우에 보고되었다(문헌[Liaw, Lancet, 2009, 373: 582-592]; 문헌[Liaw, Dig. Dis. Sci., 2010, 55: 2727-2734]; 및 문헌[Hadziyannis, 2011, Journal of hepatology, 55: 183-191]). 따라서, 예측된 모체에서의 HBeAg의 감소는 환자의 전염력의 정도를 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라 자식의 만성 HBV 감염의 발병을 억제할 수 있다.

[0010] 따라서, HBV의 치료법에서, 바이러스 발현을 억제하기 위한, 특히 HBsAg 및 HBeAg의 분비를 억제하기 위한 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다(문헌[Wieland, S. F. & F. V. Chisari. J Virol, (2005), 79, 9369-80]; 문헌[Kumar et al. J Virol, (2011), 85, 987-95]; 문헌[Woltman et al. PLoS One, (2011), 6, e15324]; 문헌[Op den Brouw et al. Immunology, (2009b), 126, 280-9]).

[0011] 국제 공개공보 제WO 2017/066712호에서, 텔로미어의 치료 및 진단에 관한 PAPD5의 하향조절이 기술되었다. 이러한 목적을 위한 5개의 shRNA 구조가 기술되었다.

[0012] 국제 출원 제PCT/EP2017/064980호는 핵산 분자에 의한 PAPD5 또는 PAPD7 표적화 및 HBV 감염의 치료를 위한 이러한 분자의 조합을 개시한다.

발명의 내용

[0013] **발명의 목적**

[0014] 본 발명은 PAPD5 및 PAPD7 둘 다의 생체내 및 시험관내 발현을 억제할 수 있는 신규한 핵산 분자를 동정한다. 2개의 표적 핵산을 단일 분자로 억제하는 능력은 생산, 표적 세포로의 전달의 단순함, 표적 세포, 약물동태학/약력학(PK/PD)의 단순함, 및 치료적 이익을 달성하는 데 요구되는 농도에 관한 뚜렷한 이점을 갖는다. 또한, 본 발명은 PAPD5 및 PAPD7 녹-다운(knock down)과 HBV 항원 억제, 예컨대 HBsAg 억제 사이에 상관관계가 존재함을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 올리고뉴클레오티드가 물결선(A 내지 D) 또는 "올리고뉴클레오티드"(E 내지 H) 또는 T_2(I)로 표시되고 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티가 3가 N-아세틸갈락토사민 모이어티인, 예시적인 안티센스 올리고뉴클레오티드 접합체를 도시한다. 화합물 A 내지 D는 다이-리신 분지(brancher) 분자 PEG3 스페이서 및 3개의 말단 GalNAc 탄수화물 모이어티를 포함한다. 화합물 A 및 B에서, 올리고뉴클레오티드는 연결기 없이 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티에 직접 부착된다. 화합물 C 및 D에서, 올리고뉴클레오티드는 C6 연결기를 통해 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티에 부착된다. 화합물 E 내지 I는 시판 중인 트레블러 분지 분자(trebler brancher molecule) 및 길이 및 구조가 변하는 스페이서 및 3개의 말단 GalNAc 탄수화물 모이어티를 포함한다.

도 2는 3가 GalNAc 클러스터(GN2)의 화학식을 도시한다. GN2는 본 발명에서 접합 모이어티로서 유용하다. 물결선은, 예컨대 C6 아미노 연결기로의 또는 직접적으로 올리고뉴클레오티드로의 클러스터의 접합 부위를 나타낸다.

도 3은 실시예 1로부터의 HeLa 세포에서의 PAPD5 및 PAPD7 녹-다운과 실시예 2로부터의 dHepRG 세포에서의 HBsAg 감소 사이의 상관관계를 도시한다.

도 4는 화합물 번호 20_12의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na^+, K^+ 및 Ca^{2+}, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

도 5는 화합물 번호 20_13의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na^+, K^+ 및 Ca^{2+}, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

도 6은 화합물 번호 20_14의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na^+, K^+ 및 Ca^{2+}, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

도 7은 화합물 번호 20_15의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na^+, K^+ 및 Ca^{2+}, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

도 8은 화합물 번호 20_18의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na^+, K^+ 및 Ca^{2+}, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

도 9는 화합물 번호 20_36의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na^+, K^+ 및 Ca^{2+}, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

도 10은 화합물 번호 20_30의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na^+, K^+ 및 Ca^{2+}, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

도 11은 인간 HeLa 세포주(A) 및 1차 마우스 간세포(PMH, B) 내의 인간 및 마우스 전사체를 표적화하는 올리고뉴클레오티드(표 5)에 의해 달성된 시험관내 PAPD5 및 PAPD7 감소를 도시한다.

도 12는 화합물 번호 20_20의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na^+, K^+ 및 Ca^{2+}, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

도 13은 화합물 번호 20_21의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na^+, K^+ 및 Ca^{2+}, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

도 14는 화합물 번호 21_2의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na^+, K^+ 및 Ca^{2+}, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

도 15는 화합물 번호 20_22의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na^+, K^+ 및 Ca^{2+}, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

도 16은 화합물 번호 21_33의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na^+, K^+ 및 Ca^{2+}, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

도 17은 화합물 번호 21_34의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na^+, K^+ 및 Ca^{2+}, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

도 18은 10 mg/kg의 2개의 올리고뉴클레오티드(하나는 PAPD5를 표적화하고 하나는 PAPD7을 표적화함)에 의한 단일 치료 후 AAV/HBV 마우스 모델에서 시간에 걸친 HBsAg 및 HBeAg에 대한 생체내 효과를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] **발명의 요약**

[0017] **정의**

[0018] ***핵산 분자***

[0019] 본원에 사용된 용어 "핵산 분자" 또는 "치료용 핵산 분자"는 당업자에게 일반적으로 이해되는 바와 같이 2개 이상의 공유 결합으로 연결된 뉴클레오시드를 포함하는 분자(즉, 뉴클레오티드 서열)로서 정의된다. 본 발명의 방법에 지칭된 핵산 분자는 일반적으로 50개 미만의 뉴클레오티드 길이의 치료용 올리고뉴클레오티드이다. 핵산 분자는 안티센스 올리고뉴클레오티드일 수 있거나 이를 포함할 수 있거나, 다른 올리고머성 핵산 분자, 예컨대 CRISPR RNA, siRNA, shRNA, 압타머 또는 리보자임일 수 있다. 핵산 분자는 고체-상 화학 합성 및 이어지는 정제에 의해 실험실에서 통상적으로 제조되는 조성물이다. 핵산 분자의 서열을 지칭할 때, 공유 결합으로 연결된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드의 핵염기 모이어티의 서열 또는 순서, 또는 이의 변형을 지칭한다. 본 발명의 핵산 분자는 인조 합성되고, 화학적을 합성되고, 전형적으로 정제되거나 단리된다. 본 발명의 핵산 분자는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0020] 일부 양태에서, 본 발명의 핵산 분자는 12 내지 50개의 뉴클레오티드 길이, 예컨대 13 내지 40개, 예컨대 14 내지 35개, 예컨대 15 내지 30개, 예컨대 16 내지 22개, 예컨대 16 내지 18개 또는 15개 내지 17개의 연속적인 뉴

클레오티드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0021] 일부 양태에서, 핵산 분자 또는 이의 연속적인 뉴클레오티드 서열은 22개 이하의 뉴클레오티드, 예컨대 20개 이하의 뉴클레오티드, 예컨대 18개 이하의 뉴클레오티드, 예컨대 14, 15, 16 또는 17개의 뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 본원에 제공된 임의의 범위는 범위의 종료점을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 핵산 분자가 10 내지 30개의 뉴클레오티드를 포함하는 것으로 지칭되는 경우, 10개 및 30개 둘 다의 뉴클레오티드가 포함된다.

[0022] 일부 양태에서, 연속적인 뉴클레오티드 서열은 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 연속적인 뉴클레오티드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0023] 핵산 분자는 포유동물에서 표적 핵산의 발현을 조절하기 위한 것이다. 일부 양태에서, 핵산 분자(예컨대, siRNA, shRNA 및 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대한)는 전형적으로 표적 핵산의 발현의 억제를 위한 것이다.

[0024] 본 발명의 한 양태에서, 핵산 분자는 RNAi 제제, 예컨대 siRNA 또는 shRNA로부터 선택된다. 다른 양태에서, 핵산 분자는 단일 가닥의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예컨대 고 친화도 변형된 안티센스 올리고뉴클레오티드이다.

[0025] 일부 양태에서, 핵산 분자는 포스포로티오에이트 핵산 분자이다. 일부 양태에서, 핵산 분자는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다.

[0026] 일부 양태에서, 핵산 분자는 비-뉴클레오시드성 모이어티(접합체 모이어티)에 접합될 수 있다.

[0027] 핵산 분자의 라이브러리는 변이체 핵산 분자의 컬렉션으로 이해되어야 한다. 핵산 분자의 라이브러리의 목적은 변할 수 있다. 일부 양태에서, 핵산 분자의 라이브러리는 핵산 분자의 라이브러리 내의 가장 효능 있는 서열을 동정하기 위하여 PAPD5 표적 핵산과 PAPD7 표적 핵산 사이의 공통 영역을 표적화하는 중첩 핵염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드로 구성된다. 일부 양태에서, 핵산 분자의 라이브러리는 모 또는 조상 핵산 분자의 핵산 분자 디자인 변이체(자 핵산 분자)의 라이브러리이고, 이때 상기 핵산 분자는 모 핵산 분자의 코어 핵염기 서열을 보유하는 변이체를 디자인한다.

[0028] ***올리고뉴클레오티드***

[0029] 본원에 사용된 용어 "올리고뉴클레오티드"는 2개 이상의 공유 결합으로 연결된 뉴클레오시드를 포함하는 분자로서 당업자에게 일반적으로 이해되는 바와 같이 정의된다. 이러한 공유 결합된 뉴클레오시드는 또한 핵산 분자 또는 올리고머로서 지칭될 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 고체-상 화학 합성 및 정제에 의해 실험실에서 통상적으로 제조된다. 올리고뉴클레오티드의 서열을 언급하는 경우, 공유 결합으로 연결된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드의 핵염기 모이어티 또는 이의 변형의 서열 또는 순서를 지칭한다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 인공적이고, 화학적으로 합성되고, 전형적으로 정제되거나 단리된다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0030] ***안티센스 올리고뉴클레오티드***

[0031] 본원에 사용된 용어 "안티센스 올리고뉴클레오티드"는 표적 핵산, 특히 표적 핵산 상의 인접한 서열에 혼성화함으로써 표적 유전자의 발현을 조절할 수 있는 올리고뉴클레오티드로서 정의된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드는 본질적으로 이중 가닥이 아니고, 이에 따라 siRNA 또는 shRNA가 아니다. 바람직하게는, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 단일 가닥이다. 용어 "단일 가닥의"는 당업자에 의해 일반적으로 이해된다. 특히, 내부 또는 상호 자가 상보성의 정도가 올리고뉴클레오티드의 전장에 걸쳐 50% 미만인 경우, 본 발명의 단일 가닥의 올리고뉴클레오티드가 헤어핀 또는 분자간 듀플렉스(duplex) 구조(동일한 올리고뉴클레오티드의 2개의 분자 사이의 듀플렉스)를 형성할 수 있음이 이해된다.

[0032] 본 발명의 한 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 RNase H 동원(recruiting) 올리고뉴클레오티드이다. RNAi 분자와 달리, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 또한 세포의 핵에서 작용한다. 프리-mRNA 서열을 표적화하기 위하여, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 세포의 핵에서 작용하므로 바람직하다.

[0033] ***RNAi***

[0034] 본원에서, 용어 "RNA 간섭(RNAi) 분자"는 세포의 세포질에서 RNA-유도된 침묵(silencing) 복합체(RISC)를 통해 RNA-의존적 유전자 침묵을 유도할 수 있는 짧은 이중-가닥의 RNA 분자를 지칭하고, 이때 이들은 촉매적 RISC 성분 아르고노트(argonaute)와 상호작용한다. RNAi 분자의 하나의 유형은 소간섭 RNA(siRNA)이고, 이는, 전사 후

에 상보성 mRNA를 결합함으로써 번역에서 이들의 저하 및 손실을 야기하는 이중가닥 RNA 분자이다. 작은 헤어핀 RNA(shRNA)는 헤어핀 구조를 갖는 인공 RNA 분자이고, 이는 발현 시에 DICER 및 RNA-유도된 침묵 복합체(RISC)를 통해 mRNA를 감소시킬 수 있다. RNAi 분자는 관심 유전자의 RNA 서열을 기반으로 디자인될 수 있다. 상응하는 RNAi는 화학적으로 또는 시험관내 전사에 의해 합성될 수 있거나 벡터 또는 PCR 생성물로부터 발현될 수 있다.

[0035] siRNA 및 shRNA 분자는 일반적으로 20 내지 50개의 뉴클레오티드 길이, 예컨대 25 내지 35개의 뉴클레오티드 길이이고, dsRNA를 특징적인 2개의 염기 3' 오버행을 갖는 19 내지 23개의 염기 쌍의 짧은 간섭 RNA로 가공하고, 이어서 oRNA-유도된 침묵 복합체(RISC)에 혼입되는 다이서(Dicer)로 공지된 엔도뉴클레아제와 상호작용한다. 다이서 기질의 효과적으로 연장된 형태는 미국 특허공보 제US 8,349,809호 및 제US 8,513,207호(본원에 참고로 혼입됨)에 기술되어 있다. 적절한 표적 mRNA에 결합 시, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단하여 침묵을 유도한다. RNAi 제제는 변형된 뉴클레오티드간 연결기 및 고 친화도 뉴클레오시드, 예컨대 2 '-4 ' 이환형 리보스 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 LNA 및 cET를 사용하여 화학적으로 변형될 수 있다.

[0036] ***연속적인 뉴클레오티드 서열***

[0037] 용어 "연속적인 뉴클레오티드 서열"은 표적 핵산에 상보적인 올리고뉴클레오티드의 영역을 지칭한다. 이러한 용어는 본원에서 용어 "인접한 핵염기 서열" 및 용어 "올리고뉴클레오티드 모티프 서열"과 상호교환적으로 사용된다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 뉴클레오티드는 연속적인 뉴클레오티드 서열을 구성한다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 연속적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 추가의 뉴클레오티드, 예를 들어 작용기를 연속적인 뉴클레오티드 서열에 부착하는 데 사용될 수 있는 뉴클레오티드 연결기 영역을 임의적으로 포함할 수 있다. 뉴클레오티드 연결기 영역은 표적 핵산에 상보적이거나 상보적이지 않을 수 있다.

[0038] ***뉴클레오티드***

[0039] 뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드 및 폴리뉴클레오티드의 빌딩 블록이고, 본 발명의 목적을 위하여 천연 발생 및 비-천연 발생 뉴클레오티드를 둘 다 포함한다. 천연적으로, 뉴클레오티드, 예컨대 DNA 및 RNA 뉴클레오티드는 리보스 당 모이어티, 핵염기 모이어티 및 하나 이상의 포스페이트 기(뉴클레오시드에는 부재함)를 포함한다. 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드는 또한 "단위" 또는 "단량체"로 상호교환적으로 지칭될 수 있다.

[0040] ***변형된 뉴클레오시드***

[0041] 본원에 사용된 용어 "변형된 뉴클레오시드" 또는 "뉴클레오시드 변형"은 당 모이어티 또는 (핵)염기 모이어티의 하나 이상의 변형을 도입함으로써, 균등한 DNA 또는 RNA 뉴클레오시드와 비교하여 변형된 뉴클레오시드를 지칭한다. 바람직한 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 변형된 당 모이어티를 포함한다. 용어 "변형된 뉴클레오시드"는 또한 본원에서 용어 "뉴클레오시드 유사체" 또는 변형된 "단위" 또는 변형된 "단량체"와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 비변형된 DNA 또는 RNA 당 모이어티를 갖는 뉴클레오시드는 본원에서 DNA 또는 RNA 뉴클레오시드로 지칭된다. DNA 또는 RNA 뉴클레오시드의 염기 영역에 변형을 갖는 뉴클레오시드는 왓슨 크릭(Watson Crick) 염기 짝짓기를 허용하는 경우, 여전히 일반적으로 DNA 또는 RNA로 지칭된다.

[0042] ***변형된 뉴클레오시드간 연결기***

[0043] 용어 "변형된 뉴클레오시드간 연결기"는 2개의 뉴클레오시드를 함께 공유 결합으로 커플링시키는, 포스포다이에스터(PO) 이외의 연결기로서 당업자에게 일반적으로 이해되는 바와 같이 정의된다. 변형된 뉴클레오시드간 연결기를 갖는 뉴클레오티드는 또한 "변형된 뉴클레오티드"로 지칭된다. 일부 양태에서, 변형된 뉴클레오시드간 연결기는 포스포다이에스터 연결기와 비교하여, 본 발명의 핵산 분자의 뉴클레아제 내성을 증가시킨다. 천연 발생 올리고뉴클레오티드의 경우, 뉴클레오시드간 연결기는 인근 뉴클레오시드 사이에 포스포다이에스터 결합을 생산하는 포스페이트 기를 포함한다. 변형된 뉴클레오시드간 연결기는 생체내 사용을 위해 올리고뉴클레오티드 및 siRNA를 안정화시키는 데 특히 유용하고, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 siRNA 중 DNA 또는 RNA 뉴클레오시드의 영역에서, 예를 들어 변형된 뉴클레오시드의 영역뿐만 아니라 갭머(gapmer) 올리고뉴클레오티드의 갭 영역 내에서 뉴클레아제 절단에 대해 보호하는 역할을 할 수 있다.

[0044] 한 양태에서, 핵산 분자, 예컨대, 안티센스 올리고뉴클레오티드, shRNA 또는 siRNA는 천연 포스포다이에스터로부터, 예를 들어 뉴클레아제 공격에 대해 더욱 내성인 연결기로 변형된 하나 이상의 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다. 뉴클레아제 내성은 혈청 중 올리고뉴클레오티드를 항온처리함으로써 또는 뉴클레아제 내성 검정(예컨대, 뱀 독액 포스포다이에스터라제(SVPD))(둘 다 당해 분야에 널리 공지됨)을 사용함으로써 측정될 수 있다. 올리고뉴클레오티드의 뉴클레아제 내성을 강화시킬 수 있는 뉴클레오시드간 연결기는 뉴클레아제 내성 뉴클레오

시드간 연결기로 지칭된다. 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 이의 연속적인 뉴클레오티드 서열 중 뉴클레오시드간 연결기의 50% 이상은 변형되고, 예컨대 올리고뉴클레오티드 또는 이의 연속적인 뉴클레오티드 서열 중 뉴클레오시드간 연결기의 60% 이상, 예컨대 70% 이상, 예컨대 80% 이상, 또는, 예컨대 90% 이상은 변형된다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 연속적인 뉴클레오티드 서열의 모든 뉴클레오시드간 연결기는 변형된다. 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 비-뉴클레오티드 작용기, 예컨대 접합체에 연결하는 뉴클레오시드가 포스포다이에스터일 수 있음이 인정될 것이다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 연속적인 뉴클레오티드 서열의 모든 뉴클레오시드간 연결기는 뉴클레아제 내성 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0045] 변형된 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트, 다이포스포로티오에이트 및 보라노포스페이트를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 양태에서, 변형된 뉴클레오시드간 연결기는 본 발명의 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 포스포로티오에이트, 다이포스포로티오에이트 또는 보라노포스페이트의 RNase H 동원과 상용성이다.

[0046] 일부 양태에서, 뉴클레오시드간 연결기는 황(S)을 포함한다(예컨대, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기).

[0047] 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기는 뉴클레아제 내성, 이로운 약물동태학 및 제조 용이성에 기인하여 특히 유용하다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 연속적인 뉴클레오티드 서열 중 뉴클레오시드간 연결기의 50% 이상은 포스포로티오에이트이고, 예컨대 올리고뉴클레오티드 또는 이의 연속적인 뉴클레오티드 서열 중 뉴클레오시드간 연결기의 60% 이상, 예컨대 70% 이상, 예컨대 75% 이상, 예컨대 80% 이상 또는 90% 이상은 포스포로티오에이트이다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 연속적인 뉴클레오티드 서열의 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기는 입체정의(stereodefining)되고, 예컨대 올리고뉴클레오티드에서 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 이상, 예컨대 70% 이상, 예컨대 75% 이상, 예컨대 80% 이상, 예컨대 90% 이상의 뉴클레오시드간 연결기는 입체정의된다. 입체정의된 포스포로티에이트 연결기의 합성은, 예를 들어 국제 공개공보 제WO 2014/012081호 및 제WO 2016/079181호에 기술된다.

[0048] 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 중성 뉴클레오시드간 연결기, 특히 포스포트라이에스터, 메틸포스폰에이트, MMI, 아미드-3, 폼아세탈 및 티오폼아세탈로부터 선택되는 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다.

[0049] 추가의 뉴클레오시드간 연결기는 국제 공개공보 제WO 2009/124238호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다. 한 양태에서, 뉴클레오시드간 연결기는 국제 공개공보 제WO 2007/031091호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시된 연결기로부터 선택된다. 특히, 뉴클레오시드간 연결기는 -O-P(O)$_2$-O-, -O-P(O,S)-O-, -O-P(S)$_2$-O-, -S-P(O)$_2$-O-, -S-P(O,S)-O-, -S-P(S)$_2$-O-, -O-P(O)$_2$-S-, -O-P(O,S)-S-, -S-P(O)$_2$-S-, -O-PO(R^H)-O-, O-PO(OCH$_3$)-O-, -O-PO(NR^H)-O-, -O-PO(OCH$_2$CH$_2$S-R)-O-, -O-PO(BH$_3$)-O-, -O-PO(NHR^H)-O-, -O-P(O)$_2$-NR^H-, -NR^H-P(O)$_2$-O-, -NR^H-CO-O-, -NR^H-CO-NR^H-로부터 선택될 수 있고/거나 뉴클레오시드간 연결기는 O-CO-O-, -O-CO-NR^H-, -NR^H-CO-CH$_2$-, -O-CH$_2$-CO-NR^H-, -O-CH$_2$-CH$_2$-NR^H-, -CO-NR^H-CH$_2$-, -CH$_2$-NR^{H}CO-, -O-CH$_2$-CH$_2$-S-, -S-CH$_2$-CH$_2$-O-, -S-CH$_2$-CH$_2$-S-, -CH$_2$-SO$_2$-CH$_2$-, -CH$_2$-CO-NR^H-, -O-CH$_2$-CH$_2$-NR^H-CO-, -CH$_2$-NCH$_3$-O-CH$_2$-(이때, R^{H}는 수소 및 C$_{1-4}$-알킬로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0050] 뉴클레아제 내성 연결기, 예컨대 포스포티오에이트 연결기는 표적 핵산, 예컨대 갭머에 대한 영역 G, 또는 헤드머(headmer) 및 테일머(tailmer)의 비-변형된 뉴클레오시드 영역과 함께 듀플렉스를 형성할 때 뉴클레아제를 동원할 수 있는 안티센스 올리고뉴클레오티드 영역에 특히 유용하다. 그러나, 포스포로티에이트 연결기는 또한 비-뉴클레아제 동원 영역 및/또는 친화성 강화 영역, 예컨대 갭머에 대한 영역 F 및 F', 또는 헤드머 및 테일머의 변형된 뉴클레오시드 영역에 유용할 수 있다.

[0051] 그러나, 각각의 디자인 영역은 특히 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 LNA가 뉴클레아제 분해에 대해 연결기를 보호하는 영역에서 포스포로티오에이트 이외의 뉴클레오시드간 연결기, 예컨대 포스포다이에스터 연결기를 포함할 수 있다. 특히 변형된 뉴클레오시드 단위(전형적으로 비-뉴클레아제 동원 영역에서) 사이 또는 이의 인근의 포스포다이에스터 연결기, 예컨대 1 또는 2개의 연결기를 포함하는 것은 올리고뉴클레오티드의 생체이용 효능 및/또는 생체분포를 변형시킬 수 있다(본원에 참고로 혼입된 국제 공개공보 제WO 2008/113832호 참조).

[0052] 한 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 내의 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 및/또는 보라노포스페이트 연결기이다. 바람직하게는, 올리고뉴클레오티드 내의 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이다.

[0053] ***스테레오랜덤(stereorandom) 포스포로티오에이트 연결기***

[0054] 포스포로티오에이트 연결기는 비-가교 산소 중 하나가 황으로 치환된 뉴클레오시드간 포스페이트 연결기이다. 비-가교 산소 중 하나의 황에 의한 치환은 키랄 중심을 도입하고, 또한 단일 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드 내에서, 각각의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기는 S(Sp) 또는 R(Rp) 입체이성질형일 것이다. 이러한 뉴클레오시드간 연결기는 "키랄 뉴클레오시드간 연결기"로 지칭된다. 대조적으로, 포스포다이에스터 뉴클레오시드간 연결기는, 이들이 2개의 비-말단 산소 원자를 가지므로, 비-키랄성이다.

[0055] 입체 중심의 키랄성의 디자인은 문헌[Cahn, R.S.; Ingold, C.K.; Prelog, V. (1966). "Specification of Molecular Chirality". Angewandte Chemie International Edition. 5 (4): 385-415. doi:10.1002/anie.196603851]에 최초 공개된 표준 칸-잉골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 규칙(CIP 우선순위 규칙)에 의해 결정된다.

[0056] 표준 올리고뉴클레오티드 합성 중에, 커플링 및 이어지는 황화의 입체선택성은 조절되지 않는다. 이러한 이유로, 각각의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기의 입체화학은 임의로 Sp 또는 Rp이고, 또한 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에 의해 생성된 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드는 2^X 개만큼 많은 상이한 포스포로티오에이트 부분입체 이성질체(이때, X는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기의 수임)로 존재할 수 있다. 이러한 올리고뉴클레오티드는 본원에서 스테레오랜덤 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드로 지칭되고, 어떠한 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기도 함유하지 않는다. 따라서, 스테레오랜덤 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드는 비-입체정의된 합성으로부터 유래하는 개별적인 부분입체 이성질체의 혼합물이다. 이러한 맥락에서, 상기 혼합물은 2^X 개 이하의 상이한 포스포로티오에이트 부분입체 이성질체로 정의된다.

[0057] ***입체정의된 뉴클레오시드간 연결기***

[0058] 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기는 키랄 중심을 올리고뉴클레오티드에 유도하는 뉴클레오시드간 연결기이고, 개별적인 올리고뉴클레오티드 분자 집단 내에서 주로 하나의 입체 이성질체 형태 R 또는 S로 존재한다.

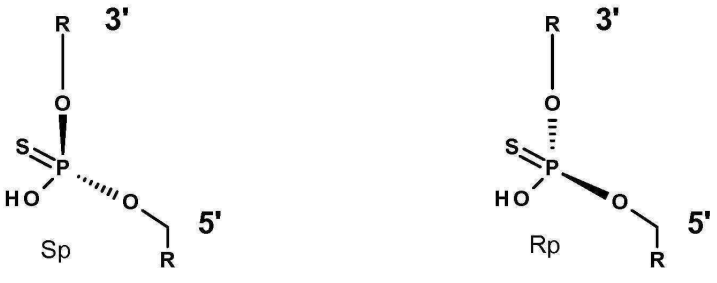
[0059] 당업계에 사용되는 입체선택적인 올리고뉴클레오티드 합성 방법이 전형적으로 각각의 뉴클레오시드간 연결기 입체중심에서 약 90% 이상 또는 약 95% 이상의 입체선택성을 제공하고, 또한 약 10% 이하, 예컨대 약 5%의 올리고뉴클레오티드 분자가 대안적인 입체 이성질체 형태를 가질 수 있음이 이해되어야 한다.

[0060] 일부 양태에서, 각각의 입체정의된 포스포로티오에이트 입체중심의 입체선택성은 약 90% 이상이다. 일부 양태에서, 각각의 입체정의된 포스포로티오에이트 입체중심의 입체선택성은 약 95% 이상이다.

[0061] ***입체정의된 포스포로티오에이트 연결기***

[0062] 입체정의된 포스포로티오에이트 연결기는 개별적인 올리고뉴클레오티드 분자의 집단 내에서, 예컨대 각각의 입체중심(Rp 또는 Sp)에서 약 90% 이상 또는 약 95% 이상의 입체선택성으로 Rp 또는 Sp 배열로 화학적으로 합성되는 포스포로티오에이트 연결기이고, 또한 약 10% 이하, 예컨대 약 5%의 올리고뉴클레오티드 분자는 대안적인 입체 이성질체 형태를 가질 수 있다.

[0063] 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기의 입체 배열은 하기 제공된다:

[0064] 

.

[0065] 이때, 3' R 기는 연속적인 뉴클레오시드(5' 뉴클레오시드)의 3' 위치를 나타내고, 5' R 기는 연속적인 뉴클레오

시드(3' 뉴클레오시드)의 5' 위치를 나타낸다.

[0066] Rp 뉴클레오시드간 연결기는 또한 srP로 나타낼 수 있고, Sp 뉴클레오시드간 연결기는 본원에서 ssP로 나타낼 수 있다.

[0067] 일부 양태에서, 각각의 입체정의된 포스포로티오에이트 입체중심의 입체 선택성은 약 97% 이상이다. 일부 양태에서, 각각의 입체정의된 포스포로티오에이트 입체중심의 입체선택성은 약 98% 이상이다. 일부 양태에서, 각각의 입체정의된 포스포로티오에이트 입체중심의 입체선택성은 약 99% 이상이다.

[0068] 일부 양태에서, 입체선택적인 뉴클레오시드간 연결기는 올리고뉴클레오티드 분자의 집단에 존재하는 올리고뉴클레오티드 분자의 97% 이상, 예컨대 98% 이상, 예컨대 99% 이상, 또는 (본질적으로) 모두 동일한 입체 이성질체 형태이다.

[0069] 입체선택성은 단지 비키랄 골격(즉, 포스포다이에스터)을 갖는 모델 시스템에서 측정될 수 있고, 예컨대, 입체정의된 단량체를 하기 모델-시스템 "5' t-po-t-po-t-po 3'"에 커플링시킴으로써, 각각의 단량체의 입체선택성을 측정하는 것이 가능하다. 이어서, 이의 결과는 HPLC를 사용하여 분리할 수 있는 5' DMTr-t-srp-t-po-t-po-t-po 3' 또는 5' DMTr-t-ssp-t-po-t-po-t-po 3'를 제공한다. 입체선택성은 2개의 가능한 화합물로부터의 UV 신호를 통합함으로써 결정되고, 예컨대, 98:2, 99:1 또는 >99:1의 비를 제공한다.

[0070] 특이적인 단일 부분입체 이성질체(단일 입체정의된 올리고뉴클레오티드 분자)의 입체 % 순도는 각각의 뉴클레오시드간 위치에서 정의된 입체중심에 대한 커플링 선택성, 및 도입된 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기의 수의 함수일 것임이 이해될 것이다. 예를 들어, 각각의 위치에서의 커플링 선택성이 97%인 경우, 15개의 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기를 갖는 입체정의된 올리고뉴클레오티드의 결과적인 순도는 0.97일 것이다[15](즉, 37%의 다른 부분입체 이성질체와 비교되는 63%의 목적 부분입체 이성질체). 정의된 부분입체 이성질체의 순도는, 합성 후에, 정제, 예를 들어 HPLC, 예컨대 이온 교환 크로마토그래피 또는 역상 크로마토그래피에 의해 개선될 수 있다.

[0071] 일부 양태에서, 입체정의된 올리고뉴클레오티드는 집단 내의 약 40% 이상, 예컨대 약 50% 이상이 목적 부분입체 이성질체인 올리고뉴클레오티드의 집단을 지칭한다.

[0072] 달리 언급하자면, 일부 양태에서, 입체정의된 올리고뉴클레오티드는 집단의 약 40% 이상, 예컨대 약 50% 이상이 목적(특정) 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기 모티프(입체정의된 모티프로도 지칭됨)로 이루어진 올리고뉴클레오티드의 집단을 지칭한다.

[0073] 스테레오랜덤 및 입체정의된 뉴클레오시드간 입체중심 둘 다를 포함하는 입체정의된 올리고뉴클레오티드의 경우, 입체정의된 올리고뉴클레오티드의 순도는 정의된 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기 모티프를 보유하고, 스테레오랜덤 연결기가 계산에서 제외된 올리고뉴클레오티드의 집단의 %를 참고하여 결정된다.

[0074] ***핵염기***

[0075] 용어 "핵염기"는 핵산 혼성화에서 수소 결합을 형성하는 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드에 존재하는 퓨린(예컨대, 아데닌 및 구아닌) 및 피리미딘(예컨대, 우라실, 티민 및 사이토신) 모이어티를 포함한다. 본 발명의 맥락에서, 용어 "핵염기"는 또한 천연 발생 핵염기와 상이할 수 있지만 핵산 혼성화 동안 작용성인 변형된 핵염기를 포함한다. 이러한 맥락에서, "핵염기"는 천연 발생 핵염기, 예컨대 아데닌, 구아닌, 사이토신, 티미딘, 우라실, 잔틴 및 하이포잔틴, 및 비-천연 발생 변이체를 둘 다 지칭한다. 이러한 변이체는, 예를 들어 문헌[Hirao et al (2012) Accounts of Chemical Research vol 45 page 2055] 및 문헌[Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1]에 기술되어 있다.

[0076] 일부 양태에서, 핵염기 모이어티는 퓨린 또는 피리미딘을 변형된 퓨린 또는 피리미딘, 예컨대 치환된 퓨린 또는 치환된 피리미딘, 예컨대 이소사이토신, 슈도이소사이토신, 5-메틸-사이토신, 5-티오졸로-사이토신, 5-프로핀일-사이토신, 5-프로핀일-우라실, 5-브로모-우라실, 5-티아졸로-우라실, 2-티오-우라실, 2'-티오-티민, 이노신, 다이아미노퓨린, 6-아미노퓨린, 2-아미노퓨린, 2,6-다이아미노퓨린 및 2-클로로-6-아미노퓨린으로부터 선택되는 핵염기로 바꿈으로써 변형된다.

[0077] 핵염기 모이어티는 각각의 상응하는 핵염기에 대한 문자 부호, 예컨대 A, T, G, C 또는 U로 표시될 수 있고, 이때 각각의 문자는 임의적으로 균등한 기능의 변형된 핵염기를 포함한다. 예를 들어, 예시적인 올리고뉴클레오티드에서, 핵염기 모이어티는 A, T, G, C 및 5-메틸-사이토신으로부터 선택된다. 임의적으로, LNA 갭머의

경우, 5-메틸-사이토신 LNA 뉴클레오시드가 사용될 수 있다.

[0078] ***변형된 올리고뉴클레오티드***

[0079] 용어 "변형된 올리고뉴클레오티드" 또는 "변형된 핵산 분자"는 하나 이상의 당-변형된 뉴클레오시드 및/또는 변형된 뉴클레오시드간 연결기를 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 핵산 분자를 기술한다. 용어 "키메라"는 변형된 뉴클레오시드를 갖는 올리고뉴클레오티드 또는 핵산 분자, 특히 갭머 올리고뉴클레오티드를 기술하기 위해 문헌에 사용된 용어이다.

[0080] ***입체정의된 올리고뉴클레오티드***

[0081] 입체정의된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 뉴클레오시드간 연결기가 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기인 올리고뉴클레오티드이다.

[0082] 입체정의된 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 뉴클레오시드간 연결기가 입체정의된 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기인 올리고뉴클레오티드이다.

[0083] ***입체정의된 뉴클레오시드간 모티프***

[0084] 입체정의된 뉴클레오시드간 모티프(본원에서 입체정의된 모티프로도 정의됨)는 입체정의된 올리고뉴클레오티드 중에서 입체정의된 R 및 S 뉴클레오시드간 연결기의 패턴을 지칭하고, 5' - 3'로 기재된다. 예를 들어, 하기 입체정의된 올리고뉴클레오티드는 RSSRRSRRSRSRSSS의 입체정의된 뉴클레오시드간 모티프를 갖는다:

[0085] 5'-T_{srP} C_{ssP} A_{ssP} a_{srP} c_{srP} t_{ssP} t_{srP} t_{srP} c_{ssP} a_{srP} c_{ssP} t_{srP} t_{ssP} C_{ssP} A_{ssP} G-3 ‘ (서열번호 18).

[0086] 입체정의된 올리고뉴클레오티드의 서브-라이브러리에 관하여, 이들은 다른 점에서는 스테레오랜덤인 배경(임의적으로 하나 이상의 비-키랄 뉴클레오시드간 연결기, 예컨대, 포스포다이에스터 연결기를 가짐)에서 공통의 입체정의된 뉴클레오시드간 모티프를 함유할 것이다.

[0087] 예를 들어, 하기 올리고뉴클레오티드는 XXXXRSSRXXXXXXX의 입체정의된 뉴클레오시드간 모티프를 갖고, 이때 X는 스테레오랜덤 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기(화합물에서 아래첨자로 표시됨)이다:

[0088] 5'-T_s C_s A_s a_s c_{srP} t_{ssP} t_{srP} c_s a_s c_s t_s t_s C_s A_s G-3 (서열번호 18).

[0089] 이러한 예에서, 제1 5' 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기는 5' 단부로부터의 제5 뉴클레오시드간 연결기(위치 4 및 5에서의 뉴클레오시드 사이)이고, 또한, 상기 모티프는 (뉴클레오시드간 연결기) 위치 5에서의 "RSSR" 모티프로도 지칭된다.

[0090] 입체정의된 뉴클레오시드간 모티프(입체정의된 모티프)가 일련의 인접한 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기 상에 구성될 때(즉, 연속적인 뉴클레오시드 사이에 위치됨), 연속적인 입체정의된 뉴클레오시드간 모티프(연속적인 입체정의된 모티프)로 지칭된다. 연속적인 입체정의된 모티프가 2개 이상의 인접한 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기를 포함하여야 함이 이해될 것이다.

[0091] 서브-라이브러리 혼합물에서, 입체정의된 뉴클레오시드간 모티프는 또한 불연속적일 수 있고, 즉, 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기는 하나 이상의 스테레오랜덤 뉴클레오시드간 연결기에 의해 분산된다.

[0092] 예를 들어, 하기 화합물은 불연속 모티프 XSXXRSXXXXXXSRS를 갖는다:

[0093] 5'-T_s C_{ssP} A_s a_s c_{srP} t_{ssP} t_s t_s c_s a_s c_s t_s t_{ssP} C_{srP} A_{ssP} G-3 (서열번호 18).

[0094] ***모 올리고뉴클레오티드***

[0095] 모 올리고뉴클레오티드는 정의된 핵염기 서열(모티프 서열)을 갖는 올리고뉴클레오티드이다. 본 발명의 방법에서, 모 올리고뉴클레오티드는 전형적으로 하나 이상의 라이브러리를 생성함으로써 본 발명의 방법을 사용하여 개선될 올리고뉴클레오티드이다.

[0096] 전형적으로, 라이브러리는 모 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열 및 입체화학(전형적으로 스테레오랜덤)을 유지하면서, 뉴클레오시드 변형(디자인 라이브러리)을 변화시킬 수 있다.

[0097] 다르게는, 라이브러리는 핵염기 서열(모티프 서열) 및 뉴클레오시드 변형 패턴(디자인)을 유지하면서, 모 올리고뉴클레오티드의 입체화학을 변화시킬 수 있다. 이러한 라이브러리에서, 뉴클레오시드간 연결기 중 하나 또는

그 이상(2+)의 입체화학이 입체정의되고, 모 올리고뉴클레오티드의 입체화학과는 상이하다.

[0098] 일부 양태에서, 모 올리고뉴클레오티드는 스테레오랜덤 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드이다. 일부 양태에서, 모 올리고뉴클레오티드는 스테레오랜덤 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드 갭머이다.

[0099] 일부 양태에서, 모 올리고뉴클레오티드는 공통의 입체정의된 모티프를 포함하는 서브-라이브러리일 수 있다.

[0100] ***입체정의된 변이체(자 올리고뉴클레오티드)***

[0101] 올리고뉴클레오티드의 입체정의된 변이체는 모 올리고뉴클레오티드와 동일한 서열 및 뉴클레오시드 변형(즉, 동일한 서열 및 뉴클레오시드 변형 화학 및 디자인)을 보유하지만, 하나 이상의 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기, 예컨대 하나 이상의 입체정의된 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기(입체정의된 포스포로티오에이트 변이체)에 대해서는 상이한 올리고뉴클레오티드이다.

[0102] 입체정의된 변이체는 서브-라이브러리일 수 있거나, 완전히 입체정의된 올리고뉴클레오티드일 수 있다.

[0103] ***입체정의된 올리고뉴클레오티드의 서브-라이브러리***

[0104] 스테레오랜덤 및 입체정의된 올리고뉴클레오티드 둘 다를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 본원에서 서브-라이브러리로 지칭된다. 서브-라이브러리는 모든 가능한 부분입체 이성질체의 부분 집합을 나타내는 완전한 스테레오랜덤 올리고뉴클레오티드의 부분입체 이성질체 혼합물이 덜 복잡한 혼합물이다. 예를 들어, 이론적으로, 완전한 포스포로티오에이트 스테레오랜덤 16량체는 2^{15} 개 부분입체 이성질체(32,768개)의 혼합물인 반면, 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기가 입체정의된 서브-라이브러리는 절반의 라이브러리 복잡성을 가질 것이고(16,384개의 부분입체 이성질체)(2개의 입체정의된 연결기 = 8,192개의 부분입체 이성질체; 3개의 입체정의된 연결기 = 4,096개의 부분입체 이성질체; 4개의 입체정의된 연결기 = 2,048개의 부분입체 이성질체; 5개의 입체정의된 연결기 = 1,024개 부분입체 이성질체), 100% 입체선택적인 커플링 효능을 나타낸다.

[0105] ***완전히 입체정의된 올리고뉴클레오티드***

[0106] 완전히 입체정의된 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드 내에 존재하는 모든 키랄 뉴클레오시드간 연결기가 입체정의된 올리고뉴클레오티드이다. 완전히 입체정의된 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드 내에 존재하는 모든 키랄 뉴클레오시드간 연결기가 입체정의된 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기인 올리고뉴클레오티드이다.

[0107] 일부 양태에서, 완전히 입체정의된 올리고뉴클레오티드가 하나 이상의 비-키랄 뉴클레오시드간, 예컨대, 포스포다이에스터 뉴클레오시드간 연결기를 포함할 수 있고, 예를 들어 포스포다이에스터 연결기가 갭머의 측면 영역 내에, 및/또는, 예컨대 갭머 서열 및 접합체 기를 연결하는 DNA 뉴클레오시드(생체절단성 연결기)의 짧은 영역 사이의 종결 뉴클레오시드를 연결할 때, 사용될 수 있음이 이해될 것이다.

[0108] 완전히 입체정의된 올리고뉴클레오티드의 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드에 존재하는 모든 뉴클레오시드간 연결기, 또는 이의 연속적인 뉴클레오티드 영역, 예컨대 F-G-F' 갭머는 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기, 예컨대 입체정의된 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0109] ***상보성***

[0110] 용어 "상보성"은 뉴클레오시드/뉴클레오티드의 왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기-짝짓기를 위한 자격을 기술한다. 왓슨-크릭 염기 쌍은 구아닌(G)-사이토신(C) 및 아데닌(A)-티민(T)/우라실(U)이다. 올리고뉴클레오티드가 변형된 핵염기를 갖는 뉴클레오시드를 포함할 수 있고, 예를 들어 5-메틸 사이토신이 종종 사이토신 대신에 사용되고, 상기 용어 "상보성"은 비-변형된 및 변형된 핵염기 사이의 왓슨-크릭 염기 짝짓기를 포괄함이 이해될 것이다(예를 들어, 문헌[Hirao et al (2012) Accounts of Chemical Research vol 45 page 2055] 및 문헌[Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1] 참조).

[0111] 본원에 사용된 용어 "% 상보성"은 소정 위치에서, 별개의 핵산 분자(예컨대, 표적 핵산)의 소정 위치의 연속적인 뉴클레오티드 서열에 상보적인(즉, 왓슨-크릭 염기 쌍을 형성하는) 핵산 분자(예컨대, 올리고뉴클레오티드) 내의 연속적인 뉴클레오티드 서열의 %인 뉴클레오티드의 수를 지칭한다. %는 2개의 서열 사이에 쌍을 형성하는 정렬된 염기의 수를 계수하고(표적 서열 5'-3' 및 올리고뉴클레오티드 서열 3'-5'로 정렬될 때), 올리고뉴클레오티드 내의 뉴클레오티드의 총 수로 나누고, 100을 곱함으로써 계산된다. 이러한 비교에서, 정렬(염기 쌍을 형성)되지 않는 핵염기/뉴클레오티드는 미스매치(mismatch)로 지칭된다. 바람직하게는, 삽입 및 결실은 연속적

인 뉴클레오티드 서열의 % 상보성의 계산에서 허락되지 않는다.

[0112] 용어 "완전히 상보성"은 100% 상보성을 지칭한다.

[0113] 하기 서열은 표적 핵산의 영역에 완전히 상보적인 올리고뉴클레오티드(서열번호 12)의 예이다:

```
759 ctgtggatgcagatctgggaga   781 (서열번호 1의 위치 759 내지 781)
      ||||||||||||||||||
1   -3'-ACCTACGTCTAGACCC-5'--- 16 (서열번호 12)
```

[0114]

[0115] ***동일성***

[0116] 본원에 사용된 용어 "동일성"은 소정 위치에서, 별개 핵산 분자(예컨대, 표적 핵산)의 소정 위치에서 연속적인 뉴클레오티드 서열과 동일한(즉, 상보성 뉴클레오시드와 왓슨-크릭 염기 쌍을 형성하는 이들의 능력의 면에서) 핵산 분자(예컨대, 올리고뉴클레오티드) 내의 연속적인 뉴클레오티드 서열의 %인 뉴클레오티드의 수를 지칭한다. %는 2개의 서열 사이에 동일한 정렬된 염기의 수를 계수하고, 올리고뉴클레오티드 내의 뉴클레오티드의 총 수로 나누고, 100을 곱함으로써 계산된다. % 동일성 = (매치 x 100)/정렬된 영역의 길이. 바람직하게는, 삽입 및 결실은 연속적인 뉴클레오티드 서열의 % 상보성의 계산에서 허락되지 않는다.

[0117] ***혼성화***

[0118] 본원에 사용된 용어 "혼성화하는" 또는 "혼성화하다"는 대향하는 가닥 상의 염기 쌍 사이에 수소 결합을 형성하고 이에 의해 듀플렉스를 형성하는 2개의 핵산 가닥(예컨대, 올리고뉴클레오티드 및 표적 핵산)으로 이해되어야 한다. 2개의 핵산 가닥 사이의 결합의 친화도는 혼성화의 강도이다. 이것은 종종 올리고뉴클레오티드의 절반이 표적 핵산과 듀플렉싱된 온도로서 정의되는 용융 온도(T_m)에 의하여 기술된다. 생리학적 조건 T_m은 친화도에 엄격히 비례하지는 않는다(문헌[Mergny and Lacroix, 2003, *Oligonucleotides* 13:515-537]). 표준 상태 깁스(Gibbs) 자유 에너지 ΔG°는 결합 친화도의 더욱 정확한 표현이고, $\Delta G^\circ = -RT\ln(K_d)$(이때, R은 기체 상수이고, T는 절대 온도임)에 의해 반응의 해리 상수(K_d)와 관련된다. 따라서, 올리고뉴클레오티드와 표적 핵산 사이의 반응의 매우 낮은 ΔG°는 올리고뉴클레오티드와 표적 핵산 사이의 강한 혼성화를 반영한다. ΔG°는 수성 농도가 1 M이고, pH가 7이고, 온도가 37℃인 반응과 연관된 에너지이다. 표적 핵산으로의 올리고뉴클레오티드의 혼성화는 자발적인 반응이고, 자발적인 반응의 경우, ΔG°는 0 미만이다. ΔG°는, 예를 들어, 문헌[Hansen et al., 1965, Chem. Comm. 36-38] 및 문헌[Holdgate et al., 2005, Drug Discov Today]에 기술된 등온 적정 열량계(ITC) 방법을 사용함으로써, 실험적으로 측정될 수 있다. 당업자는 시판 중인 장비가 ΔG° 측정에 이용가능함을 알 것이다. ΔG°는 또한 문헌[Sugimoto et al., 1995, Biochemistry 34:11211-11216] 및 문헌[McTigue et al., 2004, Biochemistry 43:5388-5405]에 기술된 대략적으로 유도된 열역학 파라미터를 사용하는 문헌[SantaLucia, 1998, Proc Natl Acad Sci USA. 95: 1460-1465]에 기술된 최근접 이웃 모델(nearest neighbor model)을 사용함으로써, 수치적으로 추정될 수 있다. 혼성화에 의해 의도된 핵산 표적을 조절할 가능성을 갖기 위하여, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 10 내지 30개의 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드에 대해 -10 kcal 미만의 추정된 ΔG° 값을 갖는 표적 핵산에 혼성화한다. 일부 양태에서, 혼성화의 정도 또는 강도는 표준 상태 깁스 자유 에너지 ΔG°에 의해 측정된다. 올리고뉴클레오티드는 8 내지 30개의 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드에 대해 -10 kcal 미만, 예컨대 -15 kcal 미만, 예컨대 -20 kcal 미만, 예컨대 -25 kcal 미만의 추정된 ΔG° 값을 갖는 표적 핵산에 혼성화할 수 있다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 -10 내지 -60 kcal, 예컨대 -12 내지 -40 kcal, 예컨대 -15 내지 -30 kcal 또는 -16 내지 -27 kcal, 예컨대 -18 내지 -25 kcal의 추정된 ΔG° 값을 갖는 표적 핵산에 혼성화한다.

[0119] ***표적 핵산***

[0120] 본 발명에 따라서, 동일한 올리고뉴클레오티드에 의해 조절되는 2개의 표적 핵산이 존재한다. 표적 핵산은 i) 포유동물 PAPD5를 코딩하는 핵산(표적 핵산 1), 및 ii) 포유동물 PAPD7을 코딩하는 핵산(표적 핵산 2)이다. 표적 핵산은, 예를 들어 유전자, RNA, mRNA, 프리-mRNA, 천연 mRNA 또는 cDNA 서열일 수 있다. 적합하게는, 표적 핵산은 PAPD5 또는 PAPD7 단백질, 특히 포유동물 PAPD5 또는 PAPD7, 예컨대 인간 PAPD5 또는 PAPD7을 코딩한다(예를 들어, 인간, 원숭이 및 마우스 PAPD5 및 PAPD7에 대한 프리-mRNA 서열을 제공하는 표 1 및 2 참고).

[0121] 일부 양태에서, 표적 핵산은 서열번호 1, 3 및/또는 5, 또는 이의 천연 발생 변이체(예컨대, 포유동물 PAPD5를 코딩하는 서열)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0122] 일부 양태에서, 표적 핵산은 서열번호 2, 4, 및/또는 6 또는 11, 또는 이의 천연 발생 변이체(예컨대, 포유동물 PAPD7을 코딩하는 서열)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0123] [표 1A]

[0124] 종간 PAPD5에 대한 게놈 및 어셈블리 정보.

[0125]

종	Chr.	밴드	가닥	게놈 좌표		앙상블 유전자 번호	어셈블리
				개시	종결		
인간	16	q12.1	fwd	50152918	50235310	ENSG00000121274	GRCh38.p7
사이노몰거스 원숭이	20		fwd	37953893	38040642	RefSeq ID: NC_022291.1	Macaca_fascicularis_5.0 (GCF_000364345.1)
마우스	8	C3	fwd	88199213	88259722	ENSMUSG00000036779	GRCm38.p5
래트	19	p11	rev	19771677	19832812	ENSRNOG00000024212	Rnor_6.0

[0126] [표 1B]

[0127] 종간 PAPD7에 대한 게놈 및 어셈블리 정보.

[0128]

종	Chr.	밴드	가닥	게놈 좌표		앙상블 유전자 번호	어셈블리
				개시	종결		
인간	5	p15.31	fwd	6713007	6757048	ENSG00000112941	GRCh38.p7
사이노몰거스 원숭이	6		fwd	6740764	6790723	RefSeq NC_022277.1	Macaca_fascicularis_5.0 (GCF_000364345.1)
마우스	13	B3	rev	69497959	69534617	ENSMUSG00000034575	GRCm38.p5
래트	1	p11	fwd	36400443	36433238	ENSRNOG00000017613	Rnor_6.0

[0129] Fwd = 정방향 가닥. Rev = 역방향 가닥. 게놈 좌표는 프리-mRNA 서열(게놈 서열)을 제공한다.

[0130] 연구 또는 진단에서 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 사용하는 경우, 표적 핵산은 cDNA, 또는 DNA 또는 RNA로부터 유도된 합성 핵산일 수 있다.

[0131] 생체내 또는 시험관내 적용의 경우, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 전형적으로 PAPD5 및 PAPD7 표적 핵산을 발현하는 세포에서 PAPD5 및 PAPD7 표적 핵산의 발현을 억제할 수 있다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드의 핵염기의 인접한 서열은 전형적으로 1 또는 2개의 미스매치를 임의적으로 제외하고, 올리고뉴클레오티드를 임의적인 작용기, 예컨대 접합체, 또는 다른 비-상보성 종결 뉴클레오티드(예컨대, 영역 D' 또는 D")에 연결할 수 있는 뉴클레오티드 기반 연결기 영역을 임의적으로 제외하면서 올리고뉴클레오티드의 길이에 따라 측정된 바와 같이, PAPD5 및 PAPD7 표적 핵산의 보존된 영역에 상보성이다. 예시적인 표적 핵산에 대한 추가 정보는 표 2에 제공된다.

[0132] [표 2]

[0133] 종간 PAPD5 및 PAPD7 에 대한 서열 세부사항.

[0134]

종	표적	RNA 유형	길이 (nt)	서열번호
인간	PAPD5	프리-mRNA	82393	1
인간	PAPD7	프리-mRNA	44042	2
사이노몰거스 원숭이	PAPD5	프리-mRNA	86750	3
사이노몰거스 원숭이	PAPD7	프리-mRNA	49960	4
마우스	PAPD5	프리-mRNA	60510	5
마우스	PAPD7	프리-mRNA	36659	6

[0135] ***표적 서열***

[0136] 본원에 사용된 용어 "표적 서열"은 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 핵산 분자에 상보적인 핵염기 서열을 포함하는 표적 핵산에 존재하는 뉴클레오티드의 서열을 지칭한다. 일부 양태에서, 표적 서열은 본 발명의 올리고

뉴클레오티드의 연속적인 뉴클레오티드 서열(즉, 하위-서열)에 상보적인 표적 핵산 상의 영역으로 이루어진다.

[0137] 본 발명에서, 표적 서열은 인간 PAPD5 및 인간 PAPD7 표적 핵산 둘 다에 존재한다. 따라서, 표적 서열은 PAPD5 및 PAPD7 표적 핵산 둘 다에 존재하는 이중특이적인 표적 서열로 지칭될 수 있다. 이로운 양태에서, 표적 서열은 또한 하나 이상의 추가적인 종, 예컨대 사이노몰거스 원숭이로부터의 PAPD5 및 PAPD7, 및/또는 마우스로부터의 PAPD5 및 PAPD7에 존재한다.

[0138] 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 핵산 분자는 표적 핵산 상의 영역, 예컨대 본원에 기술된 표적 서열에 상보적이거나 이로 혼성화되는 연속적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0139] 올리고뉴클레오티드가 상보적이거나 혼성화되는 표적 핵산 서열은 일반적으로 10개 이상의 뉴클레오티드의 연속 핵염기의 스트레치를 포함한다. 연속적인 뉴클레오티드 서열은 10 내지 50개의 뉴클레오티드, 예컨대 12 내지 30개, 예컨대 13 내지 25개, 예컨대 14 내지 20개, 예컨대 15 내지 18개의 연속적인 뉴클레오티드이다.

[0140] ***천연 발생 변이체***

[0141] 용어 "천연 발생 변이체"는 표적 핵산과 동일한 유전자 자리로부터 유래하지만, 예를 들어, 동일한 아미노산을 코딩하는 코돈의 다양성을 야기하는 유전자 코드의 퇴화에 기인하여, 또는 미성숙 mRNA의 대체적인 스플라이싱(splicing), 또는 다형태, 예컨대 단일 뉴클레오티드 다형태, 및 대립형질 변이체의 존재에 기인하여 상이할 수 있는 PAPD5 또는 PAPD7 유전자 또는 전사체의 변이체를 지칭한다. 따라서, 올리고뉴클레오티드에 대한 충분한 상보성 서열의 존재에 근거하여, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산 및 이의 천연 발생 변이체를 표적화할 수 있다.

[0142] 일부 양태에서, 천연 발생 변이체는 포유동물 PAPD5 표적 핵산, 예컨대 서열번호 1, 3 및 5로 이루어진 군으로부터 선택되는 표적 핵산에 대해 95% 이상, 예컨대 98% 이상 또는 99% 이상의 상동성을 갖는다. 일부 양태에서, 천연 발생 변이체는 서열번호 1의 인간 PAPD5 표적 핵산에 대해 99% 이상의 상동성을 갖는다. 일부 양태에서, 천연 발생 변이체는 표 3A에 열거된 다형성이다.

[0143] 일부 양태에서, 천연 발생 변이체는 포유동물 PAPD5 표적 핵산, 예컨대 서열번호 2, 4 및 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 표적 핵산에 대해 95% 이상, 예컨대 98% 이상 또는 99% 이상의 상동성을 갖는다. 일부 양태에서, 천연 발생 변이체는 서열번호 2의 인간 PAPD7 표적 핵산에 대해 99% 이상의 상동성을 갖는다. 일부 양태에서, 천연 발생 변이체는 표 3B에 열거된 다형성이다.

[0144] 많은 단일 뉴클레오티드 다형성은 PAPD5 또는 PAPD7 유전자, 예를 들어 표 3A(인간 PAPD5 프리-mRNA 개시/기준 서열은 서열번호 1임) 및 표 3B(인간 PAPD7 프리-mRNA 개시/기준 서열은 서열번호 2임)에 개시된 것들에서 공지된다.

[0145] [표 3A]

[0146] PAPD5 다형성(천연 발생 변이체).

소수 대립유전자	소수 대립유전자 빈도	서열번호 1 상의 개시
G	0.00399361	29
G	0.000199681	34
T	0.000399361	39
A	0.000599042	62
A	0.000599042	97
G	0.000199681	141
A	0.000199681	142
T	0.000199681	158
A	0.0241613	235
A	0.00239617	279
-	0.214058	370
G	0.000798722	450
CAGCA	0.000798722	603
A	0.0223642	1028
C	0.000199681	1044
A	0.0189696	1068
T	0.000199681	1181
T	0.0249601	1199
T	0.000998403	1258
A	0.000199681	1261
T	0.000599042	1441
T	0.000199681	1443
C	0.000599042	1469
A	0.000399361	1535

[0147]

[0148] [표 3B]

[0149] PAPD7 다형성(천연 발생 변이체).

소수 대립유전자	소수 대립유전자 빈도	서열번호 2 상의 개시
A	0.293331	21
T	0.00119808	50
T	0.000199681	64
A	0.00279553	127
A	0.0597045	224
G	0.000199681	234
T	0.000599042	270
A	0.128994	284
C	0.000399361	316
T	0.000199681	349
G	0.00778754	362
A	0.000199681	409
G	0.000199681	425
A	0.000199681	448
T	0.000199681	473
C	0.000199681	491
C	0.327676	564

[0150]

소수 대립유전자	소수 대립유전자 빈도	서열번호 2 상의 개시
T	0.0203674	606
-	0.389577	837
-	0.00139776	1317
T	0.000599042	1331
T	0.000199681	1475
T	0.000399361	1483
C	0.01877	1673
A	0.000199681	1682
T	0.00339457	1726
GGTCCTGGCCGGCGCCCGC	0.258586	1736
G	0.000599042	1760
C	0.000199681	1777
G	0.000399361	1780
T	0.000199681	1852
T	0.000199681	1861
T	0.000199681	1889
C	0.000399361	1923
G	0.000399361	1962
T	0.0147764	1987
G	0.000998403	1996
T	0.000399361	2036

[0151]

[0152] ***발현의 조절***

[0153] 본원에 사용된 용어 "발현의 조절"은 핵산 분자의 투여 전의 PAPD5 및 PAPD7의 양과 비교될 때 PAPD5 및 PAPD7의 양을 변화시키는 핵산 분자 능력에 대한 전반적인 용어로서 이해되어야 한다. 발현의 대안적인 조절은 대조군 실험을 참고하여 결정될 수 있다. 대조군이 염수 조성물로 처리된 개체 또는 표적 세포, 또는 비-표적화 핵산 분자(모의군)로 처리된 개체 또는 표적 세포임이 일반적으로 이해된다. 그러나, 이는 또한 관리 기준으로 처리된 개체일 수 있다.

[0154] 조절의 하나의 유형은, 예컨대 mRNA의 분해 또는 전사의 봉쇄에 의해, PAPD5 및 PAPD7의 발현을 억제하거나, 하향조절하거나, 감소시키거나, 저해시키거나, 제거하거나, 중단시키거나, 차단시키거나, 예방하거나, 줄이거나, 저하시키거나, 회피하거나, 종결하는 핵산 분자, 예컨대 안티센스 올리고뉴클레오티드의 능력이다.

[0155] ***고 친화도 변형된 뉴클레오시드***

[0156] 고 친화도 변형된 뉴클레오시드는, 예를 들어 용융 온도(T^m)에 의해 측정되는 바와 같이 올리고뉴클레오티드 내로 혼입될 때, 상보성 표적에 대한 올리고뉴클레오티드의 친화도를 강화시키는 변형된 뉴클레오티드이다. 본 발명의 고 친화도 변형된 뉴클레오시드는 바람직하게는 변형된 뉴클레오시드 당 +0.5 내지 +12℃, 더욱 바람직하게는 +1.5 내지 +10℃, 가장 바람직하게는 +3 내지 +8℃의 용융 온도 증가를 야기한다. 수많은 고 친화도 변형된 뉴클레오시드가 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 많은 2' 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 Ome 및 MOE, 및 2' 내지 4' 가교된 핵산, 예컨대 잠금 핵산(LNA)을 포함한다(예컨대, 문헌[Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443] 및 문헌[Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213] 참조).

[0157] ***당 변형***

[0158] 본 발명의 핵산 분자는 변형된 당 모이어티, 즉 DNA 및 RNA에서 발견되는 리보스 당 모이어티와 비교되는 경우 당 모이어티의 변형을 갖는 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

[0159] 리보스 당 모이어티의 변형을 갖는 수많은 뉴클레오시드는 주로 핵산 분자의 특정 특성, 예컨대 친화도 및/또는 뉴클레아제 내성을 개선할 목적으로 제조되었다.

[0160] 이러한 변형은, 예컨대, 헥소스 고리(HNA), 리보스 고리 상의 C2와 C4 탄소 사이에 바이라디칼 가교를 전형적으로 갖는 이환형 고리(LNA), 또는 C2와 C3 탄소 사이에 결합이 전형적으로 결핍된 비연결된 리보스 고리(예컨대, UNA)에 의한 치환에 의해, 리보스 고리 구조가 변형된 것들을 포함한다. 다른 당 변형된 뉴클레오시드는, 예를 들어, 바이사이클로헥소스 핵산(국제 공개공보 제WO 2011/017521호) 또는 삼환형 핵산(국제 공개공보 WO 제2013/154798호)을 포함한다. 변형된 뉴클레오시드는 또한, 예를 들어 펩티드 핵산(PNA) 또는 모폴리노 핵산의

경우, 당 모이어티가 비-당 모이어티로 대체되는 뉴클레오시드를 포함한다.

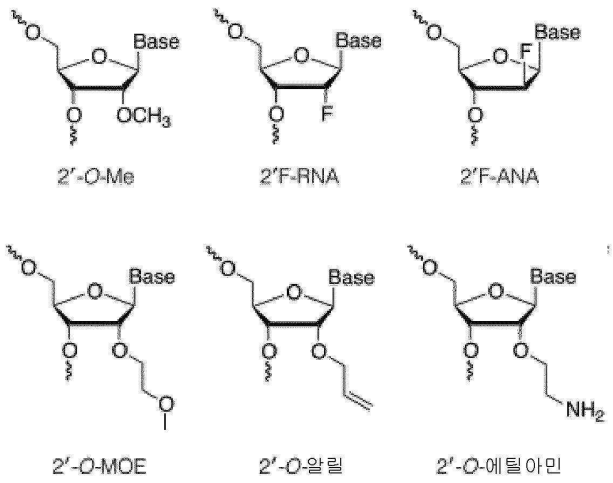
[0161] 당 변형은 또한 리보스 고리 상의 치환기를 수소 이외의 기, 또는 RNA 또는 DNA 뉴클레오시드에서 천연 발견되는 -OH 기로 변경함으로써 제조된 변형을 포함한다. 치환기는, 예를 들어 2', 3', 4' 또는 5' 위치에서 도입될 수 있다.

[0162] ***2' 당 변형된 뉴클레오시드***

[0163] 2' 당 변형된 뉴클레오시드는 2' 위치에 H 또는 -OH 이외의 치환기를 갖거나(2' 치환된 뉴클레오시드), 리보스 고리에서 2' 탄소와 제2 탄소 사이의 가교를 형성할 수 있는 2' 연결된 바이라디칼을 포함하는 뉴클레오시드, 예컨대 LNA (2' - 4' 바이라디칼 가교된) 뉴클레오시드이다.

[0164] 실제로, 2' 치환된 뉴클레오시드를 개발하는 데 많은 초점이 맞춰졌고, 올리고뉴클레오티드 내로 혼입될 때 이로운 특성을 갖는 수많은 2' 치환된 뉴클레오시드가 발견되었다. 예를 들어, 2' 변형된 당은 강화된 결합 친화도 및/또는 증가된 뉴클레아제 내성을 올리고뉴클레오티드에 제공할 수 있다. 2' 치환된 변형된 뉴클레오시드의 예는 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA(MOE), 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-RNA 및 2'-F-ANA 뉴클레오시드이다. 추가 예의 경우, 문헌[Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443], 문헌[Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213], 및 문헌[Deleavey and Damha, Chemistry and Biology 2012, 19, 937]을 참고한다. 일부 2' 치환된 변형된 뉴클레오시드가 하기 제시된다:

[0165]



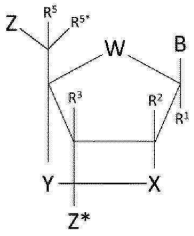
[0166] 본 발명에 관하여, "2'치환된"은 LNA와 같은 2' 가교된 분자를 포함하지 않는다.

[0167] ***잠금 핵산 뉴클레오시드(LNA)***

[0168] "LNA 뉴클레오시드"는 상기 뉴클레오시드의 리보스 당 고리의 C2' 및 C4'를 연결하는 바이라디칼("2'-4' 가교"로도 지칭됨)을 포함하는 2'-당 변형된 뉴클레오시드이고, 이것은 리보스 고리의 형태를 제한하거나 잠근다. 이러한 뉴클레오시드는 또한 문헌에서 가교된 핵산 또는 이환형 핵산(BNA)으로 지칭된다. 리보스의 형태의 잠금은 LNA가 상보적인 RNA 또는 DNA 분자를 위해 올리고뉴클레오티드에 혼입될 때, 혼성화(듀플렉스 안정화)의 강화된 친화도와 연관된다. 이것은 올리고뉴클레오티드/보체 듀플렉스의 용융 온도를 측정함으로써 통상적으로 측정될 수 있다.

[0169] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고머의 2'-당 변형된 뉴클레오시드 또는 LNA 뉴클레오시드는 하기 화학식 I 또는 II의 일반적인 구조를 갖는다:

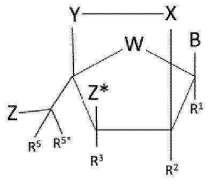
[0170] [화학식 I]



β-D

[0171]

[0172] [화학식 II]



α-L

[0173]

[0174] 상기 식에서,

[0175] W는 -O-, -S-, -N(R^a)- 및 -C(R^aR^b)-로부터 선택되고, 예컨대, 일부 양태에서 -O-이고;

[0176] B는 핵염기 또는 변형된 핵염기 모이어티이고;

[0177] Z는 인근 뉴클레오시드, 또는 5'-말단 기로의 뉴클레오시드간 연결기이고;

[0178] Z^*는 인근 뉴클레오시드 또는 3'-말단 기로의 뉴클레오시드간 연결기이고;

[0179] X는 -C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)-, -C(R^a)=N-, -O-, -Si(R^a)$_2$-, -S-, -SO_2-, -N(R^a)- 및 >C=Z로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이고(일부 양태에서, X는 -O-, -S-, NH-, NR^aR^b, -CH_2-, CR^aR^b, -C(=CH_2)- 및 -C(=CR^aR^b)-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, X는 -O-이다),

[0180] Y는 -C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)-, -C(R^a)=N-, -O-, -Si(R^a)$_2$-, -S-, -SO_2-, -N(R^a)- 및 >C=Z로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이거나(일부 양태에서, Y는 -CH_2-, -C(R^aR^b)-, -CH_2CH_2-, -C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -C(R^aR^b)C(R^aR^b)C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)- 및 -C(R^a)=N-으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, Y는 -CH_2-, -CHR^a-, -$CHCH_3$- 및 CR^aR^b-로 이루어진 군으로부터 선택된다),

[0181] -X-Y-는 함께 2가 연결기(또한 라디칼로 지칭됨)이거나, -C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)-, -C(R^a)=N-, -O-, -Si(R^a)$_2$-, -S-, -SO_2-, -N(R^a)- 및 >C=Z로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 기/원자로 이루어진 2가 연결기이고(일부 양태에서, -X-Y-는 -X-CH_2-, -X-CR^aR^b-, -X-CHR^a-, -X-C(HCH_3)-, -O-Y-, -O-CH_2-, -S-CH_2-, -NH-CH_2-, -O-$CHCH_3$-, -CH_2-O-CH_2, -O-CH(CH_3CH_3)-, -O-CH_2-CH_2-, OCH_2-CH_2-CH_2-, -O-CH_2OCH_2-, -O-NCH_2-, -C(=CH_2)-CH_2-, -NR^a-CH_2-, N-O-CH_2, -S-CR^aR^b- 및 -S-CHR^a-로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼이다. 일부 양태에서, -X-Y-는 -O-CH_2- 또는 -O-CH(CH_3)-이다. 이때, Z는 -O-, -S- 및 -N(R^a)-로부터 선택된다);

[0182] R^a, 및 존재하는 경우 R^b는 각각 수소, 임의적으로 치환된 C_{1-6}-알킬, 임의적으로 치환된 C_{2-6}-알켄일, 임의적으로 치환된 C_{2-6}-알킨일, 하이드록시, 임의적으로 치환된 C_{1-6}-알콕시, C_{2-6}-알콕시알킬, C_{2-6}-알켄일옥시, 카복시, C_{1-6}-알콕시카보닐, C_{1-6}-알킬카보닐, 폼일, 아릴, 아릴옥시-카보닐, 아릴옥시, 아릴카보닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴

옥시-카보닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴카보닐, 아미노, 모노- 및 다이(C_{1-6}-알킬)아미노, 카바모일, 모노- 및 다이(C_{1-6}-알킬)-아미노카보닐, 아미노-C_{1-6}-알킬-아미노카보닐, 모노- 및 다이(C_{1-6}-알킬)아미노-C_{1-6}-알킬-아미노카보닐, C_{1-6}-알킬-카보닐아미노, 카브아미도, C_{1-6}-알카노일옥시, 설포노, C_{1-6}-알킬설포닐옥시, 니트로, 아지도, 설파닐, C_{1-6}-알킬티오 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 아릴 및 헤테로아릴은 임의적으로 치환될 수 있고, 2개의 같은 자리 치환기 R^a 및 R^b는 함께 임의적으로 치환된 메틸렌(=CH_2)을 나타낼 수 있고, 모든 키랄 중심에 대하여, 비대칭 기는 R 또는 S 배향으로 발견될 수 있고;

[0183] R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 수소, 임의적으로 치환된 C_{1-6}-알킬, 임의적으로 치환된 C_{2-6}-알켄일, 임의적으로 치환된 C_{2-6}-알킨일, 하이드록시, C_{1-6}-알콕시, C_{2-6}-알콕시알킬, C_{2-6}-알켄일옥시, 카복시, C_{1-6}-알콕시카보닐, C_{1-6}-알킬카보닐, 폼일, 아릴, 아릴옥시-카보닐, 아릴옥시, 아릴카보닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시-카보닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴카보닐, 아미노, 모노- 및 다이(C_{1-6}-알킬)아미노, 카바모일, 모노- 및 다이(C_{1-6}-알킬)-아미노카보닐, 아미노-C_{1-6}-알킬-아미노카보닐, 모노- 및 다이(C_{1-6}-알킬)아미노-C_{1-6}-알킬-아미노카보닐, C_{1-6}-알킬-카보닐아미노, 카브아미도, C_{1-6}-알카노일옥시, 설포노, C_{1-6}-알킬설포닐옥시, 니트로, 아지도, 설파닐, C_{1-6}-알킬티오 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 아릴 및 헤테로아릴은 임의적으로 치환될 수 있고, 2개의 같은 자리 치환기는 함께 옥소, 티오옥소, 이미노 또는 임의적으로 치환된 메틸렌을 나타낼 수 있다.

[0184] 일부 양태에서, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸 및 수소로부터 독립적으로 선택된다.

[0185] 일부 양태에서, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다.

[0186] 일부 양태에서 R^1, R^2 및 R^3은 모두 수소이고, R^5 또는 R^{5*}는 또한 수소이고, R^5 및 R^{5*} 중 나머지 하나는 수소가 아니 것, 예컨대 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸이다.

[0187] 일부 양태에서, R^a는 수소 또는 메틸이다. 일부 양태에서, 존재하는 경우, R^b는 수소 또는 메틸이다.

[0188] 일부 양태에서, R^a 및 R^b 중 하나 또는 둘 다는 수소이다.

[0189] 일부 양태에서, R^a 및 R^b 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 수소가 아니다.

[0190] 일부 양태에서, R^a 및 R^b 중 하나는 메틸이고, 다른 하나는 수소이다.

[0191] 일부 양태에서, R^a 및 R^b는 둘 다 메틸이다.

[0192] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CH_2-이고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 99/014226호, 제WO 00/66604호, 제WO 98/039352호 및 제WO 2004/046160호(모두 본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있고, 베타-D-옥시 LNA 및 알파-1-옥시 LNA 뉴클레오시드로서 공지된 것들을 포함한다.

[0193] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -S-CH_2-이고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 이러한 티오 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 99/014226호 및 제WO 2004/046160호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0194] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -NH-CH_2-이고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 이러한 아미노 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 99/014226호 및 제WO 2004/046160호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0195] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CH_2-CH_2- 또는 -O-CH_2-CH_2-CH_2-이고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 00/047599호 및 문헌[Morita et al, Bioorganic & Med.Chem. Lett. 12 73-76](본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있고, 2'-O-4'C-에틸렌 가교 핵산

(ENA)으로 통상적으로 공지된 것들을 포함한다.

[0196] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CH_2-이고, W는 O이고, R^1, R^2 및 R^3 모두 및 R^5 및 R^{5*} 중 하나는 수소이고, R^5 및 R^{5*} 중 다른 하나는 수소가 아닌 것, 예컨대 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 5' 치환된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 2007/134181호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0197] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CR^aR^b-이고, 이때 R^a 및 R^b 중 하나 또는 둘 다는 수소가 아닌 것, 예컨대 메틸이고, W는 O이고, R^1, R^2 및 R^3 모두 및 R^5 및 R^{5*} 중 하나는 수소이고, R^5 및 R^{5*} 중 다른 하나는 수소가 아닌 것, 예컨대 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 비스 변형된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 2010/077578호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0198] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 2가 연결기 -O-CH(CH_2OCH_3)-(2' O-메톡시에틸 이환형 핵산, 문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) pp. 1569-81])을 나타낸다. 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 2가 연결기 -O-CH(CH_2CH_3)-(2'O-에틸 이환형 핵산, 문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) pp. 1569-81])을 나타낸다. 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CHR^a-이고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 이러한 6' 치환된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 10/036698호 및 제WO 07/090071호(둘 다 본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0199] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CH(CH_2OCH_3)-이고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 당해 분야에서 환형 MOE(cMOE)로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제WO 07/090071호에 개시되어 있다.

[0200] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 2가 연결기 -O-CH(CH_3)-을 나타낸다(R- 또는 S-배열). 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 함께 2가 연결기 -O-CH_2-O-CH_2-를 나타낸다(문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem]). 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CH(CH_3)-이고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 이러한 6' 메틸 LNA 뉴클레오시드는 당해 분야에서 cET 뉴클레오시드로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제WO 07/090071호(베타-D) 및 국제 공개공보 제WO 2010/036698호(알파-L)(둘 다 본원에 참고로 혼입됨)에 개시된 바와 같이, (S)cET 또는 (R)cET 입체 이성질체일 수 있다.

[0201] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CR^aR^b-이고, 이때 R^a 및 R^b는 모두 수소가 아니고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 일부 양태에서, R^a 및 R^b는 둘 다 메틸이다. 이러한 6' 다이-치환된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 2009/006478호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0202] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -S-CHR^a-이고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 이러한 6' 치환된 티오 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 11/156202호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다. 일부 6' 치환된 티오 LNA 양태에서, R^a는 메틸이다.

[0203] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -C(=CH2)-C(R^aR^b)-, 예컨대 -C(=CH_2)-CH_2- 또는 -C(=CH_2)-CH(CH_3)-이고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 비닐 카보 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 08/154401호 및 국제 공개공보 제WO 09/067647호(둘 다 본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0204] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -N(-OR^a)-이고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 일부 양태에서, R^a는 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 N 치환된 LNA로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제WO 2008/150729호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다. 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 함께 2가 연결기 -O-NR^a-CH_3-을 나타낸다(문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem]). 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -N(R^a)-이고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 일부 양태에서, R^a는 C_{1-6} 알킬,

예컨대 메틸이다.

[0205] 일부 양태에서, R^5 및 R^{5*} 중 하나 또는 둘 다는 수소이고, 치환되는 경우, R^5 및 R^{5*} 중 다른 하나는 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 양태에서, R^1, R^2 및 R^3은 모두 수소일 수 있고, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CH_2- 및 -O-C(HCR^a)-, 예컨대 -O-C(HCH_3)-으로부터 선택될 수 있다.

[0206] 일부 양태에서, 바이라디칼은 -CR^aR^b-O-CR^aR^b-, 예컨대 CH_2-O-CH_2-이고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 일부 양태에서, R^a는 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 형태적으로 제한된 뉴클레오티드(CRN)로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제WO 2013/036868호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.

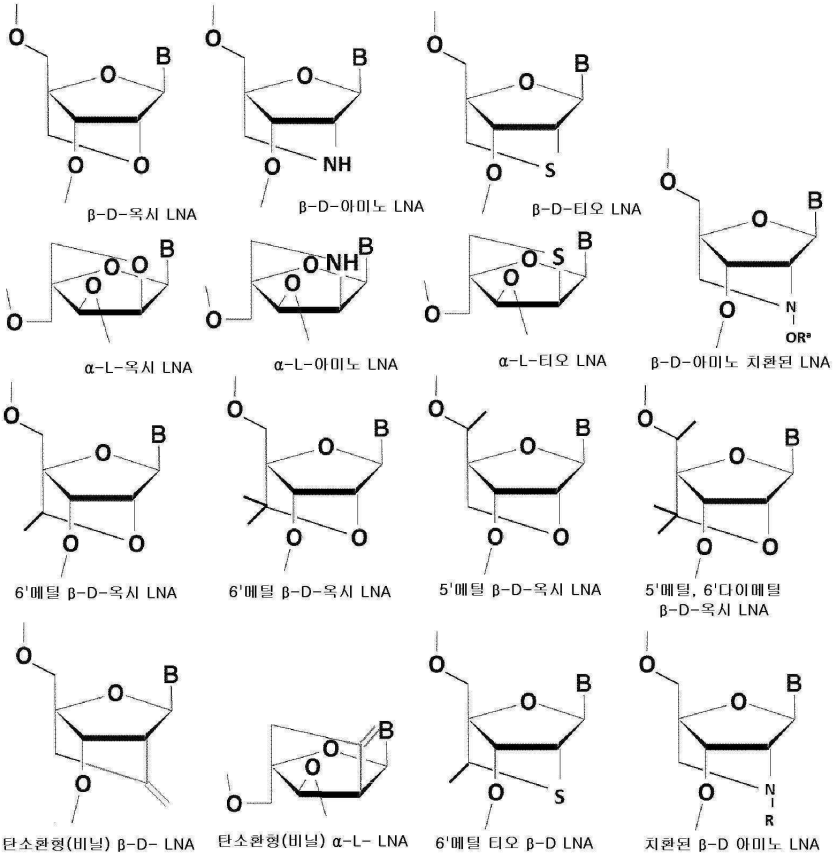
[0207] 일부 양태에서, 바이라디칼은 -O-CR^aR^b-O-CR^aR^b-, 예컨대 O-CH_2-O-CH_2-이고, W는 O이고, R^1, R^2, R^3, R^5 및 R^{5*}는 모두 수소이다. 일부 양태에서, R^a는 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 COC 뉴클레오티드로 공지되어 있고, 문헌[Mitsuoka et al., Nucleic Acids Research 2009 37(4), 1225-1238](본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0208] 달리 지시되지 않는 한, LNA 뉴클레오시드가 베타-D 또는 알파-L 입체 이성질형일 수 있음이 인정될 것이다.

[0209] 비제한적으로, 예시적인 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 99/014226호, 제WO 00/66604호, 제WO 98/039352호, 제WO 2004/046160호, 제WO 00/047599호, 제WO 2007/134181호, 제WO 2010/077578호, 제WO 2010/036698호, 제WO 2007/090071호, 제WO 2009/006478호, 제WO 2011/156202호, 제WO 2008/154401호, 제WO 2009/067647호, 제WO 2008/150729호, 문헌[Morita et al., Bioorganic & Med.Chem. Lett. 12, 73-76], 문헌[Seth et al. J. Org. Chem. 2010, Vol 75(5) pp. 1569-81] 및 문헌[Mitsuoka et al., Nucleic Acids Research 2009, 37(4), 1225-1238]에 개시되어 있다.

[0210] LNA 뉴클레오시드의 특정 예는 하기 도식 1에 지시된다.

[0211] [도식 1]



[0212]

[0213] 상기 예에 예시된 바와 같이, 본 발명의 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드 중 LNA 뉴클레오시드는 베타-D-옥시-LNA 뉴클레오시드이다.

[0214] ***뉴클레아제 매개된 분해***

[0215] 뉴클레아제 매개된 분해는 상보성 뉴클레오티드 서열과 듀플렉스를 형성할 때, 상보성 뉴클레오티드 서열의 분해를 매개할 수 있는 올리고뉴클레오티드를 지칭한다.

[0216] 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산의 뉴클레아제 매개된 분해를 통해 작용할 수 있고, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 뉴클레아제, 특히 엔도뉴클레아제, 바람직하게는 엔도리보뉴클레아제(RNase), 예컨대 RNase H를 동원할 수 있다. 뉴클레아제 매개된 기전을 통해 작동하는 올리고뉴클레오티드 디자인의 예는 전형적으로 5 또는 6개 이상의 연속적인 DNA 뉴클레오시드의 영역을 포함하고 친화성 강화 뉴클레오시드, 예를 들어 갭머, 헤드머 및 테일머에 의해 한 측면 또는 양 측면 상에 접하는 올리고뉴클레오티드이다.

[0217] ***RNase H 활성 및 동원***

[0218] 안티센스 올리고뉴클레오티드의 RNase H 활성은 상보성 RNA 분자와의 듀플렉스에서 RNase H를 동원하는 이의 능력을 지칭한다. 국제 공개공보 제WO 01/23613호는 RNase H를 동원하는 능력을 측정하는 데 사용될 수 있는 RNase H 활성을 측정하기 위한 시험관내 방법을 제공한다. 전형적으로, 상보성 표적 핵산 서열과 함께 제공될 때, 시험되는 변형된 올리고뉴클레오티드와 동일한 염기 서열을 갖지만, 올리고뉴클레오티드 내의 모든 단량체 사이에 포스포로티오에이트 연결기를 갖는 DNA 단량체만을 함유하는 올리고뉴클레오티드를 사용하고, 국제 공개공보 제WO 01/23613호(본원에 참고로 혼입됨)의 실시예 91 내지 95에 제공된 방법을 사용하여 측정된 초기 속도의 5% 이상, 예컨대 10% 이상 또는 20% 초과의 초기 속도(pmol/L/분으로 측정됨)를 갖는다면, 올리고뉴클레오티드는 RNase H를 동원할 수 있는 것으로 간주된다. RHase H 활성의 측정에 사용하기 위하여, 재조합 인간 RNase H1은 스위스 루체른 소재의 루바이오 사이언스 게엠베하(Lubio Science GmbH)에서 시판 중이다.

[0219] ***갭머***

[0220] 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 연속적인 뉴클레오티드 서열은 갭머일 수 있다. 안티센스 갭머는 RNase H 매개된 분해를 통해 표적 핵산을 억제하기 위해 통상적으로 사용된다. 갭머 올리고뉴클레오티드는 3개 이상의 별개의 구조 영역 5'-플랭크(flank), 갭 및 3'-플랭크를 포함한다(5' -> 3' 방향으로 F-G-F).

"갭" 영역(G)은 올리고뉴클레오티드가 RNase H를 동원할 수 있도록 하는 연속 DNA 뉴클레오티드의 스트레치를 포함한다. 갭 영역은 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오시드, 유리하게는 고 친화도 당 변형된 뉴클레오시드를 포함하는 5' 플랭킹(flanking) 영역(F)에 의해, 및 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오시드, 유리하게는 고 친화도 당 변형된 뉴클레오시드를 포함하는 3' 플랭킹 영역(F')에 의해 플랭킹된다. 영역 F 및 F'의 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오시드는 표적 핵산에 대한 올리고뉴클레오티드의 친화도를 향상시킨다(즉, 친화도 향상 당 변형된 뉴클레오시드임). 일부 양태에서, 영역 F 및 F'의 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오시드는 2' 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 고 친화도 2' 당 변형이고, 예컨대 독립적으로 LNA 및 2'-MOE로부터 선택된다.

[0221] 갭머 디자인에서, 갭 영역의 5' 및 3' 최대 뉴클레오시드는 DNA 뉴클레오시드이고, 각각 5'(F) 또는 3'(F') 영역의 당 변형된 뉴클레오시드에 인접하게 위치한다. 플랭크는 갭 영역으로부터의 최대 거리의 단부, 즉, 5' 플랭크의 5' 단부 및 3' 플랭크의 3' 단부에 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오시드를 가짐으로써 추가로 한정될 수 있다.

[0222] 영역 F-G-F'는 연속적인 뉴클레오티드 서열을 형성한다. 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 연속적인 뉴클레오티드 서열은 구조식 F-G-F'의 갭머 영역을 포함할 수 있다.

[0223] 갭머 디자인 F-G-F'의 전체 길이는, 예를 들어 12 내지 32개의 뉴클레오시드, 예컨대 13 내지 24개, 예컨대 14 내지 22개의 뉴클레오시드, 예컨대 14 내지 17개, 예컨대 16 내지 18개의 뉴클레오시드일 수 있다.

[0224] 예를 들어, 본 발명의 갭머 올리고뉴클레오티드는 하기 구조식으로 표시될 수 있되, 갭머 영역 F-G-F'의 전체 길이는 12개 이상, 예컨대 14개 이상의 뉴클레오티드 길이이다:

[0225] F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{1-8}, 예컨대 F_{1-8}-G_{7-16}-F'_{2-8}

[0226] 영역 F, G 및 F'는 이하에서 더욱 정의되고 F-G-F' 구조식에 혼입될 수 있다.

[0227] *갭머 - 갭, 영역 G*

[0228] 갭머의 영역 G(갭 영역)는 올리고뉴클레오티드가 RNase H, 예컨대 인간 RNase H1, 전형적으로 DNA 뉴클레오시드를 동원할 수 있도록 하는 뉴클레오시드의 영역이다. RNase H는 DNA와 RNA 사이의 듀플렉스를 인식하고, RNA 분자를 효소적으로 절단하는 세포 효소이다. 적합하게는, 갭머는 5 또는 6개 이상의 연속 DNA 뉴클레오시드, 예컨대 5 내지 16개의 연속 DNA 뉴클레오시드, 예컨대 6 내지 15개의 연속 DNA 뉴클레오시드, 예컨대 7 내지 14개의 연속 DNA 뉴클레오시드, 예컨대 8 내지 12개의 연속 DNA 뉴클레오티드, 예컨대 8 내지 12개의 연속 DNA 뉴클레오티드 길이의 갭 영역(G)을 가질 수 있다. 갭 영역 G는, 일부 양태에서, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 연속 DNA 뉴클레오시드로 이루어질 수 있다. 갭 영역의 사이토신(C) DNA는, 일부 경우에, 메틸화될 수 있고, 이러한 잔사는 5-메틸-사이토신(^{me}C 또는 c 대신에 e를 가짐)으로 주석된다. 갭의 사이토신 DNA의 메틸화는, cg 다이뉴클레오티드가 갭에 존재하여 잠재적인 독성을 감소시키는 경우에 유리하고, 변형은 올리고뉴클레오티드의 효능에 대한 유의한 영향을 갖는 것으로 기대되지 않는다.

[0229] 일부 양태에서, 갭 영역 G는 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 연속 포스포로티오에이트 연결된 DNA 뉴클레오시드로 이루어질 수 있다. 일부 양태에서, 갭의 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이다.

[0230] 전통적인 갭머는 DNA 갭 영역을 갖지만, 갭 영역 내에 사용될 때, RNase H 동원을 가능하게 하는 변형된 뉴클레오시드의 수많은 예가 존재한다. 갭 영역 내에 포함될 때, RNase H를 동원할 수 있는 것으로 보고되는 변형된 뉴클레오시드는, 예를 들어, 알파-L-LNA, C4' 알킬화된 DNA(국제 출원 제PCT/EP2009/050349호 및 문헌[Vester *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 2296 - 2300]에 기술됨, 둘 다 본원에 참고로 혼입됨), 아라비노스 유도된 뉴클레오시드, 예컨대 ANA 및 2'F-ANA(문헌[Mangos et al. 2003 J. AM. CHEM. SOC. 125, 654-661]), UNA(비잠금 핵산)(본원에 참고로 혼입된 문헌[Fluiter *et al.*, Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039]에 기술됨)를 포함한다. UNA는 비잠금 핵산이고, 전형적으로 리보스의 C2와 C3 사이의 결합은 제거되어 비잠금 "당" 잔사를 형성한다. 이러한 갭머에 사용된 변형된 뉴클레오시드는, 갭 영역에 도입될 때, 2' 엔도(DNA 유사) 구조(즉, RNase H 동원을 가능하게 하는 변형)를 채용하는 뉴클레오시드일 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 DNA 갭 영역(G)은 임의적으로 갭 영역에 도입될 때, 2' 엔도(DNA 유사) 구조를 채택하는 1 내지 3개의 당 변형된 뉴클레오시드를 함유할 수 있다.

[0231] *영역 G - "갭-브레이커(gap-breaker)"*

[0232] 다르게는, 일부 RNase H 활성을 보유하면서, 갭머의 갭 영역에 3' 엔도 형태를 부여하는 변형된 뉴클레오시드의 삽입의 수많은 보고서가 존재한다. 하나 이상의 3' 엔도 변형된 뉴클레오시드를 포함하는 갭 영역을 갖는 이러한 갭머는 "갭-브레이커" 또는 "갭-분열된(gap-disrupted)" 갭머로 지칭된다(예를 들어, 국제 공개공보 제WO 2013/022984호 참조). 갭-브레이커 올리고뉴클레오티드는 RNase H 동원을 가능하게 하는 갭 영역 내에 DNA 뉴클레오시드의 충분한 영역을 보유한다. RNase H를 동원하는 갭-브레이커 올리고뉴클레오티드의 능력은 전형적으로 서열 특이적이거나 심지어 화합물 특이적이다(일부 경우에, 표적 RNA의 더욱 특이적인 절단을 제공하는 RNase H를 동원하는 "갭-브레이커" 올리고뉴클레오티드를 개시하는 문헌[Rukov et al. 2015 Nucl. Acids Res. Vol. 43 pp. 8476-8487] 참조). 갭-브레이커 올리고뉴클레오티드의 갭 영역 내에 사용된 변형된 뉴클레오시드는, 예를 들어 3' 엔도 형태를 부여하는 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2'-O-메틸(OMe) 또는 2'-O-MOE(MOE) 뉴클레오시드, 또는 베타-D LNA 뉴클레오시드(뉴클레오시드의 리보스 당의 C2'와 C4' 사이의 가교는 베타 형태임), 예컨대 베타-D-옥시 LNA 또는 ScET 뉴클레오시드일 수 있다.

[0233] 전술된 영역 G를 함유하는 갭머와 같이, 갭-브레이커 또는 갭-분열된 갭머의 갭 영역은, 갭의 5' 단부에서의 DNA 뉴클레오시드(영역 F의 3' 뉴클레오시드에 인접함), 및 갭의 3' 단부에서의 DNA 뉴클레오시드(영역 F'의 5' 뉴클레오시드에 인접함)를 갖는다. 분열된 갭을 포함하는 갭머는 전형적으로 갭 영역의 5' 단부 또는 3' 단부에 3 또는 4개 이상의 연속 DNA 뉴클레오시드의 영역을 보유한다.

[0234] 갭-브레이커 올리고뉴클레오티드의 예시적인 디자인은 다음을 포함한다:

[0235] F_{1-8}-[D_{3-4}-E_1-D_{3-4}]-F'_{1-8}

[0236] F_{1-8}-[D_{1-4}-E_1-D_{3-4}]-F'_{1-8}

[0237] F_{1-8}-[D_{3-4}-E_1-D_{1-4}]-F'_{1-8}

[0238] 이때, 영역 G는 대괄호 [D_n-E_r-D_m]에 존재하고, D는 DNA 뉴클레오시드의 연속 서열이고, E는 변형된 뉴클레오시드(갭-브레이커 또는 갭-분열된 뉴클레오시드)이고, F 및 F'는 본원에 정의된 플랭킹 영역이되, 갭머 영역 F-G-F'의 전체 길이는 12개 이상, 예컨대 14개 이상의 뉴클레오티드 길이이다.

[0239] 일부 양태에서, 갭-분열된 갭머의 영역 G는 6개 이상의 DNA 뉴클레오시드, 예컨대 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 DNA 뉴클레오시드를 포함한다. 전술된 바와 같이, DNA 뉴클레오시드는 연속적일 수 있거나, 임의적으로 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드에 의해 산재될 수 있되, 갭 영역 G는 RNase H 동원을 매개할 수 있다.

[0240] *갭머 - 플랭킹 영역, F 및 F'*

[0241] 영역 F는 영역 G의 5' DNA 뉴클레오시드에 바로 인접하게 위치한다. 영역 F의 3' 최대 뉴클레오시드는 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 고 친화도 당 변형된 뉴클레오시드, 예를 들어 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 MOE 뉴클레오시드, 또는 LNA 뉴클레오시드이다.

[0242] 영역 F'는 영역 G의 3' DNA 뉴클레오시드에 바로 인접하게 위치한다. 영역 F'의 5' 최대 뉴클레오시드는 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 고 친화도 당 변형된 뉴클레오시드, 예를 들어 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 MOE 뉴클레오시드, 또는 LNA 뉴클레오시드이다.

[0243] 영역 F는 1 내지 8개의 연속적인 뉴클레오티드 길이, 예컨대 1 내지 6개, 예컨대 2 내지 6개, 예컨대 3 또는 4개의 연속적인 뉴클레오티드 길이이다. 유리하게는, 영역 F의 5' 최대 뉴클레오시드는 당 변형된 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F의 2개의 5' 최대 뉴클레오시드는 당 변형된 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F의 5' 최대 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F의 2개의 5' 최대 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F의 2개의 5' 최대 뉴클레오시드는 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 2개의 3' MOE 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F의 5' 최대 뉴클레오시드는 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 MOE 뉴클레오시드이다.

[0244] 영역 F'는 2 내지 8개의 연속적인 뉴클레오티드 길이, 예컨대 3 내지 6개, 예컨대 4 또는 5개의 연속적인 뉴클레오티드 길이이다. 유리하게는, 일부 양태에서, 영역 F'의 3' 최대 뉴클레오시드는 당 변형된 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F'의 2개의 3' 최대 뉴클레오시드는 당 변형된 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F'의 2개의 3' 최대 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F'의 3' 최대 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F'의 2개의 3' 최대 뉴클레오시드는 2' 치환된 뉴클레오시

드, 예컨대 2개의 3' MOE 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F'의 3' 최대 뉴클레오시드는 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 MOE 뉴클레오시드이다.

[0245] 영역 F 또는 F'의 길이가 1개일 때, 유리하게는 LNA 뉴클레오시드임에 유의하여야 한다.

[0246] 일부 양태에서, 영역 F 및 F'는 독립적으로 당 변형된 뉴클레오시드의 연속 서열로 이루어지거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 영역 F의 당 변형된 뉴클레오시드는 독립적으로 2'-O-알킬-RNA 단위, 2'-O-메틸-RNA, 2'-아미노-DNA 단위, 2'-플루오로-DNA 단위, 2'-알콕시-RNA, MOE 단위, LNA 단위, 아라비노 핵산(ANA) 단위 및 2'-플루오로-ANA 단위로부터 선택될 수 있다.

[0247] 일부 양태에서, 영역 F 및 F'는 독립적으로 LNA 및 2' 치환된 변형된 뉴클레오시드 둘 다를 포함한다(혼합된 날개 디자인).

[0248] 일부 양태에서, 영역 F 및 F'는 단지 하나의 유형의 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 MOE 만으로 또는 베타-D-옥시 LNA 만으로 또는 ScET 만으로 이루어진다. 이러한 디자인은 또한 동형 플랭크 또는 동형 갭머 디자인으로 지칭된다.

[0249] 일부 양태에서, 영역 F 또는 F', 또는 F 및 F'의 모든 뉴클레오시드는, 예컨대 베타-D-옥시 LNA, ENA 및 ScET 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되는 LNA 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F는 1 내지 5개, 예컨대 2 내지 4개, 예컨대 3 또는 4개, 예컨대 1, 2, 3, 4 또는 5개의 연속 LNA 뉴클레오시드로 이루어진다. 일부 양태에서, 영역 F 및 F'의 모든 뉴클레오시드는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드이다.

[0250] 일부 양태에서, 영역 F 또는 F', 또는 F 및 F'의 모든 뉴클레오시드는 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 OMe 또는 MOE 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 연속 OMe 또는 MOE 뉴클레오시드로 이루어진다. 일부 양태에서, 단지 하나의 플랭킹 영역은 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 OMe 또는 MOE 뉴클레오시드로 이루어질 수 있다. 일부 양태에서, 이것은 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 OMe 또는 MOE 뉴클레오시드로 이루어진 5' (F) 플랭킹 영역인 반면, 3' (F') 플랭킹 영역은 하나 이상의 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드 또는 cET 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 양태에서, 이것은 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 OMe 또는 MOE 뉴클레오시드로 이루어진 3' (F') 플랭킹 영역인 반면, 5' (F) 플랭킹 영역은 하나 이상의 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드 또는 cET 뉴클레오시드를 포함한다.

[0251] 일부 양태에서, 영역 F 및 F'의 모든 변형된 뉴클레오시드는, 예컨대 베타-D-옥시 LNA, ENA 및 ScET 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되는 LNA 뉴클레오시드이고, 이때 영역 F 또는 F', 또는 F 및 F'는 임의적으로 DNA 뉴클레오시드를 포함할 수 있다(교호하는 플랭크, 더욱 상세한 사항은 이의 정의 참고). 일부 양태에서, 영역 F 및 F'의 모든 변형된 뉴클레오시드는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드이고, 이때 영역 F 또는 F', 또는 F 및 F'는 임의적으로 DNA 뉴클레오시드를 포함할 수 있다(교호하는 플랭크, 더욱 상세한 사항은 이의 정의 참고).

[0252] 일부 양태에서, 영역 F 및 F'의 5' 최대 및 3' 최대 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드 또는 ScET 뉴클레오시드이다.

[0253] 일부 양태에서, 영역 F와 영역 G 사이의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다. 일부 양태에서, 영역 F'와 영역 G 사이의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다. 일부 양태에서, 영역 F 또는 F', F 및 F'의 뉴클레오시드 사이의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0254] 추가의 갭머 디자인은 국제 공개공보 제WO 2004/046160호, 제WO 2007/146511호 및 제WO 2008/113832호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시된다.

[0255] *LNA 갭머*

[0256] LNA 갭머는 영역 F 및 F' 중 하나 또는 둘 다가 LNA 뉴클레오시드를 포함하거나 이로 이루어진 갭머이다. 베타-D-옥시 갭머는 영역 F 및 F' 중 하나 또는 둘 다가 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 포함하거나 이로 이루어진 갭머이다.

[0257] 일부 양태에서, LNA 갭머는 하기 화학식을 갖는다: $[LNA]_{1-5}$-[영역 G]-$[LNA]_{1-5}$, 이때 영역 G는 갭머 영역 G의 정의에 정의된 바와 같다.

[0258] 일부 양태에서, LNA는 베타-D-옥시-LNA이고, 갭머는 하기 구조식을 갖는다;

[0259] $F_{2-5\ LNA,\ 0-2\ DNA}-G_{7-11\ DNA}-F'_{3-5\ LNA,\ 0-2\ DNA}$

[0260] ***MOE 갭머***

[0261] MOE 갭머는 영역 F 및 F'가 MOE 뉴클레오시드로 이루어진 갭머이다. 일부 양태에서, MOE 갭머는 디자인 $[MOE]_{1-8}$-[영역 G]-$[MOE]_{1-8}$, 예컨대 $[MOE]_{2-7}$-[영역 G]$_{5-16}$-$[MOE]_{2-7}$, 예컨대 $[MOE]_{3-6}$-[영역 G]-$[MOE]_{3-6}$을 갖고, 이때 영역 G는 갭머의 정의에 정의된 바와 같다. 5-10-5 디자인을 갖는 MOE 갭머(MOE-DNA-MOE)는 당업계에 광범위하게 사용된다.

[0262] ***혼합된 날개 갭머***

[0263] 혼합된 날개 갭머는 영역 F 및 F' 중 하나 또는 둘 다가 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 2'-O-알킬-RNA 단위, 2'-O-메틸-RNA, 2'-아미노-DNA 단위, 2'-플루오로-DNA 단위, 2'-알콕시-RNA, MOE 단위, 아라비노 핵산(ANA) 단위 및 2'-플루오로-ANA 단위로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 MOE 뉴클레오시드인 LNA 갭머이다. 하나 이상의 영역 F 및 F', 또는 영역 F 및 F' 둘 다가 하나 이상의 LNA 뉴클레오시드를 포함하는 일부 양태에서, 영역 F 및 F'의 나머지 뉴클레오시드는 MOE 및 LNA로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 하나 이상의 영역 F 및 F', 또는 영역 F 및 F' 둘 다가 2개 이상의 LNA 뉴클레오시드를 포함하는 일부 양태에서, 영역 F 및 F'의 나머지 뉴클레오시드는 MOE 및 LNA로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 혼합된 날개 양태에서, 영역 F 및 F' 중 하나 또는 둘 다는 하나 이상의 DNA 뉴클레오시드를 추가로 포함할 수 있다.

[0264] 혼합된 날개 갭머 디자인는 국제 공개공보 제WO 2008/049085호 및 제WO 2012/109395호(이들 둘 다는 본원에 참고로 혼입됨)에 개시된다.

[0265] ***교호하는 플랭크 갭머***

[0266] 교호하는 플랭크를 갖는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 플랭크(F 또는 F')가 LNA 뉴클레오시드 이외에 DNA를 포함하는 LNA 갭머 올리고뉴클레오티드이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 영역 F 또는 F', 또는 영역 F 및 F' 둘 다는 LNA 뉴클레오시드 및 DNA 뉴클레오시드를 둘 다 포함한다. 이러한 양태에서, 플랭킹 영역 F 또는 F', 또는 F 및 F' 둘 다는 3개 이상의 뉴클레오시드를 포함하고, 이때 F 및/또는 F' 영역의 5' 및 3' 최대 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다.

[0267] 일부 양태에서, 하나 이상의 영역 F 또는 F', 또는 영역 F 및 F' 둘 다는 LNA 뉴클레오시드 및 DNA 뉴클레오시드를 둘 다 포함한다. 이러한 양태에서, 플랭킹 영역 F 또는 F', 또는 F 및 F' 둘 다는 3개 이상의 뉴클레오시드를 포함하고, 이때 F 또는 F' 영역의 5' 및 3' 최대 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. LNA 및 DNA 뉴클레오시드를 둘 다 포함하는 플랭킹 영역은, 이들이 LNA-DNA-LNA 뉴클레오시드의 교호하는 모티프를 포함하므로, 교호하는 플랭크로 지칭된다. 교호하는 플랭크 LNA 갭머는 국제 공객공보 제WO 2016/127002호에 개시된다.

[0268] 교호하는 플랭크 영역은 3개 이하의 연속 DNA 뉴클레오시드, 예컨대 1 또는 2개, 또는 1, 2 또는 3개의 연속 DNA 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

[0269] 교호하는 플랭크는 LNA 뉴클레오시드(L)의 수 및 이어지는 DNA 뉴클레오시드(D)의 수를 나타내는 일련의 정수로서 주석될 수 있고, 예를 들어 하기 구조식과 같다:

[0270] $[L]_{1-3}$-$[D]_{1-4}$-$[L]_{1-3}$

[0271] $[L]_{1-2}$-$[D]_{1-2}$-$[L]_{1-2}$-$[D]_{1-2}$-$[L]_{1-2}$

[0272] 올리고뉴클레오티드 디자인에서, 이들은 2-2-1가 5' $[L]_2$-$[D]_2$-[L] 3'를 나타내고, 1-1-1-1-1이 5' [L]-[D]-[L]-[D]-[L] 3'를 나타내는 수로 종종 표시될 것이다. 교호하는 플랭크를 갖는 올리고뉴클레오티드에서 플랭크(영역 F 및 F')의 길이는 독립적으로 3 내지 10개의 뉴클레오시드, 예컨대 4 내지 8개, 예컨대 5 또는 6개 뉴클레오시드, 예컨대 4, 5, 6 또는 7개의 변형된 뉴클레오시드일 수 있다. 일부 양태에서, 갭머 올리고뉴클레오티드 내의 단지 하나의 플랭크는 교호하지만, 다른 것은 LNA 뉴클레오티드로 구성된다. 추가적인 엑소뉴클레아제 내성을 부여하도록 3' 플랭크(F')의 3' 단부에 2개 이상의 LNA 뉴클레오시드를 갖는 것이 이로울 수 있다. 교호하는 플랭크를 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 예는 다음과 같다:

[0273] $[L]_{1-5}$-$[D]_{1-4}$-$[L]_{1-3}$-$[G]_{5-16}$-$[L]_{2-6}$

[0274] $[L]_{1-2}$-$[D]_{1-2}$-$[L]_{1-2}$-$[D]_{1-2}$-$[L]_{1-2}$-$[G]_{5-16}$-$[L]_{1-2}$-$[D]_{1-3}$-$[L]_{2-4}$

[0275] $[L]_{1-5}$-$[G]_{5-16}$-[L]-[D]-[L]-[D]-$[L]_2$

[0276] 단, 갭머의 전체 길이는 12개 이상, 예컨대 14개 이상의 뉴클레오티드 길이이다.

[0277] ***올리고뉴클레오티드의 영역 D' 또는 D"***

[0278] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는, 일부 양태에서, 표적 핵산에 대해 상보적인 올리고뉴클레오티드의 연속적인 뉴클레오티드 서열, 예컨대 갭머 F-G-F', 및 추가로 5' 및/또는 3' 뉴클레오시드를 포함하거나 이로 이루어진다. 추가의 5' 및/또는 3' 뉴클레오시드는 표적 핵산에 완전히 상보적이거나 그렇지 않을 수 있다. 이러한 추가의 5' 및/또는 3' 뉴클레오시드는 본원에서 영역 D' 및 D"로 지칭될 수 있다.

[0279] 영역 D' 또는 D"의 추가는 연속적인 뉴클레오티드 서열, 예컨대 갭머를 접합체 모이어티 또는 다른 작용기에 접합시키기 위하여 사용될 수 있다. 연속적인 뉴클레오티드 서열을 접합시키는 데 사용될 때, 접합체 모이어티는 생체절단성 연결기로서 역할을 한다. 다르게는, 엑소뉴클레아제 보호를 제공하기 위해 또는 합성 또는 제조의 용이함을 위해 사용될 수 있다.

[0280] 영역 D' 및 D"는 각각 영역 F의 5' 단부 또는 영역 F'의 3' 단부에 부착되어 구조식 D'-F-G-F', F-G-F'-D" 또는 D'-F-G-F'-D"의 디자인을 생성할 수 있다. 이러한 경우에, F-G-F'는 올리고뉴클레오티드의 갭머 부분이고, 영역 D' 또는 D"는 올리고뉴클레오티드의 별개 부분을 구성한다.

[0281] 영역 D' 또는 D"는 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적인 뉴클레오티드(표적 핵산에 상보적이거나 비-상보적일 수 있음)를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. F 또는 F' 영역에 인접합 뉴클레오티드는 당-변형된 뉴클레오티드, 예컨대 DNA 또는 RNA, 또는 이들의 염기 변형된 버전이 아니다. D' 또 D" 영역은 뉴클레아제 민감성 생체절단성 연결기로서 역할을 할 수 있다(연결기의 정의 참고). 일부 양태에서, 추가적인 5' 및/또는 3' 단부 뉴클레오티드는 포스포다이에스터 연결기와 연결되고, DNA 또는 RNA이다. 영역 D' 또는 D"로 사용하기에 적합한 뉴클레오티드-기반 생체절단성 연결기는 국제 공개공보 제WO 2014/076195호에 개시되고, 이것은, 예를 들어 포스포다이에스터-연결된 DNA 다이뉴클레오티드를 포함한다. 폴리-올리고머뉴클레오티드 구축물에서 생체절단성 연결기의 사용은 국제 공개공보 제WO 2015/113922호에 개시되고, 이것은 단일 올리고뉴클레오티드 내에서 다수의 안티센스 구축물(예컨대, 갭머 영역)을 연결하는 데 사용된다.

[0282] 한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 갭머를 구성하는 연속적인 뉴클레오티드 서열 이외에 영역 D' 및/또는 D"를 포함한다.

[0283] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하기 구조식으로 나타낼 수 있다:

[0284] F-G-F', 특히 F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}

[0285] D'-F-G-F', 특히 D'_{1-3}-F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}

[0286] F-G-F'-D", 특히 F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}-$D"_{1-3}$

[0287] D'-F-G-F'-D", 특히 D'_{1-3}-F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}-$D"_{1-3}$

[0288] 일부 양태에서, 영역 D'와 영역 F 사이에 위치하는 뉴클레오시드간 연결기는 포스포다이에스터 연결기이다. 일부 양태에서, 영역 F'와 영역 D" 사이에 위치하는 뉴클레오시드간 연결기는 포스포다이에스터 연결기이다.

[0289] ***접합체***

[0290] 본원에 사용된 용어 "접합체"는 비-뉴클레오티드 모이어티(접합체 모이어티 또는 영역 C 또는 제3 영역)에 공유결합으로 연결되는 올리고뉴클레오티드를 지칭한다.

[0291] 하나 이상의 비-뉴클레오티드 모이어티로의 본 발명의 올리고뉴클레오티드의 접합은, 예컨대, 올리고뉴클레오티드의 활성, 세포 분포, 세포 흡수 또는 안정성에 영향을 줌으로써, 올리고뉴클레오티드의 약리학을 개선할 수 있다. 일부 양태에서, 접합체 모이어티는 세포 분포, 생체이용률, 대사, 배설, 투과성, 및/또는 올리고뉴클레오티드의 세포 흡수를 개선함으로써, 약물동태학 특성을 변형시키거나 강화시킨다. 특히, 접합체는 특이적인 기관, 조직 또는 세포 유형에 대해 올리고뉴클레오티드를 표적으로 할 수 있고, 이에 의해 상기 기관, 조직 또는 세포 유형에서 올리고뉴클레오티드의 효능을 강화시킨다. 동시에, 접합체는 비-표적-세포 유형, 조직 또는

기관의 올리고뉴클레오티드의 활성, 예컨대 비-표적-세포 유형, 조직 또는 기관의 오프-타겟(off-target) 활성 또는 활성을 감소시키는 역할을 할 수 있다.

[0292] 국제 공개공보 제WO 93/07883호 및 제WO 2013/033230호(본원에 참고로 혼입됨)는 적합한 접합체 모이어티를 제공한다. 더욱 적합한 접합체 모이어티는 아시알로당단백질 수용체(ASGPR)로 결합할 수 있는 것이다. 특히, 3가 N-아세틸갈락토사민 접합체 모이어티는 ASGPR로의 결합에 적합하다(예를 들어, 국제 공개공보 제WO 2014/076196호, 제WO 2014/207232호 및 제WO 2014/179620호(본원에 참고로 혼입됨) 참고). 이러한 접합체는, 신장에서 이의 존재를 감소시키면서, 간으로의 올리고뉴클레오티드의 흡수를 강화시키는 역할을 하고, 이에 의해 동일한 올리고뉴클레오티드의 비접합된 버전과 비교하여 접합된 올리고뉴클레오티드의 간/신장 비를 증가시킨다.

[0293] 한 양태에서, 비-뉴클레오티드 모이어티(접합체 모이어티)는 탄수화물, 세포 표면 수용체 리간드, 약물 물질, 호르몬, 친유성 물질, 중합체, 단백질, 펩티드, 독소(예컨대, 세균성 독소), 비타민, 바이러스성 단백질(예컨대, 캡시드) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0294] ***접합체 연결기***

[0295] 연결기 또는 연결자는 하나의 해당 화학적 기 또는 분절을 하나 이상의 공유 결합을 통해 다른 해당 화학적 기 또는 분절로 연결하는 2개의 원자 사이의 결합이다. 접합체 모이어티는 직접적으로 또는 연결 모이어티(예컨대, 연결기 또는 테더)를 통해 올리고뉴클레오티드에 부착될 수 있다. 연결기는 하나의 영역, 예컨대 접합체 모이어티를 다른 영역, 예컨대 올리고뉴클레오티드(영역 A 또는 C의 말단)에 공유 결합으로 결합시키는 역할을 한다.

[0296] 본 발명의 일부 양태에서, 본 발명의 접합체 또는 올리고뉴클레오티드 접합체는 올리고뉴클레오티드와 접합체 모이어티 사이에 위치하는 연결기 영역을 임의적으로 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 접합체와 올리고뉴클레오티드 사이의 연결기는 생체절단성이다. 연결기 및 올리고뉴클레오티드는 종종 포스포다이에스터 연결기를 통해 부착된다.

[0297] 생체절단성 연결기(영역 B)는 포유동물 신체 내에서 통상적으로 만나거나 통상적으로 만나는 것과 유사한 조건하에 절단성 생리학적으로 불안정한 결합을 포함하거나 이로 이루어진 생체절단성 연결기를 지칭한다. 생리학적으로 불안정한 연결기가 화학적 변형(예컨대, 절단)을 겪는 조건은 포유동물 세포에서 발견되거나 포유동물 세포에서 만나는 바와 유사한 pH, 온도, 산화 또는 환원 조건 또는 약품, 및 염 농도와 같은 화학적 조건을 포함한다. 포유동물 세포내 조건은 또한 포유동물 세포에 통상적으로 존재하는 효소적 활성, 예컨대 단백질 분해 효소 또는 가수분해 효소 또는 뉴클레아제로부터의 효소적 활성의 존재를 포함한다. 한 양태에서, 생체절단성 연결기는 S1 뉴클레아제 절단에 민감하다. 바람직한 양태에서, 뉴클레아제 민감성 연결기는 2개 이상의 연속적인 포스포다이에스터 연결기, 예컨대 3개 이상 또는 4 또는 5개의 연속적인 포스포다이에스터 연결기를 포함하는 1 내지 10개의 뉴클레오시드, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오시드, 더욱 바람직하게는 2 내지 6개의 뉴클레오시드, 가장 바람직하게는 2 내지 4개의 연결된 뉴클레오시드를 포함한다. 바람직하게는, 뉴클레오시드는 DNA 또는 RNA이다. 생체절단성 연결기를 함유하는 포스포다이에스터는 국제 공개공보 제WO 2014/076195호(본원에 참고로 혼입됨)에 더욱 상세히 기술되어 있다.

[0298] 한 양태에서, 올리고뉴클레오티드와 접합체 모이어티 사이의 연결기는 안티센스 화합물의 연속적인 뉴클레오티드 서열의 5' 또는 3' 말단에서의 2 내지 5개의 연속적인 포스포다이에스터-연결된 뉴클레오시드로 구성되는 생리학적으로 불안정한 연결기이다. 일부 양태에서, 연속적인 포스포다이에스터 연결기는 AA, AT, AC, AG, TA, TT, TC, TG, CA, CT, CC, CG, GA, GT, GC 및 GG로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 갖는 다이뉴클레오티드이다. 일부 양태에서, 연속적인 포스포다이에스터 연결기는 서열 AAA, AAT, AAC, AAG, ATA, ATT, ATC, ATG, ACA, ACT, ACC, ACG, AGA, AGT, AGC, AGG, TAA, TAT, TAC, TAG, TTA, TTT, TTC, TAG, TCA, TCT, TCC, TCG, TGA, TGT, TGC, TGG, CAA, CAT, CAC, CAG, CTA, CTG, CTC, CTT, CCA, CCT, CCC, CCG, CGA, CGT, CGC, CGG, GAA, GAT, GAC, CAG, GTA, GTT, GTC, GTG, GCA, GCT, GCC, GCG, GGA, GGT, GGC 또는 GGG의 트라이뉴클레오티드이다. 특정 예에서, 3개의 연속적인 포스포다이에스터 연결기를 갖는 포스포다이에스터-연결된 CA 다이뉴클레오티드는 연속적인 뉴클레오티드 서열과 접합체 모이어티 사이의 생체절단성 연결기로서 사용되었다. 생체절단성 연결기를 함유하는 포스포다이에스터는 국제 공개공보 제WO 2014/076195호(본원에 참고로 혼입됨)에 더욱 상세히 기술된다. 생체절단성 연결기를 갖는 접합체 화합물에서, 약 50% 이상의 접합체 모이어티가 올리고뉴클레오티드로부터 절단되고, 예컨대 약 60% 이상이 절단되고, 예컨대 약 70% 이상이 절단되고, 예컨대 약 80% 이상이 절단되고, 예컨대 약 85% 이상이 절단되고, 예컨대 약 90% 이상이 절단되고, 예컨대 약 95% 이상의 접합체

모이어티가, 표준과 비교될 때, 절단된 올리고뉴클레오티드로부터 절단된다.

[0299] 접합체는 또한 비-생체절단성 연결기를 통해 올리고뉴클레오티드에 연결될 수 있거나, 일부 양태에서, 접합체는 생체절단성 연결기에 공유 결합으로 부착된 비-절단성 연결기를 포함할 수 있다. 필수적으로 생체절단성이 아닌 연결기는 주로 접합체 모이어티를 올리고뉴클레오티드 또는 생체절단성 연결기에 공유 결합으로 연결하는 역할을 하고, 잠재적으로 접합체 모이어티와 올리고뉴클레오티드 사이에 일부 거리를 생성한다. 일부 예시적인 연결기(영역 Y)는 8-아미노-3,6-다이옥사옥탄산(ADO), 석신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC), 6-아미노헥산산(AHEX 또는 AHA), 6-아미노헥실옥시, 4-아미노부티르산, 4-아미노사이클로헥실카복실산, 석신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복시-(6-아미도-카프로에이트)(LCSMCC), 석신이미딜 m-말레이미도-벤조일레이트(MBS), 석신이미딜 N-e-말레이미도-카프로일레이트(EMCS), 석신이미딜 6-(베타-말레이미도-프로피온아미도)헥사노에이트(SMPH), 석신이미딜 N-(a-말레이미도 아세테이트)(AMAS), 석신이미딜 4-(p-말레이미도페닐)부티레이트(SMPB), 베타-알라닌(베타-ALA), 페닐글리신(PHG), 4-아미노사이클로헥산산(ACHC), 베타-(사이클로프로필) 알라닌(베타-CYPR), 아미노 도데칸산(ADC), 알릴렌 다이올, 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 등을 포함한다. 비-절단성 연결기는 또한 반복 단위, 예컨대 에틸렌 글리콜, 아미노산 단위 또는 아미노 알킬 기의 쇄 구조 또는 올리고머를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 연결기(영역 Y)는 아미노 알킬, 예컨대 C_2-C_{36} 아미노 알킬 기, 예를 들어 C_6-C_{12} 아미노 알킬 기이다. 일부 양태에서, 연결기(영역 Y)는 C_6 아미노 알킬 기(C6 연결기로도 지칭됨)이다. 접합체 연결기는 통상적으로 아미노 변형된 올리고뉴클레오티드, 및 접합체 기상의 활성화된 에스터 기의 사용을 통해 올리고뉴클레오티드에 부착될 수 있다. 아미노 알킬과 올리고뉴클레오티드 사이의 연결기는, 예를 들어 포스포로티오에이트 또는 포스포다이에스터, 또는 본원에 언급된 다른 뉴클레오시드 연결기 중 하나일 수 있다. 본 발명의 접합체 화합물은 하기 영역 C-B-A(접합체 모이어티-생체절단성 연결기-올리고머뉴클레오티드/연속적인 뉴클레오티드 서열) 또는 C-Y-B-A(접합체 모이어티-비-절단성 연결기-생체절단성 연결기-올리고머뉴클레오티드/연속적인 뉴클레오티드 서열)로 구성될 수 있다.

[0300] ***치료***

[0301] 용어 "치료", "치료하는", "치료하다" 등은 일반적으로 목적하는 약리학적 효과 및/또는 생리학적 효과를 수득하는 것을 의미하는 것으로 본원에서 사용된다. 이러한 효과는 질병 및/또는 이러한 질병에 기인한 부작용을 부분적으로 또는 완전히 치료한다는 관점에서 치료 효과가 있다. 본원에 사용된 용어 "치료"는 대상에서 질병의 임의의 치료를 포괄하고 하기를 포함한다: (a) 질병의 억제, 즉, 이의 발생의 저지, 예컨대 HBsAg 및/또는 HBeAg의 증가의 억제; 또는 (b) 질병의 개선(즉, 완화), 즉, 질병의 퇴행, 예컨대 HBsAg 및/또는 HBeAg 생산의 퇴행의 유발. 따라서, HBV 감염을 개선하고/거나 억제하는 화합물은 HBV 감염을 치료하는 화합물이다. 바람직하게는, 본원에 사용된 용어 "치료"는 이미 나타난 장애, 예컨대 이미 규정되고 나타난 HBV 감염의 의료적 개입에 관한 것이다.

[0302] ***예방***

[0303] 본원에서, 용어 "예방하는", "예방" 또는 "예방하다"는 예방적 치료, 즉, 질병을 치료하기보다는 예방하기 위한 목적의 조치 또는 절차에 관한 것이다. 예방은, 질병 또는 이의 증상을 부분적으로 또는 완전히 예방한다는 관점에서 목적하는 예방적인 약리학적 효과 및/또는 생리학적 효과를 수득함을 의미한다. 따라서, 본원에서 "HBV 감염을 예방하는"은 대상에서 발생하는 HBV 감염을 예방하는 것 및 HBV 감염의 증상의 발생을 예방하는 것을 포함한다. 본 발명에서, 특히, HBV 감염된 엄마로부터의 아이의 HBV 감염의 예방이 고려된다.

[0304] ***환자***

[0305] 본 발명의 목적을 위해, "대상"(또는 "환자")은 척추동물일 수 있다. 본 발명에 있어서, 용어 "대상"은 인간 및 다른 동물, 특히 포유동물, 및 다른 유기체를 포함한다. 따라서, 본원에 제공된 수단 및 방법은 인간 치료 및 수의학적 적용 모두에 적용가능하다. 따라서, 본원에서 대상은 동물, 예컨대 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 기니피그, 흰족제비, 고양이, 개, 닭, 양, 소 종, 말, 낙타 또는 영장류일 수 있다. 바람직하게는, 대상은 포유동물이다. 더욱 바람직하게는, 대상은 인간이다.

[0306] ***HBV 감염***

[0307] 용어 "B형 간염 바이러스 감염" 또는 "HBV 감염"은 당업계에 통상적으로 공지되어 있고, B형 간염 바이러스(HBV)에 의해 야기되고 간에 영향을 미치는 전염병을 지칭한다. HBV 감염은 급성 또는 만성 감염일 수 있다. 일부 감염된 인간은 초기 감염 동안 증상이 없고, 일부는 구토, 황달 피부, 피로, 어두운색 오줌 및 복통과 함

께 질병이 급성 발병한다(문헌["Hepatitis B Fact sheet N° 204". who.int. July 2014. Retrieved 4 November 2014]). 흔히, 이러한 증상은 몇 주 동안 지속되고 사망을 야기할 수도 있다. 증상이 시작되기까지 30 내지 180일이 걸릴 수 있다. 출생 즈음에 감염된 대상에서, 90%가 만성 B형 간염 감염으로 발달하는 반면에, 5세 이후에 감염된 대상의 10% 미만이 만성 B형 간염 감염으로 발달한다(문헌["Hepatitis B FAQs for the Public - Transmission", U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), retrieved 2011-11-29]). 만성 질병을 앓는 대부분은 증상이 없지만; 간경변 및 간암이 궁극적으로 발생할 수 있다(문헌[Chang, 2007, Semin Fetal Neonatal Med, 12: 160-167]). 이들 합병증은 만성 질병을 앓는 대상의 15 내지 25%의 사망을 야기한다(문헌["Hepatitis B Fact sheet N° 204". who.int. July 2014, retrieved 4 November 2014]). 본원에서, 용어 "HBV 감염"은 급성 및 만성 B형 간염 감염을 포함한다. 또한, 용어 "HBV 감염"은 초기 감염의 증상이 없는 단계, 증상이 있는 단계, 및 HBV 감염의 증상이 없는 만성 단계를 포함한다.

[0308] ***화합물***

[0309] 본원에서, 용어 "화합물"은 임의의 핵산 분자, 예컨대 본 발명에 따른 RNAi 분자 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 이러한 핵산 분자를 포함하는 임의의 접합체를 의미한다. 예를 들어, 본원에서, 화합물은 PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 핵산 분자, 특히 안티센스 올리고뉴클레오티드일 수 있다.

[0310] ***조성물***

[0311] 용어 "조성물"은 또한 핵산 분자 화합물을 기술하는 데 사용될 수 있다. 핵산 분자 조성물은 20% 미만의 불순물, 바람직하게는 15% 또는 10% 미만의 불순물, 더욱 바람직하게는 9, 8, 7 또는 6% 미만의 불순물, 가장 바람직하게는 5% 미만의 불순물을 갖는다. 불순물은 전형적으로 1차 핵산 분자 성분보다 1 또는 2개의 뉴클레오티드가 짧은(n-1 또는 n-2) 핵산 분자이다.

[0312] 본 발명은 비제한적인 도면 및 실시예를 참고하여 추가로 설명된다.

[0313] **발명의 상세한 설명**

[0314] PAPD5 및 PAPD7은 폴리머라제 β-유사 뉴클레오티딜 전달효소의 상과에 속하는 비-정규 폴리-A 폴리머라제이다. 국제 출원 제PCT/EP2017/064981호에서, PAPD5 및 PAPD7은, HBV 표면 항원(HBsAg)의 생산 및 2개의 소분자에 의한 HBV 감염 중의 HBV RNA의 발현, 및 이어지는 siRNA 화합물의 풀(pool)의 확인에 의해, HBV 감염의 억제를 위한 관련 표적으로서 동정되었다. 국제 출원 제PCT/EP2017/064980호에서, PAPD5 또는 PAPD7을 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드는 HBV 감염의 시험관내 억제를 달성하기 위해 기술되고 조합되었다.

[0315] 본 발명은 단일 핵산 분자에 의해 표적 둘 다를 억제할 수 있도록 인간 PAPD5와 인간 PAPD7 mRNA 사이에 공유된 12 내지 22개의 뉴클레오티드 길이의 표적 서열을 동정하였다. 인간 PAPD5와 인간 PAPD7 프리-mRNA 사이에 약 4,500개의 공유된 표적 부위가 존재한다. 약학적으로 허용되는 분자의 생성에 관하여, 오프-타겟의 수, 및 개념의 생체내 증명을 가능하게 하는 다른 종에 대한 보전, 및 의미 있는 약물동태학/약력학(PK/PD) 모델화와 같은 다른 변수를 고려할 필요가 있다.

[0316] **본 발명의 올리고뉴클레오티드**

[0317] 본 발명은 시험관내 및 생체내에서 PAPD5 및 PAPD7 둘 다의 발현을 억제할 수 있는 신규한 안티센스 올리고뉴클레오티드를 동정하였다. 상기 올리고뉴클레오티드는 인간 PAPD5 및 인간 PAPD7 둘 다에 존재하는 16 내지 22개의 뉴클레오티드 길이의 3개의 표적 부위 중 하나에 상보적이다.

[0318] 상기 억제는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 PAPD5를 코딩하는 표적 핵산 및 PAPD7을 코딩하는 표적 핵산에 혼성화시킴으로써 달성된다. 동일한 분자가 효과적이도록 2개의 표적에 동시에 혼성화될 필요가 없음이 이해된다.

[0319] 표적 핵산 1은 포유동물 PAPD5 서열, 예컨대 서열번호 1, 3 및 5로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열일 수 있다.

[0320] 표적 핵산 2는 포유동물 PAPD7 서열, 예컨대 서열번호 2, 4 및 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열일 수 있다.

[0321] 일부 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 표적 1 및 표적 2를 억제하거나 하향-조절함으로써 이의 발현을 조절할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 조절은 표적의 정상적인 발현 수준과 비교하여 50% 이상의 발현의 억제, 더욱 바람직하게는 표적의 정상적인 발현 수준과 비교하여 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 이

상의 발현의 억제를 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는, HeLa 세포를 사용하여 시험관 내 PAPD5 및 PAPD7 mRNA의 발현 수준을 적어도 65 내지 98%, 예컨대 70 내지 95%만큼 억제할 수 있고, 이러한 범위의 표적 감소는 HBV 항원 감소, 예컨대 HBsAg 및/또는 HBeAg 감소에 대한 양호한 상관관계를 갖는 올리고뉴클레오티드를 선택하는 데 있어서 유리하다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 HeLa 세포를 사용하여 시험관 내 PAPD5 및 PAPD7 단백질의 발현 수준을 50%만큼 억제할 수 있다. 본원의 "재료 및 방법" 섹션 및 실시예는 HeLa 세포에서 표적 RNA 억제를 측정하는 데 사용될 수 있는 검정을 제공한다. 표적 조절은 올리고뉴클레오티드의 연속적인 뉴클레오티드 서열, 예컨대 갭머 영역과 표적 핵산 사이의 혼성화에 의해 유발된다. 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열과 표적 핵산 중 하나 또는 둘 다 사이의 미스매치(mismatch)를 포함한다. 미스매치에도 불구하고, 표적 핵산에 대한 혼성화는 PAPD5 및 PAPD7 발현의 목적하는 조절을 나타내는 데 여전히 충분할 수 있다. 미스매치로부터 유발되는 감소된 결합 친화도는 유리하게는 올리고뉴클레오티드의 증가된 길이 및/또는 올리고뉴클레오티드 서열 내의 표적에 대한 결합 친화도를 증가시킬 수 있는 변형된 뉴클레오시드의 증가된 수에 의해 보충될 수 있다. 유리하게는, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 결합 친화도를 증가시킬 수 있는 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2' 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 LNA를 함유한다.

[0322] 본 발명의 양상은 PAPD5 및 PAPD7 둘 다의 발현을 억제할 수 있는 12 내지 22개의 뉴클레오티드 길이의 연속적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 12 내지 32개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오티드에 관한 것이다.

[0323] 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 1 및 서열번호 2의 표적 핵산, 또는 이의 천연 변이체에 대해 90% 이상, 예컨대 91% 이상, 예컨대 92% 이상, 예컨대 93% 이상, 예컨대 94% 이상, 예컨대 95% 이상, 예컨대 96% 이상, 예컨대 97% 이상, 예컨대 98% 이상, 또는 100% 상보적인 연속 서열을 포함한다.

[0324] 한 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 연속적인 뉴클레오티드 서열은 표적 핵산의 영역에 대해 완전히 상보적(100% 상보적)이거나, 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드와 표적 핵산 사이에 1 또는 2개의 미스매치를 포함할 수 있다.

[0325] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열번호 1 및 서열번호 2에 존재하는 표적 핵산 영역에 대해 93% 이상 상보적인, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보적인 12 내지 22개의 뉴클레오티드 길이의 연속적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0326] 일부 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 표적 핵산에 대해 93% 이상 상보적인, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보적이다.

[0327] 일부 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 5 및 서열번호 6의 표적 핵산에 대해 93% 이상 상보적인, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보적이다.

[0328] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 1 상의 위치 64669 내지 69429 및 서열번호 2 상의 위치 29514 내지 29530에 대해 100% 상보적이다.

[0329] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 1 상의 위치 64670 내지 64685 및 서열번호 2 상의 위치 29515 내지 29530에 대해 100% 상보적이다.

[0330] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 1 상의 위치 69414 내지 69429 및 서열번호 2 상의 위치 30731 내지 30746에 대해 100% 상보적이다.

[0331] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 1 상의 위치 759 내지 781 및 서열번호 2 상의 위치 1032 내지 1054에 대해 100% 상보적이다.

[0332] 일부 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 12 내지 32개의 뉴클레오티드 길이, 예컨대 14 내지 25개, 예컨대 15 내지 22개, 예컨대 16 내지 20개의 연속적인 뉴클레오티드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0333] 일부 양태에서, 표적 핵산에 상보적인 안티센스 올리고뉴클레오티드의 연속적인 뉴클레오티드 서열은 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 20개, 예컨대 16 내지 20개, 예컨대 15 내지 18개, 예컨대 16 내지 18개, 예컨대 16 또는

17개의 연속적인 뉴클레오티드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0334] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 이의 연속적인 뉴클레오티드 서열은 22개 이하의 뉴클레오티드, 예컨대 20개 이하의 뉴클레오티드, 예컨대 17개 이하의 뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 본원에 제공된 임의의 범위가 범위 종료점을 포함함이 이해되어야 한다. 따라서, 올리고뉴클레오티드가 12 내지 32개의 뉴클레오티드를 포함하는 것으로 지칭되는 경우, 12개 및 32개의 뉴클레오티드 둘 다가 포함된다.

[0335] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 7 내지 16으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 대해 93% 이상의 동일성, 바람직하게는 100%의 동일성을 갖는 12 내지 32개의 뉴클레오티드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0336] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 17 내지 19로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 대해 93% 이상의 동일성, 바람직하게는 100%의 동일성을 갖는 12 내지 32개의 뉴클레오티드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0337] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 17 또는 18의 서열에 대해 93% 이상의 동일성, 바람직하게는 100%의 동일성을 갖는 12 내지 32개의 뉴클레오티드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0338] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 19의 서열에 대해 93% 이상의 동일성, 바람직하게는 100%의 동일성을 갖는 12 내지 32개의 뉴클레오티드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0339] 추가 양상에서, 본 발명은 안티센스 가닥이 서열번호 17 내지 19로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 대해 93% 이상의 동일성, 바람직하게는 100%의 동일성을 갖는 siRNA 분자에 관한 것이다.

[0340] 추가 양상에서, 본 발명은 분자의 영역이 서열번호 17 내지 19로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 대해 93% 이상의 동일성, 바람직하게는 100%의 동일성을 갖는 shRNA 분자에 관한 것이다.

[0341] 연속 핵염기 서열(모티프 서열)이, 예를 들어 뉴클레아제 내성 및/또는 표적 핵산에 대한 결합 친화도를 증가시키도록 변형될 수 있음이 이해된다.

[0342] 고 친화도 변형된 뉴클레오티드가 올리고뉴클레오티드 서열에 혼입되는 패턴은 일반적으로 올리고뉴클레오티드 디자인으로 지칭된다.

[0343] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오시드 및 DNA 뉴클레오시드에 의해 디자인된다. 유리하게는, 고 친화도 변형된 뉴클레오시드가 사용된다.

[0344] 한 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 1개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 한 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 1 내지 10개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2 내지 9개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 3 내지 8개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 4 내지 7개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 6 또는 7개의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 적합한 변형은 "정의" 섹션에서 "변형된 뉴클레오시드", "고 친화도 변형된 뉴클레오시드", "당 변형", "2' 당 변형" 및 "잠금 핵산(LNA)" 하에 기술된다.

[0345] 한 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2' 당 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA, 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-DNA, 아라비노 핵산(ANA), 2'-플루오로-ANA 및 LNA 뉴클레오시드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 2' 당 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드가 잠금 핵산(LNA)인 경우가 유리하다. 종종 사용된 LNA 뉴클레오시드는 옥시-LNA 또는 cET이다.

[0346] 추가 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다. 적합한 뉴클레오시드간 변형은 "정의" 섹션에서 "변형된 뉴클레오시드간 연결기" 하에 기술된다. 연속적인 뉴클레오티드 서열 내의 75% 이상, 예컨대 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 또는 보라노포스페이트 뉴클레오시드간 연결기인 경우가 유리하다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 인접한 서열 내의 모든 뉴클레오티드간 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이다.

[0347] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 2 내지 6개의 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 3 내지 7개의 LNA 뉴클레오시드, 4 내지 8개의 LNA 뉴클레오시드, 또는 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 LNA 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드 내의 75% 이상의 변형된 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이고, 예컨대 80%, 예컨대 85%, 예컨대 90%의 변형된 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 또 다른 양태에서, 올리고뉴클레오티드 내의 모든 변형된 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 추가 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 베타-D-옥시-LNA, 및 하기 LNA 뉴클레오시드 중 하나 이상을 모두 포함할 수 있다: 티오-LNA, 아미노-LNA, 옥시-LNA, ScET 및/또는 베타-D 또는 알파-L 배열 또는 이들의 조합인 ENA. 추가 양태에서, 모든 LNA 사이토신 단위는 5-메틸-사이토신이다. 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열의 뉴클레아제 안정성이 뉴클레오티드 서열의 5' 말단의 1개 이상의 LNA 뉴클레오시드 및 3' 말단의 2개 이상의 LNA 뉴클레오시드를 갖는 것이 유리하다.

[0348] 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 RNase H를 동원할 수 있다.

[0349] 본 발명에서, 유리한 구조 디자인은 "정의" 섹션에서, 예를 들어 "갭머", "LNA 갭머", "MOE 갭머", "혼합된 날개 갭머" 및 "교호하는 플랭크 갭머" 하에 기술된 갭머 디자인이다. 갭머 디자인은 동형 플랭크, 혼합된 날개 플랭크, 교호하는 플랭크 및 갭-브레이커 디자인을 갖는 갭머를 포함한다. 본 발명에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드가 F-G-F' 디자인을 갖는 경우가 유리하다. "정의" 섹션에 기술된 F-G-F' 디자인 이외에, 하나의 디자인은 F 및 F' 날개 영역이 독립적으로 1 내지 8개의 2' 당 변형된 뉴클레오시드를 포함하고, G가 동원 RNase H를 동원할 수 있는 5 내지 16개의 뉴클레오시드의 갭 영역인 것일 수 있다.

[0350] 일부 양태에서, 갭머는 동형 플랭크 또는 교호하는 플랭크를 갖는 LNA 갭머이다.

[0351] 본 발명의 일부 양태에서, LNA 갭머는 하기 디자인으로부터 선택된다: 동형 플랭크 디자인 2-11-3, 2-11-4, 2-12-2, 2-12-3, 2-13-2, 2-9-6, 3-10-3, 3-10-4, 3-11-2, 3-11-3, 3-12-2, 3-9-4, 4-10-2, 4-10-3, 4-11-2, 4-7-5, 4-8-4, 4-9-3, 5-10-2, 5-6-5, 5-7-4, 5-7-5, 5-8-3, 5-8-4, 5-9-2 또는 6-9-2.

[0352] 본 발명의 일부 양태에서, LNA 갭머는 교호하는 플랭크 디자인 4-7-1-1-3, 4-9-1-1-2, 1-1-3-7-1-1-2, 1-1-3-9-2, 2-1-1-9-2, 2-1-1-9-3으로부터 선택된다.

[0353] 표 5 및 7("재료 및 방법" 섹션)은 각각의 모티프 서열의 바람직한 디자인을 열거한다.

[0354] 모든 경우에, F-G-F' 디자인은 "정의" 섹션에서, "올리고뉴클레오티드의 영역 D' 또는 D" 하에 기술된 영역 D' 및/또는 D"를 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 갭머 영역의 5' 또는 3' 단부에서 1, 2 또는 3개의 포스포다이에스터-연결된 뉴클레오시드 단위, 예컨대 DNA 단위를 갖는다. 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 2개의 5' 포스포다이에스터-연결된 DNA 뉴클레오시드 및 이어지는 "정의" 섹션에 정의된 F-G-F' 갭머 영역으로 이루어진다. "정의" 섹션에 기술된 D'-F-G-F'-D" 디자인 이외에, 하나의 디자인은 a) F 영역이 1 내지 6개의 뉴클레오티드 길이이고, 2 내지 5개의 동일한 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 베타-D-옥시 LNA 또는 cET, 및 0 내지 3개의 DNA 뉴클레오시드로 이루어지고; b) F' 영역이 2 내지 6개의 뉴클레오티드 길이이고, 2 내지 5개의 동일한 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 베타-D-옥시 LNA 또는 cET, 및 0 내지 3개의 DNA 뉴클레오시드로 이루어지고; c) G 영역이 5 내지 11개, 예컨대 7 내지 10개의 DNA 뉴클레오티드로 이루어지고, d) 임의적으로 영역 D'가 1 내지 3개의 포스포다이에스터-연결된 DNA 뉴클레오시드로 이루어진 안티센스 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 5' 또는 3' 단부에서 포스포다이에스터-연결된 DNA 단위를 함유하는 올리고뉴클레오티드는 접합에 적합하고, 본원에 기술된 접합체 모이어티를 추가로 포함할 수 있다. 간으로의 전달을 위하여, ASGPR 표적화 모이어티는 접합체 모이어티로서 특히 이롭다(더욱 상세한 사항은 하기 "접합체" 섹션 참고).

[0355] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 7_1 내지 7_83(표 5에 열거된 올리고뉴클레오티드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0356] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 8_1 내지 8_81(표 5에 열거된 올리고뉴클레오티드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0357] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 9_1 내지 9_12(표 5에 열거된 올리고뉴클레오

티드 참고)를 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0358] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 10_1 내지 10_18(표 5에 열거된 올리고뉴클레오티드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0359] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 11_1 내지 11_26(표 5에 열거된 올리고뉴클레오티드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0360] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 12_1 내지 12_15(표 5에 열거된 올리고뉴클레오티드 참고)를 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0361] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 13_1 또는 13_2(표 5에 열거된 올리고뉴클레오티드 참고)를 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0362] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 14_1 내지 14_13(표 5에 열거된 올리고뉴클레오티드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0363] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 15_1 내지 15_21(표 5에 열거된 올리고뉴클레오티드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0364] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 16_1 내지 16_5(표 5에 열거된 올리고뉴클레오티드 참고)를 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0365] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 17_1 내지 17_183(표 7에 열거된 올리고뉴클레오티드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0366] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 18_1 내지 18_31 또는 18_250 내지 18_361(표 7에 열거된 올리고뉴클레오티드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0367] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 18_32 내지 18_249 또는 18_362 내지 18_610(표 7에 열거된 올리고뉴클레오티드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0368] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 19_1 내지 19_22(표 7에 열거된 올리고뉴클레오티드 참고)를 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0369] 본 발명의 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 18_1, 18_5, 18_10, 18_15, 18_18, 18_19, 18_24, 18_27, 18_30, 18_346, 18_347, 18_357, 17_10, 17_137 또는 17_139를 갖는 화합물을 갖는 올리고뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0370] 본 발명의 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 18_1, 18_15, 18_30, 17_10, 17_137 또는 17_139를 갖는 화합물을 갖는 올리고뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0371] 본 발명의 추가 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기, 예컨대 입체정의된 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 포함할 수 있다.

[0372] 입체정의된 올리고뉴클레오티드 변이체를 생성하는 핵심 이점은 서열 모티프 전반에 걸친 다양성을 증가시키고, 입체정의된 올리고뉴클레오티드의 서브-라이브러리를 비롯한 입체정의된 올리고뉴클레오티드(모 올리고뉴클레오티드와 비교하여 개선된 의학적 화학 특성을 가짐)를 선택하는 능력이다.

[0373] 일부 양태에서, 개선된 의학적 화학 특성(또는 개선된 특성)은 하나 이상의 향상된 역가, 향상된 특이적인 활성, 향상된 조직 흡수, 향상된 세포 흡수, 향상된 효능, 변경된 생물분포, 감소된 오프-타겟 효과, 향상된 미스매치 식별, 감소된 독성, 감소된 면역원성, 변경된 혈청 단백질 결합, 개선된 작용 기간, 및 안정성으로부터 선택된다. 하나 이상의 특성에서의 개선은 모 올리고뉴클레오티드, 예컨대 스테레오랜덤 모 올리고뉴클레오티드와 비교하여 평가된다.

[0374] 일부 양태에서, 개선된 특성은, 예컨대 표적 발현의 조절과 관련된 세포 기구와의 개선된 상호작용을 통해 표적 발현을 조절하는 올리고뉴클레오티드의 능력, 예를 들어, 향상된 RNase H 활성, 개선된 스플라이스 조절 활성 또는 개선된 마이크로RNA 억제일 수 있다.

[0375] 일부 양태에서, 개선된 특성은 RNase H 특이성, RNase H 대립형질 식별(즉, 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP) 및/또는 RNase H 활성 사이의 식별)이다. 일부 양태에서, 개선된 특성은 RNase H 특이성, RNase H 대립형질 식별 및/또는 RNase H 활성이 아니다. 일부 양태에서, 개선된 특성은 개선된 세포내 흡수이다. 일부 양태에서, 개선된 특성은 감소된 톡성, 예컨대 세포독성 또는 간독성이다.

[0376] 모 올리고뉴클레오티드 또는 다른 입체정의된 올리고뉴클레오티드와 비교하여 하나 이상의 개선된 특성을 나타내는 입체정의된 올리고뉴클레오티드는 개선된 포스포로티오에이트 변이체로 지칭된다.

[0377] 본 발명의 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 화합물 번호 18_223, 18_36, 18_196, 18_188, 18_243을 갖는 화합물을 갖는 올리고뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0378] 본 발명의 추가 양상에서, 본 발명의 핵산 분자, 예컨대 안티센스 올리고뉴클레오티드는 아시알로당단백질 수용체(ASGPr), 예컨대 2가 또는 3가 GalNAc 클러스터에 결합할 수 있는 접합체 모이어티로 공유 결합으로 부착함으로써 간으로 직접 표적화된다.

[0379] **접합체**

[0380] HBV 감염이 주로 간의 간세포에 영향을 주므로, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 접합체 모이어티에 접합시켜 간으로의 올리고뉴클레오티드의 전달을 비접합된 올리고뉴클레오티드에 비해 증가시키는 것이 유리하다. 한 양태에서, 간 표적화 모이어티는 아시알로당단백질 수용체(ASGPR)에 결합할 수 있는 콜레스테롤 또는 다른 지질 또는 접합체 모이어티를 포함하는 모이어티로부터 선택된다.

[0381] 일부 양태에서, 본 발명은 접합체 모이어티에 공유 결합으로 부착되는 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함하는 접합체를 제공한다.

[0382] 아시알로당단백질 수용체(ASGPR) 접합체 모이어티는 갈락토스의 친화도 이상의 친화도를 갖고 아시알로당단백질 수용체에 결합할 수 있는 하나 이상의 탄수화물 모이어티(ASPGR 표적화 모이어티)를 포함한다. 아시알로당단백질 수용체에 대한 수많은 갈락토스 유도체의 친화도는 연구되어 있거나(예를 들어, 문헌[Jobst, S.T. and Drickamer, K. JB.C. 1996, 271, 6686] 참고), 당해 분야에 전형적인 방법을 사용하여 즉시 측정된다.

[0383] 한 양태에서, 접합체 모이어티는 갈락토스, 갈락토사민, N-폼일-갈락토사민, N-아세틸갈락토사민, N-프로피오닐-갈락토사민, N-n-부타노일-갈락토사민 및 N-이소부타노일갈락토사민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티를 포함한다. 유리하게는, 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc)이다.

[0384] ASGPR 접합체 모이어티를 생성하기 위하여, ASPGR 표적화 모이어티(바람직하게는 GalNAc)는 접합체 스캐폴드에 부착될 수 있다. 일반적으로, ASPGR 표적화 모이어티는 스캐폴드의 동일한 단부에 존재할 수 있다. 한 양태에서, 접합체 모이어티는 각각의 GalNAc 모이어티를 분지 분자(안티센스 올리고뉴클레오티드에 접합될 수 있음)에 연결하는 스페이서에 연결된 2 내지 4개의 말단 GalNAc 모이어티로 이루어진다.

[0385] 추가 양태에서, 접합체 모이어티는 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티에 대하여 1가, 2가, 3가 또는 4가이다. 유리하게는, 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함한다.

[0386] 접합체 모이어티를 구성하는 ASPGR 표적화 스캐폴드는, 예를 들어 GalNAc 모이어티를 이의 C-1 탄소를 통해 스페이서에 연결함으로써 생성될 수 있다. 바람직한 스페이서는 가요성 친수성 스페이서이다(미국 특허공보 제US 5,885,968호; 문헌[Biessen et al. J. Med. Chern. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546]). 바람직한 가요성 친수성 스페이서는 PEG 스페이서이다. 바람직한 PEG 스페이서는 PEG3 스페이서이다. 분지점은 2 또는 3개의 GalNAc 모

이어티 또는 다른 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티의 부착을 허용하고 올리고뉴클레오티드로의 분지점의 부착을 추가로 허용하는 임의의 소분자일 수 있고, 이러한 구축물은 GalNAc 클러스터 또는 GalNAc 접합체 모이어티로 지칭된다. 예시적인 분지점 기는 다이-리신이다. 다이-리신 분자는 3개의 GalNAc 모이어티 또는 다른 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티가 부착될 수 있는 3개의 아민 기, 및 다이-리신이 올리고머에 부착될 수 있는 카복실 반응기를 함유한다. 문헌[Khorev, et al 2008 Bioorg. Med. Chem. Vol 16, pp. 5216]은 또한 적합한 3가 분지의 합성을 기술한다. 다른 시판 중인 분지는 1,3-비스-[5-(4,4'-다이메톡시트라이틸옥시)펜틸아미도]프로필-2-[(2-시아노에틸)-(N,N-다이이소프로필)] 포스포르아미다이트(글렌 리서치(Glen Research) 카탈로그 번호: 10-1920-xx); 트리스-2,2,2-[3-(4,4'-다이메톡시트라이틸옥시)프로필옥시메틸]에틸-[(2-시아노에틸)-(N,N-다이이소프로필)]-포스포르아미다이트(글렌 리서치 카탈로그 번호: 10-1922-xx); 및 트리스-2,2,2-[3-(4,4'-다이메톡시트라이틸옥시)프로필옥시메틸]메틸렌옥시프로필-[(2-시아노에틸)-(N,N-다이이소프로필)]-포스포르아미다이트; 및 1-[5-(4,4'-다이메톡시-트라이틸옥시)펜틸아미도]-3-[5-플루오레노메톡시-카보닐-옥시-펜틸아미도]-프로필-2-[(2-시아노에틸)-(N,N-다이이소프로필)]-포스포르아미다이트(글렌 리서치 카탈로그 번호: 10-1925-xx)를 포함한다.

[0387] 다른 GalNAc 접합체 모이어티는, 예를 들어, 국제 공개공보 제WO 2014/179620호 및 제WO 2016/055601호 및 국제 출원 제PCT/EP2017/059080호(본원에 참고로 혼입됨)에 기술된 것, 및 부착된 GalNAc 모이어티를 갖는 작은 펩티드, 예컨대 Tyr-Glu-Glu-(아미노헥실 GalNAc)3(YEE(ahGalNAc)3; 간세포 상의 아시알로당단백질 수용체에 결합하는 글리코트라이펩티드, 예컨대, 문헌[Duff, et al., Methods Enzymol, 2000, 313, 297] 참고); 리신-기반 갈락토스 클러스터(예컨대, L3G4; 문헌[Biessen, et al., Cardovasc. Med., 1999, 214]); 및 콜란-기반 갈락토스 클러스터(예컨대, 아시알로당단백질 수용체에 대한 탄수화물 인식 모티프)를 포함할 수 있다.

[0388] ASGPR 접합체 모이어티, 특히 3가 GalNAc 접합체 모이어티는, 당업계에 공지된 방법을 사용하여 올리고뉴클레오티드의 3'- 또는 5'-단부에 부착될 수 있다. 한 양태에서, ASGPR 접합체 모이어티는 올리고뉴클레오티드의 5'-단부에 연결된다.

[0389] 하나 이상의 연결기는 접합체 모이어티(예컨대, 분지 분자에서)와 올리고뉴클레오티드 사이에 삽입될 수 있다. 접합체 모이어티와 안티센스 올리고뉴클레오티드 사이에, 임의적으로 비-절단성 연결기, 예컨대 C6 연결기와 조합으로 생체절단성 연결기를 갖는 것이 유리하다. 연결기는 "정의" 섹션에서 "접합체 연결기" 하에 기술된 연결기로부터 선택될 수 있고, 특히 생체절단성 영역 D' 또는 D" 연결기가 유리하다.

[0390] 한 양태에서, 접합체 모이어티는 3가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc), 예컨대 도 1에 도시된 것, 특히 도 1D에 도시된 것이다.

[0391] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 "재료 및 방법" 섹션에서 표 9의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0392] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_12이다.

[0393] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_13이다.

[0394] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_14이다.

[0395] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_15이다.

[0396] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_16이다.

[0397] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_18이다.

[0398] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_20이다.

[0399] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_21이다.

[0400] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_22이다.

[0401] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_30이다.

[0402] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_35이다.

[0403] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_36이다.

[0404] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 21_2이다.

[0405] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 21_33이다.

[0406] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 21_34이다.

[0407] **제조 방법**

[0408] 추가 양상에서, 본 발명은 뉴클레오티드 단위를 반응시키고, 이에 의해 올리고뉴클레오티드에 포함된 공유 결합으로 연결된 연속적인 뉴클레오티드 단위를 형성하는 단계를 포함하는, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 방법은 포스포라미다이트 화학을 사용한다(예를 들어, 문헌[Caruthers et al, 1987, Methods in Enzymology vol. 154, pages 287-313]). 추가 양태에서, 상기 방법은 연속적인 뉴클레오티드 서열을 접합 모이어티(리간드)와 반응시켜 접합체 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 공유 결합으로 부착시키는 단계를 추가로 포함한다. 추가 양상에서, 상기 방법은 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 접합된 올리고뉴클레오티드와 약학적으로 허용되는 희석제, 용매, 담체, 염 및/또는 항원보강제를 혼합하는 단계를 포함하는, 본 발명의 조성물의 제조를 위해 제공된다.

[0409] **약학 조성물**

[0410] 추가 양상에서, 본 발명은 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드 및/또는 접합체 화합물, 및 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 항원보강제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 전형적인 약학 조성물은, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 접합체 화합물, 및 희석제, 담체 또는 부형제를 혼합함으로써, 제조된다.

[0411] 약학적으로 허용되는 희석제는 포스페이트-완충된 염수(PBS)를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 희석제는 멸균 포스페이트 완충된 염수이다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 약학적으로 허용되는 희석제에 50 내지 300 μM 용액의 농도로 사용된다.

[0412] 핵산 분자의 경우, 이러한 적합한 제형을 구성하는 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 접합체 화합물은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985]에서 발견된다. 약물 전달을 위한 방법은 간단한 검토를 위해, 예컨대 문헌[Langer, Science 249:1527-1533, 1990]을 참고한다. 국제 공개공보 제WO 2007/031091호는 약학적으로 허용되는 희석제, 담체 및 항원보강제의 더욱 적합하고 바람직한 예를 제공한다(본원에 참고로 혼입됨). 적합한 투여량, 제형, 투여 경로, 조성물, 투여 형태, 다른 치료제와의 조합, 전구약물 제형은 또한 국제 공개공보 제WO 2007/031091호에 제공된다.

[0413] 본 발명에 따른 화합물은 이의 약학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 통상적인 산-부가 염 또는 염기-부가 염을 지칭하고, 적합한 비독성 유기 또는 무기 산 또는 유기 또는 무기 염기로부터 형성된다. 산-부가 염은, 예를 들어 무기 산(예컨대, 염산, 브롬화 수소산, 요오드화 수소산, 황산, 설팜산, 인산 및 질산)으로부터 유도된 것, 및 유기 산(예컨대, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 메탄설폰산, 옥살산, 석신산, 시트르산, 말산, 락트산, 퓨마르산 등)으로부터 유도된 것을 포함한다. 염기-부가 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨 및 4차 암모늄 수산화물, 예컨대 테트라메틸 암모늄 수산화물로부터 유도된 것을 포함한다. 약학 화합물을 염으로 화학적으로 변형시키는 것은 화합물의 개선된 물리적 및 화학적 안정성, 흡습성, 유동성 및 가용성을 수득하기 위해 약제사에게 주지된 기술이다. 이는, 예를 들어 문헌[Bastin, Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435] 또는 문헌[Ansel, In: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed. (1995), pp. 196 and 1456-1457]에 기술되어 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염일 수 있다.

[0414] **적용례**

[0415] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는, 예를 들어 진단, 치료 및 예방을 위한 연구 시약으로서 이용될 수 있다.

[0416] 연구에서, 이러한 올리고뉴클레오티드는 세포(예컨대, 시험관내 세포 배양물) 및 실험 동물에서 PAPD5 및 PAPD7 단백질의 합성을 특이적으로 조절하는 데 사용될 수 있고, 이에 의해 표적의 기능적 분석 또는 치료 중재를 위한 표적으로서의 유용성의 사정을 용이하게 한다. 전형적으로, 표적 조절은 단백질을 생산하는 mRNA를 분해시키거나 억제하고, 이에 의해 단백질 형성을 방지함으로써, 또는 단백질을 생산하는 유전자 또는 mRNA의 조절자를 분해시키거나 억제함으로써 달성된다.

[0417] 연구 또는 진단에서 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 사용하는 경우, 표적 핵산은 cDNA, 또는 DNA 또는 RNA로부

터 유래하는 합성 핵산일 수 있다.

[0418] PAPD5 및 PAPD7을 발현하는 표적 세포에서 PAPD5 및 PAPD7 발현을 조절하는 생체내 또는 시험관내 방법이 또한 본 발명에 의해 포괄되고, 상기 방법은 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물을 효과량으로 상기 세포에 투여함을 포함한다.

[0419] 일부 양태에서, 표적 세포는 포유동물 세포, 특히 인간 세포이다. 표적 세포는 포유동물 조직의 시험관내 세포 배양물 또는 생체내 세포 형성 부분일 수 있다. 바람직한 양태에서, 표적 세포는 간에 존재한다. 표적 세포는 간세포일 수 있다.

[0420] 본 발명의 한 양상은 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0421] 본 발명의 양상에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물은 HBV의 증식을 억제할 수 있다. 특히, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 하기 변수 중 하나 이상에 영향을 줄 수 있다: i) 바이러스 RNA의 발현의 감소; ii) 바이러스 RNA(HBV RNA)로부터 유래하는 바이러스 DNA(HBV DNA)의 생산, iii) 새로운 바이러스 입자(HBV 입자)의 생산의 감소; iv) HBV 항원, 특히 HBsAg 및/또는 HBeAg의 생산의 감소.

[0422] 예를 들어, HBV의 증식을 억제하는 안티센스 올리고뉴클레오티드는 i) 바이러스 RNA(HBV RNA)의 발현을 대조군과 비교하여 40% 이상, 예컨대 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%만큼 감소시키거나; ii) 바이러스 DNA(HBV DNA)의 생산을 대조군과 비교하여 40% 이상, 예컨대 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%만큼 감소시키거나; iii) 새로운 바이러스 입자(HBV 입자)의 생산을 대조군과 비교하여 40% 이상, 예컨대 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%만큼 감소시키거나; iv) HBsAg 및/또는 HBeAg의 생산 및/또는 분비를 대조군과 비교하여 50% 이상, 예컨대 60%, 70%, 80%, 90% 이상 또는 심지어 상기 항원 중 하나 또는 둘 다의 고갈을 완료할 때까지 감소시킬 수 있다. 대조군은 비처리된 세포 또는 동물, 또는 적절한 대조군으로 처리된 세포 또는 동물일 수 있다.

[0423] HBV의 증식의 억제는 HBV 감염된 dHepaRG 세포 또는 ASGPR-dHepaRG 세포를 사용하여 시험관내 측정될 수 있거나, 마우스 PAPD5 및 PAPD7에 대해 상보적인 올리고뉴클레오티드의 경우, "재료 및 방법" 섹션에 기술된 AAV/HBV 마우스 모델을 사용하여 생체내 측정될 수 있다. HBsAg 및/또는 HBeAg의 분비의 억제는 ELISA에 의해, 예컨대, 제조사의 지시에 따라 CLIA ELISA 키트(오토바이오 다이아그노스틱)에 의해 측정될 수 있다. 세포내 HBV mRNA의 생산의 억제는, 예컨대, "재료 및 방법" 섹션에 기술된 바와 같이, 실시간 PCR에 의해 측정될 수 있다. 시험 화합물이 HBV의 생산을 억제하는지 여부를 평가하는 추가 방법은, 예컨대, 국제 공개공보 제WO 2015/173208호에 기술된 또는 "재료 및 방법" 섹션에 기술된 RT-qPCR; 노턴 블롯(Northern Blot); 동일 반응계 혼성화, 또는 면역-형광법에 의해 HBV DNA의 분비를 측정하는 것이다.

[0424] HBsAg 분비의 감소에 기인하여, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물은 HBV 감염의 발병을 억제하거나 이의 치료에 사용될 수 있다. 특히, HBeAg 분비의 억제에 기인하여, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물은 단지 HBsAg의 분비를 감소시키는 화합물과 비교하여 만성 HBV 감염의 발병을 더욱 효율적으로 억제하거나 이를 치료한다. 또한, 기대 모체에서 HBeAg의 감소는 또한 이의 자손의 만성 HBV 감염의 발병을 억제할 수 있다. 따라서, HBeAg 분비의 감소에 기인하여, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물은 만성 HBV 감염의 발병(예컨대, HBV 감염된 모체의 자손에서의 만성 HBV 감염의 발병)을 억제하고, HBV 감염된 인간의 감염성을 감소시킨다.

[0425] 따라서, 본 발명의 한 양상은 HBV 감염된 개체에서 HBsAg 및 HBeAg의 분비를 감소시키기 위한, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물이 숙주 게놈에 통합된 HBV DNA로부터 HBsAg 발현을 감소시킬 수 있는 경우가 유리하다.

[0426] 본 발명의 추가 양상은 만성 HBV 감염의 발병을 억제하거나 치료하기 위한, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0427] 본 발명의 추가 양상은 HBV 감염된 인간의 감염성을 감소시키기 위한, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 특정 양상에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물은 HBV 감염된 모체의 자손에서 만성 HBV 감염의 발병을 억제한다. 이러한 모체는 바람직하게는 HBeAg 양성이다.

[0428] 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물로 치료될 대상(또는 본 발명의 안티

센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물을 예방적으로 수용할 대상)은 바람직하게는 인간, 더욱 바람직하게는 HBsAg 양성 및/또는 HBeAg 양성인 인간 환자, 더욱 더 바람직하게는 HBsAg 양성 및 HBeAg 양성인 인간 환자이다. 상기 인간 환자는 예측된 모체, 예컨대 HBeAg 양성 및/또는 HBsAg 양성인 예측된 모체, 더욱 바람직하게는 HBeAg 양성 및 HBsAg 양성인 예측된 모체일 수 있다.

[0429] 따라서, 본 발명은 효과량의 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물을 투여함을 포함하는, HBV 감염의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0430] 본 발명은 또한 약제, 특히 HBV 감염 또는 만성 HBV 감염의 치료 또는 예방, 또는 HBV 감염된 인간의 감염성의 감소에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 핵산 분자, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 바람직한 양태에서, 상기 약제는 피하 투여를 위한 투여 형태로 제조된다.

[0431] 본 발명은 또한 상기 약제가 정맥내 투여를 위한 투여 형태인 약제의 제조를 위한, 본 발명의 핵산 분자, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0432] 본 발명의 핵산 분자, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 약학 조성물은 병용 요법으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 핵산 분자, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 약학 조성물은 다른 항-HBV 제제, 예컨대 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a 및 인터페론 알파콘-1(페길화되거나 페길화되지 않음), 리바피린, 라미부딘(3TC), 엔테카비르, 테노포비르, 텔비부딘(LdT), 아데포비르, 또는 최근에 생긴 다른 항-HBV 제제, 예컨대 HBV RNA 복제 억제제, HBsAg 분비 억제제, HBV 캡시드 억제제, 안티센스 올리고머(예를 들어, 국제 공개공보 제WO 2012/145697호 및 제WO 2014/179629호에 기술됨), siRNA(예를 들어, 국제 공개공보 제WO 2005/014806호, 제WO 2012/024170호, 제WO 2012/2055362호, 제WO 2013/003520호, 제WO 2013/159109호, 제WO 2017/027350호 및 제WO 2017/015175호에 기술됨), HBV 치료 백신, HBV 예방 백신, HBV 항체 요법(단클론성 또는 다클론성), 또는 HBV의 치료 및/또는 예방을 위한 TLR 2, 3, 7, 8 또는 9 작용제와 병용될 수 있다.

[0433] **투여**

[0434] 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물은 올바른 의료 행위에 일치하는 방식으로 제형화되고 투여되고 투약된다. 이러한 맥락에서, 고려 인자는 치료받을 특정 포유동물, 개별적 환자의 임상적 상태, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 환자의 나이 및 성별, 및 개업의에게 공지된 다른 인자를 포함한다. 본원에서, "효과량"("(치료적) 효과 투여량"으로도 공지됨)은, 의학 박사 또는 다른 임상의에 의해 모색된, 대상의 생물학적 또는 의료적 반응을 유도하는 화합물의 양을 의미한다. 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물의 "효과량"은 이러한 고려사항에 의해 좌우될 것이며, HBsAg 및/또는 HBeAg를 억제하는 데 필요한 최소량이다. 예를 들어, 이러한 양은 수용자의 세포 또는 완전체로서 포유동물에 독성인 양보다 적을 수 있다.

[0435] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드 접합체 또는 약학 조성물은 0.1 내지 15 mg/kg, 예컨대 0.2 내지 10 mg/kg, 예컨대 0.25 내지 5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 투여는 1주 1회, 2주 1회, 3주 1회 또는 심지어 1개월 1회일 수 있다.

[0436] 본 발명의 핵산 분자 또는 약학 조성물은 국소(예컨대, 피부, 흡입, 안구 또는 귀) 또는 장(예컨대, 경구 또는 위장관) 또는 비경구(예컨대, 정맥내, 피하, 근육내, 대뇌내, 뇌실내 또는 척추강내) 투여될 수 있다.

[0437] 바람직한 양태에서, 본 발명의 핵산 분자, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 접합체 화합물, 또는 본 발명의 약학 조성물은 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사 또는 주입을 비롯한 비경구 경로에 의해 투여된다. 한 양태에서, 활성 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 접합체는 정맥내 투여된다. GalNAc 접합된 화합물을 사용하여, ASGP 수용체의 포화를 지연시키기 위해 피하 투여하는 것이 유리할 수 있다.

[0438] **병용 요법**

[0439] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드 접합체 또는 약학 조성물은 다른 치료제와의 병용 치료에 사용하기 위한 것이다. 치료제는, 예를 들어 상기 질병 또는 질환을 위한 치료 표준일 수 있다.

[0440] 예를 들어, 본 발명의 올리고머 또는 올리고머 접합체는 안티센스(예컨대, 다른 LNA 올리고머), siRNA(예컨대, ARC520), 압타머, 모폴리노 또는 임의의 다른 항바이러스제, 뉴클레오티드 서열-의존적 작용 방식을 통해 작용하는 다른 작용제, 예컨대 올리고뉴클레오티드-기반 항바이러스제(예컨대, 서열 특이적인 올리고뉴클레오티드-

기반 항바이러스제)와 병용으로 사용될 수 있다.

[0441] 추가로, 예를 들어, 본 발명의 올리고머 또는 올리고머 접합체는 다른 작용제, 예컨대 면역 자극성 항바이러스제 화합물, 예컨대 인터페론(예컨대, 페길화된 인터페론 알파), TLR7 작용제(예컨대, GS-9620) 또는 치료 백신과 병용으로 사용될 수 있다.

[0442] 추가로, 예를 들어, 본 발명의 올리고머 또는 올리고머 접합체는 항바이러스제 활성을 갖는 다른 작용제, 예컨대 소분자와 병용으로 사용될 수 있다. 이러한다른 작용제는, 예를 들어, 뉴클레오시드/뉴클레오티드 억제제(예컨대, 엔테카비르 또는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트), 이입(encapsidation) 억제제, 도입 억제제(예컨대, 미르클루덱스(Myrcludex) B)일 수 있다.

[0443] 특정 양태에서, 추가적인 치료제는 HBV 제제, 간염 C 바이러스(HCV) 제제, 화학요법제, 항생제, 진통제, 비-스테로이드성 항-염증(NSAID) 제제, 항진균제, 구충제, 구토방지제, 지사제 또는 면역억제제일 수 있다.

[0444] 특정 관련 양태에서, 추가적인 HBV 제제는 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a 및 인터페론 알파콘-1(페길화된 및 비페길화된), 리바비린; HBV RNA 복제 억제제; 제2 안티센스 올리고머; HBV 치료 백신; HBV 예방 백신; 라미부딘(3TC); 엔테카비르(ETV); 테노포비르 다이이소프록실 푸마레이트(TDF); 텔비부딘(LdT); 아데포비르; 또는 HBV 항체 요법(단클론성 또는 다클론성)일 수 있다.

[0445] 다른 특정 관련 양태에서, 추가적인 HCV 제제는 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a, 및 인터페론 알파콘-1(페길화된 및 비페길화된); 리바비린; 페가시스; HCV RNA 복제 억제제(예컨대, 비로파마(ViroPharma)의 VP50406 시리즈); HCV 안티센스 제제; HCV 치료 백신; HCV 프로테아제 억제제; HCV 헬리카제 억제제; 또는 HCV 단클론성 또는 다클론성 항체 요법일 수 있다.

[0446] **본 발명의 양태**

[0447] 본 발명의 하기 양태는 본원에 기술된 임의의 다른 양태와 조합될 수 있다.

[0448] 1. 12 내지 32개의 뉴클레오티드 길이의 핵산 분자로서, PAPD5 및 PAPD7 둘 다의 발현을 억제할 수 있는 12 내지 22개의 뉴클레오티드 길이의 연속적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자.

[0449] 2. 양태 1에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 서열번호 1 및 서열번호 2의 표적 핵산에 대해 93% 이상 상보적인, 핵산 분자.

[0450] 3. 양태 1 또는 2에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 서열번호 1 및 서열번호 2의 표적 핵산에 대해 적어도 100% 상보적인, 핵산 분자.

[0451] 4. 양태 1 또는 3에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 표적 핵산에 대해 상보적인, 핵산 분자.

[0452] 5. 양태 1 또는 3에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 5 및 서열번호 6의 표적 핵산에 대해 상보적인, 핵산 분자.

[0453] 6. 양태 1 내지 3 및 5 중 어느 한 양태에 있어서, 핵산 분자가 서열번호 1 상의 위치 759 내지 781 및 서열번호 2 상의 위치 1032 내지 1054에 상보적인, 핵산 분자.

[0454] 7. 양태 1 내지 4 중 어느 한 양태에 있어서, 핵산 분자가 서열번호 1 상의 위치 64669 내지 69429 및 서열번호 2 상의 위치 29514 내지 29530에 상보적인, 핵산 분자.

[0455] 8. 양태 1 내지 4 중 어느 한 양태에 있어서, 핵산 분자가 서열번호 1 상의 위치 69414 내지 69429 및 서열번호 2 상의 위치 30731 내지 30746에 상보적인, 핵산 분자.

[0456] 9. 양태 1 내지 8 중 어느 한 양태에 있어서, -15 kcal 미만의 ΔG° 에 의해 서열번호 1 및 서열번호 2의 표적 핵산을 혼성화시킬 수 있는 핵산 분자.

[0457] 10. 양태 2 내지 9 중 어느 한 양태에 있어서, 표적 핵산이 RNA인, 핵산 분자.

[0458] 11. 양태 10에 있어서, RNA가 프리-mRNA인, 핵산 분자.

[0459] 12. 양태 1 내지 11 중 어느 한 양태에 있어서, 핵산 분자가 안티센스 올리고뉴클레오티드, siRNA 및 shRNA로부터 선택되는, 핵산 분자.

[0460] 13. 양태 1 내지 11 중 어느 한 양태에 있어서, 핵산 분자가 단일 가닥의 안티센스 올리고뉴클레오티드인, 핵산 분자.

[0461] 14. 연속적인 뉴클레오티드 서열이 14개 이상의 연속적인 뉴클레오티드, 특히 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 연속적인 뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진, 양태 12 또는 13에 기재된 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0462] 15. 연속적인 뉴클레오티드 서열이 14 내지 20개의 뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진, 양태 12 또는 13에 기재된 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0463] 16. 양태 15에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 16 내지 18개의 뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0464] 17. 올리고뉴클레오티드가 14 내지 25개의 뉴클레오티드 길이를 포함하거나 이로 이루어진, 양태 1 내지 16 중 어느 한 양태에 기재된 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0465] 18. 양태 17에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 15 내지 22개의 뉴클레오티드 길이를 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0466] 19. 양태 17 또는 18에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 16 내지 20개의 뉴클레오티드 길이를 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0467] 20. 양태 12 내지 19 중 어느 한 양태에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 서열번호 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 및 19로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0468] 21. 양태 12 내지 20 중 어느 한 양태에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 서열번호 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 및 16으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0469] 22. 양태 12 내지 20 중 어느 한 양태에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 서열번호 17 및 서열번호 18로부터 선택되는 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0470] 23. 양태 12 내지 20 중 어느 한 양태에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 서열번호 19를 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0471] 24. 양태 12 내지 23 중 어느 한 양태에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 상보적인 표적 핵산과 비교하여 0 내지 3개의 미스매치를 갖는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0472] 25. 양태 24에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 표적 핵산과 비교하여 1개의 미스매치를 갖는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0473] 26. 양태 24에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 표적 핵산과 비교하여 2개의 미스매치를 갖는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0474] 27. 양태 24에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 표적 핵산 서열 둘 다에 완전히 상보적인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0475] 28. 양태 12 내지 27 중 어느 한 양태에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0476] 29. 양태 28에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드가 고 친화도 변형된 뉴클레오시드인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0477] 30. 양태 28 또는 29에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드가 2' 당 변형된 뉴클레오시드인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0478] 31. 양태 30에 있어서, 하나 이상의 2' 당 변형된 뉴클레오시드가 독립적으로 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA, 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-DNA, 2'-플루오로-ANA 및 LNA 뉴클레오시드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0479] 32. 양태 28 내지 31 중 어느 한 양태에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드가 LNA 뉴클레오시드인, 안

티센스 올리고뉴클레오티드.

[0480] 33. 양태 32에 있어서, 변형된 LNA 뉴클레오시드가 옥시-LNA, 아미노-LNA, 티오-LNA, cET 및 ENA로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0481] 34. 양태 32 또는 33에 있어서, 변형된 LNA 뉴클레오시드가 하기 2'-4' 가교 $-O-CH_2-$를 갖는 옥시-LNA인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0482] 35. 양태 34에 있어서, 옥시-LNA가 베타-D-옥시-LNA인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0483] 36. 양태 32 또는 33에 있어서, 변형된 LNA 뉴클레오시드가 하기 2'-4' 가교 $-O-CH(CH_3)-$을 갖는 cET인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0484] 37. 양태 36에 있어서, cET가 (S)cET, 즉, 6'(S)메틸-베타-D-옥시-LNA인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0485] 38. 양태 32 또는 33에 있어서, LNA가 하기 2'-4' 가교 $-O-CH_2-CH_2-$를 갖는 ENA인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0486] 39. 양태 12 내지 33 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드간 연결기를 포함하는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0487] 40. 양태 39에 있어서, 변형된 뉴클레오시드간 연결기가 뉴클레아제 내성인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0488] 41. 양태 39 또는 40에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열 내의 75% 이상의 뉴클레오시드간 연결기가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기 또는 보라노포스페이트 뉴클레오시드간 연결기인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0489] 42. 양태 39 또는 40에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열 내의 모든 뉴클레오시드간 연결기가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0490] 43. 양태 41 또는 42에 있어서, 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기가 입체정의된, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0491] 44. 양태 12 내지 43 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 RNase H를 동원할 수 있는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0492] 45. 양태 44에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열이 갭머인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0493] 46. 양태 45에 있어서, 갭머가 구조식 5'-F-G-F'-3'를 갖고, 이때 F 및 F' 날개 영역이 독립적으로 양태 31 내지 38 중 어느 한 양태에 기재된 1 내지 7개의 2' 당 변형된 뉴클레오시드를 포함하거나 이로 이루어지고, G가 RNase H를 동원할 수 있는 5 내지 16개의 뉴클레오시드의 영역인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0494] 47. 양태 46에 있어서, 각각의 날개(F 및 F')가 상기 날개의 5' 말단 및 3' 말단에서 하나 이상의 2' 당 변형된 뉴클레오시드를 가짐을 특징으로 하고, G 영역이 상기 날개 영역(예컨대, G 영역의 5' 및 3' 말단)에 인정한 하나 이상의 DNA 뉴클레오시드를 갖는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0495] 48. 양태 46 또는 47에 있어서, 영역 F 및 F'의 모든 2' 당 변형된 뉴클레오시드가 동일한 LNA 뉴클레오시드인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0496] 49. 양태 46 내지 48 중 어느 한 양태에 있어서,

[0497] a) F 영역이 1 내지 6개의 뉴클레오티드 길이이고, 1 내지 5개의 동일한 LNA 뉴클레오시드 및 0 내지 3개의 DNA 뉴클레오시드로 이루어지고;

[0498] b) F' 영역이 2 내지 6개의 뉴클레오티드 길이이고, 2 내지 5개의 동일한 LNA 뉴클레오시드 및 0 내지 3개의 DNA 뉴클레오시드로 이루어지고;

[0499] c) G 영역이 RNase H를 동원할 수 있는 5 내지 11개의 뉴클레오티드이고;

[0500] d) 임의적으로 1 내지 3개의 포스포다이에스터-연결된 DNA 뉴클레오시드를 갖는 D' 영역이 상기 F 영역의 5' 단부에 위치되는,

[0501] 올리고뉴클레오티드.

[0502] 50. 양태 47에 있어서, 영역 F 및 F'가 동일한 LNA 뉴클레오시드로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0503] 51. 양태 46 내지 48 중 어느 한 양태에 있어서, 영역 F 및 F'의 모든 2' 당 변형된 뉴클레오시드가 옥시-LNA 뉴클레오시드인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0504] 52. 양태 46 또는 47에 있어서, 하나 이상의 영역 F 또는 F'가 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA, 2'-아미노-DNA 및 2'-플루오로-DNA로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 2' 치환된 변형된 뉴클레오시드를 추가로 포함하는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0505] 53. 양태 46 내지 52 중 어느 한 양태에 있어서, 영역 G의 RNase H 동원 뉴클레오시드가 DNA, 알파-L-LNA, C4' 알킬화된 DNA, ANA 및 2' F-ANA 및 UNA로부터 독립적으로 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0506] 54. 양태 53에 있어서, 영역 G의 뉴클레오시드가 DNA 및/또는 알파-L-LNA 뉴클레오시드인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0507] 55. 양태 46, 53 및 54 중 어느 한 양태에 있어서, 영역 G가 75% 이상의 DNA 뉴클레오시드로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0508] 56. 양태 55에 있어서, 영역 G의 모든 뉴클레오시드가 DNA 뉴클레오시드인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0509] 57. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 7_1 내지 7_83 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0510] 58. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 8_1 내지 8_81 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0511] 59. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 9_1 내지 9_12 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0512] 60. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 10_1 내지 10_18 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0513] 61. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 11_1 내지 11_26 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0514] 62. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 12_1 내지 12_15 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0515] 63. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 13_1 및 13_2 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0516] 64. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 14_1 내지 14_13 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0517] 65. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 15_1 내지 15_21 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0518] 66. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 16_1 내지 16_5 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0519] 67. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 17_1 내지 17_183 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0520] 68. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 18_1 내지 18_31 및 18_250 내지 18_361 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0521] 69. 양태 68에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 18_1, 18_5, 18_10, 18_15, 18_18, 18_19, 18_24, 18_27, 18_30, 18_346, 18_347, 18_357, 17_10, 17_137 및 17_139 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0522] 70. 양태 69에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 18_1, 18_15, 18_27, 18_30, 17_10,

17_137 및 17_139 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0523] 71. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 18_32 내지 18_249 및 18_362 내지 18_610 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0524] 72. 양태 71에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 18_223, 18_36, 18_196, 18_188 및 18_243 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0525] 73. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 화합물 번호 19_1 내지 19_22 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.

[0526] 74. 양태 1 내지 13 중 어느 한 양태에 따른 핵산 분자 또는 양태 14 내지 57 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오티드, 및 상기 안티센스 올리고뉴클레오티드에 공유 결합으로 부착되는 하나 이상의 접합체 모이어티를 포함하는 접합체 화합물.

[0527] 75. 양태 74에 있어서, 접합체 모이어티가 탄수화물, 세포 표면 수용체 리간드, 약물 물질, 호르몬, 친지성 물질, 중합체, 단백질, 펩티드, 독소, 비타민, 바이러스 단백질 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 접합체 화합물.

[0528] 76. 양태 74 또는 75에 있어서, 접합체 모이어티가 아시알로당단백질 수용체에 결합할 수 있는, 접합체 화합물.

[0529] 77. 양태 76에 있어서, 접합체 모이어티가 갈락토스, 갈락토사민, N-폼일-갈락토사민, N-아세틸갈락토사민, N-프로피오닐-갈락토사민, N-n-부타노일-갈락토사민 및 N-이소부타노일갈락토사민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티를 포함하는, 접합체 화합물.

[0530] 78. 양태 77에 있어서, 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc)인, 접합체 화합물.

[0531] 79. 양태 77 또는 78에 있어서, 접합체 모이어티가 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티에 대하여 1가, 2가, 3가 또는 4가인, 접합체 화합물.

[0532] 80. 양태 79에 있어서, 접합체 모이어티가 2 내지 4개의 말단 GalNAc 모이어티, 및 각각의 GalNAc 모이어티를, 안티센스 화합물에 접합될 수 있는 분지 분자에 연결하는 스페이서로 이루어진, 접합체 화합물.

[0533] 81. 양태 80에 있어서, 스페이서가 PEG 스페이서인, 접합체 화합물.

[0534] 82. 양태 76 내지 81 중 어느 한 양태에 있어서, 접합체 모이어티가 3가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티인, 접합체 화합물.

[0535] 83. 양태 76 내지 82 중 어느 한 양태에 있어서, 접합체 모이어티가 도 1의 3가 GalNAc 모이어티 중 하나로부터 선택되는, 접합체 화합물.

[0536] 84. 양태 83에 있어서, 접합체 모이어티가 도 10의 3가 GalNAc 모이어티인, 접합체 화합물.

[0537] 85. 양태 74 내지 84 중 어느 한 양태에 있어서, 핵산 분자 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드와 접합체 모이어티 사이에 위치되는 연결기를 포함하는 접합체 화합물.

[0538] 86. 양태 85에 있어서, 연결기가 생리학적으로 불안정한 연결기인, 접합체 화합물.

[0539] 87. 양태 86에 있어서, 생리학적으로 불안정한 연결기가 뉴클레아제 민감성 연결기인, 접합체 화합물.

[0540] 88. 양태 86 또는 87에 있어서, 생리학적으로 불안정한 연결기가 2 내지 5개의 연속적인 포스포다이에스터 연결기로 구성되는, 올리고뉴클레오티드 접합체.

[0541] 89. 양태 86 내지 88 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 구조식 D'-F-G-F' 또는 F-G-F'-D"를 갖고, 이때 F, F' 및 G가 양태 46 내지 56 중 어느 한 양태에 정의된 바와 같고, D' 또는 D"가 포스포다이에스터 뉴클레오시드간 연결기를 갖는 1, 2 또는 3개의 DNA 뉴클레오시드를 포함하는, 접합체 화합물.

[0542] 90. 양태 88 또는 89에 있어서, 2개 이상의 연속적인 포스포다이에스터 뉴클레오시드간 연결기가 CA 다이뉴클레오티드와 연관되는, 올리고뉴클레오티드 접합체.

[0543] 91. 양태 76 내지 90 중 어느 한 양태에 있어서, 비접합된 핵산 분자 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드와 비교되는, 간과 신장 사이의 개선된 세포 분포, 또는 접합체 화합물의 간으로의 개선된 세포 흡수를 나타내는 접합체 화합물.

[0544] 92. 양태 76 내지 91 중 어느 한 양태에 있어서, 접합체 화합물이 화합물 번호 20_12, 20_13, 20_14, 20_15, 20_16, 20_18, 20_20, 20_21, 20_22, 20_30, 20_35, 20_36, 21_2, 21_33 및 21_34로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체 화합물.

[0545] 93. 양태 1 내지 13 중 어느 한 양태에 따른 핵산 분자, 양태 14 내지 73 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오티드, 양태 74 내지 92 중 어느 한 양태에 따른 접합체 화합물 또는 이의 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 항원보강제를 포함하는 약학 조성물.

[0546] 94. 뉴클레오티드 단위를 반응시켜 안티센스 올리고뉴클레오티드에 포함되는 공유 결합으로 연결된 연속적인 뉴클레오티드 단위를 형성하는, 양태 14 내지 73 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오티드의 제조 방법.

[0547] 95. 양태 94에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열을, 양태 76 내지 84 중 어느 한 양태에 기술된 비-뉴클레오티드 접합 모이어티와 반응시키는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

[0548] 96. 안티센스 올리고뉴클레오티드를 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 항원보강제와 혼합하는 단계를 포함하는, 양태 93에 따른 조성물의 제조 방법.

[0549] 97. PAPD5 및 PAPD7을 발현하는 표적 세포에서 PAPD5 및 PAPD7 발현을 조절하는 생체내 또는 시험관내 방법으로서, 상기 방법이 양태 1 내지 13 중 어느 한 양태에 따른 핵산 분자, 양태 14 내지 73 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오티드, 양태 74 내지 92 중 어느 한 양태에 따른 접합체 화합물 또는 양태 93에 따른 약학 조성물을 효과량으로 상기 세포에 투여함을 포함하는, 방법.

[0550] 98. 양태 97에 있어서, PAPD5 및 PAPD7 발현이, 어떠한 처리도 없는 수준과 비교하여, 표적 세포에서 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70%% 이상, 80%% 이상, 90%% 이상, 또는 95%% 이상만큼 감소되는, 방법.

[0551] 99. 치료 또는 예방 효과량의 양태 1 내지 13 중 어느 한 양태에 따른 핵산 분자, 양태 14 내지 73 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오티드, 양태 74 내지 92 중 어느 한 양태에 따른 접합체 화합물 또는 양태 93에 따른 약학 조성물을 질병 또는 질병에 대한 민감성을 앓고 있는 대상에게 투여함을 포함하는, 상기 질병의 치료 또는 예방 방법.

[0552] 100. 대상에서 질병의 치료 또는 예방용 약제로서 사용하기 위한, 양태 1 내지 13 중 어느 한 양태에 따른 핵산 분자, 양태 14 내지 57 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오티드, 양태 74 내지 92 중 어느 한 양태에 따른 접합체 화합물 또는 양태 93에 따른 약학 조성물.

[0553] 101. 대상에서 질병의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한, 양태 1 내지 13 중 어느 한 양태에 따른 핵산 분자, 양태 14 내지 73 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 양태 74 내지 92 중 어느 한 양태에 따른 접합체 화합물의 용도.

[0554] 102. 양태 99 내지 101 중 어느 한 양태에 있어서, 질병이 HBV 감염 또는 만성 HBV 감염인, 방법, 핵산 분자 또는 용도.

[0555] 103. 양태 102에 있어서, HBsAg 및/또는 HBeAg 및/또는 세포내 HBV mRNA 및/또는 HBV DNA의 분비가 감소되는, 방법, 핵산 분자 또는 용도.

[0556] 104. 양태 102 또는 103에 있어서, HBsAg가, 어떠한 처리도 없는 수준과 비교하여, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상만큼 감소되는, 방법, 핵산 분자 또는 용도.

[0557] 105. 양태 99 내지 104 중 어느 한 양태에 있어서, 대상이 포유동물인, 방법, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 용도.

[0558] 106. 양태 105에 있어서, 포유동물이 인간인, 방법, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 용도.

[0559] **실시예**

[0560] 실시예는 본 발명을 설명한다.

[0561] **재료 및 방법**

[0562] ***올리고뉴클레오티드 모티프 서열 및 올리고뉴클레오티드 화합물***

[0563] [표 4]

[0564] 올리고뉴클레오티드 모티프 서열 표적화 인간 및 마우스 전사체의 목록(서열은 서열번호, 모티프 서열, 및 인간 PAPD5 전사체(서열번호 1) 및 인간 PAPD7 전사체(서열번호 2) 상에서 표적화하는 위치로 표시됨).

[0565]

서열번호	모티프 서열	개시번호 1	종결번호 1	개시번호 2	종결번호 2
7	AGATCTGCATCCACAG	759	774	1032	1047
8	CAGATCTGCATCCACAG	759	775	1032	1048
9	CCAGATCTGCATCCACAG	759	776	1032	1049
10	CCAGATCTGCATCCACA	760	776	1033	1049
11	CCCAGATCTGCATCCAC	761	777	1034	1050
12	CCCAGATCTGCATCCA	762	777	1035	1050
13	TCCCAGATCTGCATCCA	762	778	1035	1051
14	GTCTCCCAGATCTGCAT	765	781	1038	1054
15	TCTCCCAGATCTGCAT	765	780	1038	1053
16	GTCTCCCAGATCTGCA	766	781	1039	1054

[0566] 모티프 서열은 올리고뉴클레오티드에 존재하는 핵염기의 연속 서열을 나타낸다.

[0567] [표 5]

[0568] 올리고뉴클레오티드 디자인 및 특이적인 안티센스 올리고뉴클레오티드 화합물의 목록(화합물은 화합물 번호로 표시되고, 표 4의 모티프 서열을 기준으로 함).

[0569]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
7	1-1-1-7-3-1-2	AgAtctgcatCCAcAG	7_1	-23
7	1-9-3-1-2	AgatctgcatCCAcAG	7_2	-22
7	1-9-2-1-3	AgatctgcatCCaCAG	7_3	-23
7	1-1-2-6-2-2-2	AgATctgcatCCacAG	7_4	-23
7	1-1-1-7-2-2-2	AgAtctgcatCCacAG	7_5	-21
7	1-3-1-5-2-2-2	AgatCtgcatCCacAG	7_6	-22
7	1-9-2-2-2	AgatctgcatCCacAG	7_7	-21
7	2-8-1-1-4	AGatctgcatCcACAG	7_8	-23
7	1-1-1-7-1-1-4	AgAtctgcatCcACAG	7_9	-22
7	1-3-1-5-1-1-4	AgatCtgcatCcACAG	7_10	-22
7	1-9-1-1-4	AgatctgcatCcACAG	7_11	-21
7	3-7-1-1-1-1-2	AGAtctgcatCcAcAG	7_12	-22
7	2-2-1-5-1-1-1-1-2	AGatCtgcatCcAcAG	7_13	-21
7	2-8-1-1-1-1-2	AGatctgcatCcAcAG	7_14	-20
7	1-1-3-5-1-1-1-1-2	AgATCtgcatCcAcAG	7_15	-22
7	1-1-1-1-1-5-1-1-1-1-2	AgAtCtgcatCcAcAG	7_16	-20
7	1-1-1-7-1-1-1-1-2	AgAtctgcatCcAcAG	7_17	-19
7	1-2-2-5-1-1-1-1-2	AgaTCtgcatCcAcAG	7_18	-21
7	1-3-1-5-1-1-1-1-2	AgatCtgcatCcAcAG	7_19	-20
7	1-9-1-1-1-1-2	AgatctgcatCcAcAG	7_20	-19
7	1-1-2-6-1-2-3	AgATctgcatCcaCAG	7_21	-23
7	1-1-1-7-1-2-3	AgAtctgcatCcaCAG	7_22	-21
7	1-3-1-5-1-2-3	AgatCtgcatCcaCAG	7_23	-22
7	1-9-1-2-3	AgatctgcatCcaCAG	7_24	-21
7	3-7-1-3-2	AGAtctgcatCcacAG	7_25	-22
7	2-2-1-5-1-3-2	AGatCtgcatCcacAG	7_26	-21
7	2-8-1-3-2	AGatctgcatCcacAG	7_27	-20
7	1-1-3-5-1-3-2	AgATCtgcatCcacAG	7_28	-22
7	1-1-1-1-1-5-1-3-2	AgAtCtgcatCcacAG	7_29	-20
7	1-1-1-7-1-3-2	AgAtctgcatCcacAG	7_30	-19
7	1-2-2-5-1-3-2	AgaTCtgcatCcacAG	7_31	-21
7	1-3-1-5-1-3-2	AgatCtgcatCcacAG	7_32	-20
7	1-9-1-3-2	AgatctgcatCcacAG	7_33	-19
7	1-1-1-8-5	AgAtctgcatcCACAG	7_34	-23
7	1-10-5	AgatctgcatcCACAG	7_35	-23
7	2-2-1-6-2-1-2	AGatCtgcatcCAcAG	7_36	-22
7	2-9-2-1-2	AGatctgcatcCAcAG	7_37	-21
7	1-1-2-7-2-1-2	AgATctgcatcCAcAG	7_38	-22
7	1-1-1-1-1-6-2-1-2	AgAtCtgcatcCAcAG	7_39	-22
7	1-1-1-8-2-1-2	AgAtctgcatcCAcAG	7_40	-21
7	1-3-1-6-2-1-2	AgatCtgcatcCAcAG	7_41	-21
7	1-10-2-1-2	AgatctgcatcCAcAG	7_42	-20
7	1-1-1-8-1-1-3	AgAtctgcatcCaCAG	7_43	-21
7	1-3-1-6-1-1-3	AgatCtgcatcCaCAG	7_44	-22
7	1-10-1-1-3	AgatctgcatcCaCAG	7_45	-21

[0570]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
7	3-1-1-6-1-2-2	AGAtCtgcatcCacAG	7_46	-22
7	2-2-1-6-1-2-2	AGatCtgcatcCacAG	7_47	-21
7	1-1-3-6-1-2-2	AgATCtgcatcCacAG	7_48	-22
7	1-1-1-1-1-6-1-2-2	AgAtCtgcatcCacAG	7_49	-20
7	1-1-1-8-1-2-2	AgAtctgcatcCacAG	7_50	-19
7	1-2-2-6-1-2-2	AgaTCtgcatcCacAG	7_51	-21
7	1-3-1-6-1-2-2	AgatCtgcatcCacAG	7_52	-20
7	1-10-1-2-2	AgatctgcatcCacAG	7_53	-19
7	1-1-1-1-1-7-4	AgAtCtgcatccACAG	7_54	-22
7	1-1-1-9-4	AgAtctgcatccACAG	7_55	-21
7	1-2-2-7-4	AgaTCtgcatccACAG	7_56	-23
7	1-3-1-7-4	AgatCtgcatccACAG	7_57	-22
7	1-11-4	AgatctgcatccACAG	7_58	-21
7	3-1-1-7-1-1-2	AGAtCtgcatccAcAG	7_59	-22
7	3-9-1-1-2	AGAtctgcatccAcAG	7_60	-21
7	2-2-1-7-1-1-2	AGatCtgcatccAcAG	7_61	-20
7	1-1-3-7-1-1-2	AgATCtgcatccAcAG	7_62	-22
7	1-1-1-1-1-7-1-1-2	AgAtCtgcatccAcAG	7_63	-20
7	1-1-1-9-1-1-2	AgAtctgcatccAcAG	7_64	-19
7	1-2-2-7-1-1-2	AgaTCtgcatccAcAG	7_65	-20
7	1-3-1-7-1-1-2	AgatCtgcatccAcAG	7_66	-19
7	1-11-1-1-2	AgatctgcatccAcAG	7_67	-18
7	3-10-3	AGAtctgcatccaCAG	7_68	-23
7	1-1-1-1-1-8-3	AgAtCtgcatccaCAG	7_69	-22
7	1-1-1-10-3	AgAtctgcatccaCAG	7_70	-21
7	1-2-2-8-3	AgaTCtgcatccaCAG	7_71	-22
7	1-3-1-8-3	AgatCtgcatccaCAG	7_72	-21
7	1-12-3	AgatctgcatccaCAG	7_73	-20
7	3-1-1-9-2	AGAtCtgcatccacAG	7_74	-22
7	3-11-2	AGAtctgcatccacAG	7_75	-21
7	2-1-2-9-2	AGaTCtgcatccacAG	7_76	-21
7	2-2-1-9-2	AGatCtgcatccacAG	7_77	-20
7	1-1-3-9-2	AgATCtgcatccacAG	7_78	-21
7	1-1-1-1-1-9-2	AgAtCtgcatccacAG	7_79	-19
7	1-1-1-11-2	AgAtctgcatccacAG	7_80	-18
7	1-2-2-9-2	AgaTCtgcatccacAG	7_81	-20
7	1-3-1-9-2	AgatCtgcatccacAG	7_82	-19
7	1-13-2	AgatctgcatccacAG	7_83	-18
8	1-2-1-7-2-2-2	CagAtctgcatCCacAG	8_1	-23
8	1-3-1-6-2-2-2	CagaTctgcatCCacAG	8_2	-23
8	1-10-2-2-2	CagatctgcatCCacAG	8_3	-22
8	1-2-1-7-1-1-4	CagAtctgcatCcACAG	8_4	-23
8	1-10-1-1-4	CagatctgcatCcACAG	8_5	-23
8	2-1-1-7-1-1-1-1-2	CAgAtctgcatCcAcAG	8_6	-23
8	2-3-1-5-1-1-1-1-2	CAgatCtgcatCcAcAG	8_7	-23
8	2-9-1-1-1-1-2	CAgatctgcatCcAcAG	8_8	-22
8	1-1-2-7-1-1-1-1-2	CaGAtctgcatCcAcAG	8_9	-23
8	1-1-1-2-1-5-1-1-1-1-	CaGatCtgcatCcAcAG	8_10	-22

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
	2			
8	1-1-1-8-1-1-1-1-2	CaGatctgcatCcAcAG	8_11	-21
8	1-2-1-1-1-5-1-1-1-1-2	CagAtCtgcatCcAcAG	8_12	-22
8	1-2-1-7-1-1-1-1-2	CagAtctgcatCcAcAG	8_13	-21
8	1-3-2-5-1-1-1-1-2	CagaTCtgcatCcAcAG	8_14	-22
8	1-4-1-5-1-1-1-1-2	CagatCtgcatCcAcAG	8_15	-21
8	1-10-1-1-1-1-2	CagatctgcatCcAcAG	8_16	-20
8	1-2-1-7-1-2-3	CagAtctgcatCcaCAG	8_17	-23
8	1-10-1-2-3	CagatctgcatCcaCAG	8_18	-22
8	2-1-1-7-1-3-2	CAgAtctgcatCcacAG	8_19	-23
8	2-3-1-5-1-3-2	CAgatCtgcatCcacAG	8_20	-23
8	2-9-1-3-2	CAgatctgcatCcacAG	8_21	-22
8	1-1-2-7-1-3-2	CaGAtctgcatCcacAG	8_22	-23
8	1-1-1-2-1-5-1-3-2	CaGatCtgcatCcacAG	8_23	-22
8	1-1-1-8-1-3-2	CaGatctgcatCcacAG	8_24	-21
8	1-2-1-1-1-5-1-3-2	CagAtCtgcatCcacAG	8_25	-22
8	1-2-1-7-1-3-2	CagAtctgcatCcacAG	8_26	-21
8	1-3-2-5-1-3-2	CagaTCtgcatCcacAG	8_27	-22
8	1-4-1-5-1-3-2	CagatCtgcatCcacAG	8_28	-21
8	1-10-1-3-2	CagatctgcatCcacAG	8_29	-20
8	1-2-1-8-5	CagAtctgcatcCACAG	8_30	-24
8	1-2-1-1-1-6-2-1-2	CagAtCtgcatcCAcAG	8_31	-23
8	1-2-1-8-2-1-2	CagAtctgcatcCAcAG	8_32	-22
8	1-4-1-6-2-1-2	CagatCtgcatcCAcAG	8_33	-22
8	1-11-2-1-2	CagatctgcatcCAcAG	8_34	-21
8	1-2-1-8-1-1-3	CagAtctgcatcCaCAG	8_35	-22
8	1-4-1-6-1-1-3	CagatCtgcatcCaCAG	8_36	-23
8	1-11-1-1-3	CagatctgcatcCaCAG	8_37	-22
8	2-1-1-8-1-2-2	CAgAtctgcatcCacAG	8_38	-22
8	2-3-1-6-1-2-2	CAgatCtgcatcCacAG	8_39	-23
8	2-10-1-2-2	CAgatctgcatcCacAG	8_40	-22
8	1-1-2-1-1-6-1-2-2	CaGAtCtgcatcCacAG	8_41	-23
8	1-1-1-2-1-6-1-2-2	CaGatCtgcatcCacAG	8_42	-22
8	1-2-3-6-1-2-2	CagATCtgcatcCacAG	8_43	-23
8	1-2-1-1-1-6-1-2-2	CagAtCtgcatcCacAG	8_44	-21
8	1-2-1-8-1-2-2	CagAtctgcatcCacAG	8_45	-20
8	1-3-2-6-1-2-2	CagaTCtgcatcCacAG	8_46	-22
8	1-4-1-6-1-2-2	CagatCtgcatcCacAG	8_47	-21
8	1-11-1-2-2	CagatctgcatcCacAG	8_48	-20
8	2-1-1-9-4	CAgAtctgcatccACAG	8_49	-24
8	1-2-1-1-1-7-4	CagAtCtgcatccACAG	8_50	-23
8	1-4-1-7-4	CagatCtgcatccACAG	8_51	-23
8	1-12-4	CagatctgcatccACAG	8_52	-22
8	2-1-1-1-1-7-1-1-2	CAgAtCtgcatccAcAG	8_53	-23
8	2-1-1-9-1-1-2	CAgAtctgcatccAcAG	8_54	-22
8	2-3-1-7-1-1-2	CAgatCtgcatccAcAG	8_55	-22
8	2-11-1-1-2	CAgatctgcatccAcAG	8_56	-21

[0571]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
8	1-1-2-1-1-7-1-1-2	CaGAtCtgcatccAcAG	8_57	-23
8	1-1-1-2-1-7-1-1-2	CaGatCtgcatccAcAG	8_58	-21
8	1-2-3-7-1-1-2	CagATCtgcatccAcAG	8_59	-23
8	1-2-1-1-1-7-1-1-2	CagAtCtgcatccAcAG	8_60	-21
8	1-2-1-9-1-1-2	CagAtctgcatccAcAG	8_61	-20
8	1-3-2-7-1-1-2	CagaTCtgcatccAcAG	8_62	-22
8	1-4-1-7-1-1-2	CagatCtgcatccAcAG	8_63	-20
8	1-12-1-1-2	CagatctgcatccAcAG	8_64	-19
8	2-1-1-10-3	CAgAtctgcatccaCAG	8_65	-24
8	1-2-1-1-1-8-3	CagAtCtgcatccaCAG	8_66	-23
8	1-2-1-10-3	CagAtctgcatccaCAG	8_67	-22
8	1-4-1-8-3	CagatCtgcatccaCAG	8_68	-22
8	1-13-3	CagatctgcatccaCAG	8_69	-21
8	2-1-1-1-1-9-2	CAgAtCtgcatccacAG	8_70	-23
8	2-1-1-11-2	CAgAtctgcatccacAG	8_71	-22
8	2-2-2-9-2	CAgaTCtgcatccacAG	8_72	-23
8	2-3-1-9-2	CAgatCtgcatccacAG	8_73	-22
8	2-13-2	CAgatctgcatccacAG	8_74	-21
8	1-1-2-1-1-9-2	CaGAtCtgcatccacAG	8_75	-23
8	1-1-1-2-1-9-2	CaGatCtgcatccacAG	8_76	-21
8	1-2-1-1-1-9-2	CagAtCtgcatccacAG	8_77	-21
8	1-2-1-11-2	CagAtctgcatccacAG	8_78	-20
8	1-3-2-9-2	CagaTCtgcatccacAG	8_79	-21
8	1-4-1-9-2	CagatCtgcatccacAG	8_80	-20
8	1-14-2	CagatctgcatccacAG	8_81	-19
9	1-3-1-7-1-1-1-1-2	CcagAtctgcatCcAcAG	9_1	-24
9	1-1-1-1-1-7-1-3-2	CcAgAtctgcatCcacAG	9_2	-24
9	1-1-1-10-1-2-2	CcAgatctgcatcCacAG	9_3	-23
9	1-12-1-2-2	CcagatctgcatcCacAG	9_4	-23
9	1-1-1-1-1-9-1-1-2	CcAgAtctgcatccAcAG	9_5	-23
9	1-1-1-11-1-1-2	CcAgatctgcatccAcAG	9_6	-23
9	1-3-1-9-1-1-2	CcagAtctgcatccAcAG	9_7	-23
9	1-13-1-1-2	CcagatctgcatccAcAG	9_8	-22
9	1-3-1-10-3	CcagAtctgcatccaCAG	9_9	-25
9	2-2-1-11-2	CCagAtctgcatccacAG	9_10	-25
9	1-1-1-13-2	CcAgatctgcatccacAG	9_11	-23
9	1-2-2-11-2	CcaGAtctgcatccacAG	9_12	-25
10	1-3-1-6-1-3-2	CcagAtctgcaTccaCA	10_1	-23
10	1-3-1-7-1-1-3	CcagAtctgcatCcACA	10_2	-24
10	1-1-1-9-1-2-2	CcAgatctgcatCcaCA	10_3	-23
10	1-3-1-7-1-2-2	CcagAtctgcatCcaCA	10_4	-23
10	1-11-1-2-2	CcagatctgcatCcaCA	10_5	-23
10	1-3-1-8-4	CcagAtctgcatcCACA	10_6	-25
10	1-1-1-10-1-1-2	CcAgatctgcatcCaCA	10_7	-23
10	1-3-1-8-1-1-2	CcagAtctgcatcCaCA	10_8	-23
10	1-12-1-1-2	CcagatctgcatcCaCA	10_9	-22
10	1-1-1-1-1-9-3	CcAgAtctgcatccACA	10_10	-23
10	1-1-1-11-3	CcAgatctgcatccACA	10_11	-23

[0572]

[0573]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
10	1-3-1-9-3	CcagAtctgcatccACA	10_12	-23
10	1-13-3	CcagatctgcatccACA	10_13	-22
10	1-1-1-1-1-10-2	CcAgAtctgcatccaCA	10_14	-23
10	1-1-1-12-2	CcAgatctgcatccaCA	10_15	-22
10	1-2-2-10-2	CcaGAtctgcatccaCA	10_16	-24
10	1-3-1-10-2	CcagAtctgcatccaCA	10_17	-22
10	1-14-2	CcagatctgcatccaCA	10_18	-22
11	1-1-1-8-1-1-1-1-2	CcCagatctgcAtCcAC	11_1	-23
11	1-2-1-7-1-1-1-1-2	CccAgatctgcAtCcAC	11_2	-23
11	1-10-1-1-1-1-2	CccagatctgcAtCcAC	11_3	-23
11	1-1-1-8-1-2-3	CcCagatctgcAtcCAC	11_4	-25
11	1-2-1-7-1-2-3	CccAgatctgcAtcCAC	11_5	-25
11	1-10-1-2-3	CccagatctgcAtcCAC	11_6	-24
11	2-1-1-7-1-3-2	CCcAgatctgcAtccAC	11_7	-25
11	2-9-1-3-2	CCcagatctgcAtccAC	11_8	-24
11	1-1-2-7-1-3-2	CcCAgatctgcAtccAC	11_9	-25
11	1-1-1-1-1-6-1-3-2	CcCaGatctgcAtccAC	11_10	-23
11	1-1-1-8-1-3-2	CcCagatctgcAtccAC	11_11	-23
11	1-2-2-6-1-3-2	CccAGatctgcAtccAC	11_12	-24
11	1-2-1-1-1-5-1-3-2	CccAgAtctgcAtccAC	11_13	-23
11	1-2-1-7-1-3-2	CccAgatctgcAtccAC	11_14	-23
11	1-10-1-3-2	CccagatctgcAtccAC	11_15	-22
11	1-2-1-1-1-7-1-1-2	CccAgAtctgcatCcAC	11_16	-24
11	1-12-1-1-2	CccagatctgcatCcAC	11_17	-23
11	1-2-1-1-1-8-3	CccAgAtctgcatcCAC	11_18	-25
11	1-4-1-8-3	CccagAtctgcatcCAC	11_19	-24
11	2-3-1-9-2	CCcagAtctgcatccAC	11_20	-25
11	1-1-2-1-1-9-2	CcCAgAtctgcatccAC	11_21	-25
11	1-1-1-1-2-9-2	CcCaGAtctgcatccAC	11_22	-25
11	1-1-1-12-2	CcCagatctgcatccAC	11_23	-23
11	1-2-1-1-1-9-2	CccAgAtctgcatccAC	11_24	-23
11	1-2-1-11-2	CccAgatctgcatccAC	11_25	-23
11	1-14-2	CccagatctgcatccAC	11_26	-22
12	1-9-2-2-2	CccagatctgCAtcCA	12_1	-24
12	1-1-1-7-1-3-2	CcCagatctgCatcCA	12_2	-23
12	1-2-1-6-1-3-2	CccAgatctgCatcCA	12_3	-23
12	1-9-1-3-2	CccagatctgCatcCA	12_4	-23
12	1-2-1-7-1-1-3	CccAgatctgcAtCCA	12_5	-25
12	1-10-1-1-3	CccagatctgcAtCCA	12_6	-24
12	2-9-1-2-2	CCcagatctgcAtcCA	12_7	-24
12	1-1-1-8-1-2-2	CcCagatctgcAtcCA	12_8	-23
12	1-2-1-7-1-2-2	CccAgatctgcAtcCA	12_9	-23
12	1-3-1-6-1-2-2	CccaGatctgcAtcCA	12_10	-23
12	1-10-1-2-2	CccagatctgcAtcCA	12_11	-22
12	2-1-1-10-2	CCcAgatctgcatcCA	12_12	-25
12	1-1-1-11-2	CcCagatctgcatcCA	12_13	-22
12	1-2-1-10-2	CccAgatctgcatcCA	12_14	-22
12	1-13-2	CccagatctgcatcCA	12_15	-22

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
13	2-10-1-2-2	TCccagatctgcAtcCA	13_1	-24
13	2-2-1-10-2	TCccAgatctgcatcCA	13_2	-25
14	1-3-1-6-1-1-1-1-2	GtctCccagatCtGcAT	14_1	-24
14	1-4-1-5-1-3-2	GtctcCcagatCtgcAT	14_2	-23
14	1-10-1-3-2	GtctcccagatCtgcAT	14_3	-23
14	1-1-1-2-1-6-1-2-2	GtCtcCcagatcTgcAT	14_4	-24
14	1-4-1-6-1-2-2	GtctcCcagatcTgcAT	14_5	-23
14	1-1-1-1-1-8-1-1-2	GtCtCccagatctGcAT	14_6	-24
14	1-2-2-8-1-1-2	GtcTCccagatctGcAT	14_7	-24
14	1-4-1-7-1-1-2	GtctcCcagatctGcAT	14_8	-23
14	1-4-1-8-3	GtctcCcagatctgCAT	14_9	-25
14	1-1-1-2-1-9-2	GtCtcCcagatctgcAT	14_10	-23
14	1-1-1-12-2	GtCtcccagatctgcAT	14_11	-23
14	1-3-1-10-2	GtctCccagatctgcAT	14_12	-22
14	1-4-1-9-2	GtctcCcagatctgcAT	14_13	-22
15	2-8-1-1-1-1-2	TCtcccagatCtGcAT	15_1	-22
15	1-3-1-5-1-2-3	TctcCcagatCtgCAT	15_2	-23
15	2-1-1-6-1-3-2	TCtCccagatCtgcAT	15_3	-23
15	2-2-1-5-1-3-2	TCtcCcagatCtgcAT	15_4	-23
15	2-8-1-3-2	TCtcccagatCtgcAT	15_5	-22
15	1-3-1-5-1-3-2	TctcCcagatCtgcAT	15_6	-21
15	2-9-2-1-2	TCtcccagatcTGcAT	15_7	-23
15	2-1-1-7-1-2-2	TCtCccagatcTgcAT	15_8	-23
15	2-2-1-6-1-2-2	TCtcCcagatcTgcAT	15_9	-23
15	2-9-1-2-2	TCtcccagatcTgcAT	15_10	-22
15	4-8-1-1-2	TCTCccagatctGcAT	15_11	-24
15	3-9-1-1-2	TCTcccagatctGcAT	15_12	-23
15	2-2-1-7-1-1-2	TCtcCcagatctGcAT	15_13	-22
15	2-10-1-1-2	TCtcccagatctGcAT	15_14	-21
15	2-2-1-8-3	TCtcCcagatctgCAT	15_15	-24
15	1-3-1-8-3	TctcCcagatctgCAT	15_16	-22
15	3-11-2	TCTcccagatctgcAT	15_17	-22
15	2-1-1-10-2	TCtCccagatctgcAT	15_18	-22
15	2-2-1-9-2	TCtcCcagatctgcAT	15_19	-22
15	2-12-2	TCtcccagatctgcAT	15_20	-21
15	1-2-2-9-2	TctCCcagatctgcAT	15_21	-23
16	1-3-1-6-1-2-2	GtctCccagatCtgCA	16_1	-24
16	1-10-1-2-2	GtctcccagatCtgCA	16_2	-23
16	1-1-1-1-1-9-2	GtCtCccagatctgCA	16_3	-24
16	1-1-1-11-2	GtCtcccagatctgCA	16_4	-23
16	1-3-1-9-2	GtctCccagatctgCA	16_5	-23

[0574]

[0575] 디자인은 갭머 디자인(F-G-F')을 지칭한다. 전통적인 갭머 디자인에서, 예컨대, 플랭크(F 및 F')의 3-10-3 모든 뉴클레오티드는 동일한 2'-당 변형된 뉴클레오시드(예컨대, LNA, cET 또는 MOE), 및 갭(G)을 형성하는 중간의 DNA의 스트레치로 구성된다. 교호하는 플랭크 디자인을 갖는 갭머에서, 올리고뉴클레오티드의 플랭크는 2'-당 변형된 뉴클레오시드(M)의 수 및 이어서 DNA 뉴클레오시드(D)의 수를 나타내는 일련의 정수로서 주석된다. 예를 들어 2-2-1 모티프를 갖는 플랭크는 5' $[M]_2$-$[D]_2$-[M] 3'를 나타내고, 1-1-1-1-1 모티프는 5' [M]-[D]-[M]-[D]-[M] 3'를 나타낸다. 플랭크는 둘 다 5' 및 3' 말단에서 2' 당 변형된 뉴클레오시드를 갖는다. 다수의 DNA 뉴클레오시드(전형적으로, 5 내지 16개)로 구성되는 갭 영역(G)은 플랭크 사이에 위치한다.

[0576] 표에서 제목 "올리고뉴클레오티드 화합물"은 모티프 서열의 특정 디자인을 나타낸다. 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA C는 5-메틸 사이토신이고, 5-메틸 사이토신 DNA는 "e"로 제시되고, 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0577] [표 6]

[0578] 인간 및 사이노몰거스 원숭이를 표적화하는 올리고뉴클레오티드 모티프 서열의 목록(서열은 서열번호, 모티프 서열(핵염기 서열), 및 이들이 인간 PAPD5 전사체(서열번호 1) 및 인간 PAPD7 전사체(서열번호 2) 상에서 표적화하는 위치로 표시됨).

서열번호	모티프 서열	개시번호 1	종결번호 1	개시번호 2	종결번호 2
17	TCAACTTTCACTTCAGT	64669	64685	29514	29530
18	TCAACTTTCACTTCAG	64670	64685	29515	29530
19	TGTTTCAATACTAAAA	69414	69429	30731	30746

[0579]

[0580] 모티프 서열은 올리고뉴클레오티드에 존재하는 핵염기의 연속 서열을 나타낸다.

[0581] [표 7]

[0582] 올리고뉴클레오티드 디자인 및 특이적인 안티센스 올리고뉴클레오티드 화합물의 목록(화합물은 화합물 번호로 표시되고, 표 6의 모티프 서열을 기준으로 함).

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
17	2-12-3	TCaactttcacttcAGT	17_1	-19
17	2-2-1-6-1-2-3	TCaaCtttcacTtcAGT	17_2	-21
17	2-9-1-2-3	TCaactttcacTtcAGT	17_3	-20
17	1-3-1-6-1-2-3	TcaaCtttcacTtcAGT	17_4	-20
17	2-9-1-3-2	TCaactttcacTtcaGT	17_5	-19
17	2-2-1-7-2-1-2	TCaaCtttcactTCaGT	17_6	-21
17	1-1-1-9-1-1-3	TcAactttcactTcAGT	17_7	-19
17	1-1-2-8-1-2-2	TcAActttcactTcaGT	17_8	-18
17	5-8-1-1-2	TCAACtttcacttCaGT	17_9	-23
17	4-9-1-1-2	TCAActttcacttCaGT	17_10	-21
17	2-2-1-8-1-1-2	TCaaCtttcacttCaGT	17_11	-20
17	2-11-1-1-2	TCaactttcacttCaGT	17_12	-19
17	1-1-2-9-1-1-2	TcAActttcacttCaGT	17_13	-18
17	3-11-3	TCAactttcacttcAGT	17_14	-21
17	2-2-1-9-3	TCaaCtttcacttcAGT	17_15	-20
17	2-13-2	TCaactttcacttcaGT	17_16	-18
17	3-1-1-6-6	TCAaCtttcacTTCAGT	17_17	-26
17	2-1-2-6-6	TCaACtttcacTTCAGT	17_18	-25
17	2-2-1-6-6	TCaaCtttcacTTCAGT	17_19	-25
17	2-9-6	TCaactttcacTTCAGT	17_20	-24
17	1-1-3-6-6	TcAACtttcacTTCAGT	17_21	-24
17	1-1-2-1-1-5-6	TcAAcTttcacTTCAGT	17_22	-23
17	1-3-1-6-6	TcaaCtttcacTTCAGT	17_23	-23
17	5-6-3-1-2	TCAACtttcacTTCaGT	17_24	-25
17	4-7-3-1-2	TCAActttcacTTCaGT	17_25	-23
17	3-1-1-6-3-1-2	TCAaCtttcacTTCaGT	17_26	-24
17	3-2-1-5-3-1-2	TCAacTttcacTTCaGT	17_27	-23
17	3-8-3-1-2	TCAactttcacTTCaGT	17_28	-23
17	2-1-2-6-3-1-2	TCaACtttcacTTCaGT	17_29	-23
17	2-1-1-1-1-5-3-1-2	TCaAcTttcacTTCaGT	17_30	-22
17	2-1-1-7-3-1-2	TCaActttcacTTCaGT	17_31	-21
17	2-2-1-6-3-1-2	TCaaCtttcacTTCaGT	17_32	-22
17	2-3-1-5-3-1-2	TCaacTttcacTTCaGT	17_33	-22
17	2-9-3-1-2	TCaactttcacTTCaGT	17_34	-21
17	1-1-3-6-3-1-2	TcAACtttcacTTCaGT	17_35	-22
17	5-6-2-1-3	TCAACtttcacTTcAGT	17_36	-24
17	4-1-1-5-2-1-3	TCAAcTttcacTTcAGT	17_37	-23
17	2-1-1-1-1-5-2-1-3	TCaAcTttcacTTcAGT	17_38	-22
17	1-1-2-1-1-5-2-1-3	TcAAcTttcacTTcAGT	17_39	-21
17	1-2-1-1-1-5-2-1-3	TcaAcTttcacTTcAGT	17_40	-20
17	1-3-1-6-2-1-3	TcaaCtttcacTTcAGT	17_41	-21
17	1-4-1-5-2-1-3	TcaacTttcacTTcAGT	17_42	-20
17	1-1-3-6-2-2-2	TcAACtttcacTTcaGT	17_43	-21
17	1-1-1-1-1-6-2-2-2	TcAaCtttcacTTcaGT	17_44	-20
17	1-3-1-6-2-2-2	TcaaCtttcacTTcaGT	17_45	-19

[0583]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
17	5-6-1-1-4	TCAACtttcacTtCAGT	17_46	-26
17	3-1-1-6-1-1-4	TCAaCtttcacTtCAGT	17_47	-25
17	2-1-1-7-1-1-4	TCaActttcacTtCAGT	17_48	-22
17	2-2-1-6-1-1-4	TCaaCtttcacTtCAGT	17_49	-23
17	2-3-1-5-1-1-4	TCaacTttcacTtCAGT	17_50	-23
17	2-9-1-1-4	TCaactttcacTtCAGT	17_51	-22
17	1-3-1-6-1-1-4	TcaaCtttcacTtCAGT	17_52	-22
17	5-6-1-1-1-1-2	TCAACtttcacTtCaGT	17_53	-23
17	4-1-1-5-1-1-1-1-2	TCAAcTttcacTtCaGT	17_54	-22
17	4-7-1-1-1-1-2	TCAActttcacTtCaGT	17_55	-22
17	3-1-1-6-1-1-1-1-2	TCAaCtttcacTtCaGT	17_56	-22
17	3-8-1-1-1-1-2	TCAactttcacTtCaGT	17_57	-21
17	2-1-2-6-1-1-1-1-2	TCaACtttcacTtCaGT	17_58	-21
17	2-1-1-1-1-5-1-1-1-1-2	TCaAcTttcacTtCaGT	17_59	-20
17	2-1-1-7-1-1-1-1-2	TCaActttcacTtCaGT	17_60	-20
17	2-2-2-5-1-1-1-1-2	TCaaCTttcacTtCaGT	17_61	-22
17	2-2-1-6-1-1-1-1-2	TCaaCtttcacTtCaGT	17_62	-21
17	2-3-1-5-1-1-1-1-2	TCaacTttcacTtCaGT	17_63	-20
17	2-9-1-1-1-1-2	TCaactttcacTtCaGT	17_64	-20
17	5-6-1-2-3	TCAACtttcacTtcAGT	17_65	-23
17	4-1-1-5-1-2-3	TCAAcTttcacTtcAGT	17_66	-23
17	4-7-1-2-3	TCAActttcacTtcAGT	17_67	-22
17	3-1-1-6-1-2-3	TCAaCtttcacTtcAGT	17_68	-22
17	3-2-1-5-1-2-3	TCAacTttcacTtcAGT	17_69	-22
17	2-1-2-6-1-2-3	TCaACtttcacTtcAGT	17_70	-22
17	2-1-1-1-1-5-1-2-3	TCaAcTttcacTtcAGT	17_71	-21
17	1-1-2-1-1-5-1-2-3	TcAAcTttcacTtcAGT	17_72	-20
17	5-6-1-3-2	TCAACtttcacTtcaGT	17_73	-22
17	4-7-1-3-2	TCAActttcacTtcaGT	17_74	-21
17	3-1-2-5-1-3-2	TCAaCTttcacTtcaGT	17_75	-23
17	3-1-1-6-1-3-2	TCAaCtttcacTtcaGT	17_76	-21
17	3-2-1-5-1-3-2	TCAacTttcacTtcaGT	17_77	-21
17	2-1-2-6-1-3-2	TCaACtttcacTtcaGT	17_78	-21
17	2-1-1-1-1-5-1-3-2	TCaAcTttcacTtcaGT	17_79	-20
17	2-2-1-6-1-3-2	TCaaCtttcacTtcaGT	17_80	-20
17	2-3-1-5-1-3-2	TCaacTttcacTtcaGT	17_81	-19
17	1-1-3-6-1-3-2	TcAACtttcacTtcaGT	17_82	-20
17	1-1-1-1-1-6-1-3-2	TcAaCtttcacTtcaGT	17_83	-19
17	1-3-1-6-1-3-2	TcaaCtttcacTtcaGT	17_84	-19
17	5-7-5	TCAACtttcactTCAGT	17_85	-26
17	2-1-1-8-5	TCaActttcactTCAGT	17_86	-23
17	2-2-1-7-5	TCaaCtttcactTCAGT	17_87	-23
17	2-3-1-6-5	TCaacTttcactTCAGT	17_88	-23
17	2-10-5	TCaactttcactTCAGT	17_89	-23
17	1-1-2-8-5	TcAActttcactTCAGT	17_90	-22
17	1-1-1-1-1-7-5	TcAaCtttcactTCAGT	17_91	-22
17	1-3-1-7-5	TcaaCtttcactTCAGT	17_92	-22

[0584]

[0585]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
17	1-11-5	TcaactttcactTCAGT	17_93	-21
17	5-7-2-1-2	TCAACtttcactTCaGT	17_94	-24
17	4-1-1-6-2-1-2	TCAAcTttcactTCaGT	17_95	-23
17	4-8-2-1-2	TCAActttcactTCaGT	17_96	-22
17	3-1-1-7-2-1-2	TCAaCtttcactTCaGT	17_97	-22
17	3-2-1-6-2-1-2	TCAacTttcactTCaGT	17_98	-22
17	3-9-2-1-2	TCAactttcactTCaGT	17_99	-22
17	2-1-1-8-2-1-2	TCaActttcactTCaGT	17_100	-20
17	2-10-2-1-2	TCaactttcactTCaGT	17_101	-20
17	1-1-3-7-2-1-2	TcAACtttcactTCaGT	17_102	-21
17	1-1-2-8-2-1-2	TcAActttcactTCaGT	17_103	-19
17	1-1-1-1-1-7-2-1-2	TcAaCtttcactTCaGT	17_104	-20
17	1-1-1-2-1-6-2-1-2	TcAacTttcactTCaGT	17_105	-19
17	1-1-1-9-2-1-2	TcAactttcactTCaGT	17_106	-19
17	1-3-1-7-2-1-2	TcaaCtttcactTCaGT	17_107	-20
17	1-11-2-1-2	TcaactttcactTCaGT	17_108	-19
17	4-8-1-1-3	TCAActttcactTcAGT	17_109	-22
17	3-1-1-7-1-1-3	TCAaCtttcactTcAGT	17_110	-22
17	2-10-1-1-3	TCaactttcactTcAGT	17_111	-20
17	1-1-3-7-1-1-3	TcAACtttcactTcAGT	17_112	-21
17	1-1-2-8-1-1-3	TcAActttcactTcAGT	17_113	-19
17	1-1-1-1-1-7-1-1-3	TcAaCtttcactTcAGT	17_114	-20
17	1-2-1-8-1-1-3	TcaActttcactTcAGT	17_115	-19
17	1-3-1-7-1-1-3	TcaaCtttcactTcAGT	17_116	-20
17	1-11-1-1-3	TcaactttcactTcAGT	17_117	-19
17	5-7-1-2-2	TCAACtttcactTcaGT	17_118	-22
17	4-8-1-2-2	TCAActttcactTcaGT	17_119	-21
17	3-1-1-7-1-2-2	TCAaCtttcactTcaGT	17_120	-21
17	3-9-1-2-2	TCAactttcactTcaGT	17_121	-20
17	2-2-1-7-1-2-2	TCaaCtttcactTcaGT	17_122	-20
17	2-10-1-2-2	TCaactttcactTcaGT	17_123	-19
17	1-1-1-1-1-7-1-2-2	TcAaCtttcactTcaGT	17_124	-19
17	1-1-1-9-1-2-2	TcAactttcactTcaGT	17_125	-18
17	1-2-1-8-1-2-2	TcaActttcactTcaGT	17_126	-18
17	1-11-1-2-2	TcaactttcactTcaGT	17_127	-17
17	5-8-4	TCAACtttcacttCAGT	17_128	-25
17	3-10-4	TCAactttcacttCAGT	17_129	-23
17	2-1-2-8-4	TCaACtttcacttCAGT	17_130	-23
17	2-1-1-1-1-7-4	TCaAcTttcacttCAGT	17_131	-22
17	2-1-1-9-4	TCaActttcacttCAGT	17_132	-22
17	2-2-1-8-4	TCaaCtttcacttCAGT	17_133	-23
17	2-3-1-7-4	TCaacTttcacttCAGT	17_134	-22
17	2-11-4	TCaactttcacttCAGT	17_135	-22
17	1-1-3-8-4	TcAACtttcacttCAGT	17_136	-22
17	1-1-2-9-4	TcAActttcacttCAGT	17_137	-21
17	1-1-1-1-1-8-4	TcAaCtttcacttCAGT	17_138	-21
17	1-1-1-10-4	TcAactttcacttCAGT	17_139	-20
17	4-1-1-7-1-1-2	TCAAcTttcacttCaGT	17_140	-22

[0586]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
17	3-1-2-7-1-1-2	TCAaCTttcacttCaGT	17_141	-23
17	3-1-1-8-1-1-2	TCAaCtttcacttCaGT	17_142	-22
17	3-2-1-7-1-1-2	TCAacTttcacttCaGT	17_143	-21
17	3-10-1-1-2	TCAactttcacttCaGT	17_144	-21
17	2-1-3-7-1-1-2	TCaACTttcacttCaGT	17_145	-22
17	2-1-2-8-1-1-2	TCaACtttcacttCaGT	17_146	-21
17	2-1-1-1-1-7-1-1-2	TCaAcTttcacttCaGT	17_147	-20
17	2-2-2-7-1-1-2	TCaaCTttcacttCaGT	17_148	-21
17	2-3-1-7-1-1-2	TCaacTttcacttCaGT	17_149	-20
17	1-1-3-8-1-1-2	TcAACtttcacttCaGT	17_150	-20
17	1-1-1-1-1-8-1-1-2	TcAaCtttcacttCaGT	17_151	-19
17	1-1-1-10-1-1-2	TcAactttcacttCaGT	17_152	-18
17	1-2-1-9-1-1-2	TcaActttcacttCaGT	17_153	-18
17	1-3-2-7-1-1-2	TcaaCTttcacttCaGT	17_154	-20
17	1-12-1-1-2	TcaactttcacttCaGT	17_155	-18
17	4-1-1-8-3	TCAAcTttcacttcAGT	17_156	-22
17	4-10-3	TCAActttcacttcAGT	17_157	-22
17	3-1-2-8-3	TCAaCTttcacttcAGT	17_158	-23
17	3-1-1-9-3	TCAaCtttcacttcAGT	17_159	-22
17	2-2-2-8-3	TCaaCTttcacttcAGT	17_160	-22
17	2-3-1-8-3	TCaacTttcacttcAGT	17_161	-20
17	1-1-1-1-1-9-3	TcAaCtttcacttcAGT	17_162	-19
17	1-1-1-11-3	TcAactttcacttcAGT	17_163	-18
17	1-2-1-10-3	TcaActttcacttcAGT	17_164	-19
17	1-13-3	TcaactttcacttcAGT	17_165	-18
17	6-9-2	TCAACTttcacttcaGT	17_166	-23
17	5-10-2	TCAACtttcacttcaGT	17_167	-22
17	4-1-1-9-2	TCAAcTttcacttcaGT	17_168	-21
17	4-11-2	TCAActttcacttcaGT	17_169	-20
17	3-1-2-9-2	TCAaCTttcacttcaGT	17_170	-22
17	3-1-1-10-2	TCAaCtttcacttcaGT	17_171	-21
17	3-12-2	TCAactttcacttcaGT	17_172	-20
17	2-1-3-9-2	TCaACTttcacttcaGT	17_173	-21
17	2-1-2-10-2	TCaACtttcacttcaGT	17_174	-20
17	2-1-1-11-2	TCaActttcacttcaGT	17_175	-19
17	2-2-1-10-2	TCaaCtttcacttcaGT	17_176	-19
17	2-3-1-9-2	TCaacTttcacttcaGT	17_177	-19
17	1-1-2-11-2	TcAActttcacttcaGT	17_178	-18
17	1-1-1-1-1-10-2	TcAaCtttcacttcaGT	17_179	-18
17	1-1-1-12-2	TcAactttcacttcaGT	17_180	-17
17	1-2-1-11-2	TcaActttcacttcaGT	17_181	-17
17	1-3-1-10-2	TcaaCtttcacttcaGT	17_182	-18
17	1-14-2	TcaactttcacttcaGT	17_183	-17
18	3-10-3	TCAactttcacttCAG	18_1	-19
18	2-2-1-6-5	TCaaCtttcacTTCAG	18_2	-21
18	1-1-3-6-2-1-2	TcAACtttcacTTcAG	18_3	-18
18	5-6-1-1-3	TCAACtttcacTtCAG	18_4	-22
18	4-7-1-1-3	TCAActttcacTtCAG	18_5	-20

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
18	2-9-1-1-3	TCaactttcacTtCAG	18_6	-18
18	1-3-1-6-1-1-3	TcaaCtttcacTtCAG	18_7	-18
18	2-1-1-7-1-2-2	TCaActttcacTtcAG	18_8	-17
18	5-7-4	TCAACtttcactTCAG	18_9	-22
18	4-8-4	TCAActttcactTCAG	18_10	-21
18	3-1-1-7-4	TCAaCtttcactTCAG	18_11	-21
18	3-9-4	TCAactttcactTCAG	18_12	-20
18	2-2-1-7-4	TCaaCtttcactTCAG	18_13	-20
18	2-10-4	TCaactttcactTCAG	18_14	-19
18	1-1-3-7-1-1-2	TcAACtttcactTcAG	18_15	-17
18	1-1-1-1-1-7-1-1-2	TcAaCtttcactTcAG	18_16	-16
18	1-3-1-7-1-1-2	TcaaCtttcactTcAG	18_17	-16
18	5-8-3	TCAACtttcacttCAG	18_18	-21
18	4-9-3	TCAActttcacttCAG	18_19	-20
18	3-1-1-8-3	TCAaCtttcacttCAG	18_20	-20
18	2-2-1-8-3	TCaaCtttcacttCAG	18_21	-19
18	2-11-3	TCaactttcacttCAG	18_22	-18
18	5-9-2	TCAACtttcacttcAG	18_23	-19
18	4-10-2	TCAActttcacttcAG	18_24	-18
18	3-1-1-9-2	TCAaCtttcacttcAG	18_25	-18
18	3-11-2	TCAactttcacttcAG	18_26	-17
18	2-1-2-9-2	TCaACtttcacttcAG	18_27	-17
18	2-2-1-9-2	TCaaCtttcacttcAG	18_28	-17
18	2-12-2	TCaactttcacttcAG	18_29	-16
18	1-1-3-9-2	TcAACtttcacttcAG	18_30	-16
18	1-3-1-9-2	TcaaCtttcacttcAG	18_31	-15
18	3-10-3	TCAactttcacttCAG	18_249	-19
18	5-5-6	TCAACtttcaCTTCAG	18_250	-25
18	4-6-6	TCAActttcaCTTCAG	18_251	-24
18	3-1-1-5-6	TCAaCtttcaCTTCAG	18_252	-24
18	2-1-2-5-6	TCaACtttcaCTTCAG	18_253	-23
18	2-2-1-5-6	TCaaCtttcaCTTCAG	18_254	-22
18	1-3-1-5-6	TcaaCtttcaCTTCAG	18_255	-21
18	1-9-6	TcaactttcaCTTCAG	18_256	-20
18	1-1-1-1-1-5-3-1-2	TcAaCtttcaCTTcAG	18_257	-19
18	1-3-1-5-3-1-2	TcaaCtttcaCTTcAG	18_258	-18
18	1-9-3-1-2	TcaactttcaCTTcAG	18_259	-17
18	3-1-1-5-2-1-3	TCAaCtttcaCTtCAG	18_260	-22
18	3-7-2-1-3	TCAactttcaCTtCAG	18_261	-21
18	2-2-1-5-2-1-3	TCaaCtttcaCTtCAG	18_262	-21
18	2-8-2-1-3	TCaactttcaCTtCAG	18_263	-20
18	1-1-3-5-2-1-3	TcAACtttcaCTtCAG	18_264	-21
18	1-3-1-5-2-1-3	TcaaCtttcaCTtCAG	18_265	-20
18	1-9-2-1-3	TcaactttcaCTtCAG	18_266	-19
18	5-5-2-2-2	TCAACtttcaCTtcAG	18_267	-21
18	4-6-2-2-2	TCAActttcaCTtcAG	18_268	-20
18	3-1-1-5-2-2-2	TCAaCtttcaCTtcAG	18_269	-20
18	3-7-2-2-2	TCAactttcaCTtcAG	18_270	-19

[0587]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
18	2-1-2-5-2-2-2	TCaACtttcaCTtcAG	18_271	-20
18	2-1-1-6-2-2-2	TCaActttcaCTtcAG	18_272	-18
18	1-1-1-1-1-5-2-2-2	TcAaCtttcaCTtcAG	18_273	-18
18	1-3-1-5-2-2-2	TcaaCtttcaCTtcAG	18_274	-18
18	5-5-1-1-4	TCAACtttcaCtTCAG	18_275	-23
18	4-6-1-1-4	TCAActttcaCtTCAG	18_276	-22
18	3-1-1-5-1-1-4	TCAaCtttcaCtTCAG	18_277	-22
18	3-7-1-1-4	TCAactttcaCtTCAG	18_278	-21
18	2-1-2-5-1-1-4	TCaACtttcaCtTCAG	18_279	-22
18	2-1-1-6-1-1-4	TCaActttcaCtTCAG	18_280	-20
18	2-2-1-5-1-1-4	TCaaCtttcaCtTCAG	18_281	-21
18	2-8-1-1-4	TCaactttcaCtTCAG	18_282	-20
18	2-2-1-5-1-1-1-1-2	TCaaCtttcaCtTcAG	18_283	-18
18	2-8-1-1-1-1-2	TCaactttcaCtTcAG	18_284	-17
18	1-1-3-5-1-1-1-1-2	TcAACtttcaCtTcAG	18_285	-18
18	1-1-2-6-1-1-1-1-2	TcAActttcaCtTcAG	18_286	-16
18	1-1-1-1-1-5-1-1-1-1-2	TcAaCtttcaCtTcAG	18_287	-17
18	1-1-1-7-1-1-1-1-2	TcAactttcaCtTcAG	18_288	-16
18	1-2-1-6-1-1-1-1-2	TcaActttcaCtTcAG	18_289	-16
18	1-3-1-5-1-1-1-1-2	TcaaCtttcaCtTcAG	18_290	-17
18	1-9-1-1-1-1-2	TcaactttcaCtTcAG	18_291	-16
18	5-5-1-2-3	TCAACtttcaCttCAG	18_292	-22
18	4-6-1-2-3	TCAActttcaCttCAG	18_293	-21
18	3-1-1-5-1-2-3	TCAaCtttcaCttCAG	18_294	-21
18	3-7-1-2-3	TCAactttcaCttCAG	18_295	-20
18	2-1-2-5-1-2-3	TCaACtttcaCttCAG	18_296	-21
18	2-1-1-6-1-2-3	TCaActttcaCttCAG	18_297	-19
18	2-2-1-5-1-2-3	TCaaCtttcaCttCAG	18_298	-20
18	2-8-1-2-3	TCaactttcaCttCAG	18_299	-19
18	1-1-3-5-1-2-3	TcAACtttcaCttCAG	18_300	-20
18	1-2-2-5-1-2-3	TcaACtttcaCttCAG	18_301	-19
18	1-2-1-6-1-2-3	TcaActttcaCttCAG	18_302	-18
18	5-5-1-3-2	TCAACtttcaCttcAG	18_303	-20
18	4-6-1-3-2	TCAActttcaCttcAG	18_304	-19
18	3-1-1-5-1-3-2	TCAaCtttcaCttcAG	18_305	-19
18	3-7-1-3-2	TCAactttcaCttcAG	18_306	-18
18	2-1-2-5-1-3-2	TCaACtttcaCttcAG	18_307	-18
18	2-1-1-6-1-3-2	TCaActttcaCttcAG	18_308	-17
18	2-2-1-5-1-3-2	TCaaCtttcaCttcAG	18_309	-18
18	2-8-1-3-2	TCaactttcaCttcAG	18_310	-17
18	1-1-3-5-1-3-2	TcAACtttcaCttcAG	18_311	-17
18	1-1-2-6-1-3-2	TcAActttcaCttcAG	18_312	-16
18	1-1-1-1-1-5-1-3-2	TcAaCtttcaCttcAG	18_313	-16
18	1-1-1-7-1-3-2	TcAactttcaCttcAG	18_314	-15
18	1-2-2-5-1-3-2	TcaACtttcaCttcAG	18_315	-17
18	1-3-1-5-1-3-2	TcaaCtttcaCttcAG	18_316	-16
18	1-9-1-3-2	TcaactttcaCttcAG	18_317	-15

[0588]

[0589]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
18	4-7-5	TCAActttcacTTCAG	18_318	-22
18	3-1-1-6-5	TCAaCtttcacTTCAG	18_319	-22
18	2-1-2-6-5	TCaACtttcacTTCAG	18_320	-22
18	1-1-3-6-5	TcAACtttcacTTCAG	18_321	-21
18	1-1-1-1-1-6-5	TcAaCtttcacTTCAG	18_322	-20
18	1-3-1-6-5	TcaaCtttcacTTCAG	18_323	-19
18	5-6-2-1-2	TCAACtttcacTTcAG	18_324	-21
18	3-1-1-6-2-1-2	TCAaCtttcacTTcAG	18_325	-20
18	2-2-1-6-2-1-2	TCaaCtttcacTTcAG	18_326	-18
18	1-1-2-7-2-1-2	TcAActttcacTTcAG	18_327	-16
18	1-1-1-1-1-6-2-1-2	TcAaCtttcacTTcAG	18_328	-17
18	1-1-1-8-2-1-2	TcAactttcacTTcAG	18_329	-16
18	1-3-1-6-2-1-2	TcaaCtttcacTTcAG	18_330	-17
18	1-10-2-1-2	TcaactttcacTTcAG	18_331	-16
18	3-1-1-6-1-1-3	TCAaCtttcacTtCAG	18_332	-21
18	2-1-1-7-1-1-3	TCaActttcacTtCAG	18_333	-19
18	2-2-1-6-1-1-3	TCaaCtttcacTtCAG	18_334	-19
18	1-1-2-7-1-1-3	TcAActttcacTtCAG	18_335	-18
18	1-10-1-1-3	TcaactttcacTtCAG	18_336	-17
18	5-6-1-2-2	TCAACtttcacTtcAG	18_337	-20
18	4-7-1-2-2	TCAActttcacTtcAG	18_338	-18
18	3-1-1-6-1-2-2	TCAaCtttcacTtcAG	18_339	-19
18	2-2-1-6-1-2-2	TCaaCtttcacTtcAG	18_340	-17
18	2-9-1-2-2	TCaactttcacTtcAG	18_341	-16
18	1-1-3-6-1-2-2	TcAACtttcacTtcAG	18_342	-17
18	1-1-1-1-1-6-1-2-2	TcAaCtttcacTtcAG	18_343	-16
18	1-3-1-6-1-2-2	TcaaCtttcacTtcAG	18_344	-16
18	2-1-2-7-4	TCaACtttcactTCAG	18_345	-21
18	2-1-1-8-4	TCaActttcactTCAG	18_346	-19
18	1-1-2-8-4	TcAActttcactTCAG	18_347	-18
18	1-2-1-8-4	TcaActttcactTCAG	18_348	-18
18	1-11-4	TcaactttcactTCAG	18_349	-17
18	4-8-1-1-2	TCAActttcactTcAG	18_350	-18
18	2-2-1-7-1-1-2	TCaaCtttcactTcAG	18_351	-17
18	2-10-1-1-2	TCaactttcactTcAG	18_352	-16
18	1-1-2-8-1-1-2	TcAActttcactTcAG	18_353	-15
18	1-2-2-7-1-1-2	TcaACtttcactTcAG	18_354	-17
18	1-2-1-8-1-1-2	TcaActttcactTcAG	18_355	-15
18	2-1-2-8-3	TCaACtttcacttCAG	18_356	-20
18	2-1-1-9-3	TCaActttcacttCAG	18_357	-18
18	1-2-2-8-3	TcaACtttcacttCAG	18_358	-18
18	1-2-1-9-3	TcaActttcacttCAG	18_359	-17
18	1-12-3	TcaactttcacttCAG	18_360	-16
18	1-1-1-1-1-9-2	TcAaCtttcacttcAG	18_361	-15
19	5-6-5	TGTTTcaatacTAAAA	19_1	-16
19	4-7-5	TGTTtcaatacTAAAA	19_2	-15
19	5-6-2-1-2	TGTTTcaatacTAaAA	19_3	-16
19	5-5-6	TGTTTcaataCTAAAA	19_4	-18

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
19	4-6-6	TGTTtcaataCTAAAA	19_5	-17
19	3-1-1-5-6	TGTtTcaataCTAAAA	19_6	-17
19	3-7-6	TGTttcaataCTAAAA	19_7	-16
19	2-1-2-5-6	TGtTTcaataCTAAAA	19_8	-16
19	2-2-1-5-6	TGttTcaataCTAAAA	19_9	-15
19	1-1-3-5-6	TgTTTcaataCTAAAA	19_10	-16
19	5-5-3-1-2	TGTTTcaataCTAaAA	19_11	-17
19	4-6-3-1-2	TGTTtcaataCTAaAA	19_12	-16
19	3-1-1-5-3-1-2	TGTtTcaataCTAaAA	19_13	-16
19	3-7-3-1-2	TGTttcaataCTAaAA	19_14	-16
19	2-1-2-5-3-1-2	TGtTTcaataCTAaAA	19_15	-15
19	1-1-3-5-3-1-2	TgTTTcaataCTAaAA	19_16	-15
19	5-5-2-1-3	TGTTTcaataCTaAAA	19_17	-17
19	4-6-2-1-3	TGTTtcaataCTaAAA	19_18	-16
19	3-1-1-5-2-1-3	TGTtTcaataCTaAAA	19_19	-15
19	5-5-2-2-2	TGTTTcaataCTaaAA	19_20	-16
19	4-6-2-2-2	TGTTtcaataCTaaAA	19_21	-15
19	5-5-1-1-4	TGTTTcaataCtAAAA	19_22	-15

[0590]

[0591] 디자인은 갭머 디자인(F-G-F')을 지칭한다. 전통적인 갭머 디자인에서, 예컨대, 플랭크(F 및 F')의 3-10-3 모든 뉴클레오티드는 동일한 2'-당 변형된 뉴클레오시드(예컨대, LNA, cET 또는 MOE), 및 갭(G)을 형성하는 중간의 DNA의 스트레치로 구성된다. 교호하는 플랭크 디자인을 갖는 갭머에서, 올리고뉴클레오티드의 플랭크는 2' 당 변형된 뉴클레오시드(M)의 수 및 이어서 DNA 뉴클레오시드(D)의 수를 나타내는 일련의 정수로서 주석된다. 예를 들어, 2-2-1 모티프를 갖는 플랭크는 5' $[M]_2$-$[D]_2$-[M] 3'를 나타내고, 1-1-1-1-1 모티프는 5' [M]-[D]-[M]-[D]-[M] 3'를 나타낸다. 플랭크 둘 다는 5' 및 3' 말단에서 2' 당 변형된 뉴클레오시드를 갖는다. 다수의 DNA 뉴클레오시드(전형적으로, 5 내지 16개)로 구성되는 갭 영역(G)은 플랭크 사이에 위치한다.

[0592] 표에서 제목 "올리고뉴클레오티드 화합물"은 모티프 서열의 특정 디자인을 나타낸다. 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA C는 5-메틸 사이토신이고, 5-메틸 사이토신 DNA는 "e"로 제시되고, 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0593] 표 8에서, 모 올리고뉴클레오티드 화합물은 이의 서열 모티프 및 디자인으로 표시된다. 상기 모 화합물의 뉴클레오시드간 연결기의 입체정의 모티프 상기 서열 및 디자인 아래에 표시되고, 완전한 스테레오랜덤 포스포로티오에이트 갭머를 나타낸다. 상기 모체의 입체정의된 변이체는 모 화합물 아래의 화합물 번호 및 입체정의된 모티프에 의해 열거된다. 표는 3개의 모 화합물 화합물 번호 18_1, 18_347 및 18_12를 함유한다.

[0594] [표 8]

[0595] 입체정의된 변이체의 목록.

서열번호	디자인	화합물 번호	모 화합물/ 입체정의
18	3-10-3	18_1	TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXXH
화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_32	RSSRXXXXXXXXXXH	18_365	SSSSSRSRRXXXXXXH
18_33	XRSSRXXXXXXXXXH	18_366	SSSSSSRRRXXXXXXH
18_34	XXRSSRXXXXXXXXH	18_367	SSSRSRRRRXXXXXXH
18_35	XXXRSSRXXXXXXXH	18_368	SSRSSRRRRXXXXXXH
18_36	XXXXRSSRXXXXXXH	18_369	SSRRSSRRRXXXXXXH
18_37	XXXXXRSSRXXXXXH	18_370	SSRRSRSRRXXXXXXH
18_38	XXXXXXRSSRXXXXXH	18_371	SSRRSSSRRXXXXXXH
18_39	XXXXXXXRSSRXXXXH	18_372	SSSRSRSRRXXXXXXH
18_40	XXXXXXXXRSSRXXXH	18_373	SSSSSRRRRXXXXXXH
18_41	XXXXXXXXXRSSRXXH	18_374	SSRSSSRRRXXXXXXH
18_42	XXXXXXXXXXRSSRXH	18_375	SSRSSRSRRXXXXXXH
18_43	XXXXXXXXXXXRSSRH	18_376	SSSRSSRRRXXXXXXH
18_44	XXXXXXXXXSSSSSRH	18_377	SSRRSRRRRXXXXXXH
18_45	XXXXXXXXXRRRRRRH	18_378	RSSRRSSSSRRRRSSH
18_46	XXXXXXXXXSSRRSRH	18_379	SRSRRSSSSRRRRSSH
18_47	XXXXXXXXXSSSRSRH	18_380	SSRRRSSSSRRRRSSH
18_48	XXXXXXXXXSSSRRSH	18_381	SSSSRSSSSRRRRSSH
18_49	XXXXXXXXXSRSSSSH	18_382	SSSRSSSSSRRRRSSH
18_50	XXXXXXXXXRSRSRSH	18_383	SSSRRRSSSRRRRSSH
18_51	XXXXXXXXXSSSSRSH	18_384	SSSRRSRSSRRRRSSH
18_52	XXXXXXXXXSSRRSSH	18_385	SSSRRSSRSRRRRSSH
18_53	XXXXXXXXXRRSSSSH	18_386	SSSRRSSSRRRRRSSH
18_54	XXXXXXXXXRSSRRRH	18_387	SSSRRSSSSSRRRSSH
18_55	XXXXXXXXXSRRRRSH	18_388	SSSRRSSSSSSRRSSH
18_56	XXXXXXXXXSSRSRRH	18_389	SSSRRSSSSRRSRSSH
18_57	XXXXXXXXXRRRSRRH	18_390	SSSRRSSSSRRRSSSH
18_58	XXXXXXXXXRRSRSRH	18_391	SSSRRSSSSRRRRRSH
18_59	XXXXXXXXXSSRRRSH	18_392	SSSRRSSSSRRRRSRH
18_60	XXXXXXXXXSRRSSSH	18_393	SRSSRSSSSRRRRSSH
18_61	XXXXXXXXXRRRRRSH	18_394	SSRSSRSSSRRRRSSH
18_62	XXXXXXXXXRRSSRRH	18_395	SSSRSSRSSRRRRSSH
18_63	XXXXXXXXXRSRRRRH	18_396	SSSRRRSSRRRRRSSH
18_64	XXXXXXXXXSRRRSSH	18_397	SSSRRSSRSSRRRSSH
18_65	XXXXXXXXXSRSRSRH	18_398	SSSRRSSSRSSRRSSH
18_66	XXXXXXXXXRSSSSRH	18_399	SSSRRSSSSRSSRSSH
18_67	XXXXXXXXXSSSSRRH	18_400	SSSRRSSSSRRSSRSH
18_68	XXXXXXXXXRRSSSRH	18_401	SSSRRSSSSRRRSSRH
18_69	XXXXXXXXXRSSRRSH	18_402	RSSRRSSSSRRRSSRH
18_70	XXXXXXXXXRSSSRRH	18_403	SRSSRSSSSRRSSRSH
18_71	XXXXXXXXXSRRRRRH	18_404	SSRSSRSSSRSSRSSH
18_72	XXXXXXXXXRRSRSSH	18_405	SSSRSSRSRSSRRSSH
18_73	XXXXXXXXXRSRSSRH	18_406	SSSRRSSRRSSRRSSH

[0596]

[0597]

화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_74	XXXXXXXXXRSRSRRH	18_407	RSSRRRSSRRRRSSRH
18_75	XXXXXXXXXSRRRSRH	18_408	SSSRSSSRRRRRXXXH
18_76	XXXXXXXXXRRSRRSH	18_409	SSSSSSSRRRRRXXXH
18_77	XXXXXXXXXSSSRRRH	18_410	SSSRSSSRRSRRXXXH
18_78	XXXXXXXXXRSRRSRH	18_411	SSSRSSSRRRSRXXXH
18_79	XXXXXXXXXSRRSRSH	18_412	SSSSSSSRRSSRXXXH
18_80	XXXXXXXXXRRSRRRH	18_413	SSSSSSSRRSRRXXXH
18_81	XXXXXXXXXSRRSSRH	18_414	SSSSSSSRRRSRXXXH
18_82	XXXXXXXXXSRSSSRH	18_415	SSSRSSSRRSSRXXXH
18_83	XXXXXXXXXRSRRRSH	18_416	SSRRSRRRRXXRXXXH
18_84	XXXXXXXXXSSSRSSH	18_417	SSSRSRRRRXXRXXXH
18_85	XXXXXXXXXSSRSSRH	18_418	SSRSSRRRRXXRXXXH
18_86	XXXXXXXXXRSSRSSH	18_419	SSRRSSRRRXXRXXXH
18_87	XXXXXXXXXSRSSRSH	18_420	SSRRSRSRRXXRXXXH
18_88	XXXXXXXXXSSSSSSH	18_421	SSSSSSSRRXXRXXXH
18_89	XXXXXXXXXRSRRSSH	18_422	SSRSSSSRRXXRXXXH
18_90	XXXXXXXXXRRRRSRH	18_423	SSSRSSSRRXXRXXXH
18_91	XXXXXXXXXSSRSRSH	18_424	SSSSSSRRRXXRXXXH
18_92	XXXXXXXXXRRRRSSH	18_425	SSSSSRSRRXXRXXXH
18_93	XXXXXXXXXRSRSSSH	18_426	SSRSSRSRRXXRXXXH
18_94	XXXXXXXXXRSSRSRH	18_427	SSSRSRSRRXXRXXXH
18_95	XXXXXXXXXRRRSRSH	18_428	SSSRSSRRRXXRXXXH
18_96	XXXXXXXXXRRSSRSH	18_429	SSRSSSRRRXXRXXXH
18_97	XXXXXXXXXSRSSRRH	18_430	SSRRSSSRRXXRXXXH
18_98	XXXXXXXXXSRRSRRH	18_431	SSSSSRRRRXXRXXXH
18_99	XXXXXXXXXSRSRSSH	18_432	SSSRRSSSSRSRRSSH
18_100	XXXXXXXXXSRSRRRH	18_433	XXXXRSSRXSSSRXXH
18_101	XXXXXXXXXSSRSSSH	18_434	XXXXRSSRXSSRRXXH
18_102	XXXXXXXXXRSSSSSH	18_435	XXXXRSSRXRSSRXXH
18_103	XXXXXXXXXRSSSRSH	18_436	XXXXRSSRXSRSSXXH
18_104	XXXXXXXXXRRRSSRH	18_437	XXXXRSSRXRRRRXXH
18_105	XXXXXXXXXRRRSSSH	18_438	XXXXRSSRXRRSRXXH
18_106	XXXXXXXXXSRSRRSH	18_439	XXXXRSSRXSRRRXXH
18_107	XXXXXXXXXSSRRRRH	18_440	XXXXRSSRXRRSSXXH
18_108	XXXXXXXXXXSSRSSH	18_441	XXXXRSSRXRSRRXXH
18_109	XXXXXXXXXXRRRSSH	18_442	XXXXRSSRXRSSSXXH
18_110	XXXXXXXXXXRRSSRH	18_443	XXXXRSSRXRRRSXXH
18_111	XXXXXXXXXXRSSSRH	18_444	XXXXRSSRXRSRSXXH
18_112	XXXXXXXXXXRRSRRH	18_445	XXXXRSSRXSRRSXXH
18_113	XXXXXXXXXXSSSSRH	18_446	XXXXRSSRXSSSSXXH
18_114	XXXXXXXXXXRRRRRH	18_447	XXXXRSSRXSRSRXXH
18_115	XXXXXXXXXXSRSSSH	18_448	XXXXRSSRXSSRSXXH
18_116	XXXXXXXXXXSSRSRH	18_449	SSSRRSSSRRSSRSSH
18_117	XXXXXXXXXXRSSRSH	18_450	RSSRRSSSRRRRRSSH
18_118	XXXXXXXXXXRSRRRH	18_451	SRSRRSSSRRRRRSSH
18_119	XXXXXXXXXXSRRRRH	18_452	SSRRRSSSRRRRRSSH
18_120	XXXXXXXXXXSRRRSH	18_453	SSSSRSSSRRRRRSSH
18_121	XXXXXXXXXXSSSRSH	18_454	SSSRSSSSRRRRRSSH

화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_122	XXXXXXXXXXRSRSSH	18_455	SSSRRSRSRRRRRSSH
18_123	XXXXXXXXXXSSSSSH	18_456	SSSRRSSRRRRRRSSH
18_124	XXXXXXXXXXSRRSSH	18_457	SSSRRSSSRSRRRSSH
18_125	XXXXXXXXXXRSRRSH	18_458	SSSRRSSSRRSRRSSH
18_126	XXXXXXXXXXSSRRSH	18_459	SSSRRSSSRRRSRSSH
18_127	XXXXXXXXXXRRRSRH	18_460	SSSRRSSSRRRRSSSH
18_128	XXXXXXXXXXSRSRRH	18_461	SSSRRSSSRRRRRRSH
18_129	XXXXXXXXXXRRSRSH	18_462	SSSRRSSSRRRRRSRH
18_130	XXXXXXXXXXRRSSSH	18_463	SSSRRSSSRRRSSSRH
18_131	XXXXXXXXXXRSSSSH	18_464	SSSRRSSSRRRSRRSH
18_132	XXXXXXXXXXRSSRRH	18_465	XXXXRSSRXRRSRRSH
18_133	XXXXXXXXXXSRRSRH	18_466	XXXXRSSRXXRSSSRH
18_134	XXXXXXXXXXSSRRRH	18_467	SSXXSXXRRXXRXXXH
18_135	XXXXXXXXXXSRSSRH	18_468	SSXXSXXRRXXXXXXH
18_136	XXXXXXXXXXRRRRSH	18_469	SSSXSSSRRXXRXXXH
18_137	XXXXXXXXXXRSRSRH	18_470	SXXXSXXXXXXXXXXH
18_138	XXXXXXXXXXSSSRRH	18_497	RRRSSRSSRSSRSRRH
18_139	XXXXXXXXXXSRSRSH	18_498	SSSRRSRRSRRSRSSH
18_140	SSRRRRSSSSSRSSRH	18_499	SRRSRSRSRRRSRRRH
18_141	SSSSSRRRRRRSRRSH	18_500	SRRRSSRRSSRSSSSH
18_142	SRSSRSSSRRRSRSRH	18_501	SRRRSSRSSRSRSSSH
18_143	SRRSSSSRRSRRRRRH	18_502	RRRSSRSRSSSRRRRH
18_144	SSRRSRSRSSSRSRRH	18_503	SRRRSSSRRRRSSSSH
18_145	SSSRRRRSRRRSSRRH	18_504	RRSSRSRSRSSRRSSH
18_146	RRSRSSRRSSSRRSSH	18_505	RRSRSRSRSSSRRSRH
18_147	RSSRRRSSSRSSSRSH	18_506	RSSSRRSSSRSRRSRH
18_148	SSSSRRRRSRSSSRRSH	18_507	SRRSRSSSSSSRRRSH
18_149	SSSRSSSSSSSRRRRH	18_508	RRSSRSRRSRSRRRRH
18_150	SSSSRSSSSSSSSSSH	18_509	RRRRSRRRRSSSSRSH
18_151	RRSRRRRRSSSSSSSH	18_510	SSRRSRSRRSSSRRRH
18_152	RRRRSRSSRRRRSSSH	18_511	SSRRRRSRSSSRRRRH
18_153	RRRRRSSRRRSRSSRH	18_512	RRRRRSSSRSRSSSSH
18_154	SSRRRRSRSRSSRRSH	18_513	SRSRSSRRRSSSSSSH
18_155	RSSSSSRSSRRSSSSH	18_514	RSRSRSRSSRSRRRRH
18_156	RRRSSSSSRSRSRRSH	18_515	SSRRSRSSSSSRSSRH
18_157	RSSSRSRSRRRSRRRH	18_516	RSRRSRSSSSRRSSSH
18_158	RRSRRSSSRRRRRRSH	18_517	RRSSRSRRRSRRRSRH
18_159	RRSSSSRSRSSSRSRH	18_518	SRSRSSSSSSSSSSSH
18_160	RSSRSRSRSRSRSRRH	18_519	RSSSSSRSRSSSRSSH
18_161	SRRRSSSSRSRSRSRH	18_520	SRSSSSRSRSSSSRSH
18_162	SRSSSRRSRRRRSSRH	18_521	RRSRRSRRRSRRRSSH
18_163	RSSRRRSRRSRSSRRH	18_522	SRRSRSRSRSRSRRRH
18_164	SSRRRSSRSSRRRRSH	18_523	SRRRRSSSSRRSSRSH
18_165	RSRSSRRSRRRSSSRH	18_524	RSSSRRRRRSSSRRRH
18_166	RRRRSRRRSSRSRRSH	18_525	RRSSRRRRSSSSRRSH
18_167	SRRRSSSRSRSSRRRH	18_526	SSSSRSRRSRSSSRSH
18_168	SRSSRSSSSSRSRSSH	18_527	RRRRSRRSSSSSRSSH
18_169	SSRRSRSSSSSRSSSH	18_528	SRRSRSRRRRSSRRSH

[0598]

[0599]

화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_170	SSRRRRRSRSRRSSSH	18_529	RSRSSRRRRRSSRSSH
18_171	SSSRRSSRSRRRRRSH	18_530	RRRSRSRSSRSRSSSH
18_172	RSSSSSSSRSRRRRRH	18_531	RRSSRSSSSSRSSSRH
18_173	SSRSRSSRSSRRSRRH	18_532	RRRSSSSSRSSSRSSH
18_174	SRSRSSSRRRSRRRSH	18_533	RRSSSSSRRSSRSRRH
18_175	RRRRRRRSSRRSSSRH	18_534	RSSRSRRSRSSSSRRH
18_176	SSRSRRRRRSRRSRSH	18_535	SSSSRSSSSRRSRRSH
18_177	RRSRRRRRRSSRRRSH	18_536	RRSSRRSSRSRRSSRH
18_178	SSSSRRRRRRRRRSRH	18_537	RRRSRRRRSSSRSSSH
18_179	SRRRSSRRRSSRRRSH	18_538	SSSRSSRRSRRRSSSH
18_180	SSSRRRRRSRRSSRRH	18_539	RSRRRRRRRSSSRRSH
18_181	RRSRRSSSSRRRSSRH	18_540	SSRSRSSSSRSRSRRH
18_182	SSRRSRSSRRRSSSSH	18_541	SSSRRSSSRSRRRRSH
18_183	SSRSRRRRSSRSSSRH	18_542	SSRRSSSSSRSRRSSH
18_184	RRRSRRSRSSRSRRRH	18_543	SSSRRRSRRRSSRSRH
18_185	RSRSSRSRSRRSRSRH	18_544	SRSSSSSRSSRSRRSH
18_186	SSSRRRRSSRRSRRRH	18_545	SRSSSSSSRRSSRRRH
18_187	RSSRRSRRRRSRRRSH	18_546	SRRSSSSRRRRRRSRH
18_188	SSSRRSSRSRSRSSSH	18_547	RSRSRRRSSSRSRRSH
18_189	RSRSSSSRSSRRRSSH	18_548	RRSRRSSSSSSSRSSH
18_190	SSSRSSSRSRRSRSSH	18_549	RSSRRRSSRRSSSSSH
18_191	RSSRSSSSRSSSSSRH	18_550	RSSRRSRSSRRSSRSH
18_192	RSSRRSSRSSSRRSRH	18_551	RRSSRSRRRRRRRRSH
18_193	RSSRRSRSRRSSSSRH	18_552	SRSSSRSRRRSSRSSH
18_194	RRSSSRRSRRRRSSSH	18_553	RSSRRRRRSRSRRRRH
18_195	RRRRRSSRSRRSSSRH	18_554	RSRSSSSRRSSSSSRH
18_196	SSSSRSRRRSSRRRSH	18_555	RRRRSSRRRSSRSSRH
18_197	RSRRRRRRRRSSRSRH	18_556	SSRSSRRSSSSRSRSH
18_198	RSRRSSSSRSSRSSRH	18_557	SRRRSSSSRRRSSRRH
18_199	SSRRSRSSRRRSSSRH	18_558	SRRSSSSRRSRRSRRH
18_200	RRRRSSSRRSRSRSSH	18_559	SSRRRSSRSSRSRRRH
18_201	RSRRRRRRSRRSSRSH	18_560	RSSRRRRSRSRRSRSH
18_202	SRRSRRRRRSRSSSSH	18_561	RSSRRRRSRRRRRRRH
18_203	SRRSRRSSSRSSSSSH	18_562	RRRRRRSRSRSRSSRH
18_204	SSSRRRRSRSRRRSSH	18_563	SSSRSSSSRRSSSRRH
18_205	SSRSRSRSSSRSRSRH	18_564	SRRSRSSSSSRSRRRH
18_206	SSSRRSRRSRRRSRSH	18_565	SSSSSRRSRSRSSRSH
18_207	SRSSRRRSSSSSRRRH	18_566	SSRSSRRSRRSSSRRH
18_208	RRSSRSSSSSSRSSRH	18_567	SSRSRSRRRSRSRRSH
18_209	SRSSRRSSRSRRSRRH	18_568	SRRSSRSRSRRRRSSH
18_210	RSRRSSRSRSSRRSSH	18_569	SRSRSRSRRSSSSRRH
18_211	RSSSRRSRSSSRSSSH	18_570	SRSSSRRRSRSSSSSH
18_212	SSSSSSSSRSRRRSSH	18_571	SRRSRSSSSSRSRSSH
18_213	RRSSSSSSSRSSSRRH	18_572	RSSRSRSRRSRSRRRH
18_214	SSSRRSSSSRRRRSSH	18_573	SSRSRRRRRRRSSSSH
18_215	SSSRRRRRRSSSSRRH	18_574	RRSSRRSSSSSSSSSH
18_216	RSRSRRRSSSRRRSRH	18_575	SRSSSRRRRRSSRSRH
18_217	SSSSRRSRRRSSRRRH	18_576	SSSSRSRRSSRRSRRH

화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_218	RSSRRSSRSRRRSSSH	18_577	RSSSRSSRSRRRSSRH
18_219	RRSSSSSRRRRSRRSH	18_578	RRSRSRSRRRRSRRSH
18_220	RXXXXXXXXXXXXXXH	18_579	SRSRSSRSSSSSRRSH
18_221	SXXXXXXXXXXXXXXH	18_580	RRRSRRSSSSSSSRRH
18_222	XRXXXXXXXXXXXXXH	18_581	RRRSRSRSRSSRRRSH
18_223	XSXXXXXXXXXXXXXH	18_582	SSRRSRSSRRRRSSRH
18_224	XXRXXXXXXXXXXXXH	18_583	RRSSSSSRRRRSSRSH
18_225	XXSXXXXXXXXXXXXH	18_584	SRSSRRSRSSSRRSSH
18_226	XXXRXXXXXXXXXXXH	18_585	RSSSSSSRRSSSSRRH
18_227	XXXSXXXXXXXXXXXH	18_586	SRRRSSSSRRRSSSSH
18_228	XXXXRXXXXXXXXXXH	18_587	RRSRRRSRSSSSRSSH
18_229	XXXXSXXXXXXXXXXH	18_588	SSSSRSSSRSRSSSSH
18_230	XXXXXRXXXXXXXXXH	18_589	RRSRRRRRSRSSRSRH
18_231	XXXXXSXXXXXXXXXH	18_590	RRSSSRSRRRSRSSSH
18_232	XXXXXXRXXXXXXXXH	18_591	RRSRSRSSSRSSSSSH
18_233	XXXXXXSXXXXXXXXH	18_592	RRSSRSSSSRSRRSRH
18_234	XXXXXXXRXXXXXXXH	18_593	RRRRSSRSRSRSRSRH
18_235	XXXXXXXSXXXXXXXH	18_594	SRRSSRSSRRSRSSSH
18_236	XXXXXXXXRXXXXXXH	18_595	SRRSRRSRRRSSRSRH
18_237	XXXXXXXXSXXXXXXH	18_596	SSSSSRRRSSRRSSSH
18_238	XXXXXXXXXRXXXXXH	18_597	RRSRRRSRSSRSRRRH
18_239	XXXXXXXXXSXXXXXH	18_598	RSRSSRRSSRRSSRSH
18_240	XXXXXXXXXXRXXXXH	18_599	SSSRRRRSSRSRSSSH
18_241	XXXXXXXXXXSXXXXH	18_600	RRRRRSSRSRRRSRSH
18_242	XXXXXXXXXXXRXXXH	18_601	SSSRRSSRSRRSSRRH
18_243	XXXXXXXXXXXSXXXH	18_602	RRRSRSRSSRRSRRSH
18_244	XXXXXXXXXXXXRXXH	18_603	SRSSSSSRRSSRSRSH
18_245	XXXXXXXXXXXXSXXH	18_604	SSSRSSRSSSSSSSRH
18_246	XXXXXXXXXXXXXRXH	18_605	SSRSRSSRSSSSRRRH
18_247	XXXXXXXXXXXXXSXH	18_606	SRSRRSRRSRSRRRRH
18_248	XXXXXXXXXXXXXXRH	18_607	SRSRRRRSRSSRSSSH
18_249	XXXXXXXXXXXXXXSH	18_608	SRSRRRRRSSSRRSRH
18_362	SSSSSSSRRXXXXXXH	18_609	RRRSSSSRSSRRSSRH
18_363	SSRSSSSRRXXXXXXH	18_610	RRRSSSSSRRSRSRRH
18_364	SSSRSSSRRXXXXXXH		

[0600]

서열번호	디자인	화합물 번호	모 올리고뉴클레오티드 화합물/ 입체정의
18	1-1-2-8-4	18_347	TcAActttcactTCAG XXXXXXXXXXXXXXXH

화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_471	SSSRRSSSRRRRRSSH	18_478	SSSRSSSRSRRSRSSH
18_472	XXXXRSSRXXXXXXXH	18_479	SRRSRSRSRRRSRRRH
18_473	XXXXXXXXXXRSSSRH	18_480	SRRRSSRRSSRSSSSH
18_474	XXXXXXXXXRRSRRSH	18_481	SRRRSSRSSRSRSSSH
18_475	SSSSRSRRRSSRRRSH	18_482	RRRSSRSRSSSRRRRH
18_476	RRSRSSRRSSSRRSSH	18_483	SRRRSSSRRRRSSSSH
18_477	RSRSSSSRSSRRRSSH		

[0601]

서열번호	디자인	화합물 번호	모 올리고뉴클레오티드 화합물/ 입체정의
18	3-9-4	18_12	TCAactttcactTCAG XXXXXXXXXXXXXXXH

화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_484	SSSRRSSSRRRRRSSH	18_491	SSSSRSRRRSSRRRSH
18_485	XXXXRSSRXXXXXXXH	18_492	SRRSRSRSRRRSRRRH
18_486	XXXXXXXXXXRSSSRH	18_493	SRRRSSRRSSRSSSSH
18_487	XXXXXXXXXRRSRRSH	18_494	SRRRSSRSSRSRSSSH
18_488	RRSRSSRRSSSRRSSH	18_495	RRRSSRSRSSSRRRRH
18_489	RSRSSSSRSSRRRSSH	18_496	SRRRSSSRRRRSSSSH
18_490	SSSRSSSRSRRSRSSH		

[0602]

[0603] 모 올리고뉴클레오티드 화합물에 관하여, 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA C는 5-메틸 사이토신이고, 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0604] 입체정의/입체정의된 모티프에 관하여, X는 스테레오랜덤 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 나타내고, 명세에 정의된 바와 같이, R은 하나의 입체 이성질체 형태를 나타내고, S는 다른 입체 이성질체 형태를 나타내고, H는 올리고뉴클레오티드의 3' 말단에서의 수소 원자를 나타낸다. 입체정의된 모티프의 첫 번째 문자(X, R 또는 S)는 올리고뉴클레오티드의 5' 단부로부터의 뉴클레오시드 1과 2 사이의 뉴클레오시드간 연결기에 상응한다.

[0605] [표 9]

[0606] 올리고뉴클레오티드 모티프 서열, 및 5' ca 생체절단성 연결기를 갖는 안티센스 화합물.

서열번호	모티프 서열	C6 알킬 ca 생체절단성 링커를 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacttCAG	20_1
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcactTCAG	20_2
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttCAG	20_3
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacTtCAG	20_4
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAACtttcacttCAG	20_5
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAACtttcacttcAG	20_6
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttcAG	20_7
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcactTCAG	20_8
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TcAACtttcactTcAG	20_9
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TcAACtttcacttcAG	20_10
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCaACtttcacttcAG	20_11
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCaActttcacttCAG	20_23
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcactTCAG	20_24
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAaCtttcacttCAG	20_25
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCaaCtttcacttCAG	20_26
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAaCtttcacttcAG	20_27
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCaActttcactTCAG	20_28
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcactTCAG	20_29
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcactTcAG	20_37
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6$_o$c$_o$a$_o$TcaACtttcacttCAG	20_38
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttCaGT	21_1
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TcAactttcactTcAGT	21_3
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcacttCaGT	21_4
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacttcAGT	21_5
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcacTtCAGT	21_6
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacTtCaGT	21_7
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TCaActttcactTCAGT	21_8
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcactTCAGT	21_9
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcactTCaGT	21_10
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcactTCaGT	21_11
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcactTCaGT	21_12
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcactTcAGT	21_13
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacttCAGT	21_14
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcacttCAGT	21_15
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcacttCAGT	21_16
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TcAactttcacttCAGT	21_17
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacttCaGT	21_18
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttcAGT	21_19

[0607]

서열번호	모티프 서열	C6 알킬 ca 생체절단성 링커를 갖는 올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_oTCaactttcactTCAGT$	21_37
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_oTCaActttcactTCaGT$	21_38
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_oTCAActttcactTcaGT$	21_39
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_oTCaActttcacttCAGT$	21_40

[0608]

[0609] C6은 6개의 탄소를 갖는 아미노 알킬 기를 나타내고, 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA C는 5-메틸 사이토신이고, 아래첨자 o는 포스포다이에스터 뉴클레오시드간 연결기를 나타내고, 달리 지시되지 않는 한, 다른 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0610] [표 10]

[0611] GalNAc 접합된 안티센스 올리고뉴클레오티드 화합물.

서열번호	화합물 번호	안티센스 올리고뉴클레오티드 접합체	네이키드 화합물의 상응하는 화합물 번호
20	20_12	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacttCAG	18_1
20	20_13	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcactTCAG	10_10
20	20_14	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttCAG	18_19
20	20_15	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacTtCAG	18_5
20	20_16	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAACtttcacttCAG	18_18
20	20_17	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAACtttcacttcAG	18_23
20	20_18	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttcAG	18_24
20	20_19	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcactTCAG	18_12
20	20_20	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAACtttcactTcAG	18_15
20	20_21	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAACtttcacttcAG	18_30
20	20_22	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaACtttcacttcAG	18_27
20	20_30	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaActttcacttCAG	18_357
20	20_31	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcactTCAG	18_14
20	20_32	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAaCtttcacttCAG	18_20
20	20_33	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaaCtttcacttCAG	18_21
20	20_34	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAaCtttcacttcAG	18_25
20	20_35	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaActttcactTCAG	18_346
20	20_36	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcactTCAG	18_347
20	20_39	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcactTcAG	18_350
20	20_40	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcaACtttcacttCAG	18_358
21	21_2	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttCaGT	17_10
21	21_20	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAactttcactTcAGT	17_7
21	21_21	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcacttCaGT	17_13
21	21_22	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacttcAGT	17_14
21	21_23	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcacTtCAGT	17_51
21	21_24	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacTtCaGT	17_57
21	21_25	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaActttcactTCAGT	17_86
21	21_26	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcactTCAGT	17_90
21	21_27	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcactTCaGT	17_96
21	21_28	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcactTCaGT	17_99
21	21_29	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcactTCaGT	17_103
21	21_30	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcactTcAGT	17_111
21	21_31	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacttCAGT	17_129
21	21_32	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcacttCAGT	17_135
21	21_33	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcacttCAGT	17_137
21	21_34	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAactttcacttCAGT	17_139
21	21_35	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacttCaGT	17_144
21	21_36	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttcAGT	17_157
21	21_41	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcactTCAGT	17_89

[0612]

서열번호	화합물 번호	안티센스 올리고뉴클레오티드 접합체	네이키드 화합물의 상응하는 화합물 번호
21	21_42	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaActtttcactTCaGT	17_100
21	21_43	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActtttcactTcaGT	17_119
21	21_44	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaActtttcacttCAGT	17_132

[0613]

[0614] GN2는 도 3에 제시된 3가 GalNAc 클러스터를 나타내고, C6은 6개의 탄소를 갖는 아미노 알킬 기를 나타내고, 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA C는 5-메틸 사이토신이고, 아래첨자 o는 포스포다이에스터 뉴클레오시드 연결기를 나타내고, 달리 지시되지 않는 한, 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다. 일부 분자를 나타내는 화학 도면은 도 4 내지 8에 제시된다.

[0615] ***AAV/HBV 마우스 모델***

[0616] AAV/HBV 마우스 모델에서, IHBV 게놈(AAV/HBV)을 갖는 재조합 아데노-연관된 바이러스(AAV)에 감염된 마우스는 30주 초과 동안 안정한 바이러스혈증 및 항원혈증을 유지한다(문헌[Dan Yang, et al. 2014 Cellular & Molecular Immunology 11, 71-78]).

[0617] 수컷 C57BL/6 마우스(4 내지 6주령)(특정 병원균 부재)를 SLAC(Shanghai Laboratory Animal Center of Chinese Academy of Sciences; 중국 과학원의 상하이 실험 동물 센터)로부터 구입하였고, 동물 관리 시설에서 개별적으로 환기되는 우리에서 사육하였다. 우시(WuXi) IACUC(Institutional Animal Care and Use Committee; 협회 동물 관리 및 사용 위원회, 우시 IACUC 프로토콜 번호 R20131126-마우스)에 의해 지시된 바와 같은 동물의 관리 및 사용을 위한 지침을 따랐다. 3일 동안 마우스가 새로운 환경에 익숙하게 하고, 실험 디자인에 따라 분류하였다.

[0618] 재조합 AAV-HBV를 PBS(주사 당 200 μL)에서 희석하였다. 이러한 재조합 바이러스는 1.3 카피의 HBV 게놈(유전자형 D, 혈청형 ayw)을 갖는다.

[0619] 0일에, 모든 마우스에 꼬리 정맥을 통해 200 μL AAV-HBV(1×10^{11} 벡터 게놈)를 주입하였다. 사전-투여 23일(AAV-HBV 주입 후 23일)에, HBV 마커의 혈청 수준 및 체중을 기준으로 동물을 군으로 분배하였다. 각각의 군을 옥수수 속대 깔집이 있는 폴리카보네이트 우리에 수용하였다(5 마리 이하/우리). 저, 중간 및 고 HBV 역가를 분산시켜 군 평균이 군 전반에 걸쳐 유사하도록 하였다. 동물 군을 비접합되거나 GalNAc 접합될 수 있는 올리고뉴클레오티드로 처리할 수 있다. 모든 혈청 수집(0.1 mL 혈액/마우스)을, 동물을 이소플루란 흡입에 의해 마취시킨 후, 레트로-오비탈(retro-orbital) 출혈에 의해 수행하였다.

[0620] ***HeLa 세포주***

[0621] HeLa 세포주를 인증된 세포 배양물의 유럽 컬렉션(European Collection of Authenticated Cell Cultures)(ECACC, #93021013)에서 구입하고, 37℃ 및 5% CO_2의 습한 인큐베이터에서 공급자에 의해 추천된 바와 같이 유지하였다. 검정을 위하여, 2,500 세포/웰을 96 멀티 웰 플레이트 중에서 10% 태아 소 혈청(FBS), 2 mM 글루타민 AQ, 1% NEAA, 25 μg/mL 겐타미신을 갖는 이글의 최소 필수 배지(Eagle's Minimum Essential Medium)(시그마(Sigma), M2279)에 시딩하였다.

[0622] ***분화된 HepaRG 세포 배양물(HBV 감염 없음)***

[0623] HepaRG 세포(바이오프레딕스 인터내셔날, 프랑스 렌 소재, Cat# HPR101)를 윌리암의 E 배지(William's E Medium)(시그마 W4128), 성장 배지 보충액(바이오프레딕스(Biopredics), Cat# ADD710) 및 1% (v/v) 글루타맥스(GlutaMAX)-I(깁코 #32551)으로 이루어진 완전 HepaRG 성장 배지에서 2주 동안 37℃에서 5% CO_2를 갖는 습한 대기 중에서 배양하였다.

[0624] 분화를 개시하기 위하여, 이들이 완전히 합류될 때까지, 세포를 완전 HepaRG 성장 배지에서 2주 동안 성장시켰다. 상기 배지의 절반을 윌리암의 E 배지(시그마 W4128), 성장 배지 보충액(바이오프레딕스, Cat# ADD720) 및 1% (v/v) 글루타맥스-I(깁코 #32551)로 이루어진 HepaRG 분화 배지로 교환하였고, DMSO의 최종 농도는 0.9% (v/v)였다. 3일 후, 배지를, 7일마다 분화 배지 재생되는 약 2주 동안 세포가 유지되는 완전한 분화 배지(DMSO 1.8% (v/v)의 최종 농도)로 완전히 대체하였다. 분화된 HepaRG 세포(dHepaRG)는, 담즙-유사 세포의 단일 층에 의해 둘러싸인 간세포-유사 세포 섬을 나타냈다. 화합물 처리 전에, dHepaRG 세포를 콜라겐 I 코팅된 96-웰 플레이트(코닝 바이오코트(Corning BioCoat) REF354407) 내에 100 μL의 완전 분화 배지 중 웰 당 80,000 세포로 시딩하였다. 세포는 올리고뉴클레오티드 처리 전에 평판배양한 후 약 1주 동안 96-웰 플레이트에서 이의 분화된 표현형을 회복하게 되었다. RNA를 처리 후 6일에 단리하였다.

[0625] ***HBV 감염된 dHepaRG 세포***

[0626] HepaRG 세포(바이오프레딕스 인터내셔널(프랑스 렌 소재), 카탈로그 번호 HPR101)를 37℃에서 5% CO_2를 함유하는 가습된 대기에서 윌리엄 E 배지(깁코), 성장 배지 보충물(바이오프레딕스, 카탈로그 번호 ADD711C), 1%(v/v) 글루타맥스-I(깁코 #32551) 및 1x 펜/스트렙(Pen/Strep)(깁코, #15140)으로 이루어진 완전 HepaRG 성장 배지에서 2주 동안 배양하였다.

[0627] 분화를 개시하기 위해, 0.9%(v/v) DMSO(시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), D2650)를 융합성 세포에 대한 성장

배지에 첨가하였다. 1주일 후에, 배지를 완전 분화 배지(1.8%(v/v) DMSO로 보충된 HepaRG 성장 배지)로 대체하였고, 여기서 세포를 7일마다 분화 배지 리뉴얼에 의해 약 4주 동안 유지하였다. 분화된 HepaRG 세포(dHepaRG)는 담관-유사 세포의 단일 층으로 둘러싸인 간세포-유사 세포 섬을 나타냈다.

[0628] HBV 감염 및 화합물 처리 전에, dHepaRG 세포를 100 μL의 완전 분화 배지에서 콜라겐 I 코팅된 96-웰 플레이트(깁코, 카탈로그 번호 A11428-03)에 60,000 세포/웰로 시딩하였다. 세포를, HBV 감염 전에 평판배양 후에 약 1주일 동안 96-웰 플레이트에서 이들의 분화된 표현형을 회수하도록 하였다.

[0629] dHepaRG 세포를, HBV 입자로 30의 MOI로 감염시켰다. HBV 입자를 HBV-생산 HepG2.2.15 세포로부터 생산하였다(문헌[Sells et al 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 1005-1009]). dHepaRG 배양 조건, 분화 및 HBV 감염은 이전에 기술되었다(문헌[Hantz, 2009, J. Gen. Virol., 2009, 90: 127-135]). 간략히, 4% PEG-8000 및 바이러스 스톡(20 내지 30 GE/세포)을 함유하는 완전 분화 배지[윌리암의 E 배지(깁코), 성장 배지 보충액(바이오프레딕스, Cat# ADD711C) 및 1% (v/v) 글루타맥스-I(깁코 #32551) 및 1x 펜/스트렙(깁코, #15140)으로 이루어지고 1.8% (v/v) DMSO가 보충된 HepaRG 성장 배지]를 첨가하였다(120 μL/웰). 감염 1일 후, 세포를 포스페이트-완충된 염수로 4회 세척하고, 배지(완전 분화 배지)를 실험 동안 4일 및 7일에 교체하였다.

[0630] ***HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG***

[0631] HepaRG 세포주(바이오프레딕스 인터내셔날, 프랑스 렌 소재, Cat# HPR101)로부터, 인간 ASGPR1 및 ASGPR2를 안정적으로 과발현하는 HepaRG 세포주를, 렌티바이러스성 방법을 사용하여 생성하였다. 증식하는 HepaRG 세포를 CMV 프로모터 및 퓨로마이신 내성 유전자의 제어 하에 인간 ASGPR1 및 2를 코딩하는, 시리온 바이오텍(Sirion biotech)에 의해 주문 생산된 렌티바이러스(CLV-CMV-ASGPR1-T2a_ASGPR2-IRES-Puro)와 함께 MOI 300에서 형질도입하였다. 형질도입된 세포를 1 μg/mL 퓨로마이신과 함께 11일 동안 선택하였고, 이어서 이식유전자의 안정한 발현을 보장하기 위해 동일한 농도의 항생제에서 유지하였다. ASGPR1/2 과발현을 RT-qPCR에 의해 mRNA 수준에서(ASGPR1: 8,560배 대 비-형질도입된, ASGPR2: 2,389 배 대 비-형질도입된) 및 유동 세포 분석에 의해 단백질 수준에서 모두 확인하였다. 분화된 세포는 ASGPR-dHepaRG 세포로 지칭된다.

[0632] ASGPR-HepaRG 세포는 1.8% DMSO를 사용하여 감염 전에 2주 이상 동안 분화되었다. HBV 감염을 전술된 dHepaRG 세포에 대해 수행하였다.

[0633] ***1차 마우스 간세포(PMH)***

[0634] 1차 마우스 간세포를 문헌[Berry and Friend, 1969, J. Cell Biol]; 문헌[Paterna et al., 1998, Toxicol.Appl. Pharmacol.]에 따라 2 단계 관류 프로토콜 후에 펜토바비탈로 마취한 C57BL/6J 마우스의 간으로부터 단리하였다. 제1 단계는 HBSS + 15 mM HEPES + 0.4 mM EGTA를 사용하는 5분 및 이어지는 HBSS + 20 mM $NaHCO_3$ + 0.04% BSA(시그마 #A7979) + 4 mM $CaCL_2$(시그마 #21115) + 0.2 mg/mL 콜라게나제 유형 2(워팅톤(Worthington) #4176)를 사용하는 12분이었다. 간세포를 얼음 상에서 5 mL의 차가운 윌리암의 E 배지(WME)(시그마 #W1878, 1x 펜/스트렙/글루타민, 10% (v/v) FBS(ATCC #30-2030)가 보충됨) 중에 포획하였다.

[0635] 조 세포 현탁액을 70 μm 및 이어서 40 μm 세포 스트레이너(strainer)(팔콘(Falcon) #352350 및 #352340)를 통해 여과하고, WME로 25 mL까지 충전하고, 실온에서 5분 동안 50x g로 원심분리하여 간세포를 펠렛화시켰다. 상청액을 제거하고, 간세포를 25 mL WME에 재현탁하였다. 25 mL 90% 퍼콜(Percoll) 용액(시그마 #P4937; pH=8.5-9.5)을 첨가하고, 25℃에서 10분 동안 50x g로 상청액을 원심분리한 후, 부유 세포를 제거하였다. 나머지 퍼콜을 제거하기 위하여, 펠렛을 다시 50 mL WME 배지에 재현탁하고, 25℃에서 3분 동안 50x g로 원심분리하고, 상청액을 폐기하였다. 세포 펠렛을 20 mL WME에 재현탁하고, 세포 수 및 생존율을 측정하고[인비트로겐(Invitrogen), 셀카운트(Cellcount)], 250,000 세포/mL까지 희석하였다. 25,000 세포/웰을 콜라겐-코팅된 96-웰 플레이트(피비 바이오코트(PD Biocoat) 콜라겐 I #356407) 상에 시딩하고, 37℃, 5% CO_2에서 항온처리하였다. 3 내지 4시간 후, 세포를 WME로 세척하여 부착되지 않은 세포를 제거하고, 배지를 대체하였다. 시딩 후 24시간에, 올리고뉴클레오티드를 목적하는 농도로 첨가하고, 세포를 37℃, 5% CO_2에서 72시간 동안 항온처리하였다. RNA 단리[키아겐(Qiagen), RNeasy 96]에 이어서, 제조사의 프로토콜에 따라 표적 유전자(PAPD5:Mm01244121_m1 FAM-MGB, PAPD7: Mm01349513_m1 FAM-MGB) 및 하우스 키핑 유전자(GusB Mm_01197698_m1, VIC-MGB)에 대한 태크맨(TaqMan)을 사용하는 1-단계 RT-QPCR[콴타 바이오사이언스(Quanta Bioscience), qScript XLT 1-단계 RT-qPCR 터프믹스(ToughMix)]을 수행하였다.

[0636] ***1차 인간 간세포(PHH) 천연 감염 검정***

[0637] 인간화된 간을 갖는 키메라 uPA/SCID 마우스로부터의 콜라게나제 관류 방법에 의해 단리된 1차 인간 간세포(PHH)는 피닉스 바이오(Phoenix Bio, 일본 히로시마 소재)로부터 수득되었다. 상기 세포를 유형 I 콜라겐 코팅된 96-웰 플레이트 상에서 피닉스 바이오에 의해 제공된 배양 배지 중에서 웰 당 7 x 10^4 세포의 농도로 평판배양하였다(더욱 세부적인 사항에 대해 문헌[Ishida et al 2015 Am J Pathol. Vol 185 page1275-1285] 참조). HBV 유전형 D를 HepG2.2.15 세포 배양물 상청액으로부터 유도하고, PEG 침전을 사용하여 농축하였다. PHH를 37℃에서 20시간 동안 MOI 10으로 4% PEG 8000을 함유하는 PHH에서 감염시킨 후, 세포를 PBS로 4회 세척하였다. 감염 후 1일에, 올리고뉴클레오티드를 125 μL의 PHH 배지의 최종 부피로 세포에 전달하였다. 세포를 감염 후 4일 및 7일에 재처리하였다. 감염 후 11일에, 상청액 및 세포를 수집하였다. 상청액 중 HBsAg 및 HBeAg 수준을 CLIA ELISA 검정에 의해 평가하였다("재료 및 방법" 섹션; HBV 항원 측정 참고). 제조사의 프로토콜에 따라 마그나 퓨어(MagNA Pure) 로봇 및 마그나 퓨어 96 세포 RNA 대부피 키트[로슈(Roche), #05467535001]를 사용하여 mRNA를 세포로부터 추출하였다. "재료 및 방법" 섹션에 기술된 실시간 PCR을 사용하여, 상대적인 PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현 수준을 분석하였다.

[0638] ***HBV 항원 측정***

[0639] HBV 항원 발현 및 분비에 대한 영향을 평가하기 위해, 상청액을 제11일에 수집하였다. HBV 증식 변수, HBsAg 및 HBeAg 수준을 제조사의 프로토콜에 따라 CLIA ELISA 키트(오토바이오 다이아그노스틱 #CL0310-2, #CL0312-2)를 사용하여 측정하였다. 간략히, 웰 당 25 μL의 상청액을 각각의 항체 코팅된 마이크로역가 플레이트에 옮기고 25 μL의 효소 접합체 시약을 첨가하였다. 플레이트를 60분 동안 진탕기 상에서 실온에서 항온처리한 후에, 웰을 자동 세척기를 사용하여 세척 완충제에 의해 5회 세척하였다. 25 μL의 기질 A 및 B를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 진탕기 상에서 10분 동안 실온에서 항온처리한 후에, 발광을 엔비전(Envision) 발광 판독기(퍼킨 엘머)를 사용하여 측정하였다.

[0640] ***HBV 감염된 세포로부터의 세포내 HBV mRNA에 대한 실시간 PCR***

[0641] 콴트스튜디오(QuantStudio) 12K 플렉스(Flex)[어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems)], 태크맨 RNA-to-CT 1-단계 키트(어플라이드 바이오시스템즈, #4392938), 인간 ACTB 내인성 대조군(어플라이드 바이오시스템즈, #4310881E)을 사용하는 qPCR에 의해 HBV mRNA를 기술적 반복 중에서 정량화시켰다. 태크맨 시약을 하기 시판 중인 써모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Sceintific) 프라이머(HBV Pa03453406_s1, ACTB 4310881E)와 함께 사용하였다. 기준 유전자 ACTB 및 PBS 처리된 세포에 대해 정규화된 비교되는 사이클 역치 2-ΔΔCt 방법을 사용하여 mRNA 발현을 분석하였다.

[0642] ***PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현에 대한 실시간 PCR***

[0643] QPCR을 처리된 세포 또는 균질화된 조직 샘플로부터 추출된 RNA 상에서 수행하였다. RNA/LNA 듀플렉스 변성(90℃, 40초) 후, 실시간 PCR를 하기 태크맨 프라이머 검정(써모피셔 사이언티픽)에 의해 설정된 듀플렉스 중에서 1-단계 프로토콜[qScript(상표) XLT 1-단계 RT-qPCR 터프믹스(등록상표), 콴타 바이오사이언스로부터의 로우 록스(Low ROX, 상표), #95134-500]에 의해 수행하였다:

[0644] PAPD5(Hs00223727_m1, FAM-MGB)

[0645] PAPD7(Hs00173159_m1, FAM-MGB),

[0646] 하우스 키핑 유전자 GUSB(Hu_4326320E, VIC-MGB)(제공자의 추천에 따름).

[0647] ***HBV DNA 정량화 바이러스 입자 역가***

[0648] 하기 최적화 조건을 갖는 제조사의 프로토콜에 따라 키아앰프 울트라센스(QIAamp UltraSens) 바이러스 키트(키아겐, #53704)를 사용하여 HBV DNA 추출을 수행한다. 30 μL 및 3 μL의 바이러스 샘플을 1 mL의 PBS 내로 희석한 후, 완충액 AC를 첨가한다. 제1 원심분리 단계를 전속력으로 4℃에서 45분 동안 수행한다. 콴트스튜디오 12K 플렉스(어플라이드 바이오시스템즈), 태크맨 유전자 발현 마스터 믹스(어플라이드 바이오시스템즈, #4369016), 및 상기 표 9에 표시된 프라이머 및 100 μM으로 재구성된 프로브의 프리믹스 1:1:0.5를 사용하여 HBV DNA를 qPCR에 의해 중복 정량화시킨다. 하기 설정을 사용하여 qPCR을 수행한다: UDG 항온처리(2분, 50℃), 효소 활성화(10분, 95℃) 및 qPCR(변성을 위해 15초, 95℃, 및 어닐링 및 연장을 위해 1분 및 60℃의 40 사이클). 게놈 당량 계산은 공지된 농도를 갖는 HBV 유전자형 D 플라스미드 희석액으로부터 생성된 표준 곡선을 기준으로 한다.

[0649] HBV 입자 역가는 처리된 세포로부터의 단리된 세포내 mRNA 상의 QPCR에서 HBV 코어-특이적인 프라이머[인터그레이티드 디엔에이 테크놀로지스(Integrated DNA Technologies)](표 11)를 사용하여 측정될 수 있다.

[0650] [표 11]

[0651] HBV 코어 특이적인 태크맨 프로브

[0652]

	명칭	염료	서열	서열번호
HBV 코어 프라이머	정방향 (F3_HBVcore)		CTG TGC CTT GGG TGG CTT T	24
	역방향 (R3_HBVcore)		AAG GAA AGA AGT CAG AAG GCA AAA	25
	프로브 (P3_HBVcore)	FAM-MGB	AGC TCC AAA/ZEN/TTC TTT ATA AGG GTC GAT GTC CAT G	26

[0653] ZEN은 내부 켄쳐(quencher)이다.

[0654] ***올리고뉴클레오티드 합성***

[0655] 올리고뉴클레오티드 합성은 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다. 적용될 수 있는 프로토콜이 후술된다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 사용된 장치, 지지체 및 농도의 면에서 방법을 약간 바꿈으로써 생산될 수 있다.

[0656] 올리고뉴클레오티드는 올리고메이커(Oligomaker) 48에 대한 포스포라미다이트 접근법을 1 μmol 스케일로 사용하여 우리딘 유니버셜 지지체 상에서 합성된다. 합성의 종료시, 올리고뉴클레오티드는 60℃에서 5 내지 16시간 동안 수성 암모니아를 사용하여 고체 지지체로부터 절단된다. 올리고뉴클레오티드는 역상 HPLC(RP-HPLC) 또는 고체 상 추출에 의해 정제되고, UPLC에 의해 특징규명되고, 분자 질량은 또한 ESI-MS에 의해 확인된다.

[0657] *올리고뉴클레오티드의 신장:*

[0658] β-시아노에틸-포스포라미다이트(DNA-A(Bz), DNA-G(ibu), DNA-C(Bz), DNA-T, LNA-5-메틸-C(Bz), LNA-A(Bz), LNA-G(dmf) 또는 LNA-T)의 커플링은 활성화제로서 아세토니트릴 중 DCI(4,5-다이시아노이미다졸)(0.25 M) 및 아세토니트릴 중 5'-O-DMT-보호된 아미다이트(0.1 M)의 용액을 사용하여 수행된다. 최종 사이클을 위하여, 목적 변형을 갖는 포스포라미다이트, 예컨대 접합체 기를 부착하기 위한 C_6 연결기 또는 접합체 기 자체가 사용될 수 있다. 포스포로티오에이트 연결기의 도입을 위한 티올화가 잔탄 하이드라이드(아세토니트릴/피리딘 9:1 중 0.01 M)를 사용함으로써 수행된다. 포스포르다이에스터 연결기는 THF/피리딘/물 7:2:1 중 0.02 M 요오드를 사용하여 도입될 수 있다. 나머지 시약은 올리고뉴클레오티드 합성에 전형적으로 사용되는 것들이다.

[0659] 고체 상 합성 후 접합을 위하여, 시판 중인 C_6 아미노 연결기 포스포라미다이트가 고체 상 합성의 마지막 사이클에 사용될 수 있고, 탈보호 및 고체 지지체로부터의 절단 후, 아미노연결되고 탈보호된 올리고뉴클레오티드가 단리된다. 접합체는 표준 합성 방법을 사용하는 작용기의 활성화에 의해 도입된다.

[0660] *RP-HPLC에 의한 정제:*

[0661] 조질 화합물을 페노메넥스 주피터(Phenomenex Jupiter) C18 10 μ 150 x 10 mm 컬럼 상에서 제조용 RP-HPLC에 의해 정제한다. 0.1 M 암모늄 아세테이트 pH 8 및 아세토니트릴을 완충액으로서 5 mL/분의 유량으로 사용한다. 수집된 분획을 동결건조하여 정제된 화합물을 전형적으로 백색 고체로서 수득한다.

[0662] *약어:*

[0663] DCI: 4,5-다이시아노이미다졸

[0664] DCM: 다이클로로메탄

[0665] DMF: 다이메틸폼아미드

[0666] DMT: 4,4'-다이메톡시트라이틸

[0667] THF: 테트라하이드로퓨란

[0668] Bz: 벤조일

[0669] Ibu: 이소부티릴

[0670] RP-HPLC: 역상 고성능 액체 크로마토그래피

[0671] ***T_m 검정:***

[0672] 올리고뉴클레오티드 및 RNA 표적(포스페이트 연결된, PO) 듀플렉스를 500 mL RNase-부재 물 중에서 3 mM까지 희석하고, 500 mL 2x T_m-완충액(200 mM NaCl, 0.2 mM EDTA, 20 mM Na 포스페이트, pH 7.0)과 혼합한다. 용액을 3분 동안 95℃까지 가열하고, 이어서 30분 동안 실온에서 어닐링하였다. 듀플렉스 용융 온도(T_m)를, 펠티어(Peltier) 온도 프로그래머 PTP6이 장착된 람다(Lambda) 40 UV/VIS 분광광도계 상에서 PE 템프랩(Templab) 소프트웨어(퍼킨 엘머)를 사용하여 측정하였다. 온도는 20℃에서 95℃까지 상승하고, 이어서 25℃까지 하락한다(260 nm에서 흡광도를 기록한다). 용융 및 어닐링 둘 다의 제1 미분계수 및 국소 최대치를 사용하여 듀플렉스 T_m을 평가하였다.

[0673] **실시예 1: HeLa 세포에서 PAPD5 및 PAPD7(이중특이적)을 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드의 시험관내 효능에 대한 선별.**

[0674] 16 내지 18량체 갭머 표적화 서열번호 17, 18 및 19를 사용하여 올리고뉴클레오티드 스크린을 수행하였다. PAPD5 및 PAPD7 둘 다를 발현하는 HeLa 세포 중에서 시험관내 실험으로 효능 시험을 수행하였다.

[0675] HeLa 세포를 "재료 및 방법" 섹션에 기술된 바와 같이 배양하였다. 세포를 PBS에 용해된 올리고뉴클레오티드 접합체의 첨가 전에 24시간 동안 항온처리하였다. 올리고뉴클레오티드의 최종 농도는 5 및 25 μM이고, 최종 배양물 부피는 100 μL/웰이었다. 올리고뉴클레오티드 화합물의 첨가 후 3일에 세포를 수확하였고, 제조사의 지시에 따라 퓨어링크 프로(PureLink Pro) 96 RNA 정제 키트(암바이온(Ambion))를 사용하여 RNA를 추출하였다.

[0676] PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준을 "재료 및 방법" 섹션에 기술된 실시간 PCR로 분석하였다.

[0677] 상대적인 PAPD5 mRNA 및 PAPD7 mRNA 발현 수준은 평균 대조군 샘플(PBS-처리된 세포)의 %로서 표 12에 제시된다(즉, 값이 더 작을수록, 억제는 더 큼).

[0678] [표 12]

[0679] 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 시험관내 효능(듀플렉스 QPCR에 의한 단일 실험)(PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준은 HeLa 세포 내의 GUSB에 대해 정규화되고, 대조군(PBS 처리된 세포)의 %로서 제시됨).

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				화합물
	25 μM		5 μM		25 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
17_2	35.36	0.58	69.86	3.08	31.55	0.88	89.02	14.48	TCaaCtttcacTtcAGT
17_3	13.76	1.40	35.71	3.94	11.56	1.63	56.65	11.86	TCaactttcacTtcAGT
17_4	39.72	2.23	51.51	4.97	83.29	11.18	117.6	14.81	TcaaCtttcacTtcAGT
17_5	24.87	2.09	53.56	8.57	62.21	2.96	27.92	2.32	TCaactttcacTtcaGT
17_6	19.50	1.22	34.68	0.37	14.51	0.16	82.74	26.43	TCaaCtttcactTCaGT
17_7	6.17	1.04	22.09	0.01	13.47	3.64	20.41	3.12	TcAactttcactTcAGT
17_8	9.85	1.44	28.15	4.60	25.29	4.47	26.39	3.48	TcAActttcactTcaGT
17_9	18.73	2.57	47.62	3.48	31.00	3.51	58.02	6.32	TCAACtttcacttCaGT
17_10	6.13	1.18	23.39	0.44	5.88	0.34	31.76	3.25	TCAActttcacttCaGT
17_11	14.04	2.09	31.58	4.40	42.82	6.50	86.43	11.95	TCaaCtttcacttCaGT
17_12	15.33	0.62	29.82	1.07	34.94	5.35	51.77	3.89	TCaactttcacttCaGT
17_13	6.63	0.34	23.62	9.01	8.49	0.51	20.44	NA	TcAActttcacttCaGT
17_14	4.61	1.98	22.51	5.00	6.19	0.36	44.27	6.69	TCAactttcacttcAGT
17_15	17.99	2.70	32.73	4.67	26.59	2.61	38.30	4.15	TCaaCtttcacttcAGT
17_16	42.29	1.06	75.49	6.32	26.91	1.57	46.19	0.88	TCaactttcacttcaGT
18_2	41.16	0.15	65.30	5.51	48.83	6.29	63.37	10.84	TCaaCtttcacTTCAG
18_3	54.39	3.08	71.95	2.89	69.99	0.89	66.50	3.56	TcAACtttcacTTcAG
18_4	40.86	1.32	64.99	4.39	78.13	1.60	109,0	0.49	TCAACtttcacTtCAG
18_5	9.30	0.76	27.26	0.91	7.32	1.32	14.80	1.92	TCAActttcacTtCAG
18_6	7.49	0.75	21.64	2.49	10.32	0.39	14.16	0.82	TCaactttcacTtCAG
18_7	25.02	0.30	47.25	4.07	37.93	10.34	68.66	5.11	TcaaCtttcacTtCAG
18_8	22.93	8.09	44.18	1.59	33.95	7.34	39.70	5.06	TCaActttcacTtcAG
18_9	15.21	2.21	39.74	0.32	12.21	1.80	23.08	0.01	TCAACtttcactTCAG
18_10	3.99	0.67	20.53	4.40	7.81	0.52	23.89	2.49	TCAActttcactTCAG
18_11	13.84	3.93	35.46	1.52	28.39	1.96	56.56	11.43	TCAaCtttcactTCAG
18_12	5.13	0.14	20.21	0.24	3.40	0.29	41.51	7.20	TCAactttcactTCAG
18_13	11.90	1.05	26.20	0.47	26.51	0.82	20.79	5.61	TCaaCtttcactTCAG
18_14	5.42	0.33	20.05	2.62	8.85	1.46	66.72	8.16	TCaactttcactTCAG
18_15	7.16	0.03	20.84	1.94	6.17	0.05	46.67	1.26	TcAACtttcactTcAG
18_16	14.28	2.44	33.79	1.00	29.49	1.95	16.87	2.38	TcAaCtttcactTcAG
18_17	27.49	2.66	61.62	9.21	55.71	3.61	36.14	0.32	TcaaCtttcactTcAG
18_18	5.43	0.61	26.45	0.75	3.16	0.61	35.64	2.03	TCAACtttcacttCAG
18_19	4.85	1.04	17.24	1.69	12.48	0.60	13.12	0.88	TCAActttcacttCAG
18_20	5.51	0.05	20.28	1.07	12.76	1.24	14.83	0.13	TCAaCtttcacttCAG
18_21	10.64	0.32	23.88	1.67	12.61	0.50	14.50	1.05	TCaaCtttcacttCAG
18_22	10.66	1.95	34.29	7.33	16.22	1.84	25.81	7.43	TCaactttcacttCAG
18_23	5.50	1.99	24.63	0.61	10.97	0.12	27.22	1.51	TCAACtttcacttcAG
18_24	8.37	0.44	NA	NA	12.02	1.77	NA	NA	TCAActttcacttcAG
18_25	7.58	0.80	23.71	3.32	9.03	0.05	19.79	1.14	TCAaCtttcacttcAG
18_26	12.94	0.46	35.03	2.99	25.90	0.06	28.01	0.45	TCAactttcacttcAG
18_27	7.21	1.46	21.24	2.15	19.27	2.92	72.92	25.73	TCaACtttcacttcAG
18_28	15.47	4.10	39.98	4.60	14.80	0.36	43.25	5.37	TCaaCtttcacttcAG
18_29	32.76	9.68	43.53	4.96	21.47	5.16	34.84	0.17	TCaactttcacttcAG
18_30	4.45	0.12	20.61	5.21	10.94	1.63	24.09	0.58	TcAACtttcacttcAG

[0680]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				화합물
	25 μM		5 μM		25 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_31	55.81	9.87	71.92	22.31	50.86	4.18	60.22	0.42	TcaaCtttcacttcAG
19_1	101.9	10.60	89.66	13.79	59.35	6.51	160.6	2.10	TGTTTcaatacTAAAA
19_2	90.94	1.54	68.65	6.91	59.66	1.75	60.33	1.98	TGTTtcaatacTAAAA
19_3	104.6	13.82	86.79	12.54	80.71	0.60	68.25	5.99	TGTTTcaatacTAaAA

[0681]

[0682] **실시예 2: HBV 감염된 HepaRG 세포에서 시험관내 EC50 및 효능.**

[0683] 실시예 1로부터의 모든 올리고뉴클레오티드를 HBV 감염된 dHepaRG 세포에서 HBV 증식 변수에 대한 이의 효과에 대해 시험하였다.

[0684] 비교를 위하여, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 안티센스 올리고뉴클레오티드 표적화 HBV mRNA와 직

접 비교하였다. HBV 표적화 올리고뉴클레오티드는 표 13에 제시된다.

[0685] [표 13]

[0686] 비교되는 HBV 표적화 올리고뉴클레오티드

[0687]

기술	화합물	서열번호	참조문헌
HBV 표적화 1 (HBV1)	AGCgaagtgcacaCGG	27	WO2015/173208
HBV 표적화 2 (HBV2)	GCGtaaagagaGG	28	WO2015/173208

[0688] HBV 감염된 dHepaRG 세포("재료 및 방법" 섹션, HBV 감염된 dHepaRG 세포에 기술됨)를 96-웰 플레이트에서 배양하였다. HBV 감염 후 1일에, 비조력 흡수[짐노시스(gymnosis)]를 사용하여 올리고뉴클레오티드를 세포에 3-배 연속 희석(20.00, 6.67, 2.22, 0.74, 0.25, 0.08, 0.03, 0.01 μM 올리고뉴클레오티드)으로 첨가하였다. 총 49개의 올리고뉴클레오티드를 시험하였다. PBS 대조군을 사용하여 시험을 3회 수행하였다. 올리고뉴클레오티드 처리를 4일 및 7일에 반복하였다.

[0689] 감염 후 11일에, 상청액 및 세포를 수확하였다.

[0690] CLIA ELISA 검정을 사용하여 상청액 중 HBsAg 및 HBeAg 수준을 평가하였다(재료 및 방법, HBV 항원 측정 참고).

[0691] HBV 증식 변수 HBsAg 및 HBeAg의 EC 50, 최대 KD(효능)를, drc 패키지(v3.0-1)로부터의 R-함수 drm()을 사용하여 계산하였다(4-변수 log-논리 함수는 올리고뉴클레오티드 농도의 함수로서 해당 유전자의 발현에 대해 정합되어 EC50 및 최대 녹-다운에 대한 값을 수득함). 결과는 표 14에 제시되고, 평균 대조군 샘플(PBS 대조군) 및 비-감염된(NIF)의 %이고, 다음과 같이 계단된다: [(시험 값 - meanPBS)/ (meanNIF - meanPBS)] x 100)).

[0692] [표 14]

[0693] HBV 감염된 dHepaRG 세포에서 HBsAg 및 HBeAg에 대한 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 EC50 및 최대 KD(3개의 평균).

화합물 번호	HBsAg				HBeAg				화합물
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
17_7	57.18	6.67	7.36	20.66	33.61	10.44	7.07	15.94	TcAactttcactTcAGT
17_8	28.29	13.46	4.75	1.59	23.75	11.32	5.14	1.69	TcAActttcactTcaGT
17_10	19.10	4.81	6.73	15.00	2.28	11.52	6.63	2.67	TCAActttcacttCaGT
17_13	22.07	8.55	5.74	1.01	4.09	15.51	4.40	1.52	TcAActttcacttCaGT
17_14	0.00	855.97	24.07	61.33	1.04	NA	21.37	NA	TCAactttcacttcAGT
18_1	5.42	9.05	4.67	0.71	5.88	14.10	4.12	1.22	TCAactttcacttCAG
18_5	4.70	9.40	6.67	1.20	0.30	7.04	4.86	0.80	TCAActttcacTtCAG
18_6	26.99	12.22	6.66	1.39	22.14	9.60	6.40	3.64	TCaactttcacTtCAG
18_10	0.00	10.01	4.94	0.88	2.68	10.92	4.40	1.09	TCAActttcactTCAG
18_12	14.01	8.21	6.52	0.60	3.86	14.96	6.12	1.14	TCAactttcactTCAG
18_15	15.87	25.90	6.22	3.82	32.23	7.88	2.10	4.75	TcAACtttcactTcAG
18_18	8.11	11.24	7.21	1.14	8.75	6.36	6.58	5.28	TCAACtttcacttCAG
18_19	3.43	3.49	2.32	0.18	3.75	5.69	2.16	3.09	TCAActttcacttCAG
18_20	36.72	4.45	7.05	17.16	0.00	74.91	8.07	9.71	TCAaCtttcacttCAG
18_21	26.03	51.79	9.16	9.36	0.00	92.94	10.13	14.18	TCaaCtttcacttCAG
18_23	11.13	7.74	5.53	0.76	6.33	9.42	4.82	0.99	TCAACtttcacttcAG
18_24	11.95	8.90	3.64	0.82	13.90	10.15	2.36	0.62	TCAActttcacttcAG
18_25	25.93	17.79	7.90	2.60	19.84	10.18	6.78	4.08	TCAaCtttcacttcAG
18_30	16.85	5.93	2.51	0.38	12.47	8.12	2.22	0.27	TcAACtttcacttcAG
17_3	93.91	127.26	32.39	329.47	89.14	8.47	0.91	10.00	TCaactttcacTtcAGT
17_5	90.80	7.82	1.31	10.00	95.11	10.13	0.10	10.00	TCaactttcacTtcaGT
17_6	92.43	NA	0.57	NA	89.80	NA	0.00	NA	TCaaCtttcactTCaGT
17_9	54.71	6.03	7.08	14.69	15.37	35.83	8.44	3.80	TCAACtttcacttCaGT
17_11	83.26	7.52	3.61	10.00	62.66	9.37	0.58	10.00	TCaaCtttcacttCaGT
17_12	97.35	7.36	19.89	10.00	78.78	8.65	0.35	10.00	TCaactttcacttCaGT
17_15	91.43	NA	0.67	NA	78.81	8.76	0.46	10.00	TCaaCtttcacttcAGT
18_7	90.45	NA	11.53	NA	85.05	8.27	0.34	10.00	TcaaCtttcacTtCAG
18_8	63.76	12.80	5.22	1.98	52.50	9.20	4.77	1.14	TCaActttcacTtcAG
18_9	23.40	156.35	12.06	23.00	26.07	11.37	7.57	16.01	TCAACtttcactTCAG
18_11	0.00	236.59	23.95	50.46	0.05	NA	18.25	NA	TCAaCtttcactTCAG
18_13	53.81	6.31	7.16	11.60	42.15	8.15	7.31	13.89	TCaaCtttcactTCAG

[0694]

화합물 번호	HBsAg				HBeAg				화합물
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_14	32.71	11.10	5.13	1.25	24.27	14.19	4.20	1.31	TCaactttcactTCAG
18_16	81.65	6.89	7.15	17.43	72.67	8.30	7.01	9.77	TcAaCtttcactTcAG
18_22	29.19	5.87	6.40	7.22	16.60	18.52	4.54	1.31	TCaactttcacttCAG
18_26	40.75	8.16	5.35	0.90	36.63	6.43	5.34	1.09	TCAactttcacttcAG
18_27	20.92	10.83	4.61	1.10	13.89	13.63	4.03	1.20	TCaACtttcacttcAG
18_28	67.96	9.83	8.11	77.37	47.21	2274.28	18.70	138.89	TCaaCtttcacttcAG
17_2	84.70	14.17	0.28	10.00	61.86	9.52	0.21	10.00	TCaaCtttcacTtcAGT
17_4	85.48	10.18	0.31	10.00	55.95	9.53	0.13	10.00	TcaaCtttcacTtcAGT
17_16	68.31	10.41	0.10	10.00	39.65	9.69	0.27	10.00	TCaactttcacttcaGT
18_2	94.41	8.20	0.47	10.00	61.03	9.43	0.28	10.00	TCaaCtttcacTTCAG
18_3	68.72	9.16	0.24	10.00	51.03	9.02	0.14	10.00	TcAACtttcacTTcAG
18_4	92.64	8.61	0.12	10.00	85.97	8.77	0.18	10.00	TCAACtttcacTtCAG
18_17	71.76	8.21	0.59	10.00	49.14	8.82	0.83	10.00	TcaaCtttcactTcAG
18_29	81.88	9.30	1.00	10.00	72.13	9.16	0.24	10.00	TCaactttcacttcAG
18_31	73.12	9.07	0.43	10.00	73.76	8.47	0.47	10.00	TcaaCtttcacttcAG
19_1	82.69	9.37	0.20	10.00	96.30	10.43	0.06	10.00	TGTTTcaatacTAAAA
19_2	85.50	16.76	0.27	10.00	83.38	8.96	0.24	10.00	TGTTtcaatacTAAAA
19_3	103.91	NA	0.30	NA	108.39	8.81	0.09	10.00	TGTTTcaatacTAaAA
HBV1	0.00	16.32	2.44	1.22	0.00	23.37	1.33	1.09	AGCgaagtgcacaCGG
HBV2	0.00	55.69	16.80	19.97	0.00	NA	20.73	NA	GCGtaaagagaGG

[0695]

[0696] 이러한 데이터로부터, 상당한 수의 화합물이 HBsAg 및 HBeAg에 대한 양호한 효과를 가짐을 확인할 수 있다. 서열번호 17 및 18의 올리고뉴클레오티드 모티프를 갖는 화합물은 서열번호 19의 모티프에 의해 제조된 화합물보다 더욱 효율적인 것으로 보인다

[0697] 도 3에서, HeLa 세포 중에서 PAPD5 및 PAPD7을 70% 초과로 감소시키는 올리고뉴클레오티드의 경우, HBV 감염된 dHepaRG 세포 중에서 HBsAg를 감소시키는 이러한 올리고뉴클레오티드 능력에 대하여 높은 상관관계가 존재함을 또한 확인할 수 있다.

[0698] **실시예 3: HeLa 세포 중에서 PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드의 시험관내 효능에 대한 선별.**

[0699] 상이한 디자인을 사용하여 서열번호 17, 18 및 19의 올리고뉴클레오티드 모티프의 다양성을 확장하는 298개의 올리고뉴클레오티드의 추가 라이브러리가 생성되었다. 효능 시험을, 선별이 단지 5 μM에서 수행된 것을 제외하고는, 실시예 1에 기술된 바와 같이, 시험관내 실험으로 수행하였다.

[0700] 상대적인 PAPD5 mRNA 및 PAPD7 mRNA 발현 수준은 평균 대조군 샘플(PBS-처리된 세포)의 %로서 표 15에 제시된다 (즉, 값이 적을 수록, 억제가 더 큼).

[0701] [표 15]

[0702] 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 시험관내 효능(듀플렉스 QPCR에 의한 단일 실험)(PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준은 HeLa 세포 중에서 GUSB에 대해 정규화되고, 대조군(PBS 처리된 세포)의 %로서 제시됨).

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA		대조군의 % PAPD7 mRNA		화합물
	5 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
17_17	97.74	7.10	88.55	3.38	TCAaCtttcacTTCAGT
17_18	86.48	5.52	81.81	1.73	TCaACtttcacTTCAGT
17_19	66.13	13.83	78.41	1.05	TCaaCtttcacTTCAGT
17_20	62.79	2.79	61.90	1.55	TCaactttcacTTCAGT
17_21	86.77	5.77	84.45	2.79	TcAACtttcacTTCAGT
17_22	83.56	9.69	76.97	2.27	TcAAcTttcacTTCAGT
17_23	75.81	5.73	73.23	5.44	TcaaCtttcacTTCAGT
17_24	97.11	NA	88.80	2.14	TCAACtttcacTTCaGT
17_25	62.02	5.46	64.52	2.73	TCAActttcacTTCaGT
17_26	90.95	11.41	92.31	2.78	TCAaCtttcacTTCaGT
17_27	75.23	6.15	75.70	3.92	TCAacTttcacTTCaGT
17_28	57.34	11.56	51.15	2.33	TCAactttcacTTCaGT
17_29	86.07	8.22	79.21	4.63	TCaACtttcacTTCaGT
17_30	82.66	3.99	82.55	7.92	TCaAcTttcacTTCaGT
17_31	63.66	7.08	58.10	6.16	TCaActttcacTTCaGT
17_32	70.24	8.96	74.38	4.15	TCaaCtttcacTTCaGT
17_33	62.01	4.54	66.85	2.18	TCaacTttcacTTCaGT
17_34	47.04	1.05	53.40	3.12	TCaactttcacTTCaGT
17_35	77.50	7.79	79.78	1.36	TcAACtttcacTTCaGT
17_36	100.06	11.65	81.00	3.56	TCAACtttcacTTcAGT
17_37	85.23	8.93	80.34	2.60	TCAAcTttcacTTcAGT
17_38	68.09	6.84	70.24	2.54	TCaAcTttcacTTcAGT
17_39	75.83	14.88	74.95	1.29	TcAAcTttcacTTcAGT
17_40	60.89	6.53	69.40	1.14	TcaAcTttcacTTcAGT
17_41	67.33	12.02	73.92	1.59	TcaaCtttcacTTcAGT
17_42	55.60	7.22	68.28	1.86	TcaacTttcacTTcAGT
17_43	NA	NA	73.73	6.69	TcAACtttcacTTcaGT
17_44	78.69	9.83	69.98	3.35	TcAaCtttcacTTcaGT
17_45	76.31	5.75	77.93	6.73	TcaaCtttcacTTcaGT
17_46	82.77	4.94	88.62	3.06	TCAACtttcacTtCAGT
17_47	75.09	3.28	75.56	NA	TCAaCtttcacTtCAGT
17_48	41.87	3.23	46.58	4.31	TCaActttcacTtCAGT
17_49	65.39	3.03	73.12	4.72	TCaaCtttcacTtCAGT
17_50	44.54	7.92	58.99	1.91	TCaacTttcacTtCAGT
17_51	38.28	4.62	49.61	11.12	TCaactttcacTtCAGT
17_52	72.04	11.74	67.18	1.56	TcaaCtttcacTtCAGT
17_53	77.11	6.61	80.39	4.87	TCAACtttcacTtCaGT
17_54	68.58	5.17	81.14	9.92	TCAAcTttcacTtCaGT
17_55	54.70	NA	55.71	7.63	TCAActttcacTtCaGT
17_56	73.62	8.99	77.13	4.24	TCAaCtttcacTtCaGT
17_57	37.11	4.10	45.26	2.67	TCAactttcacTtCaGT
17_58	75.70	7.51	79.77	3.37	TCaACtttcacTtCaGT
17_59	62.77	7.89	67.67	2.31	TCaAcTttcacTtCaGT
17_60	59.08	5.30	53.75	3.07	TCaActttcacTtCaGT
17_61	58.34	2.53	66.25	3.04	TCaaCTttcacTtCaGT

[0703]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA		대조군의 % PAPD7 mRNA		화합물
	5 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
17_62	69.33	5.17	72.06	2.78	TCaaCtttcacTtCaGT
17_63	61.54	NA	64.88	2.78	TCaacTttcacTtCaGT
17_64	49.47	3.41	50.89	2.55	TCaactttcacTtCaGT
17_65	80.85	11.35	81.88	4.86	TCAACtttcacTtcAGT
17_66	65.22	NA	68.32	2.12	TCAAcTttcacTtcAGT
17_67	54.53	4.81	53.80	1.98	TCAActttcacTtcAGT
17_68	74.51	6.00	76.56	0.65	TCAaCtttcacTtcAGT
17_69	56.83	NA	57.20	4.10	TCAacTttcacTtcAGT
17_70	76.86	NA	76.34	2.03	TCaACtttcacTtcAGT
17_71	63.44	10.55	64.68	5.87	TCaAcTttcacTtcAGT
17_72	62.56	5.79	61.72	1.34	TcAAcTttcacTtcAGT
17_73	60.51	6.25	67.89	3.45	TCAACtttcacTtcaGT
17_74	54.17	NA	56.84	3.66	TCAActttcacTtcaGT
17_75	66.76	4.71	62.81	3.26	TCAaCTttcacTtcaGT
17_76	66.23	5.60	53.07	13.10	TCAaCtttcacTtcaGT
17_77	59.39	8.21	63.25	4.95	TCAacTttcacTtcaGT
17_78	56.02	5.00	64.25	3.27	TCaACtttcacTtcaGT
17_79	45.91	4.00	56.13	3.45	TCaAcTttcacTtcaGT
17_80	69.86	6.08	69.85	3.93	TCaaCtttcacTtcaGT
17_81	65.32	5.73	70.58	4.02	TCaacTttcacTtcaGT
17_82	63.33	8.83	70.99	4.18	TcAACtttcacTtcaGT
17_83	68.96	8.36	74.25	5.87	TcAaCtttcacTtcaGT
17_84	63.62	7.64	81.25	4.70	TcaaCtttcacTtcaGT
17_85	83.30	4.59	84.25	2.62	TCAACtttcactTCAGT
17_86	37.09	7.98	43.15	2.13	TCaActttcactTCAGT
17_87	50.48	4.81	60.27	6.81	TCaaCtttcactTCAGT
17_88	53.38	5.35	56.84	5.09	TCaacTttcactTCAGT
17_89	NA	NA	43.67	3.84	TCaactttcactTCAGT
17_90	29.17	3.73	37.06	3.81	TcAActttcactTCAGT
17_91	61.71	7.15	71.61	3.90	TcAaCtttcactTCAGT
17_92	56.04	3.53	65.82	5.45	TcaaCtttcactTCAGT
17_93	45.09	4.71	56.40	2.59	TcaactttcactTCAGT
17_94	69.38	7.28	70.95	4.84	TCAACtttcactTCaGT
17_95	64.57	3.46	70.96	2.87	TCAAcTttcactTCaGT
17_96	34.51	2.38	39.62	1.63	TCAActttcactTCaGT
17_97	55.05	10.06	57.09	1.62	TCAaCtttcactTCaGT
17_98	64.97	7.46	63.11	2.12	TCAacTttcactTCaGT
17_99	36.70	4.12	39.75	1.43	TCAactttcactTCaGT
17_100	39.06	NA	41.61	1.24	TCaActttcactTCaGT
17_101	41.26	2.45	49.05	3.40	TCaactttcactTCaGT
17_102	78.96	10.63	60.35	2.12	TcAACtttcactTCaGT
17_103	32.50	2.83	36.44	1.34	TcAActttcactTCaGT
17_104	60.36	6.41	58.67	0.78	TcAaCtttcactTCaGT
17_105	58.78	3.01	65.37	2.47	TcAacTttcactTCaGT
17_106	41.78	7.71	45.57	2.93	TcAactttcactTCaGT
17_107	68.24	10.65	68.52	2.11	TcaaCtttcactTCaGT
17_108	63.66	6.15	69.87	1.49	TcaactttcactTCaGT

[0704]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA		대조군의 % PAPD7 mRNA		화합물
	5 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
17_109	43.39	6.06	44.03	1.22	TCAActttcactTcAGT
17_110	67.71	3.99	68.24	2.49	TCAaCtttcactTcAGT
17_111	38.72	5.67	45.18	4.37	TCaactttcactTcAGT
17_112	74.81	8.54	82.12	2.07	TcAACtttcactTcAGT
17_113	45.61	3.48	49.46	3.00	TcAActttcactTcAGT
17_114	75.79	7.63	72.29	2.16	TcAaCtttcactTcAGT
17_115	75.42	15.41	74.41	3.07	TcaActttcactTcAGT
17_116	65.82	10.42	71.11	2.68	TcaaCtttcactTcAGT
17_117	59.41	10.07	62.29	5.94	TcaactttcactTcAGT
17_118	52.64	NA	52.72	2.61	TCAACtttcactTcaGT
17_119	39.63	NA	40.24	1.12	TCAActttcactTcaGT
17_120	59.98	2.92	50.20	0.85	TCAaCtttcactTcaGT
17_121	43.88	11.36	47.72	4.55	TCAactttcactTcaGT
17_122	64.88	13.05	60.50	3.00	TCaaCtttcactTcaGT
17_123	63.11	5.97	66.33	6.52	TCaactttcactTcaGT
17_124	56.82	7.60	52.41	2.44	TcAaCtttcactTcaGT
17_125	53.85	8.06	61.73	4.31	TcAactttcactTcaGT
17_126	81.50	15.86	84.13	4.80	TcaActttcactTcaGT
17_127	78.91	10.65	82.69	2.51	TcaactttcactTcaGT
17_128	81.11	11.24	78.80	1.05	TCAACtttcacttCAGT
17_129	32.28	2.57	39.12	1.07	TCAactttcacttCAGT
17_130	70.27	8.13	72.06	1.44	TCaACtttcacttCAGT
17_131	52.53	5.34	51.48	1.51	TCaAcTttcacttCAGT
17_132	39.54	5.34	40.49	2.90	TCaActttcacttCAGT
17_133	49.75	8.73	51.25	2.19	TCaaCtttcacttCAGT
17_134	40.11	4.72	46.40	3.25	TCaacTttcacttCAGT
17_135	32.68	5.78	44.12	1.28	TCaactttcacttCAGT
17_136	73.83	11.05	64.31	14.71	TcAACtttcacttCAGT
17_137	27.45	3.58	37.37	0.87	TcAActttcacttCAGT
17_138	52.94	2.36	52.33	6.75	TcAaCtttcacttCAGT
17_139	33.04	3.96	41.18	2.84	TcAactttcacttCAGT
17_140	51.65	1.57	52.29	3.62	TCAAcTttcacttCaGT
17_141	61.72	2.80	58.93	0.97	TCAaCTttcacttCaGT
17_142	46.19	NA	52.83	5.45	TCAaCtttcacttCaGT
17_143	43.84	1.08	45.66	0.98	TCAacTttcacttCaGT
17_144	37.39	2.38	43.74	1.32	TCAactttcacttCaGT
17_145	67.26	7.35	74.40	4.87	TCaACTttcacttCaGT
17_146	56.45	2.94	56.68	0.48	TCaACtttcacttCaGT
17_147	47.22	1.68	54.43	1.21	TCaAcTttcacttCaGT
17_148	43.18	2.71	56.05	1.42	TCaaCTttcacttCaGT
17_149	45.97	NA	53.84	3.68	TCaacTttcacttCaGT
17_150	59.24	6.22	60.59	3.40	TcAACtttcacttCaGT
17_151	51.93	NA	61.55	5.08	TcAaCtttcacttCaGT
17_152	47.41	5.67	52.89	3.10	TcAactttcacttCaGT
17_153	65.27	4.09	69.29	7.55	TcaActttcacttCaGT
17_154	53.74	NA	62.46	1.61	TcaaCTttcacttCaGT
17_155	66.62	5.23	74.14	3.90	TcaactttcacttCaGT

[0705]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA		대조군의 % PAPD7 mRNA		화합물
	5 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
17_156	48.09	0.70	49.14	1.49	TCAAcTttcacttcAGT
17_157	38.49	2.92	43.72	1.30	TCAActttcacttcAGT
17_158	59.33	3.81	63.90	1.94	TCAaCTttcacttcAGT
17_159	56.79	9.47	55.56	2.69	TCAaCtttcacttcAGT
17_160	50.32	7.20	48.93	2.20	TCaaCTttcacttcAGT
17_161	40.36	4.00	45.81	1.30	TCaacTttcacttcAGT
17_162	64.11	4.76	62.08	1.69	TcAaCtttcacttcAGT
17_163	58.28	NA	59.97	2.18	TcAactttcacttcAGT
17_164	76.29	13.13	77.15	3.83	TcaActttcacttcAGT
17_165	78.09	15.89	72.59	8.69	TcaactttcacttcAGT
17_166	62.49	3.63	64.37	5.16	TCAACTttcacttcaGT
17_167	50.03	8.03	54.73	1.30	TCAACtttcacttcaGT
17_168	51.60	9.81	52.08	4.48	TCAAcTttcacttcaGT
17_169	46.17	5.15	51.40	2.49	TCAActttcacttcaGT
17_170	52.75	11.01	54.83	2.69	TCAaCTttcacttcaGT
17_171	53.33	9.21	54.36	2.78	TCAaCtttcacttcaGT
17_172	58.21	6.31	58.05	1.23	TCAactttcacttcaGT
17_173	53.76	2.90	58.61	1.13	TCaACTttcacttcaGT
17_174	50.25	5.79	50.99	7.67	TCaACtttcacttcaGT
17_175	51.82	4.61	54.72	1.85	TCaActttcacttcaGT
17_176	53.43	NA	58.36	6.34	TCaaCtttcacttcaGT
17_177	57.85	3.78	63.73	2.53	TCaacTttcacttcaGT
17_178	62.40	7.11	60.69	2.19	TcAActttcacttcaGT
17_179	58.09	9.19	57.23	4.50	TcAaCtttcacttcaGT
17_180	74.45	11.02	75.46	4.00	TcAactttcacttcaGT
17_181	90.80	14.30	82.83	2.65	TcaActttcacttcaGT
17_182	74.91	NA	75.31	4.39	TcaaCtttcacttcaGT
17_183	88.59	4.23	85.23	2.44	TcaactttcacttcaGT
18_1	32.92	3.39	35.69	3.82	TCAactttcacttCAG
18_250	100.08	10.66	88.51	4.20	TCAACtttcaCTTCAG
18_251	84.40	7.39	80.86	4.12	TCAActttcaCTTCAG
18_252	91.54	3.68	89.30	5.79	TCAaCtttcaCTTCAG
18_253	91.81	6.31	89.37	3.90	TCaACtttcaCTTCAG
18_254	85.25	10.05	84.67	2.91	TCaaCtttcaCTTCAG
18_255	86.24	2.27	87.98	0.91	TcaaCtttcaCTTCAG
18_256	78.51	4.22	82.48	9.24	TcaactttcaCTTCAG
18_257	89.59	11.37	90.01	5.75	TcAaCtttcaCTTcAG
18_258	95.95	14.37	92.27	12.06	TcaaCtttcaCTTcAG
18_259	81.62	8.01	75.93	5.23	TcaactttcaCTTcAG
18_260	89.34	4.48	92.90	6.69	TCAaCtttcaCTtCAG
18_261	54.74	NA	59.78	4.39	TCAactttcaCTtCAG
18_262	91.32	12.46	85.83	4.88	TCaaCtttcaCTtCAG
18_263	53.49	6.41	55.73	1.72	TCaactttcaCTtCAG
18_264	77.00	7.13	83.85	2.44	TcAACtttcaCTtCAG
18_265	82.71	2.41	80.20	3.21	TcaaCtttcaCTtCAG
18_266	65.50	14.42	63.32	7.76	TcaactttcaCTtCAG
18_267	88.30	14.79	88.12	2.67	TCAACtttcaCTtcAG

[0706]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA		대조군의 % PAPD7 mRNA		화합물
	5 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_268	85.83	5.66	80.25	1.37	TCAActttcaCTtcAG
18_269	84.52	3.17	89.90	6.04	TCAaCtttcaCTtcAG
18_270	57.28	7.24	62.34	NA	TCAactttcaCTtcAG
18_271	84.49	8.06	91.51	3.02	TCaACtttcaCTtcAG
18_272	76.13	4.46	79.90	NA	TCaActttcaCTtcAG
18_273	85.88	7.38	97.42	4.00	TcAaCtttcaCTtcAG
18_274	95.40	13.18	95.86	1.55	TcaaCtttcaCTtcAG
18_275	95.60	10.21	92.33	2.77	TCAACtttcaCtTCAG
18_276	83.72	6.59	80.77	2.02	TCAActttcaCtTCAG
18_277	90.13	10.30	96.27	13.83	TCAaCtttcaCtTCAG
18_278	55.67	8.13	62.46	6.54	TCAactttcaCtTCAG
18_279	87.22	13.33	88.16	8.73	TCaACtttcaCtTCAG
18_280	76.65	3.97	79.84	12.72	TCaActttcaCtTCAG
18_281	81.18	8.97	84.87	7.12	TCaaCtttcaCtTCAG
18_282	61.04	7.74	61.76	1.66	TCaactttcaCtTCAG
18_283	84.65	3.34	80.88	2.96	TCaaCtttcaCtTcAG
18_284	61.02	6.86	62.10	2.82	TCaactttcaCtTcAG
18_285	86.61	3.69	95.03	18.61	TcAACtttcaCtTcAG
18_286	84.98	9.65	85.00	14.32	TcAActttcaCtTcAG
18_287	86.45	4.35	88.69	7.72	TcAaCtttcaCtTcAG
18_288	57.67	1.82	61.38	NA	TcAactttcaCtTcAG
18_289	79.05	6.07	83.92	4.10	TcaActttcaCtTcAG
18_290	87.52	9.96	91.14	2.20	TcaaCtttcaCtTcAG
18_291	73.29	5.03	69.25	5.43	TcaactttcaCtTcAG
18_292	72.78	7.03	68.16	1.00	TCAACtttcaCttCAG
18_293	59.43	5.50	58.08	2.89	TCAActttcaCttCAG
18_294	75.84	3.56	63.66	3.73	TCAaCtttcaCttCAG
18_295	46.89	3.57	49.06	2.63	TCAactttcaCttCAG
18_296	65.42	3.75	63.31	3.08	TCaACtttcaCttCAG
18_297	58.20	6.79	55.76	1.22	TCaActttcaCttCAG
18_298	66.88	4.87	66.09	3.03	TCaaCtttcaCttCAG
18_299	57.00	3.54	52.43	0.96	TCaactttcaCttCAG
18_300	67.40	4.43	64.15	3.50	TcAACtttcaCttCAG
18_301	76.29	2.94	66.61	0.93	TcaACtttcaCttCAG
18_302	79.40	6.94	75.09	2.40	TcaActttcaCttCAG
18_303	80.86	2.61	67.53	3.70	TCAACtttcaCttcAG
18_304	67.19	3.65	64.77	2.65	TCAActttcaCttcAG
18_305	79.81	7.90	76.61	4.75	TCAaCtttcaCttcAG
18_306	65.48	4.30	60.08	1.89	TCAactttcaCttcAG
18_307	70.08	6.13	70.40	2.08	TCaACtttcaCttcAG
18_308	70.99	2.21	71.46	3.87	TCaActttcaCttcAG
18_309	69.43	6.30	81.14	12.38	TCaaCtttcaCttcAG
18_310	73.04	7.86	73.31	4.69	TCaactttcaCttcAG
18_311	72.32	9.45	78.61	8.91	TcAACtttcaCttcAG
18_312	67.82	11.23	78.05	7.27	TcAActttcaCttcAG
18_313	75.81	10.76	78.01	7.76	TcAaCtttcaCttcAG
18_314	66.04	5.65	75.33	8.56	TcAactttcaCttcAG

[0707]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA		대조군의 % PAPD7 mRNA		화합물
	5 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_315	78.82	5.66	75.34	2.78	TcaACtttcaCttcAG
18_316	87.37	14.72	95.41	6.94	TcaaCtttcaCttcAG
18_317	79.19	4.27	94.13	12.76	TcaactttcaCttcAG
18_318	59.57	10.72	63.41	2.62	TCAActttcacTTCAG
18_319	84.55	4.72	81.60	3.53	TCAaCtttcacTTCAG
18_320	72.74	2.03	79.32	10.24	TCaACtttcacTTCAG
18_321	72.73	6.17	74.90	3.78	TcAACtttcacTTCAG
18_322	70.71	12.19	72.65	3.47	TcAaCtttcacTTCAG
18_323	63.05	4.68	64.11	2.23	TcaaCtttcacTTCAG
18_324	90.00	7.49	79.94	4.07	TCAACtttcacTTcAG
18_325	79.21	4.73	75.34	2.42	TCAaCtttcacTTcAG
18_326	68.92	NA	67.74	4.83	TCaaCtttcacTTcAG
18_327	56.44	4.90	56.48	2.86	TcAActttcacTTcAG
18_328	75.87	4.14	71.99	4.42	TcAaCtttcacTTcAG
18_329	61.35	2.64	57.83	2.46	TcAactttcacTTcAG
18_330	82.34	3.56	78.64	4.39	TcaaCtttcacTTcAG
18_331	75.40	6.43	72.02	3.95	TcaactttcacTTcAG
18_332	72.69	7.00	73.99	3.23	TCAaCtttcacTtCAG
18_333	47.08	4.26	45.64	2.17	TCaActttcacTtCAG
18_334	63.55	2.17	61.47	5.18	TCaaCtttcacTtCAG
18_335	45.43	2.17	43.67	0.51	TcAActttcacTtCAG
18_336	62.16	1.68	63.10	4.22	TcaactttcacTtCAG
18_337	68.12	1.83	69.62	5.48	TCAACtttcacTtcAG
18_338	58.66	3.79	55.57	3.90	TCAActttcacTtcAG
18_339	64.78	3.20	67.31	4.73	TCAaCtttcacTtcAG
18_340	73.84	12.62	70.76	2.66	TCaaCtttcacTtcAG
18_341	63.86	1.31	62.80	2.97	TCaactttcacTtcAG
18_342	63.62	7.33	62.67	3.14	TcAACtttcacTtcAG
18_343	77.34	8.12	76.95	8.74	TcAaCtttcacTtcAG
18_344	77.52	4.63	72.61	19.40	TcaaCtttcacTtcAG
18_345	44.88	5.16	44.48	2.03	TCaACtttcactTCAG
18_346	33.58	3.96	33.46	0.75	TCaActttcactTCAG
18_347	25.34	3.90	27.48	1.20	TcAActttcactTCAG
18_348	72.22	13.10	69.54	2.55	TcaActttcactTCAG
18_349	60.34	3.62	62.20	3.43	TcaactttcactTCAG
18_350	42.64	7.75	39.08	1.64	TCAActttcactTcAG
18_351	64.87	4.90	60.46	2.58	TCaaCtttcactTcAG
18_352	60.50	8.75	58.85	NA	TCaactttcactTcAG
18_353	46.91	7.66	48.41	2.35	TcAActttcactTcAG
18_354	56.92	5.54	55.90	3.41	TcaACtttcactTcAG
18_355	83.71	14.79	81.27	2.26	TcaActttcactTcAG
18_356	39.74	8.56	46.46	NA	TCaACtttcacttCAG
18_357	38.75	4.00	38.86	1.61	TCaActttcacttCAG
18_358	38.88	4.61	43.88	5.77	TcaACtttcacttCAG
18_359	77.53	8.61	72.87	3.73	TcaActttcacttCAG
18_360	78.21	NA	75.73	4.38	TcaactttcacttCAG
18_361	57.41	NA	51.70	2.51	TcAaCtttcacttcAG

[0708]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA		대조군의 % PAPD7 mRNA		화합물
	5 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
19_4	101.90	8.84	105.29	4.25	TGTTTcaataCTAAAA
19_5	105.24	11.89	100.23	3.22	TGTTtcaataCTAAAA
19_6	99.75	6.33	104.03	3.46	TGTtTcaataCTAAAA
19_7	91.29	NA	91.20	2.56	TGTttcaataCTAAAA
19_8	106.37	NA	100.46	3.70	TGtTTcaataCTAAAA
19_9	108.42	11.96	101.59	4.05	TGttTcaataCTAAAA
19_10	100.39	8.50	102.93	6.06	TgTTTcaataCTAAAA
19_11	90.83	3.68	92.38	3.27	TGTTTcaataCTAaAA
19_12	90.86	3.89	91.69	3.53	TGTTtcaataCTAaAA
19_13	89.85	3.87	91.34	2.59	TGTtTcaataCTAaAA
19_14	94.01	8.75	94.66	2.33	TGTttcaataCTAaAA
19_15	92.12	2.54	91.25	2.22	TGtTTcaataCTAaAA
19_16	97.86	5.30	93.85	1.92	TgTTTcaataCTAaAA
19_17	105.50	15.59	99.75	4.80	TGTTTcaataCTaAAA
19_18	102.61	5.30	96.26	2.40	TGTTtcaataCTaAAA
19_19	94.76	5.45	94.05	2.41	TGTtTcaataCTaAAA
19_20	97.80	9.88	102.61	9.09	TGTTTcaataCTaaAA
19_21	95.95	9.14	89.84	2.06	TGTTtcaataCTaaAA
19_22	101.79	7.29	95.45	3.90	TGTTTcaataCtAAAA

[0709]

[0710] 이러한 데이터로부터, 서열번호 19를 갖는 모티프 서열을 기반으로 하는 LNA-갭머 디자인이 매우 낮은(0 내지 10%) PAPD5 및 PAPD7 녹-다운을 가짐을 확인할 수 있다.

[0711] **실시예 4: HeLa 세포 중에서 선택된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 시험관내 EC50 및 효능.**

[0712] 실시예 1 및 3으로부터의 최고 성능 올리고뉴클레오티드의 EC50 및 효능(KD)을, 올리고뉴클레오티드 농도 50, 15.81, 5.00, 1.58, 0.50, 0.16, 0.05 및 0.016 μM에 의한 동일한 검정을 사용하여 측정하였다.

[0713] PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현의 EC 50, 최대 KD(효능)를, drc 패키지(v3.0-1)로부터의 R-함수 drm()을 사용하여 계산하였다(4-변수 log-논리 함수는 올리고뉴클레오티드 농도의 함수로서 해당 유전자의 발현에 대해 정합되어 EC50 및 최대 녹-다운에 대한 값을 수득함). 결과는 표 16에 제시된다.

[0714] [표 16]

[0715] HeLa 세포에서 PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현에 대한 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 EC50 및 최대 KD.

화합물 번호	PAPD5				PAPD7				화합물
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
17_7	1.45	7.29	2.40	0.55	8.00	6.58	3.13	0.65	TcAactttcactTcAGT
17_8	7.66	4.14	3.08	0.42	5.37	5.16	4.00	0.62	TcAActttcactTcaGT
17_10	0.00	2.40	2.30	0.19	3.31	5.90	3.79	0.68	TCAActttcacttCaGT
17_12	6.52	3.37	2.72	0.31	11.14	4.37	3.32	0.49	TCaactttcacttCaGT
17_13	0.68	5.12	2.43	0.42	2.29	4.83	3.64	0.55	TcAActttcacttCaGT
17_14	0.19	5.00	2.51	0.42	3.13	4.54	3.69	0.52	TCAactttcacttcAGT
17_51	3.29	3.89	1.41	0.21	5.81	1.20	1.78	0.08	TCaactttcacTtCAGT
17_57	2.61	7.96	1.54	0.47	3.07	3.45	1.76	0.21	TCAactttcacTtCaGT
17_86	0.00	3.77	1.19	0.17	0.00	3.32	2.01	0.22	TCaActttcactTCAGT
17_89	6.03	2.64	1.02	0.11	9.23	3.65	1.44	0.21	TCaactttcactTCAGT
17_90	2.43	5.44	1.38	0.29	1.87	5.63	1.95	0.40	TcAActttcactTCAGT
17_96	3.27	2.62	1.85	0.18	0.00	3.44	1.99	0.24	TCAActttcactTCaGT
17_99	0.00	3.61	1.42	0.18	0.55	5.03	1.57	0.28	TCAactttcactTCaGT
17_100	1.01	2.65	1.66	0.16	3.81	3.46	1.89	0.24	TCaActttcactTCaGT
17_103	0.00	2.69	1.09	0.12	0.00	3.70	1.46	0.21	TcAActttcactTCaGT
17_111	3.45	3.62	1.39	0.20	2.65	5.82	2.03	0.41	TCaactttcactTcAGT
17_119	0.00	6.24	1.75	0.39	0.30	3.81	1.86	0.25	TCAActttcactTcaGT
17_129	0.00	2.62	1.02	0.11	2.60	2.44	1.41	0.13	TCAactttcacttCAGT
17_132	1.71	2.02	1.27	0.10	0.00	4.17	1.74	0.26	TCaActttcacttCAGT
17_135	0.00	3.23	1.24	0.14	8.56	4.86	2.04	0.38	TCaactttcacttCAGT
17_137	0.00	2.80	1.07	0.12	1.34	3.94	1.64	0.23	TcAActttcacttCAGT
17_139	0.00	3.62	1.43	0.20	2.48	5.82	1.89	0.39	TcAactttcacttCAGT
17_144	0.91	2.35	1.40	0.12	1.53	1.58	1.95	0.11	TCAactttcacttCaGT
17_157	2.94	2.87	1.27	0.14	2.32	3.12	1.62	0.18	TCAActttcacttcAGT
18_1	2.74	1.41	1.82	0.09	5.06	2.24	2.03	0.16	TCAactttcacttCAG
18_5	4.25	6.93	4.08	0.82	6.91	4.42	3.35	0.47	TCAActttcacTtCAG
18_6	5.49	4.00	2.97	0.39	8.16	4.67	2.93	0.45	TCaactttcacTtCAG
18_10	0.00	6.55	1.60	0.38	0.00	3.59	2.17	0.26	TCAActttcactTCAG
18_12	1.34	3.34	1.69	0.20	0.84	4.01	2.37	0.32	TCAactttcactTCAG
18_15	5.89	2.84	2.92	0.28	6.85	3.64	3.10	0.39	TcAACtttcactTcAG
18_18	4.23	4.44	2.71	0.41	2.40	10.93	2.76	0.88	TCAACtttcacttCAG
18_19	2.22	3.25	2.04	0.23	1.66	5.12	2.53	0.44	TCAActttcacttCAG
18_20	0.00	3.21	2.56	0.27	0.00	4.96	2.81	0.47	TCAaCtttcacttCAG
18_21	2.13	3.08	2.52	0.25	5.72	2.45	2.73	0.23	TCaaCtttcacttCAG
18_23	0.49	4.56	2.65	0.39	0.53	3.28	3.02	0.31	TCAACtttcacttcAG
18_24	0.29	6.14	2.82	0.54	0.00	6.27	2.95	0.61	TCAActttcacttcAG

[0716]

화합물 번호	PAPD5				PAPD7				화합물
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_25	2.22	5.75	2.55	0.49	0.00	3.68	3.13	0.36	TCAaCtttcacttcAG
18_27	0.00	4.13	2.30	0.30	1.21	2.04	2.87	0.19	TCaACtttcacttcAG
18_28	10.11	3.82	4.52	0.56	12.26	11.67	5.13	1.78	TCaaCtttcacttcAG
18_30	1.60	3.21	2.56	0.27	0.00	3.47	3.10	0.34	TcAACtttcacttcAG
18_346	0.56	3.27	1.27	0.17	1.43	1.58	1.49	0.09	TCaActttcactTCAG
18_347	0.16	3.81	0.87	0.14	0.00	1.55	1.17	0.07	TcAActttcactTCAG
18_350	0.00	3.12	1.54	0.17	1.43	1.29	2.10	0.09	TCAActttcactTcAG
18_357	0.00	2.87	1.61	0.18	0.00	1.97	2.18	0.15	TCaActttcacttCAG
18_358	0.00	2.30	1.54	0.13	0.15	1.91	2.31	0.14	TcaACtttcacttCAG

[0717]

[0718] **실시예 5: 표적화 PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 선택된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용하는 HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에 대한 시험관내 효과.**

[0719] 실시예 3에서 선별된 올리고뉴클레오티드의 선택을, 하기 변화를 갖는 실시예 2의 검정을 본질적으로 사용하여 ASGPR-dHepaRG에서 선별하였다. 선별을 20, 6.67 및 2.22 μM의 올리고뉴클레오티드의 농도에서 표 17의 비교용 분자를 사용하여 HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG에서 수행하였다.

[0720] 비교를 위하여, 표 17의 단일 표적화 PAPD5 및 단일 표적화 PAPD7 올리고뉴클레오티드의 조합을 본 발명의 올리고뉴클레오티드와 함께 시험하였다.

[0721] [표 17]

[0722] 단일 표적화 PAPD5 및 PAPD7 올리고뉴클레오티드의 조합.

[0723]

기술	화합물	서열번호	참조문헌
PAPD5 및 PAPD7 단일 표적화 조합 1 (콤보 1)	CAAaggttgttgtacTCT	31	PCT/EP2017/064980
	CAGTtttatgctaatCA	32	PCT/EP2017/064980
PAPD5 및 PAPD7 단일 표적화 조합 2 (콤보 2)	GTAttcttattcttgCT	33	PCT/EP2017/064980
	CATTgcttttataatccTA	34	PCT/EP2017/064980

[0724] HBsAg 및 HBeAg 수준의 감소는 표 18 및 19에 제시된다(값이 클수록 억제가 큼).

[0725] [표 18]

[0726] HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에서 3개 농도의 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 HBsAg에 대한 시험관내 효능(3개의 평균).

[0727]

화합물 번호	20 μM		6.67 μM		2.22 μM		화합물
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
17_51	-9.61	19.93	-30.60	9.19	-33.16	6.96	TCaactttcacTtCAGT
17_57	9.44	6.27	-18.18	8.10	-33.24	6.19	TCAactttcacTtCaGT
17_86	20.58	5.80	-5.34	4.43	-8.03	5.54	TCaActttcactTCAGT
17_89	2.66	3.48	-12.71	2.14	-7.18	7.05	TCaactttcactTCAGT
17_90	40.07	6.93	3.05	14.90	-11.67	7.22	TcAActttcactTCAGT
17_96	58.09	7.77	36.82	3.53	4.92	4.06	TCAActttcactTCaGT
17_99	25.54	6.97	5.75	8.72	-7.25	5.93	TCAactttcactTCaGT
17_100	43.85	7.30	15.20	12.19	-10.24	9.46	TCaActttcactTCaGT
17_103	41.44	9.31	25.07	2.93	9.98	3.98	TcAActttcactTCaGT
17_111	-5.59	7.25	-7.04	3.62	-8.11	6.03	TCaactttcactTcAGT
17_119	73.06	2.91	51.21	3.44	13.11	9.33	TCAActttcactTcaGT
17_129	37.17	10.95	9.73	10.63	2.19	14.92	TCAactttcacttCAGT
17_132	41.31	5.57	11.54	5.29	-10.07	4.00	TCaActttcacttCAGT
17_135	3.24	6.43	2.61	10.50	-13.05	2.27	TCaactttcacttCAGT
17_137	60.37	4.60	44.00	4.51	13.77	1.76	TcAActttcacttCAGT
17_139	51.89	6.99	25.28	5.62	-9.98	3.81	TcAactttcacttCAGT
17_144	15.51	9.49	2.98	11.13	-14.47	6.57	TCAactttcacttCaGT
17_157	60.44	2.21	43.72	7.14	-0.43	5.64	TCAActttcacttcAGT
18_1	90.68	1.23	75.99	2.96	17.58	8.44	TCAactttcacttCAG
18_346	87.27	1.42	51.65	5.99	-0.36	6.52	TCaActttcactTCAG
18_347	88.09	2.70	66.31	4.12	1.27	11.46	TcAActttcactTCAG
18_350	82.82	2.94	68.17	3.68	25.39	3.40	TCAActttcactTcAG
18_357	91.46	1.63	77.08	2.24	35.54	3.18	TCaActttcacttCAG
18_358	83.98	3.39	63.78	6.55	26.29	5.45	TcaACtttcacttCAG
콤보 1	72.08	0.75	58.03	2.25	21.27	8.25	
콤조 2	71.77	4.54	67.54	3.72	50.53	5.82	

[0728] [표 19]

[0729] HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에서 3개의 농도의 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 HBeAg에 대한 시험관내 효능(3개의 평균).

화합물 번호	20 μM		6.67 μM		2.22 μM		화합물
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
17_51	-39.37	39.73	-71.52	24.98	-89.89	24.95	TCaactttcacTtCAGT
17_57	2.88	4.42	-38.92	11.07	-76.67	6.90	TCAactttcacTtCaGT
17_86	22.69	5.54	-20.63	5.70	-42.45	4.40	TCaActttcactTCAGT
17_89	-11.41	3.45	-36.53	9.77	-34.92	9.69	TCaactttcactTCAGT
17_90	50.40	8.09	-4.45	25.09	-36.73	16.16	TcAActttcactTCAGT
17_96	68.32	9.42	47.89	5.53	2.93	16.50	TCAActttcactTCaGT
17_99	34.82	8.81	15.96	21.39	-13.36	13.51	TCAactttcactTCaGT
17_100	55.17	5.99	20.03	20.34	-25.12	18.75	TCaActttcactTCaGT
17_103	48.08	14.67	28.80	9.35	7.18	12.00	TcAActttcactTCaGT
17_111	-5.24	15.62	-10.26	3.22	-18.78	9.24	TCaactttcactTcAGT
17_119	83.29	3.11	69.67	1.75	24.17	9.29	TCAActttcactTcaGT
17_129	47.32	8.81	19.21	17.51	-6.65	24.28	TCAactttcacttCAGT
17_132	59.04	4.63	21.83	1.86	-14.91	0.44	TCaActttcacttCAGT
17_135	8.35	11.28	2.09	13.51	-25.60	9.12	TCaactttcacttCAGT
17_137	73.77	2.83	58.40	3.45	18.22	1.27	TcAActttcacttCAGT
17_139	64.19	7.67	39.45	5.57	-17.73	3.08	TcAactttcacttCAGT
17_144	24.74	7.77	12.21	16.40	-31.19	11.36	TCAactttcacttCaGT
17_157	75.79	1.10	61.26	4.35	9.64	7.17	TCAActttcacttcAGT
18_1	97.88	1.00	89.38	2.73	39.44	12.14	TCAactttcacttCAG
18_346	90.95	3.99	61.25	4.11	-4.13	6.95	TCaActttcactTCAG
18_347	91.45	3.48	78.72	2.03	9.18	8.96	TcAActttcactTCAG
18_350	92.56	3.36	80.54	6.12	41.46	7.29	TCAActttcactTcAG
18_357	96.37	1.27	87.86	2.94	51.94	2.98	TCaActttcacttCAG
18_358	89.92	0.54	76.73	7.28	37.70	9.45	TcaACtttcacttCAG
콤보 1	79.37	2.03	68.47	2.04	25.24	12.68	
콤보 2	75.26	2.05	72.07	3.78	59.69	2.36	

[0730]

[0731] 이러한 데이터로부터, 최고 성능 이중특이적 PAPD5/PAPD7 올리고뉴클레오티드가, 병용 요법(2 x 20 μM)과 비교될 때, 절반의 올리고뉴클레오티드 농도(20 μM)를 사용하는 HBsAg 및 HBeAg 감소에 관하여, 더욱 양호한 효과를 가짐을 확인할 수 있다.

[0732] **실시예 6: HeLa 세포에서 PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 입체정의된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 시험관내 효능의 선별.**

[0733] 서열번호 18의 모티프 서열 주위의 다양성을 더욱 더 확장하기 위하여, 입체정의된 올리고뉴클레오티드의 라이브러리를, 화합물 번호 18_1을 갖는 스테레오랜덤 모 화합물을 기반으로 생성하였다.

[0734] 선별이 1 μM으로 수행되고 일부 5 μM으로 수행된 것을 제외하고는, 실시예 1에 기술된 바와 같이, 시험관내 실험에서 효과 시험을 수행하였다.

[0735] 상대적인 PAPD5 mRNA 및 PAPD7 mRNA 발현 수준은 모 올리고뉴클레오티드의 %로서 표 20에 제시된다(즉, 값이 클수록, 억제가 양호함).

[0736] [표 20]

[0737] 입체정의된 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 시험관내 효능(듀플렉스 QPCR에 의한 단일 실험)(PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준은 HeLa 세포에서 GUSB에 대해 정규화되고 대조군(PBS 처리된 세포)의 %로서 제시됨).

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				입체정의
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_1	100.0	6.3			100.0	3.4			TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXH
18_32	87.0	5.1			94.7	0.9			RSSRXXXXXXXXXXH
18_33	76.4	NA			89.7	1.7			XRSSRXXXXXXXXXXH
18_34	79.8	6.7			91.5	2.3			XXRSSRXXXXXXXXXH
18_35	70.0	10.8			86.7	3.8			XXXRSSRXXXXXXXXH
18_36	102.5	7.8			107.4	3.1			XXXXRSSRXXXXXXXH
18_37	88.8	7.6			95.1	4.5			XXXXXRSSRXXXXXXH
18_38	68.3	6.5			82.0	3.6			XXXXXXRSSRXXXXXH
18_39	87.2	5.7			93.8	5.0			XXXXXXXRSSRXXXXH
18_40	92.2	3.5			96.3	5.5			XXXXXXXXRSSRXXXH
18_41	81.1	1.3			95.2	7.6			XXXXXXXXXRSSRXXH
18_42	78.0	3.8			92.0	9.4			XXXXXXXXXXRSSRXH
18_43	80.4	3.4			92.7	3.6			XXXXXXXXXXXRSSRH
18_44	79.4	3.5			89.7	3.4			XXXXXXXXXSSSSSRH
18_45	75.2	8.2			88.7	2.4			XXXXXXXXXRRRRRRH
18_46	86.2	6.5			91.0	6.7			XXXXXXXXXSSRRSRH
18_47	79.7	6.2			85.7	1.5			XXXXXXXXXSSSRSRH
18_48	80.6	1.6			87.5	1.5			XXXXXXXXXSSSRRSH
18_49	79.9	3.2			101.8	6.5			XXXXXXXXXSRSSSSH
18_50	82.7	3.1			88.9	2.2			XXXXXXXXXRSRSRSH
18_51	78.0	5.7			90.2	2.9			XXXXXXXXXSSSSRSH
18_52	90.1	6.0			93.7	1.1			XXXXXXXXXSSRRSSH
18_53	82.7	8.7			90.7	3.2			XXXXXXXXXRRSSSSH
18_54	63.3	13.2			77.8	6.4			XXXXXXXXXRSSRRRH
18_55	73.9	6.2			90.9	1.6			XXXXXXXXXSRRRRSH
18_56	83.1	5.6			98.5	6.4			XXXXXXXXXSSRSRRH
18_57	73.4	6.8			89.6	8.2			XXXXXXXXXRRRSRRH
18_58	89.1	2.2			98.7	2.8			XXXXXXXXXRRSRSRH
18_59	73.2	8.5			91.7	2.5			XXXXXXXXXSSRRRSH
18_60	88.8	4.2			93.3	3.4			XXXXXXXXXSRRSSSH
18_61	77.0	13.6			81.6	13.7			XXXXXXXXXRRRRRSH
18_62	75.6	8.7			87.8	8.5			XXXXXXXXXRRSSRRH
18_63	74.8	5.0			85.5	1.4			XXXXXXXXXRSRRRRH
18_64	86.9	7.3			92.2	2.5			XXXXXXXXXSRRRSSH
18_65	77.8	10.3			89.0	7.4			XXXXXXXXXSRSRSRH
18_66	81.7	10.2			88.9	6.1			XXXXXXXXXRSSSSRH
18_67	77.6	7.4			81.1	4.7			XXXXXXXXXSSSSRRH
18_68	88.9	9.2			91.3	2.7			XXXXXXXXXRRSSSRH
18_69	77.8	3.8			89.9	4.0			XXXXXXXXXRSSRRSH
18_70	75.9	11.7			83.9	7.8			XXXXXXXXXRSSSRRH
18_71	84.2	6.7			88.7	1.4			XXXXXXXXXSRRRRRH

[0738]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				입체정의
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차	
18_72	93.6	2.3			95.0	1.7			XXXXXXXXXRRSRSSH
18_73	90.5	4.3			92.4	2.9			XXXXXXXXXRSRSSSRH
18_74	88.3	10.5			88.2	3.0			XXXXXXXXXRSRSRRH
18_75	85.2	7.1			89.0	3.1			XXXXXXXXXSRRRSRH
18_76	99.6	2.7			99.5	2.2			XXXXXXXXXRRSRRSH
18_77	87.4	1.5			87.2	1.8			XXXXXXXXXSSSRRRH
18_78	80.6	10.4			83.5	5.2			XXXXXXXXXRSRRSRH
18_79	89.3	6.8			98.7	3.4			XXXXXXXXXSRRSRSH
18_80	85.9	2.0			83.2	2.8			XXXXXXXXXRRSRRRH
18_81	92.4	5.0			84.1	NA			XXXXXXXXXSRRSSRH
18_82	86.8	3.4			89.8	3.0			XXXXXXXXXSRSSSRH
18_83	93.1	4.7			92.4	3.3			XXXXXXXXXRSRRRSH
18_84	91.1	4.9			93.4	5.2			XXXXXXXXXSSSRSSH
18_85	84.3	3.9			87.9	1.6			XXXXXXXXXSSRSSRH
18_86	86.2	8.1			84.6	2.2			XXXXXXXXXRSSRSSH
18_87	77.3	9.7			90.6	0.9			XXXXXXXXXSRSSRSH
18_88	85.8	5.4			92.4	3.0			XXXXXXXXXSSSSSSH
18_89	94.9	5.7			95.8	7.3			XXXXXXXXXRSRRSSH
18_90	91.2	6.3			92.9	2.3			XXXXXXXXXRRRRSRH
18_91	85.9	4.1			90.4	5.0			XXXXXXXXXSSRSRSH
18_92	84.7	6.5			90.1	9.3			XXXXXXXXXRRRRSSH
18_93	81.7	6.5			90.6	4.0			XXXXXXXXXRSRSSSH
18_94	82.2	7.7			82.9	8.0			XXXXXXXXXRSSRSRH
18_95	89.4	1.9			84.9	7.5			XXXXXXXXXRRRSRSH
18_96	80.1	3.7			85.0	5.9			XXXXXXXXXRRSSRSH
18_97	68.9	7.5			82.3	4.8			XXXXXXXXXSRSSRRH
18_98	81.7	4.1			93.9	6.9			XXXXXXXXXSRRSRRH
18_99	97.7	5.4			97.7	8.7			XXXXXXXXXSRSRSSH
18_100	77.5	3.7			85.4	4.1			XXXXXXXXXSRSRRRH
18_101	77.9	7.1			88.3	4.3			XXXXXXXXXSSRSSSH
18_102	77.3	6.3			93.0	2.8			XXXXXXXXXRSSSSSH
18_103	74.8	3.7			86.4	1.2			XXXXXXXXXRSSSRSH
18_104	90.3	6.1			91.5	2.3			XXXXXXXXXRRRSSRH
18_105	95.7	7.2			102.9	1.7			XXXXXXXXXRRRSSSH
18_106	79.7	5.4			85.7	1.2			XXXXXXXXXSRSRRSH
18_107	87.6	4.4			89.0	2.2			XXXXXXXXXSSRRRRH
18_108	86.4	10.6			95.3	4.0			XXXXXXXXXXSSRSSH
18_109	99.1	2.5			99.0	6.6			XXXXXXXXXXRRRSSH
18_110	91.1	5.4			93.1	3.5			XXXXXXXXXXRRSSRH
18_111	103.1	2.9			99.1	6.2			XXXXXXXXXXRSSSRH
18_112	96.5	2.7			90.7	2.5			XXXXXXXXXXRRSRRH
18_113	76.0	17.5			90.4	3.7			XXXXXXXXXXSSSSRH
18_114	86.9	3.4			88.8	4.5			XXXXXXXXXXRRRRRH
18_115	94.7	8.1			94.1	3.8			XXXXXXXXXXSRSSSH
18_116	79.8	4.1			83.7	2.6			XXXXXXXXXXSSRSRH

[0739]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				입체정의
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_117	88.3	6.6			95.6	4.1			XXXXXXXXXRSSRSH
18_118	83.6	7.9			86.8	2.1			XXXXXXXXXRSRRRH
18_119	85.2	2.3			88.7	2.5			XXXXXXXXXSRRRRH
18_120	86.2	6.8			91.9	0.7			XXXXXXXXXSRRRSH
18_121	90.4	5.9			86.9	0.7			XXXXXXXXXSSSRSH
18_122	74.2	8.8			79.5	7.8			XXXXXXXXXRSRSSH
18_123	82.2	1.0			87.6	1.5			XXXXXXXXXSSSSSH
18_124	91.0	12.7			111.4	11.9			XXXXXXXXXSRRSSH
18_125	87.6	6.7			85.7	4.4			XXXXXXXXXRSRRSH
18_126	81.5	7.1			85.5	1.9			XXXXXXXXXSSRRSH
18_127	82.9	3.7			96.0	2.3			XXXXXXXXXRRRRSH
18_128	79.0	3.7			83.5	4.3			XXXXXXXXXSRSRRH
18_129	98.4	NA			91.7	6.2			XXXXXXXXXRRRSRH
18_130	90.7	5.4			89.8	2.3			XXXXXXXXXRRRSSH
18_131	82.2	6.1			89.6	1.0			XXXXXXXXXRSSSSH
18_132	81.6	6.9			84.2	2.3			XXXXXXXXXRSSRRH
18_133	88.9	4.1			94.5	4.0			XXXXXXXXXSRRSRH
18_134	73.6	7.5			83.3	4.3			XXXXXXXXXSSRRRH
18_135	86.6	10.3			91.0	7.1			XXXXXXXXXSRSSRH
18_136	93.8	4.5			85.0	8.1			XXXXXXXXXRRRRSH
18_137	100.6	6.4			83.2	7.2			XXXXXXXXXRSRSRH
18_138	83.1	9.5			86.5	4.0			XXXXXXXXXSSSRRH
18_139	82.4	10.8			87.3	2.9			XXXXXXXXXSRSRSH
18_140	83.9	5.6			78.9	5.1			SSRRRRSSSSSRSSRH
18_141	96.7	9.9			89.2	13.8			SSSSSRRRRRRSRRSH
18_142	81.7	13.0			83.7	7.7			SRSSRSSSRRRSRSRH
18_143	86.4	11.5			80.3	11.7			SRRSSSSRRSRRRRH
18_144	88.5	7.1			78.6	8.5			SSRRSRSRSSSRSRRH
18_145	75.2	12.2			78.4	3.9			SSSRRRRSRRRSSRRH
18_146	109.4	6.8			105.6	8.1			RRSRSSRRSSSRRSSH
18_147	82.8	7.1			80.3	2.9			RSSRRRSSSRSSSRSH
18_148	78.2	7.1			73.3	9.6			SSSSRRRSRSSSRRSH
18_149	78.5	3.9			77.1	14.5			SSSRSSSSSSSRRRRH
18_150	80.2	5.3			75.0	8.5			SSSSRSSSSSSSSSSH
18_151	65.6	21.5			73.0	9.1			RRSRRRRRSSSSSSSH
18_152	98.9	5.4			92.9	3.3			RRRRSRSSRRRRSSSH
18_153	92.1	9.5			93.2	3.1			RRRRRSSRRRSRSSRH
18_154	98.3	4.0			92.3	2.7			SSRRRRSRSRSSRRSH
18_155	77.4	8.1			82.0	3.8			RSSSSSRSSRRSSSSH
18_156	79.9	7.8			81.6	5.9			RRRSSSSSRSRSRRSH
18_157	76.8	4.3			82.6	3.5			RSSSRSRSRRRSRRRH
18_158	81.8	12.8			86.8	4.1			RRSRRSSSRRRRRRSH
18_159	76.4	12.4			77.9	2.8			RRSSSSRSRSSSRSRH
18_160	82.2	16.3			88.8	4.2			RSSRSRSRSRSRSRRH

[0740]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				입체정의
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_161	76.4	14.9			77.9	4.9			SRRRSSSSRSRSRSRH
18_162	66.6	15.9			80.4	4.1			SRSSSRRSRRRRSSRH
18_163	76.8	14.0			85.3	2.9			RSSRRRSRRSRSSRRH
18_164	88.4	9.4			97.5	5.2			SSRRRSSRSSRRRRSH
18_165	75.1	14.9			85.2	3.0			RSRSSRRSRRRSSSRH
18_166	81.6	6.7			83.9	5.8			RRRRSRRRSSRSRRSH
18_167	74.4	11.7			77.5	4.5			SRRRSSSRSRSSRRRH
18_168	73.9	9.7			77.3	1.9			SRSSRSSSSSRSRSSH
18_169	73.7	15.1			86.2	1.1			SSRRSRSSSSSRSSSH
18_170	75.8	7.0			82.4	2.0			SSRRRRRSRSRRSSSH
18_171	97.4	2.3			98.5	3.3			SSSRRSSRSRRRRRSH
18_172	85.3	10.9			81.0	2.0			RSSSSSSSRSRRRRRH
18_173	88.5	10.0			92.5	1.4			SSRSRSSRSSRRSRRH
18_174	84.1	11.1			81.5	17.2			SRSRSSSRRRSRRRSH
18_175	72.7	6.6			79.1	1.1			RRRRRRRSSRRSSSRH
18_176	77.0	14.4			81.9	4.8			SSRSRRRRRSRRSRSH
18_177	81.9	5.6			79.9	10.1			RRSRRRRRRSSRRRSH
18_178	88.9	3.9			94.4	3.1			SSSSRRRRRRRRRRSH
18_179	87.6	11.8			81.5	8.6			SRRRSSRRRSSRRRSH
18_180	75.9	2.9			72.9	11.0			SSSRRRRRSRRSSRRH
18_181	85.3	11.1			86.7	1.9			RRSRRSSSSRRRSSRH
18_182	93.0	9.2			95.4	7.3			SSRRSRSSRRRSSSSH
18_183	83.6	12.3			80.6	5.2			SSRSRRRRSSRSSSRH
18_184	87.0	15.0			79.3	4.5			RRRSRRSRSSRSRRRH
18_185	98.7	4.6			96.8	1.7			RSRSSRSRSRRSRSRH
18_186	87.9	3.7			87.7	5.2			SSSRRRRSSRRSRRRH
18_187	99.1	3.5			99.8	2.3			RSSRRSRRRRSRRRSH
18_188	101.1	5.9			92.8	6.6			SSSRRSSRSRSRSSSH
18_189	106.9	4.2			105.0	3.1			RSRSSSSRSSRRRSSH
18_190	104.8	3.5			96.7	2.2			SSSRSSSRSRRSRSSH
18_191	87.7	10.4			84.9	7.8			RSSRSSSSRSSSSSRH
18_192	86.5	7.9			96.1	1.6			RSSRRSSRSSSRRSRH
18_193	76.5	8.0			80.4	3.2			RSSRRSRSRRSSSSRH
18_194	80.0	4.8			86.4	3.3			RRSSSRRSRRRRSSSH
18_195	100.4	8.3			99.3	1.6			RRRRRSSRSRRSSSRH
18_196	109.5	2.6			113.5	4.2			SSSSRSRRRSSRRRSH
18_197	82.6	1.9			81.0	4.8			RSRRRRRRRRSSRSRH
18_198	87.2	4.6			87.4	6.4			RSRRSSSSRSSRSSRH
18_199	80.9	2.8			91.5	1.0			SSRRSRSSRRRSSSRH
18_200	74.7	11.4			84.8	2.1			RRRRSSSRRSRSRSSH
18_201	73.5	13.7			82.0	1.3			RSRRRRRRSRRSSRSH
18_202	70.6	8.6			81.4	1.4			SRRSRRRRRSRSSSSH
18_203	69.8	9.5			73.8	1.4			SRRSRRSSSRSSSSSH
18_204	77.8	6.8			86.3	2.7			SSSRRRRSRSRRRSSH

[0741]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				입체정의
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_205	73.4	4.2			77.8	2.6			SSRSRSRSSSRSRSRH
18_206	80.6	12.7			90.4	3.6			SSSRRSRRSRRRSRSH
18_207	67.8	7.5			74.3	2.6			SRSSRRRSSSSSRRRH
18_208	71.9	12.0			83.0	4.9			RRSSRSSSSSSRSSRH
18_209	74.0	5.5			83.7	3.4			SRSSRRSSRSRRSRRH
18_210	55.6	14.6	48.5	5.4	84.2	7.2	66.2	4.5	RSRRSSRSRSSRRSSH
18_211	60.5	11.1	52.4	6.7	84.4	6.7	76.4	6.8	RSSSRRSRSSSRSSSH
18_212	53.3	3.3	47.3	3.5	93.4	8.0	60.5	5.6	SSSSSSSSRSRRRSSH
18_213	43.0	8.3	26.1	6.0	72.4	10.7	38.3	8.4	RRSSSSSSSRSSSRRH
18_214	66.6	8.9	97.1	4.2	108.3	7.0	106.6	7.8	SSSRRSSSSRRRRSSH
18_215	61.0	11.2	59.9	8.2	98.3	10.7	76.0	11.9	SSSRRRRRRSSSSRRH
18_216	35.6	9.3	42.2	5.4	56.2	6.8	53.1	12.8	RSRSRRRSSSRRRSRH
18_217	37.6	8.9	73.8	8.8	65.0	6.4	79.6	8.0	SSSSRRSRRRSSRRRH
18_218	101.7	11.6	90.1	1.6	162.0	9.8	100.5	2.4	RSSRRSSRSRRRSSSH
18_219	70.9	10.8	75.5	3.7	97.0	9.1	93.3	4.9	RRSSSSSRRRRSRRSH
18_220	58.0	11.3	62.5	4.0	92.0	8.6	79.5	6.3	RXXXXXXXXXXXXXXH
18_221	66.8	8.8	89.8	4.1	101.2	11.1	109.1	6.9	SXXXXXXXXXXXXXXH
18_222	73.2	6.2	79.4	3.4	108.4	8.8	95.1	4.2	XRXXXXXXXXXXXXXH
18_223	84.1	9.0	98.4	4.9	134.3	6.6	134.7	5.5	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_224	73.3	7.0	91.9	4.7	117.0	6.4	131.4	5.2	XXRXXXXXXXXXXXXH
18_225	76.5	9.3	94.3	7.7	110.1	6.0	108.4	7.6	XXSXXXXXXXXXXXXH
18_226	74.4	11.6	92.4	6.7	102.3	7.6	108.8	6.3	XXXRXXXXXXXXXXXH
18_227	83.1	11.6	109.9	8.4	99.1	14.1	111.2	6.9	XXXSXXXXXXXXXXXH
18_228	56.4	7.2	55.0	5.5	87.4	3.7	74.5	7.5	XXXXRXXXXXXXXXXH
18_229	69.4	6.2	81.4	4.4	113.1	4.6	104.9	7.4	XXXXSXXXXXXXXXXH
18_230	66.6	5.8	84.6	3.3	109.3	6.6	106.4	6.7	XXXXXRXXXXXXXXXH
18_231	80.7	2.7	109.0	1.1	114.1	5.6	120.8	4.9	XXXXXSXXXXXXXXXH
18_232	63.4	4.4	66.6	6.3	101.7	5.2	88.0	8.2	XXXXXXRXXXXXXXXH
18_233	68.3	3.1	96.4	8.0	102.4	6.5	120.3	6.6	XXXXXXSXXXXXXXXH
18_234	69.9	10.7	98.7	8.9	113.0	5.2	124.2	7.1	XXXXXXXRXXXXXXXH
18_235	68.6	16.7	82.3	7.5	91.1	12.4	90.3	9.2	XXXXXXXSXXXXXXXH
18_236	114.6	7.6	90.5	2.8	187.	9.9	113.0	4.6	XXXXXXXXRXXXXXXH

[0742]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				입체정의
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
					8				
18_237	66.4	13.5	66.6	7.3	117.3	12.3	93.2	7.3	XXXXXXXXSXXXXXXH
18_238	72.5	5.3	90.1	3.9	122.5	6.6	126.8	4.3	XXXXXXXXXRXXXXXH
18_239	39.8	3.0	20.9	5.7	67.2	6.4	29.2	2.1	XXXXXXXXXSXXXXXH
18_240	63.0	12.0	92.7	2.0	116.2	7.9	117.7	1.6	XXXXXXXXXXRXXXXH
18_241	65.1	15.1	75.4	4.4	105.9	19.9	104.8	5.0	XXXXXXXXXXSXXXXH
18_242	65.0	12.7	85.0	3.2	106.0	12.5	114.3	2.4	XXXXXXXXXXXRXXXH
18_243	145.2	7.8	112.0	6.0	180.8	6.4	118.8	6.5	XXXXXXXXXXXSXXXH
18_244	75.3	9.9	87.8	2.8	110.4	8.1	91.2	4.8	XXXXXXXXXXXXRXXH
18_245	81.7	8.6	63.6	5.6	100.3	5.9	79.2	1.9	XXXXXXXXXXXXSXXH
18_246	60.3	7.4	71.7	6.2	90.4	8.0	80.8	8.1	XXXXXXXXXXXXXRXH
18_247	70.3	8.0	90.4	6.4	108.4	7.5	94.4	8.1	XXXXXXXXXXXXXSXH
18_248	74.0	7.7	77.4	5.1	87.4	19.5	86.7	7.3	XXXXXXXXXXXXXXRH
18_249	74.8	4.9	88.2	5.4	114.8	5.6	109.7	6.4	XXXXXXXXXXXXXXSH

[0743]

[0744] **실시예 7: HeLa 세포에서 선택된 입체정의된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 시험관내 EC50 및 효능.**

[0745] 실시예 6으로부터의 최고 성능 올리고뉴클레오티드의 EC50 및 효능(KD)을, 올리고뉴클레오티드 농도 33, 10.44, 3.33, 1.044, 0.33, 0.104, 0.033 및 0.01 μM에 의한 동일한 검정을 사용하여 측정하였다.

[0746] PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현의 EC 50, 최대 KD(효능)을, drc 패키지(v3.0-1)로부터의 R-함수 drm()을 사용하여 계산하였다(4-변수 log-논리 함수는 올리고뉴클레오티드 농도의 함수로서 해당 유전자의 발현에 대해 정합되어 EC50 및 최대 녹-다운에 대한 값을 수득함). 결과는 표 21에 제시된다.

[0747] [표 21]

[0748] HeLa 세포 중 PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현에 대한 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 EC50 및 최대 KD. 화합물 번호 18_1은 스테레오랜덤 모 화합물이다.

화합물 번호	PAPD5				PAPD7				입체정의된 모티프
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_1	2.74	1.41	1.82	0.09	5.06	2.24	2.03	0.16	TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXXH
18_36	0.49	2.00	1.19	0.08	0.00	2.77	1.57	0.14	XXXXRSSRXXXXXXXH
18_76	1.83	5.88	3.18	0.54	1.12	7.32	3.38	0.69	XXXXXXXXXRRRSRRSH
18_99	0.12	7.43	2.87	0.63	4.53	13.63	3.39	1.30	XXXXXXXXXSRSRSSH
18_109	2.46	3.84	1.59	0.20	2.66	4.77	2.04	0.32	XXXXXXXXXXRRRSSH
18_111	0.36	8.02	2.41	0.59	5.64	3.86	2.88	0.34	XXXXXXXXXXRSSSRH
18_124	0.00	8.02	1.76	0.45	0.00	4.30	2.27	0.28	XXXXXXXXXXSRRSSH
18_146	0.00	4.37	1.59	0.22	0.00	5.67	2.27	0.40	RRSRSSRRSSSRRSSH
18_171	0.00	3.47	1.44	0.17	0.00	5.90	2.24	0.41	SSSRRSSRSRRRRRSH
18_185	2.94	4.54	1.57	0.23	2.34	5.97	2.10	0.40	RSRSSRSRSRRSRSRH
18_187	0.00	2.50	1.73	0.14	0.00	6.11	2.27	0.40	RSSRRSRRRRSRRRSH
18_188	0.00	3.88	1.66	0.21	3.63	6.56	1.94	0.38	SSSRRSSRSRSRSSSH
18_190	3.56	5.01	2.59	0.41	7.41	6.38	3.11	0.62	SSSRSSSRSRRSRSSH
18_196	0.00	2.00	1.31	0.09	1.40	5.30	1.71	0.28	SSSSRSRRRSSRRRSH
18_223	0.00	3.36	1.40	0.16	1.15	4.84	1.83	0.28	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_227	0.00	6.48	1.75	0.37	0.45	6.48	2.20	0.39	XXXSXXXXXXXXXXH
18_231	0.00	3.57	1.37	0.17	0.00	4.34	2.13	0.28	XXXXXSXXXXXXXXXH
18_236	2.37	3.44	1.82	0.21	4.69	3.90	2.22	0.27	XXXXXXXXRXXXXXXH
18_243	0.15	5.38	2.38	0.37	5.18	8.67	2.52	0.66	XXXXXXXXXXXSXXXH

[0749]

[0750] 이러한 데이터로부터, PAPD5 및 PAPD7 녹-다운과 관련되는 EC50 및 효능의 개선은 입체정의된 서브-라이브러리 및 완전히 입체정의된 화합물 둘 다에 의해 달성될 수 있음을 확인할 수 있다.

[0751] **실시예 8: 표적화 PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 선택된 입체정의된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용하는, HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에 대한 시험관내 효과.**

[0752] 실시예 6으로부터의 가장 효능 있는 올리고뉴클레오티드의 선택을 HBV 감염된 dHepaRG-ASGPR 세포 중에서 HBV 증식 변수에 대한 이의 효과에 대해 시험하였다.

[0753] 실험을 실시예 5에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0754] HBsAg 및 HBeAg 수준의 감소는 표 22 및 23에 제시된다(값이 클수록 억제가 큼).

[0755] [표 22]

[0756] HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에서 3개의 농도의 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 HBsAg에 대한 시험관내 효능(3개의 평균)(화합물 번호 18_1은 스테레오랜덤 모 화합물임).

화합물 번호	20 μM		6.67 μM		2.22 μM		입체정의된 모티프
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_1	97.88	1.00	89.38	2.73	39.44	12.14	TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXXH
18_36	72.64	1.45	37.85	8.05	10.98	8.04	XXXXRSSRXXXXXXXH
18_76	40.85	34.07	2.07	19.39	-15.02	23.15	XXXXXXXXXRRSRRSH
18_99	34.94	6.39	-13.21	12.32	-42.74	12.83	XXXXXXXXXSRSRSSH
18_105	82.12	2.60	74.93	3.30	19.30	7.25	XXXXXXXXXRRRSSSH
18_109	57.43	14.41	18.19	9.25	7.15	16.09	XXXXXXXXXXRRRSSH
18_111	28.98	6.10	-10.71	7.93	-30.92	15.15	XXXXXXXXXXRSSSRH
18_124	59.86	4.12	27.17	15.97	-3.69	18.85	XXXXXXXXXXSRRSSH
18_146	62.69	6.93	44.31	4.08	-19.52	12.39	RRSRSSRRSSSRRSSH
18_171	38.32	2.10	-11.53	3.85	-28.30	10.51	SSSRRSSRSRRRRRSH
18_185	-20.73	17.60	-19.59	14.46	-4.32	7.01	RSRSSRSRSRRSRSRH
18_187	56.84	6.44	17.42	10.77	-49.55	11.42	RSSRRSRRRRSRRRSH
18_188	59.41	12.82	25.09	16.54	6.76	20.56	SSSRRSSRSRSRSSSH
18_189	32.87	6.69	-3.52	16.56	-50.76	34.50	RSRSSSSRSSRRRSSH
18_190	-53.00	16.64	-57.27	12.78	-69.75	14.40	SSSRSSSRSRRSRSSH
18_195	32.58	3.42	-12.74	45.18	-16.33	18.72	RRRRRSSRSRRSSSRH
18_196	-17.72	3.29	-36.50	9.00	-49.29	11.33	SSSSRSRRRSSRRRSH
18_218	53.86	6.46	42.40	3.88	9.55	20.41	RSSRRSSRSRRRSSSH
18_223	83.06	2.73	62.17	11.58	15.29	11.02	XSXXXXXXXXXXXXH
18_227	79.92	1.95	49.95	6.87	-11.69	7.50	XXXSXXXXXXXXXXH
18_231	83.13	1.45	69.70	3.35	37.16	11.77	XXXXXSXXXXXXXXH
18_236	64.19	2.58	38.47	5.37	-19.29	5.10	XXXXXXXXRXXXXXXH
18_243	82.96	1.85	67.55	3.06	26.96	10.36	XXXXXXXXXXSXXXH
콤보 1	79.37	2.03	68.47	2.04	25.24	12.68	
콤보 2	75.26	2.05	72.07	3.78	59.69	2.36	

[0757]

[0758] [표 23]

[0759] HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에서 3개의 농도의 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 HBeAg에 대한 시험관내 효능(3개의 평균)(화합물 번호 18_1은 스테레오랜덤 모 화합물임).

화합물 번호	20 μM		6.67 μM		2.22 μM		화합물
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_1	90.68	1.23	75.99	2.96	17.58	8.44	TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXXH
18_36	61.56	2.27	32.88	7.00	13.90	2.63	XXXXRSSRXXXXXXXH
18_76	42.45	24.97	12.44	4.58	5.05	11.65	XXXXXXXXXRRSRRSH
18_99	29.44	4.44	-5.01	7.61	-15.22	8.54	XXXXXXXXXSRSRSSH
18_105	77.20	2.93	63.83	3.75	17.89	6.08	XXXXXXXXXRRRSSSH
18_109	50.97	12.79	18.65	7.96	18.34	10.47	XXXXXXXXXXRRRSSH
18_111	26.62	5.65	5.57	6.76	-5.32	8.48	XXXXXXXXXXRSSSRH
18_124	52.84	6.90	26.44	13.62	8.76	13.32	XXXXXXXXXXSRRSSH
18_146	57.25	5.51	32.84	4.19	-5.83	9.16	RRSRSSRRSSSRRSSH
18_171	31.41	2.24	-0.52	0.38	-5.55	4.51	SSSRRSSRSRRRRRSH
18_185	3.01	9.20	0.38	6.33	6.86	2.17	RSRSSRSRSRRSRSRH
18_187	45.26	5.54	14.19	7.61	-7.36	5.03	RSSRRSRRRRSRRRSH
18_188	51.94	10.97	26.12	10.92	15.12	17.90	SSSRRSSRSRSRSSSH
18_189	32.71	4.45	3.59	7.73	-20.18	13.54	RSRSSSSRSSRRRSSH
18_190	-8.26	5.56	-19.34	5.60	-23.56	3.06	SSSRSSSRSRRSRSSH
18_195	33.37	4.40	6.47	23.36	-3.00	7.15	RRRRRSSRSRRSSSRH
18_196	8.16	3.13	-5.42	9.08	-16.04	9.21	SSSSRSRRRSSRRRSH
18_218	52.20	7.32	38.24	6.77	9.85	11.45	RSSRRSSRSRRRSSSH
18_223	79.06	3.79	53.28	3.42	15.60	12.30	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_227	76.98	5.26	39.75	9.09	-0.96	3.34	XXXSXXXXXXXXXXXH
18_231	72.79	4.62	54.88	2.74	25.58	8.29	XXXXXSXXXXXXXXXH
18_236	59.69	3.81	33.06	7.16	-0.33	4.37	XXXXXXXXRXXXXXXH
18_243	79.05	1.15	53.54	2.97	21.12	7.39	XXXXXXXXXXXSXXXH
콤보 1	72.08	0.75	58.03	2.25	21.27	8.25	
콤보 2	71.77	4.54	67.54	3.72	50.53	5.82	

[0760]

[0761] **실시예 9: PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 선택된 GalNAc 접합된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용하는, HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에 대한 시험관내 효과.**

[0762] 실시예 1로부터의 가장 효능 있는 올리고뉴클레오티드의 선택은 GalNAc 접합체 모이어티로 접합되고, HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에서 HBV 증식 변수에 대한 이의 효과에 대해 시험되었다.

[0763] GalNAc 접합된 올리고뉴클레오티드의 HBsAg 및 HBeAg에 대한 EC50 및 효능(KD)의 평가를, HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포를 사용하여 비교용 올리고뉴클레오티드를 사용하지 않으면서 실시예 2에 기술된 바와 같이 수행하였다. 결과는 표 24에 제시된다.

[0764] 실시예 2의 과정에 더하여, 수확된 세포를 PBS에서 1회 세척하고, 마그마 퓨어 용해 완충액(로슈 #05467535001)에 용해시키고, -80℃에서 저장하였다. RNA를 마그마 퓨어 "96 세포 RNA 대부피 키트"(로슈 #05467535001)로 추출하고, PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현 수준을 "재료 및 방법" 섹션, PAPD5 및 PAPD7에 대한 실시간 PCR에 기술된 바와 같이 측정하였다. EC50 및 효능(KD)을 drc 패키지(v3.0-1)로부터의 R-함수 drm()을 사용하여 계산하였다(4-변수 log-논리 함수는 올리고뉴클레오티드 농도의 함수로서 해당 유전자의 발현에 대해 정합되어 EC50 및 최대 녹-다운에 대한 값을 수득함). 결과는 표 24A에 제시된다.

[0765] [표 24]

[0766] HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에서 HBsAg 및 HBeAg에 대한 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 EC50 및 최대 KD(3개의 평균).

화합물 번호	HBeAg				HBsAg				화합물
	최대 KD 염수의 %		EC50 nM		최대 KD 염수의 %		EC50 nM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
20_12	6.1	1.0	127.7	10.1	7.7	1.6	87.0	17.4	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacttCAG
20_13	0.8	0.3	65.1	1.3	2.5	1.0	72.4	3.5	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcactTCAG
20_14	0.3	1.1	43.2	3.4	1.2	1.3	58.5	5.1	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttCAG
20_15	0.0	0.7	45.3	6.1	0.4	1.7	37.8	11.2	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacTtCAG
20_16	3.9	2.9	58.2	6.6	1.9	2.4	84.2	11.6	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAACtttcacttCAG
20_17	5.9	1.9	83.8	11.8	11.2	1.7	110.4	14.3	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAACtttcacttcAG
20_18	6.5	2.1	75.6	34.3	13.9	2.4	77.8	33.2	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttcAG
20_19	0.0	7.3	76.3	81.9	11.4	4.2	106.9	26.9	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcactTCAG
20_20	0.0	6.1	79.6	59.4	9.2	2.4	135.0	16.2	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAACtttcactTcAG
20_21	1.8	2.4	41.5	8.7	7.8	2.6	74.9	17.6	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAACtttcacttcAG
20_22	7.2	1.2	60.6	6.8	10.7	0.7	126.7	6.9	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaACtttcacttcAG
21_2	14.6	5.5	79.2	40.8	18.8	3.3	125.9	23.6	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttCaGT

[0767]

[0768] 이러한 데이터로부터, GalNAc 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 접합시킴으로써, EC50 값이 40배 이상 개선됨을 확인할 수 있다(상기 표가 nM 단위인 반면, 표 14가 μM 단위임에 유의함). 예를 들어, 화합물 20_15(GalNAc 접합된)의 HBsAg 감소가 화합물 18_05(20_15의 네이키드 버전)에 비해 176배 개선된다.

[0769] [표 24A]

[0770] GalNAc 접합된 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 시험관내 효능 및 역가(EC50)(PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준은 ASGPR-dHepaRG 세포에서 GUSB에 대해 정규화되고 대조군(PBS 처리된 세포)의 %로서 제시됨).

화합물 번호	PAPD5				PAPD7			
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM	
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차
20_12	1.9	0.95	0.032	0.002	1.6	1.59	0.030	0.003
20_13	17	1.93	0.045	0.009	17	1.57	0.038	0.006
20_14	5.2	1.24	0.024	0.008	2.9	1.47	0.003	0.002
20_15	11	1.45	0.002	0.002	8.5	0.99	0.001	0.001
20_16	10	1.20	0.046	0.006	11	1.18	0.041	0.005
20_17	5.2	2.29	0.022	0.012	4.3	2.05	0.037	0.013
20_18	5.4	1.14	0.047	0.006	2	1.27	0.014	0.007
20_19	4.7	1.68	0.048	0.009	6.5	1.54	0.041	0.009
20_20	9.3	1.33	0.047	0.005	4.7	2.17	0.019	0.012
20_21	6.2	1.30	0.043	0.006	4.4	2.78	0.020	0.008
20_22	4.7	1.29	0.044	0.008	5.4	2.68	0.048	0.010
21_2	12	1.12	0.075	0.005	12	3.41	0.052	0.013

[0771]

[0772] 이러한 데이터로부터, 표적화 PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 선택된 GalNAc 접합된 올리고뉴클레오티드가 mRNA 수준을 10% 미만으로 감소시킬 수 있음을 확인할 수 있다.

[0773] **실시예 10: dHepaRG 세포에서 PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드의 시험관내 효능에 대한 선별.**

[0774] HeLa 세포에서 PAPD5 및 PAPD7 녹-다운에 대해 선별된 올리고뉴클레오티드(실시예 1 및 3)를 dHepaRG 세포에서 선별하여 간 세포주에서 효율적인 녹-다운을 증명하였다.

[0775] dHepaRG 세포를 "재료 및 방법" 섹션에 기술된 바와 같이 배양하였다. 올리고뉴클레오티드 농도 50, 15.81, 5.00, 1.58, 0.50, 0.16, 0.05 및 0.016 μM을 100 μL/웰의 최종 배양물 부피로 사용하였다. 세포를 올리고뉴클레오티드 화합물의 첨가 후 6일에 수확하고, RNA를 제조사의 지시에 따라 퓨어링크 프로 96 RNA 정제 키트

(암비온)에 의해 추출하였다.

[0776] PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준을 "재료 및 방법" 섹션에 기술된 바와 같이 실시간 PCR에 의해 분석하였다. PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현의 EC 50, 최대 KD(효능)를 drc 패키지(v3.0-1)로부터의 R-함수 drm()을 사용하여 계산하였다(4-변수 log-논리 함수는 올리고뉴클레오티드 농도의 함수로서 해당 유전자의 발현에 대해 정합되어 EC50 및 최대 녹-다운에 대한 값을 수득함).

[0777] 결과는 표 25에 제시된다.

[0778] [표 25]

[0779] dHepaRG 세포에서 PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현에 대한 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 EC50 및 최대 KD.

화합물 번호	PAPD5				PAPD7				화합물
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
17_103	11.0	6.1	1.7	0.4	2.2	39.9	7.6	13.3	TcAActttcactTCaGT
17_111	7.5	8.7	2.2	0.8	0.0	38.7	6.4	11.7	TCaactttcactTcAGT
17_119	5.3	16.1	1.8	1.1	2.1	15.7	3.8	2.2	TCAActttcactTcaGT
17_129	11.5	5.5	1.5	0.4	0.0	31.2	5.0	6.2	TCAactttcacttCAGT
17_132	9.8	10.0	3.2	1.3	13.2	13.2	6.6	3.5	TCaActttcacttCAGT
17_135	4.1	3.6	1.1	0.1	0.0	32.7	4.0	4.3	TCaactttcacttCAGT
17_137	0.0	7.5	3.5	0.9	16.6	8.2	5.0	1.5	TcAActttcacttCAGT
17_139	5.3	8.3	2.3	0.7	5.7	19.1	7.7	4.9	TcAactttcacttCAGT
17_144	6.0	8.0	1.4	0.4	0.0	12.7	2.8	1.3	TCAactttcacttCaGT
17_157	8.2	4.6	3.1	0.5	0.0	16.2	8.8	4.9	TCAActttcacttcAGT
18_1	0.0	7.8	1.6	0.4	0.0	8.7	3.8	1.2	TCAactttcacttCAG
18_6	10.1	9.2	2.5	0.9	0.0	19.8	5.8	4.2	TCaactttcacTtCAG
18_10	13.4	15.6	1.5	1.0	10.1	15.1	4.1	2.3	TCAActttcactTCAG
18_12	8.8	7.4	1.9	0.6	13.3	8.9	4.6	1.6	TCAactttcactTCAG
18_15	0.0	35.4	4.7	6.0	34.8	11.8	4.8	2.3	TcAACtttcactTcAG
18_18	0.0	27.1	2.6	2.7	25.0	7.3	5.4	1.5	TCAACtttcacttCAG
18_19	0.0	7.0	2.8	0.7	0.0	18.1	1.2	1.0	TCAActttcacttCAG
18_20	11.9	10.6	4.2	1.8	0.0	64.2	9.3	22.5	TCAaCtttcacttCAG
18_21	21.9	7.0	4.4	1.3	0.0	40.5	16.0	25.6	TCaaCtttcacttCAG
18_23	8.8	10.8	3.0	1.2	0.0	32.5	3.5	4.1	TCAACtttcacttcAG
18_24	13.5	5.9	3.3	0.8	23.3	6.2	3.4	1.0	TCAActttcacttcAG
18_25	13.0	11.4	3.0	1.3	9.4	18.7	5.0	3.3	TCAaCtttcacttcAG
18_27	7.9	9.2	2.7	0.9	19.2	7.5	3.3	1.0	TCaACtttcacttcAG
18_28	13.4	11.3	4.7	2.1	19.1	5.8	4.6	1.1	TCaaCtttcacttcAG
18_30	9.9	7.4	5.1	1.2	0.0	14.4	7.1	3.5	TcAACtttcacttcAG
18_346	8.1	8.9	1.5	0.6	0.0	19.1	3.9	2.5	TCaActttcactTCAG
18_347	9.2	15.0	1.6	1.0	0.0	24.0	4.3	3.6	TcAActttcactTCAG
18_350	8.5	6.3	1.8	0.5	0.0	24.4	3.4	2.6	TCAActttcactTcAG
18_357	0.0	10.0	4.5	1.6	0.0	25.5	8.1	6.5	TCaActttcacttCAG
18_358	0.0	19.3	3.9	2.5	29.9	9.2	4.3	1.8	TcaACtttcacttCAG

[0780]

[0781] 이러한 데이터로부터, 효과적인 표적 감소가 간세포-유래 세포주에서 기록될 수 있음을 확인할 수 있다.

[0782] **실시예 11: dHepaRG 세포에서 PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 입체정의된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 시험관내 효능에 대한 선별.**

[0783] HeLa 세포에서 PAPD5 및 PAPD7 녹-다운에 대해 선별된 입체정의된 올리고뉴클레오티드(실시예 7)를 dHepaRG 세포에서 선별하여 간 세포주에서 효율적인 녹-다운을 증명하였다.

[0784] 올리고뉴클레오티드 농도 33, 10.44, 3.33, 1.044, 0.33, 0.104, 0.033 및 0.01 μM을 사용하여 선별을 실시예 10에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0785] PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준을 "재료 및 방법" 섹션에 기술된 바와 같이 실시간 PCR에 의해 분석하였다. PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현의 EC 50, 최대 KD(효능)를 drc 패키지(v3.0-1)로부터의 R-함수 drm()을 사용하여 계산하였다(4-변수 log-논리 함수는 올리고뉴클레오티드 농도의 함수로서 해당 유전자의 발현에 대해 정합되어 EC50 및 최대 녹-다운에 대한 값을 수득함).

[0786] 결과는 표 26에 제시된다.

[0787] [표 26]

[0788] dHepaRG 세포에서, PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현에 대한 항-PAPD5/PAPD7 입체정의된 화합물의 EC50 및 최대 KD.

화합물 번호	PAPD5				PAPD7				입체정의된 모티프
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_1	0.0	7.75	1.6	0.43	0.0	8.71	3.8	1.16	TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXXH
18_36	3.6	2.33	1.3	0.11	0.0	7.23	1.6	0.34	XXXXRSSRXXXXXXXH
18_76	0.0	18.65	6.3	3.60	11.6	11.23	6.5	2.36	XXXXXXXXXRRSRRSH
18_99	9.4	6.99	5.7	1.40	13.7	18.67	7.2	4.94	XXXXXXXXXSRSRSSH
18_109	4.0	9.74	2.3	0.75	6.4	15.14	3.4	1.73	XXXXXXXXXXRRRSSH
18_111	7.4	16.00	3.0	1.61	12.6	14.95	4.4	2.12	XXXXXXXXXXRSSSRH
18_124	7.0	29.13	1.7	1.81	6.3	14.24	3.7	1.55	XXXXXXXXXXSRRSSH
18_146	1.7	19.93	1.8	1.19	12.3	20.51	4.9	3.39	RRSRSSRRSSSRRSSH
18_171	3.9	6.86	1.7	0.40	0.0	16.12	3.0	1.52	SSSRRSSRSRRRRRSH
18_185	0.0	14.48	2.6	1.19	10.4	9.76	4.1	1.28	RSRSSRSRSRRSRSRH
18_187	5.2	8.79	1.5	0.45	2.9	5.11	2.0	0.35	RSSRRSRRRRSRRRSH
18_188	7.5	4.82	1.5	0.28	12.2	10.13	1.7	0.63	SSSRRSSRSRSRSSSH
18_190	0.0	27.66	8.1	8.27	30.4	10.66	4.1	1.95	SSSRSSSRSRRSRSSH
18_196	9.0	8.92	1.8	0.62	19.7	8.01	1.5	0.51	SSSSRSRRRSSRRRSH
18_223	11.2	10.00	1.4	0.62	19.9	6.90	2.5	0.75	XSXXXXXXXXXXXXH
18_227	6.4	20.21	1.7	1.19	10.8	10.55	3.2	1.15	XXXSXXXXXXXXXXH
18_231	10.2	5.89	1.3	0.30	9.9	6.10	2.1	0.44	XXXXXSXXXXXXXXH
18_236	10.8	6.26	3.1	0.59	15.3	6.47	3.3	0.64	XXXXXXXXRXXXXXH
18_243	6.0	9.15	1.8	0.52	26.9	3.26	1.9	0.24	XXXXXXXXXXXSXXXH

[0789]

[0790] 이러한 데이터로부터, 입체정의된 올리고뉴클레오티드가 또한 간세포-유래 세포주에서 표적 감소에 효과적임을 확인할 수 있다.

[0791] **실시예 12: PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 선택된 GalNAc 접합된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용하는, HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에 대한 시험관내 효과.**

[0792] 실시예 5로부터 가장 효능 있는 올리고뉴클레오티드의 선택은 GalNAc 접합체 모이어티에 따라 변하고, HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에서 HBV 증식 변수에 대한 이의 효과에 대해 시험되었다.

[0793] 비교를 위하여, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 표 13에 제시된 HBV 표적화 올리고뉴클레오티드의 GalNAc 접합된 버전과 비교하고, GalNAc 접합된 버전은 표 13A에 제시된다.

[0794] [표 13A]

[0795] 비교되는 HBV 표적화 올리고뉴클레오티드.

기술	화합물	서열번호	참조문헌
HBV 표적화 1	GN2$_o$c$_o$a$_o$AGCgaagtgcacaCGG	29	WO2015/173208
HBV 표적화 2	GN2$_o$c$_o$a$_o$GCGtaaagagaGG	30	WO2015/173208

[0796]

[0797] GalNAc 접합된 올리고뉴클레오티드의 HBsAg 및 HBeAg에 대한 EC50 및 효능(KD)의 평가를, HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포를 사용하여 실시예 2에 기술된 바와 같이 수행하였다. 결과는 표 27에 제시된다.

[0798] 실시예 2의 과정에 더하여, 수확된 세포를 PBS에서 1회 세척하고, 마그마 퓨어 용해 완충액(로슈 #05467535001)에 용해시키고, -80℃에서 저장하였다. 마그마 퓨어 "96 세포 RNA 대부피 키트"(로슈 #05467535001)를 사용하여 RNA를 추출하고, PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현 수준을 "재료 및 방법" 섹션, PAPD5 및 PAPD7에 대한 실시간 PCR에 기술된 바와 같이 측정하였다. EC50 및 효능(KD)을 drc 패키지(v3.0-1)로부터의 R-함수 drm()을 사용하여 계산하였다(4-변수 log-논리 함수는 올리고뉴클레오티드 농도의 함수로서 해당 유전자의 발현에 대해 정합되어 EC50 및 최대 녹-다운에 대한 값을 수득함). 결과는 표 27A에 제시된다.

[0799] [표 27]

[0800] HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에서 HBsAg 및 HBeAg에 대한 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 EC50 및 최대 KD(3개의 평균).

화합물 번호	HBeAg				HBsAg				화합물
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
HBV1	26.4	3.6	0.124	0.026	39.6	7.3	0.220	0.104	GN2-C6caAGCgaagtgcacaCGG
HBV2	31.3	4.2	0.233	0.373	33.2	4.8	0.391	0.119	GN2-C6caGCGtaaagagaGG
21_26	11.4	15.7	0.175	0.113	18.1	8.9	0.201	0.070	GN2-C6caTcAActttcactTCAGT
21_27	18.5	6.2	0.128	0.041	23.3	8.1	0.192	0.068	GN2-C6caTCAActttcactTCaGT
21_33	28.4	19.3	0.247	0.133	33.2	10.5	0.242	0.106	GN2-C6caTcAActttcacttCAGT
21_34	17.6	5.5	0.083	0.037	27.3	3.7	0.085	0.091	GN2-C6caTcAactttcacttCAGT
21_36	13.8	6.0	0.086	0.156	20.6	9.6	0.193	0.086	GN2-C6caTCAActttcacttcAGT
20_12	0.0	2.6	0.073	0.088	9.9	1.9	0.057	0.005	GN2-C6caTCAactttcacttCAG
20_35	3.2	10.4	0.080	0.166	9.7	6.6	0.085	0.143	GN2-C6caTCaActttcactTCAG
20_36	3.7	4.0	0.082	0.001	3.9	3.1	0.082	0.014	GN2-C6caTcAActttcactTCAG
20_30	4.8	5.6	0.107	0.031	2.3	4.2	0.137	0.032	GN2-C6caTCaActttcacttCAG

[0801]

[0802] 표에 지시된 화합물은 표 10에 지시된 바와 같이, C6 연결기에 이어서 ca 다이뉴클레오티드에 포스포다이에스터 연결기를 갖는다.

[0803] [표 27A]

[0804] GalNAc 접합된 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 시험관내 효능 및 역가(EC50)(PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준은 ASGPR-dHepaRG 세포에서 GUSB에 대해 정규화되고 대조군(PBS 처리된 세포)의 %로서 제시됨).

화합물 번호	PAPD5				PAPD7			
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM	
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차
HBV1	58	9.26	Inf	10.00	76	11.5	0.780	10.000
HBV2	59	43.5	Inf	24000	82	7.47	Inf	10.000
21_26	11	2.01	0.080	0.010	14	2.01	0.059	0.010
21_27	7.8	1.04	0.056	0.004	14	3.4	0.076	0.018
21_33	8.4	1.2	0.050	0.005	14	2.16	0.075	0.009
21_34	4.8	1.05	0.065	0.004	9.4	1.75	0.047	0.006
21_36	3.9	1.04	0.087	0.005	2.4	5.85	0.033	0.025
20_12	1.6	1.05	0.034	0.004	3.6	1.79	0.040	0.006
20_35	6.7	1.51	0.038	0.006	8.4	1.81	0.054	0.008
20_36	3.4	1.48	0.037	0.004	6.9	4.35	0.082	0.018
20_30	1.9	1.06	0.035	0.003	4.9	5.8	0.040	0.019

[0805]

[0806] Inf = EC50은 투여 반응의 결핍에 기인하여 계산될 수 없다.

[0807] 기대되는 바와 같이, 2개의 HBV 표적화 분자는 PAPD5 및 PAPD7에 대한 매우 무의미한 효과를 갖고, 이에 따라, 이들의 HBsAg 및 HBeAg 효과는 PAPD5 또는 PAPD7을 감소시키는 이들의 능력과 관련되지 않는다. 시험된 화합물의 나머지는 85% 미만의 표적 감소 및 0.09 μM 미만의 EC50 값을 나타내고, 이들은 표 27에서 HBsAg 및 HBeAg에 대해 확인된 효과와 잘 관련된다.

[0808] **실시예 13: PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 선택된 GalNAc 접합된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용하는, HBV 감염된 PHH 세포에 대한 시험관내 효과.**

[0809] GalNAc 접합된 올리고뉴클레오티드의 선택을 HBV 감염된 1차 인간 간세포에서 추가로 시험하여("재료 및 방법" 섹션; PHH 천연 감염 검정 참고) 천연 ASGPR 발현을 갖는 시험관내 시스템에서의 효능을 예시하였다. 사용된 올리고뉴클레오티드 농도는 3배 연속 희석이었다(20.00, 6.67, 2.22, 0.74, 0.25, 0.08, 0.03, 0.01 μM 올리고뉴클레오티드).

[0810] HBV 증식 변수 HBsAg 및 HBeAg의 EC 50, 최대 KD(효능)를 drc 패키지(v3.0-1)로부터의 R-함수 drm()을 사용하여 계산하였다(4-변수 log-논리 함수는 올리고뉴클레오티드 농도의 함수로서 해당 유전자의 발현에 대해 정합되어 EC50 및 최대 녹-다운에 대한 값을 수득함). 결과는 표 28에 제시된다.

[0811] PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현의 EC 50, 최대 KD(효능)를 동일한 알고리즘에 의해 계산하였다. 결과는 표 28A에 제시된다.

[0812] [표 28]

[0813] HBV 감염된 PHH 세포에서 HBsAg 및 HBeAg에 대한 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 EC50 및 최대 KD(3개의 평균).

화합물 번호	HBsAg				HBeAg				화합물
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
20_13	11.8	4.1	0.078	0.179	9.0	2.3	0.078	0.010	GN2-C6caTCAActttcactTCAG
20_14	11.9	1.9	0.062	0.006	13.1	1.8	0.063	0.006	GN2-C6caTCAActttcacttCAG
20_12	17.0	2.1	0.054	0.006	24.4	1.3	0.075	0.005	GN2-C6caTCAactttcacttCAG
20_15	9.5	1.4	0.017	0.003	11.2	2.4	0.029	0.006	GN2-C6caTCAActttcacTtCAG
20_16	16.7	1.9	0.098	0.010	19.5	3.4	0.180	0.031	GN2-C6caTCAACtttcacttCAG
20_17	16.9	2.1	0.068	0.011	26.0	3.0	0.119	0.024	GN2-C6caTCAACtttcacttcAG
20_18	13.2	1.9	0.066	0.008	19.2	1.0	0.070	0.004	GN2-C6caTCAActttcacttcAG
20_20	14.8	5.0	0.087	0.022	18.8	4.3	0.168	0.043	GN2-C6caTcAACtttcactTcAG

[0814]

[0815] 표에 지시된 화합물은, 표 10에 지시된 바와 같이, C6 연결기에 이어서 ca 다이뉴클레오티드에서 포스포다이에

스터 연결기를 갖는다.

[0816] 이러한 데이터로부터, PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 선택된 GalNAc 접합된 올리고뉴클레오티드가 감염된 1차 인간 간세포에서 HBV 항원 분비를 감소시킬 수 있음을 확인할 수 있다.

[0817] [표 28A]

[0818] GalNAc 접합된 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 시험관내 효능 및 역가(EC50)(PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준은 PPH 세포에서 GUSB에 대해 정규화되고 대조군(PBS 처리된 세포)의 %로서 제시됨).

[0819]

화합물 번호	PAPD5				PAPD7			
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM	
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차
20_13	0	6.28	0.030	0.028	0	10.4	0.018	0.034
20_14	3.6	1.92	0.026	0.007	0	8.63	0.011	0.020
20_12	4.2	3.41	0.033	0.009	2.9	5.31	0.007	0.012
20_15	0	6.37	0.001	0.001	0	8.93	0.033	0.061
20_16	11	2.67	0.094	0.016	1.8	6.2	0.016	0.016
20_17	91	4.6	4.200	0.270	13	6.05	0.039	0.022
20_18	NA	NA	NA	NA	6.7	7.11	0.015	0.016
20_20	11	3.19	0.045	0.012	13	7.9	0.004	0.015

[0820] NA = 기술적 오차에 기인하여 평가되지 않는다.

[0821] 이러한 데이터로부터, PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 선택된 GalNAc 접합된 올리고뉴클레오티드가 이들의 표적을 11% 이하까지 감소시키되, 화합물 20_17은 PAPD7 mRNA에 대한 효과를 유지하면서, PAPD5 mRNA에 대한 매우 적은 효과를 갖는 것으로 나타남을 확인할 수 있다.

[0822] **실시예 14: HeLa 세포 및 PMH 세포에서 인간 및 마우스 PAPD5 및 PAPD7(이중특이적)을 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드의 시험관내 효능에 대한 선별.**

[0823] 올리고뉴클레오티드 선별은 인간 HeLa 세포주 및 1차 마우스 간세포(PMH)에서 PAPD5 및 PAPD7의 인간 및 마우스 전사체를 표적화하는 갭머 올리고뉴클레오티드(표 5)를 사용하여 수행되었다.

[0824] HeLa 세포에서의 선별은 25 μM 농도를 사용하여 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다.

[0825] PMH 세포에서의 선별은 5 μM 올리고뉴클레오티드를 사용하여 "1차 마우스 간세포" 하에 "재료 및 방법" 섹션에 기술된 바와 같이 수행되었다.

[0826] 도 11은 선별 결과를 도시하고, 각각의 점은 표 5로부터의 화합물, 및 PAPD7 mRNA(Y 축) 및 PAPD5 mRNA(X 축)를 감소시키는 이의 능력을 나타낸다. HeLa 세포(인간)에서는, PAPD5와 PAPD7 mRNA 감소 사이의 양호한 상관관계가 존재하는 반면, PMH(마우스) 세포에서는, PAPD7 mRNA의 감소가 PAPD5 mRNA 감소에 비해 매우 효율적이지 않음을 나타낸다.

[0827] 마우스 간세포에서 PAPD7 mRNA의 적당한 억제의 그럴 듯한 설명은 1차 마우스 간세포에서 발현된 PAPD7의 1차 스플라이싱된 mRNA 전사체가 올리고뉴클레오티드의 결합 부위의 전사 개시 부위 다운스트림을 갖는 것이다. 이것은, 전체 전사체 산탄 서열결정(RNAseq)이 1차 마우스 간세포에 대해 수행될 때까지, 확인되지 않았다.

[0828] **실시예 15: PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 선택된 GalNAc 접합된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용하는, HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에 대한 시험관내 효과.**

[0829] 실시예 2 및 5로부터 올리고뉴클레오티드의 추가 선택은 GalNAc 접합체 모이어티에 따라 변하고, HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에서 HBV 증식 변수에 대한 이들의 효과에 대해 시험되었다.

[0830] GalNAc 접합된 올리고뉴클레오티드의 HBsAg 및 HBeAg에 대한 EC50 및 효능(KD)의 평가는 HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포를 사용하여 실시예 2에 기술된 바와 같이 수행되었다. 결과는 표 29에 제시된다.

[0831] 실시예 2의 과정에 더하여, 수확된 세포를 PBS에서 1회 세척하고, 마그마 퓨어 용해 완충액(로슈 #0546753500

1)에 용해시키고, -80℃에서 저장하였다. 마그마 퓨어 "96 세포 RNA 대부피 키트"(로슈 #05467535001)를 사용하여 RNA를 추출하고, PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현 수준을 "재료 및 방법" 섹션, PAPD5 및 PAPD7에 대한 실시간 PCR에 기술된 바와 같이 측정하였다. EC50 및 효능(KD)을 drc 패키지(v3.0-1)로부터의 R-함수 drm()을 사용하여 계산하였다(4-변수 log-논리 함수는 올리고뉴클레오티드 농도의 함수로서 해당 유전자의 발현에 대해 정합되어 EC50 및 최대 녹-다운에 대한 값을 수득함). 결과는 표 29A에 제시된다.

[0832] [표 29]

[0833] HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG 세포에서 HBsAg 및 HBeAg에 대한 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 EC50 및 최대 KD(3개의 평균).

화합물 번호	HBeAg		HBsAg		화합물
	최대 KD 염수의 %	EC50 μM	최대 KD 염수의 %	EC50 μM	
	평균	평균	평균	평균	
20_12	8.12	0.05	9.59	0.05	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
21_20	26.60	0.32	27.25	0.32	GN2-C6ocoaoTcAactttcactTcAGT
21_21	21.08	0.12	24.20	0.17	GN2-C6ocoaoTcAActttcacttCaGT
21_22	42.22	0.52	40.26	1.43	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttcAGT
20_31	17.80	0.18	17.19	0.29	GN2-C6ocoaoTCaactttcactTCAG
20_32	1.20	0.07	10.25	0.08	GN2-C6ocoaoTCAaCtttcacttCAG
20_33	15.30	0.13	22.90	0.17	GN2-C6ocoaoTCaaCtttcacttCAG
20_34	12.51	0.07	14.65	0.07	GN2-C6ocoaoTCAaCtttcacttcAG
21_41	26.52	4.25	37.88	4.84	GN2-C6ocoaoTCaactttcactTCAGT
21_44	35.05	0.11	37.69	0.23	GN2-C6ocoaoTCaActttcacttCAGT
20_40	0.00	0.06	6.26	0.09	GN2-C6ocoaoTcaACtttcacttCAG
20_39	0.00	0.05	16.47	0.07	GN2-C6ocoaoTCAActttcactTcAG
21_42	23.75	0.13	26.69	0.17	GN2-C6ocoaoTCaActttcactTCaGT
21_43	8.92	0.08	16.60	0.16	GN2-C6ocoaoTCAActttcactTcaGT

[0834]

[0835] [표 29A]

[0836] GalNAc 접합된 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 시험관내 효능 및 역가(EC50)(PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준은 ASGPR-dHepaRG 세포에서 GUSB에 대해 정규화되고 대조군(PBS 처리된 세포)의 %로서 제시됨).

화합물 번호	PAPD5				PAPD7			
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM	
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차
20_12	1.8	1.31	0.043	0.005	1.5	1.42	0.027	0.005
21_20	6.8	1.48	0.076	0.009	12	3.21	0.096	0.018
21_21	12	1.38	0.035	0.007	16	4.3	0.009	0.019
21_22	4.7	0.723	0.044	0.003	5.1	2.2	0.044	0.009
20_31	5.9	1.55	0.056	0.009	6.3	1.57	0.048	0.008
20_32	8	1.37	0.058	0.007	6.2	2.09	0.027	0.020
20_33	11	1.28	0.084	0.008	5.4	3.57	0.001	0.002
20_34	6.8	1.87	0.046	0.011	8.2	2.2	0.044	0.007
21_41	35	4.51	0.097	0.045	37	5.74	0.220	0.096
21_44	10	1.79	0.120	0.016	21	2.2	0.140	0.024
20_40	4.2	1.38	0.041	0.006	7.3	1.11	0.047	0.004
20_39	5.4	1.98	0.026	0.011	8	3.15	0.025	0.014
21_42	16	1.8	0.098	0.011	16	2.46	0.063	0.010
21_43	5.8	1.31	0.059	0.008	11	2.31	0.044	0.010

[0837]

[0838] **실시예 16: 선택된 이중특이적 PAPD5 및 PAPD7 표적화 올리고뉴클레오티드를 사용하는, 염색체 통합된 HBV DNA**

로부터의 HBsAg 발현에 대한 효과.

[0839] 본 실험에서, PAPD5 및 PAPD7에 대한 양호한 역가를 갖는 GalNAc 접합된 항-PAPD5/7 올리고뉴클레오티드의 선택이 염색체 통합된 HBV DNA로부터 HBs 항원을 분비하는 인간 간세포 암종 세포주 Hep3B로부터 HBs 항원 및 mRNA 발현을 감소시킬 수 있는지 여부를 시험하였다.

[0840] Hep3B 세포(문헌[Knowles et al. 1980. Science 209 pp. 497-499])를 ATCC로부터 구입하고(ATCC HB-8064), 10% FBS가 보충된 이글의 최소 필수 배지(EMEM)에서 배양하였다. 세포를 콜라겐 코팅된 96-웰 플레이트 상에서 웰당 1.5 x 10^5 세포의 농도로 평판배양하고, 5% CO_2를 갖는 가습된 대기 하에 37℃에서 배양하였다. 시딩 후 1일에, 20 μM에서의 농도 개시 및 이의 3배 연속 희석(20.00, 6.67, 2.22, 0.74, 0.25, 0.08, 0.03, 0.01 μM 올리고뉴클레오티드)을 사용하여 세포 올리고뉴클레오티드를 상기 세포에 첨가하였다. 4일 및 7일에 배지를 바꾸면서 처리를 반복하였다. 11일에, 상청액을 HBsAg 측정("재료 및 방법" 섹션에 HBV 항원 측정 하에 기술된 바와 같이 수행됨)을 위해 수집하고, 세포를 PBS로 1회 세척하고, 200 μL 마그마 퓨어 용해 완충액을 각각의 웰에 첨가하고, RNA 추출을 위해, 플레이트를 -80℃에서 저장하였다.

[0841] 제조사의 프로토콜에 따라 마그마 퓨어 로봇 및 마그마 퓨어 96 세포 RNA 대부피 키트(로슈, #05467535001)를 사용하여 세포내 mRNA를 용해된 Hep3B 세포로부터 추출하였다. 콴타스튜디오 12K 플렉스(어플라이드 바이오시스템즈), 태크맨 RNA-to-CT 1-단계 키트(어플라이드 바이오시스템즈, #4392938), 인간 ACTB 내인성 대조군(어플라이드 바이오시스템즈, #4310881E), 및 PAPD5 및 PAPD7 mRNA 태크맨 프라이머 및 시약[라이프 테크놀로지스(Life Technologies), 검정 ID Hs00900790_m1(PAPD5) 및 Hs00173159_m1(PAPD7) 및 통상적인 검정 ID APMFW4G(소 HBs)]을 사용하는 별개의 RT-qPCR에 의한 기술적 반복으로 PAPD5 및 PAPD7 mRNA를 정량화시켰다. 하기 설정을 사용하여 qPCR을 수행하였다: UDG 항온처리(15분, 48℃), 효소 활성화(10분, 95℃) 및 qPCR(변성을 위해, 15초, 95℃, 및 어닐링 및 연장을 위해, 1분, 60℃로 40 사이클).

[0842] HBsAg, HBs mRNA, PAPD5 및 PAPD7 감소의 EC50 및 최대 KD(염수의 %인 최대 효능)는 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 7.02 비선형 정합을 사용하여 계산되었다. 결과는 표 30 및 31에 제시된다.

[0843] [표 30]

[0844] Hep3B 세포에서 염색체 구성성분으로부터 발현된 염색체 통합된 HBs mRNA 및 HBsAg(3회의 생물학적 복제 및 2회의 기술적 반복의 평균)에 대한 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 EC50 및 최대 KD.

화합물 번호	HBsAg		HBs mRNA		화합물
	최대 KD 염수의 %	EC50 μM	최대 KD 염수의 %	EC50 μM	
	평균	평균	평균	평균	
20_12	26.51	0.37	49.94	0.33	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
20_21	45.17	1.55	52.85	0.27	GN2-C6ocoaoTcAACtttcacttcAG
20_20	NA	>20	67.68	0.13	GN2-C6ocoaoTcAACtttcactTcAG
21_34	82.3	NA	86.73	NA	GN2-C6ocoaoTcAactttcacttCAGT
20_13	14.25	0.43	27.67	0.19	GN2-C6ocoaoTCAActttcactTCAG
20_14	19.60	0.39	35.97	0.15	GN2-C6ocoaoTCAActttcacttCAG
21_33	56.68	5.33	68.22	0.02	GN2-C6ocoaoTcAActttcacttCAGT

[0845]

[0846] NA = 적용가능하지 않다.

[0847] [표 31]

[0848] Hep3B 세포에서 PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현(3회의 생물학적 복제 및 2회의 기술적 반복의 평균)에 대한 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 EC50 및 최대 KD.

화합물 번호	PAPD5 mRNA		PAPD7 mRNA		화합물
	최대 KD 염수의 %	EC50 μM	최대 KD 염수의 %	EC50 μM	
	평균	평균	평균	평균	
20_12	10.83	0.16	14.08	0.18	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
20_21	15.57	0.33	15.72	0.35	GN2-C6ocoaoTcAACtttcacttcAG
20_20	27.34	0.17	33.46	0.22	GN2-C6ocoaoTcAACtttcactTcAG
21_34	21.51	0.43	33.83	0.46	GN2-C6ocoaoTcAactttcacttCAGT
20_13	9.76	0.11	12.31	0.17	GN2-C6ocoaoTCAActttcactTCAG
20_14	5.17	0.15	7.78	0.17	GN2-C6ocoaoTCAActttcacttCAG
21_33	21.19	0.16	30.13	0.31	GN2-C6ocoaoTcAActttcacttCAGT

[0849]

[0850] 이러한 데이터로부터, 7개의 시험된 올리고뉴클레오티드 중 4개가 HBsAg 및 HBs mRNA 발현을 통합된 HBs 단편으로부터 염수 대조군의 55% 미만까지 감소시킬 수 있음을 확인할 수 있다.

[0851] **실시예 17: 비-인간 영장류에서 선택된 이중특이적 PAPD5 및 PAPD7 표적화 올리고뉴클레오티드의 효과.**

[0852] 사이노몰거스 마카퀘스(cynomolgus macaques)의 간에서 PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현의 억제는 RNA-서열분석에 의해 정량화될 수 있다. 상기 동물은 염수, 또는 1, 3 또는 10 mg/kg/주의 화합물 번호 20_12로 4주 동안 매주 1회 처리하고(군 당 6 마리의 동물, 1, 8, 15, 22 및 29일에 총 5회 투여), 29일에 희생시켰다(투여 후 4주). 동시에, 동물을 염수 또는 10 mg/kg/주의 화합물 번호 20_12로 다시 4주 동안 매주 1회(총 5회 투여) 처리하였지만, 4주 회복 기간을 두고, 56일에 희생시켰다(4주 투여 + 4주 회복).

[0853] 간 샘플을 채혈 후 20분 내에 RNA-레이터(Later)(키아겐 카탈로그 76104)에서 수집하였다. 조직 용해기 II(키아겐)를 사용하여 약 10 mg의 조직을 800 μL의 마그나퓨어 용해 완충액(로슈)에 용해시켰다. 이어서, 용해물의 350 μL 분취액을 마그나퓨어 96 ◎ 웰 플레이트로 옮기고, 자동적으로 처리하였다. RNA를 흡수 분광법[나노드롭(Nanodrop), 써모피셔]에 의해 정량화시키고, RNA 무결성[RNA 무결성 수(RIN)에 따라]을 RNA 6000 나노칩스(Nanochips)를 갖는 아길런트 바이오애널라이저(Agilent Bioanalyzer) 2100(아길런트 카탈로그 5067-1511)을 사용하는 미세유체 모세관 배열 전기영동에 의해 조절하였다.

[0854] 바코드가 붙은 cDNA 라이브러리의 구축을 위하여, 400 ng의 총 RNA 분취액을 트루섹(TruSeq, 상표) 스트랜티드 토탈(Stranded Total) RNA 키트[일루미나(Illumina) 카탈로그 20020598] 및 리보-제로(Ribo-Zero, 상표) 골드(Gold) rRNA 제거 키트(일루미나 카탈로그 MRZG12324)를 위한 입력물로서 사용하였다. 라이브러리의 크기 분포를, 아길런트 고 민감성 DNA 키트(카탈로그 5067-4627)를 사용하는 전기영동에 의해 평가하였다. 라이브러리는 카파(KAPA) 라이브러리 정량 qRT-PCR 키트[카파 바이오시스템즈(Kapa Biosystems) 카탈로그 KK4824]를 사용하여 정량화시켰다. 라이브러리를 등몰 농도로 풀링(pooling)하고, 11 pM으로 희석한 후, 일루미나 하이섹(HiSeq) 4000 서열분석기의 유동 상에 다음과 같이 로딩하였다. 라이브러리는 하이섹 PE 래피드 클러스터(Rapid Cluster) 키트 v2(일루미나 카탈로그 PE-402-4002)를 사용하여 연장되었다. 증폭된 클러스터를 갖는 유동 세포는 트루섹 래피드 SBS 키트 - HS(일루미나 카탈로그 FC-402-4001)에 의한 짝지어진 단부 판독치(50-염기쌍)를 사용하여 서열분석되었다. 실시간 이미지 분석 및 염기 소환은 하이섹 서열분석 조절 소프트웨어(HCS)를 사용하여 수행되었다. 카사바(CASAVA) 소프트웨어 버전 1.8은 서열 판독치 쌍의 FASTQ 파일의 생성을 위해 사용되었다.

[0855] 수득된 최저 라이브러리 크기는 17 백만의 판독치 쌍이었고, 최고는 114 백만 판독치 쌍이었다. 평균적으로, 샘플 당 50 백만 판독치 쌍이 존재하고, 중앙값은 샘플 당 47 백만 판독치 쌍에 존재하였다. 각각의 라이브러리의 판독치 쌍은 GSNAP 프로그램을 사용하여 RefSeq/NCBI 데이터로부터의 사이노몰거스 전사체로 정렬되어 유전자-수준의 원 카운트(raw count)를 생성하였다. 이들은 각각의 라이브러리 크기에 대해 정규화되고(샘플간 비교를 위하여), 각각의 전사체의 경우, 데이터는 각각의 전사체 길이에 대해 추가로 정규화되었다(전사체간 비교를 위해). 모든 샘플의 경우, 이것은 정규화된 단위 RPKM(백만 매핑된 판독치 당 전사체의 킬로베이스 당 판독치)으로 전사체-수준 발현을 생성하였다. 처리된 동물에서 PAPD5 및 PAPD7에 대한 값은 상응하는 시점에서의 염수-처리된 동물에 대해 정규화되었다. 결과는 표 32에 제시된다.

[0856] [표 32]

[0857] 화합물 번호 20_12로 처리된 사이노몰거스 원숭이의 간에서 PAPD5 및 PAPD7 mRNA 발현.

화합물 번호 20_12	용량	PAPD5 mRNA 염수의 %*, 기하 평균	PAPD5 mRNA 기하학적 SD 인자	PAPD7 mRNA 염수의 %*, 기하 평균	PAPD7 mRNA 기하학적 SD 인자
4주 투여 후	염수	100	1.35	100	1.24
	1 mg/kg	24.2	1.31	46.4	1.30
	3 mg/kg	18.2	1.23	37.1	1.40
	10 mg/kg	19.3	1.34	33.8	1.22
4주 투여 + 4주 추적 후	염수	100	1.13	100	1.26
	10 mg/kg	21.8	1.65	45.5	1.31

[0858]

[0859] * 동일한 시점에 대해 대조군 동물에 대해 정규화된다.

[0860] 각각의 비히클 대조군과 비교하여, 결과는 화합물 번호 20_12의 모든 시험된 투여 수준에서 주요 군 동물 및 회복 동물 둘 다에서 간에서의 PAPD5 및 PAPD7 mRNA의 하향-조절을 나타낸다. PAPD5 mRNA의 하향-조절은 3 및 10 mg/kg에서 약 80%로 간에서 포화됨을 나타냈다. PAPD7 mRNA의 하향-조절은 용량-관련되고, 10 mg/kg에서 mRNA의 66% 감소에 도달하였다. 10 mg/kg/주로 투여된 회복 동물에서, PAPD5 mRNA의 하향-조절은 78%였다. PAPD7 mRNA의 경우, 하향-조절은 55%에 도달하였다. 후자 데이터는 PAPD5 및 PAPD7 mRNA 억제가 마지막 투여 후 적어도 4주 동안 간에서 지속됨을 나타낸다.

[0861] **실시예 18: PAPD5 및 PAPD7 표적화 올리고뉴클레오티드의 투여 후 HBV 감염된 마우스에서의 HBsAg 및 HBeAg에 대한 효과**

[0862] 본 연구는 AAV/HBV 마우스 모델에서 PAPD5 및 PAPD7 전사체를 감소시킬 때, HBV 증식 변수에 대한 생체내 효과를 나타내도록 설정된다.

[0863] 실시예 14 및 도 11B는 단일 올리고뉴클레오티드를 사용하여 마우스 세포주 중에서 PAPD5 및 PAPD7을 둘 다 표적화하도록 도전하고 있음을 나타냈다. 따라서, 본 연구에서, 표 33에 열거된 2개의 올리고뉴클레오티드의 조합[1개는 표적화 마우스 PAPD5를 표적화하는 하나(화합물 번호 22_1) 및 마우스 PAPD7을 표적화하는 하나(화합물 번호 22_1)]이 사용되었다.

[0864] [표 33]

[0865] 마우스 PAPD5(서열번호 5) 또는 마우스 PAPD7(서열번호 6)을 표적화하는 올리고뉴클레오티드.

서열번호	모티프 서열	개시	종결	화합물 번호	화합물
22	caacataagtctacacatcc	서열번호 5		22_1	5'-GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$ACataagtctacacATCC
		60034	60051		
23	cagttttaccgattcatca	서열번호 6		23_1	5'-GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$GTtttaccgattcATCA
		10684	10700		

[0866]

[0867] GN2는 도 2에 도시된 3가 GalNAc 클러스터를 나타내고, C6은 6개의 탄소를 갖는 아미노 알킬 기를 나타내고, 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA C는 5-메틸 사이토신이고, 아래첨자 o는 포스포다이에스터 뉴클레오시드 연결기를 나타내고, 달리 지시되지 않는 한, 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0868] "재료 및 방법" 섹션에 기술된 AAV/HBV 마우스 모델이 사용되었다. 마우스(3 pr. 군)에 10 mg/kg의 각각의 화합물 22_1 및 23_1의 단일 용량(6시간 간격의 2회의 별도 주사) 또는 5 mL/kg 염수(대조군)를 0일에 피하 투여하였다. 혈청 중 HBsAg 및 HBeAg는 "재료 및 방법" 섹션에 기술된 방법을 사용하여 3일마다 측정하였다. 표적 녹-다운을 측정하기 위하여, 마우스의 2개의 중간 군을 3일 및 14일에 희생시키고, 나머지 마우스를 27일에 희생시켰다. 희생시킨 후, 이들의 간은 PBS 관류에 따라서 제거하였다. 관류된 간을 더 작은 조각으로 절단하고, 바로 동결시켰다.

[0869] 동결된 간 조각을, 세라믹 비드 및 1 mL의 마그마 퓨어 용해 완충액(로슈 #05467535001)을 함유하는 2 mL의 관에 첨가함으로써, mRNA를 동결된 간 조각으로부터 추출하였다. 조직 용해기(키아겐)를 사용하여 간 조각을 균

질화시켰다. 마그마 퓨어 "96 세포 RNA 대부피 키트"(로슈 #05467535001)를 사용하여 RNA를 조직 균질화물로부터 단리하였다. 용해물을 -80에서 저장하였다. 태크맨 프라이머 검정에서의 하기 변화를 가지면서, "재료 및 방법" 섹션에 기술된 바와 같이 qPCR을 본질적으로 사용하여 PAPD5 및 PAPD7 mRNA를 측정하였고, 이것은 하기 2개의 검정(써모피셔 사이언티픽)에 의해 수행되었다:

마우스 GUSB	Mm1197698_m1
마우스 PAPD5	Mm1244121_m1
마우스 PAPD7	Mm1349513_m1
마우스 TBP	Mm00446971_m1
마우스 PAPD5	Mm_011244125m1
마우스 PAPD7	Mm1349513_m1

[0870]

[0871] GUSB 및 TBP는 하우스키핑 유전자 아래에 표시된 프라이머 검정으로 측정된 PAPD5 및 PAPD7 mRNA의 정규화에 사용된 하우스키핑 유전자이다.

[0872] 결과는 하기 표 34, 35 및 36에 제시된다. 표 34의 데이터는 도 18A 및 18B에 추가로 제시된다.

[0873] [표 34]

[0874] PAPD5 및 PAPD7 표적화 올리고뉴클레오티드로 처리된 AAV/HBV 마우스 중 HBsAg(Log10 IU/mL 혈청).

	대조군 (5 mL/kg 염수)			PAPD5 및 PAPD7 올리고뉴클레오티드 (각각 10 mg/kg)		
일	HBsAg 평균 (Log10 IU/mL)	SD	동물 번호	HBsAg 평균 (Log10 IU/mL)	SD	동물 번호
0	4.21	0.19	10	4.23	0.31	11
3	4.30	0.19	10	3.50	0.43	11
6	4.05	0.29	7	3.08	0.36	8
9	4.12	0.29	7	3.17	0.35	8
12	4.15	0.32	7	2.89	0.44	8
15	4.39	0.12	4	2.67	0.75	5
18	4.45	0.23	4	2.59	0.80	5
21	4.36	0.14	4	2.51	0.73	5
24	4.27	0.11	4	2.50	0.77	5
27	4.37	0.06	4	2.41	0.90	5

[0875]

[0876] 상기 데이터는 단일 처리를 받은 AAV/HBV 마우스 모델에서의 PAPD5 및 PAPD7의 표적화가 처리 후 27일까지 HBsAg에서 지속된 2 log 감소를 야기하였음을 나타낸다.

[0877] [표 35]

[0878] PAPD5 및 PAPD7 표적화 올리고뉴클레오티드로 처리된 AAV/HBV 마우스에서의 HBeAg(Log10 IU/mL 혈청).

	대조군 (5 mL/kg 염수)			PAPD5 및 PAPD7 올리고뉴클레오티드 (각각 10 mg/kg)		
일	HBeAg 평균 (Log10 IU/mL)	SD	동물 번호	HBeAg 평균 (Log10 IU/mL)	SD	동물 번호
0	3.39	0.06	10	3.40	0.05	11
3	3.31	0.06	10	2.75	0.07	11
6	3.39	0.05	7	2.83	0.03	8
9	3.29	0.05	7	2.77	0.04	8
12	3.33	0.03	7	2.75	0.05	8
15	3.32	0.06	4	2.74	0.05	5
18	3.28	0.04	4	2.67	0.02	5
21	3.22	0.03	4	2.63	0.01	5
24	3.24	0.04	4	2.70	0.03	5
27	3.32	0.05	4	2.80	0.04	5

[0879]

[0880] HBsAg에 관하여, PAPD5 및 PAPD7의 표적화는 혈청에서 HBeAg 수준의 감소를 야기하였고, HBsAg에 관하여는 유의

미하지 않았다.

[0881] [표 36]

[0882] PAPD5 및 PAPD7 표적화 올리고뉴클레오티드(각각 10 mg/kg)에 의한 단일 용량 처리 후 AAV/HBV 마우스(3일 및 14일에 3 마리 동물 및 27일에 5 마리 동물) 및 ALT 수준(0일에 11 마리 동물, 14일에 8 마리 동물, 및 27일에 5 마리 동물)에서 PAPD5 및 PAPD7 mRNA.

일	대조군의 % PAPD5 mRNA		대조군의 % PAPD7 mRNA		ALT (U/L)			
					대조군		처리군	
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차
0	NA	NA	NA	NA	30.91	6.95	27.27	7.55
3	14.47	4.20	24.82	3.43	NA	NA	NA	NA
14	21.995	5.13	20.37	1.75	37.50	14.49	47.00	26.51
27	37.543	7.65	27.52	8.08	28.80	9.55	28.00	18.97

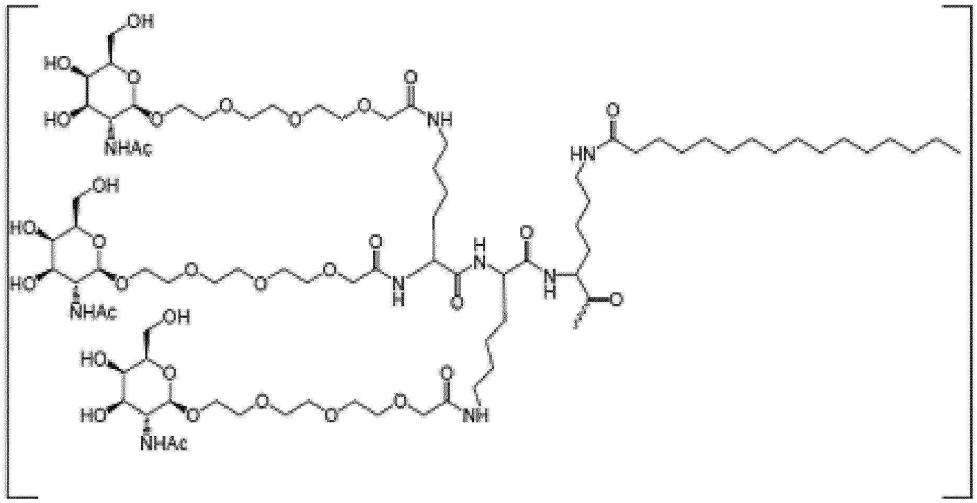
[0883]

[0884] 이러한 데이터로부터, PAPD5 및 PAPD7 표적화 올리고뉴클레오티드가 각각 PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준에서 감소를 야기하였고, AAV/HBV 마우스 모델에서 양호한 내성이 있음을 확인할 수 있다.

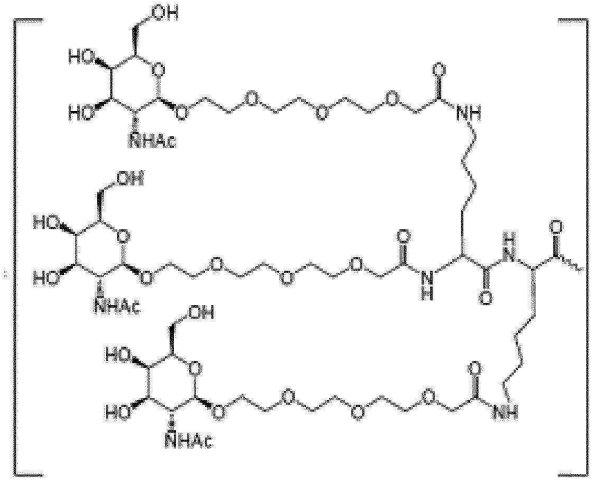
도면

도면1a

A

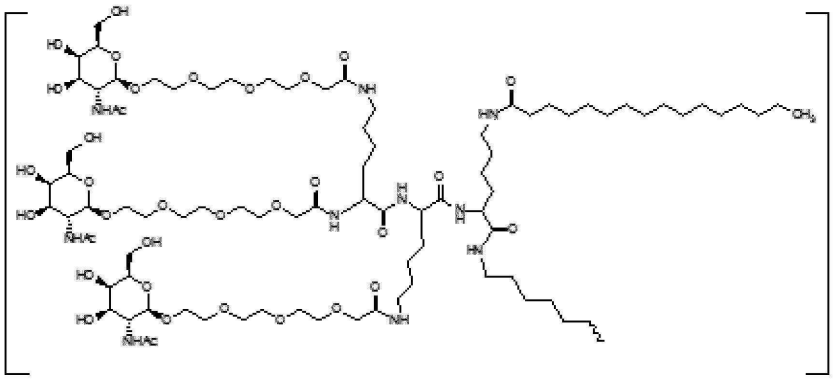


B

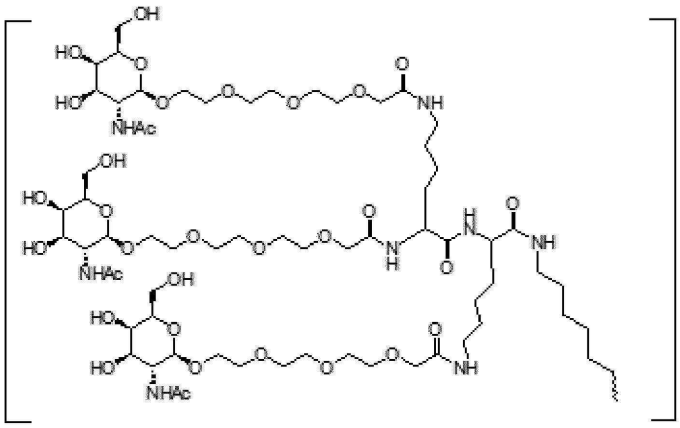


도면1b

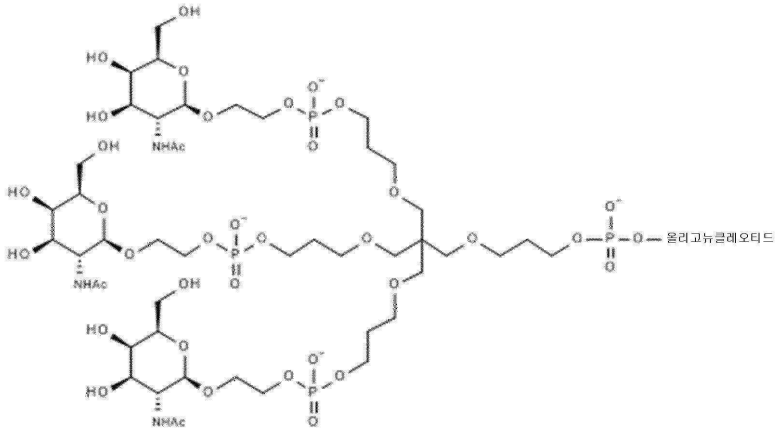
C



D

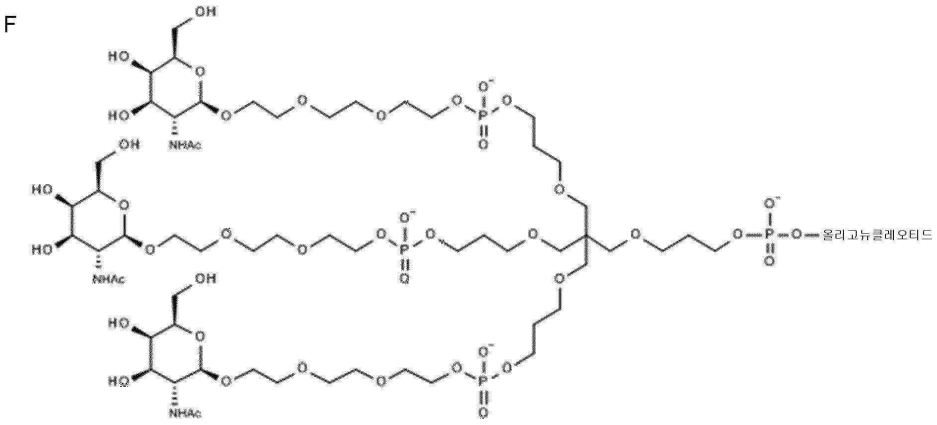


E

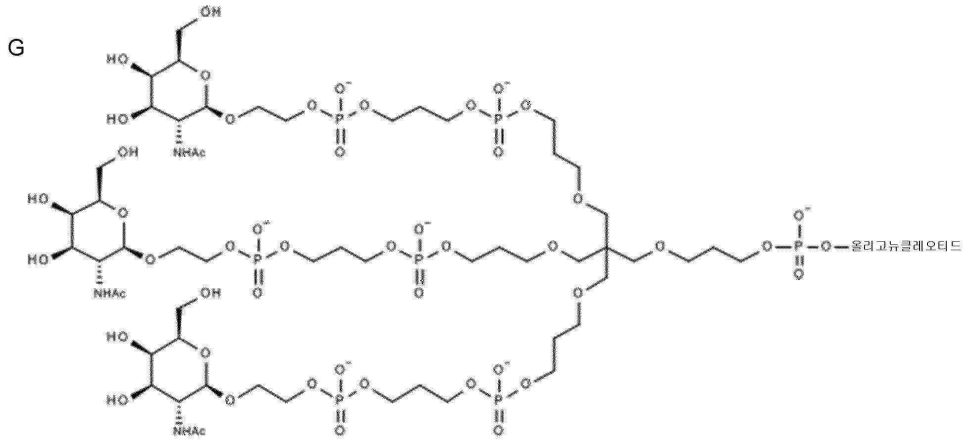


도면1c

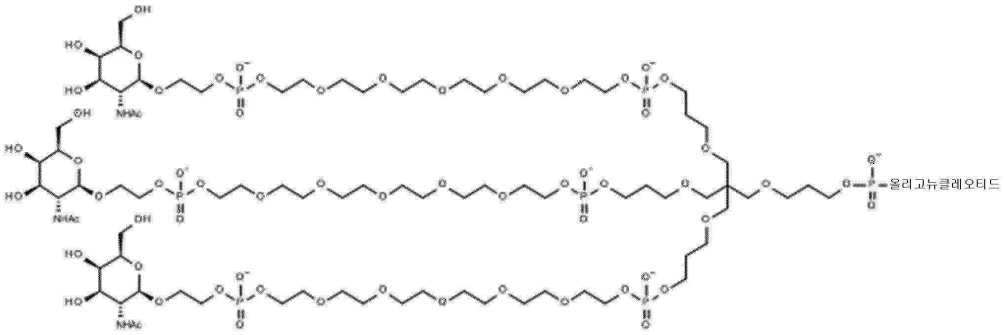
F



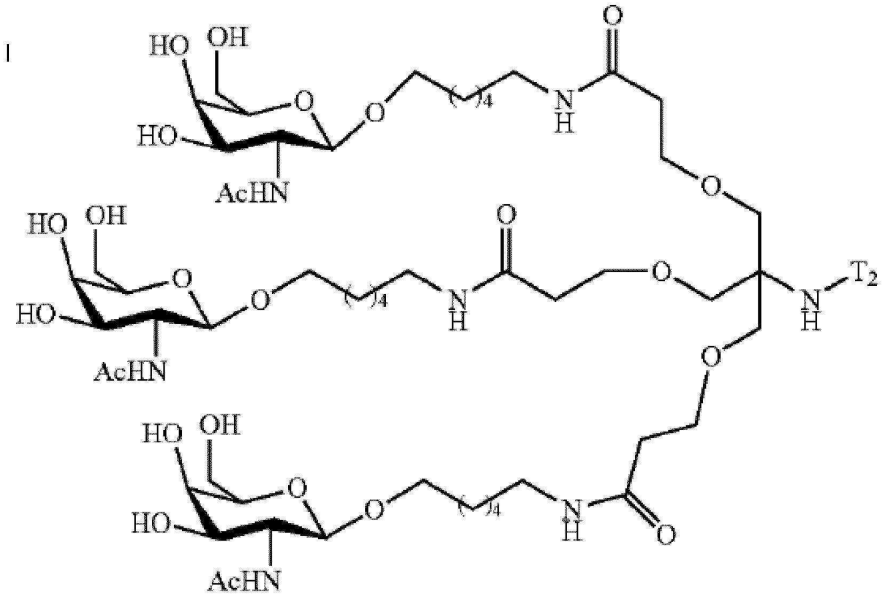
G



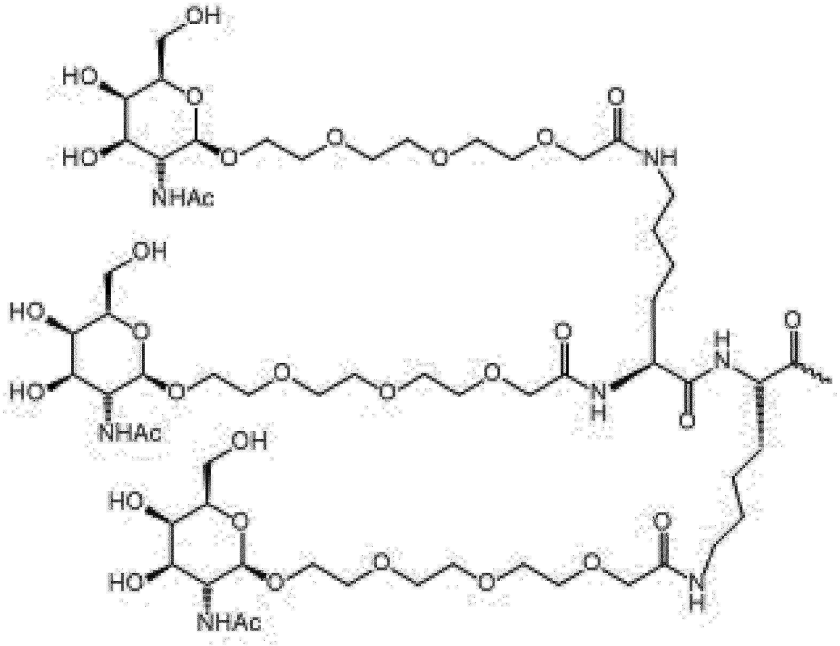
H



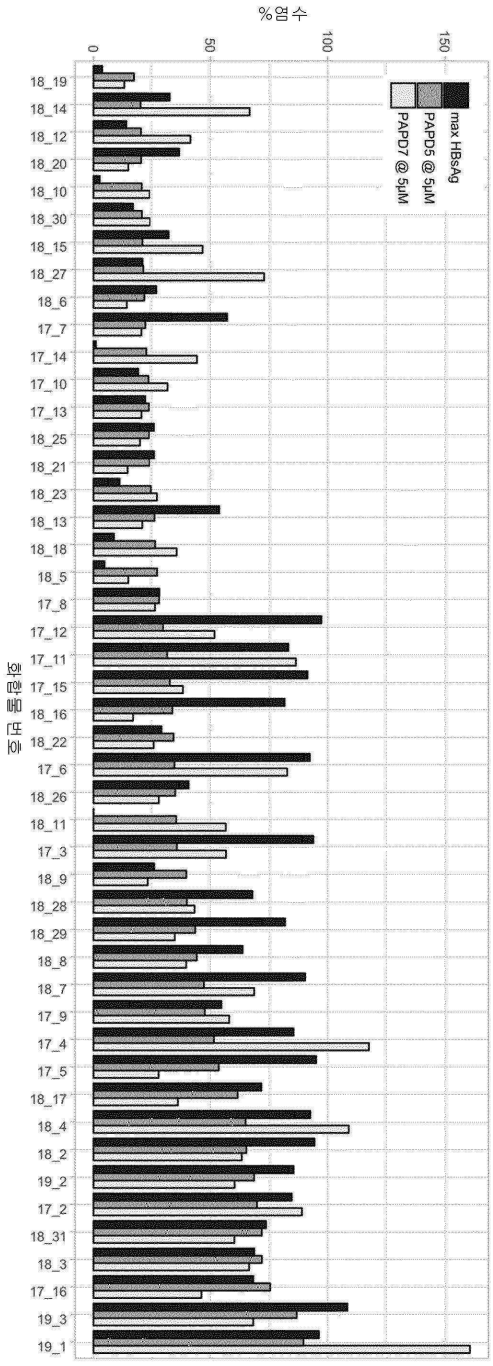
도면1d



도면2

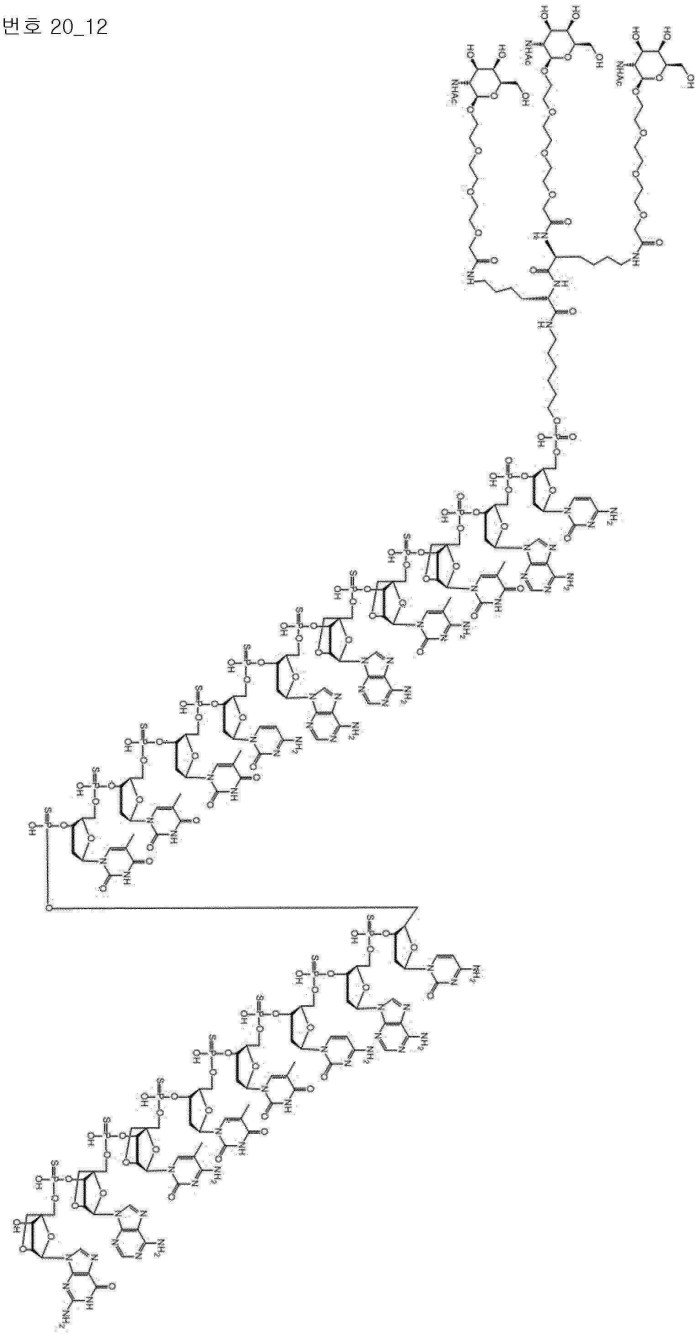


도면3


% 임수
0
50
100
150
max HBsAg
PAPD5 @ 5μM
PAPD7 @ 5μM
화합물 번호
18_19
18_14
18_12
18_20
18_10
18_30
18_15
18_27
18_6
17_7
17_14
17_10
17_13
18_25
18_21
18_23
18_13
18_18
18_5
17_8
17_12
17_11
17_15
18_16
18_22
17_6
18_26
18_11
17_3
18_9
18_28
18_29
18_8
18_7
17_9
17_4
17_5
18_17
18_4
18_2
19_2
17_2
18_31
18_3
17_16
19_3
19_1

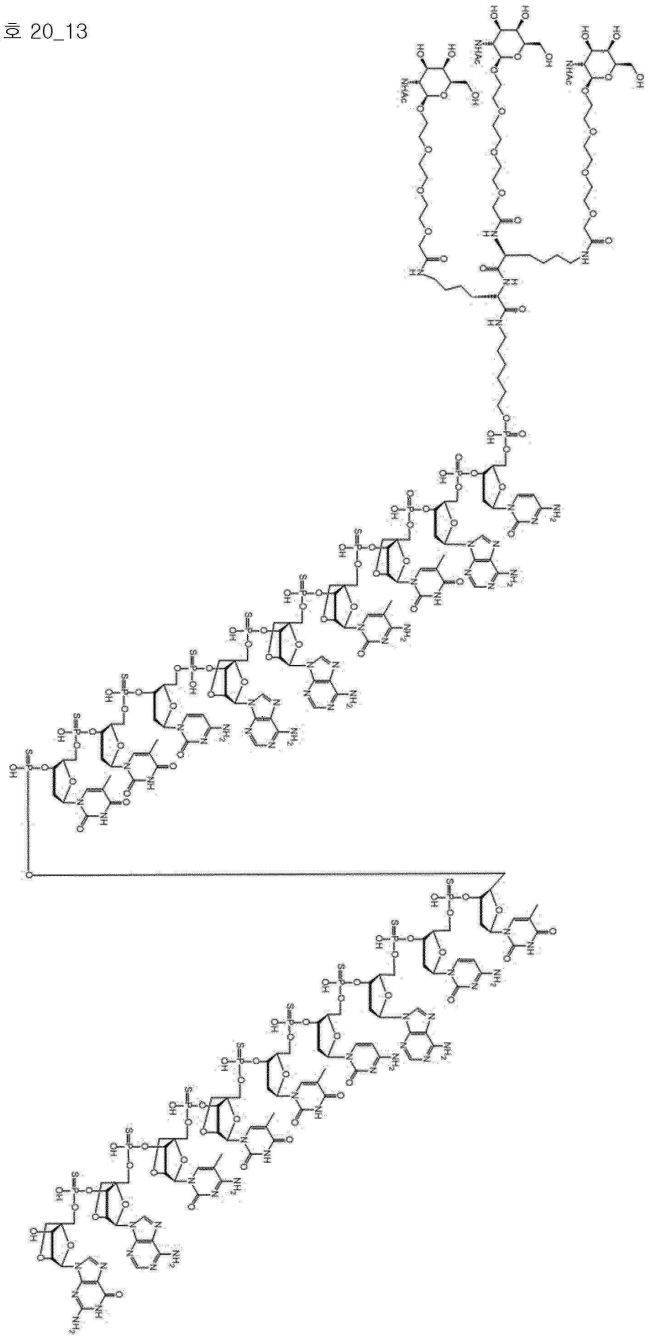
도면4

화합물 번호 20_12



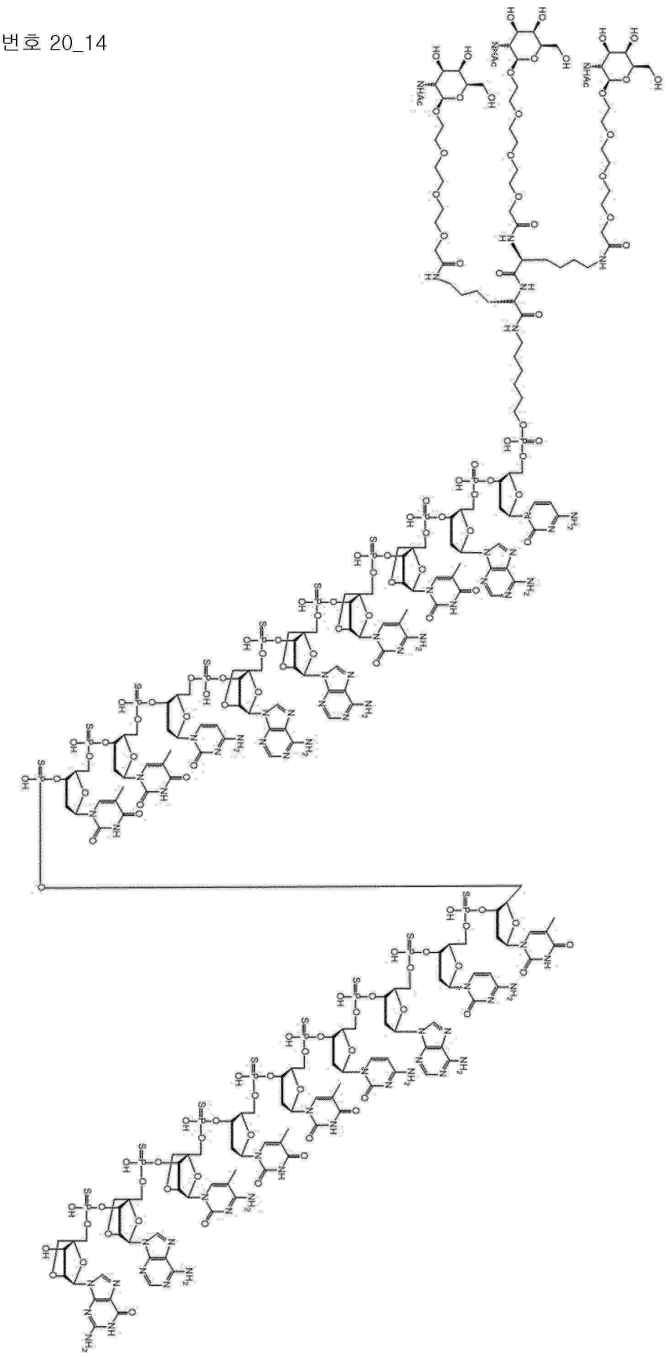
도면5

화합물 번호 20_13



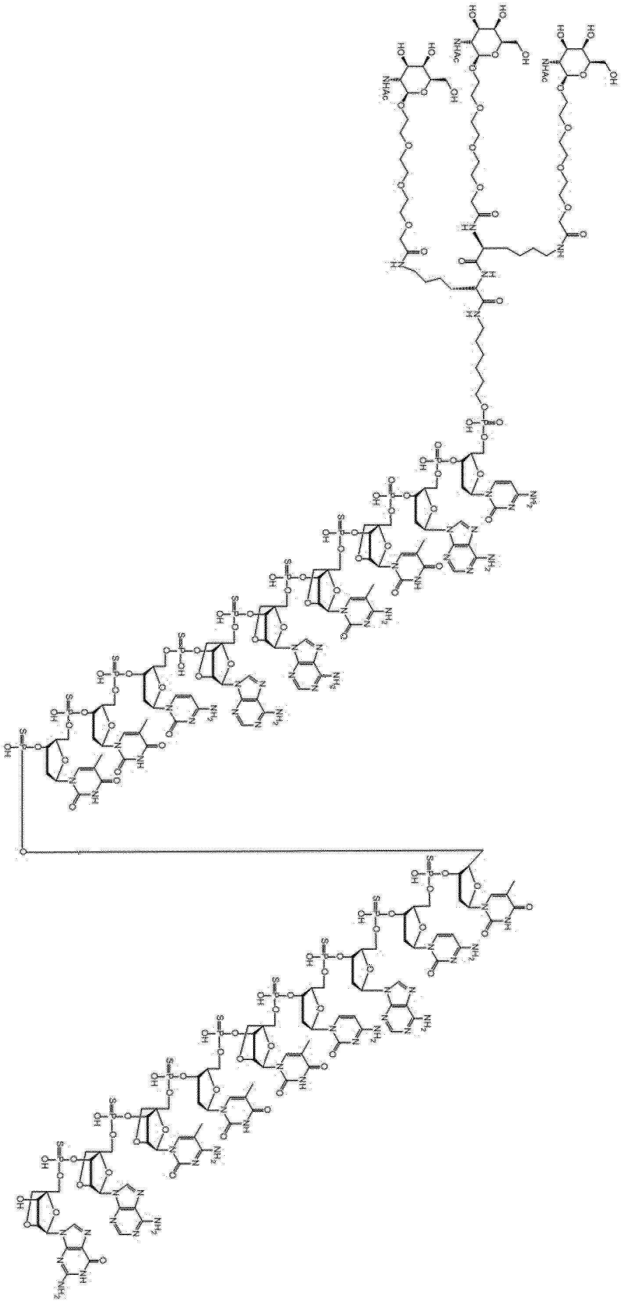
도면6

화합물 번호 20_14



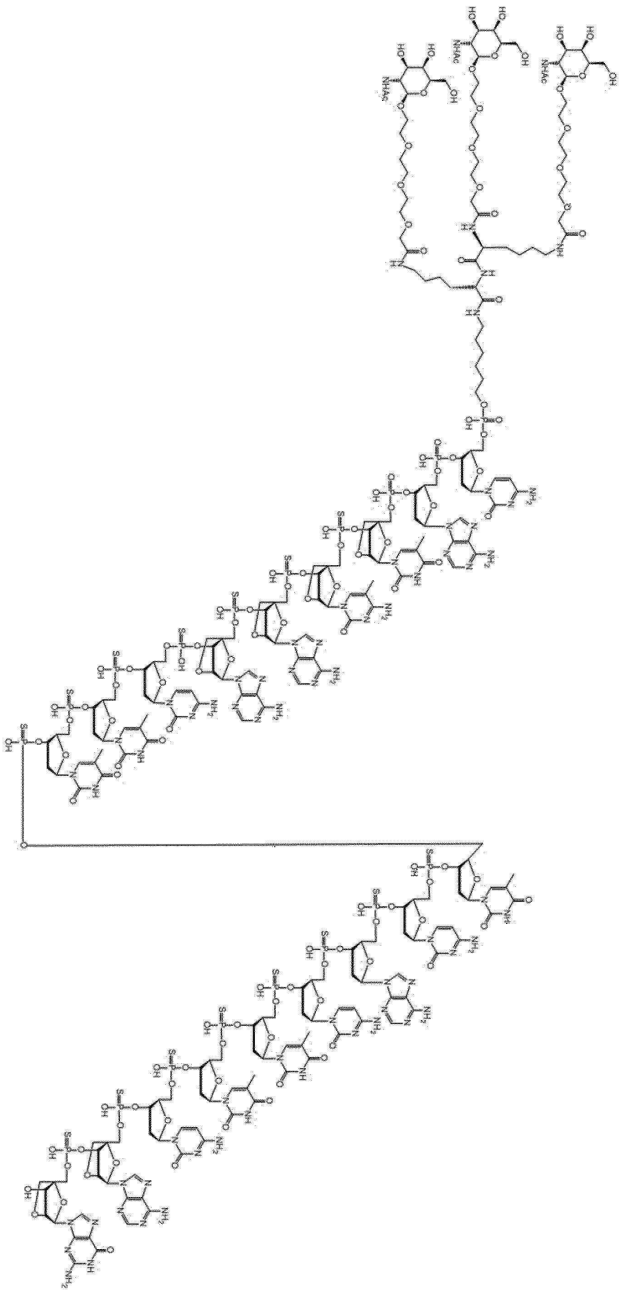
도면7

화합물 번호 20_15



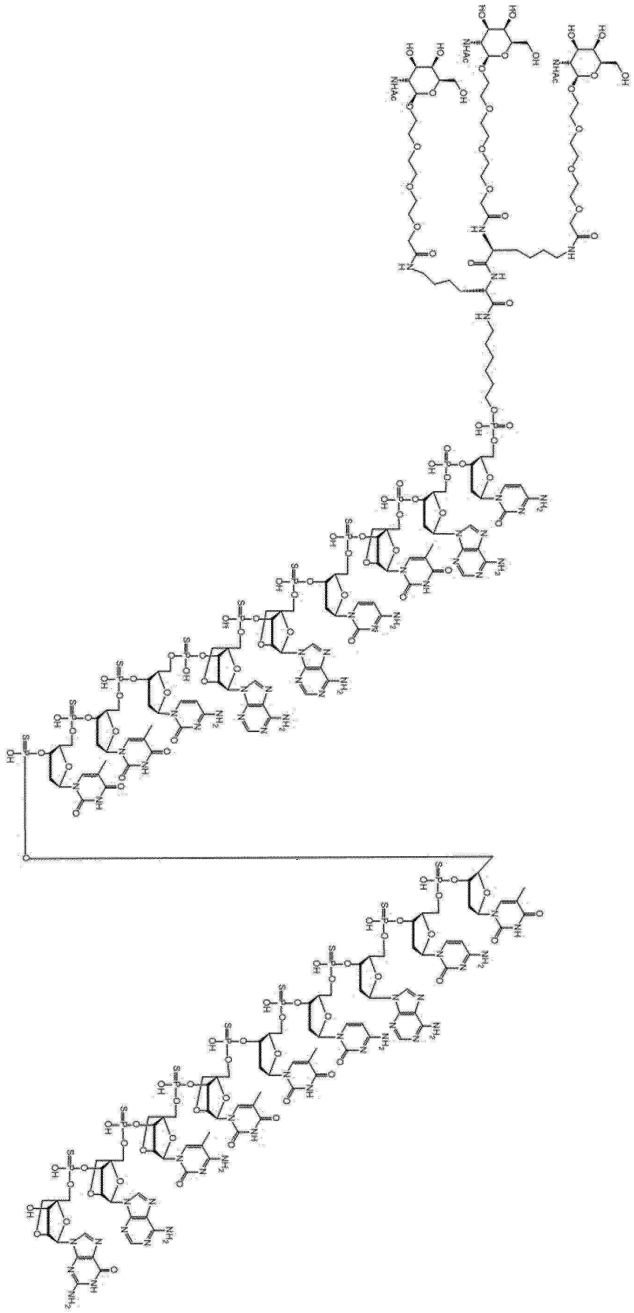
도면8

화합물 번호 20_18



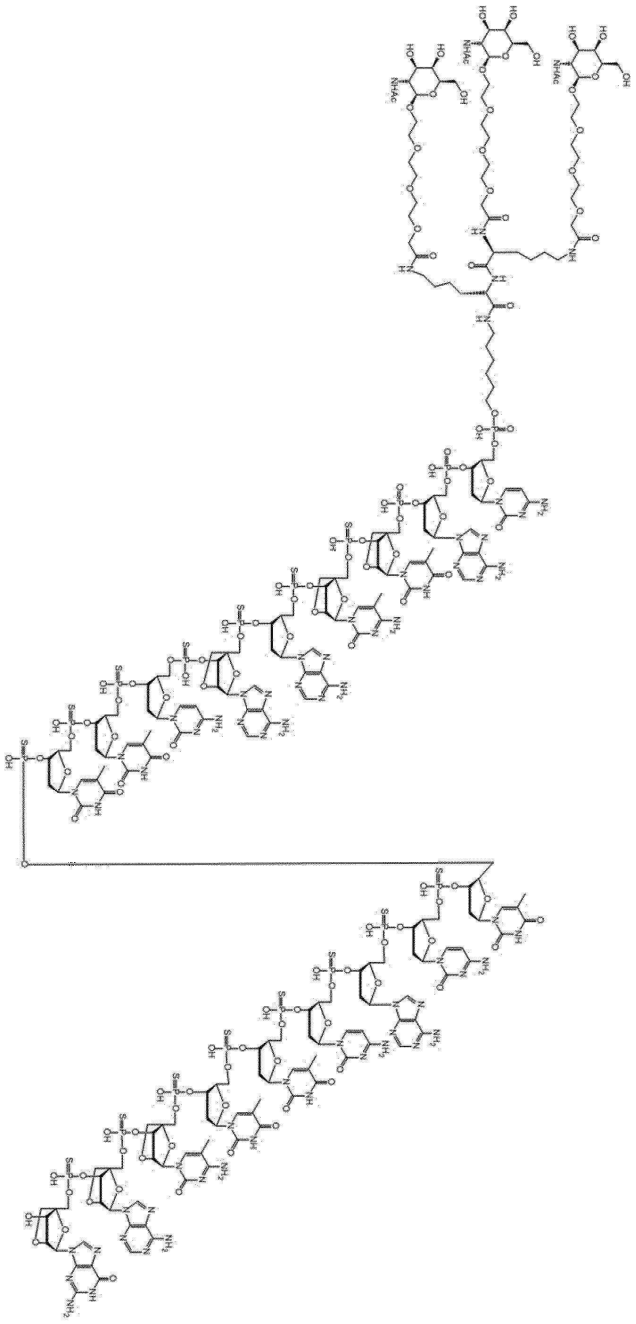
도면9

화합물 번호 20_36

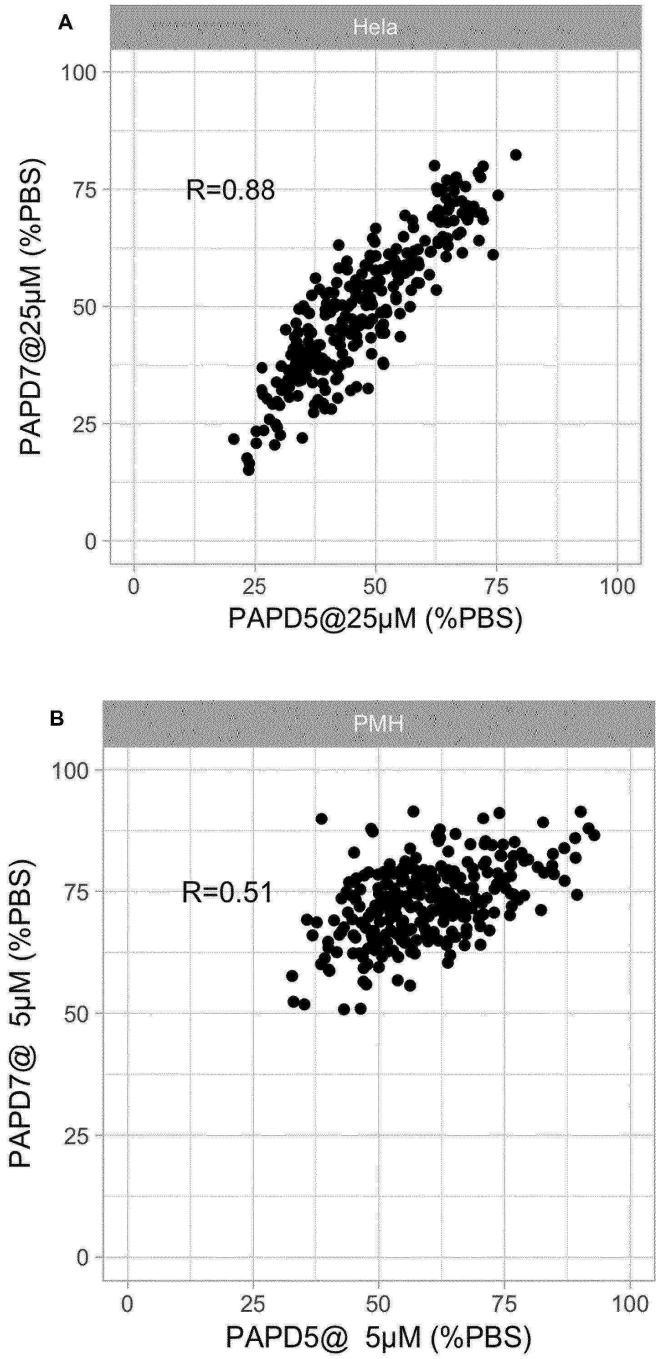


도면10

화합물 번호 20_30

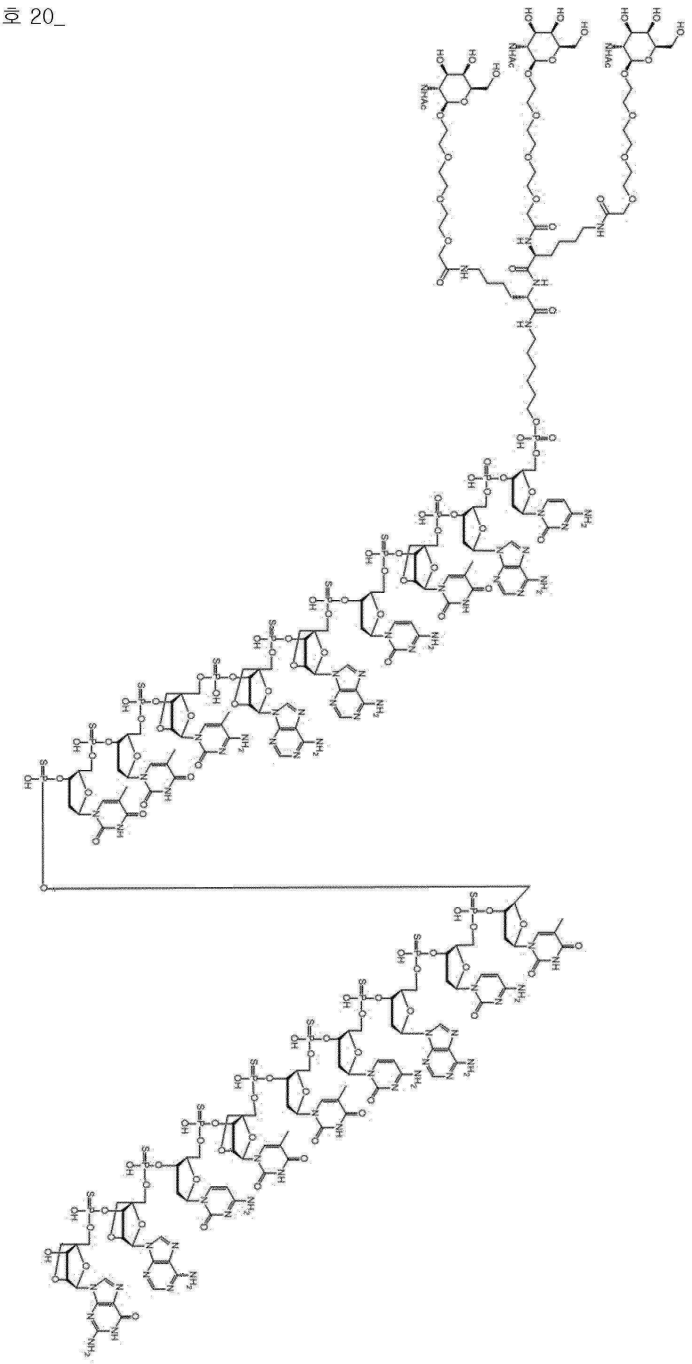


도면11


A
Hela
R=0.88
PAPD7@25μM (%PBS)
PAPD5@25μM (%PBS)
0
25
50
75
100
B
PMH
R=0.51
PAPD7@ 5μM (%PBS)
PAPD5@ 5μM (%PBS)

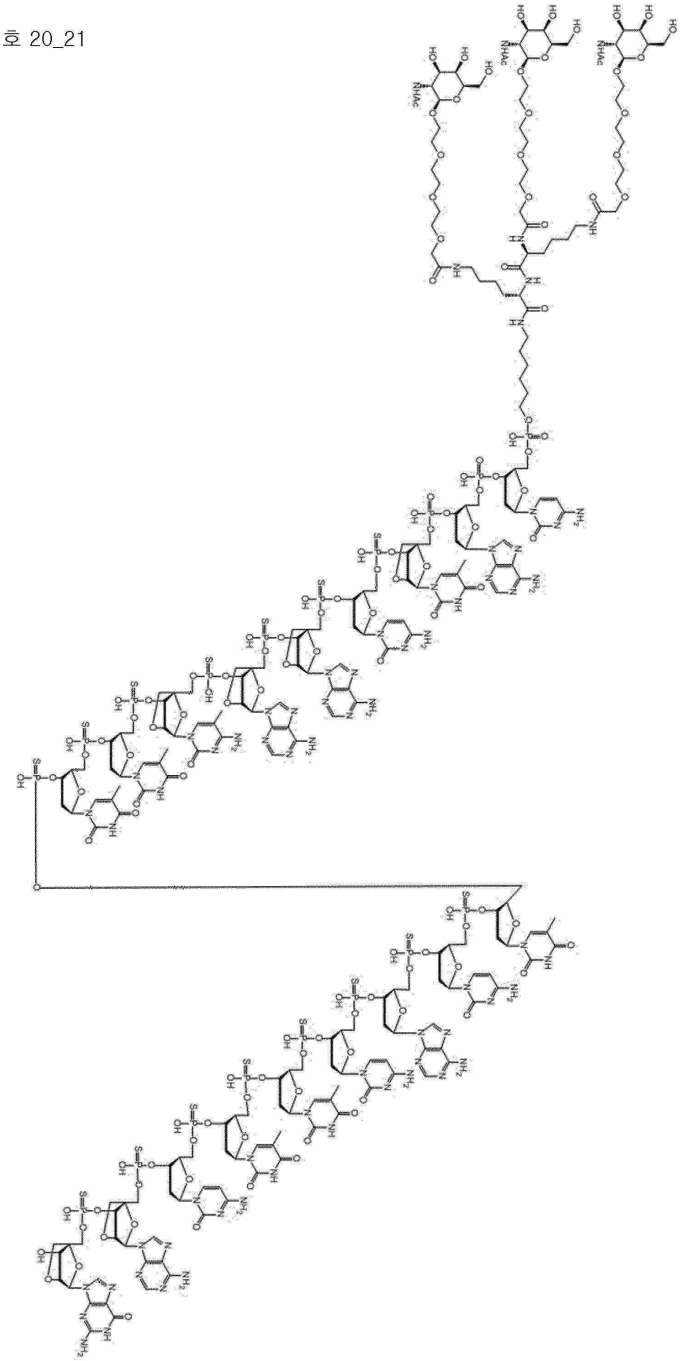
도면12

화합물 번호 20_



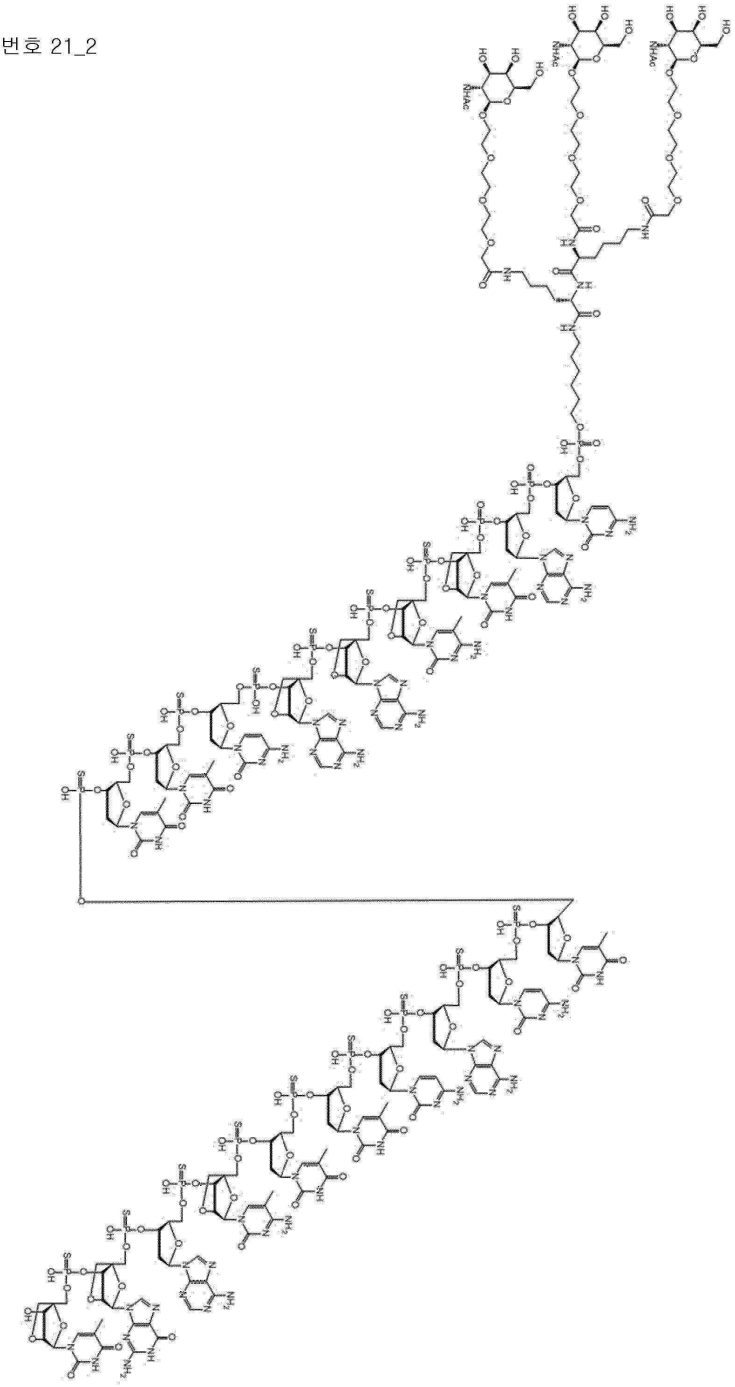
도면13

화합물 번호 20_21



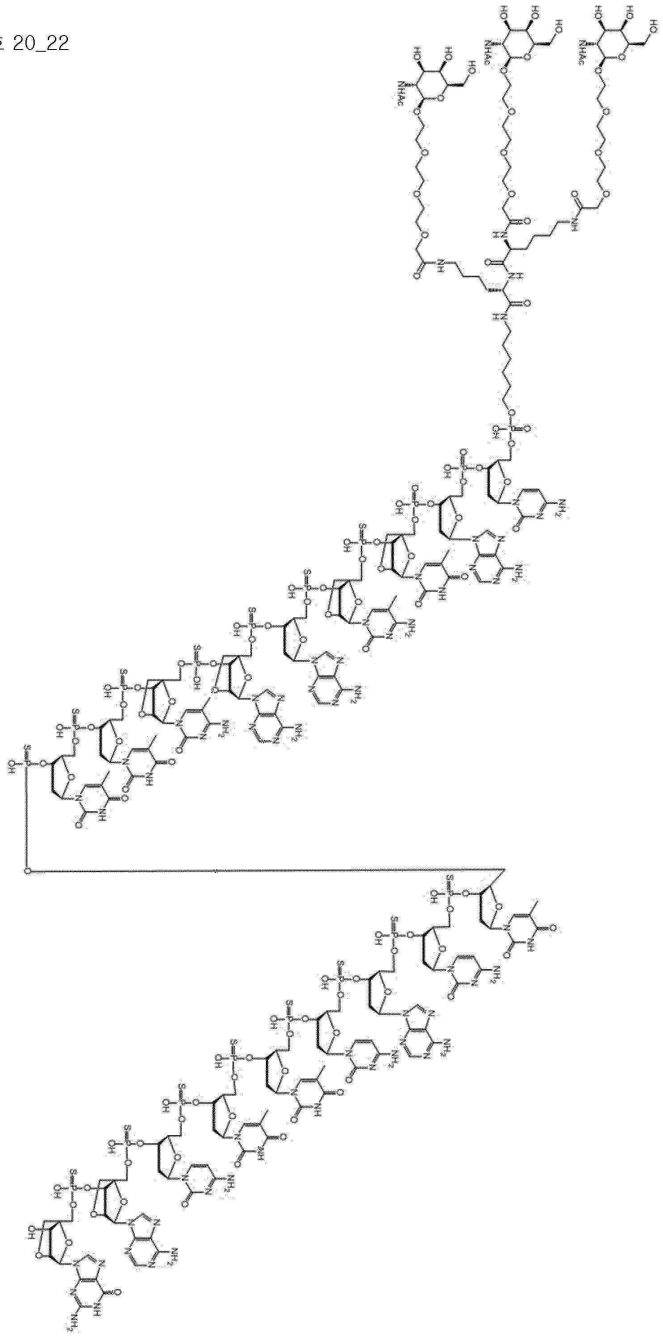
도면14

화합물 번호 21_2



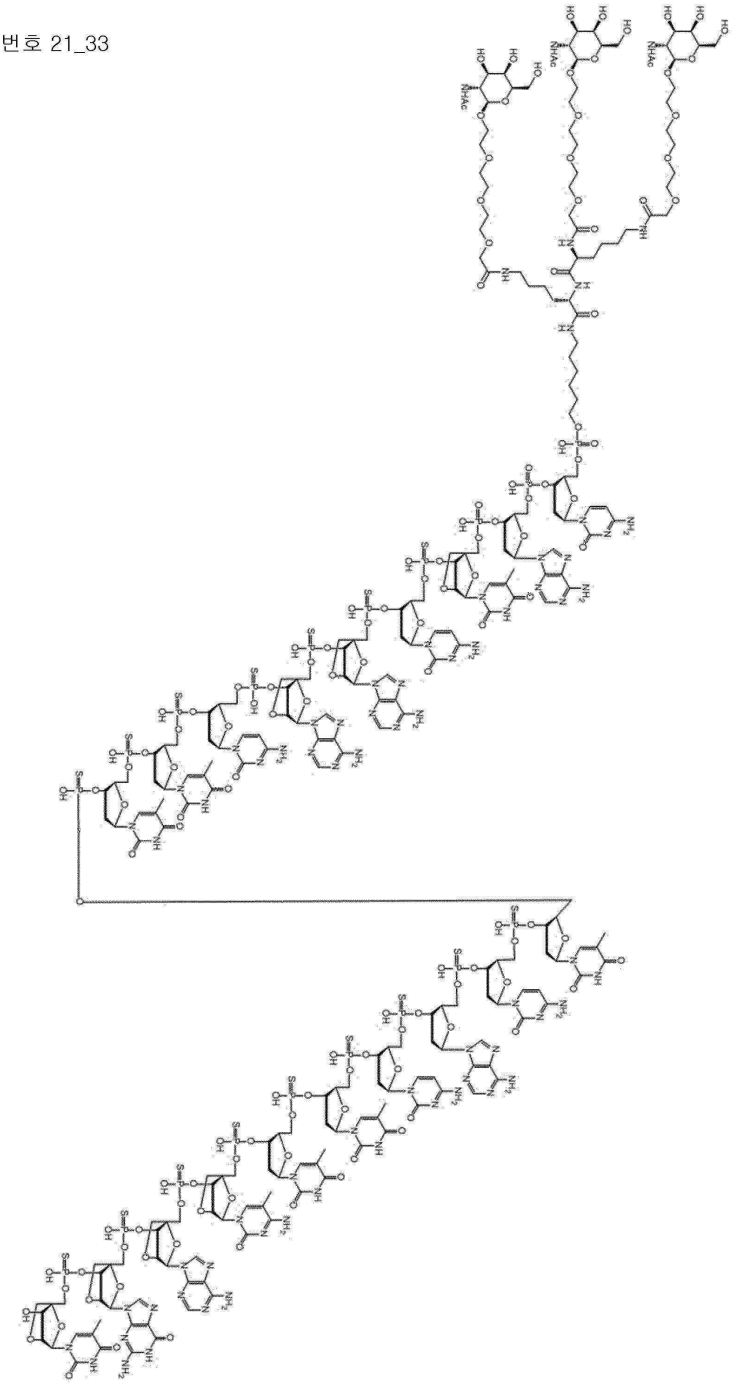
도면15

화합물 번호 20_22



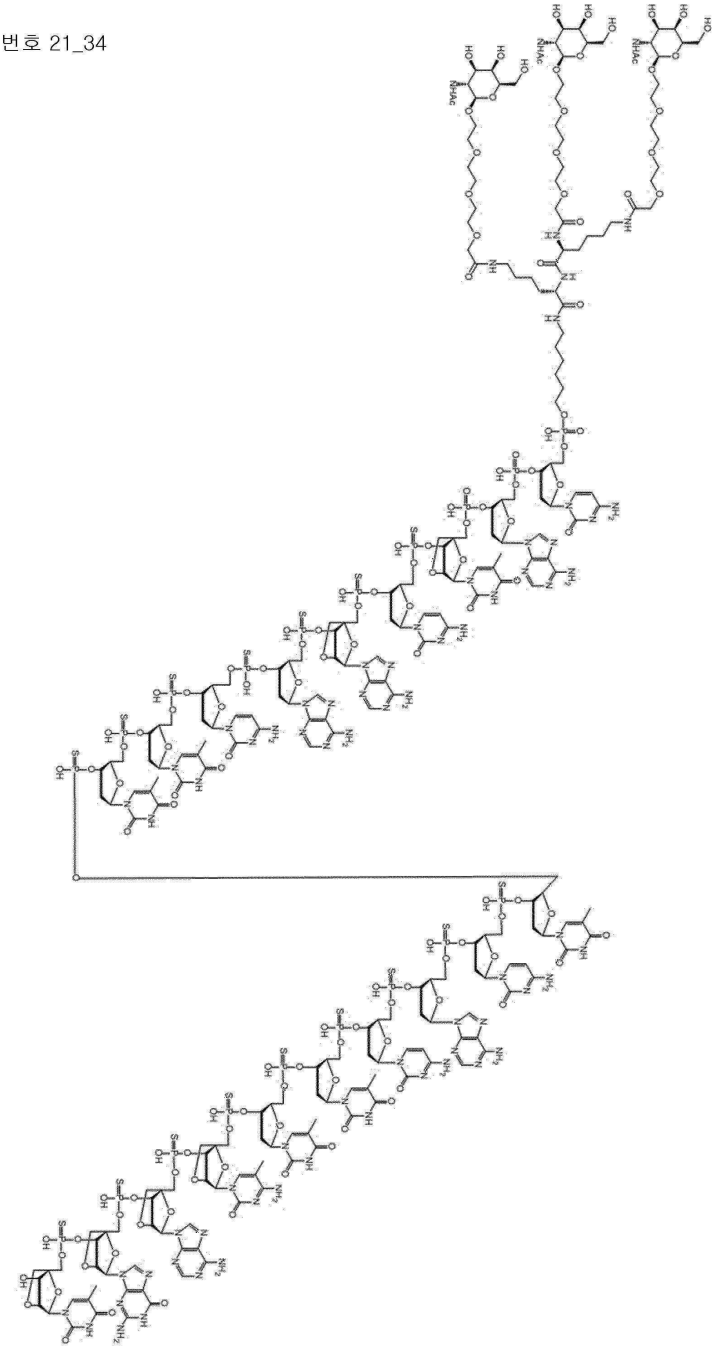
도면16

화합물 번호 21_33

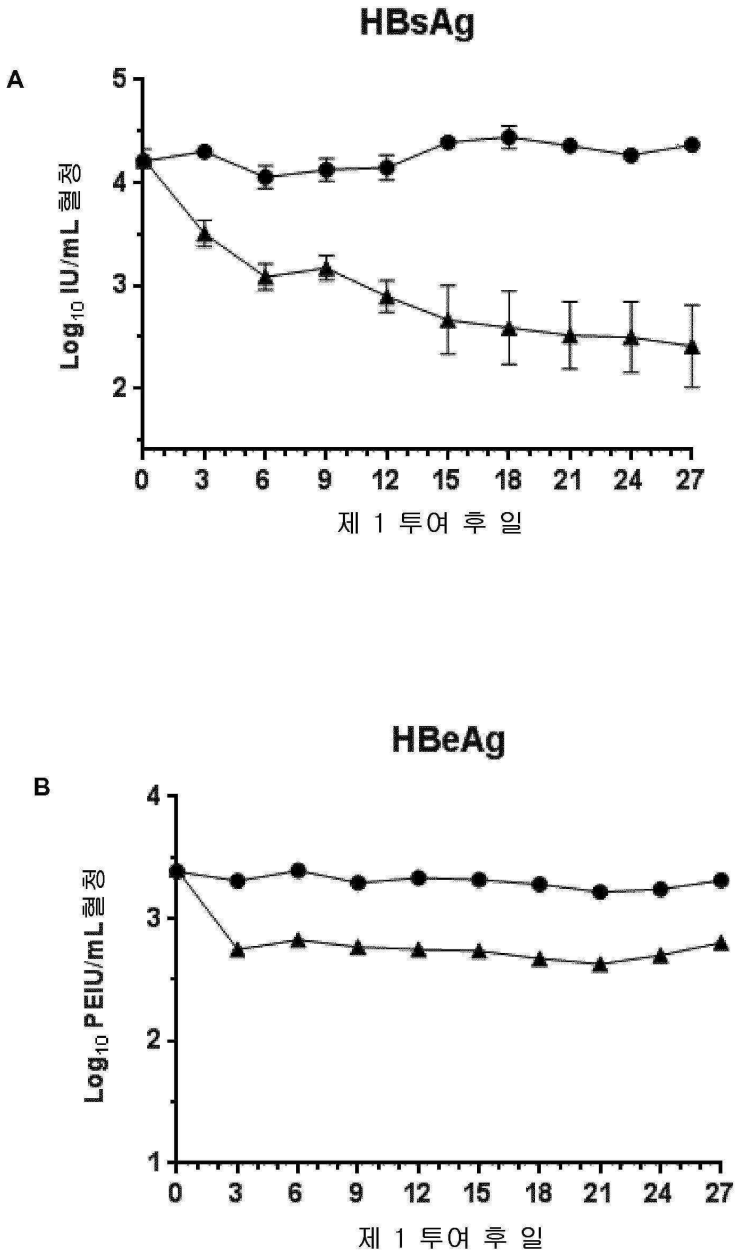


도면17

화합물 번호 21_34



도면18



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> F. Hoffmann-La Roche AG

<120> NUCLEIC ACID MOLECULE FOR REDUCTION OF PAPD5 AND PAPD7 mRNA FOR TREATING HEPATITIS B INFECTION

<130> P34468-WO

<140> PCT/EP2018/078136

<141> 2018-10-16

<150> EP 17196554.4

<151> 2017-10-16

<150> EP 17208056.6

<151> 2017-12-18

<160> 34

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 82393

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

acaacgcgct ccctgcgggg cgggcggcaa cctccatgcg gcctcgtcca cgctcagcac 60

cggggaagcc gaggcggaga agccgcgcgc gcctcagaag ctcccggacg cccaggtacg 120

tgggagcact ccacagatgg cgcaagtacg gttgggccag gcggttgcgg ccccgtcgcg 180

ccgcggcctc tgtgacgcac ggcgaggcct cccgggctgc tgcgcggcgc agcgggggcg 240

gggcgagcgc gtgagggcgg ggcggtgggg ggggggggcg gagcgagagg ggcggagccg 300

gcagaggccc cgccccgggg ccggaggagc gaggacgcta cggagcaggc gcgtctcgct 360

gccgccgctg ccgccgccgc cgctcgctct tctgtggagc cgccgccgcc gccgccgcca 420

tttgcacggg gaccccagtg acaggggctc ggcggagggg cggaggggcg gagggagggg 480

gggagggccc gcggagcccc cgagggcggg agcgacgccg ccggcgccgg ccgggctccc 540

tgcgcgaccg cgccgcccgc ggcgggcccc gagcagcagc agcagcagca gcggcagcag 600

cggcagcagc agcagcagcc gaggccgggc gtgcgcctga ggcggcggcg gcggcggccc 660

tgcgggcggc cgggaggggc gggggcagcg gccgccgccg tttgatggat ccgaggatcg 720

cctggtttca gccagagcag ctcggaccgt ccaacagtct gtggatgcag atctgggaga 780

cgacccaggg gctgaggaac ctctacttca accaccactg tcacagcagc ggcggcgcga 840

gcggcggcgg cggcagcagc agcagcagca gcacggccac cggcgggagc ggcagcagca 900

ccggcagccc cggcggcgcg gcctcggccc cggccccggc cccggccggc atgtatcgct 960

ccggggagcg cctgctgggc agccacgcgc tgcccgcgga gcagcgggac ttcctgcccc 1020

tagagacgac caacaacaac aacaaccacc accagcccgg ggcctgggcc cgccgggcgg 1080

gctcctcggc gtcctcgcct ccctcggcgt cctcgtcccc gcacccttcg gccgccgtcc 1140

ccgccgccga tccagccgat tcggcctcgg gcagcagcaa caagaggaag cgcgacaaca 1200

aggccagcac gtatggactc aactacagcc tgctgcagcc cagcggaggg cgggccgcgg 1260

ggggcggccg agcagacggc ggcggggtcg tgtacagcgg gaccccgtgg aaacggagga 1320

actacaacca gggagtcgtg gggtgagtgc tggctctgcg gcccgatggc ctggccggtg 1380
cgaatgcgca gccgggcaca cgcccacaga ggggggttgt gagggtctag gagcggccac 1440
ccccacggcc tgccttcgct gctgttgcac gggggtgctg ctggccatcc ccaacccccc 1500
agtcgttcac acctttcccc aagcctcctt agccgtccac accctccgtc tcctgtcctc 1560
ccttagtcgt ccacaccttc ctcccctccc tcttaaccgt ccacaccttc cccaggcccc 1620
ccccttttatc cattcactct cctcccatcc cccttagtta aacacatcta cccttgacca 1680
ccaccccgcc tccagccctc cacacctttt tccccatcat cacaactcaa gatgagaccg 1740

cttagcacgg gcctatcatt cattccctga gaacattggt gtgtgagtgt tttttgatgg 1800
tgcaggaccc ggaggtgctt tccttgccaa gaatagaaac atccagaatg ctcctcccca 1860
tcccccaatc ccagacagca attatgtcag ccctgtaagg cattgcctgc tcttgaccct 1920
ttggcccatc tttttatttt taaaaaattc ccatgtcaca gatgccctgt ctatgcagag 1980
ggtggcgtgg gatgggtgac cactaagttt aggctggtga aggtggtgag cccttctgag 2040
gccctgatag aactttccag gagttcatgg tccgcggctc cagcttctca ctgtaaagtt 2100
gtcatcctgg cagaggcagc caatgctttt cattctaggg ggtagagatt tatgctaatg 2160

agtgaatatt gcaccactag tgactttctg tttaaagttc agctcttaga aaatggaatc 2220
ttacctgacc cctagtgaat tatgtacata agcagggaat gtttccaact agatctccct 2280
tcagaagagt ccctgtgctg gaataggtca ctgaatctta tttgttttgt aaaacaaagc 2340
ttttgggtct cgtgggtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtagctt 2400
gagtatggag aaccggcttt caaattgctt ttcatttttc aggttgtgtt ttacattgag 2460
ggctttagca tgcaaatgaa attaccaatt agtaatccca tgtgaacctt ttcctggatt 2520
tattcattca gatctgccct gctttggctg agagagagag ttctgtgtac ctttttgaag 2580

gtctggataa aatgagttgg tgggttccat ctgcttccag tgggctggtg tctgctctat 2640
gctactatta caactcctac cttttgtgga aaatgcagtc aagcgttcta ggactggtgc 2700
tgtggtacat gtcaaacctg ccctcacatt ccagaaaggg aacccttta gggttgagtc 2760
ctctgttgct aagcttcaag ggtgctctcc atggtcatca cgttttatta aaggcttgtg 2820
gttccatcct gttagcattt ccaagtctac gcgtaaacct gtggtttagt gacaagcaaa 2880
ttgatgttga gggtttctgg tagtttcatt tcacaggagt aagctccagt taggtaatca 2940
ctgtcaacga aaaccttgaa gttccttaat tgcattttac tgaagcctct ttgcatgtgt 3000

ctagcaaaag atataagtcc aagatgctta ttttttttt gataaattag aaattgtcct 3060

ctcctctact tgctatttaa tgcagaagat actctaaaag gttcatattt atacttagaa 3120

gcaagatgtt cttgttcctg attcaaatat attgccctca aagggattag gagaggaatt 3180

ttcatttccc ggagggatta ctgtttaaaa actggttgta aacctcttta aaaactgctt 3240

atcacttcac cagattttcc attcttttgc ctcctccctt agaggatgtc agcagttaat 3300

ttttttttta aattaaaaaa agttcaattc tgagacctcc tagtttcaaa aaatacatta 3360

aacaattccc aagagtgtta agagtgtctg ggtgcttaga aattcttgct ttgattcatg 3420

tattctgatt ttttttttt ttttgagacg gagtttcgct cttgttgccc aggctggagt 3480

gcagtggctc gatctcagct caccgcaacc tctgcctccc aggttcaagc gattctgctg 3540

cctcagcctc ccgagtagct gggattacag gcgcttgcca ccacgcctgg ctaatttttt 3600

atttttagta gagacggggt ttcttcatgt tggtcaggct ggtctcgaac tcctgacctc 3660

aggtgatctg cccgtcttgg cctcccaaag gactgggatt acaggcatga gccaccgtgc 3720

ccggcctcat tatcctgatt tctttttttt cttttgagac tgggtctcac tctgctgcct 3780

aggctggagt ggagtgacgt gatcatagct cactgtatcc tctaactctt gggctcaagt 3840

gatcctcctg ccttagcttc ctggagtagc tgggactaca ggcacatgtc accacacctg 3900

cctaattttt ttatttttac tttttgtaga gatggggcct ccatttgttg cctaggctgg 3960

tcttcaaccg gcctcaagca gtcctcccac cttggcctca cagagtgctg ggattatagg 4020

catgagccac cattctcgcc agtatcctta tttcttaact ttagaaagtt tttctatttt 4080

taatataggt atttaaaaaa atctgaattc agagtgcacc tcgatgttat gctgttctga 4140

gattaaatat actaaaactg ttaccattgt tttctgaatt cttaagatgt gactgatagt 4200

tagctaatag gttaacacat tgtggtggtt cttggcctct gaactgatag tccagatggg 4260

gagaggagac cagaaagcat gtgaaaatgg actagaacca tgggacagct atatagtctc 4320

tcgcagctgt cttttgtgtt ctctgcttcc accaaattgg ttgatttatt tagaatgctg 4380

acctcttgca ttgcctaagt ccttgatgtt tttggtttct cctctgaact ctcaaaggta 4440

ctcacttcat gctcttggta tagcccactt atgtttaact ttccttttat tatgtgttcc 4500

ctcttacaca tgacatggac atttctttaa tatgtagagt aagatattgg atttcatcct 4560

aaagtcttca aaataaaact cttgagctca tcatctcaga cttcttcatg tacccacaga 4620

ccagggattt tgtttgcttt ttaaaacatt tttttatttt gtgttttatt atttttaaat 4680

tttaatttaa ttttatggag acagggtctc gctctgttgc ccaggctgga gtgcagtggt 4740

gtgatctcgg ctcactgcag cctttgcctg ggctcaagcc atccacatgc cttggcctcc 4800

cagtgtgctg ggattacagg tgtgagccac tgtgcctggc ctaaatttat ttttttaatt 4860

tttttgaga cagggtcttg ctctgtcgct caggctggag tgcagtgtca taatcatggg 4920

tcacagcagc cttggcctcc caggctgaag tgaacttccc acctcagcct cctgagtagt 4980

tgggactaca ggcgagtgcc accatgcctg gctcattttg gttttttttg taaagatggg 5040

gtcttgtcat gttgcccatg aaggtctcca actcctggtc caagtgatcc tcccgcctcc 5100

gcctagcaaa atgttgggat tacaggtgtg agccaccatg cctggcctta tttatttatt 5160

taattatgaa tgaatgaatg aattaatgag agggagtctt gctctcttgc ccaggctgga 5220

gtgtggtggc acaatcttgg cccactgcaa cctccgtctc ccaggttcga gcaattctcc 5280

tgcctcagcc tcccgagtaa ctgggattac aggcgcccgc caccatgccc aggtaatttt 5340

tgtattttta gtagagatgg ggtctcacca tgttggccag actggtttcg aacttctgac 5400

ctcaagtgat ctgcccacct tggcttccca aagtgtcagg attacaggca tgagccacca 5460

tgcctggcct ggccttttat gttttaagtt gcttccactg attctcttgg gctttgctcc 5520

cctccagaac tggccatggt ttaggatgct gtccacctgc tgctgcttgt ccatgaaaac 5580

gagccataaa ccctttctct ttgaaagact taattgttta tcactatgga gaaagagggg 5640

atggcaagaa gtagcaaata cagggaattt gcagaacttg gtcttgagcc ctgggtccag 5700

aaacttcttc tggaaggtgc ttggtgtttg tccaagctca tgataggttt ctgttggctg 5760

tactgccaga tctgtagatg ctttttttaag gcttggatga cttgttcaaa acaatgtttt 5820

ggagtacaaa tttggctgtg gggacatcaa gaccttgttg ggaaacttgg gtttaaggta 5880

caatttctta aactaggatg gtgggaatgg ggatgtgaag ggagaatgaa tgtgagaggt 5940

attacagggt aaggatggag atgattcaga ttccttaagt ggatttaata atcacactgt 6000

agctttgaac ttgagtgact ggggaaatat ttgtggtgtt tttggaaata agggccagaa 6060

ggactattgg tttgggtaag aagatagtag ggggatgtat aggtggacct gctagtgggg 6120

agctgagatt tggagggctg agatgtagtg ctcttcactg ccgtagggca gtatcctctt 6180

gtatgtgcca tcctctagtg cccattgttc atcatgtcat agtaagccca agatgttcat 6240

gccttttttc agcactgcat tagggcttat atctgcttct ctttctctct ctctctcgct 6300

ctcgctccct ccctctctct ctctttctgt ttttttttt tttttagacg gagtttcact 6360

tgtgttgccc aggttggagt gcagtggcgc gatcttggct cattgcaacc tctgactccc 6420

gggttcaagc aattctcctg cctcagcctc ccaagtagct gggattacag gcatgtgcca 6480

ccatgcctaa ttttgtatct ttagtagaga tggggtttct ccatgttggt caggctggtg 6540

tcaaactccc aacatcaggt gatctacctg cctcggccgc ccaaagtgct gggattacag 6600

gcatgagcca ccgcgcccgg cctctctctg cttatttcta cacagtgtta ccaatgagat 6660

tggtgttact gctgggctcc aaagcaatca gacagattaa agtagattga atatgaaaga 6720

atttagaggc ctttttccaa gtgatttgtg ctctatttaa tttctgtgca tttgcagata 6780

tagcccacag taattcttag tgaactagaa ccttcaggtt attgaatttt actgatttgg 6840
gtactgacat gcgcttttaa gaagacatta ggttttctat agtgtagatt gtacactaac 6900
aatataattc atatttaaga atgtctcaaa atttagtata ctgtgttcaa ctaacttaac 6960
tttctttgtt ttttttgttt tgttttgttt ttgtttttttg agacggagtc ttgctatgcc 7020
acccaggctg gagtgcagtg gcgtgatctt ggcttactgc aacttcaaca ctcctgggtt 7080
caagtgattt tcctgcctca gcctcctgag tagctgggat tacaggcacc cgccaccaca 7140
ccggctaatt tttgtatttt tagtagagac ggggtttcgc cgtgttggcc aggctggtct 7200

tggactcctg actcaaatga tctgcctgcc ttggcctccc acagtgctag gattacagac 7260
atgagccact gcgcccggcc gctaacttaa ctttcattcc acaacttcca tcttttatcc 7320
aaaatctgtg atcattgaat actgtcacca ttaatcattg gcatttcagt gtttggactt 7380
ttttttcccc ccttcgtctt tgtggactct tttttaacac tcataaagtt ttaactattg 7440
aaaagcaaag gaaacggtga gtgacttttt ggagtctgtc tacccagtgg tcacacaaaa 7500
ggcttactac attacaggaa agataggatg ggaaagggat actagaaaat tctaagtcag 7560
gaacgggggt gtgtattaga aaaattctga tcctggcatg ccagatggcc ttacatctca 7620

atttcttccg tgaaattcct gccaacaaat catagtgtta gaagtacaga agggtccatg 7680
ggaacagaat ttaagggctc cgttggtgat acggaactga tcagatggtt ctcacttgtt 7740
ctcagataac ctgtatactg aatatcacag gaagggtata gacgtcatgg cagtggttag 7800
atattcttgc acctgctgaa gctgagaaaa ttaaagtaat ttttttttcct gtggaaagta 7860
gaaaatcaag cttttgtatg atttcacaca gctttctatt ctctcttttg ttgactctgt 7920
taagagtaac atttagtggt ggaaactatt tcaggatcac acccacaaca ctagagactg 7980
tattaatcac ttacacacac ataggtatag agtaatcttg aaggggctgt aggccaaaga 8040

taatgctttt ttgaagaatt agagactagt taccagcacc tggtatttgc tgtttcctac 8100
agagctgact ggacagccta gagtctgctg aggaattcag aggatggcca gtagaatgtt 8160
ctttccaccc cagaatattt ggtagggact cagctgctgt ggaatgccaa aaaggctttg 8220
agtttgtttc actattctta agattacacg taattgtttt tttgtaagag attatatata 8280
ttcaagttga ggatggcttt gagttagact ttccttaatt tggaatcaca cagcagatga 8340
tacatttatt tccatctgat aagttacttg atgatgtaaa aagacatttg agttaaagat 8400
ttttgggaaa aaagctgaat gttgagccat ttatgttgtg tactggttcc ctattcactt 8460

ggacaatttt aagtcttaaa acaatcttaa ccatgtgcac aagagatttc acatagtatt 8520

tggtaattaa attaaggaat tctagctcaa gtcatgcttt ttgctgaaat agttgtatat 8580

atttagtgcg gaaacctgtg ttttcaaatt aatgtaataa aagtttcaat aaaatggaag 8640

cctttattac cgtgtttcaa atgctatgct aaacctttc catttgttat tatattaacc 8700

tcctcataca tagccctact aatttttta ctttctattt tgaaataatt acagatttat 8760

aggaagttgt gaaaaatagt acagagccca tgttcccttc accaagtttc acctaatggt 8820

agtagctcac ataacgataa tttaatgtca agaaccagga aattgtcatc gttgcaatcc 8880

ataagccttt tttagatttc accagtttca catgtatttg tgtgtgtgtg tatatatata 8940

attgtatgca attttatcat gtgtagatct ggatagccac tgtaacagtc tatagttcta 9000

tatacagagc tactccatca cctcagggct ccctatgcta ccactttata gccgcacgca 9060

cccttccagc aaccactaat ctgtttgcat ctctgtaatt ttgccatttt gagaatgtta 9120

tataaatgga atcatacaga atgtaacttt ggctttttt cttttaccat acttcctttg 9180

agagccatcc aaattgctgc atgtatcagt agttcatttc tttttactat tgagtagtag 9240

tccatagtat ggctgaacca cacaatttgt ttaaccattt acttattgaa ggacatacca 9300

gaagggtggt ttccagtttt ttggctattg caaataaagc tgctataaac attcatgtat 9360

ataaatattt ttatgtgaat ataaagtttt cattttgggg gaataaatgc ccaaatgttt 9420

ggattgtatg gtaagtgcat gtttggtttt tagagaaact gctgaactat ttattttcta 9480

gaatgactat atcctcttat attcctatca acaatatatg agatatccag tttctctgca 9540

tccttgctag catttagtgt taccactttt ttatttgagc ggttctaata tgtgtagtga 9600

tagcctgttt tgccttatat taatcaataa aaatagcctc atctaatctt aacttttttt 9660

attttaaaac atcttggcag tattgaactt tctcaatgaa aaatctctaa aattgtgact 9720

tgaaaggctt taattttcca gtttttcttt ggttttactc ttagcagtaa cattttaact 9780

ttttttttgtc tttgaagtaa ttttcagtgt ttcctttaca tgttgctttt tcttagaaac 9840

tagttactag catgaagtag atctttagcc tcgttttcta aaaacataaa aaagtaaaac 9900

tgtggggttt atttcaaaat tgagagtcct gtcttttcat atgaggatat tttatagtct 9960

gttggcttgg ctatatttta gggagtaaac ctgtggttag tggtttgttg ttggtggtgg 10020

taaagttttc ttacagtatt tttatacctg aataatacct ttagactcta tagaatagat 10080

acttgatctt caaatctatc ctagaataaa ttgttttatc taaacagctt tgtgacctga 10140

gaattgggac ttagtccctt agttttccct tactggccct ttgtagtcac tgttttgatt 10200

ttgtgaaagt aacttaactc ttagcactgt caggtattgt acattcctgc caaagcaaga 10260

ataagaatac ataggattgt gttttaattc tataattagg tgacttttgg ctaatttcca 10320

ggaacttgga cttaataaag tactagtgat aagtttggaa attttagtgt ccttgttctt 10380

tgaagttatt cacccttac tttcttgttt gtttggggtg tttatactac tgtccctaaa 10440

tatagctgaa ataaaggaag aaaaataacc cctgtaatat cactaccagg atataatttc 10500

ttttttttt ttttttttga gatggagtct cgctctgtcg cccaccatct cggctcactg 10560

caagctctgc ctcctgggtt cacgccattc tcctgcctca tcctcccgag tagctgggac 10620

tacaggcgcc cgccaccaca cccggcttat tttttgtatt tttagtagag acggggtttc 10680

actgtgttag ccaggatggt cttgatctcc tgatcttgtg atccacctgc ctcggcctcc 10740

caaagtactg ggattacagg catgagccac cgcgcccggc ctgatataat ttctgttaac 10800

agtttgatgt aaatattttt tgacttttta gtgtttttat atatatatat attttatgtt 10860

tttcttttat caatacgcac tcttactgtg ggaataattt taatgttttt aaagagttgg 10920

gttttatttg tttattttat tttatagaaa tggggtctcg ccgggtgcga tggctcacgc 10980

ctgtaatccc agtactttgg gaggccaagg caggagcatc acctgaggtc gggagttcga 11040

gaccagcctg accaacatgg ataaaccgcc tctctactaa aaatacaaaa ttagccgggc 11100

gtggtggcac gtgcctgtaa ttccagctac ttgggaggct gaggcaggag aatcacttga 11160

acccggccgg tggaggttgc agtgagcaaa gattgtgcca ttgcactcca tcctgggcag 11220

caagagtgaa acttcatctc aaaaaaaata aaaaataaaa aagaaagaaa gaaagaaatg 11280

ggatctcacc attttggctg gttttgaact tgtggtctca agcagtcttc ctacctcagc 11340

atcccaaagt attgggatta caggtgtgag cccatcctgt ttgttgttgt tcttttgttg 11400

ttgttgtttt tagatgaagt ctccctctgt cacccaggct ggagtgcagt ggcgctatct 11460

tggctcactg caagccccgc cacccaagtt caagcaattt tctgcctcag cctcccgagt 11520

agctgggatt acaggcgccc accaccatac ctggctaatt tttgtatttt tagtggagac 11580

gaggtttcac catattggcc aggctagtct tgagctcctg acctcgtgat ccacctgcct 11640

cggcctccca aagtgctggg attacaggtg tgagccactg cgcctggcct gttgttgttt 11700

aaataaaaga aatttattct cttacagtcg aggccagaac ttagaactgg ttttcaatct 11760

aaatttttt tcttctttgg gagaagggca tcagaatatt gtggatatac ttttttgact 11820

taaaaaaaaa ggttttactg ggctgggcat ggtggctcac ctgggattaa ctgcctgtaa 11880

ccttggcact ttgggaggct gaggcaggtg gatcgcttga gtccaggagt tcaagagcag 11940

cttgggtgac atggtgaaac tccgtctcta ccaaaaaaaa aaaattagcc aggcatggtg 12000

atggcgtgcc cttgaagtcc cagctacttg ggaggcttag ctgggaggat cgcttgagac 12060

caagaggcag aggttgcagt gagctaagtt catgccactg cactccagcc tgggtgacag 12120

agcgagacct cgtctgaaaa attttttttt ttttttacta atatgacaaa catcttttca 12180

tttcaaatat atttctatac cattttaat atctcattgc ctttagaatg accttgtatt 12240

catagtacat atgtatgtga tattccattt atttatttt tttcttttgt ctttttttgg 12300
ttatattcca ttgatttaat gtaccttaat ttatcttacc aatttcttgt tgaccatttt 12360
gtttccagtc ttttgttttt ttaccagaca tggattaagc tgagcctttg ccccagacga 12420
cattatttct ttttttatcag caaaatatgc gtgtaatgaa attagaatta aaaggcaaaa 12480
aaggttatcc tttatttttc tacttatttt tattgagata gtaattcaca taccataaat 12540
ttaacccttt taaagtgtac agttcagtgg ttttcatata ttagaaggtt gtacaaccat 12600
cgcaactaat tccagaacat tttcatcacc ccagaaagaa actctgaacc cattatcact 12660

ccccactccc tcacacaccc taaccctggc agtcacatat agactctctg tctctgtgga 12720
tttgtttact ctggaccttt catataagtg gaatcataac agtttgtggc cttttgtgct 12780
tggcttctca aacttatctg tttccaaagg ttatctgtgt cgtagcatgt gtcagtactt 12840
cattccttttt tatggctgaa tattttattg catgtatatg ccacattttg tttatccatt 12900
cacctgtaga aggacattta ggttgtttcc atttttggc tgttatgaat attactgctg 12960
tagacgttca tgtacaagtt tttatgtgaa cgtgttttca tttttcttgg gtatatactt 13020
aagtgaggaa ttcctgggtc ttaagttaac tctctgttta acattttgag gaactgccaa 13080

attatttttt aaagtggctg tgacatttta tattctacca gcagtgaatg aaatttccaa 13140
tttctccaca tacttgacag cactttttt ttttttttt tttgaggtga agtcttgctt 13200
tattgcccag gctggagtgc agtagcatga tcttggctca ctgcaacctc cacctcccag 13260
gttcaagcaa ttcttgtatc tctcagcctc ccgagtagct gggattacag gcgcatgtca 13320
ccatgcctgg ctaatttttg tatttttat agagacaggg ttttgccatg ttggtcaggc 13380
tggtcttgaa ctcctgattt caagtgatcc acctgcctta gcctcccaga gttctgggat 13440
tacaggcgtg agccactgca cccagtctgc actttcttta ttatctgtct tctttattat 13500

agccaatcta gtgggtatga agtaagtgtg tcatttgtga ttttgattgt tagtggtgac 13560
taaaaatgtt gaatatcttt acatgagctt gttggccatg tgcacatctt tgttggagaa 13620
atatctattc aaatcttttg actattttaa aattgggtta tttatctttt tattgttgag 13680
ctataggagt tctttatttt attttactga gacagggtct tgctctgtca cctaggctgg 13740
agtgtagtga tgccatcttg actcactgca acctctgccc ccaccccagg ctcaagtgat 13800
cctcccacct cagtcagcat cccacagctg ggaccacagg cgcatgccac catgcctggc 13860
taatttttt ttttttttt tttttgtatt ttagtataga cagagtctca ccttattgcc 13920

caggctggtc tcaaactcct gagctgaagc aatccgccca tctcagcttc ccaaagtgct 13980

ggaattagag gcatgagcca ctgtgcctgg cctattttat tttaaagatg aggcctcact 14040

ttgtcaccca ggttggagtg cagtggcgtg atcatagttc actgccattt tgccctcctg 14100

ggctcaaaca gtactcacga ctcatcttcc tgagtagcta ggactgcagg catgtcgcta 14160

gcatgcccag ctaaaacagt tctttatatt ctagatcggg gtgtccaatc ttttgacttc 14220

cctgggccac attagaagaa gaagaattgt cttgggccac acataaaata cactaacagt 14280

aatgacagct gatgagctaa aaaaagaatt accaaaacat ctcataatgt tttaagaaag 14340

tttacaagtt tatgttgggc cacattcaaa gccatcgtgg gcctctggcc gtgggttgga 14400

tgagcttgtt ctaaatgcta gacccttatc agatggatgg tttgtagata tttatcgcat 14460

gctgtgggtt ttttttttt actttctttt aggttttttt ttttcttaaa taattaaact 14520

gattaaaagc tttaatcttt tcattttctt gataatgtct tttaaagcac aaagttttgt 14580

ttcaatgatg tctaatttgt ctatttttt ttctttggtt gcttgtcata cgtaagaaac 14640

tgttgctaaa tccagaatgc tgaagattta cttgtgaact ttgtttcctt ctatgagttt 14700

tatagtttta gctcttgtat ttaggtcttt gatacatttt gaggtttttt tgttgttgtt 14760

gagacagtct tgctctgtcg cccaggctgg agtgcagtgg tgtgatcttg gcttactgca 14820

ccctctgcct cctcggttca agcaattctc atgcttcagc acccgagtag ctcggattac 14880

aggcgtgcac caccaagcct ggctaatttt tgtatttta gtaaagaggg ggcttcacca 14940

tgtttgtcag gttggtcttg aactcctggg ctcaagcaat cctctcatct cggcctcccc 15000

aagtgctggg attacaggca tgagccacca cgcccagcct gttttgagtt catttttaaa 15060

atatggtgtg aggtagaggt cccatttcat tcctttgcct gtgggtatcc agttgtccca 15120

gaaccatttg ttgaaatgac tcttgtttcc tcattgagca atgtcgtgag accctatctc 15180

cataaaaaat aattaaaaaa aaaaaagaat gcagaaggaa acagttttgc caattttgta 15240

gtatttactg acaatttgca tatgtcttta cattctttag ctatttattt ttcttttgaa 15300

ttactgcctt tgttcatttt tcttttggag ttgtttgtct ttttcttatt aatttgtaag 15360

agattttgca aatatataca atttcttttc tcttttttt gagatggagt tttgctcttc 15420

ttgcccaggc tggagtgcag tggcatgatc ttggcttact gcagcctctg cctcctggtt 15480

tcaagagatt cttctgcctc agcttcctga gtagctggga ttacaggtgc ccaccaccac 15540

acccagctaa ttttttttt ttttttttgt atttttagta gagactcggt ttcatcatgt 15600

tggccagact ggtctcaaac tcctcacctc agttgatcca cccaccttgg cctcccaaag 15660

tgctgggatt acagttgtga gccaccgtgc ctggacctcc cacattattt tgaaacaaat 15720

tccatatcac ataatttctt ttttttgaga cagagtctcg ctctgtcacc caggctggaa 15780

tgctgtggcg tgacctgtgc ttactgtacc ttctgcctcc taggttcaag cgattctcct 15840

gcctcagtct cctgagtagc tgggattaca ggcacgcacc accacacctg gctagttttt 15900

gtatttttag tagagatggg gtttcaacat gttggccagg ctggtcttga actcctggcc 15960

tcaggtggtc cgtccacttc ggcctcccaa agtgctggga ttacaggctt gagccactgc 16020

acccagccaa tatcatataa tttcatataa atagttcttt gtgtatcttt agataaggac 16080

ttaaaagaag gcataatcgt aacaccatta ttaataccta aaagaagtga gcaataaata 16140

attcatttgc cgtatcaaat atccaatgtt catatttcct ccattgtccc ataataattt 16200

ttaaaagttt gctcaaatca aaatccaaac aagattattt caaagcattg tttgaggtac 16260

attttaaatc ttaatttata gatttctctg ctgtctcttt tcccccatat ttatttgttg 16320

aagaaaccaa gcgttgtttc ctgtggactt tcctactctc tggattttgc tggttatatt 16380

cctctggtat cagtttacta tgatcccttt ttcccctgta ttttctgtaa atttgtaact 16440

agatctagag atttgtttag attttgtggg ttttttttt ttttttttt ttttttgcaa 16500

aaatgcatca taaatggtgg tgtgtacatc tctcagaaga cacatatctt aatgtctttt 16560

tgtggtatta gttattaatg attactgcct atatttatta attcattatt tggattgtaa 16620

gtttatgata gtctcttgat gctttttctg ttgttagctg gaatgcttct aaaaggagaa 16680

ggctttcctc ttcaagctac ttggttgtct tgagggtttg cttcttatag ggaaagcagg 16740

ctaagggtga aaaaggaaat agtttctaac tgggtctgtt aatgagctgt caccccaggc 16800

aaagagaagc aaggcaggtc acaggaaagt gaagtgggct tgggatgatt ggtgccccat 16860

gcgtgcatgc atgaagggaa gttaatcctc cctgtagtga actctactgg gcttttggtc 16920

agtagccaag actgtcaagg aagacctttg tcagaagcca tacctggcct ttgcttttag 16980

ctgttggtag ctgaaggaaa ccagaacaga cctatgacct gtgaacttct gctcagtaga 17040

caaagttctc tcagcctaaa ttcagtaagc aggagtaaga tgcttgcttt cccttgaagt 17100

gaaacgtgaa ttatatgttt cttcaacttg tgctaatatt ctttttttt ttgagatgga 17160

gtctcacact gtctcccagg ctggagtgca gtggtgcaat ctccgctcac tgcaacctca 17220

gcctcccgag tagctgggat tacaggcgcc tgccaccacg cctggctaat tttttgtatt 17280

tttagcagag atggggtttc actatgttgg ccaggctgga cttgaactcc tgacctcacg 17340

atctgcctgc ctcggtctcc caaagtgctg ggattacagg cgtgagccac cacacctggg 17400

caacttgtgc taatattctt aaccttcatg tgaatcattc ctgccctcag gctagcataa 17460

cccatacagc cttccttata ggaagatttc ctactgggag tgaatttgtc cagtgattcc 17520

cccaagatat cccccaatca aatattttaa aagtcatcat ttacatgtaa aaactatgta 17580

acaagcatgg tagcagcagc gttaaagaaa tggcagtatg gcccctgtaa gggaaggctc 17640

cagaagatga gccgcactca gcctctaggt cacagctacc ttaggagttt gcagttgttc 17700

ctggggaagt cagtagacaa agctatctct caggcctggg caagataggg attttttttt 17760
tttctttgag atggagtctc accctgtcat ccaggctgga gtgcagcagc atgatctcgg 17820
ttcaccacaa cctccacctc ctgggttcaa gtgattttac tgcctcagcc tcctgagtag 17880
ctgggactac aggtgcgggc catcatgcct ggctcatttt tgtattttta gtagagatgg 17940
ggtttcacca tgttggctag gctagtctca aactcctgac ctcaggtgat ccacctgcct 18000
cccagagtgc tgggattata ggcatgagcc actgtgccca gtgtttttgt ttttttaatt 18060
gtagtgacag gatctcactt tgtttcctgg gctattccca aactccaggc ctcaagccgt 18120

cctcctacct tagcctccca gagtgctggg gttacaggtt tgacccactg tgcctagtct 18180
cagaattcat gtttttaaaa gtcactctgt gccaggctca tgcctgtaat cctaatactt 18240
tgggaggctg aggcaggagg gttgcttgag cccaggagtt tgagaccagc ctggaaacca 18300
tagcaaaatc ctaactctac aaaaaataca aaaaatagcc aggtgtggtg gcatgcacct 18360
gtagtcccgg ttacttggga ggctgaagtg caaggatcgc ttgagcctag gaagttgagg 18420
ctgcagtgag ctgtgatcat gccactgcac aacagcctgg gcaacagagt gagaagtaac 18480
tctggctgtg gtggggaaag tggattagtg gagaatggaa gctgggaaac atggtggttc 18540

ttgctaagtc agtatcaagg gatcacagat gaggggggcta tttcgtccta ataagggcct 18600
tggtctccca gatagtcatg gatttttcta tttagaagct ccttctcagt ttttcttgcc 18660
caaggcatat acggttgata tttgtacaac acaggctgga tctgtatggg tccacttata 18720
tgtggatttt ttttcaacca aacttggatt aaaaatatag ttgtaggcca ggcacagtga 18780
cttatgcctg taagcctagc actttgggag cccaaggcag gcggatcagc tgaggtcagg 18840
agtttgagac cagcctggcc aatgtggtga aaccatgtgc ctactaaaaa tacaaaaaat 18900
agctgggtgt ggtggtgtgc acttgtaatc ccagctactc aggaggctga agccagagaa 18960

ttgcttgaac ccgggaggtg gaggttgcag tgagctaacg cagcagaggt tgcagtgagc 19020
taacgcagca gaggttgcag tgagccaacg gggtggaggt tgcagtgagc caagattgca 19080
ccaccacact ctagcctgtg tgacagagca agactctgtc tcaaaaataa ataaataaaa 19140
atacagtgta ggccaggtat agtggctcat gcctataatc ccagaacttt gagaggccaa 19200
ggcaggcaga tcagttgaag ccaggagttt gagaccaacc tggctaacat ggtagaaccc 19260
cacctctact aaacagaagt acagaaatta accaggcata ggtggtgcat gcctgtaatc 19320
ccagctgctt gctaaactga ggcaggagaa ttgggaggca gaggttgcag tgagctacga 19380

ttgtgccact ggactccaga ctgggtgaca gagcgagact ctgtctccaa gagaaaaaaa 19440

aaaattgtac ttacaggaca tgaaacccac ctgtacggtg tgctgactgg gagactggag 19500

tatgcatagt tcttggtaaa caaggggatt cctgaaacca atcccctgag tatatggagg 19560

gttgactata tattttaata gaatttatta ctttttttt ttttttagc agttttaggt 19620

ttatggaaaa attgagcagg agtacatagt ttctctatct ccctcacatt tccccattac 19680

tagcatcttg aaatagtgtg gtacatttgt tacaactgaa gagccaaata ttgatacatt 19740

actgttaact aaggtccgta atttacttta gagttcactc ttggtgttgc agtttctatg 19800

agtgttggca aatatatcat gacatgtatc tagcattata gtatcatatt gagtagtttc 19860

actgccctaa aaatcccctt tgttccacct tttcatccct ccatctacct gaacccctga 19920

taaccactga tccttttaca gtctctatag ttttaccttt tacagaatgt catatagttg 19980

gaatcataca gattggcttc tttccatgtt ccttcctggc ttgatagctc ttttcttttt 20040

tttgagatgg agtctcgctc tcgcccaggc tggagtgcag tggcgcaatc ttggctcact 20100

gcaaactctc cgcctcctgg gttcaagcaa ttctcctgtc tcagcctccc aagtagcttg 20160

gactacaggc gcatacctcc cctgcctggc taatgtttgt atttttggta aaggtggggt 20220

tttaccatat tggtcaggct ggtctcaaac acctgtcctc aggtgatcca cccacctcgg 20280

cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccaccctgc cctgccagct ctttttttg 20340

tactgctgaa taatactcca ttgtataggt gtatgagttt atctattcac cttctgaagg 20400

acattttggt tgctcctaag ttttggcaat tatgcatgaa gttactataa acatctgtgt 20460

gtaggttttt gtgtggtcat gtttttagct catttggata aataccaagg agcacgattg 20520

ttggatcgta tggtaagagt atgtttagtt ttgtaagaaa ctgccaaact gtctttcagg 20580

gtgactgtac cattttgcat tcccaccagc aatgaatcaa gttcctgtcg ctccacatcc 20640

tcgttagcat ttggtgttgt cagtgttttg gcttttcacc attctaatag atatgtagtg 20700

atatcttgtc ttactttgca gttctctaat gacgtatgat gttgagcatc ttttcatctg 20760

cttatttgtt gttgttgttg ttgtgttgtt cattgaaatg gaatctcgct ctattgccca 20820

ggctggagtg caatggtaca atcttggctc actgcaacct ctgcctcctg ggttcaagtg 20880

attctcctgc ctcagctccc caggtagctg ggattacagg cgcccgccac catgcccggc 20940

tagtttttgt atttttagta gagacaggat ttcaccatgt tggccaggct ggtcttgaac 21000

tcctgacctt aggtgatctg cccgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga 21060

gccactgcgc ctggctttca tctgcttatt tgatatgtgt atatgttatt tggcaaagta 21120

tctgttctga tcttttgccc atttttttaat cagattgttc ttttattgct tctggggttc 21180

tttttgtttg ctttttttga gacagagtct tgctctgtcg cccagtctgg aatgcagtgg 21240

catgatctca gctcactgcg acctctgctt cctgggttca agtgattctt gtgccttagc 21300

ctcccaaata gctgggatta caagcatgtg ccactgcacc tggctaattt ttgtatttat 21360

agtagggaca gggttttgcc atgttggcca ggctggtctt ggactcctgg tcttcagtga 21420

tccacccacc tttgcctccc aaagtaatga gattacaggc gtgagccacc atgcccggct 21480

tattgttaag ttttaagagt tctttgtata tgtgtatttt ttgattcttt taaaattaat 21540

acttaataaa ataattgtac atatttatgg gatgcatgtg atattttgat acatgcatac 21600

aatgtggatc aaatcaaggt aattagagta ttacctcaaa catttgtcat ttctttatgt 21660

tgggaacatt tcaaaatgtc tagctatttt gaaatataca ataaattatt atctataagt 21720

cacctcattg tgctgtcaaa cattagaact tattctttct acctggcttt atttttttta 21780

ccccttaacc aaccattctt catcagctcc ccgtctcccc tactcttttt ttttttttt 21840

ttttttgata cggagtcgct ctgttaccca ggctagagta cagtggcaca atctcgactc 21900

actgcagctt ccgcctccca ggtttaagca attctctgcc tcagcctccc gagtagctgg 21960

gattacaggc gaatgctacc acacccgact aatttttata tttttagtag agatggggtt 22020

tcaccatctt agccagactg gtcttgaact cttgacctcc tgatccaccc gcctcagcct 22080

cccaaagtgc cgggattaca ggggtgagcc accatgcctg gcccctctta ctcttttctt 22140

agcctctggt atctatcatt ctactctcta cttctatgag atcaactttt ttttagctcc 22200

cacatatgag taagaacatg taatatttct ctttctgggt ctggcttctt tgtatatttt 22260

ggataataag tcttttatta gatacgtgtt ttgcaaatat tttttccgag tccgtgactt 22320

atcttttcat tctcttaaat agtgtctttt gcagagcaca cattatacat tttagtgcag 22380

tccagtttac caattctttc tttgatggat tttgcttttg gtattgtgtc tagaaagtct 22440

tcgccaaacc acagtcatct agagttcccc ttatattatc ttacaggagt tttatagttt 22500

ttgttttaca tttaggtctg tgatctattt taagttaatt tttatgtgaa agatataaga 22560

tctatgtctg gattctctct ttttttgaga tggagtctcg ctttgtcgcc aggctgaagt 22620

gcagtggcgc gatctcggct cactgcaacc tctgactccc tggttcaagg gattctcctg 22680

cctcagcctc ccgagtagca catgacacca cgcccagcta atttttgtat tttgagtaga 22740

gacggggttg caccatgttg gccaggatgg tcttgatctc ttgacctcgt gatccgcccg 22800

cctcagcctc ccaaagtgct gagattacag gcatgagcca ccacgtccgg ccagtttttt 22860

tgttttattt atttatttat ttgaaacagg gtcttgttct gttgcccagg ctgcagtata 22920

gtgacaccat caaggcttcg ttgcagcctt gacctcctag ggtcaagtta tcttcttgct 22980

tcagcctcct gagtagctgg gactacaggt gagcaccact ctgaccaggt acttttaaa 23040

tttatttttag agacagggtt ttaccatgtt gcccaggctg gtcttgaact cctgggctga 23100

aatgcccctc ctaccttggc ctcccaaagt gttgggatta cagacatgag gcactcagcc 23160

cagccaatat aattcttttt ttttttttg agacagtctt actctgttgc ccaggctgga 23220
gtgcagtggc atgatcacag ctcactgcaa cctctgcctc ctggactcaa gctgtcctcc 23280
cacctcagcc tcccaagcag ctgggattat gggtgcccat gaccacaccc agctaagttt 23340
ttaaattttt ttagagattg aatctttctt tttctcagcc tggtctcaaa ctcctgagct 23400
catatgatct gcccgcctcc gtctcccaaa gtgctgcgat tacaggcatg aaccactacg 23460
cccagcctac aatttatttg taatccaagt tttattgaaa aaaaaatcca catataagtg 23520
gacatatgta gatccaacct gtgttgttcc agtgtcaacc atatatacca ataattcttt 23580

ttttttttt ttttttttt tttttttgag atggagtctt gctctgtcgc ccaggctgga 23640
gtgcagcggt gcaatctcat ctcactgcaa cctctgcctc ccgggttcaa gtaattctcc 23700
tgcctcagcc tcctgagcag ctgggactac aggcatgcac caccacgccc agataatttt 23760
tgtattttta gtagagatgg ggtttcacca tattggccag gctggtctca aactcctgac 23820
ctcaagtgat ccacccgcct tggcctccca aagtgttggg attacaggag tgagccactg 23880
tgcctggcct ataattcttt acgtatattg ttagattcag tttgctagta ttttatttag 23940
catttgtgta tctgtgttca tgagaggtat tgttctgtag ttttctttgg tttcttttct 24000

gtctggttta gggtaatgct ggcctcatag aataggttag gaaatatttc ctctgcttct 24060
gtttctgaaa gagaattgag gtaatatcta ttttttttt tttgagatgg aatcttgctc 24120
tgtcgcctag gctggagtgt agtggcgcaa tcttggttca ctgcaacctc tgcctcccag 24180
gttcaagtga ttctcctgcc tcagtctcct gagtagctag aattacaggc atgcaccacc 24240
atgcctggct aatttttgta tttttagtag agatggggtt tcactatgtg ggccaggctg 24300
gtcttgaact tctgatctca ggtgatccac ctgtcttgtc ctcccaatgt gctgggatta 24360
caggcgtgag tcactgtgcc tggcccgaga taatatctaa tttaacagtt tggtagaatt 24420

caccagtgaa cccatctggg cctggtgcct tttgctttag aaggttattg attattgatt 24480
caatttcctt aatagataaa ggtgcattga gattgtcttt tcttcttggg taagttttaa 24540
tacattgtgt ctttcaagaa attgttccat ttcatctagg ttatcaaatt tgtgggatta 24600
gagtccttca taatatttct ttgttttgct tttggtgtcc ataggttcag aagtgatggc 24660
ccttttcat tttttctatt agtaatttgt gtctttgccc tttttttct ttgttaatct 24720
ggctagaagc ttatcaattt tgttgatctt ttcaaagaac cagtttttgg tttcactgat 24780
ttttctctat taattttgtt ttcaatttaa ttgatttctg ctctaattgg ttttcttctg 24840

ctcactttgg atttaatttt ttttagtttt tctagaaaac taagttttta agtgaaaact 24900

gagattattg atttttagat ctttttttcta atgtttacag ttaacactgt acaatttcct 24960

gtaagcactg ctttctctat atcttacaaa ttttgatgtc atattttcat tttcatttag 25020

ttagaaatat ctcttgagac ttctttgacc catctgttat ttagaagtgt attgtttaat 25080

ctccaagtat gtattttggg atttttctgg ctatctttct gctgttgatt tctagtttaa 25140

ttacatgtgg tctgagagca taccttgtat gctttctatt cttttcaatt tgttaaggtg 25200

ctctttgtgg ctcaaggtgg tctacttttt ttttttttct ttttttaaag aaaagctggc 25260

caggtgcagt ggcttatgcc tgtactccag cactttggga ggcgtaagtg ggaggatcac 25320

ttgaggtcag gagtttgaga ccagcctggg caacatatag agacttcact tgcacaacaa 25380

atttttaaaa tattagttgg gtatggtggc atatacctgt atatggctga agtgggagga 25440

ttgcttgagc cctggaggtt gaggctacat gagccatgat cgcaccactg tactccagcc 25500

tgggcaacag agtgaaattt tgttctctct tgaaaagaaa aaaaaagttg atgacataaa 25560

gttcattcat ctttttttgta tgtgacttca aaataactac tgatggttaa aaaaaaaatc 25620

agaatgatgc aacccaagtg tccatcaatg gatgaataga taatatgtgg tgtatgaata 25680

caatgggcta ctattattca gcctttaaaa ataagaaaat gctgacactg ctgtaacatg 25740

gatgaacgtt cagatcatta tgctaaatga gaaaagccag acacaaaagg acaaatattg 25800

catgattgca cttatatgag gtatctggaa tataagagtc atagaaacag taattcagta 25860

attagaataa tgcttgccag ggcctgtggg gaggagggaa tgaggaattc atgtttaatg 25920

ggtacagagt ttcatttgga aaagattaaa aagttatgga ggtggatggt ggtgaggatt 25980

gcacaacagt gtgaatgtac ttaataccac tgaactgtac acctaaaaat gattaaaatg 26040

gtacatttta tgttacatat gttttacaac aatttttaca gatggaaaaa aattataaaa 26100

aacatcagga tggtgttgac agtgaaaagg ttaaagagtt actttaaaaa tttactttat 26160

tccagccggg tgcggtggct cacacctgta atcccagcac tttgggagac cgaggcgggt 26220

ggatcacctg aggtcaggag tttgagacca gcctgaccaa catggagaaa ccccgtctct 26280

actaaaaata caaaattagc caggtgtggt ggcgcatgcc tgtaatccca gctacttggg 26340

aggctgaggc aggagaatcg cttgaacccg ggtggtggag gttgcagtga gccgagatct 26400

tgccattgca ctccagcctg ggcaacaaag cgcaactccg tctcaaaaga aaatttttt 26460

tttttacttt atcccaaatg tttatattta ctttggggct tatgtgacca gtttaatttt 26520

catttgtaat tgacttgata gaacacacta atgttcagtt aagatttctt atggtgtggt 26580

gaggagtagg atttttatgt aaataagccc aaaattgtat atatgaggtt aatctgatat 26640

ttgcagaaga tattcatgca ttactgtaag gaccactctg cttattcatt tgaccgattt 26700

gttacaacat ggttagaaat catcaaggtg tttgagatca aaggatcttc agaggtgatt 26760

tactccaatc ctttttaaa aaattaataa cttgagcctc agagaagtta agtgacatta 26820

ccaagttctg ctgttagtat agtgacttta tctttacctg aatccagggt ttcttagccc 26880

tagtctgtaa tgtgtcctag tgtgcctcta gaatctggtc ctgtcagccc aagtctgtta 26940

aatcaaataa aaccagggct tggtgcttca ccttgtcttc tgccataccg ttgggtttcc 27000

tgtggaccat gcagataatg atgatgggct cagtgggctt gatagtgata actcctaaag 27060

cagctccttc taagtgcggt tctcaatctg aggaagttaa aaaaaaaatt agtgactaga 27120

acccacttct caggtactct gataaaatac atttgtaggg gagtgatagt tttcactttc 27180

tttttttctt tttctttttt ttttgagatg gcgtctcgct cttttgccca ggctggagtg 27240

caatggtgcg atctcagctt actgcaacct ctgcctccca gtttcaagtg attcttctgc 27300

cttagcttcc tgagtagctg agattacagg tgtgtgccac catgcctggc taatttttgt 27360

atttttatta gagacgggat ttcaccatgg ttggtcaggt tggtctcgaa ctcctaacct 27420

tgtgatctgc ctgcctcagc ctcccagagt gctgggatta caggcatgag ccactgtgcc 27480

cagccttcac atatttttg aaataatagg ccagttgcgg tggttcatgc ctgtaatctc 27540

acactttggg aggccgaggt gggcagatca cttgaggcca ggagttcaag gccaccctgg 27600

ccaacatggc gaaaccctgt ttctactaaa aatacaaaaa aattagccgg gtatgatggc 27660

atgtgcctgt ggtcccagct actctggaag ttgaggcatg agaatcgctt taacttagga 27720

ggtggaggtt gcagtgaggc aagatcgtgc ccctgcactc cagcctgggt gacagagcga 27780

gactccatct caaaaaaaaa aaaaaaaatc gtatgcagta aaggttgaaa actgctgccc 27840

aaaggcgcta ttaaactata ggttcccaaa cctggccaat tgtcaaaatc cctcaagaag 27900

gggcagtggg gtctaaggga ccccattgct gtagaggaga ttagtagtcc aagagtgaga 27960

tgaactgttg gaagtcctca aacttccaaa ctattaaaat agaatagttt tgcttcctta 28020

aaatagaata gttttcttcc tcactgattt ttctgtattg attagaacca taacaagtga 28080

attaaacaac tacaaaatag ttatgtgggc cacagacatt attgtaatga agtgaagttt 28140

ggctcaggcc ttgtaacaca attgcttttt ggattaaaag taaaaatatt aaattgtgaa 28200

attatgtgta agttttaaaa aattggtctt gtacaaaagt gttgggtttt tctttgtttt 28260

taactggatt tgtttttaag caagacagaa tatttatatt gttggagagt cacaaaggag 28320

gtgtgtttgt ggatttaaat gtggagacag tgtgccttga aatgcccttt atcagtctga 28380

ttcaagccac ctgcaatcat ggatttgaac ttttttttttt ttttcccctg agatagggtt 28440

gcctaggctg gggtgcagtg gtgtgatctt ggctcactgc aacctctggc tcagcctctt 28500

ggagtacctg ggactatagg cacacaacat catatccagc tattgtattt ttttttttttt 28560

tttttttttat agagacagag tttcaccatg ttgtccaggc tggtcttgaa ctcctgagct 28620

caagcaactc acctgcctcg gccttccaga gtgctgagat tataggtgtg agccaccatg 28680
cccagccttc actttattta aaaaccatag tttttaaaag ccacattcct actgatgaac 28740
acagaggttg tttccagtgt tttcatttgc agggctgtag tgattgtttt tgcacatgcc 28800
tctttatgta catgtgctgt gtcttctggg acagagagtg gacattttaa gtgttttatt 28860
ggtcctgcta aattgtcttt cagccaaact gctgcagagg tgatggagat gaggtgggta 28920
ctcaggagaa ttatgctcag tgcttgtgtg ctagtcactg acctggaaac attttattaa 28980
aaatgctaga ttaggttagt gatgtaaata ccaggtgata gtaaccagaa taattgtgtc 29040

aaaacatcaa gaatcatcaa gagatgccag gcatggtggc tcatgcctgt aatctcagcc 29100
ctttagtagg aggccgaggt gggcagattg cttgagctca ggagttcaag accagcctag 29160
gcaacatggt gaaaccctgt ctctaccaaa aatacaaaaa tttgctggat gcagtggtac 29220
gtgcatgtgg tcccagctac tcagtaggct gaggcgggag gatcgcttga gcctgggagg 29280
cagaggttgc agtgagccaa gactacacta cagcccgggc aacagagtga aaccctgcca 29340
taaaaaaagg agaaaaagaa tcatcaagag aaaacttaat ttgatgtgct ctgcgttttc 29400
tttggtgctt catgtcagtg ttagaaacta taggttgtat atttattaat ttttctccta 29460

catttgttca acttgactaa aatattaact ccaaatgcct agaatttcaa aatacctctt 29520
cgttataaag tatcaactat ttcttagtcc ccttaagctg atagtattgt gtcattgtaa 29580
aagatccctt gtgaaaaata atttttgtca acatgaaagg tcttaatgtg tctcctagtt 29640
tacattttac atggtctttt ccatgtattt atatagttga catatatagc tttttttgta 29700
aatacacttt cctatgtgaa catgccaagg tttacttaag cattctctta ttcttggaca 29760
tctaaattgc ttcttatttt ctattgtaaa taaagtgcta gaagcttctt tcctgaaaag 29820
ttatttactt ttcacctagt atttccatct gtgttcctca aaataagatt gctgagattc 29880

atgtatgttg ccagaaagat tgtgaggttt aacagtgaat gaggaaaact tttaacactc 29940
aaggtctacc aagtacagca agttttattt taccttttt ttttttttt ttttttttt 30000
tttttgagtt aggccaagtt gcctaggctg ggctcaagca atccttctgc ctcagcctcc 30060
ggagtagctg ggattatagg tgtgcagcac cacacccggc tttcttgtat ttttttttta 30120
tttttattta tttatttatt tttgagatgg agtttcactc ttgtcaccca ggctggagtg 30180
caatggccca atctcgactc accgcaacct ctgcctccca ggttcaagcg attcttctgc 30240
ctcagcctcc caagtagctg ggattacagg catgtgccac cacacccggc taatttttct 30300

attttagta gagacggggt tcctccatgt tggtcaggct ggtctcaaac tcccgacctc 30360

aggtgatcca cccacctgag cctcccaaag tgctgggatt acaggtgtga gccaccgtgc 30420

ctggctgctt tcttgtattt tatcttgctg tagcggttgt gggatttttg cctggtgtgt 30480

tcattggagt gtgtgtgtgt gttttgagat gtatgactgt gttggttgtg ttgtcatact 30540

ttgaaggttc attaatgtgc tggtctttct atttttcttg ttatacttag tcacttaaaa 30600

acccttttttt ttttttttttt ggaattctta tttttacagt actttgaatt cctgttttat 30660

taatcacctt cttatctgaa agtgaagtaa tagtgtactt ggcaccattg aattagaaaa 30720

ttgtgtgtcc ttggccagaa gatcacatac acaggaactc gataagttga gagatttagc 30780

cgtttcagaa atgggcattt gtgtcttcca gtggagaagc atctgcaaaa gaattgggca 30840

gatttggcca ggcgcggtag ctcatgcctg taatcccagc actttgggag gccgaggtgg 30900

gcagatcacc tgaggtcagg agtttgagac cagcctggcc aacatggtga aaccccgtct 30960

ctactaaaaa tacaaaatta gccaggcgtg gtggctaacc catttaaagt gggtgaatta 31020

tatcttttat gttttaatgt attcctagag ttgtgcaacc atcaccagaa taagttgtag 31080

aacattttca tcaacccaaa aagaaacttt gtattcatta gtcgttcctc ctcatttctc 31140

ccctaacctc ccagcactag gcaaccatca gaatactttt tgtctccacg gatttgactg 31200

ttttggacat ttcatattaa tggaatgcac aatacagtag tataatacat taattttgga 31260

aggccaaaat taatggcttt tgatgtctgc ctttttttcac ttagaataat gtcttccagg 31320

tccatctgtg ttatagcatg tatcattact ttatccttta tgtggctggg taatattcca 31380

ttgtatggtt ataccatgtt ttgtttatct attcatcagt tgatggacat ttaggttgtt 31440

ttccattgac tattaagagt aatgctgccg gccgggcgcg gtggctcacg cctgtaatcc 31500

cagcactttg ggaggctgag gcgggtggat acgagggtca ggagatcgag accatcctgg 31560

ctaacacggt gaaaccccgt ctctactaaa aaacaaaaaa ttagccgggc gtggtggcgg 31620

gcgcctatag tcccagctac gcaggaggct gaggcaggag aatggcgtaa acccgggagg 31680

cggagctggc agtgagccga gatggcgcca ctgcactcca gcctgggcga cagagcgaga 31740

ctccatctca aaaagaaaaa aaaaagagaa taatgctgcc atcatgcttg agggtttttt 31800

tttattttgt tttgttttgt ttgtgggggg agcggagggc acagtctcac tctgttacgc 31860

aggctggagt gtagtaggct tactgcagcc tcctccgccc cctggttcta gtgattcttg 31920

tgcctcaggc tcctgagtat catgctgcaa tttttgtgtg agcatacatt tttcatttct 31980

cttgggtcaa tatctaggag tatccccact tttggttctg agtgttaatt gagcctgttg 32040

tgttctcaca ttccctgtac ttagatggaa atagtgcttt gcctaaaaag aaaataaaag 32100

acctgattgt gcaggcgagt gagaaagaga gagaggcgct agggttattt ccaccctgat 32160

actctttggg tagtcttggt atgactagca aagaagcaag ctccaagttg tagtttgctt 32220

ccaagtttct ggcttctgtg ggaatttctg catctaagta atgacaattt tcagttactt 32280

gcagtaagta aattatcaac caatcttact gtgtattact agcctagtag gaatttactt 32340

gtatatcgag aggaatgctg cagctttcac cttacttcta atggggatta atgcttactt 32400

aacttgcagt tttggaggca agtacaaagt acaggaccaa ttatggtcat gaagtgagag 32460

agaagtctgg ctagtgaatg gtgattggca actccagttg actgttcatg gcatcttaga 32520

tctgtgagga gggaggaggg aaggaaagtt caagctggtc tttatggtaa gttctggaac 32580

atttccctgt gtcaatgggt catctgttca ttcactgtgt aaaatggttg agggaagttt 32640

taatttacat gcttccttat tgtgtaaacc tttgattttt agtgatttca gagtttgttt 32700

ttataattac ttaacacgtg aagaggatgc agagtaacgt atcgaagctc tggttacctt 32760

ccactgggat ttgacacatt tgatttcctt tattccctcc ttccttccct tcctccctct 32820

ctcttttctt aaggaatgca actactcaga ttcacctgca cacccttggc atacctctca 32880

ctccccctta cccccacttc ctcagaggtg acctgtcctc agaggcaaat gtgtgccctt 32940

tccatccgta cttttatgct ctcatctatg tttacatcta ttagtacact attgtctgta 33000

tttttaaaca ttacataaat ggtgtaattt ttacttttaa ttctgtagtg gtgtttctca 33060

aattaagttc tgcacaaaac atttttatag atatccagtg ttagcttaac gtttttctta 33120

ttgtggtaaa atatacataa gataaaattt accattttag ccatttttaa gtttacaagt 33180

cagtggcatt aagtacattc acagtgttgt ataaccatca ccattgtcca ttgccagaac 33240

ttttcatcat cctaaacaga aactctgtac tcattaaaca atagtttatc actccttccc 33300

tgcaactaga tgctggcaat caccattcta ctttctatct ctatcaattt gcctcttcca 33360

tctaagtgga atcctacata tttgtcgctt tgtttctggc tttttttttct tcttgtgatg 33420

ctttgtttta attatgttcc tggctttcat catctagcag gctgattcca aggtttgtcc 33480

atgtggtagc ttgtatcact ttaatgtttt tagagatagt taatattaca ttgtttatat 33540

ataccacatt ttgttttttc attcaacctt gatggacatt tgaattgttt ccccctttac 33600

ctgttgtgaa taatgctgcc gtgaacattg ataaccaaat atttgtttga atctctgatt 33660

tcagttcttt tggttccata cctaggagtg gaattgctgg atcatatgat aattctatgt 33720

ttaactcttt gagggatggc cagacttttc caccatagct aaatcatttt accttcccac 33780

aagcaaagtt caagggctcc agtctctccc cataaggtcc tttgcacttt tttttttgag 33840

acggaatctc actctgttgc ccaggctgga gaacagtggc accatcttgc ctgacctcaa 33900

gtggcacctg ccttggcctc ccaaagtgct aggattgtag gcgtgggcca ctgcactctg 33960

ccaatttttt aatttttatt ttcatttatt tttctttttt taatttttaa tttttttatt 34020

ttttgaaggg ataaggtctc actttgttgc ccaggctggt cttgaactcc tggcttcaag 34080

caatcctcct acctcggctt ctcagagtgc tgagattata ggtgtaagcc cctgcacatg 34140
gcctttactc tcttgatagt gtcctttgat gcacaaaagc tttcaatttt gatgaagttt 34200
atttttttatc ttgttacctg tacatttggt gtcatatatc taagagacca ttgccaaatg 34260
cagtgtcatg aagctttccc tcagtgtttt ctttctgcag ttttatgatt ttagctccta 34320
agtttaggtc tttgatccat tttgagttaa tttttgtata cagtttgaga gtcacacttg 34380
aggctctggg cgcagtggct cacgcctgta atcccactac ttggggaggc cgaggcggat 34440
ggatcacctg aggtcaggag tttgagacca gcctggccaa catgccgaaa ccctgtctct 34500

actaaaaata caaaaattag ccaggcatgg tgatgcatac ctgtggtccc agctacttgg 34560
gaggctgagg caggagaatt gcttgaacac aggaggcgga ggttgcagtg agccgagatt 34620
gtgccactgc actccagcct gggcgacaga gcgagactcc atcgtgcggg gtgggggggta 34680
aaagtcaaac ttgagtcttt tgcctgtgga tatccagttt tcccatcact atttgttgaa 34740
aagactatcc tttctcaact gtgaatggtc ttggtaccct agctgaagtt atttttatta 34800
ttatgttact taggaatgca cataaggcct ggcacggtgg ctcatgcttg taattgcagc 34860
actttgagag gtcaaggtgg gaggattcct tgagccgagg agtttgagac cagcctgggc 34920

aatatagcag caagacccca tctctatatt ttaaaaaaag aagaaaaaaa aacctctgat 34980
gcataaaata tttaaacttg tatgcattct tttctttctt tatttttaa aaattgagac 35040
agcagcttac tctgttgtcc aggctggtct tgaactcctg ggctcaagca gttcctctca 35100
ccttggcctg cagtgctgag atgacaggtg tgaaccacta cacctggcct gcttacagat 35160
tataaaaaga aaataagttt acaagttaaa gacagataaa atgacaaaat cagtaaaatt 35220
aaaattactt ttatggagcc gatgatgttt attccagttg ctcctctcat tgtgaatatg 35280
gtattgttgc tgtggcagat ttggaggccg tggcagattt ggaggctttg gcaatggctt 35340

ctgttacctt gccatgaggt aactcagttc cctcatcact tttctctgag aactataaaa 35400
ccttggaggg gtgccttctg cccttcgctt ggcatgtata ttatgcaggg atcaggtctt 35460
actccgttct tgattgttag tacaaattag ttaaaattgt attgtttggc cttagcctga 35520
tggtaaacac aacagcacac gtgggctgtg aaatctctgg gcagctctgt gtttctaggg 35580
aagcatctcg atgatccaga acaggcttat actaatgttt tagtgtaatt ttgaaatgaa 35640
aacacagcat ttaaaaattc ttatagagaa tgtatagacc ttgagaagtg ttagcagacc 35700
cagtttacga catgtctcaa tattatgaaa cattgcttta ttccctatcc tgcttgtaca 35760

tttaattttt tcatccagtt ttaaacaact tgggtactgt ggcctgtgcc tgtattccca 35820

gctactaggg aggctgaggc aggaggattg cttgagcaca ggactttgag ggctgtagtg 35880

agctgtgatt gtgcctgtga atagccattg tgctccagcc tgggcaacat agcaagaccc 35940

tgataccttg ggtttttaaa aaacaaaaca agatacatgc tgacatttct ggtttggcag 36000

gcagagcttg ttctgctccc caccctccct tttcccatag taaccattta taggacatct 36060

cactgttgtc tactctgtgt tgcctctgct tccctgcgtg gtagatctag gaatcttagg 36120

atttcttagt tttagctggt gatccgtatc tttttcttaa ttccattgta acttcagctt 36180

ttcttattgc ttgtaggaag gctgtttcca ttgaatacaa acaaaataaa agcttttatt 36240

cttaatctta gagataggat gtttgtattt aaaaataatt gtgctgtcaa aattctgtca 36300

agttggcttt taccacatta gtttttttta atgtggttta tatgaccctg gagtaccttg 36360

tcttctcact gttaaattct caactgagtt gtccctattt aaagtgtgag actgtgccag 36420

tttgatttta aaatattgca agtgcgttat ggcaagataa aactgcaaag aaagaacctt 36480

catgtccctt tgattataaa tgcttttggc acttgtttct acttttttcct aatgtttttt 36540

gaggaaagaa cctccaactc tccagacagg tctgggggca aatgactaaa acatgaactg 36600

aggccctggg ctgtctctgt gaggatatcc cctctattct ctctgaaatg tcccagcatg 36660

tggtgcattt cttgttagtg tggactcctc tgtatataac acatcttatt tatcttctgt 36720

gcataacatg aagtagtgcc ctaatgcaat tccaggatgt aattcagcat ttctataaaa 36780

atacagtgtt tttctacatt tgcatcaaaa aataaccaga taattatatt tattaagaaa 36840

atagcatttt tggctgggtg tggtagctca cgtaatccca gcactttggg aggccgaggc 36900

aggcagatca cttgaggtca ggagtgaggc aggcagatca cttgagatca ggagttcgag 36960

accagcctgg ccaacatggt gaaaccccat ctctactaaa aatgcaaaat tagcctggcg 37020

tagtggtgca tgcctgtaat cctagctact caggagactg aggcaggaga atcacttgaa 37080

cttgggaagg ggagattgca gtgagctgag attgtgccac tgcactccag cctaggcaac 37140

agagtgagac tctgtttcaa aaaaaaaaaa aaaaaacaaa gaaaagaaaa gaaagaaaga 37200

aatgtatttt tggtatttgt tttcacaaac tagagcattt atgtgaaata acattgctag 37260

tattgatatt ataccatagt ataatactta gttcttcagc gatgtatctc tgctgatcag 37320

ctacatgata tctacttgag ctgttggatt ttttttaaga acagtgcatt tttgaatgct 37380

tttgaaaaat tgtagtaaaa tacataaaac aacatttacc ttgtaagcat tttaattggt 37440

acaattcagt gacattaagt acagtcccag tttagtgcaa ccactgttac tgtctagttt 37500

cagaacgttt ttgccccaga tggatactct gtacctgttg aacattcagt cctcatggcc 37560

caataatctt tatgtctgta tagatttgcc tattctgcat attttatata aatggaatca 37620

tgtcttttgt gtctggcttc ttttacctag catagtattt tcaaggttca tccatgttgc 37680

agcatgtttc aatactttgt tccttttttat gtccattgta tggatatgcc acatttcgtt 37740

aatgacaatt cttttgggta gctacatttt aaaacattat agtagaatac atatagcata 37800

caatttacta tcttaaccat ttaagcctgc agttcagtgg cattaaatac attcacgtta 37860

ctgtgcaatt atcaccacca tctgtttgca gaaacttttc atctcctcca tttgaaactc 37920

tgtatacatt aaacatgaac tctcccttct ccccttcctc cagccctggc agccaccgtt 37980

ctacattttt atctttctga cagagatttt actactctag gtacctcaca taagtgaaat 38040

caaccagtat ttatcctttt gtgaccagct tatttcatta gcttaatgtc ctcaaggttc 38100

atccatgttg tagcatatgt caacatgact ttccttttaa ggttgaataa tattccattg 38160

tatgtatatg tcacaatttg tttctccatt tatccatcac tggacatttg ggttgctttt 38220

acctatcggc tgtcttgaat catgttgcta tagctgtaca agtatctatt tgagtttctg 38280

ctatcaattc tttaagtata tgcccagaag tggaattgct ggatcatatg gtaattccgt 38340

gtctggtttt ttttttgagg aagtgccatg ctgttttcca cacagctgta ccattgtaca 38400

ttccccccag caatgtacga gggctctgat ttcttcacat ccttgctaac acttagtatt 38460

ttttttgata gaatagccat cctaatggct acttttaaag tatgtttaac attatttatt 38520

tatttttaat tttttttgta gagatggcat cttactgtgt tgcccaggct ggtcatgaac 38580

tcctgggctc aagcagtcct cctgcttcag cctcccaaag tgttcggatt ataggcgtga 38640

gccaccatgc ccagcccaaa tttaaatata taactaaaca catagcagct aacaccaagc 38700

ctttaaaaat atcattaata ggccaggcgc agtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt 38760

gggaggccga ggcgggcaga tcacctgagg tcgcgagttc gagaccagcc tgaccaacat 38820

ggagaaaccc tgtctctact aaaaatacaa aattagccgg gcatggtggc acatgcctgt 38880

aatcccagct actggggagg ctgaggcagg agaatcactt gaacctggga ggcggaggtt 38940

gcggtgagtc gagatcgcac cattgccctc cagcctgggc aacaagagca aaactccatc 39000

tcaaaaaaac aaacaaacaa acaaaatata tatatcatta ataggccggg catggtgtct 39060

cacgcttgta atcccagtgc tttgagaggc cgaggtgggc agatcactgg ggtcaggagt 39120

tcgataccag cctgggcaac atggtgaaac cctgtctctg ctaaaaatac aaaaattagc 39180

cacgcatggt ggtaagcacc tgtaatccca gctactcagg aggctgaggc tggagaatgc 39240

ttggacctgg gaggtggagg ctacagtgag ctgagatcac actccagcct gggtgacaga 39300

gcaagactct gtctcaaaaa aaaaaaaaaa aatcattaat aaatgtgatc ttttttcttc 39360

ctatacaaca agttgtcaag caagtatgac cttcttaatt gacccctttga catgaactgg 39420

gatgagatcg tggaggatgt tgaggagaca gttgttacca tagtgcactt ctaaaaactt 39480

taattctata gatttcttta aaatttttt taaaattatt atgagtacac aataggtgca 39540

tctatagatt tcattaccct caaataaatg tacaaggcaa tgcagagaaa tgcacagtgt 39600
aacttggtag acttgaccta tcaagttact gttgaatata ttatggagcc tgtgtattac 39660
caggggcagc agacttttcc tgtaaagata gttgttttca gctttgttga atctgtggtc 39720
tctgtcttaa ctacaactga gaaagccatt gacaatatat agatgaatgt acatgactat 39780
tctaataaaa ctgtgtacac tgtaatttga attgcacata attttcatgt gtctcctgta 39840
taattcttct tttgacttct tttcaaccat taaaaaatgt aaaaacaggc caggcgtggt 39900
ggctcatgct tgtaatccca gcactttggg aggctgggtg gattgctgga gcccaggagc 39960

ttgagatcag cctgagcaat gtgatgaaac cctgtctcta caaaaaatta gctgggcatg 40020
gtgttatgtg cctgtggtcc cagctacttg ggaggctgag gtaggaggat tgcctgaacc 40080
cgaggaagtc aaggctacag tggtttgtgc cactgcactc tagcctaggt gacagagtga 40140
gaccctgtct cagtgaatga atgaatacat tattagcttg tggactatac aaaaatcaga 40200
ggctggaggt gagctgggta tggccattgg gtgtggtttg ctgacttctg gtagagagga 40260
attaggagat gttaaaggtg gtggaactgt cagatacttg cattctttta gaaatacttt 40320
ggagttagct ttttggttca ggcaaaggac caaagggtta ggagagtcag gccggtaaag 40380

aggagtggtg ggcccatagc agcagttcct ggagtttttt ttttttttt ttttttgtga 40440
gacggagttt tgctctgtcg cccaggctgg agtgcagtgg cacgatctcg gctcactgca 40500
acctctgcct cctgggctca agcaattctc ctgcctcagc ctcccgagta gctgggacta 40560
caggtgccca ccgccacgcc cggccaattt ttttctattt ttagtagaga tgggatttca 40620
ccgtgtttgc taggatggtc tcgatctcct gacctcgtga tccacctgcc tcggcctccc 40680
aaagtgttgg gattacaggt gtgagtcacc gcgcctggcc aggtcctgga gtctttaaga 40740
ggaggtttgt ctgatggttg gttggacaaa agcctgggca tgttgtcacc ttccataagt 40800

gtttgtggga atgtaggtaa tgaggaggag taaaggattc ctgaaggatg aggaggaggg 40860
ctggtggctg ccataggaag tgatcactgt tttggcagac ctgtcttaga gtaatgaccg 40920
tcatactctc tcattgccct tgtgaactca tgaaatccca tggctgctaa agctgaaggt 40980
caagtgggga cttcccggcc actgggctta gcaccccaca gagctgtgga gtgggcatta 41040
atgtcccttt tttatagatg cggagactga gaatgaggac tgttggtaac ttttgaaagg 41100
gcactcagct agaaaagtct gagccaggat ttcaagtccc atggctttac ctctgtggtc 41160
ctaatatttg gtgtgttcaa gtgagatctg ttttttttcct atttcatttt gattattgat 41220

tttcataaat ttttttctct tttgagatag tatcttctct ctcttttctt ttttctgttc 41280

tttctttctc ttttctttct ttttttttt ttctctgaga cggagtcttg ctctgtcgcc 41340

caggctggag tgcaatggtg caatctcagt tcactgcaac ctctgcctct cgggttcaag 41400

cgattctccc atctcagcct cctgagttgc tgagattaca ggcacctgcc atcttgcctg 41460

gctagttttt gtatttttgt agagacgggg tttcatcacg ttggccaggc tggtcttgaa 41520

cttctgacct caggcgatcc acccgcctct gcctcccaaa gcgctgtgat tatatgcatg 41580

agccaccatg cctggccatt atttctttct ttctttcttt ttctttttt caggttcatt 41640

gaatttgctt tgagacaggg tcttgctctg ttgcccaggc tgaagcgcag tggtgcagtc 41700

atggctcact ggagcatcaa tttcctgggc tcaagcgata cttgcacttc agcacccctc 41760

caccccccacc cgctcctttc ccccacagta gctggaacta caggcgctag ccaccgtgct 41820

tggctaattt ttttttttt ttttttttg agacggagtc tcgctctgtc acccaggctg 41880

gagtgcagtg gcgcgatctc ggctcactgc aagctctgcc tcccaggttc acatcattct 41940

cctgcctcag cctcccaagt agctgggact acaggcgccc gccaccatgc ccggctaatt 42000

ttttgtattt tttagtagag acggggtttc accgtgttag ccaggatggt ctcgatctcc 42060

tgaccttgtg atccgcctgc ctcggcctcc caaagtgctg ggattacagg catgagccac 42120

tgcacccggc ctggctaatt tttaaatttt tttttgtaga ctgcccaggc ttgtttaatt 42180

gattttctat gtgatcttag ggaaatcgat tatttcccat aaacattttt ttaattagaa 42240

gttaaattct gcctagtttg attcacagga ttattgtgga tgactgaaac agagaatagg 42300

taagagcttc tttgaaaaat atgaggtacc atacagaagt tagatgcttt gtcctggtga 42360

taccccctcc aaagcacagc taaggaaatg tggaaggcac tcttatctca tcatatagct 42420

ttgaaagcct agcattgaaa gtacgaactt gattcttttg gagaaatcct ttggctctca 42480

gtgagtttac tttctattaa tgactgtgtt aagcggaatg aaaactgaaa gaggaaaggg 42540

gaggaagtca gaattaagca ggaagagtga gcccatagca gagtccagat ttagacccca 42600

agctacttgg aatgatactg gacaattatg ggtgtgttta atgatggtcc tgagtcatga 42660

aaacaaaagg aggctttaaa ttatgtctgg cttagtgtac agcatatttt tgtcattatt 42720

caagttttag catgtaaaga ggaaagtgtg cagtacttat gcatatcatt ttcattaatg 42780

aaactaaatg aggcctcttt aaaattatca gtgttcacag tatcttccaa aagacatgta 42840

aatgtataaa ggtataaaaa atatacatat aaattttaca attttgtgag ctatatagta 42900

gatctcttat tttgtccata ggtcttaaag atcttatact gtattcagga ataaagataa 42960

cttcagtggg aggcctttac agggctaatg agtaagcatt attttgataa agttctgtgt 43020

tgtctacaat agatatagta gaaatactct tggaatggta atcatcccag gccctgcttt 43080

ggagcggaag aaatagtcaa tgtagaactt tacagtatat tgtacacaga tgtgcctgct 43140

aataacttct gtagacagca aagtttaaga gaaattaggt ggtaaatgca acatatgtat 43200

ctaaataaat ttggtctgag ggatttgata agatgaaaca gtacatagtc cagaaaattt 43260

ttatactcaa agaattatag aaaatatctg aaatgttttc agttttgtgc atatccagaa 43320

aatgtcatcc tgtgatctgc tggttggcag cccaatggca gtattagatg tattgttttt 43380

attttgtttt gtttgctatt tatttggtta agagagttac ctaattagga gtgtgaaaaa 43440

aaagatttat tatagtagtg ggcttttgtt tgacttaaaa cattttgtt gttaccacag 43500

tatgagtgcc ttgtttgtga aatttgttta ccgggaagcc atatacttag agtagctttt 43560

agtttatcat tatcatcatc atcatcatca tcatcatcat catcatcatc tccttcatca 43620

tgaaaggaag aagctaccaa tgttgcttta ttctgcaaaa aatacaatag atgcttgttg 43680

aaagtatgga gtgaaatctt aaatatgtct gttaaaaaga gtacaactgg ccaggggtag 43740

tgcctcatgc ctgtaatccc agcactttgg gaggccaagg cgggcagatc gcttgagcca 43800

ggagtttgag accagcctgg gcaacatggt gaaatcctgt ctctacaaaa aaaaaaaaaa 43860

tagacaaaaa ttagctgggt gtgatggcat gcagctgtag tcccagctac agtggggctg 43920

aggcaggggg attgcttgag cccaggaagt aaaggctgca gtgagctatg gttgtgccac 43980

tgcattccag tgtgggtaac agaacgaaac cctgtctcaa aaaaaaaaaa atagtacaac 44040

tttaagcagg atgtgggcac atgcctgtag tctcagctac ttgggaggct aagtcaggag 44100

agtcacttga gcccaggagc ttgatgctgc agtgagatgt gattgtgcca ctgccttcca 44160

gcctggggat gatagcaaga ccccatctct aaaaaaaaaa caaaaaacaa aaaaaaaaca 44220

gagtacaaca acctttggta aacttggaat ataaaggtgt ttccttaacc tgttaaagag 44280

ctgataaaga gtggtacttt caaaccagta cacattatgt gaaacactag agacacttcc 44340

catttgttaa aagaaaaacc ttagccaaat taaatttaag ttttttttgg agacagagtc 44400

ttgctttgtc acccaggctg gagtgcagtg gtgcaagcac agctcactgc aacctccgcc 44460

ttctgggttc aagtgatttt cctgcctcag cctcctgcgt agctgggact acaggtgtgc 44520

accaccacgc ctgggtgatt tttgtatttt ttgtagacat ggggttttgc catgttgccc 44580

agtctggtct tgaactcctg ggctcaagca atctgcctgc ctgggcctct gaaagtgctg 44640

ggattacagg cgtgagccac catgccattt aatggtttaa ttgagcaaag aatgatttgc 44700

aaattgggca gcctcccgag ccagagtagg ttcagagact ccagcacagc catgtcgtgg 44760

aaaaagattt atgaatggaa agaggaaagt gatgtaccga aaacggaagt gaggtacaga 44820

aacagccgga ttggttacag ctctgaattt gccttatttg aacacaagtt gaggtttgta 44880

cagttggcca cctttgattg gccaaaactc ggtgattggc acaagagcag gttatagtct 44940

gtttacatct ccattttggt tatagttcat tatggacaga aaaacctgta ggtcaaactt 45000

aaaatatgta aggagacagt tttaggctaa acttgattta acacattaaa tccgtaacaa 45060
gacaggatgc ctgccctcac catgttattt gatcttattt tagtaattct agccaatgta 45120
gtagggcaag aaaactgcct gcttggctac aaaataaaca cacaaaagtc agtatctgta 45180
atatgtgaca gaaaatataa ttaaaaaaaa aaaaaaaagc cgggcacagt ggcccatgac 45240
tgtaatccta gcactttggg aggccaacgt gggtggatct cttgagctca ggagttcaag 45300
accatcctag gcaacatggc aaaaccccgt ctctacaaaa aatacaaaaa aattagccac 45360
gtgtggtggt gagctcctat agtcccagct actttggagg ctgaggttgg aggatcattt 45420

gaacctgaga agcacaggtt atagtgagct gagatcacgc cactgcactc cagcctgggt 45480
gacaaagtga gactctgtct aaaaaaaaaa aaaaaagaag aaaaggaaag gaaagtaaaa 45540
gaaaaaataa tttcacttac tagagcatca aatccctaag ataatttaga gcaaagccag 45600
aaaagtgaag aaaatataaa aatctttaca gtgggttgca ttttaaaaaa aaacttgaag 45660
atatcagatc aactcactaa tgtattaatt aatataattt aaattaaaat cccactgatt 45720
tttttgtggg gagggtggga gagtcatttg ttaaaatgat tctaaagagc atctggaaga 45780
ataagcaggc aagaatagcc aagaacattt tgaaaactaa agatgagttt ggaagacgat 45840

tggttttgta ctgtcaacta cttatagatt ttacatgaat tttaaagggt aatctgagcc 45900
ctcgaataga cagaaatagc catagatctg aaagaacact taagacctga tccagctatc 45960
catgagagta tatataatca aagtctttgt gtgtgaatca ggagtctttc aggtgcaagg 46020
taaataaact cataattgct tacgcaaagg tggtatttgc tttagtgact ccagagaaag 46080
ctcaagtgcc tatctctccc ctgactttga ttctttttgg ggttggctcc attctctcct 46140
gttgctaatg gcttcctttg tgcagccaga ggaaaggagg tgtggttttt tgatacttcc 46200
aggcttctat ttttatagct tgagatcaaa gagggaagtg accttcctta gagtcagtgt 46260

gtaaagtcct aaggaagata ccacgtgggg tgctggggcc atgtgcccat ccctggccca 46320
tgaccatggg gatgctacac taactggggg ccacgcatgg ctgttcctgc cctgaactgc 46380
cagctggctt tgcagtgcag cctcaccaga atcacatgga atagtaggga tatgaattgt 46440
ttcccaaaga aagtgtgtgg ggtggtagaa ttactagtgg gggagtaagg ggacaggcca 46500
ttgggcatac tggagcagca tttactcagt cattgagaaa aggatggaac attcaataaa 46560
gggtgctgga cacatttgtg ctctaaaaat tttgtgtttc acctattaat ttatccctcc 46620
ccttagcccc tggcaaacac tgatctgttt actgtctcca tagttttgcc tttcccagaa 46680

tgtcacaccc ttggaatcat acagcatgta acctttttcag attggcttct tttacgtagt 46740

aatatgcatt taggattcct tcatgccttt tcctggattg atagctcatt tctttttagt 46800

cctgaataat attccattct atggatatac cacaattgat ccattcacct actgaaggtc 46860

attttgattg cttccaagtt ttgataattt aaaaaatttt ttaagacagg gtgtcattgt 46920

gttttccata ctggtctcct gaacacctgg gctgatgtga acccctctcc tcagcctcct 46980

gggtaactgg gattacagct atacaccact gtgcccagtg tgacaattat gaataaggct 47040

gctgtaaact tctgtgtagg ttttttttgtg tgtggacatt ggttttcagt tcattatggt 47100

aaataccaag gagtgcagtt gctggattgt atggtaaaag tatgtttagt ttgctaagga 47160

actgccagct gggtgtggtg gctcatgcct gtaatcctag cataatggga ggctgagaca 47220

ggaggatccc ttgaagccag gagttcgaga ctagcctggg caacatagtg agacctcatc 47280

tctacaaaaa atttaaaaat tagctgggcg tggtcttatg tgcctatagt cctaactgct 47340

tgggagactg aggtgggagg atcacttgag cccaggagct ggaggtggca gtaaactgtg 47400

atcataccac tgcactgctg cctgggtgac aaagcaagac cctgacttaa aaaaaaaaag 47460

agaaaagaaa aaaagatgag tcagagggta aggaagcaaa aataagtaaa taaataaata 47520

gaagagaaaa gaaaaaagaa aaaactgtct ttcaaagtgg ctgcgccatt ttgcattcct 47580

accagcaatg aatgagagtc tgttgttgca catcctcacc agcatttggt gttgtcagtg 47640

ttctggattt tgaatattct attaggtata taatgctgtc tcacttgttt taatcaatga 47700

tatatgacat tgagcatctt tttaatatgt ttacttctca tctatgtatc ttctttagtg 47760

aggcctttgt ttaggtcttc tgcccatttt aaaaaatggg ttcattttct tattgttgaa 47820

tatcatgagt tctttgtcta ttttgaatac ctgccttttg ctttatttttt gtgtttttta 47880

ttttttttttt ttattgagac aagttctcac tctgttgccc aggctagagt gcagtggcat 47940

gaacatggct cactgcagcc tcaacttctc ccagcctcaa gcaatcctct tgcctcagcc 48000

ttccgagtag ctgggactat aggcacacac caccatgccc tgctaattta aaagagtttt 48060

tttttgtaga ggtgggatct cgccatgtta cccaggtggt cttgaactcc tggcctcagg 48120

caatcttcca gccctcagcc tcccaaagtg ctgattatag gcctgagcca cttagcctag 48180

ctcagaattt atttttttatt tgttaatttt gaaaaaatat aggacctcat aaaagtcagt 48240

ctacatttgt acacattatg tttttggtga atatgtaaat ggattctttg tgaatcaatt 48300

tggttttgtt tttttgcttt taaaaatacc agccctgggc tggatgcggt ggctcacgcc 48360

tgtaatccta gcactttggg aggctgaggc aggtggatct cctgaggtca ggagtttgag 48420

accagcctgg ccaacatggt gaaacgctgt ctctactaaa aatacaaaaa ttagctgggc 48480

gtggtggcgc atgtcagtaa tcccagctac ttaggaggct gaggcatgag aatcgattga 48540

acctgggagg cagaggttgc agtgagccga gatcgcgcca ctgcactcca accttggcga 48600

tagagcaaga ctctgtctca agaaaaaaaa aaatgccagc agtggctggc tgaggtggct 48660

cacacctata atcccagcac tttgggaagc caaggcaggt agatctcttg tggtcaggag 48720

ttcaagacca gcctggcgaa catggcgaaa ccccatctct accaaaaata caaaaattag 48780

ctggatgtgg tagtgcgcac ctgtaatttc agctgctggg gaggctgaga catgagaatc 48840

acttggaccc tggaggcaga ggttggagtg agccactgta ttccagcctg ggtgaaagag 48900

ggatactcta tttaaaaaaa aaaaaaaaaa aagcgggctg gatacagtgg tgcacacctg 48960

taaccctagc actttgggag gctgaggtgc tcagattgct tgagctcagg agtttgagac 49020

cagcctagac aacatagtga gacatcgtcc ctaaagaaaa aaaaaaaata ccagcactta 49080

gccaaaagat ttcaacagtg cagaaaaaga aagttgtgat atcttttctc caaattagtc 49140

ttgttttcag tttcattatc caagtaacca ctactaatag ttaaaacatt tgaaatacgt 49200

gtgggagctt gtcctattta atataaatta tttattgagc aaataatcac cactagtatg 49260

ttttggatac tggaattttc atatgtagga gtccttgaat gtaaggtgcc cctttggtag 49320

ttctgtgctt cttttacctg tactgtaaca tagggaaaga tgttacaaat ggttgtattt 49380

ttaacagagc agtatctatt cttaaacacc agcccttcca ctaaaggtaa acaacaaatg 49440

aatacataaa tgaagttttg gtattgggat tatgtgggtt aaacacatcc atatttcatt 49500

attaatattt aagaatataa caaacttttt attggcattt ggaccttgta gctaaggaaa 49560

gattaaactt tgtttatttg tgctttgttt tttttcttca ctcagatatt tgaggatttc 49620

ccatttgagg aatacattta ttaatcaagc tttagtttca agatccttga tcttagggaa 49680

taccatcaac cgttcttctt taagcttcct aactttgccc aaatttggtt agaactactc 49740

aagagtagtt tgggtaattc agaaatttta ttggaagggg aaagaatttt tgacccaaat 49800

tagataaagc aactcttggg taatgatttc ttttcttgtt ctctctttat aatcaattga 49860

aagtagtagt aaggctgggt ggcaaaagaa agaggcctgg ggagaatcgc gtggttttca 49920

ttatctcttt tcatagcagc aaagtgggaa gggaccaaga ggaaatcaac tgaaaaacca 49980

tccttctgaa acattggcct aaaaaactgt agtccagaaa ttgagtgcaa ctggcagtgg 50040

catttaaaag gaatgctcta atttctagga aagcaggcac gagtacctct taaaagaaga 50100

aaaaaatgaa aactgtaatt taggacacat agacgagtat ccattccctg tacttttact 50160

ctcatgtcct aaccaaggaa gggttgccat agcaaatatg gcattcctta gccatgattc 50220

actgttgtaa atgcctgcag cattcataaa agtaagatat atgggctctt ctttttcctt 50280

ttaaatcttt atttctgtat ttaaatctgt atgtcatcat ctgtattttc tctcttgttt 50340

tttttaaatc ttgggagatg gtacaaatta tttaggggag ggaatgagtt tcttgtccac 50400

aaatagagga gagagagggc tttttgtctt tctgctttgg aactggagag cttcctattt 50460

aggcatggcc tttttcaagt gaccttgtat tgttatcagt actgtagaag gtaggcacgt 50520
tgtgtaaact ttaaaattga aagccattag gcattccact tgtaaacctt ggctttttaa 50580
agaaaattac atgttcattg tgaatatttt cttatcgacc tatctctgtg cacatgcaga 50640
cttcctttgc ctacattctg aaaggtgtaa ttgccttctt taaggacagc ggacatctat 50700
agttcttggg tcaaattgtc ctccttctgg ttttgtcagt tctcagccac actgtgtgag 50760
catccatttt cttggattct ggttcggagc tcattttaag gaacatcatg tccctttga 50820
gactctgtgg acattggggt gggtagatgt ccccctgtga acagaaggtc cctccctaag 50880

gaggtgcttc tctgtgttga gtcctgcatc tgggcacaca gagcccgaag caggaagagt 50940
tgagtctgaa tagggaggcc tgtaagcctg actgctctgc cacgggtagg cctggtctgc 51000
catgctccag gagcccccag gaggctctga agtcattctg cctctgggaa ttttacagag 51060
gagctaatat ttgagctgag tgagaaggtg attcttgaaa aagcaaggcg tgccctggtc 51120
cagttctgtg gggctgtcgt agaagagggc tcggaagctc ttgggagtga ggctagaaag 51180
gtaggcagtg ttaccataag gaggttggaa gtgacacaga taggctaagg aaggggactt 51240
cagtaatcat gcagcaatgg cctggaaaag ggagaggctc atagtaggga gaccagtttg 51300

gaggctgcca tagtgttcta ctgagagaga aaaagacttg aactcagagc acggtcaggg 51360
aaggtggagg ggcagggtct gatttggaag tgttttgttt tttggttttg ggaacaagga 51420
tttggaaacc tcttggctcc gtagatgaag aaaggtgaac caaggaagac tgaagtttcc 51480
actcaaggaa acagtaactc agggaagaaa acacaggagt aggaataggt ttaagagaat 51540
gacaagcagt tgtgttttgg acttgtttag ttcgaggtga catctttgta gggatgtcta 51600
gctggtagct gcaagtatag gaggaggctg gatgtgtgca tgagtttctt ggtaaagatc 51660
catctgcagt ctcctgaaga tgtcacccag attgccctgc catcacccca gggccttgag 51720

tcactcgctt ctcttggtgt ctaggcaggc ttgaagaaaa tcaaacagta caaaatcatg 51780
caaattcaga cctctattcc accccagagg aaagtcctgc tagcagtttt tgtgtattct 51840
tccagaaatt tgccttgcaa cgcgtttgag tatataaata atcccagaaa ggatgggcca 51900
gacactagca gaaactcacc acacacactg cactgggcat gcagaaactt tgcaaaatgt 51960
actggtgtgt gctgtcactg cattcctggg tttggaggtc ttctgtgtcc ccagctgtca 52020
gtattgccca caggctgacc actgagctcc ttccacagcc ggcccatatc accctctttc 52080
gaagtgtgtc tgcaaggcta gattattaga gtaatttaag tgtttctgct ttgtgttttc 52140

tttaatgaat ttttttatga tgaagttctt gttttaaaaa tatacagtgg taattaacat 52200

gtatgcattt ttcttaaaat gacccccca gtccctcttc ggatgtgatc actgttaaca 52260

gtatcgtata tagaccctgt tctgtgtggg gcgggcagag ggctggttag tgggtggaac 52320

atgcatactc acaaccatat ttttcacatg ggaaaatata aaggtgacaa caaatctcct 52380

ggactataat ctcatcaagc agacaataat ctctgtttca aaagtggaca aatacatgct 52440

gatttttaa aaaaaattat aatagtacag aaagatacaa aaataagtta aagtcttcct 52500

aactctcctg cctgtgccct ccactgggca aaagtccctg tccctaaggt aatatctgtt 52560

aacagttctc cttccagaaa acttgcaatg caaataggaa cattttgtgt gtctgcctct 52620

gtgtgtatgt gtttacatgt ctttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttt 52680

ttttttttt tgagacagag tcttgctctg ttatccaggc tggagtgcag tggcatgatc 52740

tcagcttgct gtgatctctg cctcctgggt tcaagtgatt ctcatgcctc agcctcccga 52800

gtagctggaa ttacaggcgc ctgccaccac acccagctaa tttttgtatt tttagtagag 52860

atggggtttc gccatgttgg ccaggctggt ctgaaactcc tgacatcaag tgatctaccc 52920

gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc actgcttctg cccctgcaca 52980

tgtctaacgc acacaaaaga gattctgctg aacacatttt ttatgctttt tctttccaat 53040

ttaacatatt tgacatcttt atcagcttat atagctttat ttttttaaga ggttattggc 53100

tataaaggga aagtgcttta tgggtgcttc tgttgttatt taattggatc ctgttgatgg 53160

acattgatat catttctaaa ttttttagta tcctaattaa tcctgtggtg agcatcctta 53220

tacagatatc cttgttccct catgaaaata tttctggagg atggaaagaa gggaaatttt 53280

aaaaattatt tgtgtaaaca ttatcgtttg ttagtagaat gacctcagga gagattgtag 53340

taatttatac ttccccacat gcatatgaat gccttttcaa tatattgttt caaaattgga 53400

tatcatgaac cttaagagat aaatatatat gtatgtattt ttttttttttt ttttttttg 53460

gtgggggcat gtcctgttat tgacagtttg ttttggtgga gggatgtcct gttattgaca 53520

gttatcgaat agaactttgt cagttccttc atgtaaggga tgaatttggt aataaaacag 53580

gtctgacttc agttatggaa ctgggaaagc tggaccttga tgtggaggtg ggctcagaca 53640

tgctgtgtct gggcaggtat ctcttgggaa gcagtgtcat ccctgaacag aaacatggat 53700

gagccgcagg ggacggtgct gagcagaggg gctggccgtg ggtcatctgc ctcccttggc 53760

ctagaaggca caagggagct ttccaccttg cctttggttt tgagaatgca gaagctacta 53820

agcaactcac agtgtgccca gggtggtcca gctgaaggat gcgaaatggt tcttcctttt 53880

ccagccaaag atcttgaacc tcccacccca tgacaagcat tataaaattc acataatttt 53940

gataggctgg attccttttc tgtagcagat ctttcctcag aacagaagtt tgtttttttt 54000

ttttaaccta aattacctgt gagttttatt ttttaaatat ggaatctgtt ttttggacac 54060

ctccttgtca tattaaatgt tctgttatta attttgagat tttaatgtaa attttacccc 54120

agcaaattaa ttttgtttct cttgctctct ctttttttt ttttggcatc ctttcccgtt 54180

gtatagtggt gctcatttta tcatactgct tttatatgac ttttcttttg tgaacaggga 54240

tcttgttcac ttttccttt ttaaaaattt ttttatttt ttgagacgga gtcttgctct 54300

gttgcccagg ctggagaaca gaggcacaat ctcagcccac tgcaagtttt gtcttccggg 54360

ctcaagcgat tctcccacct tagcctcttg agtagctggg attacaggcg tgcaccatca 54420

cgcctggcta attttttgt attttgtag agatggggtt tcactatgtc atccaggctg 54480

gtctcgaact cctggactca agcgatccac ccgcctcagc ctcacaaaat gctagggtta 54540

caggcgtgag ccactgtgcc cgagccactt ttccttttaa cataaaaaca ttgatatcct 54600

agagagggca ctgtattttg ggtacataca ggttcagatc acggaagagt tgtattctat 54660

actttttttc atcattctta gttcagtatg atgtatttta taatttcata tgagaaactg 54720

taacaatggg catgtgtcat ccagcaatac ctactcataa atcatattaa attttgatcc 54780

aaacatggga gaaactgaag ttttctctgt gtacttggat gctttcagag gcataaaatt 54840

atattaccat gtgaaagcaa gcctacaaaa ttcctcaggt ggtccactct gccactcaaa 54900

tgagagccag acttacagtg cacactctac aaacggactt ccagctcgtc agggtatttt 54960

aagtgcctga atatgcaagg cactgtgcca gtaaaattac tcagtcctga ggatagagcc 55020

tgttagaatt attttaaaat ctgtacttga agtttatttc ctcagtattc caagatattt 55080

tatctggttg ttctctgagt atttcacacg tagctagtta catataggtg agatggtgat 55140

gcttgtgcct ggtgtggatg agaaactgag cctggcagac ccgagattgg atttcctctt 55200

ctgactttgc aagtgtggct ttgctttaat aatagccctc ctctttttct gtattcctct 55260

tttctccttc cagtgtggca aatatgcatc aatcaaaata caataacctg tggaaccatt 55320

ttttctaaaa taggaaggtg gtgccatggg ctattgattg ttgagggtag tcttcagagc 55380

ctgtcttata aatctataat aattcccccc aaattaatgt gctagttaga accctagaat 55440

tgcagcactg aaagtgaatt ttagaatctt ttccaacttt ttaccaagct cagaaagccc 55500

ttttattgga cctttgtttg cctcatggtc atctggtttc tttatgctgg tagtaacagg 55560

aaccttacta acctacaagg tgacccagtc catcctgggc agctgtgatc attggaaagc 55620

tctgaatcat tcatctggaa gctgcctgtg gcagaatagt acagaacata tgcattgcac 55680

acactacaaa actgctttaa ataagtgttc cttttcattg ttagatggaa gtgacccagg 55740

gcaaggatca tgttttatga gccagttttc tcctagtgcc ttgaacatag gcacttggta 55800

gtgtttagag aatgaattgt ctttttttt tttgagacaa agtctcactc cattgcccag 55860

gctggattgc agtggcacgg tgtcagctca ctgcagcctc cacctcccaa gttgaagtga 55920

ttttgtgcc tcatcctccc gaggagctgg aattacaggc atgcgccacc acacccagct 55980
aatttttata tttttagtag agatggggtt ttgcgtgttg gccagatggt ctccaactcc 56040
tggcctcagg cgatctgcct gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc 56100
actgcgcctg gccagagaat gaattcttaa taagtttctt atgacttcag attgactggc 56160
agttgtgcta aatatttttt gcctttattt gaattagaaa attcgtaagg gggccttgag 56220
agtagatgca gtcacattta ggagattttt ccccccccatt ggttaaaatg cagtttttct 56280
atggatctgc tttagaacta caaataaact ccgatcactc acagcagact acgcaatgag 56340

ataagaagca gtccatttgt tctgtcgttt attcatggcc ctcatctttg ccagccaacc 56400
tgtgcagaag agcacagcaa agcataagct tcctaacagc tattcccatt cagctgctgt 56460
cttcaagaag cagaagggtt tagataacct tagagaacat aatcaaacct gggaaactca 56520
aatcaaaaca aaacttcgaa acggaagttg aaggtcctga ggtacccaga ggcatagcaa 56580
ggaaaacgtc cccactggga tatcttctgg attcacctac agacctctct ggagttttaa 56640
gatccacgtt ttatgacata ttgcatagca aacaggccga acgctgttgt aaatcatcct 56700
ctacgaaagg cccaggtttt gaaactgaag gcctgaaaag gctcctgctt accagctgtg 56760

tgctgtacct gacacactga agcctgagag tgccagtcac ctgtcagagg gaacacagct 56820
gccctcaggc agaacctgag tctagaactc aaggtttttg actcttaggc taaaaataaa 56880
aaatcagaag gaggaactat ggattgctta atcagtcaca ttttcacttt ctaaggtttc 56940
ttgtagcaaa agttatagtc tttggggatt gggatgtaga cactttttt tccttcccta 57000
aaacaatttt tggcctgcca gtttttcgag cttcctgctc tggaccctga agttgccatg 57060
cagttgcaga catgctcctc cttcaaggct ctgttaagct gtggctgccc ttccttacca 57120
ctgctgtgcc ccaggccaaa ccccctgccc ctccttcccc taaggcactt tgcacctgtt 57180

gctccgagcc ttctggtcta tcccagttgg tagagtccct gtgcttacct ctgtggctca 57240
gtcctcgtgg gtggtcagtg ctctagggaa ggtgagctga ccacttcact ttcccttccc 57300
agccatagct cttcacagcc tcaccaactt agaaaggaat gctgcttttc tctctgtccc 57360
ccgtcctgac tatgttcaag tcattgctca gcccagtgag tttgtccttt cttccagacc 57420
agtagttttc ccccagtccc tcaggcttca gcccttgaag gcatccttag ccccccacca 57480
ccatgatagt caggcgctgc gcctatccgc agggtgtggg tatgtgtgtg tcttttgttt 57540
ctggagccca ttcctttcct tccaccagcc tctaggcctt catccaatcc ttttgcaact 57600

cagtgattca tgacttttcc ctgcatccag tctagtctct ttgctggtcc attgtttcca 57660

tagttgccag tttaatcttc ttaaaatgct gcatttttga agtcagtctc ttttggtccc 57720

tctcagaaac atttaaatag ctatctgttg ccacaggggg aaagcttgaa cctcttagcc 57780

agtcattcag agcctgccct ctgctggggc ctgctttcct ctacagatgc ttctcccact 57840

ctgcctgcca cagcccttgt agctggctga ttgccctgta cctcgcaggc tctggaagtc 57900

ttcagctcct tcatggagcc tttgccagcc attcttttca agactttgct gttgttcact 57960

gcctgatttg ttcatttgac acttaattca ctgagcaaac attatgaaag atgtactgtt 58020

tgctactgtg aggaatggat ccccaagaga taagagggtc agtccctact gccaggaaac 58080

ttgcctgtgt cacctgggtt cagtatcttg tgtctattag atcagaagtg gaaaggcaga 58140

ggccagcccg tatgcttgtt ttattttatt taaatcacca gcaccccagc aagtgttttg 58200

cacaggaaat ttctcattat ttaattattt tgggtttttt gattaaattc tgtacattcc 58260

cattttagct tatcttgagt tataacatta aaattaaggt agtcatcagc tgaattataa 58320

gacttaatta gataagatta tttaagatag tgatttctca ttagattggc cctgttcata 58380

ttaacttttc tgtttttttc ttcagtctgc atgaagaaat cagtgatttt tatgaataca 58440

tgtctccaag acctgaggag gagaagatgc ggatggaggt ggtgaacagg atcgagagtg 58500

taattaagga gctctggccc agcgctgacg tgagtccctt cctgggtagc ttatgcttcg 58560

gacagtcctt gtccacgggc tagaagccta tctgctggta tctcatgcta gtcctcacat 58620

gcaagtagaa gtgctctgta gagttgtggt ctaattaaat tttaaaggca aacaattttc 58680

tgcagtcttt agaattgagg cttcctaact attttcattg gattggatga ctaacaacta 58740

ttttttttttt gtagtgctaa tagcaactac taaaggcaag ctatccttag aaattattag 58800

tgtaaagaga agaaagacaa atcaaacctc attgttgtag tggtctgtta ttggatatga 58860

tatatcaaaa cctcattact acttagttcc agcctgccag ggtaaacatt atataattgt 58920

ttacagctaa atgaaaatgt caagtaagaa cttttgtcac ttgaagttca tttcctttgg 58980

ctaatgcacg cataagtctt ttcttatttc tttcctgaaa ttgccatttt tcatctctct 59040

cagaccagct aattgccttt tagacagctc ccagtcagtg aacaaaatga ttactcagga 59100

tttcttcttg gcttatttgt cgtttttgtt actggtacta agtcttttgt tttttgtttt 59160

tgagatgggg tctcactctg ttgctgaggc tggagtgcaa tagtgcgatc acgacttact 59220

gcagcctcga tttcctgggc tcaggtgatc cacctcagca tcccgagtag ctgggactgc 59280

aggtgcacgc caccacactt agctaatttt tgtatttttt tgtagagact gagtctcact 59340

atgttgccca ggttggtctt gaactcctgg gttcaagcaa tgtgcccgcc ttggcctccc 59400

aaagtgctag gattacaggt gtgagccacc acacttggcc tgttactggt actaagttaa 59460

tacgtcactt tttagggcac tttgagggcc tgttctacaa ttttgtgtat gcaaagaagt 59520

acacaaaata atactaataa aatccattac tttgtgtttg tagcttttct tcaggcactg 59580

tcctgggtgg tggtgggaag ctagggaagg tttttttcca attggcaaaa caaagaagtt 59640

tcattgtatg taaaacttgc aagtatatga cagtatgtat atgacactgt aggtaaaggg 59700

aaaaggcaag ggtactaatg ttttatgagc aatgaccata catcgcattc tttctcctat 59760

gtgatccaaa tcagtggttc tcagctagtg gctattttgt tctccagggg gcatttggca 59820

atgtccgaga catatttgat tgtcctgact gggtacgcac tgctagtacc tagtgggtag 59880

aggccatgga tgccatcagc cattctatga tgaacagtat aggcccttac aacaaagaat 59940

tatccacccc caaatgccaa tgttgagaag ccgtgatcta acttaaccct tatctttctt 60000

aggtggaggt tgattatcta tctatctctt tctctccagc cagccaggca gccatcatct 60060

gtctacctac agatgaggaa catgagcttg tggttaggtt cccaggtcca tctcgcctca 60120

gaggttgaac tggtttcact gtttatcatt ttttccccc gagatggagt ctcgctctgt 60180

cgcccaggct ggagtgcagt gacatgatct cagctcactg cagcctttgc ctcccaggtt 60240

caagaaattt tcctgtctca gcctcccaag tagctggggt tcaggcgccc gtcaccacac 60300

ctggctgatt tttgtaattt tagtagaggt gggatttcat catgttggcc aggctggtct 60360

tgaactcctg acatcaggtg acccacctgc cttggcctcc caaagtgctg ggattacagg 60420

cgtgagccac tgtgcccggc ctatccttttt tttattacaa ttacctgcat acatatttct 60480

gcctgagttc caccgttctc catgggttga gatggaatgc atcccagttt tatgccacag 60540

catgatgtta cctgatgttc tttgtggaat tgacctaaag gccctcactt gccctacagt 60600

taaagtagtc tgatcccaat ttagtaatct attcgaagac tcctgcttag agaacaaaaa 60660

tgaaggattt gtgattgtgt ctctggataa tgagggaaca ttagtgatct gaactgcttc 60720

tgaaagtttc ctgtggttgg ctttctgtat ccacaggtac cacacctcca tattaaacca 60780

acaatggatt gaaaatattc agaaaaaact ataaaaataa caatgtacca ataaaaacaa 60840

tacaaattat tttaaaaata cagtataaca actatttagg tagcatttac atcatacttg 60900

gtattatagg tattataagt aatctaaaga tgatgtaaag tacatgggag gactagcata 60960

ggttgcatgc aaatactcta ccattttata gcagggactc aagcatcttc agattttggc 61020

atggtgggac tggaaccaat ctcctgccga taccaaggga caactgtatt ttggtctatg 61080

tgtttcatat tgaaccagat aagtttaaat tatattcaga atgtctgctt gtgaaacaga 61140

atccccgctt catgaagctt ggggttagaa aaaaatgctc ttgtcatacc aaaaagtacc 61200

agtagagggt agcaaaaact gacatttctc catatcttgg tgactcaata tgataacaac 61260

ttctgataac tcaatataat aacaacttct ttttctgttt caggtccaga tatttggaag 61320

ttttaaaact ggactttatt tacctactag gttagtacac tcatgaatct ttcaaaggac 61380

ttttcttaga gtgtattcat tttggctgtc aaatttgtaa ggagtagaaa caaaacaaat 61440
ttataaaaca aaatggggct gggcatggtg gctcatgcct gtaatcctag cacttcggga 61500
ggccaaggag ggtggatcat ttgaggtcag gagttcaaga ccagcctggc caacatggta 61560
aaaccccatc tctactagaa atacaagaat tagccaggcg tagcagtgcg cacctgtaat 61620
cccagctact caggaggctg aggcaggaga attgcttgaa cccgggaggt gaaggttgca 61680
gtgagccgag atcgcgccac tgcactccag cctgggcgac agagcaagac tctgtctcaa 61740
aaaataagta agtaaataaa taaaggattt accagcattt aatttgattt accttgaagt 61800

agaatatcac ttcacatcat cttaccaaga catagatggt acagagagat ggaaaaggga 61860
tcatgttgca atggaatcaa ttagttacta attttagaaa ttgactgcct ggcagagtat 61920
tgctcagtcc cataacttaa cccactgaca cagatgttaa tgtagtatca tgataaaatg 61980
tctgattata tatcctcttg aatgtgagtt cccgctgtct tgctcactca ctcttacact 62040
caccctcgct ttcaaattaa gaactcattc tactagttat ggctccagca tcctgatcca 62100
gaaattcagg gtacagatct cttctctgag aaagatcttg gcctttcagg actgttgttc 62160
agtttcagtc ttctcaaatg agacctcttg tgacgcacag ccttggaggc tctcttttgg 62220

gaaatgataa tgtttctcca aagggtgaat acttgctctc taagaattga aattgtttga 62280
acattccatc atggttatta ttattattac cttaaatttt aatctctcca gaataaagtc 62340
agcatcatgt ttttccattt gagcttgatt tggtatactt taccccaact taaagtgtgc 62400
tgaagtggat ggaccctggc aatttccgtt cttctcatag atgcccttgg cctgcaaaag 62460
tcataaaata ctcaacttcg agttaatatt tcttatttag gttgtcagca tcagtaaaac 62520
atgaaaaatc acctttctta aaaaatttaa ttaaatttta tgaataggta gtacattcac 62580
atagttcaca tttggaaaag gcacaaaaat caatacaggg aaaagtctca gtcccacctc 62640

tgccccctgg ttctccttgg aacagccgct tttaccagtt tctcacatat cctttcagag 62700
atatctgtgc atataaaagg acatgtgtgt atattaacac aaatggtagc atgctggata 62760
cctgttctgc atccagctta aagcacttca taatatttct gagttgcaat taatctcatc 62820
cggataggaa aatcattatg tctagtacca caagcgttta ttaaagaaaa tacatgaagt 62880
gctttttgtt tttttttctt tgaggtttta cttctttcaa aatcacccta tttcctgagg 62940
cctgaattct gtgaaatgac tgagaggagg agtttgttaa aatcaacaac tactatttcc 63000
cttctccaca aaaccattat caccaacaca tttagtcttc gttggccagg gtgggaaata 63060

ggttttaatt gtactaatga agtctataag catgagtgtc agttaaaaca agtttccaac 63120

ttcttccgac cctcttgtat atgtattctg tgttcagtga catcgaccta gtggtgtttg 63180

ggaagtggga gaacctaccc ctctggactc tggaagaagc tcttcggaaa cacaaagtcg 63240

cagatgagga ttcggtgaaa gttttagaca aagcaactgt aagttctgca gcatttcata 63300

ttaaaatcct tagttattta cctatgaaac ttgaattaaa attaaagttt ggtgagcaca 63360

gttgcattgc aagtgagtga ttctttcatt ttgttaatgt caccgtgctt gcacataaaa 63420

agttttctgg ttgtccacac tggagtgtga ccatacaatc tcggctcact acaacctgtg 63480

cctcctcggc tcaagtgatc cttctacctc agcctcttgg ggagctgtac tacaaacaca 63540

acctgccatg cctggctaat tttgttgtat tttttgtaga gacggggttt caccgtgtta 63600

cccagactga tctccaactc ctgggctcaa gtgatccacc cacctctgcc tcccaaaatg 63660

ctgggattac aggcgtgagc cactgcacct ggtctgcatt tcttttcaca gcagcaaaat 63720

atgcaatttt attatacaca gtactcactg tagagatttt tgtttgtttt attcattttt 63780

tttagagaga tacagtctca ctatgttgcc caggctggtc tctaactcct ggactcaagt 63840

gatcctccca cctcagcctt atgtgtatct gggactaagg cgcaccctac cacgccctgc 63900

ttatttaaaa aatttttttt tgtagagata gggtctccct gtgttgccca agttaggcca 63960

ttttttgaaa agaactgctg atagctcatg taaataatcc tgtcagcttt ttagaataat 64020

ttttatattt tatcttgtca ggttgttttt tgggctattt gcaaaactga ccagtaatgc 64080

aagtgggttg tagtgtacac cttaagaatc cagcaatttt cttattagaa acagtttgat 64140

gatacaaaac atttaatacc tggcattcct agttcttcat cttatactca gaaagtgttc 64200

tccaaattat tgaggaaggt ttttgttcat tttaaaatta tcattataac tatatgtcaa 64260

ctaataaatg agatgatggg catattaatt tatttaactg tagtaatcac ttcagtatgt 64320

atatcaagat aagtatatca aaacatgtac accttaaata taaacaataa aaataaataa 64380

taaaaaattg gacaccaaac aaaattctcg gttgatagaa attatactgt aatatactgt 64440

atgggaccca gtgctaaata tgcagcatat agtatttgta gcagaccagg tttactgggg 64500

tgtgccatat ttagaatact cagtgttctt atgctctcat gagatgatgg agacctcatg 64560

tctagtaggc ttccatcccc tgattttatc atttaatctg gttaaagcat ttacatttta 64620

cctttcttct ctttataggt acctattatt aaattaacag attcttttac tgaagtgaaa 64680

gttgatatca gctttaatgt acagaatggc gtgagagcag ctgacctcat caaagatttt 64740

accaaggtca gagaatttag cgtttataca acaaaactat tagaaacgta attttaagat 64800

tctgttgtgg tggtgttcta tatattttat atgcatgttg ctgtctctct ctctctcttt 64860

taaatagagc tagggtctca ctctgtcacc taggctggag tgcagtggct ggatcatggc 64920

ccgctgcagc ctcaaactcc tgggttcaag tggtcatctc acctcagcct cccaagtagc 64980

tgggactaca gacgtgagcc actacacctg gctatttttt gtatttttt ttttttttta 65040

gtgttggggt ctcgctgtgt tggccaggct ggtctcttaa ctcctggcct tagcctccca 65100

aagcactggg attacaggca tgagccacca tgctcagcct gcaccttact tttgtatgca 65160

acggttttgc tttctttgaa tctgcttgta atgatcagtg attaacttat aatgtgacct 65220

caagtaagaa ttaaaagttg agaaagcttt tgaagaaatt gtctgctcta gatccttcct 65280

tgtagagaca gaagagatgg aattctacta cacagttgat tccatctgtt tttaaccttc 65340

aggagttcag attaagaacc tttcctttaa cccatttccc atatgcccca agaatactgt 65400

gcgggcagtg agctgcactt ttttttttc ttttttcgag gcagagtctc tctctgtcac 65460

ccgggctgga gtgcagtggc acgatcttgg ttcactgcca cctccgcctc ccgggttcaa 65520

gcaattcttc tgcctcagtc tcatgagtac ctgggactcg tgcctgggac gagtaccagg 65580

cacctgccac catgcctggc taatttttgt atttttatta gagatggggt ttcaccatat 65640

tggccaggct ggtctcgaac tcctgacctt gtgatccgcc tacctcggcc tcccaaagtg 65700

cccggattac aggcgtgagc caccgtgccc agctgtactt ttttttttcc taaacaggaa 65760

ataggttaag agttttaaga gccttttcta gatttcaatc cctaaattac ctttaaggtg 65820

tttcctacag gcttccttac ttctgttttg aaattattta agtttatttc tattctgttt 65880

tcttccaaga tagagaataa tttgtcacca tcatctgtgg aacattttac atacttaggt 65940

agttgtcagc tttctcacct ctaacctaag ccattaactc ctttggcttc tgttagaata 66000

ttcacaattt ttttttctg tagcagctct aaagtttcta tttcttcttt tttgtttttt 66060

aagaaaaaaa tgttaactac ttgatgttac aagcattatc atcttgcata aatgtatgga 66120

agacagaaaa gcagaaaaat aaaagaaaga ttatccataa tcgcactata ttgggggtgt 66180

gtgtgtgtgt gtctgtctaa tattttcttt ttctggaaaa aacttttaaa aattgaaatt 66240

catatgcatg ataacattca tcagtataaa gagacagtgt aaagtgagtc acccttacac 66300

catagatact tagatcattt ttacagaatt tctcattgcc aattattgtt ttttgcgttg 66360

ctttttatg ttctttaaaa ttataagcaa aaggagtagc acattataca cacattgtct 66420

tataacttca taaaaactta atgttttgga ggtttcttcc atattagcac atacaggctt 66480

gctttattct ttttgttggt tacacaggca gtagtctttt ataaggctgt gactgcttga 66540

tttagcagtt cttcagtatt gttccagttt tcttttgcta ttagaaaaag ggattgatga 66600

atatacttcc atacatgcat cttgctttac acatgcaaaa tgtttgtaga aagattccca 66660

aaagcaaaat tttgaggtcg aagggtatat ccagataaaa ttctgttgga tatttcccta 66720

attatttatt ctttcatatt ctcattttct ctctctccct ccccctttc ttctccctcc 66780

ccctcttcct ctatccctcc ctttcccttt tctctctttt tctttccctc ccttttcttt 66840

tctcttttct cttcttcctt tttcttcctt ccccttttccc ttttccttcc ttctgcttcc 66900
tttttttcct ttctttcatt ttttgacacc gagtctcact ctgttaccca ggctagagcg 66960
cagtgatcat ggctcactgc agcctcggct tcttgggctc aagtgatcct cccaccttgg 67020
cctgagtatc tgggatcaca ggcttgccca ccacacctgg ctaacttttt ttttaatttt 67080
ttttttttttg agatggagtc tcactctgtt gcccaggctg gagtgcagtg gcgcgatctt 67140
ggctcactgc aacctccgtc tcccaggttc aagcgattct cctgccttag cctcctgagt 67200
agctgggatt agaggcgcac accaccacgc tcagctaatt tttgtatttg tagtagagat 67260

gtggttgcac catgttggcc agggtggtct caaaccctga cctcaggtga tccgccctcc 67320
tcagcctccc gcagtgctgg gattacaggc gtgagccact gagcccggcc acttttttat 67380
tttatttttt aagtagagat gaggtcttgc tatgtggcca ctttttttttt tctttttttt 67440
taagtagaga taaggtcttg ctatgttgcc caagctgttc ttaaactcct gggctcaagc 67500
agtcctcctt ccttgacctc ccaaagtgtt gggattacag gcatgaacca ccacacctga 67560
cccctaattg ttctttgaaa gggaactgta tctagactga cttaaccacc atgttttgtt 67620
ttgttttttg agacagagtc ttgctctgtc actcaggctg gagtgcaatg gtgcgatcat 67680

ggctcattgt accctccgcc tcctgagttc aaacgattct tgtgcctcag cctccagaat 67740
agctgggact acatatgtgt gccaccacgc tgggctaatt tttgtatttt tagtagagat 67800
ggggtttctc catgttggcc aggctggtct tgaactcctg acctcaagag atccacccgc 67860
ctcagcctcc cagagtgctg ggattacaga tatgagccac cgtgcccagc ccacaatgtt 67920
taaaaatact tatttctcca tatttttgtt ctttcctatg cttgcttagt ttgatacaat 67980
ttgcaaaagt ataagctttt ttttcttttt tatagaagcc atgcgtgttc attgtaggac 68040
atctagaaaa cagagataag agtaaagaaa aaaaaatgga aatcaccggc caggtgctat 68100

gtttcacacc tgtaatccca acactttggg aggcccagac aggcagatca tttgagctta 68160
ggagttcaag accagcccgg gcaatgtggt gaaaccctgt ctctacaaaa atacaaaaat 68220
tagctgggca tggtgggctg aggtcggagg atcacttgag cccaggagct ggagattgca 68280
atgagccaag attgtgctac tgtactccag cctgggtgac agaatgaggg ggaaaaaaat 68340
ggaaatcact agtaatttta ccaccctaag taataatagc tgttaagact tctttgaaga 68400
tgttgtgcct gctttgtttc cctccgtggc cccagcctat ggcatggttt acagaggagt 68460
gaatgaatat gtgcacagca aaaggtggac tcattctgta catacttgcc cactcaggtg 68520

ttctctcggg tagccctgcc tcattccctg tgaagcgtgg aagggagggg tggtctgtgt 68580

gtagtcatca gcccatgtgc aagtcagcag gcaggactct tgtttgcccc agggctgtgg 68640

cagaataatc taaaggtcgc tagtctacag tggtacatca ccaagaaaag tgattcttaa 68700

aaatctcact gatttagtgc tttaagatgt tggttacttt gtccttgtac tctttctatt 68760

ctctgtttac aaatgaatat tagagggtca tggtcacaaa tgagcatcat cagttacatg 68820

ctgttagtgt ttctatccta tagcaagtac ttttttttt ttttgagatg gagtcttgct 68880

ctgtcaccca ggctggggtg caatggcacg atctcgcctc actacatcct ctgcctcccg 68940

ggttcaagtg attctcctgc ctcagcctcc caagtagctg ggattacagg ctcccaccac 69000

cactcctggc tatttttgt atttttagta gagataggcg tttcaccatg ttggccaggc 69060

tggtctcgaa ctcctgacct caggtgatct gcccgccttg gtctcccaaa gtgctaggat 69120

tacaggcatg agccaccatg cccagccctg tagcaagtac ttagatacta ttattcattt 69180

gtacatgtct tacaatttaa gtataagggg agaaccattc attacctata gtttacttt 69240

ttttaatagc ttactcttaa aatagaaaat taagtatgtt gtatatctct accaaatttt 69300

ataatgtaag gaccaattta tgcccctctt aatgcttaga tctgttgctg atacaggaat 69360

tcattgaaaa tacaattttc tttttcagaa atatcctgta ttgccatact tggttttagt 69420

attgaaacaa ttcctattgc agagggacct taatgaagta tttacaggtg gaattggttc 69480

ttatagtctc tttttaatgg cagtcagttt ccttcaggta agtcatatgg gtatagcatg 69540

ctagtgcaca ctaaaagcaa aagtgatcaa tcagctggga aacattttgg aaaaaatcga 69600

aatcaacctg taattgcatt gctttccttg attacttaac ggcttttccc tttaaactgg 69660

gtacatttta tcatttagca aatatgtatt tttaaattcc tatgaaagaa tatttttggt 69720

tttaaatccc atacattcta gtatttttga gacttttcac tgcaaatttt aacatgcaaa 69780

atgtacggcc tggtttccat aagcataaat agtataaatg ccaacaataa gaatgtcttc 69840

taagcagcta aatcttgtaa gtttagttgg aattgagacc agctatttgg gtaagcgaat 69900

tagagtctta gtattgtaag tgggtatgtt tatgtggcac agggttgcca actgcctgag 69960

tctattcgtg agtcagaacg actttgctga tgtgttgggc caagccagcc ctggttggca 70020

gcctggtgca gccgtaaaat tcagccttac aaacagtctc ccgccattcc cgcaccatgg 70080

gactttagtg ttgtgtgtaa caacagtata acctgctgtt agcccattat caactgactg 70140

ctatgctaaa ccaaaattat aataatattg cttgtagaag ttagaatata atttattccc 70200

cctctccttg ataatttagc aaaaatccaa tataatttct tcttttctgc ttttagttac 70260

atcccaggga agatgcttgc atccccaata caaactatgg tgttctctta atagaatttt 70320

ttgaattata tggacgacac ttcaattatt taaagactgg catccggata aaggatggtg 70380

gttcatatgt ggccaaagat gaagtacaga aaaatatgct agatggctac aggccatcaa 70440

tgctttatat cgaagatcct ttacaaccag gtattgaaat taggtaaatt tgtgggcatt 70500

caaagagagg gcactgtcag tcaccttatt atactttaaa ttctctttag atgaaaaatg 70560

aaggaacaac ttctaattgt tattcttttt tcatcgaaat atttcatgag caaacatact 70620

aaaataaaca gacacagaca atagaaaaac accttggaga cttccagata agtagggagt 70680

agaatctgtt taaccctaaa agcatagtag aaaaggcatt cacttatttg gatgggttca 70740

tgtttggtgg ctgtttctcc ttcttgggtc cttattgcct tgattacaac caattgtcag 70800

caattaatga ggctttaatg agatgattct gaagtcctga gaggcagcaa gcatagtaat 70860

atatctttga attcatgagc agaagggtgc aaggagacaa tgtattttct ttttgaattt 70920

ctcctttcct gtttgatttt gcatgtctct ttgtgctttt tccagcttca tgtgggcttg 70980

aaagtaagca gaaagtaaat tccttccatg cttttctgaa gttctgtttg cttgcttgtg 71040

tcctgatttt tgtgagcaat atttttttctt gatataattg taaaatagat tctgcgttat 71100

tggacttcag tggaagtgct tttagtcatt tgctttaatg tgtaaacttt gaaaatgagt 71160

aaggaaaggg ggtgaagaga tagagtagtt gcctaggaac cattttctgg cttattgagc 71220

tgccttataa acattaatag ttctatgtgt ttattcattg aggaaacatt acattgattg 71280

ggagcctgct ctgttcaaaa gtattgggcc aaaggacacg aagacttttc agcaagacga 71340

tccttgcttt ttaggggctc ataatttaga gtgagaaata gatatatagc taatataaac 71400

ccaaaaaata tagaagtatt tctgatgtaa cttggggttt cactcttagg agtgaacagg 71460

gcactatttc ttttgtttgc ataactgttt atgtatggaa tgggataatt cttgatgggc 71520

cagaatacat tccggcaact gatacaccat aatgaagtac caactgcatg attcacatat 71580

tcagagactg gggagctttg gggacagctc acagctcagc ttccaggcac aactctggtg 71640

ggataactat ggcccttgct ctcctggaag agagtcatca acatttagtg catattaagc 71700

acagtcaggc ttactatgtt acgtatattt cttttaaagg taacgatgtt ggaaggagtt 71760

catatggggc catgcaagtg aagcaggcct ttgattatgc ctacgttgtt ttgagtcatg 71820

ctgtatcacc aatagcaaag tactatccca acaatgaaac agaaaggtaa aagttcatct 71880

ataaccagcc cattgtgtca aaattagttg tggcttctta tcttcaaatt aatgttattc 71940

cctccctctc cctttctttt taaacacatg cagcatacta ggtagaataa ttagagtaac 72000

agatgaagtt gccacatata gagattggat atcaaagcag tggggcttga agaatagacc 72060

tgagccttca tgcaatggta agatattttc cttggtcgat tgactgagta ttagaggctt 72120

ttctgtgttg tgtgcgttta atgggaagaa acgttttcca atcttttgcc actctttcag 72180

gaaatggtgt taccttgata gtagatactc agcagttaga taaatgtaat aataatctat 72240

ctgaagaaaa tgaagccctt ggaaaatgta gaagtaaaac ctcggaatct cttagtaaac 72300

actcttcaaa ctcttcatca ggtccagtgt cgtcctcttc tgccacacag tccagctcta 72360
gtgatgtagt aagtatgaaa gcctcggctc ttctgaactc agatgcatgc acgttctctt 72420
gctggggtta acactgtctc gaaggctaag gctacttcct ttgcttacat gttactggga 72480
tattttaata actttcatgc ttgtacattt tctcaacatt ttgttatgaa aaagttcaag 72540
catatagtaa aagtgaacaa attttagtga gcattcatgt actcaccagt agattctgct 72600
attaaccttt tacttgctta tgtcatacct gtctatccat cactctatcc attaattcat 72660
cttattcttt gatccatttc aaagtagatt acagacatca gttcccctag agtactgtag 72720

cttgtgcatc cttgtagcca gactccagta tttgtttatt gttttttcct ttttttttt 72780
tttgagacgg gatctccctc tgtcacccag gctggagtgc agtggtatga tctcggctca 72840
ctgcaacctc cgcctcccat gttcaaacga ttctcctgcc tcaacctcct gagtagctgg 72900
gattacaggt gcgtaccacc atacccagct aatttttgt atttttagta gagacggggt 72960
ttcaccatgt tggtcaggct ggtcctgaac tcctgatctt gtgatccacc cgcctcaacc 73020
tcctaaattg ctgggattac aggcatgagc caccacacct ggcctttaac gtttttcttt 73080
tcttttcttt tctttttttt gagacggagt cttgctctgt cacccaggct ggaatgtaat 73140

ggcatgatct tcactcacct caaccttcgc ctcctgggtt caagcgattc tcctgcctca 73200
gcctcctgag tatctaggat tacaggcatg tgccaccaca cccagctaat tttttgtatt 73260
tttagtagag atggggtttc accatgttgg ccaggctggt ctcgaattcc tgacctcaag 73320
agatccaccc gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc cagctgttat 73380
gacttttttaa caccatagtt agttttgcct gtttcagaat ttcatacaaa tggaaccaca 73440
tagaatatag tcttgtgtaa ggcttctttc actcaatttt ttttcagctt tctggttgaa 73500
ttttttgttg ttgttgtttt gttttgtttt ttgagacgga gtctcgctct gtcgcccagg 73560

ctggagtgca gtggcgcgat cttggctcac tgcaagctcc gcctcccggg ttcatgccat 73620
tctgcctcag cctcccaagt agctgggact acaggtgccc gccaccacac ccggctaatt 73680
ttttgtattt ttagtagagc cagggtttca ccgtggtctt gatcgcctga cctcatgatc 73740
cgactgcctc ggcctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagccaccac gcctggccaa 73800
atttttttt agttgagata tagttaacat aaaattcagc attaaaaatg tacaattcag 73860
tggtttttag aacatattca caatgttgtg cagccatctc cagtaattct agaacatttc 73920
catcacccca agaagaaacc ctgcatttag cagtagtttc ttctaattct tccttccctc 73980

ccttaacctc tggtaacctc taatctactt tctctttcta tcctgataga attttttttg 74040

ttcccccatc ctgatagaat ttatgtgtca attataatgt aagttacctt ttaaaatcaa 74100

agtgaatttg tagtgtactg atttgagatc taaagcaggc ttacctgttt gagtttaact 74160

ttattaagtg taggacatga aaagtaatct aaatattgta tgttgttgat gatgaccatg 74220

tgtcaatatg gaatcataaa tcctcctgtg cagaatctcc ctgtgtgctt ttttggttcc 74280

tagagcagta tgctttggag gacagaagcc aagctagatg tcacagacac agggagatgg 74340

agtgttgggg actgagagaa tgtgactctg acatgctggg tagagtgcca gggccagggt 74400

ggagacctgc agagagacgt agcattgtca tggcccatgc agcccagaaa taggtggagc 74460

tcagcccact gtcgcgggaa gtccaccccc acccacacca gtatgtttgg ttagaatgat 74520

cactgatttg tcatcacaga ctctcagaga ttgaacccct taaacccatc atcttgtgtc 74580

tggctgaagc cagggactag gacctaggtt cctcactctt taccatactc tttcattttc 74640

tataaataaa aaaacaaata aacttagacc tctgtgagct ccttcaaggt cagatgtggg 74700

cagtggattt aacaatgaac agaagctctc tgataaaatc agtcatttta aatgtttgga 74760

ggaaaattta aacaaacagt taatttttg tgtgcttctt ttaactccca aatgtttaaa 74820

tttagtccag agagtacttt aaccaaaatt gtttttcttt ctgaatattg agtatctaaa 74880

ttactaatat gtcacattat aactcacgtg acttgtgtta ggattccgat gcaacaccat 74940

gcaaaacccc gaaacagctg ctttgccgtc cgtccactgg gaaccgagta gggtcgcaag 75000

atgtatcctt ggagtcctct caggcagttg ggaaaatgca aagcacccaa accactaaca 75060

catccaacag caccaacaaa tctcaggtgt gtggaacgtg ggtttttaat tgttagtatt 75120

tgatacaaaa tatttagaat ttcccacatg taaataatat gcagcatggg tttgaagaaa 75180

acgctagatt gaagaacaaa cttattttat tctaagaggt tccaacacat gacagtgctt 75240

ctaggaacag gatgtcctaa ggatccttgt gagacaccat tgtaacataa atctcttcag 75300

gaatctattg actggtcctt ataagatgtt ccagccaaac taccatataa aaagtgtctc 75360

agttgtacat gaaataagct ggcatgaagg ttttgtgagg cctcatggca gtgtgcatat 75420

ctgggaataa tgtatccttt tctaatattt taatgttcaa taccttgttg ctggtgttga 75480

aatgatcagc tggctgtcag gcgtggtcag ttgattaaca ttagcttgga cttaaaaggc 75540

cacagagata ctctagttta agttttttg ttgcctagaa ttgtcattaa ctgagtaatg 75600

actcagagtg aggggaggaa gccattgata tggggctctg gcctaaggct gggtcactcc 75660

tcactatagc tgggaacctg ggaataggcc tcttggctgt aaccttgtgt ctgatttgac 75720

tcactgagtt cactttacct acgcggcctt agccatgtat gccagacaca gacttatcac 75780

aaaataccag ttcaagtgac agggttgaca gaagggactg aggtcacgag aaagccacag 75840

gccatgagta gcaggaaggg agtagccacc tgtgctgacc caaacctacc agtgtgcctg 75900

tcatgcccaa gagcctcttc ccgctctgtc acttatgatg tggtgtttgg gttggtaagt 75960

ttcttaagaa aacctttgca tcccacacac tgttaagaag gcgggcgagt ggtctatgct 76020

tttcattatt tccattaaaa taaagtaagg gttttagagc taaaaagaac ccctgtaaca 76080

gctttttctg cccactagat aagtcagtga tcagtaaggt aacaatctag ccagcatatt 76140

cctagttttg aaagcttccc caaatccagg tgtttgagaa cactctgctt ttctgcaata 76200

ctgatgtctt tgtggtcgtt ttctgtttct gcagcatgga tcagcaaggc tctttcgttc 76260

ttccagcaaa ggcttccaag gtacaactca aacaagccat ggttccttga tgacaaacaa 76320

acaacatcaa ggcaaatcca ataatcagta ttaccatggc aaaaagagga aacacaagag 76380

ggacgcgccc ctctcagacc tctgtagata gtcagcgctg cgcggtggac tgtcttctct 76440

gtgcaatgat ctcatgctca ggacagttgc gcagggactc ctgggagata ttcaggagcc 76500

tcacactgtt cagacgttga cttagcaact gcgtttttc ccagctcgcc acagaatgga 76560

tcatgaagac tgacaactgc aaaaaaaaca aaacaaaaca aaaaaaaaag caagcaaaaa 76620

agagggaaaa aaaaggctgc ttatttgata agtcatatgc tacaacaggg tcattttaag 76680

atttaaagct tgaatgtaaa ataaatatat ttctcattgg ctttatgcag agttataggg 76740

aatagtattc agtgttggta gggtgataga aacaaaaaac agtatcagag gatgaggtgg 76800

ggaaggaaaa caaaggtatc tgataggaag tccagattcc aaaggggaaa gtgatctgtg 76860

catgtttttt ttttaaatat ttttgcatat atttaccatt ttattgtgtg tatatataga 76920

agaccatata ggagattgat atttgtaata gtggatttgt taataatact ttttacataa 76980

cattactgtt taaattgtaa acagattttt tctcaggatt agtttgaaaa ataatctaaa 77040

ttgtcatctt aacatccata tatagggaag tgattagttc tattactcaa tttgtttttc 77100

tcagcattga aatgacttaa tagaaccctt gtgtcctgct gcaaaaattt ttcctctcta 77160

aagaaaaggt ttatggtggc aaatgatgtt tattttattt tgtaaaaaaa aaaaaatgta 77220

ctatgtactt ttgtgtaaac actgaaaaat ctctggtcat ctccgagaat taacttgcaa 77280

ctgttttcta tagtgctgtc gtcttgggca atgggcaatt acatgacttt gtgtttgctt 77340

cctttgcagt ctttttttt tccccccatt tcttcctaat aggaaaaaaa aaaaaaaaaa 77400

ggtcacccat gtctggtctc attcctgttg cagtgaaact tcgagttcca cagactttgc 77460

atgctggctt ctctaaccct gtgtgctgcg tgtgcctgtt tctcatctct tattcttttt 77520

aaaattcatg cttaactact gtgggagaat aactgtaaac agctttaatt aaatcatact 77580

tataaaaaac tattttctta tattccactc tatgcttttg gtattgttga tctttacaaa 77640

ttaaatggtc tttgataatg gatctatttt gtattgcctt attaagacca aatacttctt 77700

gtcatcccat tctttatcct cttctttcat ggaattgtta tcgttaatta aaacttttt 77760

aaacattggc ttgtttcaat catactgtaa attttggttg tagtcagctt tgagtgcaat 77820
gagatgtata attctgttat cattacctgt tgagtttgaa actcagttgg gaatatttaa 77880
tataatagaa tgtaagtgac atttctgaaa atgctttctt tcagggtgaa agctcttatg 77940
tttagcatca atgtgtatgg ctctgttaaa tgcagccatt tctgagacga gattctttta 78000
tatatatata catataaagt actattggct tttaggagtt tcttttatat acatttatga 78060
aatactgaag accaatcaga ccattaatgg acacttagtg taacttttta taaagaaaat 78120
aatgctaaag taagaccaaa actgatgtca tcactgaaat taacaatttt caatatgttc 78180

atattttaat tcacaatgga aaaatgtgtt ccaaaactgg aaactcatag tactcgtgta 78240
aactgtggaa gatttcaaat gtgatgttat tttgacaatg ttttaaattt tagagtcaca 78300
ttttattctg atcagaattt ttattgagat gttgagcttt tgtttttgaa actagtttgt 78360
cataacattg tgcataatca cagtatttat tttctaggac aattgtgaat gtgtagactt 78420
atgtttactg ctaagggaac aattatttat aaaataatat taaatccagt attagctgcc 78480
tatttcagac acttaatact tgcagagatc tatgttacat ttaccacact gaagtttttt 78540
ttgttgtttt ttgtttgttt ttaaagaatc accctcattg ttgaaagtaa atgtactctt 78600

agggtgcgaa tattagtgtt ccaataagca tgtgattata ttaaggtggt ggtagcggga 78660
agataattct gattccattg ggaatcttag gttttcgtaa atttattggg aaaatagttt 78720
ttcctgtact gctgaagttt ctttttggta aacagtatct ttctaaaaga aaaaagcatg 78780
aaggagaaat tgaggtgtgt atacatttcc tcaaatgacc agcattgtat tcgtgaatac 78840
tgtgtatctt gcagtgaaca gtgtggaagc tgttcatttt tcaatctgaa gtaaaatact 78900
ttcaagaact tttagtttgc ctgctcattt gttttataca tttcatctat ttgactccta 78960
tcttatttct tttttgagtt ttaatacttc ctatattttg tgaatatatc agaaatgtgt 79020

catttatata ttagagtcca ttcatatcca tgaatcataa ccttcctttg ctaatacttg 79080
ttgaatggga ttttacaaat tctccctcac tctggtgaca tttctcaggc agtcatgtat 79140
gtgtacctgg ccattagaaa tattaatatt taaagactgt tttttagagg agctgatggg 79200
ttggtgaggt gtcagcacaa aatcttactg gttatgtttt gatgataaaa gtatatccat 79260
tttttccctc cagctttaag gtgactgtga aggtgcctgg ttttgaatgt ctttgtttgg 79320
tttggagatg tcgcactcag ttttcaaatc tagcttggat ctgtaggacc tatgtttttt 79380
acaagtaatt gccctccagt cttcaacagt tgattctgtt ttatttttat cctgttttga 79440

gtgtacttta cctttacttg cattttgagc ctcattaata tttaggttat ttgatttggc 79500

tccagatatt cctagatctg cacagggcaa aacatgggct atagggtgag cattttaat 79560

tgtctttttc tgctggaacc ttatatctct ccatgtgttt tctgctcctt ccctccccca 79620

tgaaatggta agtgtgactt gtgtttgcct gaacctgtgg actagtgttt ggggtttctg 79680

gaaacactag agggtcagaa aagagtaatg accaccgtga cgtgcaggat tctcttgctg 79740

tgacatgttc attgcaaagc cctctccagt gactaggagg tgtagttatt aaggttgatc 79800

tgttagaaat caccattatt aggtattagt ggtagatgtt gctgatactt ttattggtca 79860

tgactacatc tcagttttac tttaatattg atctatagtt tgatcagttc cttgaattct 79920

aatatgttga tttctcagtg tttctgtcac taaccaagaa tgtttctagg cagttggttg 79980

cttcacagtc aaaactaaat ggtaaactat caaaaataca ttcccaattt tgctgtgata 80040

aatattgaaa tgttaaaatt aatgaacaga agaatttatt cttacccatc tattcttgtt 80100

ctcctagttc attaaacttt cagttattgg aaaggcacat tctcaaagta ttttatgagc 80160

aaaatattct ataaatgcgt ctaacaaacc taattgaata taaaagttat atttagtagt 80220

tactgttgat agtaattttc atcagggtca tagttcatct agtaaaatat ttagagaatg 80280

atgttaacat tccagcatta aagtgggaac aaagatttat atatgaaatt ccttaaaaga 80340

gttcatcttg ccttggtttc tgaccctcaa gactctagct acctgccatc ttgtcaaaac 80400

atttgtgggt agaataagtg ttaaagatca aattttaata tgcttctcga tatttaacat 80460

agctaagaag ccagatttta ctgtagaagt tatttacatg atttgaaaac ttgacctaac 80520

tggaagcctt tttctcagtc atcttgttct aagccatctt gacttcacac ccttagcgac 80580

ttttcttttt tttttggtca aagataatga gctaaatata tatagacgtt gaatgttgac 80640

aaaattatta accagaaaaa ttgcttataa aggctgctga tctatttgat acctagaatt 80700

aaatatttga ggacagtttt tagttaataa actgctaatg tttattttac tgtctctcag 80760

gtttttggtt tttttaaaaa aaatgtgttt ggcctttaca ttttctactt aagtgtgtac 80820

tttattgagt ttaaccttgt ctgtagccta gtagcctgaa agaaaaggag acagaaccag 80880

agagatggat gtagtgcatt ccctttggtt attacacatt tgtggtagct cctggattta 80940

ctgagagata ttttagctat gtcaataaga acagctaatg atgtggaaat caggtgttct 81000

cttgtgtatt tcagtgaaca tttttattag tagttgcata tcatctctag ttccacattt 81060

taacttaacg tctttgtggc ttcaccactg agctaccttt cactacacca gcttctgtgt 81120

ggcctggtaa catggaaggt ctctcctaag gacagtctgg acgtattttg ggggaatgtt 81180

atttatctta aagatgccta gaaacaaaac gcatatagta ccagtgagaa actatgaagt 81240

aaacaagttg ctcaggccgg gcatggtggc tcacgcctgt aatcccagca ctttgggagg 81300

ccgaagcggg aggatggctt gaggctggga gtttgagacc ttcatctctt aaaaaaacaa 81360

acaaaaacct gaatggtgag gtgtggtgga attgggtagg ggagggaaag gaggacttgg 81420

aaaagcattc tccaaagcca gcaacttggt gaagttcagt acttgcctct tagaggttag 81480

gccatgcctt tcaaagagag tgaaatgatg ggttatcagc cacattcttg gagttaatat 81540

ttttcttcat ctttcagttt gggttctgtg ctattcatag ttcttcccta agaccatttc 81600

attattacct tttatattta gttgcaattt attataatat gttgttttgt ccctgaactt 81660

aatctcctaa ttttaagatc ctctctgatt tttgcatatt gaaacttaca gaagtcactt 81720

taaaaaagtc ttttgaaagt cctacaatcc taaaataaat cacaagcttg tttgttagac 81780

gtgtcaagag tctccagtct ttactactaa aaagcagcac tgccttaaca cacattgtta 81840

tgggtgaaaa gtgagggacg accagtgtag tttctggata taaagtgtga aggactgttg 81900

agttaaacat ttttagtgga atatacatag ataacgtgta tttagaaact ttggtgaagc 81960

cagtatttgt ttttagtaac ctttttatgt atttccttct ttgattagca ttgtcttcag 82020

tgttaagaaa tgtggactcc tgtgaggtgc tggaggtttg aatcatcttg aaaactttcc 82080

aatcttgtct agttaccact gcagagacac taaggaattt accagaaaaa gatatttgat 82140

acaagtgatt taagaaatct caacatttcc tgaggccgta tcactgggca accagtgatg 82200

aaaactatga atgaattgca cacctggaag atttttaag ctaatgacag tttcttcaaa 82260

gatgtcaatt atttgccttg gaaattttat aaattgcatt tctatgcaca tcggcctcta 82320

gtgcttacca ctcggtttat tattcataat ctgcaattca ataaaggctt tgtgttttca 82380

tttatcttca aaa 82393

<210> 2

<211> 44042

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

ccacgctgcc ctgcgcacgc gcagcgcggc tcaggcggca gcccggtgac accggcccta 60

gcgcgcatgt ctgcacgccg gggtctgcgc gccgcggcgg gccgagggcg gcgtgcgggc 120

cttccagccg ctgcctattc cacccaacgc cggcctagtc agtaatggct caacgccacc 180

gcctctccct ccagcccctc ccagtcgcgt agcttctgac gccgtcctca ccccgcccgc 240

ggccgacggg gccccaacgc gcaggcgcgg taaccacggc ggcagtgtct agtgaggatt 300

tgaaatcggt cgcgcgtgcg caccggcgac acggcccggc gaccgaggcc gcgcttcctc 360

ctgccgcccc cgtccccgcc ccctcccccg cccctcattg gagcggacgc ggcggcggcc 420

ccctccttcc cccgcgctgt cgccgccgag agtgtctttt caccgccgcc gccgccgccg 480

ccgcaggagc gccgagccag cggcgcgagc gtgactgagg gctagccgca cgggcggcgg 540

cgcctcccgc gggtccttca gccgctcggc gcctgggccc gccccctcgg ccccgccgcc 600

cgcccttctc cgatggcctc tccccgcggc ccgagtggaa cgccgccgcc gccgcggccc 660

ccgcgcccgc cccgcgccgc gtgaagcggg agcccggaga ccgcagccgc ccgctgggac 720

gcgccaagcg ccggagccgc ccgccgcggc ctgccggggc ccatcaccgc cgccgccgcc 780

ccacgccgga gcccgacggg agcgcggcta gagcaggagg ccggggctcg gcccgcccgc 840

cgccgccgcc gccgccgccg ccaccggccc aggcccgtcc gtccgtccgt gcgcgcgcgg 900

ccgggcctcg gggcgcggcg ggggcggggc cgcgtcgggg cgggcgggcg cgcgggcccc 960

gcgggggcgg cgcgtggatg gatccgcgcg tggcctggat ccagcccgag cagaaggggc 1020

cggccaatgc cctgtggatg cagatctggg agacctcgca gggcgtgggc cgcggcggct 1080

cgggcttcgc gtcctatttc tgcctcaact cgccggcgct ggacacggcg gccgcggcgg 1140

gggcggccgg gcggggcagt ggcggcctgg gccccgcgct gcccgccgcg tcgcccccgc 1200

cgcccggccc caccgcgccc gccgcgctgc cccccgcgct gctgacggcg ctggggcccg 1260

cggccgaggg cgcgcggcgc ttgcacaagt cgccgtcgct gtcgtcctcg tcgtcgtcct 1320

cctcgtccaa cgcggagtcg ggcaccgaga gccccggctg ctcgtcgtcg tcctccagca 1380

gcgcctcgct gggccggccg ggcggcggcc gcggcggcgc cttcttcaac ttcgccgacg 1440

gcgcgcccag cgcccctggc acagccaacg ggcaccccgg gccgcgcggc cccgcgcccg 1500

ccggctcccc gtcgcagcac cagttccacc cgggtcgccg gaaacgcgag aacaaggcca 1560

gcacctacgg cctcaactac ctgctgtccg gcagccgcgc ggccgctctc agcggagggg 1620

gcggccccgg ggcccaggcg ccgcggcccg gcaccccgtg gaagagccgc gcgtacagcc 1680

cgggcatcca ggggtgagtg cgcggggagg ccgcgggggc gggggcgggg cccatggtcc 1740

tggccggcgc ccgcggtgca gacacccgtc ccaggcgccc gggcttttgg aggatggatg 1800

ttgaaggcta aggccaaggc ccgactctgc actgaaagtt tttttttaa acatcagact 1860

catttatcgt ggagtgactt gcccagatcc tacaagtaac agtccaagaa aaggggctgc 1920

tgggtaggac ctgcaggtat ttgtcttttt tactcttgag attggaacgg gaaatcgact 1980

ctctacccct ccaccccgcc tccgggcaag tgaggaaccc cttgtcaaag tggggcgtag 2040

ataagtgtgg agtttcacgt aagttaagtt gcagaataat ttagcattgc caggaactcg 2100

aatcacgtcg aaggtaaata ttaacctttt taatttcatt ttttaaaaaa atttaactgt 2160

caacttagag gtgattcatt ttttgggggg tgttgtgtcc tttaattttg tgctgcaatt 2220

accataagca tcgcctatgg tttataaaca ttggcttaat tcaaagaaaa aaccagattt 2280

gtcatatatg tctattcttt ggaaggtgcc atttttattt taaatatttc tacatccgcc 2340

tagagggaat tagaggctct acttaaattt agtgcactta cagacggcaa ggaatgaaac 2400

gaaaggtggt gtgtgtttcg gggttggaat tgtcccaggt gaggctgttc aggtgtgatg 2460

ctgttgacgc agccccttg ccatttggg cttttctgag cgtctggaag caatttatgt 2520

gtaggttgta tgtcagtatt ttaagactta aatgataatt tttccttgca caatttttcc 2580

ccccaattta aaaaacaatt aaggatttgc tggggtatga gggttgttgc atgcagtaga 2640

gtcctacaaa taaccacaat tgctaggtgt tgggagttct tatagtaaac ttttgcttgt 2700

aactcttttt ctcatttgaa gtatgttggg aaacacgagt tgatacttct ttaaagcgtg 2760

tgatacactg taatagctgc atgttctgta acttatttca cctggcttgg gctacaagcg 2820

ataccttcta aatttcccga agtgtaaaca tgcagtgcag acgccggcag gagcgcagac 2880

tcctcttctc tccctccagt tcttacctgt agaactttct gagagcaggt ggttgggagc 2940

agtttcttct tgatgaatag caatatatac ctaagggctc gcttggggag gacctttagg 3000

tttccagcct gttatgtaac tggaatggac tccgtttctc ttagcactag aaaaaacagg 3060

aagacacgtg gtctctgcca gtcttgggtt gtacctctgc tcttagaaag tggtagcgca 3120

tcaggtccca tgcacctcac ttgggctccc cgagctgttt cctccaggta actctagtca 3180

ggctcagtag gtggtgttgc ttttgttagt gaatgagccc actaggatca ggtgctgtgc 3240

taggatctgg ggatctgggg cagggacggc atgggagaca cagtctcatg atcttgaccc 3300

accctgaaac ctgcctgcaa gtgccccctg cctagagcac aagagtaccc tgctcagttg 3360

tgcaggtccc ctctcacgct cttcgtcacc cacgtccagt ctctcatcac atgctgttcg 3420

tttggccctt ttaatctctc cacacctcat cctccctcat gcaggctctt gttacttctg 3480

tggagattgc tcaagcagcc ggaggtgcct ttgatgcact ctggtcctgc ttgagtcctt 3540

tcccatcaca ggtaatgggg caatcttctc tgccagcagg tctggtcaga ttccccttca 3600

ccctgtgatg tcacctcccc catctccaat cccccacatt aaagactaaa gcctaaaact 3660

cagcaacacc tccagggctc tgctgctcag atgcccctag gtcctggctc ctggccccac 3720

cccttgccaa cccgttagaa cctagctgta aggcagtatg gtgtagggca tgagagggct 3780

ctgaagccca ccaggaggtc tggtttgata ctgcagtcat gctcttggaa ctttcctttt 3840

ccccttttgct ggagacctct ccttgcctgt ctctgggtgg tgtgtaccat gcctccagta 3900

tggccttggg tgcatccgct tcctgccgtc tctgcccaaa ggggcctgtg aggaccacct 3960

gctctgtgcc cagaagggca cggtgacctc tgcttgggct gctattccag ctactctttc 4020

agaagcaaac ctaagctgtg gtagagttgg gcctgtggct agaggaggta aggtcccccc 4080

tgtgatcatt tccacatggc ctgttggtcc tatataaact aacctttttg tatcaataaa 4140

tagttctgtc tagaacttgc ttctggccat cagcttaccc agagtgttga gaaaggccac 4200

caaaaagtct ttcggttgtg gcttagctaa ggaaataact gagttttaaa ggctcacctg 4260

ggctggccaa tagtaaagga ccttgttgct gagaagctgc ttggggttgt gatatagtcc 4320

caggacatgc acttctgaaa atgcagtgtg tattcctcat gggaggatga gcctgctgtg 4380

gagcattggc tgaacccagt tgggtctttg cctggtagcc catgtggcaa ccctcactgt 4440

ttgtcctttt ctggggagga gttttctgcc cttggacact ttgcctggtg gcttggcctt 4500

gtgagactgc cagtctgcct tctgcttcaa gtaggatgaa gaaaaagcag gtgaaagagg 4560

acagggattg gtgcaagaac cttcagagga gaggaggtga aatgcttctt ttggctctgg 4620

ttcttgaatc attgtttgat tgaaatctca agcctttgtt ttgggagtgg tgtgcttagc 4680

gtgagctgtg ctatctacct gggcttctga cctagagatg ttgggcaggt gtttggacag 4740

gccctgggcc ctttgcatcc cagcctctgg ctgctgtcac ttgcaagtgc tctcatcccc 4800

tgacccagca gggctttggg ctgttgttac tttgtcatgg tcgttctagc agctttggaa 4860

acctcttcag gttaagagtc ttgcataagt gagagtggga gcatggccct cagatatttg 4920

gccacatcct tactggtgtg ttacagagac ccaggaagaa tgtagttgaa cgaggacaca 4980

tgcaggtgtc ccgggccctg aacagcttct attcagagtt tggcctttcg aaggctgtgc 5040

catctcaggt gtgcctgcag tgtgcagcag gtgtatgcag cttcctcttt gcaggtttct 5100

tggtatttaa tctcatcctt taatatcttc tattaactca aaggaaattc tgttcttagt 5160

ttgaagtctg agagagaccg acgactgtcg gcataggaca tggtcagcca tgccccgcaa 5220

ggcgtctggt gagagtcgtt tccaacttgg tgcatgtttt tctcaattct ttcttgcgaa 5280

ggagtcacag cttggaggcg caaccaggat ccccccctctc cctctagcct gacctcactg 5340

acataaagta gagcaggtgt gacctgtccg gaacatcctt gtgatgctca gcagggcctg 5400

ctgcagagca cgggaggcat cactctaggg gcctttccct cccatacttt cctgtgagtg 5460

tccaggatgc atgagagagg ttgttgtgag acctgcctta aagggtggcg gtggcacgtg 5520

tggaccttgc tttctgagtt tcactctccg agtcccagag gtataagctt gtgaagagaa 5580

gcgtgtatgt atgatcacac taagcagata cttgctcctg cactgttgga ggaggaagag 5640

gagttaattt catcaattaa ctcttccaac actccttcca tttagtaata gcatcacttg 5700

ttcctgtctt ttgttccatg gccaagctcc acaaggtgaa attgaaaatc gagtgcaaga 5760

cactggctgt gctggagttg aggaaagttt tgctggagac ctgcttgcac catatgtctg 5820

gtcactgata gatgaggact ggccaggtca ggacagctga cacttggaga aggggctgcc 5880

caggagggca tgacagactc tggaaaagga gggtcggagt attaaactgg ctgggaatga 5940

gaggcctcca atcttttcgc aggaaaaaaa aaaaaaggct taatgctcgt gctgtggaag 6000

tcagaatgga gcaaagtggg ttctgtctgt cttgctgctg tgagcgtgtg atggaacaac 6060

agtgtcattt gctttttctc agaaatattt aatgcatgtt tgtgacataa tttttcaaag 6120

taatttaag taaatatttt aaagtaaaaa gttctaagat ttgtgtctca aggtaaagtc 6180

tcaaacgttc tttggtcact atttaatatg agattttgtc ctcattttaa atggattcat 6240

gtaagcgtcc tgtggaagaa gagttaatag ttatccttgg aaaataagaa ctttttatgc 6300

ctcagttagg tcatatggtt taggatctga ttttgtagtt gtggagtaaa ggttaagaaa 6360

aaaaaacagc aaaccttgat attcaaattc agaaacttga tttttgagga tgcaaccaga 6420

atttggacta aaggtacaga ggggtggcag agtcagacca cccagacttg cagaagattg 6480

aagaagccgc agtgctgcca tgaagaggcc ctttctagga ggtgtggctg gcttgtcagt 6540

gctttgtctt ctctgcagtg aattggatgg caagcctcgc cctcttcgaa agctgccact 6600

ctgaacctgc cttgagaagc acctcaggga gggcaggcag gtggtctcag tcagcgctga 6660

caggtgtcca agttacctga cctgttggga acatgtgcct gagtgaggtg gccaggatgc 6720

cttttctccc aacactgggg atgcacactc gtcagcatcc tatttttgag atttctatgt 6780

tgtggtagtt ctctgttgct gtgtagcaaa ttaacataaa ctcagaggct tagaagaaca 6840

ctcacttatg gtcttaagga ttttgtgtgt cagatcaggg atggcggggc tgggttctct 6900

gcttaggctt ttgcaaggct gaagtcaagg tgttggccag ctgtgttctc agctggcact 6960

cagggtcctc ttaccagcac attcctgtta ttgtcagaat tcagttcctt gcaggatgga 7020

agtccttgat tgcttgctag ctgccagcag gggaattggg tagggcgctg tcagcttctt 7080

aaggccacct gcattccatc tgcaaagcaa ggtactttga atttctctga tgttttccgc 7140

cagctggagg aagccccctg tttctatggg cttgtgttat tgagtcaggc tcctgcagat 7200

aacctgccta cctgaaggtc atgtagtagt acaacatgat catggtgtga taacctcatc 7260

agagccacag gttccaagga gtagggtgta ggaccttgag gggaggaggt tcttctgtgg 7320

gtagacttcc cctggcatag aatccgttga tgagcaggtt gtggttcttc ttgtccaaca 7380

cttttcccct gactggactc cagcccatcg caatgactct tgcagattgc cagttccgtc 7440

ctctggcttg gtggttacta ctgaactcag gcagccacta taaccaggag aacctttctg 7500

tgctgcactc agatgaacat tctttaaaat atgtcattta agaaaagttt gcaggactac 7560

tcgggaggca gaggcaggag aatcctttga actggagagt tggaggttgc agtgagccga 7620

gatcgcacca cagcactcta gcctggtgac agagcgagac tctgtctcaa aataaataaa 7680

taaataaata aataaataaa taaataaata aataaaagtt tgcaggaaag ccgtgtgaat 7740

atatgaaaat acagtgattg aaaagtcctg ttcacgaggt gtcctgcatt ggctagttta 7800

ggaaaggggt ctttcctatg caggtggggg ttgatgactt acccaagagt cacctctgga 7860

acccagttct cttaagttga tagcagtcta tctttgcttt gcagaagatg tggggaacac 7920

ttgtcctgca agcccaggtt cgtagcaatg ttggcttccc cagaaccttg gcttcagagc 7980

actgtgcctc ctttaggagg cacaagaaaa ctcccacacg gttcttccct ctgtcccttc 8040

ctgagccccc tgagtgtttg gctcttgtgg agttgctgct attactaagt tgatcccact 8100

gccctcctga gtctcctcag ggaaggaggg gctgtattgt agcccgcatt cttagtgcca 8160

agcacacggt agccactaag taagtatctc ccaagaaaga agagcaggag gaggatctgc 8220

caactcagga gagcaggtgg gggatggcaa gtcttcggag tattcataaa ccaaatgcta 8280

agggaaactt ttgttgtttg tcttagaatt ttaaaaaata aagtctgttg cagtttatct 8340

gctttccttc ctggagagtg gctaaactag tgttctgttt tacaatgtag aatgcaaaag 8400

cagaaaacat tcaagaaaat tctatactgt atttgaaaaa catcaccatt tagttttaac 8460

tgctctttgt ttcttattat aaaaattaat acctaactat gaaaagttag aaagcctgga 8520

gaagtatgga ggtgagttgt ccaccattgg gccactagag agtgccctat gagcctgtcc 8580

ctggtgtcct ggactctggt ggtgtgcact gcatttgctg gcagtgagcc agggggtggg 8640

ccacatctgg gcccgggcgg ggtggatctc tgcagaagtt tatccatctc ttggctgaca 8700

gggtgggcga gatgggagca gctctgaggg tccctgttgg cagagaatgt ctttgattat 8760

caacaacatg ccttttttgtt gtgggcttgt gatccttttc tttcctaaat cagctgccgt 8820

gcataaccag ttaggctctc ctgtggcttc agattggagt tagtttccca agtgctagga 8880

tgtgggtgtt aggtgatttc tgtctttccg tttgaaagag atttcagatc attgtaacat 8940

ttctggaatc ctgtcgatct gaaggaatgg ctaggatgta gtagtttaag ggaaatgaaa 9000

agtcgaatgt attttgatgt ttctgcatca gacctgctcg gtggagtcca tttctcagct 9060

tcgggagcca cgtgcttggc tcttgagagc ctagctccat cagcccatgt cacacactca 9120

caggtctggc tttagctggt ttcgccatgg tttctaactt gagcctcagt ttccccccct 9180

gtgaagcaga gcctgtggca cccacctcag agagtacatg aaagacttgg aagcactctg 9240

tgagttgtca tgcgagagat taaaaaggcc accgctgccc ttttctcctc tctttaagga 9300

aattgaaacc aaaaattaag tccttcttgc cagctggaca ggaaaagcct ttttcttggt 9360

ttttgaaaat acaacttcca ctttcagacc aaagtgaaaa ctgctaaaga ctgaatattc 9420

tgagtcttgg gagtgggggg ctagaggggt gttgtgaatt gaaagatacc tttctatttt 9480

taaaacattt taacaatgcc ttaatgatga ataatgtctg ttctagtttt gcatttgtta 9540

gtttttttt ttttttttt ttaactgttc tgaaggtaca tcagcactgt tctacagctt 9600
taaataagaa tctcatctcc ccagaggcaa gggtactctt gatgtatttg ctcagggctg 9660
tatgtgctgc tccgtgtaac tcatttaaag ttggttaagg ttttttttatt tcttgcacat 9720
agtagaagga gtggatgaag tgttttctga actctttgca gcttctaaca tagtgttctg 9780
tgtatagtga aggaaaacaa aattaagggc cagggaacat taagtaggca actagaacag 9840
cactgtccag tagaacttcc tgtggagatg gaataattct atttttgcac taatacagta 9900
gccactggcc atatgtgact tttgagcact tgaaatgtga caaatgcaac tgaggagctg 9960

aattttaatt ttatttactt ttaattaaaa tttaaatggc catgtattta gacagctctg 10020
aactgcagta actttaggct ctatttgaaa cagtgtttga ttcagtaact gttgctgaaa 10080
taaattgaaa ctcatacaac agtaaaagct gtgttactca gcaagttatc actgtgaaag 10140
ctctagaaat tgtttgagtt tccaatgcaa atccttttca aaaagccgct gttttaatag 10200
cacatgaagc ataaaatagg ttcatagcag agcgcagcac agagcaacat ggagcaactg 10260
ttatgacctg gagtgtctcc agtccagcat gcaggtgata ggtctcagca tttttgcacg 10320
caggttaatg atggtgcaga cggtcacttc cttctctcaa cagtcttcct ggtcacgagc 10380

accattgtgg ctcgtgtgtg gggctctttt ggcttagctc tctgcacgag tttgctcctt 10440
tagttcccag agctgaccct tgaaatgagt gatattactc ctgttttgta gacagaaaac 10500
tgaagccttg acagtctgac gtgacctggc aagaggtgct gcagttggaa atgtgaattc 10560
acggctgaca tctgggcact ttactcctaa cagtgttcag tgaacaagac gtcgctaaca 10620
tgcgggggat ggaacctagc aactcattct acaaacatgg ttcaaatatg ttggtgcagg 10680
gccttttgct ttgttttcct aaagagatta gattcagatg tggtggggtg ctttgacagc 10740
caccgcagga caaagttgat agctgtgggg ttgcggagtg ttgaggattt catagggaag 10800

ccagtcctgc gcagtagtac gctcaggttc gtgctttctt gaggtgttcc agaactggcc 10860
tggagggagg ctgcagtgtg gaagcgggat ttctgtcacc tggagtattc ttagaagttg 10920
cattctatga agagtggagc atctgatgag ctgtttactc gctgtttcat ctgacggcag 10980
ttgaaagaca aggcaggact ggcagcgcag ctgcctcagt cagcactgct gcactggggg 11040
cttgacctgc agtctcgcaa tcctggacta taactcattt tgaagagaga aaaattaagc 11100
attaagtgat tcaagcgtct tgcccaaggc gctactagaa aataaaggca ctggtgccca 11160
gatgcaggtc tgcatggtat gcaagcctgg gcttcttccc acctccccca cagagagggc 11220

actggtatgt tggagtgaag agccacgcaa gacctctgtg aatgggcaga gatgggccag 11280

tgacgcaaca cagtaaagtg tattttggtt ataggcatcg tctctaaact tatgtaaaac 11340

attattaaaa aatggaagga caacgatgaa atgatggcca aaaatataga aaaggatacc 11400

ttgcatgtcc tgtgaaatgc aaaggaattc taaagtgtca ttatgagtta cctcatggaa 11460

gaaagcaaaa ggtgaatcta tctagagttt gtggttctga ctcacaagag actgatgttc 11520

atgctgaagg acgagtgtga caggtggaag gatagagcac cgagaccaca ctctaaaggg 11580

taggaatcta tgggaactat tcagggagat gaaagcatgg aatgaactga agcttgcaga 11640

ctcgttgagt aaaaagcgcg ttttaggatt ggttttagaa taaaataaca aggcctgtgg 11700

ttggggaaga tgacttgctg ttcacagagc ctcccttaat aggtggggac ctcagctttt 11760

cctctgctgc catcaggtga gtggtgtaca gtcctagcca cagtagtaat caccactggc 11820

ctgactgagc cctcaccctt tatacagtgt ctcctgccac cctcctggga gaggctgttc 11880

tcggcacagc tggcctgggg tcacacagct ggtaggtgta aagcaggcat tggagtccag 11940

gtagtctcac tccgtagcct gtctctttag ccactggaaa tgtagagcaa agcgagaatt 12000

gtccaaagag ataagctaat aaagaggaaa acaggctggg tgcaatggct cacgcctgta 12060

atcccagcac tttgggaggc caaggagggc ggatcacaag ttcaggagat cgagaccatc 12120

ctggctaaca cagtaaaacc ccatctctac taaaaataca aaaaattatc cgggcgtgat 12180

ggcacgcacc tgtagtccca gctacttggg aggctgaggc aggagaatct cttgaatcca 12240

ggaggcggag gttgcagtga gccgagatca cactactgca ctccagcctg cgtgacagag 12300

cgagactccg tctcaaaaaa agaaaaaaaa aagaaaacaa ttatgctgag ttccagagaa 12360

gtgatgtctg tcttctcagg agagatgccg atgctgtctg agggcctgcc cagtctccac 12420

atgattcaga gactccagag atggacagct agtgccctga ttttcccaag aggattctga 12480

gggtgacttc tgtcaaccaa acaggaggac ctggtgctgt catcaccagt tgtagagagg 12540

ctgcggacca cctgctgtgt gtgccatctt acactgccat ttgctgattg cttcaaagct 12600

agaggttgtt tctaagagtg cttcgtgcta actaactaaa acataatgac attgtttttg 12660

taaaactgat ccgtggtttg ttttttaaag cagaaagctc taaagtcact cagtcccacc 12720

acccagaagc acaagcaggt ggctgccact gtaggacctc tctctctagg ctcgtgtaga 12780

tggacacatg gattggtcag tagaaatact tttattaaaa gtcttatctt tacataaatt 12840

tgccaaatta ttaattttgc ttgaaaggga aaggtgtcca acttcagttg gaaatactag 12900

tttctaagag atactgctga gactaagagc ataaaacatg atgaaaacct taagtggcta 12960

agtgcagcaa cgtcagagta aaagctttga tgaagtcttg gtttgcttgg gctgtgtagg 13020

ttggaggctc agcctttgtt tctccctcct ctggtgccca gtggtggtgt ttgtgtccgt 13080

gaattttcaa cctctgtagt ttgtttgtag ttatgaccac tgttgcaccg aacccttacc 13140

gagggccagg ccctgtgcta agcacttgcc agtgtggatt tattaagtct tcatgacagc 13200

accatgtagg gggagctgcg tccctgtgtt gtacttggga cgcgatctga cctcaggcac 13260

ttcaggctcc tgaagggtct gcagtctcgt ctctgcctgg gaaaccacga tttgcagcat 13320

attccacaga cctcatgctc atcatcagga ggcttcccgg gactgctgcc tgagatttct 13380

aagttcctaa tgtggttcat gcttctggtg agtttctttg aggcgacgcc ccctgcgttg 13440

cctctggtca gctcagtcct gtggtcctgc agggcatcct acagtgtcct ctgtctgtga 13500

cttgtgccgt gccaccttga cctggcatcc actgtcctct accgcgtttg cagataggag 13560

ccactgttgg tgccttttg tcgtgtgtgt tgaatggtca gggtcccaaa tagctgattg 13620

ggagcactct ccttgaatct gccatgtgcc tgggtctcag gtgactgggc ccctccttgc 13680

ttcagaaccc acgtgcgttg cctgtcctct ctggcttgga gggttgtgtg gaatcagagg 13740

tgagacccag tccccaggga tgggcagttg cctttgattg cccagctgtc ctcagcgccc 13800

tccctcctgc gcccaactgc tgtctcagtt gcttgcttga ggatccggat atagactgag 13860

gtcggcctta gcgtggcggg gggttttctc ttgagtcttg gatactttgt taccggtccc 13920

atcttcctgt gggtgggagt gtctgtcttg cttggcccag cctcccagag accttagctc 13980

tcttagtaca tgggctctgc ctaccttgat ccccagctca ccaccctagt gcagttgctt 14040

cttcgctctt gttccactcc ttgtcgccat ccaccctgtg ctttctcgat gtgtccttac 14100

tcggtgtttc tgtggagcag ggcatcctgg gcttcctttc tgatccctgg ctcctgtgat 14160

cttccgtgct gggctccctc ttcccttccc ttttccactg tgttgccctc acacagctgg 14220

catgccatgg atgtcgctca cccaagccct tcctaatgtt gctcaccaaa acccctccca 14280

ccttgccccc gggaccttct ccccttccag gctgcatgca ggccgagggc ctggcgtctc 14340

agcaggaggc agtggggcct ttgctggcac ctgggctctg catcctgacc ttctgagggc 14400

ttggtccttt aggtccatct tgaatctcct ccaggcttcg gactctctgc tctgtagctg 14460

gcccatggag acgggtacac tcaggcctgg tcttagactc cgctgcttgg gctgtgctgg 14520

tgcctttggt gccctcttag tccatcccac ctgggggccc tgtcctgctg tccattgtgc 14580

cagagtgctg tccccttgtc tttccgtaac tggctgctcg ttacctttcc catctcagcc 14640

tcagtaccag ccacttggta tcagggaggc tctccctgac caacctaaag ttcacagccg 14700

tggttgccag tttaaatttc tgcatagcaa ctttttggtt tattttggct acttatcttc 14760

cccatcatgc cccctgtccc tcccatataa actcagtgag agtaggggcc acatctcatc 14820

atcctgccca cagctctgct gtctgtatca gccagggtat gctgtgcaga ggctcacggt 14880

aaatagctgc agaccacgaa tcccatctgc ttgctgtgct ttaatattgg cttacatctt 14940

tggatccagt gagttctttt ctctgtctcc ctctctctca ctcgctcata cttactttgt 15000

gtaattggtg atttccagcc ttttgtatag tcctttctcg aatagttgtt ttctgtcatc 15060
ttggcggggg cctcaagggg ttgactgtac ggagggcagg ggctgcagag ctgcagctgc 15120
tgcctggggt ctcacggcgc ccgtgaggtg taggcaggtg ctttgcctct gagctgtctg 15180
tagaatgggg tgacggcggt ttcatcagac tcagtgaagc atgtcataca gtgagtgtct 15240
ggtcacagca ggaagatggt gaatgtcagc taatgagtat tcatcaccaa tgaatagtaa 15300
cagttttttt tactaaggct atgtaatgta gcctcagaat tccactcagc acagcccccc 15360
ggcagcggtg cctctgagag ctggcatgat ggagagagcc tggttggcct tactggtgtg 15420

gttggggcac ttgggagaac gccttcctca caaagctcat ctggagggtt ttcggacttg 15480
taggatagct ttttcagggg ccttgccttt ggcagggcag ggacgtgtac tgctgcagtc 15540
tagggtatgg gataactttc taaaccagac ccagaacttc atggccgcag gggccttta 15600
gccatgcggg gctaggagct gacacagcgt cagcagcatg agggcctgtg gtgctgggcg 15660
gcagagccca gagggagccc ctgctggtgt gactttagtg taaaggctgg gggataccag 15720
attcttacag aagacttaag acgggcacag tgatgtctgc tctttgaccc ttgcagtatg 15780
aattagtaaa actgaaatta ttacatttcc tttattagga ttataaaagc aatgatgact 15840

tattgaagaa aatttggaaa atacagaaac tacctataat ttttccattg ttaacatttg 15900
agcatatttc ttgtcacttt taatggtgct ttaaatatgt agcaaatgta tcatttcgta 15960
ttttaaaaaa atgctaggta agcatttcct cctgtcctta aaaagctctt ttaaacaact 16020
ttaaaatatt gtatagatag atgtacacaa ttttctgaat aattggagtt atatttacat 16080
cttttcactc tttaggaaag gactggcctg tttctgtgtt gggttccttc ctgagtgtgg 16140
cttccagctc agtggctcag acttcaagat gaagacttca gtcctggttg tgtatggtct 16200
tgggccagtt accatatgtc taatgaatac ttagttttgt catctacaaa atgaaaatag 16260

taatatttgc ctcaaagact attatttggg aggatctagt gcaaatgtta gtaatgtgga 16320
tattgtgtag tgtcccagga tattaatgtt tttagcctct tggcttttat tctgtattgt 16380
tgccccaaaa gatgatgctc acttatcttt catccagtgt aaggatatct ggaaagacaa 16440
cagaaagtat agctgttttc atttcaaaag tgatcagctg cttgagctag caagcaaggc 16500
ttgcactagc ttccaggcgc agtcacgcag tttcacagca ggcgcggttc cctcggagca 16560
cccagagctg ccctgcggta gtcagcagtt gtgctgtggc tgcactgcca ggctgggtgg 16620
caggtggatc ggagccagca gatgtggctc aggaagtgcc ttcttggcct ctccttaatc 16680

tctttcagag tctgtgggcc cttgattgca ctgtgggttg tttcagactc cagtattagg 16740

agactgaacc ccttggtggt ttttttgtgt gtgtgtgctg agctgggttg aggacatgtt 16800

aagcaggtgg ggtgcctccc ctgggtttgc tccgggtggt acctgtggtg tggggtggtt 16860

ctgagtagtt ctggccccac tgctggagta tctgcccact cagtttgtga gatggcaggg 16920

cttcatcctg gtctggtgcc tcattttctt ctttagcagt gggcttagaa ccaatgcaga 16980

ttcccaagtt aagtattttt tctgtagctt aattattaca ggcttctggt acctaagccc 17040

tttcttactt tctgttctga ggggaagaga agataatgtt gtttctccgc ccccccccgg 17100

agtggcccca ggaccttgca tggcatttgc agcatttgca gcgtgcttgg gtttgcttta 17160

ctagggtgaa agtgttgcac cccccagcac ccacaaaggc acctctgctc acactccggt 17220

gaggttctga ctggccctgg gacatcacct gctccaggat cctatgtggc tcatcccagg 17280

agagatgtgg gagggaaggg gaaaaaaggc ttacatttgc tgagtggaat tcatgtagat 17340

ctgagttccg cattgattcc taagctgcag agcccttatg ccttggctgt tttgtgaatg 17400

ttagtcggtc ttaacctttt tcaccgagtt agcattggct gtctcaggag gctcacagct 17460

cctgctcctc ctccagggga gtgcgccctc ctcctctgtc ggtagctgtc aggtgcccct 17520

ttcctctgca gcagactgtc ctgggtcctt gcctggcctt ccccttacac gtgagcctgc 17580

agcttcattc acagcccctg tgtagaaaga taggcacatc gataggtccc tccctgccca 17640

gagtgggcgg aactgaggca ggcactaaaa gcagctgact ggcagcccta gaaacatgaa 17700

gggtttcatt tatagtttca gtccttttcc ttctttcgag ccttaattta aaaaaaaaaa 17760

aaaaaaaagc cttgaagtcc tgcttctgag ttttctaatt tgtgcaggta ttagttgcct 17820

tgtaacataa tcaaaaataa ataaaaatga tttataatta gcttattaac tgtatcagta 17880

aatggatact ttaaagagga tcattgatcc ctcaaaatag aagcaatgca gtcattccct 17940

cattatgctt tacttgtgat ttgcttacaa cccactcttc ctagttaaag ttaaatatta 18000

atccagaccc tatcagtgcg atgtagtagt gtctgaatca gttgttgttt tggtgtaatc 18060

gtatcaaagc atgttataaa atctacaaaa ttgcagggtt aactccaaat attttcacta 18120

aggtattgtt tttttgggca aaaatgcata gtgaacattg tggagctgaa gtgagggaac 18180

ttcgatttct gagaaaccac tagttttaag ggttttgaag gaagagttgg aggaggagag 18240

gaagagaata aattcacagt taatgagttt ccagtatttt ctgtcgcatt ttacgttgta 18300

atggaaaaga ctgggaactg aactcacatg cagtttgtca aatcactttt tccctagaat 18360

tcaggattga tgagattaac ggggtgttaa aggtaaactg aggcacataa ttaacatgga 18420

cagaactgta gacctgagtg ttgagagttg ggaaatttca gtgagttggg aagactggaa 18480

gcacctgttc ttcagagtgc aggtcctcat attcagtggg tttaaggtgc tgaaactttt 18540

tttttttttt tgagatgggg tcttgcactg ttgcccagac tagagtgcag tggtgtaatc 18600

accactcact gtagcttcga atcctgggct gtcagcctat cctcccacat cagcctcctg 18660

actagctgga ctgcaggcct gggccaaaac tcctggcttg aaacttcttg taaccagatt 18720

ggaggaggag ggcatgttca ttttcgtgac gtttcctttc ccttaaacat ccagtgaaat 18780

ctgacctttg accatcactt tgcttaaaag aagctactgg atttaaagtc taggagaatg 18840

tcctagacaa gcccatagta tgttcctgta tgttccccac ccagagacct gcgttatgaa 18900

gtgtttggtg tgcttcttcc agccccactg ttctttctaa agtgttttat tttacatacg 18960

ctgtcctggc ttctgggcta tgacctttgc ctttttgcc ctttagttcc tttgcccttt 19020

acctactgca gtgcagctgc ctgtccttgg gttgactaca aagaagtcac ctttgaacaa 19080

cttagaaatt gtgacttttg gggaaggcag ggcagagcct tggggctgag atgggggagg 19140

agccagctct gccctgggag agatacaaag cgcctgcctg ggtgaggcag tgcacgggtg 19200

ggcttgcttc acctctttgg ccccagcttc aaaaccagcc agtcctccct ggctttggct 19260

ttaattcaca tttacaagct tgaaaaccag ttaatcccat tagctcagct tctaaagctg 19320

aaaatcgtcc cctaaatggg tcacctgttg tcatcaatag ctttattagc tatggaataa 19380

tatagttttg ttctctaact gtaggatcct tcttttgctc ttaaaatagc tcagtaagtt 19440

gggtctcata aatacataca gcaagcatat accagatact aaaatacaaa aacattgctg 19500

atcttgcttt tcagtactaa aagcagaaaa tcgggaattt actaaattga gaagtcagtc 19560

attacctttc gatgggtttg gactcttgca aggcagtgat tgtaaacgag agtgatcttt 19620

tgttgttttt caatgaactt tattctctaa tttttagtaa agcacactag gaaataatgc 19680

ttcagaattc tgttttcgag tagtttcctg actaaaataa aaattcacta aaaaaaacct 19740

ctgctgtcac catttccttt tttcttaaga taactaggaa atgaatcatt aagagtttgc 19800

tccgtggcaa tggatcggga agctgaccct gctctctgtg gggctggagc cttgctaatg 19860

tcccaggatt tcacttcaca gagacaagca tcagaggctt gcttcattta tagatcctac 19920

ttcttttcta caccacagcc aactcaaaat ggtgacagaa tctaagacga ggctagaagt 19980

caccacggag cagttggaag ctctgcttcc ggttctgggg gcagtgttcc tggcgttgtg 20040

tcctttggcc ccacctcagt ttgtccgttt agctcctcag ctgagaatga gatgtgtatc 20100

atataggagt ttcctgggcc actcacagcc ccaagctgga gagtgccagc ctaatgtgtc 20160

aggagtaggg ggtgaggcca gagggctgtg tgccaactcc tccctaagaa gcctcctggg 20220

aaagccctcc caggcacttc ccaggtctca ctggccgcct gaggctgcag gggaggatgg 20280

tcaggccgcc tcttggctgg cactgcttcc cggcgtgccg ccagcctttc tcatggggag 20340

gggaatgatg gcatgcctgg ggggcagcag ggccccaggg ctgcctaggg ctctcactgt 20400

gtcctcctgg ttctgagatg ccacctttgt gatccactgt agagggattt attctattat 20460

gatcaatgca tagaaatttc ttcgatttgg agactgaaca ctagtgagca gaactgaaat 20520
tgagctttaa aagatattga tgacgggtct gtggatagga gactttagtg tggtttttat 20580
gcagacgtcc tgccagctgt aaattccctg gaggtttggt atgtgagaac ataagactaa 20640
acttatttct attttgttga ggagaaatga ttaaaacttt tcattgatgt acttctgtgg 20700
cagacttttt ggagaattga accagcgggc atattcagta tttgaagtca tagatgagta 20760
aaggaggtat gttgtagttt gcgctggcgg cgtggcctgt ggtcggcagg gcttatctgt 20820
gaaggtatgt gcacagcttc ctaaggcagt gaaaagtcct ggcagtgtta gtattgaatg 20880

agataatcca aaaaatgtaa aaatgtttac atttttaaag ggatagttgg cgatttaaat 20940
ggtttctgct aacaaatcaa attattcatt gcagaggtaa aatattttca gaatgttaat 21000
tttagatgtc gtagagagtg tacatcagca atgacaaggt cagcaaaata tcttagcaaa 21060
acttgattga ttgattccat gcacaggcaa gcgctgttct gggcaccgga gacggagcag 21120
tgcgctgttg cgtccatcca cagatggcct ccagagtcat gcggttgcag ggaggccgaa 21180
gggccaggga ggccgctggg tgggcacggc tgggcggtgc cctcacgtgg gttttgttgg 21240
gctactctta ctgtgcactt tttctcagtt tggtcagtgt tccgccttgc tgcctggccc 21300

ccaaccctcg ccctctgagg gcctcacaaa gagccaagca gaaggcaggc tgggggcttt 21360
tcaggccagc ccagaggatg taatgatgat ggttggcact gtcccacggc cgccaccagt 21420
ctcacactgc ctcgtgggca gtcctggagt cgtgcggcac cttgctggtc cctgctctcc 21480
ttgaagaagg gccagtgggg cacttcgcca gagccttctt gtctgactcc gtcatccaag 21540
aggcatggat ggccgggccc ccggcagttt ccattctatt ctgagaaggc aaaacaaaat 21600
tattcctgtc tcttattatc taatatttgt tacagcagtt gctcactttt aggtgcattt 21660
tattacagat ttcagacagg tgtggttatt agtgcagctt actgtttgga cacaatgcca 21720

aggtcaggag gacagtgttc ccctgagcac cacttctgct aggagcatgg gcaggccatg 21780
cctcgccatt aatctctcct gatttagggg aggaatacca ggccaccccc tcttctccct 21840
gtgcaaggga acagacattt gacaaaaacg gatgccatgt tacgctgatt ttgtgtgtct 21900
aaggcagact gcagcaggtg ttatctccgt gctcttcctt tcctggagtg ttgagcatct 21960
cttgatagta ggggatgccc ctgagggtgg tgaatgtggc tgcacaggtc ctgaaagcta 22020
tttgatgttg ccgttacttc aggtagaact taaagttgac agtacattct actctgcagg 22080
tggaaatgtg gagtgccatt ttgacaaatt ggaatgccct gtttacaata tgctttaatg 22140

agttaaatct gggggatgtg gatagaattt tagtatccta gctttggcat tcttccatga 22200

ctttgggcca attatttaat aattccaagc ctgcatcttt gttagaatct ctaaatttct 22260

ctactcctgt tattatcctc agaacaggac tgtgaggtgc agtaggccac atggtgtagt 22320

ggtttaggtg gacagacttg ccagtgctgt tctcatggat agcctaggac tgtccctagc 22380

tctctgcagt gacagtgata gtgactggtg aaggtgaagg gatccaccca gacgttcttc 22440

ctgatggaga gaggctggcc tgtggctctt ccctggggtg gatgttaacc tgctaacgtg 22500

acatatctag tcctgcttac attactaagt ggtaggaaat tttaggtaac acctcagact 22560

ttaaagtggc ctactgagct ggtagaaaag tgtgtagttg gtgctcagta attgttgaaa 22620

agatagaagc tttacttcaa agctcttgta gtttgatcag tttggaaaaa atattttaat 22680

gttgggctct gttaacagct ggactggtgg ctgtctgaat tgggaccatg cttggggtga 22740

ggtttttttct tacttttttt ttttttttg gtgagacaga gtcttgctct gtcgcccagg 22800

ctggagtaca gtggtgcaat ctcggcccac tgcagcctct gcctcctggg ttcaagcgat 22860

tctcctgcct cagttttctg agtagctggg actacaagca tgtgccacca cgcctggcta 22920

atttttttct atttttagca gagatggggt ttcaccattt tagtcaggat ggtcttgatc 22980

tcctgaactt gtgatccatc cacctcagcc tcccaaagtg ctgggattac aggcgtgagc 23040

caccgcatct ggccacatat ttttttaaat taaatgtgat acataaaatt aggctgcagg 23100

catggcctga tttgcaggtg cttcatgagc aagcgtgcac agcatttatt tgctgctcct 23160

ggagtctctc gtgtgtgctt gtagcctagc cttaagccct ctgtggacgg cttggaatgc 23220

gtactccaaa tgactctttt ggcggggtgg gaagtggcaa tactttaggt gactgacagt 23280

tgaaattaac cttacacaag agccaaactg taggctgatg cagggccact cacctttgta 23340

ctcacccctg gcaggtcctg taagaggtgc tacttgcttc cactttgcca gctgttcgtt 23400

ggccctgttt tgtcttctgc tgtttgcctt atttatgaaa cagaatggaa acaggcgagt 23460

ttgatttgtt ataattccta ggagtcatag aatggaagca ggtgagtttg atttgttata 23520

attcctagga ttggataatt tgccttcccc tctctccatc tttaattaat cccttaaagg 23580

aaaagaggac gacagcactt ttcctgcagt catctgtgta ggcctcagcc ttaactcatg 23640

acataggctg gtgccactgg ccacagggct gacctcagct cttggagccc atggggtgac 23700

aggagatcag caccttttgag gtggcggcgt gaggcgtctt ccaggccttg ctcatggtgc 23760

ttgaaaacac tgctttagag ctttgttaag agagagaggc cctacttact cctgtcccac 23820

aggcatttgg gtgttgacct ccttgttggc ctcttaagga gagaatactt gagtattgaa 23880

ttcgatcagc ttttctgcct ccagggaccc tgtttctctc tgctgagact gtggcggatg 23940

aaaccaggat ttagtggatg gtcaccaggt agcttgggca gacctgggcc gcggggcccc 24000

tgaggactca tacgtctttt tcctgttcac atgttccttc cccacacctt ggcccattct 24060

cagtccctcc catgctcctt agcgtgaggc actcagggag gtgcccatgg ggccttgggg 24120

cctgtgctgg agctggttcc cagcctcaga agtgtgccta actgtgccac attcattgga 24180

aagctgcttt cacacttcct ggatggaatt ctctcatttt ttcaatataa agtcactgag 24240

atgatttttt tggagaagtc tttaaaggcc agttatacat ttattgatac ttggtattga 24300

caaagttcag ttgtttagtg ttgctaagtc atactgtgta agtttgttga gcacagagtt 24360

ttcattttat actttcagag gagaaatgaa actgaatttc gtggccagaa atatgtttga 24420

gcgtcatcct gatgtaagaa cagaacagaa aatgtggtga catttcattg taactctagt 24480

atgttttctt ttttgtccat tagactacat gaggaaataa ttgactttta taacttcatg 24540

tcccccttgtc ctgaagaagc agctatgaga agagaggtgg tgaaacggat cgaaactgtg 24600

gtgaaagacc tttggccgac ggctgatgtg agtatgttct ttggagttct gtgtcgcacg 24660

tcacgtgcga gtaaatttaa ataccctgtg atgatgatgt gtcggctaga tccacacaga 24720

ccttttctcg ttggcccgag gcagcagttc tccaagtgtg ctttgagaag gcctccgttg 24780

cctggaatgc atggcccccg gcgcacctgc acctgctgtc ttagacacct gcggtggccg 24840

cacatcttcg tgatgctggc gcgcactcaa gtgcgaagac catcggctga gggatttgtt 24900

gggtttttttt ttttttttttt tggaaggggg agaatggtgt gattgtttct cttaagttca 24960

ccttaaaatt tagaaatttc accctgtcac ccacccctgc ttccccacca ccacacatag 25020

tagcatataa tgtgctcatt tttgtaaaac ttggaagtgt tccctcatca cacaccactc 25080

ttgcagtgaa ggaacaagtg ttttttgaca tgtggagtgg ggccttctgg aatgcttggt 25140

gcaggtggcg tgaagcctgc ccctggccgg ctctattcag cagccttccc tactgctgac 25200

tgggctcagt ggaccagcag ggctggccgt gccccagctg tgaggggcat gtgtgctctt 25260

ggtgggcaag ggcaacccag ttttctgcgc ctcttttaaa atgatacaga tttttggctt 25320

taaacttcag agtcctagga caaagccctg ccccagtgcc ttagctgtgg gtttaagaag 25380

aggttgaagg gtttgaagct agctctgaaa agtcctcagc tttgaagggt tatagggtga 25440

ggacaaaact tgtttcacct cttaattttg agtttttaaa cattcctttt ttgggcatgt 25500

ctttaactta aagggaattt tctggttgat tgttatacgg tcccctccat cagtttccaa 25560

ggtagtttta ttttttaccc aagggtatag tgagggcttt cttttagtaa gaaataatgg 25620

tagtgtgact gcttggtttg tggtatacat tttaaggcaa ccactctttc tttcaggtac 25680

agatatttgg cagctttagt acaggtcttt atcttccaac taggtgagta ccagactgca 25740

tggcatgggc tagtgggggg ctgggatggt gtctatgcaa tattaagggc tacaaataga 25800

ttctttgtaa ttgagtctaa ggcgagaaat gccagctaaa ggaaaagact gtggttacag 25860

agggaaattg gcagaaagat ttaatttagt gttatgatga attcattgct ttgcattttt 25920

cctctcacac ttaatttgtt ggggtgcaaa aatgcttcat gctggaaata tgaagaagac 25980
aggtgggagg actgtgggaa gtaaacgcaa tagaagacat tctgctgata ttttaggaca 26040
tgtgtttgaa aaattgatct tatgttttga tgaagattca agcaaaattc tctttaaata 26100
gtattttcta agtattttta cctgatagga aaatgtcaaa caagtttgca ttctaaaata 26160
caaactagta ttttctcatt aaggattctt gatagccaaa taaatttcct gtgcactgtc 26220
tcattaaaag cttaccttct attaacccac tgctagttag catttggagg ccgaagaggc 26280
tataatctca ggatttgggg gttgacatta gcagggccag tgggtaattg aacaggtttg 26340

ggtatccagg aatctctggg tccgcaggag tgatccagcg taggcagtgc cggagtaggt 26400
gctgggagag cggggcctca gcctggtttg ggggcaggca ttttcatttg aatcccctca 26460
catacctagt gctgttggga gaatgattta accttcttgc tttccatctt atgctacaaa 26520
tatggaagtc ttcccttaag ttcagcgagg acttgctgta gttcatgaac tgcacttcac 26580
ctccttaggg gccataggct agtgggattg tgtcttggcc tttgtgggag acacaggcac 26640
atgtgccttg gtgcttatcc tccccacacg agtgtgtagg ctgtggcgag gggagcagtg 26700
gctgacgtgc gttttcttct gtcagcgaca tagacctggt ggtcttcggg aaatgggagc 26760

gtcctccttt acagctgctg gagcaagccc tgcggaagca caacgtggct gagccgtgtt 26820
ccatcaaagt ccttgacaag gctacggtga gtgcctggct ttggcccctc tgaccgggca 26880
ggagccttgt cacatcccag gtggtcacag gatacgcctg cgtcacgagc ttgtggtatt 26940
ttacacagtt attggctaca gttttgaaga ttaatctgct tctggtatag acatgtgttt 27000
tatgtttttg tttcatagtc gtgatcacca actgagaaca tgtttagtga cagtctgaac 27060
ttttgggact tgtgagccca ttaaactgtt cttggaatga aaatatatga ttgtgtctac 27120
ttgtgttagg atgaatagga aaggagagtc atctgaaacc ggacactgac attcaggtgc 27180

tgcccattat ggagagtgtg gctcaatgat taaaccatgg tttttatgat taccatttgc 27240
tatgttatgt taaagaggaa caacttagct gttcctttcg tggttccaaa aaatatacat 27300
atatgaaaag ccttttatct ttgggggaag tttgaagatg agactgtttc tggtgtgtac 27360
ttgctaaggt ttatgtcagt tcaagattat aagcccccca gggactatga ggtacttgcc 27420
tgttgtatga cagttcttag ctcacctgtg cgaccggcta gcatttcatt tttaaatttg 27480
tgtgtcaact tgtgtgtgat tcacatcctt atagtgttta gcagaatgta agttaaggca 27540
ggagcttcct cctgcctgtg tggtgatagg ggaggggggca ttcacatgtt tctcattgtc 27600

aggtgctttt gattgaggct gggggcaagt tttaaaacat gatatatgca ctgaaaagtg 27660

cacatgtacc aggtgcacct cttggtgaga gttaacgaag tgcacatgct catgtcactg 27720

tcatgtggac cagagcgagc aggcagcacc agaggttccc tccaggccca ggttccagaa 27780

ggggctgttg gctcttctca ttagcacgag acaagccctg gccggccact ttctcaaatg 27840

cttacgggcc ttattgcact tagctctccc agccactctc atcagcagat gctgttgctg 27900

ttcacatttt acaggtgagg aaactgagat gcggagaggt gaggtcatta gcccaaggtg 27960

ggtcagcggc atagtccagg ccgctgttgt ctgctgctcc tctgtgtgtg ccaaggggca 28020

gcggggaggt gggtgggaat cctgaccagg cgaccacctt tggagtagag gaactaaggc 28080

gcggctgtcc tgaggccaca cagtaggttg agcagttaca gtaactgctt agtcccagtg 28140

acctcgttac tgtcgcatat tggctactaa gtatcttttc ctctgttacc tgagggccag 28200

tgtagactgt agggagagcc tggagcctgc cactgctcat ttctggggag cactgtgcag 28260

ccggccagtc atgggcacaa gagacccagg gcgagggctg agtttaaggt gaaatcttgt 28320

ctatttggaa caacaaccca aaactgtgtt acagtgttaa ctcctcacct ccaggatttg 28380

gggttcctgc cgtgagtgag tgtgtgcaag agtagggcag gagagtgcca ggagtgattg 28440

tgggaaggag tctatgagat ggaaaggaag ctgcttccta aactgtgggt gtcagggagg 28500

catagccatt gagtgttggc ttcttccaaa gcagtttctg atgagttctt tgggaaagta 28560

tttctttctc tgccttctta agaacatact ggcctcaggg cttaccctgc ctggtggtcg 28620

cagtggtgtc caggtgactc tggccccact ggcatgtcct cacacgctga gtccttggtt 28680

ggttgccctc aagtgtagac attaaagccc agaataggtg tgtactgaat gcactgtccc 28740

tacgttgcct atcactggca tttgaacttt tcgttagaca ctgattgttt tggttaaagg 28800

aattcctttt tttaatcctt caaggctgaa ggaaacaaaa cattgccttt tcttctggaa 28860

gaattcagtt ttactggtgg ggtggagggt ggggcatgag tgtggtctgg acagttgctc 28920

aggcagattt tgaatgccat tcggtgacag ttcttgttgg tgagaatatt tctaaaatag 28980

ccttttattt gctgaatttt ttaggggaaa aatttttttа gtaaagttgt cttaaagagt 29040

gaaaacccaa agtagagaaa caatatcagt ataacataca atttaaaaaa tggcttcgaa 29100

gttacattaa atgatttcaa aaattctgcc aaataaaagt ctggggccaa gcacctctct 29160

ccatcccagc acatagggtg ggcgtggcag agactaactc ctgttccctg ttggctccct 29220

cccctcacgt ctctttgatg cttggtcacc tctggtgctg atccagggct acaggggctg 29280

ggcagaatgt gggtcctgct gtgaggggct ggggcctggg agtcgtcctg ggttcaggga 29340

ctactgatgc tgacagtgtt ctctgacccc ctttcattac taagaaaaaa caccaaacct 29400

ctgtacagct ttggcagcat tttgatgcct ggctgtggag agtcctgcat gttaaagcag 29460

ttttaaaat gaaatcttta caggtaccaa taataaagct cacagatcag gagactgaag 29520

tgaaagttga catcagcttt aacatggaga cgggcgtccg ggcagcggag ttcatcaaga 29580

attacatgaa ggtactgtgc ttggtgaccc agcgcggcga gagtgcagga ctggagtgct 29640

tgtgcttggt ggcatcctac gatgtttaca gctgtcagct gcacacacaa gtctttcgta 29700

acacagacta cacttacatt atttctccta caatattatt tctagagata ctttgaaatt 29760

acatagctgt ttttaaaatt tgcttttcct gagtaaccat tttataaagt tgacaattat 29820

tttagagagc tttgttaaaa tgttctttct agttattaca gactttgctt ctagctcagt 29880

gtgcctcatt cgcaggtttt acccaggtgg aagttgataa atcatgaggt gccttaaata 29940

tactcacttt gggaggtctc agtgcctgag gatgggcaga gagacttggt tgagctgaca 30000

tgtttgggac tctgaccatg tgcctggtct taaacgggtg gtcatgacct cctgttacag 30060

tagaggccgt gcagtcctta gcaggggcag acgcacctcc gggtggtcgt gacctcctgt 30120

tgcagtagag gctgttgcaa tccttagcag gggcaaatcc acccctgcaa tctggtccca 30180

tcttgttcca ttttcaaggg ccttgctctt caggttcccc cttccccctt gtcatctggt 30240

ctgagggagc atgtccaccc caagcgcaac acgaacagca gcagccaggc tttccctccc 30300

tcctgccatc tcctgccgct ctgccttcct tgccagcctc actctgctct cctgctccgg 30360

aggcccccac tgtcctcatg gcctgtgtag caagcacata aacactccag tgaacgcgct 30420

ggtctcttcc tgagttcctt tgtgcctgtg gactcgtcat ggtaggggtg caccctgct 30480

gagtcgtaac ccagggagag ctccacagtc tcgattttca caagcccctc aggaaattaa 30540

ttcttagcgt cccccaacca aagtttgaga cttaatgact gagagccttc agatgggcaa 30600

gaggatcgag gaaactttcc tttctgtctt gtgtgatttg ctatgtgaaa tctctttgaa 30660

agtatggtaa ttactcagta aatctttttc ttttggaatt tacagaaata ttcattgctg 30720

ccttacttga ttttagtatt gaaacagttc cttctgcaga gggacctgaa tgaagttttt 30780

acaggtggaa ttagctcata cagcctaatt ttaatggcca ttagctttct acaggtatgt 30840

atgctttctt gagactgttt ctgttgagac atgtgtaaga gtagactctt ccaaccagtt 30900

gcctagtggg ttccagcagc ctttgctctc cttttactgt attgtttcaa tttggtagag 30960

gctgatttct gattcttaca atcaaaccct cttgattaat gcacctttct ggatgctcat 31020

tttgtactgg gtgtaactgt tggtgcaggg gtgcccgtct ggttctgtga gtccagtgca 31080

catcagtcca agctcaggga attctctgta ttcagaaatg tccatttcat ggtaaacaat 31140

aaacatttct tggtgcttgt ctgtgattta tattgaaaaa aatttgtctc agaataaagt 31200

tgagtaccac atatgagaaa aggatttaca agagagcttt ctcagactga tgaaacatca 31260

ttattttgtc ttaaattata tgtggtcctt attttgctga gtaacatgga aaatctatca 31320

atagaaaacc tacgtgtttt aaaaagtatt gttaaatgct gtgatgtatt gataaactgt 31380

aattatactt tttaaacata taaaatcatc tctaattgga acagtaatta ttccgtttat 31440
attttcttga gtgaagaatt ctgtccttta caaaatcttg cctatataat ttagccgcac 31500
ggctgtattt ctccagtgtt taccattaat ttggtctttg tgattgtgct gagattaccg 31560
aatctgtcca tgatttggta atgttctcac tgtcatgaat gctatgatag tagaatcact 31620
gggtaactac ctgtgatgat cgcagcttcc ttggtctgtc tctgccaaga tgctttaaaa 31680
gtagtgaaaa tggaattcca tgtctgtttt cttacagttc tagtcacact gtcctgtctt 31740
cactttcccc tctgagatgt ggcccttata tatagccttt cttccatagt ttttggacat 31800

tattttgaat taaacatggg cctctgttct ttactgatat actcctgact tgcactattt 31860
tcatggcctt gtagtaacaa cagctactta atactttgat catgcatgtg ccatgtgcca 31920
ggcctgggtc cagggcctcc tccacccccc cagggggtcc tttcagtgat cctgtgaccc 31980
cacaggaggc caccacagca tgagtgggat tcctgtgttc actgccacat ccctgtgcct 32040
tgtccagtgc ccagagcttg tcctgcctca gcggtgtgac tgtggcagca tctgagtttc 32100
ttgactaagt gaggggagga ggcccaccct ggcaccggcc aggctcttgg atatgtgatt 32160
ttggctaaaa gacaaggaat aaggaaggga ataaaggtca ggccagaatc ggaatcctcc 32220

tcttgtgtgg tggaaatatg cagagaactc cggaattctt ctgaacccta aaaacatttg 32280
tatgctttct agctgcagct cctcctggca ctctgtgtta taaatagttt caagcaccgt 32340
gcttctctga gggctttctc tcatgtgccc tcgtccatcc ctttcgagtt ggcactgtcc 32400
gatagaattc tgtgatggtg atggccactt ctgcatggtc cggcaagggg cagggcgcca 32460
catgtggcta ctgagtattg cagtgtggct ggtgagagca acaagctgga tttttaatta 32520
atttgtttta attcatttaa atagacatgt gggcaatgca ggtctggaca gctgagaatt 32580
atgaccctca ggaggtgtgg tggacagtgg tttacttccg aacaagccca gtgcctgctt 32640

ttgaagacga tatggcactg aactgagagt ggtgctcatc tgtgtgacaa gcaggatgga 32700
agcttgctat aaatattgtg atataatgct aatgaccttt acacagctaa aatcaatcct 32760
ttcacttttc cggttttatg tgatactgcc atactagtca gtctaacact gacccctgtt 32820
ggttgtgctt cagcataacg aaattaggat gacgagaatc tgaaattaca tctaccatcc 32880
aggtgactaa gttatgcaga atatagtcca acttatttgc ccatatttgg ttaatcagat 32940
atctgtgttt gcaggaagtt tgctgtatgg attaccaatt tcaaaaatca aactacacta 33000
aaattcagat gagtccgttg tgttcctttt gaacactcct cgttgaagag gctgctgttc 33060

aggcttcctc gtggtgctgg tgagtgagcg agtgccactc actggtattg ccttgaagag 33120

gctgctggac agcagacttc gtcgcgtgct attttcttta gaacatgcca tgaatccata 33180

caaattgtgg gtgcattgct tttacagttg catccaagaa ttgatgcccg gagagctgat 33240

gaaaaccttg gaatgcttct tgtagaattt tttgaactct atgggagaaa ttttaattac 33300

ttgaaaaccg gtattagaat caaagaagga ggtgcctata tcgccaaaga ggagatcatg 33360

aaagccatga ccagcgggta cagaccgtcg atgctgtgca ttgaggaccc cctgctgcca 33420

ggtaagggcg ccctgatctc cactgctgag agctgggcca gcctcgggga cgtgctggtg 33480

acagggcctg tgttggggct ctgagagccc cgggcagttc atttgctctt gatgcaggtt 33540

tctcttatac taaccagtta ataatcacac tttgagaaat ccttatttaa tgcttctaat 33600

taacttttgt ctttctaact gtttacattc tataataaag aagaattaag gaaaatcttt 33660

tctttttctg attattgaag tataacatat ccaccctaaa ccatttgttt ctctgaagta 33720

tgtaatatag aaaaaccatg gatgccataa tccccttta tttggacatg tatttctcca 33780

ctttttccct atatggatat taatgtttat tattgttatc ttgttgaaca catcccacaa 33840

cgcaaacacg tttgtcactt ggcttttgac ttaacgctta cccttgaccc tttcctatgt 33900

gtgtaggttg tgttttgtcg tgaggattgc cgcattgaag agtctaaggc tgggctagag 33960

gtttcccggt tttattccca ttggcgtatt caggggtatt tatgtcctca ttcctttggt 34020

gacagtcttt taaaatcttt gccaatctga taaaaccatg tgttaacgct tttaaattta 34080

tatttcttta atgattagtg gggttaaaca cattgctatt tatgaattcc acaaattttg 34140

attgagcgtc tgttaggtga gataccattc ttactgttgg tgataaaatc gttggcggac 34200

gggtgacaga acaggtggtg gagagcccag ctccaggcgc gtgtccctgg gccttctcct 34260

ctgtgtggct ctgtgtgctg tccgcccggt tgctggctgc cctcctctgc tgtgtgcaag 34320

gcctgtgtgt gtcggggaag cctttcttgt cacacatgtc atacttttc caatttgttt 34380

tttgcatttg tatttttta ttcagctcct atacatttaa aaaaacacct cagatttaat 34440

ggttgttttt gttttatggc ttctgggatg tgagctttat ttatttccta aagatcgtct 34500

caaggaaaac acattggctg atgtgttttg ttgttgttta tagatggcat gatttgtgca 34560

ggctcttgag tggttttctt ggtagcacgg tatggcagtg tatcatccat ttttgtccgt 34620

tggatgagtc acattggaga cattggcatt gtcttcaagt gtctgctgaa atgtactcaa 34680

aaaacaaaga cccacataat cgttgagtta taatataaat ctagaaaaga taaaactcca 34740

gtacttagaa catatatcct ttaaaagaaa tccacactta acctgattgt gaagaatgag 34800

ttgtttgtag attaaaatta gaaacagtgc ttttcttatg aaaattaagc ttctcctgac 34860

tggcttcctt ggtgactgct gtgacagatt cctttgattt gctgtcccag ttttccacac 34920

gtgagaattc acattccatt ctaaaggatt tacttcctgt aggttccatt agcgttgact 34980

gagttgtgat gcacttgggg tgagctgccc ttctacctgc cctgttgggg cactgtgagg 35040

cctcctgatt gtcagatcag cgatcacagt gggtcggtgc tgctggtctg cacaatggta 35100

gtctttggct tcctcatgtt tctgccacct ggagaggtgg ctttttgtgg gctgtcactc 35160

cgtctgtgaa tggcagccgc ctccgtgagg tgggccatga gcacaggggc actgatgatg 35220

cagaccagtc ctctcggcac tcacagactg tgccctgtgc atggtgattg acagggcctt 35280

tgccagtgcc aagtgccacc cgtgcccatt gtgttcgcct gtctgggctt tgctggtagg 35340

gtctggaaga gtttcagtgg tgagggcctg cttcagagtc acttgtatga gaagatccaa 35400

aacatgtgga cgatggtgtg catgtgggga gggtctgaca tagccttttt gctgcaggga 35460

atgacgttgg ccggagctcc tatggcgcca tgcaggtgaa gcaggtcttc gattatgcct 35520

acatagtgct cagccatgct gtgtcaccgc tggccaggtc ctatccaaac agagacgccg 35580

aaaggtaatg ggttgtgtgt ctgcgtctgg gctcagcgtg cctgtgggat ggtacttatc 35640

cctttcctgt gtcatttacc tccatgaaat ttatgaaggg atgttctgcc gtatttcagt 35700

agaatctaga tatgttggtg aaggaaggcc ttctaggaat atgggatggc tgtgtgggat 35760

tcatccatgg ttgagagttg aaaatttctt tcttggagat ttgacatttt cttcagggtc 35820

ttttgttttg gggaggtgat ttctggcttt taaaattcag tccctaccat cttctcttat 35880

gtacactcgt cccttgttct acattttggg gcatttttac agtcccaaaa tgtagtcaga 35940

agtatttact tctcacccag atcattctgt ggtagtggaa agggtggtat ttgaaggggt 36000

gggagatgag ataggaatgg gaaggaagag taacgtggtc gtcaagagtg gaattcgaaa 36060

cagtttgata gatctgttct gtggtggatg atggaataaa caggtttcga ggcctggctc 36120

agcagccgct gcaggtgctg gtggtgctgg agctctgtgt gttcctgagc cgctgtctgc 36180

tcggtgtttt caggcggagc tctgggcccc atgtagggca ctcgtctcgg taccgtctcc 36240

attctcgtcc gtgcagtggg aagtgaaatg tcagcactgt atgatcatcg tgggtgggaa 36300

ggccccgctc ccctacttgg agctgcattt cacagtggtc ttctgtaggt agatgtactg 36360

cgatcccagg gtatgcttga gctgaatcat taaaagtcag agatatttgt caacgtattt 36420

tagctccttt cctactgtcc ttcacctagc gagatgatct gttaggggta taaggtagct 36480

gttcgagagg ggttctcagc tccctgacac ctgttgtact ctgttgatct ccaacaatgt 36540

ccctttgcag tactttagga agaatcatca aagtaactca ggaggtgatt gactaccgga 36600

ggtggatcaa agagaagtgg ggcagcaaag cccacccgtc gccaggcatg ggtgagagat 36660

taattcattt gtgttcatcc taaccactgg ctggcatgtt catgcagaag tgtctctatt 36720

cctttgtggt aaattggtca aattaagaaa atagctagtt tttctgatga gcattaatta 36780

agaagacaat aagatctaga gcagcactgt ccagtagaag caatataatg catgccacac 36840

atagaatttc aaagtttcta ggctgtgtca aatgtgaaaa gaaacaggtg aaataatttt 36900
gatagatttt attccactca agtcaaaata ttaacatttc aacatgtaat caacataaaa 36960
ataattaaga tattttatag ctgtttcttg tactgtctga aatccggtgt gtatttattc 37020
gtacttatag tacatcctaa ttaggatgct aaattttcgt aaaaaatact tgatctatat 37080
ttagatttta gaaagttcac agttgaagat gatttgcata cccaagttat tacaaacatg 37140
tttaatgttt tccaacaact aattgaatgt aatttttaaa attaaattag gcaaaaccta 37200
atgttgggtt tgttagtcac attagcagcg ttcccggctc agcagagccc gtgactgatg 37260

ctgccggggc ggctccacgc cgcagttctc aggagttatt aaccaaggct ttttccctcc 37320
acagacagca ggatcaagat caaagagcga atagccacat gcaatgggga gcagacgcag 37380
aaccgagagc ccgagtctcc ctatggccag cgcttgactt tgtcgctgtc cagcccccag 37440
ctcctgtctt caggctcctc ggcctcttct gtgtcttcac tttctgggag tgacgttgta 37500
agtgccctcc cctcctccgt gtgtctgttg gacagtttgt gtctctggta aatgtccata 37560
gccgcgagct taaaatctcc cccttggttt tgctcaggtt ttgtttcctt gtatgtgtgt 37620
ggaggtgggt ggggggcagc cccgtgatgt gggcaccagg cttcctttcc cctgccgtga 37680

accttcagaa cctgtctgtg cgactcatgc ggctgtcgag ggcagtaatc ctctaaatgg 37740
ttgaactaca gtggacttcc ttgagtagtt tttaaaaatt tatttgaaga ttaaaaaaaa 37800
aattaaatcc aagtatctct tctgtatttc ctttaacatt ctttttcagt tgtgatgaaa 37860
ttacttgaag gaagcctggg taggtttggg ctgcctgttc agaagttaga cttaatttga 37920
ataacctttc atagccagcc tggatgcagg cgtttctttt catagcttta aggaagtagt 37980
agtgcacctt tgtggtacag ctgtcctttt tgtttttttgt accgggttca aggattcaga 38040
cacaccgccc tgcacaacgc ccagtgttta ccagttcagt ctgcaagcgc cagctcctct 38100

catggccggc ttacccaccg ccttgccaat gcccagtggc aaacctcagc ccaccacttc 38160
cagaacactg atcatgacaa ccaacaatca ggtacgtggc cctctggcac ccttcccgct 38220
ggtggcccct gggaacagca tccgagctgt gatatgcact agaggagatt gatggtcctt 38280
tgaattagaa gagtaacttt ttgagtattt ggccattggt gtgttgttct aggaaatcct 38340
ctcttttttg tggtgttgag gtcccccatg tatagtttca gcagcgagga cactgtggtt 38400
cttgagtgct gccgtggctt ttcacggggg ccaggttgac tgccttcctg caagtttcct 38460
cactgcccca gcatgagact gctgtcgagg gtcatcttga gagagcgact cagtcacgac 38520

ccacttagct gggcgccaag ccgtgccaga cacttgtccc tacttcctct cagaatctca 38580

atgaaagttt taatgtgaac ttattagact tttttcatgt ttgaaattag gcataatttc 38640

taaggctttt tctgttggaa tatactgttt ttaaaattta gataaaatta gaaatctaaa 38700

ggataatttt ataaatacta aattttgtat ctacttgcga ttatacatca cttgaatatg 38760

tgtgggtata aaacccaaca tgttaattga cttaaaacca ttttctgaaa tgtggggtat 38820

aatttgagca taaagctatg taggtacatg caaaagtgtt ttgactcatt tcttggagtt 38880

ttgcactctg ctctggggaa gacattctca caggatccac cgtgattctg gcggagcttc 38940

tgggatgctg gctctgtaat gacccacaga gctgatgagc agagccatgg cccagccgga 39000

caccgtaacg tgtctaattg cagcataagt gtaaaattca ggggcaatta tttacactct 39060

taaaatgaat tataccacag ataaacttgg tcgccttttt atggtcatca cagtggccct 39120

gacgtcctgg ccatgtgtca caaaggtgtt tgttttaacc acccacaagc cttggggccc 39180

ttgagagccc agtgcggctg ctgagctaca gagccacact ctgcggctgc ttgtgtggtt 39240

cgagtgtgaa gtccagggac gctgagggtt tataggtttt tatctaagaa gactcttggc 39300

cacagtcaat ctccagaggt tgttggggta aatgcacggg atgccaagat gcaaccaggt 39360

cagtattgca agtctgagaa aaggggttct cgttagcgca cttctgctgc tgacagtaac 39420

gggtgatgct gacatagaag cagcctggga cctggacagc aggcaaggaa ggaactgcca 39480

gccgtcccac ggcctctcag gccaccagtt gggccagcct tgggctgtga cccctgagtt 39540

cagcgtgtga gtagggggtt caccacgggg gtgacggttg ttcttctgat gactctaatg 39600

tcttgatcgt ttgatcttca atgagtttca aactttatga cttggattac tgggcatact 39660

ttatatgcca gttgctgttt tagaatacga agtatttcca attcaaagca caatattgtt 39720

aggtaatagt aaaacagact gctctatgga gcccacatgc aactgtgcca tttatcagct 39780

gccctttggt ggtgctgagc ttagaagccg gatggttttc ctctgattgc tttggtaccc 39840

atggccgtct ctcattttgt tcctagacca ggtttactat acctccaccg accctagggg 39900

ttgctcctgt tccttgcaga caagctggtg tagaaggaac tgcgtctttg aaagccgtcc 39960

accacatgtc ttccccggcc attccctcag cgtcccccaa cccgctctcg agccctcatc 40020

tgtatcataa ggtatagctc tgtcctggtg cattcaccta cctgttcaag ctgccatgtg 40080

agaggcggtg ctaaatgttt tctcctccag agagaattcc agagagatca tttgaaaacg 40140

gaatttgctt tgttgtcatt cagcctgttt gcttgtcttt ccaaacaaaa cttaaaaaag 40200

ttaaattatt ttaagatgta atatatagtt taattggttg ccacaaacat ctcttaattc 40260

ctctgttgaa ctgattagca taaaactgaa gtttgaaata aggctcaaaa tgaagacttt 40320

tcccatttac ataattcatt tatatgctaa ataccttggt tttcaagaag caaatgataa 40380

aaccaagagc agatcttgcc atgatgtccc gtgtatgctg ctgtcattcc cacgttgcct 40440

gatccccgcc tggggcagga gcaagcgtca gggctggcag agctgtgtgc tgggcctcag 40500

cagggccctg gcatgcgtgc ccttgtggct cctctcaagt ccagctgtgt gcatggagga 40560

aacaggtcac gttaagtctc tatattcttg aagtacctga atgattggga gagccatggc 40620

gaggatcttc caggtcagcc cccgtcgtgt gtgatgttcc ttgggctctg cggatgctcg 40680

gtgctttcat cggtgtccac acctctttat tccgctcctc ctttgcttgt ctaatcctat 40740

tttgccagta agtttttttat tcttgaggct ttgttggccc tgtgttgtat gatgattgtt 40800

tttaggagtt aagtaataga acatttcctc ttggatttat ccatccccga tagacacatt 40860

cagggtgaaa gaacaacttc gcacaccggc ctcttctttg cattttggct ttgctttccc 40920

agtctcctcc tgctgttttt cttgctctga gactttcctg aagccggcgt gtgttccctc 40980

tcagtctgct tggccgcgac tttgcagtgc agggaatgtg ctttgggtgt agcccaagca 41040

caggctgctg catgctggga tcgacaggct gctgagggcg agagcgccag gtcctggcac 41100

gtgtgacttg cttggttctt tctagaaggt cacagctggg ggaagaacat gacagggacc 41160

ttcttacttc tgtttttttg gagacagaat ctcactccat cacccaggct ggagtgcagt 41220

ggtgtgatct cagctcactg caacctccgc ctcccgggtt caagcaattc ttgtgcctca 41280

gcttcttgag tagctggaat tacaggtgtg tgccaccaca cccagccaat ttttgtattt 41340

ttagtagaga cggggtttca ccatgttggt caggctggtc tcaagctcct gacctcaagt 41400

gacatgcctg cctcggcctc ccaaagtggt ggaattacag gtgcaagcca ttggcacctg 41460

gctagggacc ttcttatttc tatggataag tggaacaagt tagaagtgag gttctgctga 41520

atttgtgtgg tttgatcctg gtacatggtt cttgccttta gtcattcacg gaatgggaag 41580

aatgcttttc tctcagatgg aggagttggg aagtcccaga gggcaggtgt ccatccctgc 41640

tctctatgta acatcacgtc ggtgcttagt gtggtcactg cccgaggacg tgggcattgt 41700

gcctgctgtc tggctccaac actgctgtct ctctctttct ccagcagcac aacggcatga 41760

aactgtccat gaagggctct cacggccaca cccaaggcgg cggctacagc tctgtgggta 41820

gcggaggtgt gcggcccccct gtgggcaaca ggggacacca ccagtataac cgcaccggct 41880

ggaggaggaa aaaacacaca cacacacggg acagtctgcc cgtgagcctc agcagataat 41940

ggctcctggc tgcgtcagcc tcccccaccc ctctgcagac tgccccgcgg cctcggccac 42000

cggcagggga accgagacca gcaccccgca cgtcagccgg gctcgcggca cgcccgccgc 42060

tgatcactct gcatgtttct tcgtgtggtg gtcgcgtcca tcttcaagaa cagctcgttg 42120

tgctcatctg tgaagcctta ttaaacgtgg acgttgtttt ctgccttccc aggattcttc 42180

cttcagtgct gaggcaggtc gggctcagga actgcaggga cgtgaacatg cgcttgcggt 42240

ttgaggtagc cgtgtctgtt ccttcgcggt ttgctatttt catttcctgt tcgtcaaagc 42300

agcagaggag atcaaacccc gttcgtgtgt ctttcctcca cggataagct tgggaggtca 42360
ttgttttact gccctcacat tttgtttgaa atttcagaac tgtttttcta tgtaaatatt 42420
gaaaacttat gatttgtgca ataactcaga tatttttat ttaatttcct attttcacat 42480
aagttatatt taagggagga gggaatttt tttaaacaag cttaggtcct ttcccgagct 42540
gcattttcta agttgggtca tcgtgtcggc tggttgtctg acgagcatcg ttacaaacac 42600
catgatgagg ggtttggggt tttattttga tgtcttttct tttggtcgga agtgagtgaa 42660
ggagccaggt cgccctgaag gttttccaaa gggcttggct ccagagccac ctggcagact 42720

gcccgtggcc ctgctgtcgg gccccaggcc gttgtcctgc tctgaccaca gagttttaat 42780
gttttggttt tcacttcttt taaactggac aacaaatcca gcatttcaag tgccagaagt 42840
ataactttct aaggagagaa gggttgtcac attataaaat ctttaggaaa atgtgaactg 42900
gaaaacgctt cggtcagttt tagtgacata gcctgtgatg atgggtctgg tgactattat 42960
tgcggaccgt ggtacccagt tttaggaatg tggagaaagg aattctgttg attccgttga 43020
ggaatctgta gcgtatgcat tcgttctgtt aagagcaaat ctaggagaag tgcttcagct 43080
gcccagtgcg ccgtggggag tgttttaacg gatcgtgtcg caggagagca cagcccagcg 43140

ttggggccgg gaccgctggc gcccgacgtc ggaagcatac aggtatacta tgcaagtgta 43200
ttctgccaca acaaccactg tctttgttac ctttttttga acaagaatat atccatcctg 43260
cctaaccctg agtttttgga gcaccacagt tgtcctggga gttggttgca tcttgtaggc 43320
catctgactt cctgttttta aaacgggggt ctggtcttgc taaacactac aggtaggttg 43380
gtctttgaag tccactagtg gagaatgtca agacaagata cttattacca tgacatctga 43440
tgcatgtgca gcagtgggga gttctagatt gatctctgaa tgtgatcgac gcccagcaag 43500
gacaagcttt aaaatgtctg cggtctgccc ttttgaagca ggactggctc actctgtcat 43560

tgggagctgt cagctgcgac tgcaggttct ctaggaggca ttccagaata gagtagcaca 43620
ctgtgtctgc agttctcgat gaccgaaagt tatcaaaaat atttaaaata tttaaattgt 43680
gaacctattg ataaagaata tttataaaaa ctgatctgta ggcctgtact aatctctacg 43740
cattagcaat attgactgta aacccacatt aaggaaacca ctacgggtct ggcagtgcgt 43800
gtcccgtggg gtgtgcattt taaaactcga ttcatagaca caggtaccat gttccatttc 43860
cgtcatggtg aagcaaatga attggcctgg ctaccactgt ggtcgcgtgc tacaggtttg 43920
acaaaaagat atcatgtttc gatttttttg tgtgtggaca acaatatgga agctaaaatt 43980

gacatatttt tatgtaaagt ttttctattc tttgattttt aataaacttt ggaaaccagt 44040

tt 44042

<210> 3

<211> 86750

<212> DNA

<213> macaca fascicularis

<220><221> misc_feature

<222> (23430)..(24809)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (70678)..(70758)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (71318)..(71417)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 3

ggcggcgcgg cctcggcccc ggccccggcc ccggccccgg ccggcatgta ccgctccggg 60

gagcgcctgc tgggcagcca cgcgctgccc gcggagcagc gggacttcct gcccctagag 120

acgaccaaca acaacaacaa ccaccaccag cccggggcct gggcccgccg ggcgggctcc 180

tcggcgtcct cgtccccctc ggcgtcctcg tccccgcacc cttcggccgc cgtgcccgcc 240

gccgatcccg ccgactcggc ctcaggcagc agcaacaaga ggaagcgcga caacaaggcc 300

agcacgtatg gactcaacta cagcctgctg cagcccagcg gagggcgggc cgcgggggcc 360

ggccgagcag acggcggcgg ggtcgtgtac agcggtaccc cgtggaaacg gaggaactac 420

aaccagggag tcgtggggtg agtgctggcc ctgcggcccg atggcctggc cggtgcgaaa 480

gcgcagccga gcacacgccc acagtggggg gttgtgaggg tctgggagcg gccacccccа 540

cggcctgcct ttgcttctgg tgcacggggg tgctgctggc catccccacc cccctagtcg 600

tccacacctt tccccagcct ccttaaccgt ccccaccctc cgctctcctg tcctcccttа 660

gtcgtccaca ccttcctccc ctccctctta accgtccaca ccttccccag gtcccccctt 720

tatccattca ctctcctccc atccccctta gtcaaacaca tctacccctg accaccaccc 780

cgcctccagc cctccacacc tttttccccg tcatcacaac tcaagatgag accgcttaac 840

acgggcatat cattcattcc ctgagaacat tggtgtgtga gtgtttttтg atggtgcagg 900

acccggaggt gctttccttg ccaagaatag aaacatccag aatgctcctc cccctccccc 960

agtcccagac agcaatcatg tcagccctgt aaggcattgc ctgctcttga ccctttggcc 1020

aatcttttta ttttttaaaa attcgcatat cacagatgcc ctgtctgtgg agagggtggc 1080

gtgggatggg tgaccgctaa gtttaggctg gcgaaggtgg tgagctcttc tgaggccctg 1140

atagaacttt ccaggagttc atggtccgcg gctccagctt ctcactgtaa agttgtcatc 1200

ctggcagagg cagccaatgc ttttcattct agggggtaga gatttatgct aatgagtgaa 1260

tattgcacca ctagtgactg tttaaagttc agctgttaga aaatggaatc ttacctgacc 1320

cctagtgaat tatgtacata agcagggaat gtttccagct agatcaccct tcagaagagt 1380

ccctgtgttg gaataggtta ctgagtctta tttgttttgc aaaacaaagc ttttggtctc 1440

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtagct tgagtatgga 1500

gaacgggctt tcaaattgct tttcattttt caggttctgt tttacactga gggctttggc 1560

atgcaaatga aattaccaat tagtaatctc atgtgaacct tttcctggat ttattcattc 1620

agatctgtcc tgctttggct gagagagaga gttctgtgta ccttttgaa ggtctggata 1680

aaatgagttg gtgggttcca tctgcttcca gtgggctggt gtctgctcta tgctactatt 1740

acaactccta ccttttgtgg aaaatgcagt caagcgtttt aggactggtg ctgtggtaca 1800

tgtcaaacct gccctcacat tccagaaagg gaaccctttt agggttgagt cctctgttgc 1860

taagcttcaa gggcgctctc catggtcatc acgttttatt aaaggcttgt ggttccatcc 1920

tgttagcatt tccaagtcta agcgtaaacc tgtggtttag tgacaagcaa attgatgttg 1980

agggtttctg gtagtttcat ttcacaggag taagctccag ttaagtaatc actgtcaacg 2040

aaaaccttga agttccttaa ttgcatttta ttgaagcctc cttgcatgtg tctagcaaaa 2100

gatataagtc caagatgctt attttttttt gataaattag aaattgtcct ttcctctgct 2160

tgctatttaa tgcagaagat actctaaaag gttcatattt gtacctagta gaagcaagat 2220

gttcttgttc ctaattcaaa tatattgccc tcaaagggat taggagagga attttcattt 2280

cccagaggga ttactgtttt aaaactgatt gtaaacctct ttaaaaactg cttatcactt 2340

caccagtttt tccattcttt tgcctcctcc cttagaggat gtcagcagtt aatttttttaa 2400

aaaaaaaatt gaaaaaagaa tttcaattct gagtcctcct agtttcaaaa aatacgttaa 2460

acaattccca ggagtgttaa gagtgtcggg gtgcttagaa attcttgctt tgattcatgt 2520

atcctgattt ctttttttttt ttttttttttt tgagatgaag tttcactctt gttgcccagg 2580

gtggagtgca gtagcacaat ctcagctcgc cacaacctct gcctcccagg ttcaagcgat 2640

tctgctacct cagcctcctg agtagctggg attacaggtg cttgccacca tgcctggcta 2700

ctttttttatt tgtagtagag acggggtttc tccatgttgg tcaggctggt ctcgaactcc 2760

cgatctcagg tgatctgccc gccttggcct cccagagtac tgggattata ggcatgagcc 2820

accgtgcccg gcctcattat cctgatttct ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2880

tttttgagac tgggtctcac tctgctgcct aggctggagt ggagtgatgt gatcatagct 2940

catggtatcc tctaactctt aggctcaagt gatcctcctg cctcagcttc ctggagtacg 3000

tgggactaca ggcacatgtc accacacctg cctaattttt ttatttttac tttttgtaga 3060

gatggggcct ccatttgttg cccgggctgg tcttcaactg gcctcaagca ctcctcctgc 3120

cttggcctca cagagtactg ggattatagg catgagccac cattcttgcc agtgtcctta 3180

tttcttaagg aagtttttct gtttttgata caggtatttc aaaatatctg aattcagagt 3240

gcacctcgat gttttgctgt tctgagattt aatatactaa aactattacc attgttgtct 3300

gaattcttaa gatgtgactg atagttagct aataggttaa cacgttgtgt tggttcttgg 3360

cctctgaact gatagtccag atagggagag gacaccagaa agcatgtgaa aaatggacta 3420

gaactatgga acagctatat agtctctcac agctgtcttt tgtgttctct gcttcaacca 3480

aactggttga cttatttaga attctgacct cttgcattgc ctaagtcctt gatgtttttg 3540

gtttcttctc tgaactctca aaggtactca cttcatgctc ttggtatagc ccacttatgt 3600

ttaactttcc ttttattatg tcttccctct tacacatgac atggacattt cttttaatat 3660

gtagagtaag atattggatt tcatctaaag tcttcaaaat aaaactcttg ggctcaccat 3720

ctcagacttc ttcatgtatt tacagaccag ggattttgtc tgctttttaa aaaaatttta 3780

tatttttat tatttttaaa ttttaattta attttatgga gacagggtct cgctctcttg 3840

cccaggctgg agtgcagtgg tgtgatcttg actcactgca acctttgcct gggctcaacc 3900

catccacatg ccttggcctc ccagagtgct gggattacag gtgtgagcca ctgtgcctgg 3960

cctaaattta ttttttttaat ttttttttgag acagggtctt gctctgtcac tcaggctgga 4020

gtgcagtggc atgatcatgg gtctcagcag ccttggcctc ccaagctgaa gtgatcttcc 4080

cacctcagcc tcctgagtag ttgggattac aggtgagtac caccacgcct ggctcatttt 4140

ggtatttttt gtaaagatgg ggtcttgcca tgttgcccat gcaggtctcc aactcctggc 4200

ccaagtgatc ctcccacctc accctcgcaa aatgttggga ttacaggtgt gagccactgt 4260

gcctggcctt atgtatttat ttaattatga atgaatgaat gagagggagt cttgctctct 4320

cgcccaggct ggagtgcggt ggcacaatct tggctcactg caacctctgc ctcccaggtt 4380

caagcagttc tcctgcctca gcctcccgag taactgggat tataggcgcc tgccaccatg 4440

cccagctaat ttttgtattt ttagtggaga tggggtctca ctatgttggc cacactggtt 4500

ttgaacttct gacctgccca cctcggcttc ttaaagtgtc aggattacag gcatgagcca 4560

ccgcgcctgg cctggccttt tatgttttaa gttgcttcca ctgattctct ttcttgggct 4620

ttgctgccct ccagaactgg ctatggtgta ggatgctgtc cacctgctgc tgcttgtcca 4680

tgaaaacgag ccataaaccc ttttatttgg aaagacttag ttgttgatcg ctatggagaa 4740
agaggggatg gcaagaagta gcaactacag agaatttgca gaacttggtc ttgagccctg 4800
ggtccagaaa cttcttgtgg aaggtgcttg gtgtttgtcc aagctcatga ggataggttt 4860
ctgttggctg tactgccaga tctgtagatg ctttttttaag gcttggatga cttgttcaaa 4920
acaacgtttt ggagtacaaa tttggcttgg ggacatcaag accttgttgg gaaacttggg 4980
tttaagatat aatttcttaa actaggatgg tgggaatggg gatgtgaagg gagaatgaat 5040
gtgagaggca ttacagggta aggatggaga ggattcagat tccttaagtg gatttaataa 5100

tcacactgta gctttgaact tcagtgactg gggaaatgtt tgtggtgttt ttggaaataa 5160
gggccagaag gactattggt ttggggaaga agatagtagg gggatatata ggtagacccg 5220
ctagtggggt gctgagattt ggagggcaga gatgtagtgc tcttcactgc tgtagggcag 5280
tatcgtcctg tatgtgccat cctctagtgc cctttttttca ccatattgta gtaagcccga 5340
gatgttcatt cctttcttca gtactgcatt aaggcttatc tctgcttgtt tctttgtttc 5400
tgtgtttttt ttttttttt aagatggagt tttgcttttg gtgcccaggt tggagtgcaa 5460
tggcgcgatc ttggctcacc gcaacctctg cctcccggtt tcaagcgatt cccctgcctc 5520

agcctcccac gtagctggga ttacgggcat gcgccaccat gcccgactaa ttttgtatct 5580
ttggtagaga tggggtttct ccttgttggt caggctggtc tcaaactcct gacatcaggt 5640
gatctacccg cctcggccgc ccaaagtgct gggattacag gcatgagcca ccacgcccgg 5700
cctatctctg cttatttctg cacagtatta tcagtgagat tggtgttact gctgggctcc 5760
aaagcaatca gacatagtaa agtagattga atatgaaata atttagaggc cttgttccaa 5820
gtgatttgtg ctttgtttaa tttctgtgca tttgtaaata tagcccacag taattcttag 5880
tgaactggaa ccttcaggtt attgcatttt actgatttgg gtactgaaat gtgcttttaa 5940

gaagacatta ggttttctat agtgtagatt gtacactaac aatataattc atatttaaga 6000
atgtctcaaa atttagtatg ctgtgttcag ctaacttaac tttatttgtt tttttgtttt 6060
gttttgtttt tttctttgag atggagtctt gctgtgccac ccaggctgga gtgcagtggc 6120
atgatcttgg ctcactgcaa cttcaacact cctgggttca agtgattctc ctgcctcagc 6180
ctcctgagta gctgggatta caggcacccg ccaccacacc agctaatttt tgtattttta 6240
gtagagatgg agttttgcca cgttggccag gctggtctcg gactcctgag tcaaatgatc 6300
tgcccgcctt ggcctcccac agggctagga ttacagacat gagccactgc gcccggccac 6360

taacttaact ttcattccac aacttccatc ttttatccaa aatctgtgat cagtgaacac 6420

tgtcaccatt aaccattgac atttcagtgt ttggactttt ttttttcttt tccccctttg 6480

tctttgtgga ctctttttta acactcataa agttttaact attgaaaagc acaaagaaac 6540

agtgagtgac tttttggaat ttgtttaccc agtgttcaca taaaaggctt actacattac 6600

aggaaagata ggatgagaaa gggatactag aaaattctaa gtcagggacg ggggtgtgta 6660

ttagaaaaat tctgatcctg gcatgccaga tggccttaca tctcaacttc ttctgtgaaa 6720

ttcctgccaa caaatcatag tgttggaagt acagaagggt ccatgggaac agaatttaag 6780

ggctcccttg gtgatactga actgatcaga tggttctcac ttgttctcag ataacctgca 6840

tactgaatat cacaggaagg gtatagacat catggctatg gttagatatt cttgcacctg 6900

ctgaagctga gaaaattaaa gtcatttttt tttctgtgga aagtagaaaa tcaagctttt 6960

atatgatttc acacagcttt ctattctctc ttctgttgac tctgttaaga gtaacattta 7020

gtggtggaaa ctatttcagg atcacaccca caacactaga gactgtatta atcactcaca 7080

cacacatagg tatagagtaa tcttgaaggg gctgtaggcc agagataatg ctttttttgaa 7140

gaattagaga ctagttacca gcacctggta tttgctgttt cctacagacc tgactggaca 7200

gcttagagtc tgctgaggaa ttcagaggat ggccagtaga atgttctttc taccccagag 7260

tatttggtag ggactcagct gctatggaat gccaaaaagg ctttaagttt ctttcactat 7320

tcttaagatt acatgtaatt gtttttttgt aagagattat atatattcaa attgaggatg 7380

gctttgagct agacttttcc ttaatttgga accacacagc agatgataca tttatttcca 7440

tctgataagt tacttgatga tgtaaaagac atttgagtta aagatttttg ggaaaaaagc 7500

tgaatgttga gccatttatg ttgtgtactg gttccctatt cacttagaca attttaagtc 7560

tgaaaacaat cttatcatat gcacaagaga tttcatgtag tatttggtaa ttaagttgag 7620

gaattctagc tcaagtcatg ctttttgctg aaataggtgt atatatttag tgcaaaaacc 7680

tgtgttttca aaaaaaatta atgtaataaa agtttcaaca aaatggaagc ctttataacc 7740

atgtttcaaa tgctatacta aacctttcc atttgttatt atattaacct cctcatacat 7800

agccctacta ttttttttttt tttttacttt ctattttgaa ataattgtag atttatggga 7860

agttgtgaaa aatagtacag agcccatgtt cccttcacca agtttcacct ggtggtgata 7920

gctcacataa ctatagttta atgtcaagaa ccaggaaatt gtcattgtta caatccataa 7980

ggctttttta gatttcacca gtttcacatg tatttgtgtg tatgtgtgta tataatagta 8040

tgcaatttta tcatgtgtag atctgggtag ccactctaac agtctatagt tctatataca 8100

gaactactcc atcacctcag ggctccccat gctaccgctt tgtagccgca tgcacccttc 8160

caacaaccac taatctgttc tgcatctctg taattttgcc attttgagaa tgttatataa 8220

atggaatcat acagaatgta actttggctt ttttctttta ccataattcc tttgagagcc 8280

atccaaattg ctgcatgcat cagtagttca tttctttta ctattgagta gtagtccata 8340

gtatggctga accacacaat ttgtttaacc atttacttgt tgaaggacat accagaaggg 8400

tggtttccag ttttttgact attacagata aagctgctat aaacattcat gtatataaat 8460

atttttatat gaattaaagt tttcattttg ggggaataaa tgcccaaatg tttggatcat 8520

ctggtaaatg catgtttggt ttttagagaa actgctgaac tatttatttt ctagaatgac 8580

tatatcctct tgtattccta tcaacaacgt atgagatatc cagtttctct gcatccttgc 8640

tagcatttag tgttaccatt tttttatttg agcggttcta atatgtgtag taatagcctg 8700

ttttgcgtta tattaatcaa taaaaatagc ctcatctaat tttaactttt taattttaaa 8760

atatcttggt ggtattgaac tttctcagtg agaaatatct aaaattgtga cttgaaaggc 8820

tttaattttc aagtttttct ttggttttac tcttagcagt aacattttaa tttttttgt 8880

ctttgaagta attttcagtg tttcctttac atgttgcttt ttcttagaaa ctagttatta 8940

gcatgaagta gatctttagt ctcgttttct aaaaacataa aaaagtaaaa ctgcgggatt 9000

tatttcaaaa ttgagagtct tgtcttttca tatgaggata ttttatagtc tgttggcttg 9060

gctatatttt agggagtaaa cctgtggcta gtggtttgtt ggtgatggtg gtggtaaagt 9120

tttcttacag aatttttatt ttttttttta ttttttattt tttatttatt tatttttttt 9180

gagacggagt ctcgctctgt cacccaggct ggagtgcagt ggccggatct cagctcactg 9240

caagctccgc ctcccgggtt catgccattc tcctgcctca gcctcccgag tagctgggac 9300

tacaggcgcc tgccacctcg cccggctaag tttttgtatt tttagtagag acggggtttc 9360

actgtgttac ccaggatggt ctcgatctcc tgacctcgtg atccgcccgt ctcagcctcc 9420

caaagtgctg ggattacagg cttgagccac cgcgcccggc caagaatttt tatacctgaa 9480

tgataccttt agactctata gaatagatac ttgatttcaa atctatccta gaataaattg 9540

tttcatctaa acagctttgt gacctgagaa ttgggactta gtgccttagt tttcccttac 9600

tggccctttg tagtcactgt tttgatttag tcaaagtaac ctaactctta gcactgtcag 9660

gtattgtaca ttcctgccaa agcaagaata ataatacata ggattgtgtt ttaattctat 9720

aattaggtga cttagctaat ttccaggaac ttggacttaa tacagtacta gtgataaggc 9780

ttgaaatttt agtgcctttg ttctttgaag ttattcaccc tttagtttcg tgtttgtttg 9840

gggtgtttat accactgtcc ctaaatatag ctgaaataac ggaggaaaac ccctgtaatg 9900

tcactagcag gatataattt ctgttaatag tttgatgtaa atatttttg acttttaat 9960

ttttttatat atatatatat tttctttcat caatatggac tcttactgtg agcataattt 10020

taatgtcttt aaagagttgg gttttgttta tttgtttatt ttattttata gaaatgggat 10080

ctcactgggt gcggtggctc acgcctgtaa tcccagtact ttgggaggcc aaggcaggcg 10140

catcacctca ggtcagtgag gttggtcacc agcctgacca acatggagaa accccgtctc 10200
taccaaaaac acaaaattag ctggacgtgg tgacatgcgc ctgtaattcc agctacttgg 10260
gagcctgagg caggagaatc acttgaaccc aggaggtgga ggttgcggtg agtcaagatt 10320
gcaccattgc attccagcct gggcaacaag agtgaaactt tgtctcaaaa aaaaaaaaaa 10380
aaaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaat ggggtctcac cattttgatg ggttttgaac 10440
ttgtggtctc aagcagtctt cccacttcag catcccaaag tattgggatt acaggtgtga 10500
gcccatcctg gtttttttgtt gttgtcgttg tttgcttgtt ttttgtttgc caccgtaccc 10560

ggctaatttt tgtattttta gtagagacag ggtttcacca tattggccag gctggtcttg 10620
agctcctcac ctcgtgatct tcccacctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcgtg 10680
agccactgtg cccagcctat tgttgtttaa ataaaagaat gttgtttaaa taaaataaat 10740
ttattctctt atagtctgga ggccagaact tagaactggt tttcagtcta attttttttt 10800
tcttctttgg gagaagggca tcagaatatt gtgaatatac ttttttgact aaaaaaagtt 10860
ttctctgggc atggtggctc acctggaatt gcctgtaatc ctggtacttt ggaggaggct 10920
gaggcaggtg gatcgcttga gtccaggagt tggagagcag cttgggtgac atggtgaaac 10980

ccagtctcta ccaaaaaaaa aaaaaaaaat tagccaggca tgatggtggc gtgcccttgt 11040
agtcccagct acttgggagg cttagctggg aggatcactt gagaccaaga ggcagaggtt 11100
gcagtgagct aaattcatac cactgcactc cagcctggat gacagagcaa gacctcgtct 11160
gaaaaaaaaa ttttttttt tactagcatg acaaacatct tttcatttca aatatatttc 11220
ttttttttt tttttttgag acggagtctc gctctgtcgc ccaggctgga gtgcagtggc 11280
cggatctcgg ctcactagtt ttttgtattt tttagtagag acggggtttc accgtgttag 11340
ccaggatggt ctcgatctcc tgacctcgtg atccgcccac ctcggcctcc caaagtgctg 11400

ggattacagg cttgagccac cgcgcccggc ctcatttcaa atatatttct ataccatttt 11460
taatatctca ttgcctttag aatgaccttg tattcatagt acatatgtat gtgatattcg 11520
atttatttat ttttcgtttg tcttatttttt ggttatattc cattgattta atgtaccata 11580
atttatctta ccaatttctt gctgaccatt ttgtttccag tcttttgttt ttttatcaga 11640
catggattaa gctgaggctt tgtcccagac aacattattt ctttttttatc agcaaaatat 11700
gcatgtaatg aaattaaaat taaaaggcaa aaaacgttat cctttatttt cttcttattt 11760
ttgttgagat aataattcac ataccataaa tttaaccctt ttaaagtgta caattcagtg 11820

gttttgtata ttagaaggtt gtaccatcac aactaattcc agaacagttt caagaaactc 11880

tgaacccatt atcactcccc actccctcac acgccctaat cctggcagcc acatagagac 11940

tgtctgtctc tgtgtatttg tctattctgg acctttcata taagtggaat cataacaatt 12000

tgtggccttt tgtgcttggc ttctcaaact tagcacaatg tttgcaaagg ttatctgtgt 12060

cgtagcatgt gtcatacttc attccttttt gtgactgaat attttattgc atatatatgt 12120

cacattttgt ttatccattc acctgtagaa ggatttttag gttgtttcca ttttttagct 12180

gttatgaata ttactgctgt agacgttcat gtacaagttt ttatgtgaat gtgttttcat 12240

ttttcttggg tatatactta ggtaagaaat tctgggtctt atgttaactc tctgtttaac 12300

attttgagga actgtcaact tgtttttttaa agtggctgtg acattttata ttctaccagc 12360

agtgaattaa atttccaatt tctccacata cttgacagca ttttttgttt tgttttttttt 12420

tttgttttgt ttttttgag acgaagtctc gctttatcgc ccaggctgga gtgcagtcgc 12480

acgatcttgg ctcactgcaa cctccgcctc ctgggttcaa gtgattcttg tgcctctcag 12540

cctcccaagt agctgagatt acaggcacgt gtcaccacac ctggctaatt tttgtatttt 12600

ttttttttttt tgagacggag tctcactctg tcgcccaggc tagagtgcag tggcatgatc 12660

tcaggtcact gcaagctccg cctcccggga tcacaccatt ctcctgcctc agcctcccga 12720

gtagctggga ctacaggcgc ccgccaccac cccgggttaa tttttttttat atatttttag 12780

tagagacggg attttaccgt gttagccagg atggtctcga tctcctgacc tcgtgatctg 12840

cctgccttgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccactgtac ccggcctaat 12900

ttttgtattt ttttttagag acaggatttt gccatgttgg tcaggctggt cttgaactac 12960

tgacttcaag tgatccacct gccttagcct cccaaagtgc tgggattata ggcgtgagcc 13020

actgtgcccg gcctacactt tttaaattat ctgtcttctt tattatagcc aacctagtga 13080

gtatgaagta agtgtctcat ttgtgatttt gattgttagt ggtgactaac aatattgaat 13140

atctttacat gagcttgttg gccatgtaca catctttgga gaaatatcta ttcaaatctt 13200

ttgaccattt taaaattggg ttatttatct ttttattgtt gagctatagg agttctattt 13260

tattttattt tattttattt tattttattt tactgagaca gggtcttgct ttgtcaccca 13320

ggctggagtg tagtgatgcc atcttgactc actgcagcct ctgcccccac cccaggctca 13380

agcaatcctc ccacctcagc atcccacagc tgggaccaca ggcgcatgcc actgtgcctg 13440

gctaattttt ttttttttgt attttagtat agacggagcc tcaccatatt gcccaggctg 13500

gtctcaaact actaagctga agcagtctgc ccatctcagc ttcccaaagt gctggaatta 13560

gaggcatgag ccactgtgcc tggtctattt tatttttaag atgagacttt actttgtcac 13620

ccaggttgga gtgcagtagc atgatcatag ttcactgcca ttttgccctc ctgggctcaa 13680

atgatcctcc cggcttatct tactgagtag gtaggactgc aggcatgtcg ctaccacgcc 13740

cagctaaaag agttctttat attctagatc ggggtatcca atcttttgac ttccatgggc 13800

cacattggaa gaaaaattgt cttgggccac acataaaata cactaacagt aatgacagct 13860

gatgagctaa aaaagaatta ccaaaaaatc tcataatgtt ataagaaagt ttacaagttt 13920

gtgttgggcc acattcaaag ccatcgtggg cctcatggct gtgggttgga tgagcttgtt 13980

ctaaatgcta gacccttatc agatggatgg tttgtagcta tttatctcat gctgtggatt 14040

ttttttactt tctttttttt cttttaggtt tttttttctt aaataattca actgattata 14100

agctttaatc gttttgtttt cttgatagtg tcttttaaag cacaaagttt tatttcgatg 14160

gtgtctaatt tgtctgcttt ttctttggtt gcttgtcata tgtaagaaac tgttgctaaa 14220

tccagaatgc tgaagattta cttgtgaact ttgtttcctt ctatgtgttt tatagtttta 14280

gctcttacat ttaggtcttt gatcattttg ggggtttttt ttttttttt ttttttttt 14340

gacagagtcc tgttctgtat cccaggctgg agtgcagtgg tgtgatcttg gctcactgca 14400

ccctctgcct cctcggttca agcaattctc atgcttcagc acccgagtag ctgggattac 14460

aggcatgtac caccaagcct ggctaagttt tgcatttta gtaaagagag agtttcacca 14520

tgtttgtcag gctggtctcg aactcctggg ctcaagcagt cctctaacct tgacctctgc 14580

aagtgctagg attacagggt gtgagctacc gcgcccagtc catttggagt tcatttttaa 14640

aatacggtgt gaggtagagg tcccatttca ttcctttgcc tgtgggtatc cagttgtccc 14700

agaaccattt gttgaaaaga ctgttgtttc tccattgagc aatgttgtga ggccctatct 14760

ccataaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagaatg cagaaggaag cagtttttgc caattttgta 14820

gtatttactg acaatttgca tatatctgta cattctttag ctatttattt ttcttttgag 14880

ttattgcctt tgttcatttt tcttttggag gtgtttgtct ttttcttatt aatttgtaag 14940

agattttgca aatgtataca atttcttttt ttttttttt ttttttttt tttgagacgg 15000

agtctcgctc tgtcacccag gctggagtgc agtggcgcaa tctcggctca ctgcaagctc 15060

cgcctcctgg gttcacgcca ttctccggcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggc 15120

gcccgcccct gcgcccggct aatttttttct atttttagta gagacggggt ttcaccatgg 15180

tctcgatctc ctgaccttgt gatccgccca cctcggcctc ccaaagtgct gggattacag 15240

gcgtgagcca ccacgcccgg ctaatttctt ttcttgtttg ttttgagata gagttttgct 15300

cttgttgcct aggctggagt gcaatggcat gaccttggct cactgcagcc tctgcctcct 15360

ggtttcaaga gattctcctg cctcgacctt ccgagtagct gggattacag gtgcccacca 15420

ccacacccag ctaatttttt ttttttttt tttttgtatt tttagtagag attcgtttca 15480

tcatgttggc caggctggtc tcaaactcct cacctcaggc gatccaccca ctttggcctc 15540

ccaaagtgct ggaattacag gtgtgagcca ccgtgcctgg acctcccacc ttattttgaa 15600

acaaatttct ttctttttt ttcttctttt tttgttttga gaccaagtct cgctctgtca 15660
cccaggctgg agtgcagtgg catgatctgt gcttgctgta ccttctgcct cccaggttca 15720
agtgattctc ctgcctcagt ctcctgagta gctgggattg caggcatgta ccaccacacc 15780
tggctaattt ttatattttt agtagagacg gggtttcaac atgttggcca ggctggtctt 15840
gaactcctgg cctcaggtga tccacccgct ttggcctccc aaagtgctgg gattacagac 15900
ttgagccatt gcgcctggcc agtatcacat aatttcatat aaatatttct ttgtgtatct 15960
ttagataagg acttaaaaga aggcataatc ataacaccat tattaatacc taaaagaaat 16020

gaataataaa taattcattt gttgtatcaa atatccaatg ttcatatttc ctcaattgtc 16080
ccataataat ttttaaaagt ttgcttaaat caaaatcgaa acaagattct ttcattgcta 16140
ttgtttgaga tacatttgaa atcttaattt atagatttct ctgccatttc ttttccccca 16200
tatttatttg ttgaagaaat caagtgttgt ttcctatgga ctttcttact atctggattt 16260
tgctggttat attcttctgg cgtcagttta ctatgatccc ttttcccctg tattttctat 16320
aaatttgtaa ttaggtctag agatttgtta agattttgtg gtgttttttt ttttttttt 16380
ccaaaaatgc atcataaatg gtggtgtgta gatatcgcag aagacacgta tcttaatgtc 16440

tttttgtggt attagtagtt attaatgatt actacctata tttattaatt cattatttgg 16500
actataagtt tataatattc tcattctctt gatccttttt ctgttgttag ctgtaatgct 16560
tctaaaagga gaaacctttc ctcttcaagc tacttggttg tcttaagggt tcacttctaa 16620
tagggaaaac gggctaaggg tgaaaaagga aatagttttt aactgaatct gttaatgagc 16680
tgtcacccca ggcaaagaga agcaaggcag gccctaggaa actgaagtgg gtttgggatg 16740
attggtgccc catgcgtgca tgcatgaagg gaagttaatc ctccctgtag tgaactctac 16800
ttggcttttt gtcagtggcc aggactgtca aggaagacct ttgtccaaag tcatacctgg 16860

cctttgcttt tagctcttgg tagctgaagg aaaccaaaac agacctatga cctgcaaact 16920
tctgcttagt agacaaagtt ctcacagcct caattcagta agcaggagta agatgcttgc 16980
tttcccttga agtgaaatgt gaattacatg tttcttcaac ttgtgctaat attctctttt 17040
ttaatattta tttatttatt tatttattga gatggagtct cacactgtcg ccgaggctgg 17100
agtgcagtgg tgcaatctcc gctcactgca acctcagtct cccgagtagc tgggattaca 17160
ggtgcctgcc atcatgcccg gctaattttt tgtatttta gtagagatgg ggtttcacta 17220
tgttggccag gctggaattg aactcctgac ttcgtgatct gcctgcctca gtctcccaaa 17280

gtgctgggat tacaggcgtg agccaccaca cccgggcaac ttgtgctaat attcttaaca 17340

gggtgtgaat cattcctgcc ctcaggctaa cataacccat acagccttcc ttataggaag 17400

atttcctact gggagtgaat ttgtccagtg attcccccaa aatgtccccc aatcaaatat 17460

tttaaaactc agcatttaca tgtaaaaact aacaagcatg gtagcagcag tataaagaaa 17520

cagcagtatg gcccttgtaa gggaaggctc cggaagatga gctgcactca gcctctaggt 17580

cacagctacc ttaggagttt gcagtagttc ctggggaagt cagtagacag gccatctctc 17640

aggcctgggc aagataggga ctttttttt ttttctttt gagatagagt ctcaccctgt 17700

cgtccaggct gaagtgcagt ggcatgatct cggttcacca caacctccac ctcctgggtt 17760

caagtgattc tcctgcctca gcctcctgag tagctgggac tacaggcgcg gacaaccatg 17820

cctggcccat ttttgtagag atggggtttc atcatgttgg ccaagctggt ctcaaactcc 17880

tgacctcagg tgatccaccc ccctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg agccactatg 17940

cccagtgttg ttttttttt ttttgaattg tagtgatagg atctcacttt gtttgatggg 18000

ctattcccaa actccaggcc tcaagccgtc ctcccgcctt ggcctcccag aatgctgggg 18060

ttacaggttt gacccactgt gcctggtccc agaattcatg tttttaaaag tcactctgtg 18120

ccaggctcat gcctgtaatc ctaatacttt gggaggctga agcaggagga ttgcttgagc 18180

ccgggagttt gagaccagcc tggacaacat agcaaaaccc taactctaca aaaatacaaa 18240

aactagccag gtgtggtggc atgtgcctgt agtcccggtt gctttggagg ctgaagtgga 18300

aagatcgctt gagtctagga agttgaggtt tcagtgagct gtgattgtgc ctgggcaaca 18360

gagtgagaaa agtcactctg attgtggtgg ggaaagtgga ttaatggaga atggaagctg 18420

ggaaacatgg tggttcttgc taagtcagta tcaagggttc acagatgagg gggctgtttc 18480

ttcctagtaa gggccttggc caaatagtca tggatctttc tctttggaag aagctcctca 18540

atttttcttc cccaaggcat atatggttga tgcttgaaca acacaggctg ggtctgtatg 18600

ggttcactta tatgtggatt ttttttcaac caaacttgga ttaaaaatat agttgtaggc 18660

cagggtcagt gactcatgcc tgtaagccta gcactttggg agcccaaggc aggtggatca 18720

cctgaggtcg ggagtttgag acgagcctgg ccaacatagt gaaaccatgt gcctactaaa 18780

aatacaaaaa atagctgggc ttggtggcgt gcgcttgtaa tcccagctac tcaggaggct 18840

gcagctggag aattgcttga acctgggagg tggaggttgc agtgagccaa cggggtggag 18900

gttgcagtga gctgagattg caccaccaca ctctagcctg tgtgacagag caagactctg 18960

tctcaaaaat aaataaataa aaatacagtg taggccaggt acagtggctc atgcctataa 19020

tcccagaact ttgagaggcc aaggcaggca gatcagttga agccaggagt ttaagaccaa 19080

tctggctaac atggtagaac cccacttcta ctaaacagaa gtacagaaat taaccaggca 19140

tggtggtaca cgcctgtaat cccagctact tgctaaactg aggcaggaga attgtaatcc 19200

cagctgcttg ggaagcttga ggcaggggaa ttgggaggcg gaggttacag tgagctgtga 19260

tggtgccact ggactccaga ctgggtgaca gagcgagact ctctctccaa gagaaaaaaa 19320

aaaaattgta tttacaggac atgaaacctg cctgtatgat gtgctgactg ggagactaga 19380

gtatgcacag attttggtaa acaaggggat tcctgaaacc aatcccctga gtatatggag 19440

gattgactat atattttaat agaatttatt tattattatt tttagcagtt ttaggtttgt 19500

ggaaaaattg agcaggagta catagtttct ctctctccct cacatttccc cgttactaac 19560

gtcttgaaat agtgtggtac atttgttaaa actgaagagc caagtattga tacatcactg 19620

ttaaccaagg tccatagttt agagttcatt cttggtgttg ccgtttctat gagtgttggc 19680

aaatatataa tgacatgtat ctaccattat agtatcatat tgagtagttt cactgcccta 19740

aaaatccccc tcgttctacc ttttcatccc tccctctatc tacctgaacc cctggcatcc 19800

attgatcctt ttactgtctc catagtttta ccttttacag aatgtcaaat agttggaatc 19860

atatagattg gcttctttcc atgttccttc tggcttgata gctcttttct tttctttttt 19920

tttgagacag agtctcgctc tcgcccaggc tggagtgcag tggtgcaatc tcagctcact 19980

gcaaactctc tgcctcctgg gttcaagcaa ttctcctgtc tcagcctccc aagtagcttg 20040

gactacaggt gcctacctcc ctgcctggct aatgtttgta tttttggtag agacggggtt 20100

ttaccatatt ggtcaggctg gtctcaaact cctgtcttca ggtgatccac ccacctcagc 20160

ctcccaaagt gctgcgatta caggtgtgag ccaccctgcc ctgccagctc ttttctctgt 20220

actgctgact aatactctat tgtataggtg tatgagttta ttcaccttct gaaggacatt 20280

ttggttgctc ctaagttttg gcaattatgc atgaagttac tataaacgtc tgtgtgtagg 20340

tttttgtgtg gtcatgtttt tagctcattt ggataaacac caaggagcac gattgctgga 20400

ttgtatggta agagtatgtt tagttctgta agaaactgcc aaactgtctt tcagggtgac 20460

tgtaccattt tacattccca ccagcaatga atgaagttcc tgtcgctcca catcctcgtt 20520

agcatttggt gttgtcagtg ttttggcttt tcaccattct aatagatgtg tagtgatatc 20580

ttgttttagt ttgcaattct ctagtgatgt atgatgttga gcatcttttc atctgcttat 20640

ttgttgttgt tgttgttgtt gtttttttatt gagatggagt ctcgctctat tgcccaggct 20700

ggagtgcagt ggtacaatct tggctcactg caacctctgc ctcccgggtt caagtgattc 20760

tcctgcctca gctccccaag gagctgggtt tacaggcgcc cgccgccatg cccagctaat 20820

ttttgtattt ttagtagaga tggggtttca ccatgttgcc caggctggtc ttgaacttct 20880

gacctcgtga tctgcctgag ctcaagcaat ccgcctgcct cagcctcaca aagtgctggg 20940

tttacaggcg tgagccaccg cgccctgtct tcatctgctt atttgatatg tgtatatgtt 21000

atttggtgga gtgtctgttc tgatcttttg cccattttaa aatcagattg ttttattgtt 21060

tctgcggttc ttttagtttg ttttttttgag acaaactctc gctctgtcac ccagtctgga 21120
gtgcagtggc gtgatctcag ctcattgcga cctctgcttc ctgggttcaa gcgattctcg 21180
tgcgttagcc tcccaaatag ctgggattac aagcatgtgc cactgcacct ggctaatttt 21240
tgtatttata gtagggacag ggttttgcca tgctggccag gctggtcttg gactcctggc 21300
cttcagtgat ccacccactt ttgcctccca aagtaatgag attacaggtg tgagccacta 21360
tgcccggctt attgttaagt tttaagagtt ctttgtatgt gtgtattttt tgtgattctt 21420
ttaaagttaa tgcttaataa aataattgta catatttatg ggatgcatgt gatattttga 21480

tacatgcata caatgtggat caaatcaagg taattagagt atcacctcaa acatttttca 21540
tttctttatg ttggaaacat ttcaaatctt ctagctattt tgaaatatat agtaaattat 21600
taactataag tcacctcatt gtgctatcaa acattagaac ttattctttc tacctgactt 21660
tatttttttt acccattaac caaccattct tcatcagctc cccatctccc ctactctttt 21720
ttttttttttg agatggagtc gctctgtcac ccaggcggga gtgcagtggc gcgatctggg 21780
ctcactgcaa cttccgcctc ccgggtttaa gcagttctct gcctcagcct cctgagtagc 21840
tgggattaca ggcgaatgcc accatacctg gctaattttt gtatttttag tagagatggg 21900

gtttcaccat cttgtccagg ctggtcttga actcctgacc tcctgatcac ctgcttcggc 21960
ctcccgaagt gctgggatta caggggtgag ccaccacgcc tggcccctct tactctttgc 22020
ttagcctccg atatctatca ttctattctc tacttctatg agatcaactt ttttttttagc 22080
tcccacatat gagtaagaca tgtaatattc ctctttccgt gtctgatttc tttgtatatt 22140
ttggataata gtcttttatt agatacgtgt tttgcaaata ttttttccca gtccctgact 22200
tatcttttca ttctcttaag tagtgtcttt tgcagagcac acattttaca ttttagcaca 22260
gtccagttta ccaattcctt ctttcatgga ttttgctttt ggtattgtgt ctaaaaagtc 22320

tttgccaaac cacagtcagc tagagttccc cttaccttac aggattttta agtttttgtt 22380
ttacatttat gtctgtgatt cattttaagt taacttttat gtgaaagatg taagatctat 22440
gtctggaatt tctctttttt tttgagatgc agtctcgctc tgtcgccagg ctagagtgca 22500
gtggcgtgtg atctcggctc actgcaacct ctgactccct ggttcaaatg attctcctgc 22560
ctcagcctcc tgagtagcac acgccaccat gcccagctaa gttttgtttt ttagtagaga 22620
cgggatttca ccatgttgac ctggatggtc ttgatctcct gacctcgtga tccgcccgcc 22680
tcagcctccc aaagtgctgg gattacaggc atgagccacc acgccctgcc gggcttaacc 22740

attttaagt gtacagttca gtagtgttaa gcacattcac attgcaaaca atctctacaa 22800

gtttttcaaa aaaactgaaa aacttgcaaa actgaaactt tatacccact aagtggtaac 22860

tccccattct agtggttacc ctagcccctg gtaaccacca ttctcctttc tgtttctatg 22920

aatttgacta ctctgggaac cttagataag ggaaatcata cagttcttgt ttttttgtgg 22980

ctagcttctt tcacagcatg atgtctaagg ttcatcccca tagtaccatg tgatcctaat 23040

gtttttaaac ctccacagca acactttcaa gttagatttc acattttaca ggtgagaaaa 23100

tggagactca aaaagaaaaa gcaattgtcc ataggtagtg tcatgggttg acactagctt 23160

tgaaggttgg tccccacctc caaagacatg cccaagtccc aagtcccagt accgtgaatg 23220

tggtgttatg tggaaatagg tctttgcaga tgtaattaag ttatggatct cgatatgaaa 23280

tcttcctgag tttggggtgg actctaaatt ttacgactga tgtcctcata agagaaggga 23340

gggggaggtc aggcgcagtg gctcacacct gtaatcccag cactttggga ggctgaggcg 23400

ggcagatcac ctgaggtcgg gagtttgagn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23460

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23520

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23580

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23640

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23700

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23760

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23820

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23880

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23940

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24000

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24060

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24300

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24360

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24420

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24480

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24540

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24600

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24660

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24720

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24780

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnng atggagtctt gctctgtcac ccaggctgga 24840

gtgcagtggt gcaatctcat ctcactgcaa cctccacctc ctgggttcaa gcgattcttc 24900

tccctcagcc tcctgagcag ctggagctac aggcatgcgc caccacgctc agctaatttt 24960

tgtatttttt gtagagatgg agtttcacca tattggccag gctggtctca aactcctgac 25020

ctcaagtgat ccacccacct tggcctccct aagtgttggg attacatcca tgagccgctg 25080

cgcccggcct ataattcttt atgtacattg ttagattcag tttgctagta ttttatttag 25140

catttgtctg tgttcatgag aggtattgtt ctgtagtttt ctttggtttc ttttctgtct 25200

agtttagggt aatgctggcc tcatagaata ggttaggaag tacttcctct gcttctgttt 25260

ctgaaagaga attgagataa tatctttttt tttgagatgg aatcttgctc tgtcatctag 25320

gctggagtat agtggtgcca tcttggctca ctgcaacctc tgcctcccag gttcaagtgc 25380

ttctcctgcc tcagtctcct gagtaggtgg aattacaggc atgcaccacc atgcctggct 25440

aatttttgta tttttagtag agatggggtt tcactgtgtg ggccaggctg gccttgaact 25500

tctgatctca ggtgatccgc ctgccttgtc ctcccaatgt gctaggatta caggcatgag 25560

tcactgcgcc tggcctgaga taatatctaa aacagtttgg tagaattcac cagtgaaccc 25620

atctgggcct ggtgcctttt gctttagaag attattgatt attgattcaa tttccttaat 25680

agataaaggt acattgagat tgtcttttct tcttgggtaa gttttaatac attgtgtctt 25740

tcaagaaatt gttccatttc atctaggtta tcaaatttgt ggattagagt ccttcataat 25800

atttctttgt tttgcttttg atgtccacag gtttagaagt gatggccctt tttcattttt 25860

tctattagca atttgtgtct ttgccttttt tttttctttc ttaatctggc tagaagctta 25920

tcaattttgt tgatcttttc aaagaaccag tttttggttt cactgatttt tctctgttaa 25980

ttttgttttc agtttaattg atttctgttg taattggttt tcttctgctc actttggatt 26040

ttttttttagt tttcctagaa aactaagttt ttaagtgaaa actgagatta ttgattttta 26100

gatctttttt gtaatgttta tagttaatgc tatacaattt cctgtaagca ctgctttctc 26160

tgtatcttac aaattttgat aagtcatatt ttcattttca tttagttaga catatctctt 26220

gagacttctt tgatccatct gttatttaga agtgtggtgt ttaatctcca agtatgtatt 26280

ttgggatttt ctggctatct ttctgctatt gatttctagt ttaattacat gtggtcttag 26340

agcatacctt gtttgctttc tattcttttc aatttgttaa ggtgttcttt gtggctcaga 26400

agttggtcta ctttttttttt ttttttttttt tttttaaaga aaaactggct agatgcagtg 26460

gcttatgcct gtactcccag cactttggga ggcctaaatg ggaggatcac ttgaggtcag 26520

gagtttgaga ccagcctggg caaaattttt aaaagattag ttgggtatgg tggcatatac 26580
ctgtgtatgg ctgaagtggg aggattgctt gagccctgga ggttgagact acattgaact 26640
atgatcacat cactgtactt cagcctgggc aacagagtga aactttgttc tctcttgaaa 26700
agaaaaaaat agttgatgac ataaagttca ttcatctttt ttgtatgtga cttcaaaata 26760
actactgatg gttaaaaaaa aaatcagaat gatgcagccc aagtgtccat caatggatga 26820
atagataaac aatatgtggt gtgtgaatac aatggactac tattattcag ccttaaaaaa 26880
taagaaaatt ctgacactgc tgtaacatgg atgaaccttc agctcgttat gctaaatgaa 26940

aaaaaccaga cgcaaaagga caaatattgc atgattgcac ttatatgagg tgtctggagt 27000
ataaaagtca tagaaacagt aattcaataa ttagaataat gattgccagg ggctctgggg 27060
aggagggaat gaggaattca tgtttaatgc atacagagtt tcatttggaa aagattaaaa 27120
agttacggag gtggatggtg gtgagggttg cacaacagtg tgaatgtact taataccact 27180
gaattgtaca cttaaaaatg attaaaatgg tacattttat gttacatata ttttacaaca 27240
acttttacag atggaaaaaa tttattaaaa aacatcagga tggtgttgac agtgaaaagg 27300
ttaaagagtt actttaaaaa tttactttat tccggccagg tgccgtgact cacacctgta 27360

atcccagcat tttgggaggc cgaggtggac agatcacctg aggtcgggag ttcgagacca 27420
gcctgaccaa catggagaaa ccccatctct actaaaaata caaaattagc cgggcgtggt 27480
ggtgcatgcc tgcagtccca gctactcggg aggctgaggc aggagaattg cttgaactcg 27540
agtggcggag gttgcagtga gccaagatct cgccattaca ctccagcctg ggcaacaaga 27600
gcgcaactcc atctcaaaaa aaaaaatttt ttttaatttt attccaaata tttatattta 27660
ctttggggct tatgtgacca gtttaatttt catttgtaat tgacttgata gaatacacta 27720
tgttcagtta agattcctta tggtgtgatg aggaatagga attttatgta agtaagccca 27780

aaattgtatc agattaatct gatatttgca gaagatattc atgcattaat gtaaggacca 27840
ctctgcttat tcatttgact gatttgtagc aacatggtta gaaatcatca aggtgtttga 27900
gatcaaagga tcatcagagg tcatttactc taatcctttc tttaaaaaat taataacttg 27960
agcctcagag aagttaaatg atattaccaa gttctgctgt tagtatagtg actttatctt 28020
tacctgaagc cagggcttct tagccctagt ctgtaatgtg tcctagtatg cctgtggaat 28080
ctggtcctat cagcccaagt ctgttaaatc aaataaaacc agggcttggt gcttcacctt 28140
gtcttctacc ataccactgg gtttcctgtg gaccatgcag ataacgatga tgggctcagt 28200

tggcttgata gtgataactc ctaaagcagc tgcttctaag tgtggttctc aatctgagga 28260

agttaaaaaa aattttagtg actagaaccc acttctcagc tactcttact aaataaatct 28320

gtaggggagt gatagttttc aatttttttt ttttttttt ttttttgag atggagtctc 28380

actctgttgc ccaggctgga gtgcaatggt gcgatctcag ctccctgcaa cctctgcctc 28440

ccagcctcaa gcgattcttc tgcctcaacc tcctgagtag ctgggattac aggtgcgtgc 28500

caccatgcct ggctaatttt tgtattttta gtagagatgg ggtttcaccg tgttggtcag 28560

gctggtctcg agctcctaac cttgtgatct gcctgcctca gcctcccaaa gtgctgggat 28620

tacaggcatg agccactgcg cccggccttc acatattttt tgaaataata ggccagttgc 28680

ggtggttcgt gcctgtaatc tcagcacttt gggaggccga ggtgggtggg tcacttgagg 28740

ccaagaattc aaggccactc tggccaacgt ggtgaaaccc tgtttctact gaaaatacaa 28800

aaaattagcc gggtatgatg gcatgtgctt gtggtcccag ctactctgga agctgaagcg 28860

tgagaatcgc tttaacttag gaggcagagg ttgcagtgag gcgagattgc gcccctgcgc 28920

tccagcctgg gtgacagagc aagactccat ctcatttaaa aaaaaaaaaa aaaaatcata 28980

ggcagtaaag gttgagaact gctgcccaaa ggacctatta aactatagat tcccaaacct 29040

ggccaattat caaaatccct caagaagggg caatggggtc taagggaccc cactggaaga 29100

gattagtagt ccaagagtga gatgaactgt tggaagtcct cagacttcca aactattaga 29160

atagttttgc ttcctcaaaa tagagtagtt ttgcttcctc actaattttt ctgtattgat 29220

tagaaccgta acaagtgaat taaacaacta caaaatagtt atgtgggcaa cagacattat 29280

tgtaatgaag tgaagtttgg ctcaggcctt ggaacacaat tgcgttttgg attaaaagta 29340

aaaatattta ttaaatcatg tgagattatg tgtaagtttt aaaaaattgg tcttatacaa 29400

aagtgttggg ggtttttttt ttttttttg gctgaatttg tttttaagca agacagaata 29460

tttatattgt tggagagtca cagaggaggt gtgtttgtgg atttaaatgt ggagacagtg 29520

tgccttgagt gccctttatc agtctgattc gagccactga taatcatgga tttgaactac 29580

cgcccccccac cccctgcgcc tagatagggt ctccctctgt tgcctaggct gcggtgcagt 29640

ggtgggatct cggctcgctg caacctctgg cttagcctct tggagtagct gggactacag 29700

gcacacaaca ccatacccag ctattgtttt ttttgtttgt tttctttgtt tttttttttt 29760

ttttttttt atagagacag ggtttcacca tgttgctcag gctggtcttg aactcctgag 29820

ctcaagcaac ccacctgtct cggccttcca gagtgctggg attacaaggc ctgagctacc 29880

atgcccagct ttcacttcat ttaaaaacca tagtttttaa aatccacagt cctactgacg 29940

aacacagagg ttgtttccag tgttttcatt tgcagtattg cagtgattgt ttttgcacat 30000

gcctccttat gcacatgtgc tgtggcttct gggacagaga atggacatat taagtgtttt 30060

attgatcctg ctaaattgtc cttcagccaa actgctgcag aggtgataga gatgaggtgg 30120

gtactcagga gaattgtgcc cagtgcttgt gtgctggttg ctgacctgga aacattttat 30180

taaaaatgct cgattaggtt agtgatgtaa agatgattac caggtgatag taaccagaat 30240

aattgtgtca aaacatcaag aattatcaag agatgccagg catggtggct cacgcctgta 30300

atcgcagcac tttaggaggc caaggtgggc agattgcttg agctcaggag ttcaagacca 30360

gcctgggcaa catggtgaaa ccctgtctct accaaaaata caaaaatttg ctggatgcag 30420

tggtatgtgc atgtggtctc agctattcag taggctgaga cgggatgatc acttgagcct 30480

ggaaggcaga ggttgcagtg agccgagaca atactgcagc ccgggcaaca gagtgaaacc 30540

ctgccttaaa aaaaaaagag aaaaagaatc atcaagagaa aacttaattt gatgtgttct 30600

gtgttttctt tggtgcttcc tgtcagtgtt agaaactgta ggttatatat ttaataattt 30660

ttctcctgta tttgttcaac ttgactataa aatattaact ccaaatgcct agaatttcaa 30720

aacacctctt cattataaag tatcagctat ttctgagtcc ccttaagctc atagtattgt 30780

gtcattgtaa aagatctgtt gtgaaaaata atttttgtca acatgaaagg tcttaatgtg 30840

tctcccagtt tacattttac atggtctttt ccgtgtattt ttatagttga catatatagc 30900

ttttttttgta aatatacttt cctatatgaa catgccaagg tttacttaag cattctctta 30960

ttcttggaca tctaaattgc ttcttatttt ctattgtaaa taaagtgcta gaagcttcct 31020

tcctgaaaag ttatttactg ttcagctagt atttccatct gtgttcctca aaataagatt 31080

actgagattc atgtatgttg ccagaaagat tgtgaggttt aacagtgaat gaggaaaact 31140

tttaacactt aaggtctctc aagtacagca agttttatca ttttactttt tttttgagat 31200

aaggtcttgc taagttgcct aggccagtct caaactgctg ggctcaagca atccttctgc 31260

ttcagactcc ggagtagctg ggattatagg tgtgcagcac cacacccggc tttcttgtat 31320

tattattatt attatttatt tatttatttt tgaggtggag tttcactctt gtcacccagg 31380

ctgtagtgca atgacccgat gtcggctcac tgcagcctcc atctcccagg ttcaaatgat 31440

tctcctgcct cagcctccca agtagctggg attataggca tgcgccacca cacccaccta 31500

atttttctat ttttagtaga gacagggttc ctccatgttg gtcaggctgg tctcgaactc 31560

ccgacctcaa gtgatatacc cgcctgagcc tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgtgc 31620

caccgcgcct gtccgctttc ttgtattatt tttatcttgc tgtagtggtt gtaggatttt 31680

tgcctggtgt gttcattgga gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 31740

gtgttttgag atgtatgact gtgttggttg tgttgtcatg ctttgaaggt tcattcatgt 31800

gctcatctat ttttctcatt atacttagtc acttaaaaac ctcttttatt tggatttcta 31860

atttttacag ttcctgtttt attaatcacc ttcttatctg aaagtgaagt attgaattag 31920

aaatttgtgt gtccctgatc agaagatcac gtacacagga acaagataag ttgagggatt 31980

tagcagttcc agaaatgggc atttgtgtct tccagtggag aagcatctgc aaaagaattg 32040
tgcagatttg gccgggcacg gtagctcatg cctgtaatcc cagcactttg ggaggccgag 32100
gcgggcagat cacctgacgt caggagtttg agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc 32160
gtctccacta aaaatacaaa attagccagg cgtggtggcg ggcgcctgta atcccagctg 32220
cttgggagga tgaggcagga aaatcacttg aacccatgat gcggtggttg cagtgagcca 32280
agatcgcacc attgcacacc attgcactcc agcctgggca acagagtgag actccatctc 32340
aaaagaaaaa aaaaaaaaat catgcagatc tatttaactt tccataaagt gagacagaac 32400

tccgtaagtt agggtaaatt taaggacatg taatgtgctc attatgttat taggaaatta 32460
atggtgaaaa gggtgttttg gcctcgtgtg gcttcttgaa gatgacctgt gaaaacagca 32520
aggcctggaa gggaactgaa ttgggcagat gcagatttgt ggactctagt gaactatgga 32580
gaaacaatta ggactccagg atgagatctt cttaggttgg tgcagaagta attacagttt 32640
tggactgtga attttaaatc attataacta ggcttaaaca catctttatt aatcaaaata 32700
ggaaccatta cagtcaacac attttcacca acaagaaata agtttgtttc ttcctgcagc 32760
acaaaaatcc gtgcttcagg attcaacaaa ctgttggaaa gcattttctg catcctgctg 32820

gttgtggaaa tgttttccct gcaaaaagtt gttgagatgc ttcaagaagt ggtagttggt 32880
tggcaagagg tcagatgagt atggtgaatg aagcaaaatt ttgtagccca attcattcaa 32940
cttttgaaac gttgtgtgac gtgaggccaa acgttgtcat ggagaagaat tgggcccttt 33000
ctgttgacca atgccggctg caggtgtagc agtttccgga gcatctcatt gatttgctaa 33060
gcatacttct cagaggtaat ggttttgcca ggattcagaa agccgtactg gatcagacca 33120
gcagcagacc agcagcagac caccaaacag tgaccatgac ctttttttt tttggtgcaa 33180
atttggcttt gggaagtgtt ttagagctgc ttcttggtcc agccactgaa ctggtcatcg 33240

ccagttgttg tataaaatct acttttgtc gcacatcaca atccaattga gaaatggttc 33300
gttgttgtgt agaataagag aagacaacac ttcaaagtga tgatttttt ttttaaattt 33360
ttgctcagct cctgaggcac ctacttttca agctttaaat aagtagtgac cctgggattc 33420
ctagatccct tgtgggtcct gatgtaatgt ggtctgcaga tgttttcagt attcataaag 33480
gtgaacaatt tgcctgttaa ctaaaatatg aagttgtgtt ttgggtttgt gtgggtcatc 33540
cattatcata acgtctgagt cttcttttta ttgacttaga gtcttccagt cctcttattt 33600
tgcttggtgg tagcatgtac aagatagaag tttaggcaca ataatctatt cagtggctgt 33660

aatagcagct tgtcctgcct ggtttttttt gtttttgttt ttttgtaata gcattgagga 33720

gatataattc acccatttaa agcaggtgaa ttatatattt tatgttttaa tgtattccta 33780

gagttgtgca accatcacca gagtaagtta tagaacattt tcatcaaccc aaaaagaaac 33840

tttgttttca ttaatcgttc ctcctcattt ctcccctaaa ctcccagcac taggcaacca 33900

tcagaatact ttttgtctcc acagatttga ctgttttgga catttcatat taatggaatg 33960

tacgatacag tagtataata cattaatttt ggaaggccaa agttaatggc cttcgatgtc 34020

tccctttttt cacttagagt aatgtcttcc aggtccatct gtgttgtagc ctgtatcatt 34080

actttatcct ttatgtggct gagtaatatt ccattgtatg gttgtaccat gttttgttta 34140

ttcatcagct gatggacatt taggttgttt tccattgact attaagaata atgctgccat 34200

catgcttgag ttttttttttt tttattttag gggtgggtgg tgggcagagg gcacagtctc 34260

gctctgttac gcaggctggc gtgcagtggt gcgatctcgg ctcaccgcag cctcctctac 34320

cccctgggtt ctagtgattc ttgtgcctca ggctcctgag tattatgctg cagtttttat 34380

gcgagcatac attttcagtt cttttgggtc aatatctagg agtatcccca cttttggatc 34440

tgagtgttaa ttgagcctgt tgtgttctca cattccctgt acttacatgg aaatagtgct 34500

ttgcctaaaa agaaaaacaa aagacctaat tgcgcaggcg agtgagagag aaagagagag 34560

agagagaaag agagagagag agagagagag agagagagag agagacacgc tagggttatt 34620

tccaccctga tactctttgt gtagtcttgg tatgactagc aaagaagcaa gctccaagtt 34680

gtaatttgct tccaagtttc tggcttctgt gggaatttct gcatcttagt aatgacaatt 34740

ttcagttact tgcagtaagt aaattatcag ccagtcttac tctgtattac tagtctagga 34800

ggagtttact tgtatattga gagaaatgct gcagctttta ccttacttct aatggggatt 34860

aatgcttact taacttaccg tttcggaggc aaataaaaag tgtaggacca attatggtct 34920

tgaagtgaga gagaagtctg gctagtgaat ggtgattggc aactccagtt gactgttcat 34980

ggcatcttag atctgtgagg agagaggagg gaaggaaagt tcaagctggt ctttatggta 35040

agttctggaa catttccctg tgtcagtggg tcatctgttc attcactgtg taaaatggct 35100

gaggaaagtt ttcattttca tacttcttca ttgtgtaaac ctttgatttt tagtgatttc 35160

agagtttgtt tttataatta tttaaacatg tgaagaggat acagagtaac atatcgaacc 35220

tctggttatc ttccactggg atttgacata tttgagttcc ttttcttcct tcttccttcc 35280

ctccctccct ctctcttttc ttaaggaatg caactactca gattcacctg cataccgttg 35340

gcatacctct cacttcctca gaggtgacca gtcctcagag caaatgtgtg ccctttccat 35400

ccgcgctttt atgctctcat ctatgtttac atctattagt acactattgt ctatattttt 35460

aaacattaca taaatggtgt aatttttact tttaattctg tagtggtatt tctcaaatta 35520

agttctgcat aaaacatttt tatagatatc cagtgttagc ttaacgtttt tcttattgtg 35580

gtaaaatata cataagataa aatttaccat ttttgccatt tttaagtata caagtcagca 35640

gcattaagta cattcacagt gtagtataac catcaccatt gtccattgct ggaacttttc 35700

ctcatcctaa acagaaactc tatactcatt aaacaatagt ttatcactcc ttccctgcaa 35760

ctagatgctg gcagtcacca ttctactttc tgtctctatc aatttgcctg ttccatctaa 35820

gtggaatcct acatatttgt cgctttgttt ctggcttttt ttttcttctt gtgatgcttt 35880

gttttaatta tgtttctggc tttcttcatc tagcaggctg attccaaggt tcgtccatgt 35940

ggtagcttgt atcactttaa ttcttttaga gataattaat attatgttgt ctgtatatgc 36000

cacattttgt tttttcattc aaccttgatg gacatttgga ttgtttcccc cctttaacta 36060

ttgtgaataa tactgctatg aacattgatg gccaaatatt tgtttgaatc tctgatttca 36120

gttcttttgg ttctatacct aggagtggaa ttgctggatc atatgataat tctatgttta 36180

actctttgag ggatggccag acttttccac catagctaaa tcattttacc ttcccacaag 36240

caaagttcaa gggctctagt ctctccccat catgtccttt gcacttttt ttttttttt 36300

ttgaggcaga gtctcactct gttgcccagg ctggagagta gtggcacgat ctttcctgac 36360

ctcaagtggc ccctgctttg gcctcccaaa gtgctaggat tataggtgtg ggccactgca 36420

ctctgccaat ttttaaattt taattttcat ttatttttcg ttttttcatt tttagttttt 36480

tttatttttt gaagggataa ggtctcattt tgttgcccag gctggtcttg aactcctgac 36540

ttcaagcaat cctcctacct cggcctctca gagtgctgag attgtaggtg taagcccctg 36600

cacctggcct ttactctctt gatagtgtcc tttgatgcac aaaagctttc aattttgatg 36660

aagtctattt tttctcttgt tacctgtaca tttggtgtca tatatctaag agaccattgc 36720

caaatgcaat gtcgtgaagc tttccctcag tgttttcttt ccatagtttt atgattttag 36780

ctcctaagtt taggtctttg atccattttg agttaatttt tgtatacagt ttaagagtca 36840

gacttgagac tctgggcgca gtggctcact tctgtaatcc cagtactttg ggaggccgag 36900

gtgggtggat cacctgaggt caggagtttg agaccagcct ggccaacatg ccaaaacccc 36960

gtctctagta aaaatacaat aattagccag gcatggtgat gcatacctgt ggtcccagct 37020

actcgggagg ctgggcagga gaatcgcttg aacccgggag gtggtggttg cagtgagctg 37080

agattgtgcc actgcactct agcctgggcg acaaaagcga gtctccatct ggggaaaaaa 37140

caaaaaaaaa gtcaaacttg agtcttttgc ctatggatat ccagttttcc catcactatt 37200

tgttgaaaag actatccttt ctcaactgtg aatggtcttg gtatcctagc tgaagttatt 37260

tttattacta tgttacttag gaatgcacat aaggccgggc acagtggctc atgcttgtaa 37320

ttgcagcact ttaggaggtc aaggtgggag gattccctga gccgaggagt ttgagaccag 37380

cctgggcaat atagcagcaa gaccccatct ctatatttta aaaaaagaag aagaaaaaaa 37440

aaacccactc tgacacataa ttatttaaac ttgtatgcat tcttttcttt ctttattttt 37500
aaaaaattga gatagcagct tactctgttg cccaggctgg tctcgaactc ctgggctcaa 37560
gcagttcctc ttaccttggc ctgaagtgct gagatgacag gtgtgagcca ctacatctgg 37620
cctgcttaca gattataaaa agaaaataag tttacaaatt aaagacagat aaaatgacag 37680
aatcagtaaa attaaaattt cttttatgga gctgatgatg tttatcccaa ttggtcctct 37740
cattgtgaat atggtattgt tgctgtggca gatttggagg ctttggcaat ggcttctatt 37800
accttgccat gaggtaactc agttccctca ttacttttct ctgagaactg taaaaccttg 37860

gaggggtgcc ctctgccctt cgcttggcat gtgtattatg cggggatcag gtcttactct 37920
gttcttgatt gttagtacaa acgagttaaa atcctgttgt ttggccttag cctgatggta 37980
aacacaacag cacacatggg ctgtgaaatc cctgggcagc tctgtgtttc tagggaagca 38040
tctcgatgat ccagaacagg cttatactga tgttttagtg taattttgaa atgaaaacac 38100
tgcatttaaa aaattctcat agagaatgta tagacctgga gaagtgttag cagacccagt 38160
ttaagacatg tctcaatatt acggaacatt gctttattcc ctgtcctgct tgtacattta 38220
atttttcac ccacttttaa acaacttggg tactgtggcc tgtgcctgta ttcccagcta 38280

ctagggaggc tgaggcagga agattgcttg agcacaggac ttcgagggct atagtgagct 38340
gtgtttgtgc ctgtgaatag ccattgtgct ccagcctggg caacatagca agaccctgat 38400
accctgggtt tttaaaaaac aaaacaagat acatgctgac atttctagtt tggcaggcag 38460
agcttgttct gctccccacc ctccctttc ctatagtaac catttatagg acatctcact 38520
gttgtctact ctgtgttgcc tctgcttccc tacgtggtag atctaggaat cttaggattt 38580
cttagtttta gctggtgatc catatatttt tcttaattcc attgtaactt cagcttttct 38640
tattgcttgt aagaaggctg tttccattga atacaaacaa aataaaagct tttatttgta 38700

atcttagaga taggatgttt gtatttaaaa ataattgtgc tgtcaaaatt ctgtcaagtt 38760
ggcttctacc atattagttt ttttttttt ttatgtgatt tatatgaccc tggagtacct 38820
tgtcttctca ctgttaaatt ctcaactgag ttgtccctat ttaaagtgtg agactgtgcc 38880
agtttgattt taaaatattg caagtgcgtt atggcaagat aaagctgcaa agaaagaacc 38940
ttcatgttcc tttgattata aatgcttttg gcacttgttt ctactggaag ataacttttt 39000
cctgatgtgt ttttgaggaa agaacctcca acgctctaga caggtctggg ggcaaatgac 39060
taaaacatca actgaggccc tgggctgtct ccatgaggat atcccctcta ttgtctctga 39120

aatgtcccag catgtggtgc atttcttgtt agtgtggact cctctgtata taacacccat 39180

tatttatgtt ctgtgcataa catgaaatag tgccctaatg caattccagg atgtaattca 39240

acatttctat aaaaatacaa tgtttttgta catttgcatc aaacaataac cagataatta 39300

tatttgttaa gaaaatagta tttttggctg ggtttgatag ctcacgtaat cccagcactt 39360

tgggaggctg aggcgggtgg atcacttgag gtcaggagtt caagaccagc ctggccaaca 39420

tggtgaaacc ccatctctac taaaaatgca aaattagcca ggcatagtgg tgcatgcctg 39480

taatcctggc tgctcaggag actgaggcag gagaattgct tgaactcagg aaggggagat 39540

tgcagtgagc tgagattgtg ccactgctct gtagcctagg caacagagtg agactctgtt 39600

tcaaaaaaaa gaaaaaagaa agaaagaaag aaaatagtat ttttggtatt tgttttcaca 39660

aactagagca tttatgtgaa ataacattgc tagtattgat attataccat agtataatac 39720

ttagttcttc aaatgatgta tctctgctga tcagctacat gatatctacg tgagttgttg 39780

cgtgtttttt ctctttttt aaagagcagt gcatttttga atgcttttga aaaattgcag 39840

taaaatacat aaacgtaaca tttaccttgt aaccatttta attggtacaa ttcagtgaca 39900

ttaagtacag tcccagtgtt gtgcaaccac tgttactgtc tagtttcaga atgttttagc 39960

tccaaatggg taccctgtac ctgttgaaca ttcagtccta gtggcccaat aatcttcttt 40020

atgtctgtat agatttgcct gttctgcatg ttttatataa atggaatcat gtctttttg 40080

tctggcttct tttacttagc atagtatttt caaggttcat ctacgttgca gcatgtttca 40140

atacttcgtt ccttttatg tccattatga atataccaca tttcgttaat gacagttctt 40200

tggggtagct acattttaaa acattatagt aaaatacaca tggcatacga tttactatct 40260

taaccacgta agcctgcagt tcagtggcat taaatacatt cacattattg tacaattatc 40320

accaccatct gtttccagaa atttttcatc tcctccaatt gaaactctgt atacattaaa 40380

catgaactct ccattctccc cttcctccag cccttagcag ccaccattct acatttctat 40440

ctttctgaca gattttacta ctctaggtac ctgacataag ttaaatcaac cagtatttat 40500

ccttttgtga ccagcttatt tcattagctt aatgtcctca agattcatcc atgttgtagc 40560

atatatcaga attactttcc ttttaaggtt gaataatatt ccattgtatg tatatgtcac 40620

aattcgtttc tccatttatc catcactgga catttgggtt gcttccacgt atcgcctatc 40680

ttgagtcatg ttgctatagc tgtacgagta tctatttgag tccccgctat caattctttg 40740

agtatatgcc cagaagtgga attgctggat catatggtaa ttccgtgtct ggtgtttttg 40800

aggaactgcc atgctgtttt ccacacagct gtatcattat atgttccctc cggcaatgta 40860

tgagggctct aagttcttca catctttgct aacacttagt attttttttt ttatggaata 40920

gccatcctaa tggctacttt aaaaatatat ttaactttat ttatttattt ttaaattttt 40980

ttatagagat gccatcttac tatgttgccc aggctggtca tgaactcctg ggctcaagca 41040

atcctcctgc ctcagcctcc caaagtgttc agattacagg aatgagccac catgcccagc 41100

ccaaatttaa atatgtaact aaacacatag cagctaacac caagccttta aaaatatcat 41160

taataggctg ggtgcagtgg ctcatgcctg taatcccagc actttgggag gccgaggtgg 41220

gcagatcacc tgaggttggg agttcaagac cagcctgacc aacatggaga aaccctgtct 41280

ctactactaa aagtacaaaa ttagctgggc atggtggcac atgcctgtaa tcccagctac 41340

tagggaggct gaggcaggag aattgcttga acctgggagg cagaggttgt ggtgagccga 41400

gattgcgcca ttgcactcta gcctgggcaa caagagcaaa actccatctc gcaaaataaa 41460

tatctgtatc tatatctata tatcgaactt cttaccccag tgatccaccc acctcggcct 41520

cccaaagcac tggaattaca ggcatgagcc accacacccg gcctattaat tatatatgca 41580

cctataatcc caactactcg ggaagctgag gctggagagt ggcttgaacc tgggaggtgg 41640

aggctacagt gagctgagct cacactccag cctgggtgac agagcaagac tctgtctcag 41700

aaaaaaaagt cattaataaa tgtgatcttt ttttttcctg tacaagttgt caaggaagta 41760

tgaccttctt aattgaccct ttgacatgaa ctgggatgag atcgtggagg atgttgagga 41820

gacagttgtt accatagtgc gcttctaaaa actaattcta tagatttctt tacaaaaatt 41880

tgtttaaatt attatgagta cacaataggt gcatctatag atttcattac cctcaaataa 41940

atgtacaagg caatgcagag aaatacatag tgtaacttgg tagacttgac ctatcaagtt 42000

actcttgaat atgttatgaa gcctgtgtat tactgggggc agcaaacttc tcctgttatg 42060

atagttgttt tcagctttgt tgaatctgtg gtctctgtct taactacaac tgagaaagca 42120

gccatcgaca atatgtagat gaatgtacat gactctattg taataaaact gtgtacactg 42180

taatttgaat tgcacataat tttcatgtgt cccctgtata attcttcttt tgacttcttt 42240

tcaaccatta aaaaatgtaa aaacaggcat ggtggctcat gcttgtaatc ccagcacttt 42300

gggaggctgg gtggattgct tgagcccagg agcttgagat cagctttagc aatgtgacga 42360

aaccctgtct ctacaaaaaa ttagctgggc atggtggcat gtgcctgtgg tcgcacctac 42420

tcgggaggct gaggtgggag gattgcctga gcccgagaaa gtcaaggcta cagtgatttg 42480

tgccactgca ctctagccta ggtgacagag tgagaccctg tctcagtgaa tgaatgaata 42540

cattattagc ttgtggacta tacaaaaatt agaggctgga ggtgagctgg gtatggccat 42600

tgggcatggt ttactgacct ctggtagaga ggaattagta tatgttaaag gtggtggaac 42660

tgtctgatac ttgcgttctt ttagaaatac tttggagtta gctttttggt tcaggcaaag 42720

gaccaaagag ttaggagagt caggctggta aagaggagtg gtgggcccat agcaacaggt 42780

cctggagtct ttaagaggag gtgtgtctca tgtgacattg gttggttgga caaaagcctg 42840

gcatgttgtc accttccata ataagtgttt gtgggaatgt aggtaatgag aaggaggagt 42900

aaagggttcc tgaaggatga ggaggagggc tggtggctgc cataggaagt gatcaccatt 42960
ttggcggacc tgtcttagag taatgaccat catactctct cactccttgt gaactcatga 43020
agtcccatgg ctgctaaagc taaaggtcaa gtggggactt ctctgggcac tgggcttggc 43080
accccacaga gctgtggagt gggcattaat gtccctgtta tatagatgca gagactgaga 43140
atgaggactg ttggtaactt ttgagagggc actcagctag aaaagtctga gccaggatgt 43200
caagtcccat ggctttacct ctgtggtcct aatggttggt gtgttcaagt gagatccgtt 43260
ttttcatatt tggttttgat tattgatttt catgcatttt ttttcttttt tgagttagta 43320

tattctctct cttttctttt tttcttttct ttctttcttt ctttctttct ttctttttct 43380
ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt ctttttcttc 43440
ttttctttct tttctttctt tctttttttt ttttttttt gtgagacaga atctcgctct 43500
gtcacccaga ctggagtgtg cagtggtaca atctcagttc actgcaacct ccacctctcg 43560
ggttcaagtg attctcccat ctcagcctcc gaagttgctg agattacagg cacctgccat 43620
catgcctggc tagtttttat atttttgtag agacagggtt tcaccgcgtt ggccaggctg 43680
gtcttgaact cctgacctca ggtgaaccac ctgcctctgc ctcccaaagt gctgtgattt 43740

ataggcatga gccactgtgc ctagccagta ttttttttctt tctttctttt tctttttttc 43800
aggttcattg aatttgcttt gagacaggat cttgctctgt tgcgcaggct gaagcacagt 43860
ggtgcaatca tggctcactg gagcctcaat ttcctgggct caagcaatcc ttgcacctca 43920
gcacccctcc acccccacct actcctttcc cccaccagta gctggaacta caggcgccag 43980
ctaccgtgct tggctaattt tttaaatgtt tttatagact gggtttccct atgctgccca 44040
ggcttattaa ttgattttct gtgtgatctt agggaaatcg attatttccc ataaacattt 44100
tttaaattag aagttaaatt ctgcctagtt tgcctcacat gattattgtg gatgactgaa 44160

tcagagaaga ggtaagagct ctttgaaaaa tatgaagtac catacagaag ttagatgctt 44220
tgtcctggtg agacccctcc aaagcacagc taaggaagtg tggaaggcac tcttatcaca 44280
tcatatagct ttgaaagcct agcattgaaa gtatgaactt gattcttttg gagaaatcct 44340
ttggctctca gtgagtttac tttctattaa tgactatatt aagcggaatg gaaactgaaa 44400
gaggaaagag gaggaagtca gaattaaata ggaagagtaa gcccatagca gagtccagat 44460
ttagacccca agctacttgg aatgatactg gacaattatg ggtgtgttta atgattgccc 44520
tgagtcatga aaacaaaagg aggctttaaa ttatgtctgg cttagtaata tagcatattt 44580

tatcattatt caagttttag catgtaaaga ggaaaagtgt gcagtactta cacataccat 44640

tttctattag cgaaactaaa tgaggccgct ttaaaattat cagtgttcac agtatcttcc 44700

aaaagacatg taaatgtata aatgtataaa aaatatacat ataaatttta cagtttggtg 44760

agctatatag tagatctctt attttgtcca taggtcgtaa agatcttata ctgtatttag 44820

gaacaaatat aacttaagtg ggagtccttt acagggctaa taagtaagca ttattttgat 44880

aaagtgctgt gttgtctaca ctaggtatag tagaaatact cttggaatag taatcatccc 44940

aggccctact ttggagtgga agaaatagtc aatgtagaac tttatagtac attgtacgta 45000

gatgtgcctg ctaataactt ctgtagacag caaagtttaa gagaaattag gtggtaaata 45060

caacatatgt atctaaataa atttggtctg agagatttga taagatgaaa cagtacatag 45120

tccagaaaat ttttatactc aaagaattgt agaaaatatc ttaaatgttt tcagttttgt 45180

gtatatccag agaatatcat cctgtaatct gctggttggc aacccaatgg cagtattaga 45240

tgtatgtttt tattttgttt cgtttgctat ttgtttggtt aagagagtta cctaattagg 45300

agtgtggaaa aaaaaaaaag atttattata gtagtgggct tttgtttgac ttcagacatt 45360

tttgttgtta caacaatatt agtgtcttgt ttgtgaaatt tgtttaccgg gaagccaaat 45420

acttagaata acttttagtt tatcattatc atcatcatca tcatcatcat ctccatcatg 45480

aaaggaagaa gctaccaatg ttgctttatt ctgcaaacaa tataatagat gcttgttgaa 45540

agtatggagt gaaatcttaa atatatctgt taaaaagagt acaactggcc aggtgtggtg 45600

cctcatgcct gtaatccaag cactttggga ggccaaggcg ggcgaattgc ttgagccagg 45660

agtttgagac cagcctgggc aacatagtga aaccctgtct ctacaaaaaa aatagacaaa 45720

aattagctgg gtgtgatggc atacacctgt agtcccagct acagtggggc tgaggcaggg 45780

ggtattgcat gagcccagga agtaaaggct gcagtgagct atggtcgtgc cactgcactc 45840

cagtgtgggt aacagaatga gaccctgtct caaaaaaaaa aaaaaaatag tacaacttta 45900

agcaggatgt gggtacatga ctgtagtctc agctacttgg gaggctaagg caagagggtt 45960

acttgagccc agaagcttga tgctgcagtg agatgtgatt gtgccactgc cctccagcct 46020

ggggaccata gaaagatccc atctcttaaa gaaaaaaaaa acagagtaca acaactttgg 46080

taaacttgga atataaagat atttccttaa cctattaaag agctgataaa gagtggtact 46140

ttcaaaccag tacacattat gtgaaacact agaggcactt cccatttgtt aaaagaaaaa 46200

ccttagccaa attaaattta agttttgttt ttttttttt tgtttttttg ttttttgtt 46260

tcttgagaca gagtcttgct ttgtcaccca ggctggagtg cagtggtgca agcacagctc 46320

actgcaacct ccgccttctg ggttcaagtg attttcttgc ctcagcctcc tgagtagttg 46380

ggactacagg tgtgcaccac cacgcctggc taatttttgt atttttttgta gacacgtggt 46440

tttgccatgt tgcccaggct ggtcttgaac tcctgggctc aaggaatctg cctgcctggg 46500

cctctgaaag tgctgggatt acagatgtga gccactatgc catttaacgg tttaattgag 46560

caaagaatga tttgcaaatt gggcagcctc ccgagccaga gtaggttcag agagactcca 46620

gcacagccat gtggtggaag aagatttatg gatggaaaaa ggaaagtgat gtatagaaaa 46680

gagaagtgag gtacagaaac agccggattg gttacagctc agaatttgcc tttttagaac 46740

acaagtagag gtttgaacag ttggccacct ttgattggcc aaaacccggt gattggcaca 46800

agagcaggtt ccagtctctt tacatctcca tttaggttat agttcactat ggatggaaaa 46860

acctgtagat caaacttaaa atacgtaagg agacagtttt aggctaaact tgatttaaca 46920

cattaaatcc ataacaagac aggatgcctg ccctcaccat gttatttgat cttattttag 46980

taattctagc caatgtagta gggcaagaaa actgcctgct tggttacaaa ataaacatgc 47040

aaaagtcaat atttgtaata tgtgacagaa aatataattt aaaaaagaag aagccgggca 47100

cggtggcccg tggctgtaat cctagcactt tgggaggcca acacaggtgg atctcttgaa 47160

ctcaggagtt caagaccatc ctaggcaaca tggaaaaccc cgtctccaca aaaaaattag 47220

ccaggtgcgg tggtgcgcgc ctgtagttcc agctgctttg gaggctgagg ttggaggatt 47280

gtttgagcct aggaagcaca ggttgtagtg agctgagatc atgccactgc actccagcct 47340

gggtgacaaa gtaagactct atctaaaaaa aaaaaaaaga aagaaagaaa aggaaagaaa 47400

aagaaaaaag aatttcactt actagagcat caaatcccta agataattta gaacaaagcc 47460

agaaaagtga agaaaataca aaaatcttta cagtgagttg cataaaaaaa aacaacttga 47520

agatgtcaga tcaactcatt aatgtgttga ttaatgtaat taaaatccca ctgttttttt 47580

tgtggggagg gtgggagagt cacttgttaa aatgattcta aagagcatct ggaagaataa 47640

acaggcaaga atagccaaga acattttgaa aactaaagat gagtttggaa gacgattggt 47700

tttgtactat caactactta tagattttac atgaatttta aagggtaatc tgagtcctcg 47760

aatagacaga aatagccata gatctgaaag aacacttaag acctgatcta gctatccgtg 47820

agagtatgta taatcaaagt ctttgtgtgt gaatcaggag tctttcaggt gcaaggtaaa 47880

taagctcata attgcttaag caaaggtggt atttgcttta gtgactccag agaaagctca 47940

agtgcctgtc tccccctgac tttgattctt tttggggttg gctccattct ctcctgttgc 48000

taatggcttc ctttgtgcag ccagaggaaa ggaggtgtgg ttttttgata cttccagtct 48060

tctattttta tagcttgaga tcaaagaggg aagtgacctt ccttagagtc agtgtgtaaa 48120

gtcctaagga agataccacg tggggtgctg gggccatgtg cccatccctg gcccatgacg 48180

atggggatgc tacactaact gggggccacc catggctgtt cctgccttga actgccaact 48240

ggctttgcag tgcagcttca ccagaatcac atggaatagt agggatagga attgtttccc 48300

aaagagagtg tgtggggtgg taaaattact agtgggggag taaggggaca ggccattggg 48360

cagactggag cagcatttac ttactcagtc attgagaaaa ggatggaaca ttcaataaag 48420
ggtgctggac acagtttgtg ctctaaaaat tttgtgtttc acctattaat ttatccctcc 48480
ccttagcccc tggcaaacac tggtctgttt actgtctcca tagttttgcc tttcccagaa 48540
cgtcatgccc ttggaatcat acagcaggta acctttttcca gttggcttct tttatctagt 48600
aatgtgcatt taagattcct tcatgtcttt tcctggattg ataacccatt tctttttagt 48660
cctgaataat attccattgt atggttgtac cacagttgat ccattcacct actgaaggtc 48720
attttggctg cttccaagtt ttgataattt gaaaaaaaaa ttttgagaca gggtgtgatt 48780

gtgtttaaga tactggtctc ctgaacaact gagctcacgt gaacccctct cctcagcctc 48840
ctgggtaact gggattacag ctatacacca ccgtgcccag tgtgacaatt atgaataaag 48900
ctgctataaa cttctatgta ggtttttttg tgtttggaca ttggttttca gttcattatg 48960
gtgaatacca aggagtgcaa ttgctggatt atatggtaaa agtatgttta gtttgctaag 49020
aaactgccag ctgggtgtgg tggctcacgc ctgtaatcct agcataatgg gaggctgaga 49080
caggaggatc ccttgaagcc aggagtttga gactagcctg ggcaacatag tgagacctca 49140
tctctacaga aaatttaaaa attagctggt cgtggtctta tgtgtctata gtcctaactg 49200

cttgggaaac tgaggtggga ggatcacttg agcccaggag ctggaggtgg cagtaaactg 49260
tgatcatacc actgcactgc agcctgggtg acaaagcaag accctgactt taaaaaaaaa 49320
aaaaaaaaaa aatgagtcag agggtaagga agcaaaaata agtaaataaa taaatagaag 49380
ataaaagaaa aatctatctt tcaaagtggc cgtgccattt tgcattccta ccagcaatga 49440
atgagagtct ctgttgttgc acatcctcac cagcatttgg tggtgtcagt gttctggatt 49500
ttgaatattc tattaagtat ataatgctgt ctcacttgtt ttaatttcca attctttagt 49560
gatgtatgtc attaagcgtc tttttaatat gtttacttat catatatgta tcttctttag 49620

tgaggccttt gtttaggtct tctgcccatt tttaaaaatg ggtttatttt cttattgttg 49680
aatagtatga gttctttgtc tattttgaat acttgtcttt tgctttattt ttgtgttttt 49740
tttttatttt tatctttttg agacaagttc tcactctgtt gcccaggctg gagtgcagtg 49800
gcatgaacat ggctcactgc agcctcaact tcttccaggc tcaagcaatc ctcttgcctc 49860
agccttccga gtagctggga ccataggcgc acaccaccac accctgctaa tttgaaaaaa 49920
ttttttgcag aggcggggtc tcaccatatt acccaggctg gtcttgaact cctggcctca 49980
gtcaatcttc cagccctcag cctcccaaag tgctgattat aggcctgagc cacttagcct 50040

agcccagaat ttatttttt atttcttagt tttgaaaaaa tataggacct cataaaagtc 50100

agtctagatt tgtacacatt atgtttttgg tgtatatgta aatggattct ttgtgaatca 50160

atttggtttt gttttttgc ttttaaaaat accagcactg ggctgggtgc tgttgctcat 50220

acctgtaatc ccagcacttt gggaggctga ggcaggtgga tcacctgagg tcaggagttt 50280

gagatcagcc tggccgacat ggtgaaacgc tgtctctact aaaaatacaa aaattagctg 50340

ggcgtggtgg cacatgtcag taatcccagc tactcaggag gctgaggcag gagaattgat 50400

tgaacttggg aggcggaggt tgcagtgctc caagattgcg ccactgcact ccagccttgg 50460

cgatagagca agactttgtc tcaaaaaaaa aaaaaaagaa aaaaaccgca gcagtggctg 50520

gccaaggtgg ctcacacctg taatcccagc actttgggag gccaaggcag gtagatctct 50580

tgcggtcagg aattcaagac cagcctagcg aacatggcga aaccccatct ctaccaaaaa 50640

tactaaaatt agccagatgt ggtagtgcac acctgtaatt ccagctgcct gggagactga 50700

ggcatgagaa tcacttgaac cctggaggca gaggttggag tgagccactg tattccagcc 50760

tgggtgacag agggagactc tatttaaaaa aaaaagaaaa aaaaggctgg atacagtggt 50820

gcacgcctgt aaccccagca ctttgggagg ctgaggtgct cagattgctt gagctcagga 50880

gtttgagacc agcctggaca acatagtgag acatcatctc ttaaaaaaaa aaaaaaatac 50940

ctgcacttgg tcaaaagatt tcaacagtgc agaaaaagaa agttgctata tcttttctcc 51000

aaattagtct tgtttctagt ttcattatcc aaataatcac tactaatagt taaaacattt 51060

taaatacaca ttgggagttt gtcctattta atataaatta tttattgagc aaataatcac 51120

tgctagtata ttttggatac tggaattttc atatgtaggg gtccttgaat gtaaggtgcc 51180

cctttggtag ttctgtgctt cttttacctg tactgtaaca tagggaaaga tgttacaaat 51240

ggttagtatc tattcttaaa caccagccct tccactaaag gtaaacaaca aataaatata 51300

taaatgaagt tttggtattg ggattacacg ggttaaacac atccatattt cattattaat 51360

atttaagaat ataacaaact tcttattggc atttggacct tgtagctagg gaaagattaa 51420

gctttgttta tttgtgcttt gtttttttc ttcactcaga tatttgaggg tttcccattt 51480

gaggaataca tttattaatc aagctttagt tgcaagatat ttgatcttag agaataccat 51540

caaccattct tctttaagct tcctaacttt acccaaatgt ggttggatct actcaagagt 51600

agtttgggta gttcagaaat tttattggaa ggggaaataa tttttgaccc aaatttgata 51660

aagcaactct tgagtaatga tttcttttct tgttctctct ttataatcag ttgaaagtag 51720

tagtaaggct gggtggcaaa agaaagaggc ctggggagaa tcgggtggtt ttcattatct 51780

cttttcatag cagctaagtg ggaagggacc aagaggaaat caactgaaaa accatccttc 51840

tgaaacattg gcctaaaaaa gtgtagtcca gaaattgagt gcaactggca gtggcattta 51900

aaaggaatgc tctaatttct aggaaagcag gcacgagtac ctcttaaaag aagaaaaaaa 51960

tgaaaactgt aatttaggac acacagacga gtatccattc cctgtacttt tttactctcg 52020

tgtcctaacc aaggaagggt taccatagca aatatggcat tccttagcca tgattcactg 52080

ttgtaaatgc ctgcagcatt cataaaagta agatatatgg gctctttctt tttccttttg 52140

aatccgtatt tctgtattta aatctgtatg tcaacatctg tattttctgt ctctcttgtt 52200

tttttaaatc ttgggagatg gtacaaatta tttaggggag tgaataagtt tcttgtctac 52260

aaatagagga gagagaaggc tttttgtctt tctgctttgg aactggagag cttcctattt 52320

aggcacggcc tttttcaagt gaccttgtat tgttatcagt actgtagaag gtaggcacat 52380

tgtacagact ttaaaatgta aagcttttag gcattccact tgtaaacctt ggctttttaa 52440

agaaaattac atgttcattg tgaatatttt cttatcgccc tatctctgtg cacatgcaga 52500

cttcctttgg ctacattctg aaaggtgtaa ttgtcttctt taaggacagt ggacatctat 52560

agttcttagg tcaaattgtc ctccttctgg ttttgtcagt tctcagccac actgtgtgag 52620

catccatttt cttggatcct ggtttggagc tcattttaag gaacatcacg tccctttga 52680

gactatgtgg acatcagggt gggtagatgt tcccctgtga acagaaggtt cctccctaag 52740

gaggtgcttc tctgtgttga gtcttgcatc tgggcacaca gagcccaaag caggaagagt 52800

tgagtctgaa tagggaggcc tgtaagcctc actgctctgc cacggctagg cctggttggc 52860

catgctctag gagccctcag gaggctctga agtgattctg cctctgggaa ttttacagag 52920

gagctaatat ttgagatctc caaagctgag tgagagggtg attcttgaaa aggcaaggca 52980

tgcctcggtc cagttctgtg gggctgtcat agaagagggc tcggaagctc ttgtaagtga 53040

ggctggaaag gtaggcagtg ttaccataag gaggatggaa atgacacaga taggctaagg 53100

aaggggacct ctgtaatcat gcagcgatgg cctagaaaag ggacaggctc atggcaggga 53160

gaccagtttg gaggctgcca cagtgttcta ctgagagaga aaaagaatta aactcaaagc 53220

acggtcaggg aaggtggagg ggcaggatct gatttggaag tgttttgttt tttggtttcg 53280

ggtacaagga tttggaaacc tcttgactcc gtagatgaaa gaatatgaac caaggaagac 53340

tgaagtttcc actcagggaa gaaaacacag gagtaggaat cgatttaaga gaatggcagg 53400

cagttgtgtt ttgaacttgt ttagtgtgag gtgacatctt tgtagggatg tctagctggt 53460

agctgcaagt acaggaggct agatgtgtgc atgagtttct tggtaaagat ccatctgcag 53520

tctcctgaag atgtcactca gattgcactg ccatcacccc agggcccaag agaagacact 53580

cgcttctctt ggtgtctagg cgggtttgaa aaaaatcaaa cagtacaaaa tcatgcaaat 53640

tcagacctct actccacccc agaggaaagt cctgctagca gtttttgtgt attcttccag 53700

aaatctgcct tgcaacatgt ttgagtatat aaataatccc agaaaggatg ggccagacac 53760

tagcagaaac tcaccacaca cactgcgctg ggcatgcaga aacttcgcga aatatactgg 53820

tgtgtgctgt cactgcattc ctggatttgg gggtcttctg tgtccccagg tatcagtatt 53880
gcccacaggc tgaccactga gctccttcca cagccgactc acgtcaccct ctttcgaagt 53940
gtgtctgcaa agctagatta ttagattgtt tctgctttgt gttttcttta atgaattttt 54000
taatgatgaa gttcttgttt taaaaatata cagtggtaat taacatgtat gcatttttct 54060
taaaatgacc cccccagtcc ctcttcagat gtaatcactg ttaacagtat cgtatataga 54120
ccctgttctg tgtggggtgg gcagagggcc ggttagcggg tggaacatgc atactcacaa 54180
ccatattttt cacatgggaa aatataaagg tgacaacaaa tctcctggtc tgtaatctca 54240

tcaagcagac aataatcact atttgaaaag cggacaaata catgctgatt tttaaaaaaa 54300
attatagtag tacagaaaga tacaaaaaaa aaacaaagtt aaagtcttcc taactctcct 54360
gcctgtaccc tccactgggc aaaagtccct gtccctaagg taatatctgt tgacagttct 54420
ccttgcaata cagataggag catgttgtgt atctgcctct gtgtgtatgt gtttacatgt 54480
ctttttttttt ttttttttttt tgagacggag tcttgctctg tcatccaggc tggagtgcag 54540
tggcgtgatt tcagcatgct gtgacctccg cctcccgggt tcaagtgatt ctcatgcctc 54600
agcctcccga gtagctggga ttacaggcaa ccaccaccac acccagctaa tttttgtatt 54660

ttttgtagag atggggtttc accatgttgg ccaggctggt ctgaagctcc tgacgtcaag 54720
taatccaccc gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcatgagcc acaactcctg 54780
cccctgcaca tgtctaacgc acacaaaggg gattctgctg aacacatttt tttgtgcttt 54840
ttctttccaa cttaacatat ttgacatctt tatcagctta tatagcttta cttcattctt 54900
ttaaagaggt tattggctat aaagagaaag tcagagaaag tcagtcaatg ggtgcttcta 54960
tgattattta attagatcct gttgatggac attgatacaa tttctaaatt ttttagtatc 55020
ctaaataatc ctgtggtaaa catccttata cagatgtcct tgttcgctca tgaaaatatt 55080

tctggaggat ggtgagaagg gaaattttaa aaattattta tataaacatt atcatttgtt 55140
agtagaatga cctcgggaga ggttgtagta atttatgctt ccccacatgc atatgaacgc 55200
cttttcaata tattgtttca aaattggata tcatgaacct aaagatatat atatatgtat 55260
gtatttttttt ttttttttttg ggggtggggg gatgtcctgt tattttcagt tatcgaatag 55320
aactttgtta gttccttcat gtaaggatga agttggtaat tattattttt tttgtgtgtg 55380
tgtgttactt tctttttttt ttttttgaa gttggtaatt aaagggatct gacttcagtt 55440
atggaactgg gaaaacagga ccttgatgtg gaggtgggct tagacatgct atgtctgggc 55500

aggtatctct tgggaagcag tgtcacccct gaacagaagc atggatgagc cgcaggggac 55560

ggtgctgagc agaggggctg gccgtgggtc atctgcggct gttgacctgg aaggcacaag 55620

ggagttttcc acctttcctt tggttttgag agtgcagaag ctactaagca actcacaacg 55680

tgcccagggt ggtggtccaa ctgaaggatg tgaaacggtt cttcctttcc cagccaaaga 55740

acttgaacct cccaccctgt gacaagcatt ataaaattca cataattttg ataggctgga 55800

ttccctttct gtagcagatc tttcctcaga acagaagtgg ttttttgttt tttggttttt 55860

ttttaaccta aattacctgt gagttttatt ttttaaatat ggaatatgtt ttttggacac 55920

ctccttgtca tattaaatgt tgttattaaa tttgagattt taatataaat tttaccccag 55980

caaattaatt ttgtttctct tactctcttg tttttggcat cttttcccgt tatatagtgg 56040

tgctcatgtc atcatattgc tcttatgtga cttttccttt gtgaacaggg atcttgttca 56100

cttttccttt tttaactttt tttttgtttt ttcgagacgg agtcttgctc tgttgcccag 56160

gctggagaac agaggcacag tctcagccca ctgcaacctt tgtctcccgg gctcaagcga 56220

ttctcccacc ttagcctctt gagtagctgg gattacaggc atgcaccatc acgcctggct 56280

aatttttgt atttttgtag agatggggtt tcaccatgtc atcgaggctg gtctcgaact 56340

cctggactca agcgatccac ctgcctcagc ctcccaaaat gctagggtta caggcatgag 56400

ccactatgcc tgagtcactt ttccttttaa cataaaaaca ctggtatcct agagagggca 56460

ctatattttg ggtacatatg agttcagatc acagaagagt tgtattctat acttcttttt 56520

tcatcattct tacttcagta tgatgtattt tataatttta tatgagaaac tataacactg 56580

ggcatgtgtc atcaagcagt acctactcat aaatcatatt aaattttgat ccaaacatgg 56640

gacaaactga agttttctct gtgtacttga atgctttcag aggcataaaa ttatattacc 56700

atgtgaaagc aagcctacaa aattcctcag gcgtccactc tgccactcaa atgagagcca 56760

gacttacagt gcacactcta caaacaaact tccagcccgt cagggtattt taagtgcctg 56820

aatatgcaag gcactgtgcc agtaaaatta ctcagtccca aggatagagc ctgttagaat 56880

tattttaaaa tctgtacttg aagtttattt cctcagtgtt ccaagatatt ttatctggtt 56940

gttctctgag tatttcacat gtagctagtt acatataggt gagatagtga tgcttgtgcc 57000

tggtgtggat gagaaactga gcctggcaga cctgagattg gatttccttt tctgactttg 57060

caagtgtggc ttggctttaa tagccctcct ctttttccgt attcctcttt ccccttcca 57120

ttttgcaaat atgcatcaat caaaatacaa attgattgca aatatgtgtc aatcaaattg 57180

tattgtattt tgattgtgca catatgcact gatagttaca catatgcatc aatcaaaata 57240

caataacctg tggaaccatt tttttctgaa ataggaaggt ggtgccatgg gctattgatt 57300

gttgaaggta gtcttcagag cttgtcttac aaatctataa taattttccc ccaaattaat 57360

gtgctagtta gaacactaga ttgcatcact gaaagtgaat tttagaatct tttccaactt 57420

tttaccaagt tcagaaaacc gttttattgg acctttattt gcctcatggt catctggttt 57480

ctttatgctg ataatgacag ggaccttact aacctacaag gcaacccagt ccatcctggg 57540

cagctatgat cattggaaag ctctgaatca ttcatctgga agctgcctat ggcagaatag 57600

tgcagaacat atgcattgca ctatgttcta caaaactaca ttaaataagt gttccttttc 57660

attgttagat ggaagtgacc cagggcaagg atcatgtttg atgagccagt tttctcctag 57720

tgccttgaac ataggcactt ggtaatgttt aaagaatgaa ttctttttt ttggagacaa 57780

aatctcactc caccacccag gctggagtgc agtggcacgg tgtcagctca ctgcaacctc 57840

tacctcccaa gttcaagtga tttttgtgcc tcagcctcct aaggaactgg aattacaggc 57900

atacgccacc acgcccagct aatttttata tttttagtag agaaggggtt tcgccatgtt 57960

ggccagatgg tctccaactc ctggcctcag gcagtctgcc tgcctcagcc tcccaaagtg 58020

ctgggattac aggcatgagc catttgcctg gccagagaat gaattcttaa tcagtttctt 58080

atgacttcat attgactgac agttgtgcta aatacttttt gcctttattt gaattagaaa 58140

atttgtaagg gggccttcag aatagatgca gtcacattta ggagttttct tccccccatt 58200

agttaaaatg cagtttttct atggatctgt tttagaacta cgaataaact ctgatcagtc 58260

actgcagact acgcagtaag ataagaagca gtccatttgt tctgtcgttt attcatggcc 58320

ctcatctttg ccagctgact tgtgcagaag agcacagcaa actgtaagct tcctaacagc 58380

tattcccatt cagctgctgt cttcaagaag cagaagagga tagatagacc ttagagaaca 58440

taatcaaacc tgggaaactc aaatcaaaac aaaacacaac ttcaaaacag aagttgaagg 58500

tcctgaaggt acccagaggc atagcaagga aaatggcccc actgggatat cttttggatt 58560

cacctacaga cctctctgga gttttaagat ccacttttg tgacatattg catagcaaac 58620

aggccgaacg ctgttgtaaa tcatcctctg cgaaaggccc aggttttgaa actgaaggcc 58680

tgaaaaggct cctgcttacc agctgtgtgc tgtacctgac acactgaagc ctgagagtgc 58740

cagtcacctg tcagagggaa cacagctgcc ctcaggcaga acctgagtct agaactcaag 58800

gtttttgact cttaggctaa aaataaaaaa tcagaaggag gaactatgga ttgcttaatc 58860

agtcacattt tcactttcca gagtttcttg tagcacaagt tatagccttt ggggattagg 58920

atgtaaacac tttttttcc ttccctaaag cgatttttgg tctgtcagtt tttccagctt 58980

cctgctctgg gccctgaagg tgccacacag ttgcaggcat gctcctactt caaggctctg 59040

ttaagctgtg gctgcccttc cttcccactg ctgtgcccca ggccaacccc tctgcccctt 59100

ccttcccctg aggcgctttg cacctgttgc tccgagcctc ctggtctatc ccagttagta 59160

gagtccctgt gcttacctcc gtggctcagt cctcatgggt ggtcagtgct ctagggaagg 59220

tgagctgacc tcttcacttt cccttcccag ccatttatag ctcttcatag cctcaccaac 59280

ttagaaaggg atgctgcttt tctctctgtc ccccatcctg actacattca agtcattgct 59340
cagcccagtg agtttgtcct ttcttccaga ccagtagttt tcccccaggc cctcaggctt 59400
cagcccttga aggcatcctt agccccccccc ccacactatg atagccaggc gctgtgcctg 59460
gccatggggt gtgggtatgt gtgtgtgttt tgtttctgga gcccattcct ttccttccac 59520
catcttctag gccttcatcc aatcctcctg caacttgatt catgactttt ccctgcatct 59580
agtctagtct ctttgctggt ctgttgtttg catagttgcc agtttaatct tcttaaaatg 59640
ctgcattttt gaagtcagtc tctctctagt ccctgtcaga aacatttaaa tagctctgtt 59700

gccacagggg gaaagcttga acctcttagc cagtcagtca ttcagagcct gccctctact 59760
ggggcctgct ttcctctcca gatgcttctc ccactctgcc tgccacagcc cttgtagctg 59820
gctgattgcc ctgtacctcg caggctctgg aagtcttcag ctccttcatg gagcctttgt 59880
ctaccagcca ttcttttcaa gactttgctg ttgttcactg cctgatttgt tcatttgaca 59940
cttaattcac tgagcaaaca ttatgaaaga tgtactgttt gctactgtga ggaatggatc 60000
cccaagaggt aagagggtca gtccctactg ccaggaaatt tgcctggatt cagtatcttc 60060
ttgtgtctat tagatcagaa gtggaaaggc agaggccagg ctgtatgctt tttaaatttt 60120

attttatttt atttaaatca ccagcacctc agcaagtgtt ttgcacagga aatttcttaa 60180
tgttatttaa ttattttggt ttttttgatt aaattctgta cattcccatt ttagcttatc 60240
ttgagttata acattaaaat taaggtagtc atcaactgaa ttataagacc taattaaata 60300
agattattta agatagtgat ttctcattag attggcccta ttcatattaa cttttctgct 60360
tttttcttca gtctgcatga agaaatcagt gatttttatg aatacatgtc tccaagacct 60420
gaggaagaga agatgcggat ggaggtggtg aacaggatcg agagtgtaat taaggagctc 60480
tggcccagcg ctgacgtgag tcccttcctg ggtagcctat gcttgggaca gtccttgtcc 60540

acgggccaga ggcctatctg ctagtatctc atgctagtcc tcacatgcaa gtagaagtgc 60600
actgtagagt tgtggtctaa ttaaatttta aaggcaaaga attttctgca gtctttagaa 60660
tttgaggctt actaattatt ttcattggat tggatgacta acaacctttt ttttttttt 60720
tttgtagtgc taatagcaac tactaaaggc aagctattgt tagaaattat tagtgtaaag 60780
agaagaaaga caaatcaaac ctcattgttg tagtggtctg ttattggata tgatatatca 60840
aaacctcatt actacttagt tccagcctgc cagagtaaac attatataat tgtttacagc 60900
tgaatgaaaa tgtcaagtac gaaattttgt cacttgtggc taatgcaggc ataagtcttt 60960

tcttatttct ttcctgaaat tgccattttc atctctctca gaccagctaa ttgcctttta 61020

gacagctccc agtcagtgaa caaaatgatt gcttgggatt tcttcttggc ttatttgttg 61080

tttttgttac tggtaccaag tcttttgttt ttttttttct ttttttttga gataggggtc 61140

tcactctgtt gctgaggctg gagtgcagta gtgcgatcac gactcattgc agccttgatt 61200

tcctgggctc aagtgatcca tctcagcatc ccgagtagct gggaccgcag gtgcacgtca 61260

ccacacctag ctgattttcg tatttttttg tagagactga gtctcactgt gttgcccagg 61320

ctggtcttga actcctgggc tcaagcagtc tgcccgcctt ggcctcccaa agtgctagga 61380

ttataggcgt gagccaccac acttggcctg ttactggtac taagttaata cttcactttt 61440

tagggcactt tgagggcctg ttttatgatt ttgtgtatgc aaagaagtaa caaaataata 61500

gaatccatta ctttgtgttc tgtaactttt ctttaggcac tgtcctgggt ggtgtttttg 61560

tccaattggc aaaacaagga agtttcactg tatgtaaaac ttgcatgtat atgacagtat 61620

atatatgacg ctgtaggtaa agggaaaagg ggaggatact aatattttat gaacagtgac 61680

catatgtcac attctttctc ctatgtgatc caaatcagtg gttcttagct ggtggttatt 61740

ttgctctcca ggggggcgtt tggcaatgtc cgagacattt ttgattgtcc tggctgggta 61800

tgcactgcta gtacctagtg ggtagaggcc atggatgccg ccagccattc tgtgatgagc 61860

agtataggcc cttacaacaa agaattatcc actcccaaat gccaatgttg agaagccctg 61920

gtctaattta acccttatct ttcttaggtg gaggttgact ctctctctct ctctctctcc 61980

agccagccag ccagccatca tctgtctacc tacagatgag gaacatgagc ttgtggttag 62040

gttcccaggt ccatctcgcc tcagaggttg aacttgtttc actgtttatc cttttccccc 62100

gccctgagat ggagtcttgc tctgttgccc aggctggagt gcagtgacac agtgacatga 62160

tctcagctca ctgcagcctc tgcctcccag gttcaagcaa ttctcctgtc tcagcctcct 62220

gagtagctgg gattacaggt acccgtcacc acacctggct gatttttgtg tttttagtag 62280

agatggggtt tcatcatgtt ggccaggctg gtcgtgaact cctgacctca ggtgatccac 62340

ctgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta aaggcgtgag ccactgtgcc cggcctatcc 62400

ttttttatta caattacctg catacgtatt tctgcctgag ttcccctgtt ctccatgggt 62460

tgaggtggaa tgcatcccag ttttatgcca cagcacgatg ttataaaatg atggtgcctg 62520

gtgttctctg tggaattgac ctgaaggccc acacttgccc tacagttagt ctgatcccaa 62580

tttagtaatc tattcgaaga ctcctgctca gagaacaaaa attaaggatt tgtgattgtg 62640

tctctggata atgagggaac attattgatc tgaactactt ctggaagttt cctgtggttg 62700

gctttctgta tccttaagta ccatacctcc atattaaacc aacagtggat tgaaaatatt 62760

cagaaaaaaa ctattaaaat aacaatgcac taataaaaac aatacaaatt atttttaaaa 62820

tatagtataa tgactattta gatagcattt acattgtact aggtattata agtaatctaa 62880

agatgatgta aagtatatgg gaggactcgc atagttatat gcaaatactc caccatttta 62940

tagcagtgac tcgaacatct tcagattttg gcatagtggg actggaacca gtctcctgcc 63000

gataccaagg gacaactgta ttttggtctc tgtgtttcat atttgaacca ggtaagttga 63060

aattatattc agaatgtctg cttgtgaaac agaatgccca cttcatgaag aatggggtta 63120

gaaaaaaaaa tactcttgtc atactgaaaa gtaccagtag agggtagcaa aaactgacat 63180

ttctccatat cttggtgact ttatctgata cctcaatata ataacttctt tttctgtttc 63240

aggtccagat atttggaagt tttaaaactg gactatattt acctactagg ttagtacact 63300

catgaatctt ttaaaggact gtacctttтc ctagagtgta ttcgttttgg ctgtcaaatt 63360

tgtaaggagt agaaacaaaa caaatttata aaacaaaaat gggactgggc atggtggctc 63420

acgcctgtaa tcctagcaat tcaggaggcc gaggagggcg gatcacttga agtcaggagt 63480

tcaagaccag cctggccaac atggtgaaac tccatctcta ctaaaaatac aagaattagc 63540

tgggtgtagc ggcacgcgcc tataatccca gctactccgg aggttgaggc aggagaattg 63600

cttaaactcg ggaggtggag gttgcagtga gctgagattg tactccaggc tgggcaacag 63660

agcgagactc tgtctcaaaa aaataaataa ataaaaataa aaaataaaaa agtaaaggat 63720

ttaccagcat ttaatttgat ttaccttgaa gtagaatatc acttcacatc tccaagacgt 63780

agatggtaca gagagatgga aaagggatca tgttgcagtg gaatcagtta gttactaatt 63840

ttagaaattg actacctggc agagtattgc tcagtcccat aacttaaccc actgacacag 63900

atgttaatgt agtctcatga taaaatgtct gattgtatat cctctagaat gtgagttccc 63960

actgtctcac tcactcactc actctctctc tcactctcac tttcaaatta agaactcatt 64020

ctactagtta tggctccagc atcctgatcc agaaattcag gtacagatct cttctctgag 64080

aaagatcttg gcctttcagg actcttgttc agtttcagtc ttctcaaatg agacctctct 64140

tgatgcacag ccttggaggc tttcttttgg aaatgatgtt tctctgaagg gtgaatactt 64200

gctctctaag aattgaaatt gtttgaacat tccgtcatgg ttattactat tattacttaa 64260

tctctccaga ataaagtcag cgtcatgttt ttccatttga gcttgatttg gtacacttta 64320

gcccaactta aagtgtgctg aagtgggtgg accctggcaa tttccattct tcccatagat 64380

gtccttggcc tgcaaaagtc ataaaatact caacttcgag ttcatatttc ttacttaggt 64440

tctcagcctc agtaaaacat gaaaaatcac tctttcttaa aaaatttaat taaattttat 64500

gaataggtag tacattcaca tagttcacat ttggaaaagg cacaaaaatc aatacaggga 64560

aaagtctcag tcccacctct gccccctggt tctccgtgga acagccactt gtttttttgt 64620

tttgttttgt tttgtttttg agatggagtc tggctctgtc gcccaggctg gagtgcagtg 64680

gcgcgatctc ggctcactgc aagctccgcc tcccgggttc acggcgttct cctgcctcag 64740

cctcctgagt agctgggact acaggcgcct gccattgtgc ccggctaatt tttttgtatt 64800
ttttagtaga gatagggttt caccgtgtta gccaggatgg tctcaatttc ctgacctcgt 64860
gatctgccca cctcggcctc ccaaagcgct gggattacag gtgtgagcca ccacgcccag 64920
ccagaacagc cacttttacc agtttctcac atatcctttc agagatacct gtgcatataa 64980
aaggacatgt gtgtgtatta acacaaatgg tagcatgctg gatacttgtt ctgcatccag 65040
tttaaagtac ttcataatat ttctgagttg caattaatct catccagata ggaaaatcat 65100
tatgtctagt accggaagcc tttattaagg aaaggacgtt aagtgccttt ttttttttc 65160

ttttttttt ttttgaggtt ttacttcttt caaaattacc ctatttcctg agacctgaat 65220
tctgtgaaat gactgggagg aggagtttgt taaaatcaac aactactatt tcccctctcc 65280
acaaaaccat tatcactaac acatttagtc tttgttggcc agggtggaaa ataggtttta 65340
attgtactaa tgaagtctgt aagcatgagt gtcagttaaa acaagtttcc agcttcttca 65400
gaccctcttg tatatgtatt ctgtgttcag tgacatcgac ctagtggtgt ttgggaagtg 65460
ggagaaccta cccctctgga ctctggaaga agctcttcgg aaacacaaag tcgcagatga 65520
ggattcggtg aaagttttag acaaagcaac tgtaagttct gcagcatttc atattaaacc 65580

ttggttattt acctatgaaa cttgaattaa aattaaagtt tggtgagcac agttacattg 65640
caagtgagtg attctttcat tttgttaatg tcaccgtgct tgcacataaa aagttttctg 65700
gttgtccacg ctggattgtg accacacaat cttgggtcac tgcaacctgt acctcctcgg 65760
ctcaagtgat ccttctactt cagcatctcg aggagctgga ctacagacac agcctgccat 65820
gcctggctaa ttttttttgta aattttgtag agacggggtt tcaccgtgtt gcccagactg 65880
atctccaact cctgggttca agtgatccac ccacctctgc ctcccaaagt gctgggatta 65940
caggtgtgag cctctgcacc tggcctgcat ttcttttaac aacagcagaa tacccaattt 66000

tatcacacac agtactcact gtagagatgt ttgttttatt catttgcatt attatttttt 66060
ttttgagaca gagtcttgct ctgtcaccca ggctggagtg catggcgcga tctcggctca 66120
ctgcaagctc cgcctcccgg gttcacacca ttctcctgcc tcagcctcct gagtagctgg 66180
gactacaggc gcctgccacc actcccggct catgttttgt atttttaata gagacggggt 66240
ttcactgtgt taggcaggat ggtctcaatc tcctgacctc gtaagccgcc ccgcctcagc 66300
ctcccaaagt gctgggatta caggcgtgag ccactgcgcc cagcaatatt ttattcattt 66360
ttttagagag agatacagtc tcactatgtt gcccaggctg ttccctaact cctggactca 66420

agtgatcccc ccacctcagc cttatgtgta gctgggacta caggctcacc ctaccacgcc 66480

ttgtttattt aaaaaaaaat tttttttgta gagatagggt ctccctgtgt tgcccaagtt 66540

ggagcatttt ttgaaaagaa ctcctgatag ctcatgtaaa taatcatgtc agtttttgag 66600

aataattttt atatcttatc ttgtcaggtc gctttttggg ctatttgcaa aactgaccag 66660

taatgcaagg gggttgtagt gtatacctta agaatccagc aattttcttt ttttttttt 66720

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt tttgagacgg agtctcgctc 66780

tgtcgcccgg gctggagtgc agtggccgga tctcggctca ctgcaagctc cgcctcccgg 66840

gttcacgcca ttctcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggc gcccgccacc 66900

tcgcccggct agtttttgt atttttttag tagagacggg gtttcaccgt gttagccagg 66960

atggtcttga tctcctgacc tcgtgatccg cccgtctcgg cctcccaaag tgctgggatt 67020

acaggcgtga gccactgcgc ccagcaatat tttattcatt ttcttagaga gagatacagt 67080

ctcactatgt tgcccaggct gttccctaac tcctggactc aagtgatccc cccacctcag 67140

ccttatgtgt agctgggact acaggctcac cctaccacgc cttgtttatt taaaaaaaaa 67200

tttttttgt agagataggg tctccctgtg ttgcccaagt tggagcattt tttgaaaaga 67260

actcctgata gctcatgtaa ataatcatgt cagtttttga gaataatttt tatatcttat 67320

cttgtcaggt tgctttttgg gctatttgca aaactgacca gtaatgcgag ggggttgtag 67380

tgtatacctt aagaatccag caattttctt attagaaaca gtttgatgat acaaaacatt 67440

taatacctag tattcattgt tcttcatctt atactcagaa agtgttctcc aaagtattga 67500

ggaaggtttt tgttagataa tttaaaaatt attataacta tatgtcaact aataaacgag 67560

atgatgggca tattaattta cttaactgtg gtaatcactt cagtatgtat atcaagataa 67620

gtatatcaaa acatgtatgc cttaaatata aacaataaaa ataaataatc aaaaattgga 67680

caccaaacaa aattctcaat ttatagaaat tacaaaatat attgtatggg gcccaatgct 67740

aaatatgcaa catgatattt gtagcagtcc agggttactg gggtgtgcca tatttagaat 67800

actcagtgtt cttatgctcg catgagatga tggagacctc atgtctagta accctccatc 67860

ccctgatttt gtcatttaat ctggttaaag catttacatt ttacctttct tctctttata 67920

ggtacctatt attaaactaa cagattcttt tactgaagtg aaagttgata tcagctttaa 67980

tgtacagaat ggcgtgagag cagctgacct catcaaagat tttaccaagg tcagagaatt 68040

tagtgtttat acaataaaac tattagaaac gtaattttaa gattctgttg tggtggtggt 68100

ctaatatttt tatatgcgtg ttgctgacaa acacctctct ctctctctct ctctttctct 68160

ctttttaaaa tggagctagg gtctcactct gtcacctaag ctggagttca gtggctggat 68220

catgacccac tacagcctca aactcctggg ttcaagtgat catctcacct cagcctccca 68280

agtagctggg actacaggcg tgagccacta cacctggctt ttttttttt ttttttttt 68340

tgagacggag tcttgctctg tcacccaggc tggagtgcag tggccggatc tcagctcact 68400

gcaagctccg cctcccgggt ttacgccgtt ctcctgcctc agcctcccga gtagctggga 68460

ctacaggcgc ccgccacctc gcccggctag ttttttttgta ttttttagta gagacggggt 68520

ttcaccgtgt tagccaggat cgtctcttga tctcctggcc tcgtgatccg cccgtctcgg 68580

cctcccaaag tgctgggatt acaggcttga gccactgcgc ccagcctttt ttttttttt 68640

ttttaagtgt tggggatctc gctgtgttgg ccaggctggt ctctaactcc tagcctcaag 68700

caatcctcct gcctcagcct cccaaagcac tgggattata ggcatgagcc accatgctca 68760

gcctgcacct tacttttgta tgcaatggtt ttgctttctt tgaatctgct tgtaatgatc 68820

agtgattaac ttataatgtg acctcaagta agaattaaaa gttgagaaag cttttgaaga 68880

aattgtctgc tctagatcct tccttgtaga gacagaagag atggaattct gctacacagt 68940

tgattccatc tgtttttaac cttcaggagt tcagattaag aacctttcct ttaacccatt 69000

tcctgtttgc cccaagaata ctgcgtgggc agtgagctgc actttctttt ttttcttttt 69060

ttgaggcaga gtctcgctct gtcacccagg ctggagtgca gtggtgcgat cttggttcac 69120

tgccacctcc acctcccagg ttcaagcaat tcttctgcct cgatctcaca agtacctggg 69180

actacaggca cccgccgcca tgcctggcta atttttgtat ttttagtaga gatggggttt 69240

caccgtattg gccaggctgg tcctgaactc ctgaccttgc aatctgctca cctcagcctc 69300

ccaaactgct gggattacag gcgtgagcca ccgtgcccgg ctgtactttt ttttttctaa 69360

acgggaaata ggttaagagt tttaagagca ttttctagat ttcaatccct aaattacctt 69420

taaggtgttt cctacaggct tccttacttc tattttgaaa tgatttaagt ttatttctat 69480

tctattttct tccaagatag agaagaattt gtcaccatta tctgtggaac attttacata 69540

cttagatagt tgtcagcttt ctcctctcta acctaaacca ttaactcctt tggcttctgt 69600

tagaatattc acaatttttt tttctcaagc agctctaaag tttctatttc ttctttgttt 69660

tttaagaaaa aatgttaact acttgatgtt gcaagcatta tcatcttgca taaatatatg 69720

gaagacagaa aagcagaaaa ttaaagaaat attatccata atctcactat attgggtgtg 69780

tgtatgtgtg tgtgcatgtg cgcctgtcta atatttttct ggaaaaaagc ttttaaaaat 69840

tgaaattcgt atgcatgata acattcatca gtatgaagag atggtgtaaa gtgagtcacc 69900

cttacaccat agatacttag atcattttta tagaatttct cattgccagt tattattttt 69960

tgtgttgctt ttttatgttc tttaaaatta taagcaaagg agtagcacat tgtacacaca 70020

ttgtctcata cctttgtaaa aacttaatgt tttggaggtt tcttccatat tgacgcatag 70080

aggcttgctt tattcttttt gttggttaca caggcagtag tcttttgtaa gactgtggct 70140

gcttgattta gcagttcttc agtgttgttc cagtttttct tttgctgtta gaaaaaggga 70200

ttgacgaata tacttccatg catgcatctt gctttacacg tgcaaaatgt ttgtaggaag 70260
agtcccagaa gcaaaatttt gaggtcgaag ggtatatcca ggtaaaactg cgttagatat 70320
ttccctaatt atttattctt tcacattctc attttctctc tctccctccc ccttttcttc 70380
tccctctccc tatccctctc tctcttcctc tgtccctccc tttctctttt ctctcttttt 70440
ctttcccttc ctcttctttt cttttctttt ctccttttct tccttcccct ttccctttc 70500
cttccttctt ccttttcttc ctttctttca ttttttgaca ccgggtctca ctctggtacc 70560
caggctagag tgcagtgatc atggctcact gcagcctcag cctcttgggc tcaagtgatc 70620

ctcccacctt agcatgagta tctgggatca caggcgggcc taccacacct ggctaccnnn 70680
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 70740
nnnnnnnnnn nnnnnnnntt tttttttttt tttttttaat ggagtctcac tctgttgccc 70800
aggctagata gagtgcaggg gcgtgatctc ggctcactgc aacctccgcc tcctgggttc 70860
aagcgatttt cctgcctcat cctcctgagt agttgggatt acaggtgctc accaccacgc 70920
tcagctaatt tttgtatttt tagtagagat gtagtttcat catgttggcc agggtggtct 70980
caaacgccga cctcaggtga tccgccctcc tcagcctctc gaagtgctgg gattataggc 71040

gtgagccacc aagcccggcc actttttttt ttttcaaagt agagatgagg tcttgctatg 71100
tggccccccc cttttttttt tccttttttt taaatagaga tgaggtcttg ctatgttgcc 71160
caggctgttc ttaaactcct gggctcaagc agtcctcctt gcttgacctc ccaaaatgtt 71220
gggattacag gcatgagcca ccaaacctga ccccttattg ttctttggaa gggaactgta 71280
tctagactga cttaactaca atgttttttt ttttttttnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 71340
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 71400
nnnnnnnnnn nnnnnnntga gacagagtct tgctctgtca ctcaggctgg agtgcagtgg 71460

tgcgatcttg gctcattgta ccctccacct cccgagttca aatgattctt gtgcctcagc 71520
ctctagaata gctggatcta catacgtgtg ccaccacgcc cggctaattt ttgtatttttt 71580
agtagagatg gggtttttcc atgttggcca ggctggtctc gaactcccta cctcaagtga 71640
tctgcccacc tcggcctccc aaagtgctga gattacaggc gtgagccacc atgcccagcc 71700
cacaatgttt aaaaatactt acttctccat atttttgttc tttcctatgc ttgcttagtt 71760
tgatacaatt tgcaaaagta taagcttttt ttttttttttc ttttttatag aagccatgcg 71820
tgttcactgt aggacatcta gaaaacagag ataagagtaa agaaaaaaat agaaatcact 71880

ggccaggtgc tatggttcac acctgtaatc ccaacacttt gggaggccca ggcaggcaga 71940

tcacttgagc tcaggagttc aagaccagtg gtaaaaccct gtctctacaa aaatacaaaa 72000

attagctggg tgtcgtgggc tgaggtggga gaatcacttg agcccaggag ctggagattg 72060

cagtgagcca agattgtgct actgtactcc agcctgggtg acagagtgag ggggagaaaa 72120

atggaaataa ctagtaattt taccacccta agtaataata gctgttaaga cttctttgaa 72180

gatgttgtgc ctgctttgtt ttcctcagtg gcctcagcct atggcatggc ttacagagag 72240

gagtgaatga atatgtgcac agcaaaaggt ggactcattc tgtacatact tgtccgttca 72300

ggtgttctct aggatagccc tgcctcattc cctgtaaagc atggaaggga ggggtggtct 72360

gtttgtagtc atcagcccat gtgtaagtca gcaggccgga ttcttgtttg ccccaggact 72420

gtggcagaat aatctaaagg tccctagtct acagtggcgc gccaccaaga aaagtgattc 72480

ttaaaaatct cactgattta gtgctttaag atgttggtga ctttgtcctt gtactctttc 72540

tattatctgt ttacaaatga atattagagg gtcatggtca caaatgagca tcatcagtta 72600

catgctgttt gtgtttctat cctatagcaa gtactctttt ttttttttt ttttttgaga 72660

tggattcttg ctctgtcgcc caggctggag tgcaatggca cgatctcgcc tcactacatc 72720

ctctgcctcc cgggttcaag tgattctcct gcctcagcct cccaagtagc tgggattaca 72780

ggctcctgcc accactcctg gctgtttttt gtatttttag tagacacagg gtttcatcat 72840

gttggccagg ctggtctctg actcctgacc tcaggtaatc tgcctgcctt ggtctcccaa 72900

agtgctggga ttacaggcat gagccaccat gcccagccct gtagcaaata cttagatgct 72960

attattcctg tgtacatgtc ttacatttta gatataaggg gagaaccatt cattacctat 73020

agtttacttt tttttaatag cttactctta gaatggaaaa ttaagtatgt tgtatatcgc 73080

taccaaattt tataatgtaa ggaccaattt atgcccctct taatgcttag atctgttgct 73140

gatacaggaa ttcattgaaa atacaatttt ctttttcaga aatatcctgt attgccatac 73200

ttggttttag tattgaaaca attcctattg cagagggacc ttaatgaagt atttacaggt 73260

ggaattggtt cttatagtct ctttttaatg gcagtcagtt tccttcaggt aagtcatatg 73320

ggtataccat gctagtgcac actaaaagca aaagtgatca atcagctggg aaacattttg 73380

gaaaaaatca aaatcaacct gtaattgcat tgctttcctt gattccttac ggtttttccc 73440

tttaaactgg gtacattttt atcatttagc aaatacatat ttttaaattc ctgtgaaaga 73500

atatttttgg ttttaaatcc catatattct agtatttttg agactttca ctgcaaattt 73560

taacatgcag aatgtacggc ctggtttcca taagcgtaaa tagtataagt gccagcaata 73620

agaatgtctt ctaagcagct aaatcttgta agtttagttg gaattgagat ttgctatttg 73680

gatgagcaaa ttcgagtctt agtattgtaa atgggtgtgt ttatgtggcg cagggttgcc 73740

aactgcctga gtctattcgt gagtcagaac gactttgctg atgtcttggg ccaagccagc 73800

cctggtcggc agcctggtgc acctgtaaaa ttcagcctta caaacagtct cccaccattc 73860

ccgcaccatg ggactttagt gttgtgtgta acagcggtat aggctgctgt tatcccatta 73920

tcaattgact gctatgctaa accaaaatta taataatatt gcttgtagaa gttagaatat 73980

aatttattcc ccctctcctt gataatttag caaaaatcca atataatttc ttcttttctg 74040

cttttagtta catcccaggg aagatgcttg catccccaat acaaactatg gtgttctctt 74100

aatagaattt tttgaattat atggacgaca cttcaattat ttaaagactg gcatccggat 74160

aaaggatggt ggttcatatg tggccaaaga tgaagtacag aaaaatatgc tagatggcta 74220

caggccatca atgctttata tcgaagatcc tttacaacca ggtattgaaa ttaggtaaat 74280

ttttgggcat tcaaagagag ggcactgtca gtcaccttat tatactttaa attctcttta 74340

gatgaaaaat gaaggaacaa cttctaattg ttactctttt ttcatcaaaa tatttcatga 74400

gcaaacatac taaaataaac agacacagac aatagaaaaa caccttggag acttccagat 74460

aagtagggag tagaatctgt ttaaccctaa aagcatagta gaaaaggcat tacttatttg 74520

gatggattca tgtttggtgg ctgcttctcc tttttcttgg gtccttattg ccttgattat 74580

aaccagttgt cagcaattaa tgaggcttta atgagatgat tctgaagtcc ttagaggcag 74640

caagcacagt aatatatctt tgaattcatg agcagaagga tgcaaggaga caatgtattt 74700

tctttttgaa tttctccttt cctctttgat tttgcatgtc tctttgtgct ttttccagct 74760

tcgtgtgggc ttgaaagtaa gcagaaagta aattccttcc atgcttttt gaagttctgt 74820

ttgcttgctt gtgtcctgat ttttctgagc aatatttttt cttgatataa ttgtaaaata 74880

tttagattca gcgttgttgg acttcagtgg aagtgctttt agtcatttgc tttaatgtgt 74940

aaactttgaa aatgagtaag gaaagggagt gaaaagatac agtagttgcc taggaaccat 75000

ttctggctta ttgagctgcc ttataaacat taatagttct atgtgtttat tcactgagaa 75060

aacattacat tgattgggag cctgctgtgt tcaaaagcat tgggccaaag gacacgaaga 75120

cttttcagca agatgatcct tgctttttag gggctcataa tttagagtga taaatagata 75180

tatagctaat ataaacccca aaaatataga agtatttcta atgtaacttg gggtttcact 75240

cttaggagtg aacagggcgc tatttctttt gtttgcataa ctgtttatgt atggaatggg 75300

atagttcttg atgggccaga atacatttcg acaactgata caccataatg aagtaccaac 75360

tgcatgatgc acatattcag agactgggga gctttgggaa cagctcacag ctcagcttcc 75420

aggcacaact ctggtgggat agctatggcc cttgctctcc tggaagaggg tcgtcaacat 75480

ttagtgcaca ttaagcacag tcaagcttac tatgttacct atatttcttt taaaggtaat 75540

gatgttggaa ggagttcata tggggccatg caagtgaagc aggcctttga ttatgcctac 75600

gttgttttga gtcatgctgt atcaccaata gcaaagtact atcccaacaa tgaaacagaa 75660

aggtaaaagt tcatgtgtaa ccagcccatt gtgtcaaaat tggttgtggc ttcttatctt 75720
caaattaatg ttattccctc cctctccctt tctttttaaa cacgtgcagc atactaggta 75780
gaataattag agtaacagat gaagtcgcca catacagaga ttggatatca aagcagtggg 75840
gcttgaagaa tagacctgag ccttcatgca atggtaagat attttccttg gtcgattgac 75900
tgagtattag aggcttttct gtgttgtgtg cgtttaatgg gaagaaacgt tttccaatct 75960
tttgccactc tttcaggaaa tggtgttacc ttgatagtag atactcagca gttagataaa 76020
tgtaataata atctatctga agaaaatgaa gcccttggaa aatgtagaag taaaacctcg 76080

gaatctctta gtaaacactc ttcaaactct tcatcaggtc cagtgtcgtc ctcttctgcc 76140
acacagtcca gctctagcga tgtagtaagt atgatagcct cagcccttct gaactcagac 76200
gcatgcacgt tctcttgctg gggttaacgc tgtcttgaag gctaaggcta cttcctttgc 76260
ttacatttta ctgggatatt ttaataactt ccatgcttgt acttttttctc aacattttat 76320
tatgaaaaat ttcaagcata cagcaaaagt gaacaaattt tagtgagcat tcatgtactc 76380
accaatagat tctgccatta acctttttact tgcttatctc atacctgtct atccatcact 76440
ctatccatta attcatctta ttctttgatc tatttcaaag tagattacag acatcagttc 76500

ccctagagta ctgtagcttg tgcatccttg tagccagact ccaatatttg tttattgttt 76560
tttccctttt ttttcttttg agacggggtc tccctctgtc gcccaggctg gagtgcagtg 76620
gtatgatctc agctcactgc aacctccgcc tcccatgttc aaacgattct cctgtctcag 76680
cctcctgggt agctgggatt acaggcgcct gctaccacac aggactaatt tttttgtatt 76740
tttagtagag acggggttta accttgttgg ccaggctggt ctcaaactcc tgaactcaag 76800
tgatccacct gccaccctcc caaagtgctg ggattacagg cgtgagccac cgtgcccagc 76860
ctatttttttc cttttgatat gaaattgaca tataaggaaa tcttaattgt acatttacta 76920

aatttttttt tttaatttcc ctaattgttt tactttcagg gtctaggtta cttgctcata 76980
tgttcactaa attttatcaa atacatacat acacatgtat agcccaaaat cctaataagg 77040
tacaaatatt accgtcaacc caaagagcaa gctcatgatt ctttcatcaa tccctaaccc 77100
caccctcaga gggaaccact gttacgattt ttttttttttt ttttgagatg gagtctcgcc 77160
ctgtcgccaa ggctggagtg cagtggtgtg atcttggctc actgcagcct ctgcctcccg 77220
ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc tgagtagctg ggattacagg tgcacaccac 77280
cgtgcctggc taatttttttt tatttttagt agagacgggg tttcactatg ttggtcaggc 77340

tggtcttgaa ctcctgatct cgtgatccac ccgcctcaac ctcctaagtt gctgggatta 77400

caagcatgag ccaccccacc tggcctttaa catttttctt tctttctttt ttttttttt 77460

tttgagacgg agtcttgctg tgtcacccag gctggaatgt aatggcatga tcttcgctca 77520

ccacaagctc cacctcctgg gttcaagcaa ttctcctgcc tcagcctcct gagtatctga 77580

gattacaggc acgtgccacc acaccgagct aatttttttct atttttagta gagatggggt 77640

ttcaccatgt tggccaggct ggtcgcgagc tcctgacctt gtgatctgcc caccttggcc 77700

tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc ccagctgtta tgacttttg acaccatagt 77760

tagttttgcc tgtttcagaa tttcatatat atggaaccac atagaatata cttttgtgta 77820

aggcttcttt cactcaattt ttttcagctt cctggttgaa ttttgtttgt ttttttgttt 77880

tttttgtttt ttgagacgga gtctcgctct gttgcccagg ctggagtgca gtggcgtgat 77940

cttggcccac tgcaagctcc accacccggg ttcccgccat tctcctgtct cagcctcccg 78000

agtagctggg actacaggtg cccgccaccg cacctggcta atttttgta tttttagtag 78060

agacggggtt tcaccatgat ctcgatctcc tgacctcgtg atccacccgc ctaggcctcc 78120

caaagtgctg ggattagagg tgtgagccac tgtacccagc caaatttttt ttaattgagg 78180

tataattaac ataaaattca gcattaaaaa tgtacaattc agtggttttt agaacatatt 78240

cacaatgttg tgcagccgtc tccagtaatt ctagaacatt tccatacccc aagaagaaac 78300

cctgcattta gtagtagttt ctcctaattc ttccttccct cccttatcct ctggtaattt 78360

ctaatctact ttctctttct accctgatag aatttttttt cttcccccat cctgatagaa 78420

tttatgtgtc aattataacg taagttacct tttaaaatca aggttaattt gtagtttact 78480

gatttgatat ctaaagcagg cttacctgtt tgattttaac tttattaagt gtaggtcatg 78540

aaaagtaatc taaatattgt atgttgttga tgaccgtgtg tcaatatgga atcataaatc 78600

ctcctgtgca aaatctcccc gtgtgccttt ttggttccta gagcagtatg ctctggagga 78660

cagaatgcca agctagatgt cacagacaca gggagatgga gtcttgggaa gtgagagact 78720

gcgactctga gatactgggt aaagtgccag ggccagggtg gagacctgca gagagacgta 78780

gcattgtcat ggcccaagca gcccagaaac aggtggggct cagcccactg tcgctgggaa 78840

gtctgcaccc acccacacca gtatgtttgg ttggaatgat cattgatttg tcattacaga 78900

caaatgacat cttgtgtctg gctgaagcca gggactagga cctaggttcc tcactcttta 78960

ccatactctt tcattttcta taaataaaaa aacaaataaa ctcagacctc tgtgagctcc 79020

ttcaaggtaa gatgtgggca gtggatttaa caatgaacag aagctctctg ataaaatcag 79080

tcactttaaa tgtttagagg aaaatttaaa caaacaatta attttgtaaa ttcctcagtg 79140

tgcttctttt aactcccaaa tgtttaaatt tagtctagag agtactttaa ccaaaattgt 79200

ttttctttct gaatattgag tatctaaatt actaatatgt cacattataa ctcatgtgac 79260

ttgtgttagg attccgatgc aacaccatgc aaaaccccga aacagctgct ttgccgtccg 79320

tccactggga accgagtagg gtcgcaagat gtatccctgg agtcctctca ggcagttggc 79380

aaaatgcaaa atacccaaac cactaacaca tccaacagca ccaacaaatc tcaggtatgt 79440

ggaacgtggg tttttaattg ttagtgtttg atacaaaata tttagagttt cctacatgtg 79500

aataatatgc agcatgggtt tgaagaaaac gctagattga agaacaaact tactttattc 79560

taagagattc caacacatga cagtgcttct aggaacagga tgtcctaagg atctttgtga 79620

gacaccattg taacataaac ctcttcagaa atctattgac tggtccttat aagatgttcc 79680

agccaaacta ccatataaaa aatgtttcaa ttgtacatga aataagctgg catgaaggtg 79740

ttgtgaggcc tcatggcagt gtgcatgtct gggaataatg tatccttttc taatatttta 79800

atgttcaata gcttgttgcc cgtgttgaaa tgatcagctg gctgtcaggc atggtcagtt 79860

gattaacatt agcctggact taaaaggcca cagagatact ctagtttaag tttttttgtt 79920

gcctagaatt gtcattaact gagtaatgac tcagagtgag gggaggaagc cattgatatg 79980

gggctctggc ctgaggctgg gtcactccta actataactg ggaacctggg aagaggcctc 80040

ttggctgtta ccttgtgtct gatttgactc actgagttca ttttacctcc gtggctttta 80100

gccatgtatg ccagacacag actcaaaata ccagttcaag tgacagggtt gacagaaggg 80160

actggggtca tgagaaagcc acaggccatg aatagcagga agggagcggc cacctgtgct 80220

gaccccaacc tacccgtgtg cctgtcatgt ccaagagcct cttcccgcta tgtgacttat 80280

gatgtggtat ttgggttggt aggtttctta agaaaacctt tacatcccac acacactgtt 80340

aagaaggtaa gcgagtggtc tatgcttttc aatatttcca ttaaaataaa gtaagggttt 80400

cagagctaaa aagagttaac ccctgtaaca gctttttctg cccactagat aagtcagtgg 80460

tcagtaaggt aactctctag ccagcatatt cctagttttg aaagctgccc caaatccaga 80520

tgcttttctg caatactgat gtctttgtgg tcgttttctg tttctgcagc atggatcagc 80580

aaggctcttt cgttcttcca gcaaaggctt ccaaggtaca actcaaacaa gccatggttc 80640

cttgatgaca aacaaacaac atcaaggcaa atccaataat cagtattacc atggcaaaaa 80700

gaggaaacac aagagggacg cgcccctctc agacctctgt agatagtcgg cgctgcgcgg 80760

tggactgtct tctctgtgca atgatctcat gctcaggaca gttgcgcagg gactcctggg 80820

agacattcag gagcctcaca ctgttcagac gttgatttag caactgcgtt ttttcccagc 80880

tcgccacaga atggatcatg aagactgaca actgcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 80940

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aggggaaaaa aaaggctgct tatttgataa gtcatatgct 81000

acaacagggt cattttaaga tttaaagctt gaatgtaaaa taaatatatt tctcattggc 81060

tttatgcaga gttataggga atagtattca gtgttggtag ggtgatagaa acaatatcag 81120

aggatggggt ggggaaggaa aacaaaggta tctgatagga agtccagatt ccaaagggga 81180
aagtgatctg tgcatgtttt gtttttttt ttttaatat ttttgcatat atttaccatt 81240
ttattgtgtg tatgtataga agaccatata ggaaattgat atttgtaata gtggatttgt 81300
taataatact ttttacataa cattactgtt taaattgtaa acagattttt tctcaggatt 81360
agtttgaaaa ataatctaaa ttgtcatctt aacatccata tatagggaag tgattagttc 81420
tattactcaa tttgtttttc tcagcattga aatgacttaa tagaaccctt gtgtcctgct 81480
gcaaaaattt ctcctctcta aagaaaaggt ttatggtggc aaatgatgtt tattttattt 81540

tgtaaaaaaa aaaaaaaaaa aaatactatg tactttgtgt aaacactgaa aaatctctgg 81600
tcatctctga gaattaactt gcaactgttt tctatagtgc tgtcgtcttg ggcaatgggc 81660
aattacatga ctttgtgttt gctgcctttg cagtcttttt ttttcccccc catttcttcc 81720
taataggaaa aaaaaccccc aaaaaacaaa accaaaaaaa aaaacggcca cccatgtctg 81780
gtctcattcc tgttgcagtg aaacttcgag ttccacagac tttgcatgct ggcttctcta 81840
accctgtgtg ctgcgtgtgc ctgtttctca tctcttattc tttttaaaat tcatgcttaa 81900
ctactgtggg agaataactg taaacagctt taattaaatc atacttataa aaaactattt 81960

tcttatattc cactttatgc ttttggtatt gttgatcttt ccaaattaaa tggtctttga 82020
taatggatct attttgtatt gccttattaa gaccaaatac ttcttgtcat cccattcttt 82080
atcctcttct ttcatggaat tgttatcatt aattaaaact tttttaagca ttggcttgtt 82140
tcaatcatac tgtaaatttt ggttgtagtc agctttgagt gcaatgagat gtataattct 82200
gttatcatta cctgttgagt ttgaaactca gttgggaata tttaatataa tagaatgtaa 82260
gtgacatttc tgaaaatgct ttctttcagg gtgaaagctc ttatgtttag catcagtgtg 82320
tatggctctg ttaaatacag ccatttctga gacaagattc ttttatatat atatacatat 82380

aaagtactat tggcttttag gagtttcttt tatatacatt tatgaaatac tgaagaccaa 82440
tcagaccatt aatggacact tagtgtaact ttttataaag aaaataatgc taaagtaaga 82500
ccaaaactga tgtcatcact gaaattaaca attttcaata tgttcatatt ttaattcaca 82560
atggaaaaat gtgttccgaa actggaaact catagtactc gtgtaaactg tggaagattt 82620
taaatgtgat gttattttga caatgtttta aatttttgag tcacattctg atcagaattt 82680
ttatcgagat gttgagcttt tgtttttgaa actagtttgt cataacattg tgcataatca 82740
cagtatttat tttctaggac aattgtgaat gtgtagactt atgtttactg ctaagggaac 82800

aattatttat aaaataatat taaatccagt attagctgcc tatttcagac acttaatact 82860

tgcagagatc tatgttacat ttaccacact gaagtttttt ttgttgtttt ttgtttgttt 82920

gtttttaaag aatcaccctc attgttgaaa gtaaatgtac tcttagggtg cgaatattag 82980

tgttccaata agcatgtgat tatattaagg tggtggtagc gggaagataa tcttgattcc 83040

attgggaatc ttaggttttc gtaaatttat tgggaaaata gtttttcctg tactgctgaa 83100

gtttcttttt ggtaaacagt atctttctaa aagaaaaaag catgaaggag aaattgaggt 83160

gtgtatacat ttcctcaaat gaccagcatt gtattcgtga atactgtgta tcttgcagtg 83220

aacagtgtgg aagctgttca tttttcaatc tgaagtaaaa tactttcaat aacttttagt 83280

ttgcctgctc atttgtttta tacatttcat ctctctattt gactcctatc ttacttcttt 83340

tttgagtttt aatactttct ataaagattt tgtgaatata tcagaaatgt gtcatttata 83400

tattatagtc cattcatatc catgaatcat aaccttcctt tgctaatact tgtagaatgg 83460

gattttacaa attctgcctc actctggtga catttctctg gcagtcatgt atgtgtacct 83520

ggccattaga aatattaata tttaaatact gttttttaga ggtgctgatg ggttggtgag 83580

gtgtcagcac aaaatcttat gggttatgtt ttatgataaa agtatatcca ttttttccct 83640

ccagctttaa ggtgactgtg aaggtgcctg gttttgaacg tctttgtttg gtttggagat 83700

gttgcactca gttttcaaat ctagcttgga tctgtaggac ctatgttttt tataagtaat 83760

tgccctccag tcttcaacag ttgattctgt tatatttttg gcctgttttg agtgtacttt 83820

acttgcattt tgagccttat taatatttag cttatttgat ttggctccag tattcctaga 83880

tgaaatctgc acagggcaaa acatgggcaa tagggtgagc atttttaatt gtctttttcc 83940

actggaacct tatatatctc catgtgtttt ctgctcattc cctcccccat gaaatggtaa 84000

gtgtacttgt gtttgcctga acctatggac tagtgtttgg ggtttctgga aacactagag 84060

ggtcagaaaa gagtaataac cacgtgaagt gcaggattct cttgctgtga cgtgttcgtt 84120

gcaaagccct ctccagcgac tgggaggtgt agttgttaag gttgatctgt tagaaatcac 84180

cattatgagg tattagtggt aaatgttgct gatattttta ttggtcatga ctacatctca 84240

gttttacttt aatattgatc tatagtttga tcagttcctt gaattctaac atgttgattt 84300

ctcaatgttt ctgtcactaa ccaagaatgt ttctagacag ttggttgctt cacagtcaaa 84360

attaaatggt aaactatcaa aaagacattc ccaattttgc tgtgataaat attgaaacat 84420

taaaattaat gaacagaaga atttattctt acccatctat tcttcttctc ctagttcatt 84480

acacttttc agttactgga aaggcacatt ctctaagtat ttggtgagca aaatattcta 84540

taaatgcctc taacaaacct aattgaatat aaaagttaca tttagtagtt actgttgata 84600

gtaattttca tcagggtcat agttcatcta gtaaaatatt tagagaatga cgttaacatt 84660

ccagcattaa agtgggaaca aagatttgta tgtgaaattc cttgaaagag ttcatcttgc 84720

cttggtttct gaccctcaag actagctacc tgccatcttg tcagaacatt tgtgggtaga 84780

ataagtgtta aagatcaaat tttaatgtgc tccttgatat ttaacatagc taagaagcca 84840

gattttactg cagaagttat ttacatgatt tgaaaactcg acctaactgg aagccttttt 84900

ctcagtcatc ttgttctgag ccatcttgac ttcacaccat tagcaacttt tctttttttt 84960

tggtcaaaga taatgagcta aatatatgta gatattgaat gttgacaaaa ttattaacca 85020

gaaaaattgc ttataaagtc tgctgatcta tttgatatct agaattaaat atttgaggac 85080

agtttttagt tagtaaactg ctaatgttta ttttactgtc tctcaggttt ttggtttttt 85140

aaaaaaaatg tttggccttt acattttcta tttaagtgtg tactttattg agtttaacct 85200

tgtccatagc ctagtagcct gaaagaaaag gaggcggaac cagagagatg gatgtagtgc 85260

attcactttg gttattataa atttgtggta gctcctggat ttactgagag atattttagt 85320

tatgtcaata agaacagcta atgatgtgga aatcaggtgt tctcttgtgt atttcagtga 85380

acgtttttat tagtatttgc atatcatctc tagttctacg ttttaactta acgtccttgt 85440

ggcttcacca ctgaggtacc tttcactaca ccagcttctg tgtggcctgg taacatggaa 85500

ggtctctcct aaggacagtc tggacatatt ttgggggaat gttatttatc ttaaagatgc 85560

ctagaaacaa cgcatatagt accagtgaga aagtatgaag taaacaagtt gctcaggctg 85620

ggcatggtgg ctcacgcctg taatcccagc actttgggag gctgcagtgg gaggattgct 85680

tgaggccagg agttcaagac ctttgtctct taaaaacaaa caaaaacctg aatggtgagg 85740

tggggtagaa ttgggtaggg gagggaaagg gggacttgga aaagcattcc ccaaagccag 85800

tgacttggtg aagttcagta cttgcctctt agaagttagc ccatgccttt caaagagagt 85860

gaaatgatgg gttatcagcc acattcttgg agttaatatg tttcttcatc tttcaatttg 85920

gattctgtgc tattcatagc tcttccctaa gaccatttca ttattacctc ttatatttag 85980

ttgcaattta tcataatatg ttgttttgtc cctaaactta atctcctaat tttaagatcc 86040

tctctgattt ttgcatattg aaatttgcag aagtcacttt taagaagtct tttgaaagtc 86100

ttgcaatcct aaaataaatc aagcttgttt gttagaagtg tcatgagtct ccagtcttta 86160

ctattaaaaa gcagccctgc cttaacgcac attgttatgg gtgacaagtg acggacaaca 86220

agtgtagttt ctggatataa agagtgaagg actattgggt taaacatttt tagtggaata 86280

tacatagata tgtatattta gaaactttgg tgaagccagt atttgttttt aataaccttt 86340

tcatttattt ccttctttga ttagcattgt cttctgtgtt aagaaatgtg gactcctgtg 86400

aggtgctgga ggtttgaatc atcttgaaaa ctttccagtc ttgtctagtt accactgcag 86460

agacactaag gaatttacca gaaaaagata tttgatacaa atgatttaag aaatctcaac 86520

atttcctgag gccatatcac tgggcaacca gtgatgaaaa ctatgaatga attgcacacc 86580

tggaagattt tttaagctaa cgacagtttc ttcaaagatg tcaattattt gccttggaaa 86640

ttttataaat tgcatttcta tgcacatctg cccctagtgc ttaccacttg gtttattatt 86700

cataatctgc aattcaataa aggctttgtg ctttcattta tcttcaaaac 86750

<210> 4

<211> 49960

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 4

aactacctgc tgtccggcag ccgcgcggct gctctcagcg gaggggggcgg ccccggggcc 60

caggcgccgc ggcccggcac cccgtggaag agccgcgcgt acagccccgg catccagggg 120

tgagtgcacg gggcggccgc gggggcgggg gcggggacca tggtcctggc cggcgcccgc 180

gttgcagaca ccggttacag gcgcccgggc ttcttttgga ggatgcatgt tgaaggccaa 240

ggcccgactc tgctctgaaa gtttttttttg ttttttttttt ttcttgctaa tatgaaactc 300

ctttataatg gagtgacttg cccagatcct gcaagtaaca atgcaagaaa ggggctgctg 360

aataggacct gtaggtattt gtctttttta ctcttgagac tggaaaggga aatcgactct 420

ccccctgcac cccgcctccg ggcaagtgag gaacccccttg ttaaagtggg gcgtagataa 480

gtgtggagtt tcattaagtt aagttgcaga ataatttagc attaccagga actcagatca 540

cgtcgaaggt aaatattaac cgtttttatt tcatttaaaa caaaaattta actgtcaatt 600

tagaggtgat tcattggggg gggttgtgtg ctttaatttc gtgctgcagt taacataagc 660

atagtatata catattggct taattcaaag aaaaaaacag atatgtcata tatatctgtt 720

ctttggaaga tgccattatt attttaaata cttccacatc cgcctggagg gaattagagg 780

ctctacttat atttagtgca cctacagacg gcaaggaatg aaagcaaagg tggtgtgtgt 840

ggggttggaa ttgccccagg tgaggctgtt caggtgtgat gctgttgacg cagctctttg 900

gccatttttgg gcttttctga gcgtctggaa ataatttatg tgtgggttgt atgtcagtat 960

tttaagactt aaacgataaa ttttccttgc acgatttttt tccccccaat ttaaaaaaga 1020

aggatttgcc ggggtatgag ggttgttaca tgcagtagag tcctacgaat aaccacaatt 1080

gctaggcgtt gggagttgtt acagtgcact ttttcttgta actctgtttc tcatgtgaag 1140

tatgttggga aacagagttg atacttcttt aaagcgtgtg atacactgta atagccgcat 1200

gttgtgtaac ttttttcacc tggcttgggc tacaagtgat gccttctaaa ttccctgaag 1260

gtgtaaacat gcattgcaga cactggcggg agggcagact cctctccctc cagttcttac 1320

ctgtagaact ttctgagagc aggtggttgg aagcggtttc ttcttgatgt atagtaatgt 1380

atacctcagg gctcgcttgg gaggaccttt aggtttccag cctgttatgg aactggcatg 1440

ggctctttct agtgtctctt agcactagaa aaaacagaca cgtcgtctct gcaagtcttg 1500

ggttgtacct ctgctcttag cggtagcgca tcaggcccca cgcatctcac ttggactccc 1560

caagctgttt cctcctggta actagtaagc ctcagtaggt cgtgttgctt ttgttagtga 1620

atgagcccac tagggtcagg tgctgtgttg ggatctgggg atctggtgca gagacgatat 1680

ggagacaatc tcatgatctt gacccaccct gaaacctgcc tacaagtgcc ccctgcctag 1740

agcacaagag taccctgctc agttgtgcag gtcccctctc acgctcttcg tcacccacgc 1800

ccaatcaatc atcagatgct gttcgtttgg ccctttttaat ctctccacac ctcatcctca 1860

ggcagtctct tgttacctct gtggagatcg ctcaagcagc cggaggtgcc ttcgatgcac 1920

tctcgtcctg cttgagtcct ttcccatcac tgctaatggg gtgatcttct ctgccggcag 1980

gtctggtcag gttccccttc accctctgat gtcacctcct ccatctccaa tcccccacat 2040

taaagtctaa agcctaaaac tcagcaacac ctccagggtt ctgctactca gatgaccctg 2100

ggtcctggcc cctggcccca cgccccaccc cttgccaacc tgttagaacc cagctgtaag 2160

gcagtatggt gtagggcata agagagggct ctgaagcccg tcaggaggtc tggtttgatg 2220

ctacagtcat gctcttggaa ccttcctttt caccttgct ggagacctct ccttgcctgt 2280

ctccaggtgg cgtgtaccat gcctccagta tggccctggt gcatccactt cctgctgtct 2340

ctgcccaaag gggcccgtga ggactacctg ctatgagcct agaagggcac gttgacctct 2400

gcttgggctg ctactcaagc tgctctttca gaagtaaacc taagcggtgg tagagttggg 2460

cctatgacta gaggaggtaa ggtcccccca gtgatcattt ccacatggcc cgttggtcct 2520

acatgaacta acctttcgt gtcaagaaat agttccgtct agaactttct tctggccatc 2580

agcttaccca gagtgttgag aaaggccacc aaaaagtctt tcagttgtgc cttagagaag 2640

gaaataactg agttttaaag gcacacctga gctgaccaat agtaaaggat cttgttgctg 2700

ggaagctgct tggggttgtg atatagtccc aggacgtgca cttctgaaaa tgcagtgtgc 2760

gttcctcatg ggaggatgag cctgctgcgg agcactggct gaacccagtt gggtctttgc 2820

ctggtagccc atgtggcaac ccgcactatt tgtccttttc tggggaggag ttttctgtcc 2880

ttggacactt tgcctggtgg cttggccttg tgagactgcc agtctgcctt ctgctcaagt 2940

aggatgaaga aaaagcaggt gaaagaggac agggattggt gcaagaacct tcagaggaga 3000

ggaggtgaaa tgctcctttt gactctggtt cttactccat tgtttgattg aaatcccaag 3060

cctttgtttt gggaatggtg tgcttagcgt gaactctgct gttgacctgg gcttctgacc 3120

ttgagatgtt gggcaggtgt gtggacaggc cctgggcccg ttgcatccca gcctctggct 3180
gctgttactt gcacgtgctc tcatgccctg acccagcagg gctttgagct gttgttactt 3240
tgccatggtc attctagcag ctttggaaac ctctccaggt taaaagtctt gcgtaagtga 3300
gagtgggagc atggccttca gatatttggc cacatccttc ctggtgtgtt acagagaccc 3360
aggaagagtg tagttgaacg aagacatgtg caggtgtccc gggccttgaa cagcttctat 3420
tcagagtttg gccttgcgaa ggctgtgcca tctcaggtgt gcctgcagtg tgcagcaggt 3480
gtttgcagct tcctctctgc aggtttcttg atatttaatt tcatctttta atatcttctg 3540

ttaactcaaa ggaaattctt agtttgacgt atgagagaga ctgaccactg tcagcatagg 3600
acatggtcag ccgtatctca caaggcccct ggtgagagtc gtttccaact tggtgcatgt 3660
ttttttcgat tctttcttgc aaaggagtca gagcttggag gcgcaaccag gatcccctcc 3720
tctccctcta gcctggcctc actgacataa agtagagcag gtgtgacctg tctggaacgt 3780
ccttgtgatg ctcagcaggg cctgctgcag agcacgggag gcatcactct aggggccttt 3840
ccctcccata ccttcctgtg agtgtccagg atacatagaa aggctgtcgt gagacctgcc 3900
gtaaaggatg gcggtggcac gtgtggacct tgctttctga gtttcactgt ctgagtccca 3960

gaggtataag cttgtggaga gaagtgtaca tgatcacact aagcagatac ttgctcctgc 4020
actgttggag gaggaggagg gattaatttc ataatttcat aaatcaactc ttccaacact 4080
cctcctgttt agtaatagca tcacttgttc ctgtcttttg ttccattgcc aagctcccca 4140
aggtgaaatt gaaaatagag tgcaagacac aggctgtgtt ggagttgagg aaagttttgc 4200
tggagaactg cttgcaccac gtgtctggtc actgatagat gaggactggc caggtcagga 4260
cagctgacac tgggagaagg ggctgcccgg gggggcatga cagactctgg aaaaggaggg 4320
ttggagtatt aaactggctg ggaatgagag gcctctaatc ttttctccaa aaagaaaaaa 4380

aaaaaaaaaa aaaaggctta atgctcatgc ggtggaagtc agagtgaagc aaagtgagtt 4440
ctgtctgtct tgctgctatg agcgtgtgat ggaacaacag tgtcatttgc tttttctcaa 4500
atatttaatg catgtttgtg acataatttt tttaagtaat ttcaaataaa tattttaaag 4560
taaaaagttc taagattttt gtgtctccag gtaaagtctc aaactgtctt tggtcactaa 4620
tatgagattt tgtcttcatt ttaaatggat tcatgtaagt gtcctgtggg agaagagtta 4680
atggttatcc ttggaaaata agaacttttt atgcctcagt taggtcatat ggtttaggat 4740
ctgattttgt agttgtggag taaaaaaggt tgtttaagaa aaaaaaaaca aaaaaccttg 4800

atattcaaat tcagaaactt gatttttgag gatgcaacca gaatttggac taacggtgga 4860

gagggctggc ggagtcagac cacccagact cgcagaagat tgaagaagct gcagtgctcc 4920

tgtggagagg ccctttctag gaggtgtggc tggcttgtca gtgctttctc ttctctgcag 4980

tgaattggat ggcaagcctc gccctctttg aaagctgcca ctctgagcct gccttgagag 5040

catctcaggg agggcagaga ggtggcctcg gtcagcgctg acaggtgccc aaattacctg 5100

acctgttgtg aacatgtgcc tgagtgaggt ggccaggatg ccttttctcc caacactggg 5160

gatgtacact catgcaacat cctatttttg agatttctat gttgtggtag ttctctgttg 5220

ctgtgtagca aattagcgta aactcagagg catagaagaa cactcattta tggtcttgtg 5280

gattctgtgt gtcaaatcag ggatggctgg gctgggttct ctgctcaggc ttttgcaaag 5340

ctgaagggtg ttggccagct gtgttctcag ctggcactca gggtcctctt accagcgcat 5400

tcctgttatt gttagaattc agctccttgc aggatcgaag tccttgattg cttgctagct 5460

gccagcaggg gaattgggta gggctctctc agcttcttaa ggccacctgc attccatctg 5520

caaagcaagg tactttgaat ttctctgacg tttcccgcca gctgcttaga agcccatgga 5580

agccccctgc ttctatgggc ttgtgtgatt gagtcaggct cctgcgaata acctccctac 5640

ctgaaggtca tgtagtaata caacatgatc atggtgtgat aacctcatca gagccacagg 5700

ttccaaggag tagggtgtag gaccttgagg ggaggaggtt cttctgtggg tagacttccc 5760

ctggcgtgga atcggttgat gaggaggttg tggttcttct tgtccaacac ttttcccctg 5820

actggactcc agcccatcgc aatgactctt gcagattgcc ggttctgtcc tctggcttgg 5880

tggttactgc tgaactcagg cagccaccat aaccaggaga acctttctgt gctgcagtca 5940

gatggacatt ctttaaaata tgtcgtttaa gaaaagtttg caggaaagcc gtgtgaatat 6000

atgaaactac ggtgattgaa aagtcctgtt tgtgaggtgt cctgcattgg ctggattagg 6060

aaaggggtca ttcctatgca ggtgggggtc gatgacttac ccaagagtca cctctggaac 6120

attctcgtat gttcatagca gtccatcttt gcagaaggtg tgggggacac ttgtcctgca 6180

agcccaggtt cgtaggaatg ttagcttccc cagacccttg gccgcagagc accgtgcctc 6240

ctttaggagg gacaagaaaa ctcccatatg gttcttccct ctgtcccttc ctgagcccct 6300

ctgagtgttt ggctcttgtg gagttactgc tgctataaca aagctgaccc gactgccctc 6360

ctgagtctcc tcagggaagg aggagctgta ttgtagcctg cattcttagt gccaagcaca 6420

cggtagccac taagtatgta tctcccaaga aagaagagca gaaagaggat ctgccagctc 6480

aggagggcag gtgggggatg gcaagtctgc ggagtgttca taaaccaaat gctaagggaa 6540

acttttgttg gttgtcttag aattttaaaa aataaagtct gttgcagttt atctgctttc 6600

cttcctggag agtggctaaa ctaatgttct cttttacaat atagaatgcg agagcagaaa 6660

acattcagga aaattctata ctgtatttga aaaacatcac catttagttt taactgctcg 6720

ctcttattat aaaaattaat acctaactat gaaaagttag aaagcctgga gaagtatgga 6780

gatgagttgt ccaccattgg gccacctaga gagtgcactg tgagcctgtc cctggtgtcc 6840

tgtactctgg tgatgtgcac tgcatttgct ggcagtgagc cagggagtgg accacatccg 6900

ggcctgggcc gggtggatct ctgcagaagt ttatctctcg gctgacaggg tgggctagat 6960

aggagcagct ctgagggtcc ctattggcag ggaatgtttt tgattatcaa tgacatgcct 7020

ttttgttgtg ggcttgtgat ctttttcttt cctaaatcag ctgctgtgca taaccagtta 7080

ggctctcccg tggcttaaga ttggaattgg tttcccaatg ctaggatgtg ggtgttaggt 7140

ggtttctatc tttccgtttg aaagaggttt cagatcagtg taacatttct agaatcctgt 7200

tgatctgaag gaatggtaga atgtagtagt ttaagggaaa tgaaaagttg aattattttg 7260

atgtttctgc tttaaacctg ctgggtggag tccatttctg agcactggga gccacgtgct 7320

tggctcttga gagcctagct cgatcagccc atgtcacaca ctcacaggtc tggctttgcc 7380

tggtttcgcc acggtttcta acttgagcct cagtttcccc aactgtgaag cggagcctgt 7440

ggcacccacc ttagagcaca tgaaagactt ggaagaggcc gggtagcctg taatcccagc 7500

actttggagg tcaggagatc gagaccatcc tggctaacac ggtgaaaccc catctctact 7560

aaaaaaatac aaaaattagc cgggcacggt ggcgggcgcc agtagtccca gctacacggg 7620

aggctgaggc aggagaatgg cttgaacccg ggaggcggag cttgcagtga gtggagatcg 7680

cgccactgca ctccagcctg ggtgacagag cgagactccc tctcaaaaaa aaaaaagact 7740

tggaagcact ctgtgagttg tcatgcaaga gattaaaaag gccaccactg ccctttctc 7800

ctctctttaa ggaaattgaa accaaaaatt aagtccttct tcttgccagc tggacaggaa 7860

aagccttttt cttggttttt tgaaaataca gctttcactt tcagatcaaa gtgaaaactg 7920

ctaaagactg aatgttctga gttgtgggag tgggggggctg gaggggtgtt atgaattgaa 7980

agatactttt ctatttttaa aacattttaa caatgcctta ataatatctg ttctagtttt 8040

gtgttttttt ttttttttt tttaactgtt ctgaaggtac atcagcactg ttctacagct 8100

ttaaataaga atctcatctc cctagaggca agggtactct cgatgtattt ggtcaggggt 8160

gaatgtgctg ctctgtgtaa ctcgtttaaa gttggttaag gttttttta ttttgtgcac 8220

atagtagaag gagtgaatga agtgttttct gaactcttcc agcttttaac atagtattct 8280

gtgtatagcg aaagaaaaca aaattaaggg ccagggaaca ttaagaaggc aactagaaca 8340

gcactgtcca gtagagcttc ctgtggagat ggaataattc tagttttgca ctaatacagt 8400

agccactggc catatgtgac ttttgagcac ttgaaatgtg acaaatgcaa ctgaggagct 8460

gaattttaat tttatttact tttaattaaa atttaaatgg ccatatattt agacagctct 8520

gaactgcagt aactttagac tctatttgaa acagcgtttg attcagtaac tgttgctgaa 8580

ataaattgaa actcatacaa cagtaaaaac tgtgttactc agcaagttac cactgtgaaa 8640
gctctagaaa ttgtttgaat ttccaatgca aatccttttc aaacagccgc tgttttaata 8700
gcacatgaag cataaaatag gtgcatagca gcgcaacaca gagcaacacg gagaaactat 8760
tgtgacctgg agtgtctcca gtccagcatg caggtgatag gtctctcagc gtttttgcac 8820
acaggttaat gatggtgcag acggtcactt ccttctctga acagccttcc tggtcaccag 8880
caccactgtg gctcatgtgt gtgaggctct tttggcttag ctctctacgt gagtttgctc 8940
cttgagttcc cagagctgac ccatgaaatg agtgatatta ctcctgtttt gtagatagaa 9000

aactgaagcc ttgacaggct gacatgacct ggcaaaaggt gctgcacttg gaaatgtcaa 9060
ttcacggctg acatctggac actttactcc taactgttca gtgaacaaga cgttgctaac 9120
atgcgggggga tggaacctag caactcattc tacaagtatg gttcaaatat gttggtacag 9180
ggccttttgc tttgttttcc taaagagatt agattgagat gtggcggagt gctttgacag 9240
ccaccgcagg acaaagttga cagctctggg gttggggagt gttgaggatt tcggagggaa 9300
gccagtcctg ggcagtagtg cgctctgggt tcgtgctttc tcgaggtgtt ccagagctgg 9360
cctggaggga ggctgcggtg cggcagcggg atttctgtca cctggagtat tcttagaagt 9420

tgcattctat gaaaagtgga gcatctgatg agctgtttac tcgctgttgt atctgacggc 9480
agttgaaaga caaagcagga ctggcagcgc agccgcctca gtcagcactg ctgcgttggg 9540
ggcttgacct gcagtctcgc aatcctgggc aataactcat tttcaagaaa gaaaaattaa 9600
acattaagtg attgaagcgt cttgcccaag ccgctactag aaaataaagg tgctggtgct 9660
caggtgcagg tctgcatggt gtgcaaacct gggctccttc ccacaccccc tcagagaggg 9720
cactggtatg ttggagtgaa gagccacgca agacctctgt gaatgggcag agatgggccc 9780
gtggcgcaac acagtaaaat gtattttggt tatgggcatt gtctctaaac ttatgtaaaa 9840

cattataaaa aatggaagga caatgatgaa atgatggcca aaaacataga aaaggatacc 9900
ttgcatgtac tgtgaaatgc aaagaaattc taaagtgtca ttacgagtta cctcatggaa 9960
gaaagcaaaa ggtgaatcta tctagagttt gtggttctga ctcacaagag actgatgttc 10020
atgctgaagg acaagtgtga tgggtggaag gatagagcgc caagaccaca ctctaaagat 10080
gggaacctat gggaactgtc cagggagatg aaagcatgga atgaactgaa gcttgtggac 10140
ttgttgagta gaaagagcct tttaggattg gttttagaat aaaataataa ggcctgtggt 10200
tggggaagat gacttgctgt tcacagagcc tcccttaaca ggtggggacc tcagcttttc 10260

ctttgctgcc atcaagtgag tggtgtacag tcctagccac agtagtaatc tctactggcc 10320

tgactgagcc ctcacccttt atgcagtgtc tcctgccacc ctcctgggag aggctgttct 10380

cagcatagct ggcctggggt cacacagctg gtaggtgtaa agctggcgtc ggagtccagg 10440

tagtctcact ccatagcctg cctctttagc caccgcagat gtagagcaaa gcaagaattg 10500

tccaaagagg taagctaata aagaggaaaa caggctgggt gcagtggctc atgcctgtaa 10560

tcccagcact ttgggatgcc gagaggggtg gatcacgagt tcaggagatc gagaccattc 10620

tggccaattc tctgggcgtg atggcacgca cttgtagtcc cagttacttg ggaggctgag 10680

gcaggagaat cccttgaact caggaggcgg aggttgcagt gagccgggat cacgcaactg 10740

cactccagcc tgggtgacag agtgagactc catctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaagg 10800

aaaacaatta tgctgagttc cagtaatctc tgggtccaga gaagtgatat ctgacttctc 10860

aggagagatg ctgatgctgt ctgagggcct gcccagtctc cgaatgattc agacactcca 10920

gggatggaca gttagtgccc taattttccc aagaggattc tgagggtgac ttctctcaac 10980

ccaacaggag gacctggtgc tgtcatcacc agttggagag aggctgtttt gtgaggctgg 11040

ggaccacctg ctgtgtgtgc cgtcttacac tgccatttgc tgatcgcttt agagctagag 11100

gttgtttcta agagtacttc gtgctaacta aaaaatgacg acattgtttt tataaaactg 11160

attcatggtt tgtttttga agcagaaagc tctgaagtca ctcagtccca ccacccagaa 11220

ggacaattag gtgactgtca ctataggacc tctctaggct cgtgtagatg gacacatgga 11280

ttggtcagta gaaatactta cattaaaagt cttatcttta cataaatttg ccaaattatt 11340

aattttgctt gaaagggaaa gatgtctaac ttcagttgga aatactggtt tctgagagat 11400

agtgctgagg ctaagaacat aaaacatgaa aaccgtaagt ggctaagtgc agaaacatca 11460

gagtaaaatc tttgatgaag tcttggtttg cttgggctgt gtaggttgga ggctcagcct 11520

ttgtttctcc ctcctgtggt gcccagtggt ggtgtttctg tgtccatgaa ttttcagcat 11580

ctgtagtttg tagttatgac cactactgca cctagccctt actgagggcc agggcctgtg 11640

ctaagcactt cccagtgtgg attcattaag tcctcataac agcaccatgt gggggcagct 11700

gcgtccctat gtcgtacttg ggacgcgatc tgaccccagt cacttcgggc tcctaaaggg 11760

tctgcagtct cgcctctgcc tgggaaacca cgatttgcag catattccac agacctcatg 11820

cttatcacca ggaggcttcc tgggactgct gtctgaggtt tctaagttcc taacgtggtt 11880

catgcttctg gtgagtttct ttgaggcgac atacccagca ttgcctctgg tcagctcagc 11940

cctgtggtcc cgcgtggcat cctgcagtgt cctctggctg tgactcgtgc cgcgccacct 12000

tgacctggca tccactgtcc tccactgcgt ttgcaggtgg gagccactgt tggtgccttt 12060

tgtcatgtgt gttgaatggt cagggtccca aataagagct gattggggtc attctccttg 12120

aatctgccat gtgcctggac cactctttgc ttcagaactc acacatgttg cctgtcctct 12180

ctggcttgga gggttgtgtg gaatcaaagg tgagacccag tccccaggga tgggcgtttg 12240

cctttgattg cccagctgtc ctgagcgccc tcgcttccgc gcccagctgc tgcctcggtt 12300

gcttgcttga ggatccggat gtagactgag gttggcctta atgtggcagg gggtttctct 12360

tgagccttgg atactttgct actggtccca tcttcctgtg agtgggagcg tcccgcctgg 12420

cccagcctcc cagcggtgac cttagctctc ttagtatatg ggctctgcct gccttggtcc 12480

ccagcttgcc accctagtgc agttgctgct tcgctcttgt tccgctcctt gtctctgtcc 12540

accctgtgct ttattgatgt gtccttactc ggtgttttct gtggagcagg gcatcctggg 12600

cttcctctct gatccctggc tcctgtgctc ttccctgctg ggctccctct tcctttccgt 12660

tttctgctgt gttgccctca cacagctggc atgccacgga tgtcgctcac ccaagccctt 12720

cctagtgttg ctcaccaaac acctcccacc ttgcccccgg gaccttctcc ccttccaggc 12780

tgcaggcagg ctgagggcct ggcatctcag gagtgccgag gctcagcggg aggcagtggg 12840

gcctttgctg gcagctgggc tctgcatcct gactttctga gggcttagtc cttttggtcc 12900

atcttgaatc tcctccaggc ttttggactc tctgctctgt agctggccca tgggaacagg 12960

tacactcagg cctggtctta gactccacta cttgggctgt gccggtgccc ttggtgtcct 13020

cttagtccgt cccacctggg ggccccatcc tgctgtccct tgtgccagag tgctgtcctc 13080

ttgtctttcc acaactggct gctcattgcc tttcccatct cagactcagt tccagcccct 13140

tggtatcagg gaggctctcc ttgagcaccc aacctaaagt tcacagctgt ggttaccagt 13200

ttaaatttct gcctagcacc tttttggttt attttggcta cttatctccc ccatcatgcc 13260

ccctgtccct cccatataaa ctcagtgagt agggaccgca tcatcatcct gcccacagct 13320

ctactgtctg tatcaaccgg gtgcgctacg cagaggctca tggtaaataa ctgcagacca 13380

cgaatcccat ctacttgctg tgctttaata ttggcttaca tctttggatc cagtgagttc 13440

ttttctctct ccctctctct cgctcagtca tacttacttt gtgtaattgg tgatttccag 13500

ccttttgtat agtcctttct tgaatagttg ttttctgtca tcttggcggg gcctcagggg 13560

gttgactgtg tggagggcag gggctgcaga gctgcagctg ctgcctgggc tctcatggcg 13620

cctgcgaagt ataggcaggt gctttgcctc tgagccatct gtagaatggg gtgacggtgg 13680

tttcatcaga ctcagtgaag cgtgtcatac agtgagcgcc tggtcacagc aggcagatga 13740

tgaatgtcag ctaatgagta ttcatcacca atgaatagta acaatttttt ctactaaggc 13800

tatgtaatgt agcctcggaa tcccactcag cacagccccc tggcagcagt gcctttgaga 13860

gctggcatgg tcgagagacc ctggttggcc ttactagtgt ggttggggta cttgagagaa 13920

ctccttcctc acatagctct tccggtgttt agtctttgca tctggaggtt tttcgcgatt 13980

gtgggatagc tttttcaggg gccttgcctt tggcagggca gggacgtgta ctgctgcaat 14040

ctggggtatg ggataacttt ctaaaccaga cccagaactt gacggccgaa ggggcctctt 14100
agccatgcgg ggctaggagc tgacacaggg tcagcagcac gaggtcctgt ggtgctgggt 14160
ggcagagccc ggagggagcc cctgctggtg tgactttagt gtaaaggctg cgggatccca 14220
aattcttaca gaagacttaa gacgggcaca gtgatgtctg ctctttgacc tttgcagtat 14280
gaattagtaa aactgaaatg attacgcttc atttattagg attatgaaaa caataatgta 14340
cttattgaag aaaatgtgga aaatacagaa actacctata atttttctat tgttaacatt 14400
tgagcatatt tcttgtcact tttaatgctg ctttaaatat gtagcaaatg tatcattttg 14460

cattaaaaaa aaatgctgct agcatttcct cctgtcttta aaaagctctt ttaaacaact 14520
ttaaaatatt gtatagatag atgtacacaa ttttctcaat aattggagtt atatttacat 14580
cttgtcactc tttaggaaag gactggccta cttctgtgtt gggttccttc ctgagtgtgc 14640
tttccagctc agtggctcgg acttcaagat ggagacttga gtcctggttc tgtatagtct 14700
tgggccagtt accatatgtc tgatgaatac ttagttttgt catctgtaaa atgaaaatag 14760
cagtacttgc ctcaaagact atttgggagg atctagtgtg aatgttggta atgcggatat 14820
tgtgtagtgt cccagaatat taatgttttt agcctcttgg ctcttactct gtattgttgc 14880

cccaaaagat gatgttcgct tcttatttttt catccagtgt aaggatatct ggaaagacaa 14940
agtatagctg ctttcatttc aaaagtgatc agctgcttga gctagcaagc aagctagctt 15000
ccaggcgcag ttatgcagtt tcacagcagg cgcggttccc tcggagcacc cagaggtgct 15060
ctgtggtcgt cagcagtgat gctgtggctg cactgccaga cggggtggca ggtggaccag 15120
agcagatgtg gctcaggaag tgccgtcttc ttcgcctctc cttaatctct ttcagagtct 15180
gtgggttctt gattgcgctg tgggttgctt cagactccag tattaggaga ttgaacccct 15240
tgggtttttg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgctgagc tgggttgagg acatgttaag 15300

caggtggggt gcctcccctg ggtttgctcc tggtggttcc tgtagtgtgg ggtggttctg 15360
agtagttctg gccccactgc tggggtatct gccgactcag tttgtgagat gtggagcttc 15420
atcctggtct ggtgcctcat tttcttcttt agcagtgggc ttagaaccaa tgcagattcc 15480
caagttaagt atttttcctg tggcttaatt attacaagtt tctggtacct aagccctttc 15540
ttactttctg ttctgagggg aagaggagat tatggtgttt ctccccactc cgagtggccc 15600
caggaccttt gcatggcatt tgccgtgtgc ttgggtttgc tctactgggg tgaaagagta 15660
tcatgccccc cagcactcac aaaggcacct ctgctcaccc tccggtgagg ttctgactgg 15720

ccctgggaca tcacctgctc caggatcctc tgtggctcat cccaggagag atgtgggaga 15780

gggaagggga aaaaaggctt acacttgtcg agtggaattc ctgtaggtct gagttccaca 15840

ttgattccta agctgcagaa cccttctgcc ctggctgttt tgtgaatggt agtcagtctt 15900

aacctttta accaagttaa cattggctgt ctcaggaggc tcacagctcc tgctcctcct 15960

ccaggggagt gcgccctcct cctctgtcgg tagctgtcag gcgccccttc cccccgcagc 16020

agattctcct gggtccttgc ctggccttct ccttacacgt gagcctgcag cttcattcac 16080

agccgctgtg tagaaagaca ggcacatcga taggtccctc cctgcccaga gtgggtggaa 16140

ctgaggcaga cactaaaagc agctgactgg cagccctaga aacacgaagg gtttcattta 16200

tagtttcagt ccttttcctt ctttcgagcc ttgatttaaa aaagaaagga aaaaaaaaaa 16260

gccttgaaat cctgcttctg gattttctaa tttgtgcagg tattagttgc cttgtaatgt 16320

aattaaaaat aaataaaaat gatttataat tagctcatta actgtatcag taaatggatg 16380

ctttaaagag gatcattgat ccctcaaaac agaagcaatg cagtcgttcc ctcattatgc 16440

tgtacttgag atttgctcta gcaacccact cttcctaaag ttaaatatta atccagaccc 16500

tatcagtgca acgtagtagt gtctgaatca gttgtggttt tggtgtaata gcatcaaagc 16560

atgttataaa atctacaaaa ttgtagtggt taactccaaa tatttcactg agacattatt 16620

tttttgggca aaaatgcata gtgaacattg tggagctgag gtgaggaact tcgatttctg 16680

agaaaccacc cgttttaagg gttttgaagg aagagttgga ggagaagagg gagagaataa 16740

attaacagtg agtttccagt attttctgtc gcattttacg ttttagtgga aaaaactggg 16800

aactgaactc acatgcagtt tgtaaaatca ctttttccct agcattcagg attgatgaga 16860

tttaacgggg tgttaaaggt aaactgaggc acataattaa catggacaga actgtatacc 16920

tgagtgtcga gagctgtgag atttcagtga gttgggagac tggaagcgcc cattcttcag 16980

agtgcatctc ctcatgttca gtgggtttaa ggtgctgaag ccttttttttt ttttttttt 17040

gaaatggggt cttgcactgg tgcccagact ggagtgcagt ggtgcaatca ccactcactg 17100

tagctttgaa tcctgggctc agcctatcct cccacatcag cctcctgact agctgggact 17160

gcagacctgg gccaacactc ctggcttgaa acaacttgta tccagattgg aggagggcgt 17220

gtttgttttt gtgacctttc ctttccctta aacattgaat aatatcagac ctttgaccat 17280

cactttgctt aaaagaagct actggattta aagtctagga gaacgtcctg gacaagcaaa 17340

cccatagtat gttcctgtat gttccccacc cagagacctg gattataaag tgtttggtgt 17400

gcttcttctg gccccactgt tctttctaaa gtgtttcatt ttacataggc tatcctggct 17460

tcagggttgt cacctctgcc tttgtgcccc ttagtacctt tgtcctttac ctactgcagt 17520

gcagctgcct gttcttcggt agactacaaa gaagtcactt ttgaacaact tagaaattgt 17580

gccttgtggg gaaggcaggg cagagccttg gggctgagat ggaggaggag ccagctctgc 17640

cctgggaggg atacgaagct cgtgaggcag gggacgggtg gagttgcttc acctctttgg 17700

ccccagcttc aaaaccagcc agtcctccct ggctttggct ttaattcaag tttggacaaa 17760

ctggaaaacc agttaatccc attagctcag cttctaaagc cgaaaatcat gccctgaaat 17820

gggtcatctg ttttcatcaa tagctttatt agctatggaa taatatagtt ttgttctcta 17880

actgtaggat ccttcttttg ctcttaaaat agctcagtaa gttgggtctc ataaatacat 17940

gcagcaagca tataccagat aaatacgaaa acattgctga tcttgctttt tagtactaaa 18000

agcagaaaat cgggaattta ctaaatggag aagtcagtcg ttacctttg atgggtttgg 18060

actcttgcaa ggtagtgatt gtaaacaaga gtgatctttt gttgtttttc aatgaacttt 18120

attctctaat ttttagtaaa gcacactagg aaataatgct tcagaattct gttttctagt 18180

agtttcttga ttaaaatgaa aattcactaa aaaaaaaaac tctgctgtca ccgtttcctt 18240

ttttcttaag ataaccagga aatgaatcat tcagggtttg ctccatggtg atgggtcagg 18300

aagctgcccc tgctgtgtgt ggggcaggag gcttgctgat gtcccaggat ttcacttcgc 18360

ggagacaagc atcagaggct tgcttcattt atagatccta cttcttttct acaccacagc 18420

caactcaaaa tggtgacaaa atctaagacg aggctggaag tcaccgcaga gcagttggaa 18480

gctctgcccc cggttctggg ggcagtgttc ctggagttgt gtccttcggc cccacctcag 18540

tttgtccatt cagctcctcc actgagaatg agatttgtat cataaaggag tttcctgggc 18600

cactcgcagc ccccagctgg agagtgccag cctaatgtgt caggagtagg gggcgaggcc 18660

agagggctat gtgccagctc cttccctaag aagcctcctg ggaaagccct cccaggcact 18720

tcccaggtct cactggccgc ctgagggtgc tcaggccgcc tctccgctgg cactgcttcc 18780

cgacgtgccg ccagcctttc tcatggggac ggggatgatg gcatgcttgg ggggcagcag 18840

ggccttgggg ctgcctcggg ctgtcagtgt gtcctactgg ttctgagatg ccacctctgt 18900

gatccactgt agagagatat attctattat ggtcaatgca tagaaatttc ttcgatttag 18960

agactgaaca ctagtgagca gaactgaaat tgagctctta aaagattttg atgactggtc 19020

tgtggatagc agactttagt gtggttatta tgcggacatc ctgccagttg taaattccct 19080

ggaggtttgg tatgtgcgaa cataagacta aacttatttc tgttttgttg agaagaaatg 19140

attaaaactt ttcattgatg tacttctgta acagactttt ggagaattga agcagtgggt 19200

atattcagta tttgaagtca tagatgaata aaggaggtat gtcgtagttg gcactggtgg 19260

catggcctgt ggtcagcaag gcttttctgt gaaggtatgt gcacagcttt ctaaggcagt 19320

gaaaagtcct ggcaatgtta gtattgagat aatccaaaac acttagtgac tgtttacatt 19380

tttaaaggga tagttggcca tttaaatggt ttctgctaac agatcaaatt attcagtgca 19440

gaggtaaaat attttcagaa tgttaatttt agatgtcatt ttatagagaa tgtatatgag 19500

caatgacaag gtcagcaaaa tatcttagca aaacttgatt gattcattcc atgcacaggc 19560
aagcactgtt ctgggcaccg gagatggagc agtgagccat tgcgtccatc cacagatggc 19620
ctccaggatc gtgcgggttg cagggaggcc gctgggtggg cacggctggg cagtgccctc 19680
atgtgggttt tgttgggctg ctcttactgc gcactgtttc tcagtttggt cggtgttcca 19740
cctcgctgcc tggcccccac ccctcgcctt ctgagggcct cacaaagagc caagcggaag 19800
gcaggctggg gactttgcag gtcagcccag aggcttcatg atgatggttg gtactgtccc 19860
gcggccacca tcagtctcac gctctgcctc gtgcgcagtc ctggcgtcgt gcggcacctc 19920

gctggtccct gctctcctgg aaggaagggc ccagtggggc gcttcgccag agccttcttg 19980
tctgactccc ttacccaaga ggcatggatg gcagggccgc cggctgtgtc ctttctgttc 20040
tgaaaaggca aaacaaaatt gttcttggct cttattatct aatatttgtt acaatagttg 20100
ctcactttta ggtccatttt attacagatt tcagacaggt gtggttatta gtgcccctca 20160
ttgtttggac acaatgccaa tgtcaggagg ccccgtgttc ccctgagccc cctttctgct 20220
aggagcacgg gcaggccacg cctcgccatt aatctctcct gttttagggg aggaatacca 20280
ggccaccccc tcttctctct gtgcaaggga acagacattt gacaaaaacg gatgccatgt 20340

taacgctaat tttgtttgtc tgaggcagat tgcagcaggt gttatctcca tactcttcct 20400
ttcctggagt gttgagcatg tcctgatagt aggggatgcc ccggagggtg gtgaatgtgg 20460
ctgcacaggg cctgaaagct atttgatgtt gctgttactt caggtagaac ttaaagttga 20520
cagtacattc tactctgcag gcagaaacct ggagtggcat tttgacaaat tggaatgccc 20580
tgtttatagt atgctttaat gagttaaatc tgggggatgt ggatagaatt ttagcatcct 20640
agccttggta ttcttccatg actttgggcc aattatttaa taattccaag cctgcatctt 20700
tgttagaatc tctctaagtt tctcctgttg ttatcctcag aacgggactg tgaggtacag 20760

gaggccacgt ggtgtagtgg tttaggtgga cagacttccc agtgctgttc tcatggagag 20820
cccaggcctg tgcctagctc tgcagtgaca gtgatagtga ctggtgaagg taaaggggtc 20880
cacccagacg ctcttgctga tggagagagg ctggcctgtg gctcttccct ggggtggata 20940
ttaacctgct aacgtgccgt atctagtcct gcttacatta ctaagtggta ggaaatttta 21000
ggtaacatct cagactttaa agtggcctac tgagcgggta gaaaagatag ttaaatgcct 21060
agtatgtagt tggtgctcag taattgttga aaagatagaa gctttacttc aaagctcttg 21120
tagtttgttc agtttggaaa aaatatttta atgttgggat gtattaacag ctggactggt 21180

ggctgtctga attgggacca tggttagggt gacgtgtttt cttacttttt ttttttttt 21240

tgggtgagac agtcttgctc tgttgcccag gctggagtgc agtggcagaa tctcggccca 21300

ctgcagcttc tgcctcccgg gttcaagtga ttctcctgcc tcagtctccc gggtagctgg 21360

gactacaagc tcgtgccacc atgcctagct aatttttttt ctatttttac tagagatggg 21420

gtttcaccat tttagccagg atggtcttga tttcctgaac tcgtgatcca cccacctcag 21480

ccacccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccaccgcat ccagacacat gttttttaa 21540

attaaatgtg atagataaaa ttaggctgca gggatggcct gatttgcagg tgcttcatga 21600

gcaagggtgc ccagcattta tttgctgcta ctggagtctc atgtgtgctt gcagcctagc 21660

cttaaaccct ctgtgggcgg tttggaatac ttcctccaaa tgacttttt ggcagggtgg 21720

gaagtggcga tacttcaggt gagagacagt tgaaattaac tttacacaag agccaaactg 21780

taggctgacg tggggccact caccttgga ctcacccctg gcgggtcctg taagaggtgc 21840

tatatgcttc cactttgcca gctgttcgtt ggccctgttt tgtcttctgc tctttgcttg 21900

attagtgaaa cttagaatgg aaacaggcaa gtttgatttg ttataattcc taggagttct 21960

agcattaagg aagcagatga gtttgatttg ttataattcc ggggactgga taatttgctt 22020

tctcctctct ccatctttaa ttaatctctt aaaggaaagg aggacgacag cacttttcct 22080

gcagtcatcg gtgtaggctt cagccttaac tcatgacata ggctggtgcc actgaccaca 22140

gggctgacct cagctcttgg agcccatggg gtgacaggac atcagcacct ttgaggtggc 22200

ggcatgaggc gtcttccagg ccttgctcct agtgcttgaa aacactgctt tagttttttg 22260

ttaagagaga cagaggccct acttactcct atcccacagg catctggctg ttgacctcct 22320

tgttggcctc ttaaggagag aatacttgag tattgaatta gatcaacttt tctgcctcca 22380

gggaccctgt ttctctctgc tgagactggc agatggaacc tggatttagt ggatggtcac 22440

caggtagctt gggcgacctg ggccgctggg cccctgagga ctcacatatc ttttttcctg 22500

ttcatgtgtt ccttccccac accttggccc attctcagtc cctcccatcc tccttagctg 22560

aagcactcag ggaggtgctg atggggcctt gggacatgca ctggagctgg gtcccaccct 22620

cagacctgtg cccgactgtg ccacattcat tggaaagctg ctttcacact tcctggatgg 22680

aattctctca ttttttttcag tgcagaatca ctgagatgat ttttttttgga taaatcttta 22740

aaggccagtt gtaaatttat tgatacttgg aattgacaaa attcacttgt ttagtgttgc 22800

taagtcatac tgtgtaagtt tgttgaacac agagttttca ttttatactt tcagaggaga 22860

aatgaaactg aatttcatgg ccagaaatat gtttgagtgt catcctaatg taagaacaga 22920

acagaaagcg tggtgacgtt tcattgtaac tctagtatgt tttctctttt gtccattaga 22980

ctacatgagg aaataattga cttttataac ttcatgtccc cttgtcctga agaagcagct 23040

atgagaagag aggtggtgaa acggatcgaa actgttgtta aagacctttg gccgacggct 23100

gatgtgagta tgttctttgg ggttctgtgc cgcaagtcat gtgcgagtaa atttaaacgc 23160

cctgtggtga tgggtcggct ggatccacac agacctttтc ccatttgccc gagaaagcag 23220

ttctccaagt gtgctttgag agggccaggt cgcctgcaat gctaggaatg cacggccccc 23280

ggcccacctg cacctgatgc cttcgacacc tgcggtggcc acgggtctgt gtgacactgg 23340

cgcacactca agtgcgagga ccattggctg agggattttt ttttttttg gagcggggag 23400

aatgatgtga ttgtttctct taagttcacc ttaaatttag aaatttcacc ctgtcaccca 23460

cccctgcttc cccaccacca cacatggtag catataatgt gttcattttt gtaaaacttg 23520

gaagtgttcc ctcatcacac accactcttg cggtgaagga acaagtgttt ttgacatgtg 23580

gagaggggcc ttctggaatg cttggtgcag gcggtgtgaa gcctgcccct ggctggctct 23640

gctcagcagc cttccctgct gctggctggg ctcaggggac cggcagggct ggccgtgctc 23700

tagctgtgag gggcatgtgt gctcttggtg ggcggtgggc aaggacgacc cagttttctg 23760

ctcctcttta aaaatgatac atatttttgg ctttaaactt cagagcccta ggacaaagcc 23820

ctgccccagt gccttagctg tgggtttaag aagaggttga agggttcaaa gctagctctg 23880

gaaagtcctc agctttgaag ggttgtaggg tgaagacaaa acttgtttca cttcttaact 23940

tagagttttt aaacattcct ttttggggca cgtctttaac ttatagggaa ttttctggtt 24000

aattgttaca cagtcccctc catcagtttc caaggtagtt ttatttttta cccaagggta 24060

tagtgagggc tttcttggag taagaagtaa tggtagtgtg gctgcttggt ctgtggtata 24120

cattttaaag caacctccct ttctttcagg tacagatatt tggcagcttt agtacaggtc 24180

tctatcttcc aactaggtga gtaccagact gcatggcatg ggctagtgtc tgtgcttatt 24240

tagaggctgg gatggtgtct gggcgatatt aagggctaca aatagattct ttgtaattga 24300

gtctaagggg aaaaaggcca gctgaaggaa aagactgtgg ttacagaagg aaattggcag 24360

aaagatttaa tttagtgtta tgaattcatt gctttgcatt ttgcctcaca cttaatttgt 24420

tggggtgcaa aaatgctggg tgctggaaac gtgaagaaga caggtgggag gactgtggga 24480

agtaaacgca atagaaaaca ttctgctgat actttagaac atgtgtttga aaaattgatc 24540

ttatgtttta atgaagattc aagcaaaatt ctctttaaat agtattttct aagggttttt 24600

acctgataag aaaatgtcaa acaagtttgc attctaaaat gtaaactggt attttctcat 24660

taaggattct tgatatcaaa ataaatttca gtgcactatc tcattaaaag tttaccttct 24720

gttaacccac tgctagttag catttggagg ctgaagaggc tctaatctca ggatttgggg 24780

gttgatgtta gcagggccaa tgggtaattg aacaggttcg ggtatccagg aatccctgag 24840

tctgcaggag tgatccagtg taggtagtgc tggagtaggt gctgggagag cggggcctca 24900

gcctgctttg ggggcaggcg ttttcatctg aatcccctca catacctagt gctgttggga 24960

gaatcattta acctttgctt tccatcttat ggaagtcttc ccttcagttc agcgaggatt 25020
tgctgtagtt tatgaactgc atttcacttc cttaggggcc atagcctagt gggattgtgt 25080
cttggccttt gggggagacg caggcacatg tgcggtggtg cttatcctgc ccacacgagt 25140
gtgtaggctg tggtaagggg agcagtggct gacgtgcatt ttcttctgtc agcgacatag 25200
acctggtggt cttcgggaaa tgggagcgtc ctcctttaca gctgctggag caagccctgc 25260
ggaagcacaa tgtggctgag ccgtgttcca tcaaagtcct tgacaaggct acggtgagtg 25320
cctggctttg gcccctctga ctgggcagga gcctcgtcac atcccaggtg gttacaggat 25380

acgcctgtgt cacgagctcg tggtatttta cacagttatt ggccacggtt tcgatgatta 25440
atctgcttct ggtatagaca agtgttttat gtttttgttt tatagtcatg atcaccaact 25500
gagaacgtgt ttagtgagtc tgaacttttg ggatttgtga gcccattaaa ctgttcttgg 25560
aatgaaaata tatgattgtg tctactcatg ttaggatgaa taggaaagga gagtcatatc 25620
tgaaagcgga cactgacgtt caggtgctgc ccattttgga gtgtttggct caatgattaa 25680
accatggttt ttatgattac catttgctac gttaaattca agaggaacaa cttagctgtt 25740
ccttcgttgt tccaaaatat atacatatat gaaaagcctc ttctctttgg gggaagtgtg 25800

gagatgagac tgtgtctggt gtgtacttgt taaagtttat gtcagttcaa gattctaagc 25860
ccccagtgac tgggaggtac ttgcctgtcg tatgacagtt cttagctcac ctgtgcgact 25920
ggctagcatt tcatttttaa atttgtctgt caacttatgt agtgtgtgat tcacatcctc 25980
ctagtgttta gcagagcgtc agttaaggcg ggagcttcct cctgcctgtg cggtggtagg 26040
ggaggggggca ttcacatgct tctcaggtga ttccttgtca ggtgcttttg attgggactg 26100
ggggcaaatt ttaaaacgtg atatatgcac tgaaaagtgc acatgtacca ggtgcacctc 26160
ttggtgaaag ttaacgaagt acatgtgctc acgtcattgt catgtggacc agagagagca 26220

ggcagcacca gaggcttcct ccaggcccag gttccaaaag gggctgttgg ctcttctcat 26280
gagcatgaga cgagccctgg ctggccactt tctcaaatgc ttatgggcct tattgcactt 26340
agctctccca gccactctca ccagcagaca ctgttgctct tctcatttta caggtgagga 26400
aacaggtgca gagaggtgag gtagtaagcc caaggtgggt tggcggcagt gcgaggcagc 26460
acctgcgttt agcccaggcc gctgttgtct gctgctcctc tgtgtgtgcc aaggggcagc 26520
ggggaggtgg atgggaatcc tgaccaggcg accacctttg gagtagagaa ctaaggtgcg 26580
gttgtcctga ggacacacag taggttgagc agttgttgca gtaactgctt cgtcccagtg 26640

acctcattac tgtcgcatat tggctactaa gtacctcttc ctctgttgcc tgaaggccag 26700

tgtagactgc agggagatcc tggagcctgc cactgctcct ttccagggac cgtcctcacc 26760

atgcagccgg tctgtcatgg gcacaagagc cccggggcga gggccgagtt taaggtgaaa 26820

gcttgtctgt ttggaaggac aacccaaaac tgaatgttcc agtgttactc ctcacctcag 26880

gatttggggt tgctgcggtg agtgagtgtg tgcaagagta gggcaggaga gtgccaggag 26940

tgactgtggg gaggagtcca tgagatggaa aggaagctgc ttcctgaact ctgggtgtcg 27000

gggaaggcat agccatcgag tgttgacttc ttccaaagca gtttctgatg agttctttgg 27060

gaaagtgttt tgtttctctg ccttcttaga atgtgctggc ccccagagct taccgtgtct 27120

ggtggttgca gtggcgtcca ggtgactctg gccccactgg cctgtcctca cacgctgagt 27180

ccttggtggt ttgccctcaa gtgtagacat taaagcccag aataggtgtg tactgaatgc 27240

cccgtccctg tgttgccttt cactggtgtt taaacctttc atcagaccct gattgttttg 27300

gttaaaggaa ctccgttttt aatgcttcac ggctgaagga aaccaaacat tgccttttt 27360

cctggaagaa cacagtttca ctggtggggt gggcggtggg gcgtgagtgt ggcctggaca 27420

gttgctcagg caggttttga gtgccatttg gtgacagttc ttgttgggga gagtatttct 27480

aaaatagccc tttatttgct gaatctttta ggggaaaggt ttttttggta aaattatctt 27540

aaagagtgaa aacccaaagt agataaacaa taccagtatt gtttggagaa acagtatcag 27600

tataacgtac aatttaaaaa atggctttga agttacatta aattatttca aaaattcgac 27660

caaatagaag ttgggggcca ggcacctctc cccatcccag cacgtagggt gggcgtggca 27720

gagactaact catcatgttc cctgttagct ccctcccctc agtcctcttt gatgcttggt 27780

cacctccggt gctgatccag ggctgcaggg gcgggacaga acgtgggcct tgctgtgagg 27840

ggctggggcc tgggagttgt cctggattca gggactactg atgctgacaa tgttctctga 27900

ccccctttca ttactaagaa aaaacaccaa acctctgtac agctttggca gcattttgat 27960

gcctggctgt ggagagtcca gcatattaaa gcagttctta aaatgaaatc tttacaggta 28020

ccaataataa agctcacaga tcaggagact gaagtgaaag ttgacatcag ctttaacatg 28080

gagacgggtg tccgggcagc ggagttcatc aagaattaca tgaaggtact gtgcttggtg 28140

acctcgcgca gcgaaagtgc aggactggag tgcttatgct cggcggcatt tctcctacag 28200

atgtttacag ctgtcagctg cacacagggg tctttcgtaa tacagactac acttacatta 28260

tttctcctac aatactattt ctagagatac tttgaaatta catagctgtt tttaaaattt 28320

gcttttcttg agtaaccgtt ttatgaagtt gacaactatt ttagagggct ttgttaaaat 28380

gttgtttcca gttattacaa agagactgct tctagctcag cgtgcctcat tggcaggttt 28440

tgcgcagggg tccagtggaa gttgataaat catgaggtgt cttagatata ctcactttgg 28500

gtggtctcag tgcctgagga tgggcagaga gatttggttg agctgatgta tttgggactc 28560

tgaccatgtt cacgaccccc gggtggtcgt gacttccttc ctgttactgt agagactgtg 28620

cagtccttag caggggcaaa tcctgttaca gtagaggcca ttgtagtcct tagcaggggc 28680

aaatccaccc ctgcaatctg gtcccgtctt gttccatttt caagggcctt gcccttcagg 28740

ttcccccttc ccccttgtca tctggtctga aggagcacgt ctgcccccag cacaacacgg 28800

acagcagcag ccaggctttc cctccctcct gtcatctcct gccgctctgc cttccttgcc 28860

accctcactc tgctctcctg ctccggaggc ccccactgtc ctcacggcct gcgtagcaag 28920

cacataaaca ctccagcgaa cgcactggtc tctccttgag ttcctttgtg cctgtggact 28980

cttcatggtg ggggtgcacc cctgctgagt cataaccgag ggagagctcc acagtctcga 29040

ttttcacaag cccctcagga aattaattct tagcgtctcc caaccagttt gagacttact 29100

gagagtcttc agatgggcaa gaggatggag gaaacgttcc tttctgtctt gtgtaatttg 29160

ctatgtgaaa tctctttgaa agtatggtaa ttactcaata aatctttttc ttttggaatt 29220

tacagaaata ttcattgctg ccttacttga ttttagtatt gaaacagttc cttctgcaga 29280

gggacctgaa tgaagttttt acaggtggaa ttagctcata cagcctaatt ttaatggcca 29340

ttagctttct acaggtacgt atgctttctt gcgaccgttt ctgttgagac atgtgtaaga 29400

gtagactttt ccaaccagtt gtcctgtagg ttccagcagc ctttgctctc cttttactat 29460

attgtttcaa tttgttagag gctgatttct gattcttata ttaaaaccct cttgatcaat 29520

gcacctttct ggaggctcct ttgtagctca ttttgtactg ggtgtaacgg ttagtgcggg 29580

gtgcccatct ggttctgtgg gtccagtgca catcagtgca agctcaagga gttctctata 29640

ttcagaaatg tccatttcat ggtaaacaat aaacatttgt tggtgcttgc ctgtgattta 29700

tattgaaaaa aaattgtctc agaataaagt ttggtaccac atatgagaaa aggatttaca 29760

agattgcttt ctcaattgat gaaacctcat tattttgtct gaaattatat gtggtcctta 29820

ttttgttgag taacatggaa aatctatcag tagaaaacag atgtgtttta aaaaatattg 29880

ttaaatgctg tgatgtattg ataaactgta cttacacttt ttaaacattt aaaatcatct 29940

ctaattgaaa cagtattgtg tttatatttt cttgagtgaa gaattctgtt ctttacagaa 30000

tctttcctgt ataatttagc tgcacaactg gatttgtcca tgtttaccat taatgttgta 30060

cttgtgattg tgctgagtga gccgtttctg ttcatgattt ggtaatgttc tcactgtcgt 30120

gaatgctatg atagtagaac cactgggtaa ccacctgtga tgatcgcagc ttccttggtc 30180

tgtctctgca gagatgcttt aagagtagtg aaaatggaat tccatgtctg ttttcttaca 30240

gttcaagtca cactgtcctg ttttcacttt cccctctgag atgtggccgt tagtgtatag 30300

cctttcttcc atagtttttg gacattattt tgaactaaac atgggcctat gttctttact 30360

aatatactcc tgacttgcac tattttcatg gccttgtagt aacaacagct acttaatact 30420

ttgatcatgc atgtgccatg tgtgcctggg cccagggcct cctgccaccc cctcaggggg 30480
tcctttcagt gatcctgtga ccccacagga ggccaccata gcatgagtcg gattcctggg 30540
ttcactgcca catccctgtg cctgtccagt gcccagagct tgtcctgcct cagcggtgtg 30600
actgtggcaa catttgagtt tcttgactga gtgaggggag gaggcccacc ctgccactgg 30660
ccaggctctt ggatatgtga ttttggctaa aagacaagga ataaggaagg gaataaaggt 30720
gaggccagaa ttggaatcct cctcttgtgt ggtggaaata cgcagagaac tccgggattc 30780
ttctgaacct taaaaacatt tgtatgcttt cgagctgcag ctcctcctgg cactctgtgt 30840

tataaatagt ttcaagcacc gtgcttctct gagggatttc tctcatgtgc ccttgtccat 30900
ccctttctag ttggcactgt ccgatagaat tctctgtgat ggtgacggcc acttctgcat 30960
ggtccggcaa ggggcttggt gccacatgtg gctactgagt attgcagtgt ggctggtgag 31020
agcaacaagc tggatttta attaatttgt tttagttcat ttaaatagac atgtgggcaa 31080
tgcaggtctg gacagctgag aattatgacc gtcaggaggt gtggtggaca gtggtttagt 31140
tcagaacaag cccaatgcct gcttttgaag acgatatggc actgaactga gagtggtgct 31200
catctgtgtg caagcaggat ggaagcttgc tatagatatt atgatgcaat actgatggcc 31260

tatactcagc tgaaatcagt catttcactt tctggtttta tgtgataccg ccatactgtt 31320
cagtctaaca ctgacccctg ttggttgtac ttcagcataa caaaattagg atggtgagaa 31380
tctgaaatta catctaccat ccacacaact aagttatgca gaatatagtc aacttatttg 31440
ccaatatttg gttaatcaag tatctgtgtt tgcaggaagt ttgctgtatg gattaacaat 31500
tccaaaaatt aaacgacaat aaaattgaga ttagtacatt gtattccttt tgaacactcc 31560
tcattgaaga ggctgctgtt caggcttcct cgtggtgctg gtgagtgagc gagtgcctct 31620
cactggtatt gccttgaaga ggctgctgga cggcagactt cgttgcatcc tattttcttt 31680

agaacatgcc ctgaatccat acaaattgtg gatgcattgc ttttacagtt gcatccaaga 31740
attgatgccc ggagagctga tgaaaacctt ggaatgcttc ttgtagaatt ttttgaactc 31800
tatgggagaa attttaatta cttgaaaacc ggtattagaa tcaaagaagg aggtgcctat 31860
attgccaaag aggagatcat gaaagccatg accagcgggt acagaccgtc gatgctgtgc 31920
attgaggacc ccctgctgcc aggtaagggc tccccgacct ccactgctgg gagctaggcc 31980
agcttcgggg ggtgggggggg aggtgtgggg gctatgttgg ggctctgaaa gcctcgggca 32040
attcatttgc tcttgatgca ggtttctctt ttttttttttt ttttttgaga cagtctcgtt 32100

ctgtcgccca ggttggagtg cagtgacgtg atctcggctc actgcaagct ccgcctcccg 32160

ggttcacgcc attctcctgc ctcagcctcc tgagtagctg ggactacagg cacccaccac 32220

cactcccagc taatttttg tatttttagt agagatgggg tttcaccatg ttagccagga 32280

tggtctcgat ctcctgacct tgtgatctac ctgcctcggc cttccagagt gctgggatta 32340

caggcgtgag ccaccatgcc cagccacagg tttctcttat actaaccagt taataatgac 32400

actttgagaa atccttattt aatgcttcta attaactttt gtctttccaa ctgtttacat 32460

tctataataa agcagaatta aggaaaatct ttttttttct gattatagaa gtattccgta 32520

ttcatcctaa atcatttgtt tcccagaagt atgtaatata gaaaaacagt agatgccata 32580

atccctttat ttggacatgt atttctccac ttttttcgta tatggatatt aatgtttatt 32640

attgttatct tgttgaacac atcccacaac gcaaacctgt tagtcacttg gcttttgact 32700

ttatttccta aagatcatct cagggaaaac acattggctg atgtgttttg tttttgcttg 32760

tagatggcgt gatttatgca ggctcttgag tggttttttt ggtagcacgg tgtggcagtg 32820

tatcatccat ctttttgtct gttggatcag tcacattgga gacattgcca ttgtcttcaa 32880

gtgtctactg aaatgtactc aaaaaaacaa agacccacat aatcattgag atatataata 32940

taaacctaga aaagataaaa ttccggtact tagaatatat gtcctttaaa aaaaatctac 33000

acttaacctg attgtgaaga atgagttgta tgtagattaa aattcgaaac agtgcttttc 33060

tgatgaaaag taagctcctc ttgactgact tccttggtga cttctgtgac agatttcttt 33120

gatttgctgt cccagttttc cacacatgag aattcacatt ccattctaaa ggattcactt 33180

cctgcaggtt ccgttagtgt tgactgagtt ggggtgcact ttgggctagc tgcccttctg 33240

actgccttgt gaggcctcct gattgtcaga tcggctatca cactgggtcg gtgctccggt 33300

ctgcacaatg gtagcttttg gcttccttgt gtgtctgcca cctggagagc gggcttttg 33360

tgagctgttg ctccgtctgt gaatggcagc tgccttcatg aggtgggccg tgagcacgtg 33420

ggcaatgatg atgcagacca ggcccctcgg cactcacaga ccgtgccctg tgtatggtga 33480

ttgacagggc ctttgctagt gccaactgcc atgcgtgccc attgtgttcg cctgtctggg 33540

ctttgctggt gagggcctgc ttcagagtca cttgtatgac aagatctgaa atgtggacga 33600

tggtgtgcgt gtggggagag tctgacatag ccttttgct gcagggaatg atgttggccg 33660

gagctcctat ggcgccatgc aggtgaagca ggtcttcgac tacgcctaca tagtgctcag 33720

ccatgccgtg tcaccgctgg ccaggtccta tccaaacaga gacgccgaaa ggtaatgggt 33780

tgcgtgtctg tgtctgggct cagcatgcct gtgggatggt agttacccct ttcctgtgtc 33840

atttacctcc atgaaattta tgaagggatg ttctgtcgta tttcagtaga atttggatat 33900

gttggtgaag gaaggccttc taggaatgtg ggatggctgt atgggattca tccatggttg 33960

agagttgaaa atttctttct tggagatttg acattttctt cagggtcttt tgttttggag 34020

aggtgatttc tagctttcaa aactttggaa catgatgctt tttctccagc cttgaaagca 34080

taaacattca ctttctaagt gaatgtatct gatcacccaa tccctaccat cttctcttat 34140

gtacactcgt cccttgttct acattttggg ccatttttac agtcccaaaa tgtagtcaga 34200

tgtatttact tctgacccag atgatgctgt ggtggtggta gtggtgggat tggagggggt 34260

gggagatgag ataggaatgg gaaggaagag taacgtggtc gtcaagagtg gaatttgaaa 34320

cagtttgata aatctgttcc atggtggatg atggaataaa cagatttcga ggcctggctc 34380

agcagctgct gcaggcgctg gtggtgctgg agctctgtgt gttcctgagc cgctgtctgc 34440

tcggtgtttt caggcggagc tctgggcccc gtgtagggca ctcatctcag taccatctcc 34500

attctcgcct gtgcagtggg aggtgaaatg tcagcactgt gtgaccatcg agggtgggaa 34560

ggccacgctc ccctacttgg agctgccttt cacagtggtc ttctgtaggt agatgtactg 34620

cgatccaggg tgtgctggag ctgaatcatt agaagtcata tatatttgta aatgtatttt 34680

agctcccttc ctactgtcct tcacctagtg agatgatctg ttaggggtat aaggtaactg 34740

ctcaagaggg gttctaactc cctgatacct gttgtactct gttgatctcc aacaatgtcc 34800

ctttgcagta ctttaggaag aatcatcaaa gtaactcagg aggtaattga ctaccggagg 34860

tggatcaaag agaagtgggg cagcaaagcc cacccgtcgc cggggatggg tgagagatta 34920

attcatttgt gttcatccta accactggct ggcgtgttca tgcagaagtg tctctattcc 34980

tttgtggtaa attggtcaaa ttaagaagat agctagtttt tctgatgagc attaattaaa 35040

aacacaataa gatctagagc agcactgtcc agtagaaaca atgccacaca tagaatttca 35100

aatgcatgcc acacatagaa tttcaaagtt tctagggccg tgtcaaatgt gaaaagaaac 35160

aggtgaaata attttggtag attttattca actgaagtca aaatgttaac atttcaacat 35220

gtaatcaaca taaaaatgat tgagatattt tatagccatt ttttgtacta agtctttgaa 35280

atccagtgtg tatttatttg tacttacagt acatccttat atgggtgcca aattttcata 35340

aaaaatactt gatctatatt tagattttag aaagttcaca tttgaagatg atttgcatac 35400

ccaagttgtt acaagcatgt ttaatgtttt ccaataacta attgactata atttttaaaa 35460

ttaagcaaaa cctaatgttg ggtttgtcag tcacattagc agcattcccg gctcagcaga 35520

acccatgact gatgctgccg gggcggctcc acgccacagt tctcaggagt tattaaccaa 35580

gacttttttcc ctccacagac aacaggatca agattaaaga gcgaatagcc acatgcaatg 35640

gggagcagac gcagaaccga gagcccgagt ctccctacgg ccagcgcttg actttgtcgc 35700

tgtccagccc ccagctcctg tcttcaggct cctcagcctc atctgtgtct tcactttctg 35760

ggagtgacgt tgtgagtgcc ctcccctcct ccgtgtgtct gttggacagt ttgtgtctct 35820

ggtaaatgtc catagctgtg agcttaaaat ctcccccttа ggtttgctca ggttttgttt 35880

cctttatgt gtgtggagtg ggtgggaggg tagccccgtg atgtcggcac caggcttcct 35940
ttcccccact gtgaaccttc tgaacctgtc tggctcatgc ggctgtcgag ggcagtaatc 36000
ctcttcacag atttaaaaaa aaattaaatc caagtatctc ttctgtattt cctttaacat 36060
tctgtttcag ttttgatgaa attacttgaa ggaagcctgg gtagatttgg gctgcccgtt 36120
cagaagttag acttaattca aataaccttt catagccagc ctggaggcag gagtttcttt 36180
tcatagcttg aaggaagtag tagtgcacct ttgtggtaca gctgtccttg ttgttttttg 36240
taccgggttc aaggattcag acacaccgcc ctgcacaacg cctagtgttt accagttcag 36300

tctgcaagcg ccagctcctc tcatggccgg cttacccacc gccttgccaa tgcccagtgg 36360
caaacctcag cccaccactt ccagaacact gatcatgaca accaacagcc aggtacgtgg 36420
ccctctggtg cccttcccgg tggtggcccc gggaagggca tctgagctgt gatatgcgct 36480
agagattcat ggtcctttga attcgaagag taacttttg agtctttggc cattgctgtc 36540
ttattctagg aaatcctgtc ttttttgtgg tgttgaggcc caccatgtag agtttcagca 36600
gtgaggagac tggttctcga gtgctgccgt ggcttttcac gggggccagg tcgactgcct 36660
tcctataagt ttcctcactg ccccagcatg agactgctgt cgaggatcat cttgagagag 36720

cgactcagtc gcgacccact tagccgggca ccaggcagcg ccagacactt gtccctactt 36780
cctctcagaa tctcagtgtt gagacttttt taaaagtttt aatgtgaact tattggactt 36840
ttttcatgtt tcaaattagg catactttct aaggcttttt ctgttagaat gtactgtctg 36900
tttctaaaat ttagataaaa ttagaaatct aaaggagaat tttataaata ctaaattttg 36960
tatctacttc cgattataca tcactggaat atgtgtgggt ataaaaccca acatgttaat 37020
tgacttaaaa ccattttctg aaatgtgggg tgtaatttga gcataaaact atgtaggtat 37080
atgcaaaagt atcttgactc attacttgga gttttgcagt atgctctggg gaagacatgc 37140

tcacaggatc caccctgatt ctggcagagc ttctggaatg ctggctctgt aatgacccac 37200
agagttgatg agcagagcca tggcccagcc agacaccata acgtgtctaa ttactgcata 37260
aatgtaaaat tctgaggcaa ttatttacac tcttaaaatg aattatacca cagataaact 37320
tggttgcctt tttatggtca tcacactggc cctgacgtcc tgggccatgt gtcacaaagg 37380
tgtttgtttt aaccacccac aagccttggg gcccttgaga gcccagtgcg gctgctgagc 37440
tccagagcca cactctgcgg ctgcttgtgt ggttcgagcg tgaagtctag ggacgctgag 37500
ggtttctagg ttcttatcta agaagactct tgtccacagt cgatctccag aggtggttgg 37560

ggtaaatgca tgggatgcca agatgcaacg aggtcagtgt tgcaagtctg agaaaagggg 37620

ttcttgttag tgtgcttctg ctgctgacag taatgggtga tgctgacgta gaagcagccc 37680

gggacctgga cagcaggcaa ggatggatct gccggccgtc ccacggcccc ttgggccacc 37740

agtcaggcca gtctcggtct ctgaccccga gttcagtgtg tgagtcgtgg attcatcacg 37800

ggggtgacag ttgttattct gatgatgcta atgttttgag tcatttgatc ttcaatgagt 37860

tttaaacttt atgacttgga ttactgggca tactttatat tctaattgct gtttcagaat 37920

atgaggtatt tctaattcaa agcacaatat tgttaggtta tagtgaaaca aactgcttta 37980

tggagcccac atgcaactgt gccatttatg agctgccctg tggcggtgct gagctttaga 38040

agccggatgg ttttcctgtg attgatttgg tacccatggc cgtctctgtc gttttcttcc 38100

tagaccaggt ttactatacc tccaccgacc ctaggggttg ctcctgttcc ttgcagacaa 38160

gctggtgtag aaggaactgc gtctttgaag gccgtccacc acatgtcttc cccggccatt 38220

ccctcagcgt cccccaaccc gctctcgagc cctcatctgt atcataaggt atagctcttt 38280

cctggtgcgt tcacctgttc aagctgccat gtgagaggtg gtgctgaatg ttttctcctc 38340

caaagagaat tccagagaga tcatttgaaa acggaatttg ctttcttgtc attcagcctc 38400

atgtttgctt gtctttccaa acaaaacttt aaaaagttaa actattttaa gatgtaagat 38460

acagtttaat tggttgccac aaacatctct taattcctct gttgaactga ttagcataaa 38520

actaaaagtt gaaataaggc tcaaaatgaa gacttttctt ttcccattta tataattcat 38580

ttatatgcta aatacctcgg tttctaagaa gcaaatgata aaaccaagag cagatcttgc 38640

catgatgtcc catgtatgct gctgtcattc ccacgttgcc tgatccccac ctggggtagg 38700

agcaagcatc agggtgggca gagctgtgtg ctgggcctca gcaggatcct ggcatgcctg 38760

cccgtatggc tcctcacaag tgcagctgtg tgcacggaaa aaacaggtca cattaggttc 38820

ctatgttctt gaagtacctg aatgattggg agagccatga cgaggatctt ccaggtcagc 38880

ctctatcatg cgtgatgttc ccttgggctg tgcggatgct cggtactttc atcggtgtcc 38940

acacctctta ctctactcca ctcctccttt gcttgtctaa tcctactttg ccaggaagtt 39000

ttattcttga ggcttgcgtc tttggccctg tgttgtatga tggttgtttt taggagttaa 39060

gtcatagaac atttcctctt ggatttatgc atcccccata gacacattca gggtgaaaga 39120

acaacttcgc acagcagctc cttcgttgca ttttggcttt gctttcccag cctcctcctg 39180

ctgtttgtcc tgctctgaga cttccctaaa gccggcgtgt gtttcctctc agtctgcttg 39240

gccgggacct tgcagtgcgg agaatgtgct ttgggtgcag cccaagcaca ggctgctgca 39300

tgccgggatc gacaggctgc tgagggcgag agtaccaggc cctggcatgt gtgactcgct 39360

tgtttctaga aggtcacagt tgggggaaga acatgaccgg gaccttctta tttctttttt 39420

tttgggacag aatctcactc catcccccag gctggagtgc agtggtgtga tctcagctca 39480

ctgcaacctc cgcctcccgg gttcaagcaa ttcttgtgcc tcagcctctc gagtagctgg 39540

aattataggt gtgtgccgcc acacccagcc aatttttgta tttttagtag agacggggtt 39600

tcaccatgtt ggtcaggctg gtctcgagct cctgacctca agtgagctgc ctgcttcagc 39660

ctcccaaagt gctggaatta caggcgcaag gcactggcac ctggccaggg accttcttat 39720

ttctatggat aagtagaaca agttagaagt gaggttctgc tgaatttgtg tggtttgatc 39780

ctggtatatg gttgttgcct tcagtcagtc acggaatggg aagaatactt ttctgtcaaa 39840

tggaagagtt ggaaagtccc agagggcagg tgtccatccc tcctccctac gtaacatcac 39900

gtcggcgctt agtgtggtca ctgccggagg acgtgggcat tgtgcctgtt gtctggctcc 39960

aacattgctg tctctctctt tctccagcag cacaacggca tgaaactgtc catgaagggc 40020

tctcatggcc acacccaagg cggcggctac agctctgtgg gtagcggagg tgtgcggccc 40080

cctgtgggca acaggggaca ccaccagtat aaccgcaccg gatggaggag gaaaaaacac 40140

acacacacgc gggacagtct gcccgtgagc ctcagcagat aatggctcct ggctgcgtcg 40200

gcctccccca cccctccgca gactgccccg cggcctcggc caccggcagg ggaaccgaga 40260

ccagcacccc gcacgtcagc cgggctcacg gcacgcccgc cgctgatcac tctgcatgtt 40320

tctttgtgtg gtggtcgcgt ccatcttcaa gaacagctcg ttgtgctcat ctgtgaagcc 40380

ttattaaacg tggacgttgt tttctgcctt cccaggattc ttccttcagt gctgaggcag 40440

gtcaggctca ggaactgcag ggacgtgaac atgcgcttgc ggtttgcggt agccgtgtct 40500

gttccttcgc ggtttgctat tttcatttcc tgtttgtcaa agcagcagag gagatcaaac 40560

cccgttcgtg tgtctttcct ccatggatag gcttgggagg tcattgtttt actgccctca 40620

cattttgttt gaaatttcag aactgttttt ctatgtaaat attgaaaacc tatgatttgt 40680

gcaataactc agatattttt tatttaattt cctattttca cataagttat atttaaggga 40740

ggagggaatt ttttttaaac aagcttaggt cctttcccga gctgcatttt ctaagttggg 40800

tcatcgtgtc ggctggttgt ctgacgagca tcgttacaaa caccatgatg aggggtttgg 40860

ggttttattt tgattctttt cttttggtcg gagtgagtga aggagtcagg tcgccctgac 40920

ggttttccag agggctcggc tccagagcca cctgacggac tgcccgtggc cctgctgtcg 40980

ggccccaggc cgttgtcttg ctctgaccac agagttttaa tgttttggtt ttcagttctt 41040

ttaaactgga caacaaatcc agcatttcaa gtgccagaag tataactttc taaggagaga 41100

agggttgtca cgttataaaa tctttaggaa aatgtgaact ggaaaatgtt tcagtcagtt 41160

ttagtgacat agcctgtgat gatgggtctg gtgactatta ttgcggaccg tggtacccag 41220

ttttaggaat gtggagaaag gaattctgtt gattccattg aggaatctgt agcgtatgca 41280

ttcgttctgt taagagcaaa tctaggagaa gtgcttcagc tgcccagtgc gccgtgggga 41340

gtgttttaat ggatcatgtc gcaggagagc acagcccagc gttggggccg ggaccgctgg 41400
cgcccgacgt cggaagcata caggtatact atgcaagtgt attctgccac aacaaccact 41460
gtctttgtta ccttttttg aacaagaata tatccatcct gcctaaccct gagtttttgg 41520
agcaccacag ttgtcctggg agttggttgc atcttgtagg ccatctgact tcctgttgtt 41580
aaaacagggg tctggtcttg ctaaacacta caggtaggtt ggtctttgaa gtccactagt 41640
ggagaatgtc gagacaagat acttattacc atgacatctg atggatgtgc agcagtgggg 41700
agttctagat tgatctctga atgtgatgga cgcccagcaa ggacaagctt taaaatgtct 41760

gcggtctgcc cttttgaagc aggactggct cactctgtca ttgggagctg tcggctgcga 41820
ctgcaggttc tctaggaggc attccagaat agagtagcac actgtgtctg cagttctcga 41880
tgaccgaaag ttatcaaaaa tatttaaaat atttaaattg tgaacctatt gataaagaat 41940
atttataaaa actgatctgt aggcctgtac taatctctac gcattagcaa tattgactgt 42000
aaacccacat taaggaaacc actacggggc cggcagtgag tgtcccgtgg ggtgtgcatt 42060
ttaaagctcg attcatagac acaggtacca tgttccattt ccgtcatggt gaagcagatg 42120
aattggcctg gctaccactg tggttgtgtg ctacaggttt gacaaaagat atcatgtttc 42180

gatttttttg tgtgtggaca acaatatgga agctaaaatt gacatatttt tatgtaaagt 42240
ttttctattc tttgattttt aataaacttt ggaaaccagt tttgtgtttg tgttcaagtg 42300
tatgctttca agggtaagag cggcttccac attttcagtt ttgaatttct aaattagggc 42360
aatacgttaa ccagttattc taaataagat tcaaaagaag gcagatgatc ccagtcctat 42420
aaagcaagtt gcggcaggga gattatgttg tcactggtcc attaaagtag gaggaggtga 42480
aaatacaaaa attagccggg catggtgact cactgagtag ctgtaatccc agctactcgg 42540
gagggtgagg catgagaaat gcttgaaccc gggaggcaga gattgcagtc aatcgagacc 42600

gtgctactgc actccagcct gggcgacaca gtgagaccct ttctccaaaa caaaaaacaa 42660
aaagtgggtg gaggttctag gctttgcaca aggcctatat aacagtaaca gaaacgtgct 42720
ctctgtcctc acattctgat gctaacaaat tcagtaaaac tgtttaaatg gttcttacat 42780
gcagtttctg gcaagctgct atgtgatatt gtgtacttag actgcccagg ggcaacattt 42840
tactttcttc atttctttta ggtcaacatt gcatcacttg caaacaagac attacaaacc 42900
aaacaatcat agtgtagctt aaaatgcaac ggacatttgg gatttatttg agaactgacg 42960
tttgggattt atttgagaca gagtctcgga gtctcgctct gttgcccagg ccggaataca 43020

gtggtgcaat ctcggctcac tgcaggctct gccttccagg ttcaaatgat gcttctgcct 43080

cagcctgccg agtagctggg attagaggca cccaccacca tgcctggctg atttttgtat 43140

ttttagtaga gatggggttt caccatgtcg gccaggctgg tcttgaactc ctgacctcag 43200

gtgatctgcc cacctcggcc tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc caccatgcgc 43260

tgccgacatt tagaatttat aaggaaaggt ataagaattc ttctaggcca gtaagtgaca 43320

gaactgcatg tcccagcctg tgcagctgta gaactatcaa ctgagtgcat gttgtagaac 43380

tatcaactct agagttcttc cagttgtcaa ggtgggtgtt gtgggtaaaa cacgttcctt 43440

ccacccaaag aacagagtag ccctgtcctc ttggcacctg gttcctgagg gggtgcagaa 43500

gctgctcaca gcactgccta gtggtgctgt ggggaagatg gcaggcagct gggtgggact 43560

cgaaagcctc tccaggggggc cgagccctgt gcagggtctg catgagctgc catggtcagg 43620

gtggggctgg caggagctga gctgggcctc cgagggaact ggagggcttg tagccagggg 43680

catctggagg aggagcccac gacagtgctg aggtacaggg cactggagtg gggagatgtg 43740

gctgagttag cctctgttgg aggcgggact ggtgggtgtt gtgggggggc actctcggcc 43800

tgccccggat ttccccgtgg gtggtgatgc tgcctactga gccactggtg cctgtaggag 43860

agctgtcttt aggaggcttc caggagcagc cactggagca gccacgttac cagggagcct 43920

gaggccccac agaggcatct gaggtgtcag atttgggtcc cgctctcctc ggaagctgcg 43980

agtactggaa ggtaagggct ttctgggggc agagtgaacc tgtccaggcc actgcgtgaa 44040

catcagtaag cccaccacgt catctcggga ccccgtggac tggatttcat ggtaacaggt 44100

aacccccctca tgaccggctt ttgtacatgc cttttgattt gtccggggtc tcgagtgcca 44160

cctctttacc ccgtgagata cccagagatc tctgtaaatg ctgtgcccag catgcctcgg 44220

cctgggcatg aaccgtacgc aggggaggtg gcgacatttg taatcgagat atggtttcgt 44280

tgtgactggg tcacctgtga tgccctaagc cttgagaact tgtcatgtgt gtgtcattat 44340

cctcttgctg tctaacttgt gagattcttg ccaagcctta ggtgactttg actacctttg 44400

gtccaaggta atcgcctaga atggacggtg gctcctgtta aacacacaca catcccagac 44460

accacgccgg gggctatgcc tgttgtttaa gaatggcccc aaaatatgtt gcctgcactg 44520

tgtctccagg gcctgtgtgg gaggggtagc ttgggagggc cgggtcccgc tagccctggg 44580

ttgcaagggt aaaccgcctg gtgtcattca tggtgagatt tacttacccc atgacttgat 44640

cctagagaag gccagctaag gacttcagag gtcttggagt gagttccagg caagggcaag 44700

aaaccaaggc ttttcatggg ttcttaggta aaggaagggg gtgtggacca gtcgcactgg 44760

gaggtcgagt cctgtctcct aggaagccac atggctgtgg ggtgagcttg cccagggttc 44820

cttcctgcca gtgtggatat ggcgtcctct gcccaggcct cttgagatgg aacgcttgga 44880

gctcagccaa tgctcaggtc gtcataggtg ctgtggggtc actcacactt ggttgagagg 44940

tatgtgactc gaggcagatt cctgtcattc ctgcttgtat ttcatcaagt cctgagcgag 45000

gtttgtggta atgagtgcag gtggctgtga ccgaatccag gtctcctcaa cagataggag 45060

acctccgcac atcctgccat gtcactgttg gaattttcaa gttgggagga atcttaagaa 45120

tcagctagag cagctcagcc ccaaaaatga gaaactgaag tcctgtgatg ggaagggctt 45180

ctaaaggtca cgtggcacat ccgccaggcc cccgagagcg tcctgggcct ggctcccacg 45240

ctgctgctct ttgcaaaggc ctgtggcccc tttttgttgt ctgacgacat gtagagaaat 45300

tgctgtgagt ttacgcagaa cactggtgct tacgctataa ttgagtctca ccaggttctg 45360

aagatgcgtc ttgtgcccat ggctcacatc tgtgggagcc tttcagggac agcggcatca 45420

ccagcctggc cctgtgtgtt gaaatggtta tggtggaact acgtgggctc atgaaacgtg 45480

ggaggcttcc agttggactt tttgtggcca atattgatag gatcctgcca gcggagagcc 45540

cgggcctagg gccaaacggc tggagttagg agctggggtg cgcagagccc tggaaggatt 45600

tggcagggca ggggagaagg gagtaacagc ctcactgtgc ttcaggcttt tccttgctgg 45660

ttcaagtgtc cgctgaaagc agctaacata atcagtacag cttctctgtt ttgggaaatc 45720

aaaccccaaa tctttaattt gatttaaaaa gctttccagg atcttgcctt tgcctccctt 45780

tccaatcttg ccgctcggca gttatttctg ctagaaaata ggtatttccc tctcagtgtc 45840

tccaaatgtg aaagaaaaat catcgtcatc aatagtcggg tataagagag gcagccttct 45900

ccggaagggg accagtgagc aggcagttca cagagcagaa gggagggtgg atctccaggg 45960

accgtcactg gcttcaagtc tcgcttctgt tgcttcctgg ctgtgtgtcc ctgggcatgt 46020

cactcaactc ctgtgctcca gtttcctcag cctcgcaatg ggccattgta cagactaaac 46080

gagtaaacgc acataaagca cctggagccg tgccaggccc gatgtgagca tttgggccgc 46140

atcgactcat gtgattagtc ctggtaggcc cggcgcaggg aaccaagcct gtcaatttaa 46200

aggggagtgg caggaagaac tcatttttaa tgacaggcaa aaagggaaaa tattgtaata 46260

catggcttcc tattttcctt ttccctttt cttgcctttg aatttataat gttgcttatt 46320

tggtatttaa gattcttgct ctggagcttc aaacattttg aaagaaaaag tagtgtcatt 46380

taataaatgc tgtcatttga cgctctggtt actattttag ggcagcatgg taggtagata 46440

ctgctagtta cttacccaat atccatttt ctttattact tgcaggattg ccaggtttag 46500

aaaatgaaaa cgcaaaactc caagttaaat ttgaatttaa gtagacaatg aatacttttt 46560

tggtggatgt tccaatattg catgggcaat ttaactaggt gtcctgtatt ttatctggct 46620

caactttgtt tagacagcag ggtgcacagc tgaaaagata acttgtataa catccttgca 46680

gctaggggtg gttgcaacag agtgctttcc tttggaatga aacttttctg ggataaagta 46740

ctttgcttcc ctccttggat tctggctgga attcaagtgc aatgcctggt gacacagcag 46800

ccatgttgta atcatgaagc ggctagctgt gtagtaaggc tgacagagca ggaagctgga 46860
aaggacccag agtcgtgagg ctttgggcct tctttatatg ttcatatata acatttgcat 46920
gaagaagaca cccgcatctg tttatgccac tgatattcag ggctctcagc tgaatacaat 46980
tttaactgat atatacagga aacgcacatt tcaaacaaaa tctcatgtga aactccatat 47040
gggtggttct ggttaaagca gtctggtagg gaggaaaaag gggacatcgc ttcattgctt 47100
gaatttcggc tccactccct ttcccttctc ccagattttg ggggatgccc tgtggaaccc 47160
ctcactttct atggaacaca tctttaagcc aggaaaccac ccattctttc ccgctcttat 47220

tctcattttt attttctcaa ctcttttggg caggggttga ggagggtgtc ctgtggtttg 47280
catagatgcc tgctggactg atcagagccc tggatcccat acctggagtc gggagcttcc 47340
cccagagccc tgcaactccc accctggttg ctgtgcacgg cggaaagggc ccgtcaggaa 47400
acaggaaggg agcctgctcc actcaggtca tttgtcctaa tccagctaag gcacaggctg 47460
gagatctcag gggagtccct tccctgtgcc cttaggaacg ctggccccac ctgggtgctg 47520
gtttcaccac tttgttacca aagtctttgt cacagacagg tatcgggtga gcttacagct 47580
cagcctgcag acatagcccc agggcagcat ggctggactg gttgtgcaca gatgcctgct 47640

gcgggctgtg gctcccctgc gggtggaagt cttggcccct ggacctggta ttcgaggtct 47700
tctgagacat tctgccctcg gaatgcttgc ctccctattg atctgtcctg agtggcttgt 47760
tactattttt taatagtcat gtatcagtag ttatgtaaaa tgtggcaaaa atgaatgact 47820
gaagaaaaat gagatggaaa aagaaaaaat ctgaaaatat acaaaataaa agcccacact 47880
gttttgctat tggattcaaa gacctggaac tatccttgca ggagcccctc ggtgcccacc 47940
cgtaggccac actcaccaac tgcacccggg gctgtgcttc caggacccaa aagctccctc 48000
cttgagcggc acccaggcct gctcccacta acctcaccag ccgcacccgt ttctcccacg 48060

gcccgcccag gggaccattg atcctttagt cctcttcggc cagtgtaccc ccaatggccc 48120
aggacagccc ctagtacaca atggctgttt cttgtggaca acgcgtggag gcacacatca 48180
gggccctgct tttaagaagg aagtgctgag acctgggtgc cacctcttcc aggagccatg 48240
gatgccgggg ctcacctcca gagactgaat taaacggtca ggagggagcc tgcacaccgg 48300
agagctctga gcaccgggcg agtctcccgt gtggccaggt tgggagccat cgctgttcac 48360
gtggccaggg ctgccttgcc agaggagctc atcttacttt gccactgtgt aactgttcat 48420
gtttatcaag tcatgacctc ccttgctaca gtcactcttg tctttcgtgt tctatttaat 48480

tttttttaaaa tgctggtggc ctcactcacg aaatttttt caccaccact catggacagg 48540

acctgtcacg tgagacatgc accaaagcac ggatagggat ggccacgatc ctgcctggaa 48600

cgggacttca gaactgggca gagcatggct ccttccggtg ggggcccccag aactcttttt 48660

caaaggcaat ggcaggacgg gatccacagt gcttgaccct ttgataagga gacatcctct 48720

ggccaaaggt gacaccacag ggataaggtc cacgtgctgc ttaacactgt tttgggtgca 48780

gaacaaaggg cagctgggac atttcttgtc tggtctcccc ctctacgtgt cctgaatttc 48840

tagcttgttc aaagtggtca aagacccaag gctggtctgg cacagaaggg gtcgtgccta 48900

catgtaggga ggcactgagg cttctgtctc ccgttgtatg tccccaggga caggacagcc 48960

ccctgcctgt tgttccgagt gtcctctgtg aatggggacc atctgtcctc cgggtaactc 49020

cctcctcctt cacctctgtc cacccgctct ggtagccacc ccttccacgt gcagtgcggc 49080

tctgcatccc ggagagcctc gaggactcct tttctcttct ctagtgttgg ctcccatatc 49140

tgtcagttaa ttacctattc attatatgaa catgtttctc ttgggtcatt atttaacttt 49200

tcaaatttat cttctttact caatatattg tgagcgtgga tgtctgttcc ttatgggatc 49260

accactgcca ggcatgtaga aattgcttga tgtagtttca ctggcttgtg gagaggcagt 49320

catgcttctc tgtgcttcta tgccaaagaa agtcagtagc aagcaaatag cagagcttta 49380

gtgaataaga acaatatttt accttgaaaa aggcagcagg aaggagagtt aagactcaag 49440

tttcctttat taaggaaaat tgaaatctag gtacctacag atgctctttg acttatggtt 49500

aggtcttagt aaacccattg taagtcaaaa atgcgtttaa tacacctaac ctaccgaatg 49560

tctatcttac atgtgcttag agcacttata ttagcataca gtcgggcaaa atcatctaac 49620

acaagccgat tctattaata ttaaaattga tgtaatatat gtacatattt tagtacatat 49680

gatagtttaa tatgttcata taatgtatac aggtcaaatc agagtaattg ggagatccat 49740

cgccttaaat atttctttat gctaaaaaca ttggaattat tctatctatt ttgaaatata 49800

caatagactg ttgtgaactt cagtgtccct actgatctag aactaccatg tgatccagaa 49860

atctcactgt tgggtatata tccaaaagga aaaattattg aagagatatc tgcactccat 49920

gtttattgca gcactattga caatagccaa gatgtggaat 49960

<210> 5

<211> 60510

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 5

actttccgcg gagtcggcag ccgcctcgtg tgcctcggcg gcgcttgagc ggcaacagag 60

tcctgcggcg gcgcgcgcgt ccgaggtgcc cggaggccca ggtacgtgcg accccagcta 120

agctagcgcg ggacggttga ccaggcggtt gcggccccgc tgcctgcagc ctgccgcggc 180

ctctgtgacg cgcggtgcgg cctcggggaa cccgcggacg gctggcagca gggacggggc 240

ggggcgagcg cggcggcggg gcaggcggag cggagcgagg ggcggagccg gcggaggccc 300

cgccccgggg ccgagcagca cggacgctac ggagcaggcg cgtcccgctg ccgccgccgc 360

tgccgccgcc gccgccgctg ctgctgccgc cgccgccacc accgccgccg ccgctcgccc 420

ttctcgggat ccgccgccgc catttgcacg ggaaccccgg tgacaggggc tcggcggagg 480

ggcggaggga ggggggaggg cctgcgagcc ccgagggcgg gagcgacgcc gccggcgccg 540

gccaggctcc ctgcgctacc gcgccgcccg tggcggaacc cgggtggcag cggcggcggc 600

ggccgagggc gggcgtgcgc ctgaggcagc ggcggcggcg gcggccctgc gggcggccgg 660

gaggggcggg ggcagcggcc gccgccgttt gatggatccg aggatcgcct ggttccagcc 720

agagcagctc ggaccgtcca atagtctgtg gatgcagatc tgggagacga cccaggggct 780

gaggaacctc tacttcaacc accactgtca cagcagcggc gcgagcagcg cgagcggcgg 840

gagcggcagc ggccccggca gccccggcgg cacggccccg gccccggccg gcatgttccg 900

ctcgggggag cgcccactgg gcggcctcgc cgtgcccgcg gagcagcggg acttcctgcc 960

cctggagacg accaacaaca acaacaatca ccaccagccg gcggcctggg cacggcgggc 1020

atcggcgggc ccctcggcgt cgccggtccc atcggctccc tcgtccccgc gaccggcggc 1080

cgcactcccc gcctccgagt ctaccgaccc ggcctcgggc agcagcaaca agaggaaacg 1140

tgacaacaag gccagcacct acggactcaa ctacagcctg ctgcagccca gcggagggcg 1200

cgcggccgga ggcggacggg cggacggcgg cgggggcgtg tacagcggga ccccgtggaa 1260

gcgacggaac tacaaccagg gagtcgtggg gtgagtgctg gcgtcgtggc ctgcgtcttg 1320

gagggtcggc acacccgcac agcggggaac acgcccacag gcgggagggg gggatgatgg 1380

gtgggggatg gggagcccca gtggggcctc cagagcatcg gtggccattc attccttcat 1440

agcttgacca gtctcggtgg acctttcttt ggaattcctt tggaaaaagt ggagctatcc 1500

tctccttttc gtagtcatct ctaccttcct cctctcctaa ctgtccacac cttcccgatg 1560

cattcttgct tgtccttctc ctggatcttt ctatgctcta gaattcagcc tgccctctga 1620

tccctttctg tcctccacac cttgctcccc accaccacac cccaagatga agccccttag 1680

catcgggcta gttaacttcc tgagaacgtt tctgccttag cgtctttaga tgttaggacc 1740

aggaggtgct cttcttgcca agaatagaaa catccagaat gctccttccc ctcccccagt 1800

ccacgacgaa aatctcctca gccctgaaag acactgcctg ctcttgatcc tttggcccat 1860

cttttatatt tacttaagga aaaaaaaaaa aaaagccagt gtttgccatg tctgtcgtga 1920

gcagaaagca ctgagtgaca gctagcttga agttgtcata gatggtgagc ttttctgagc 1980

cctgacagaa ctttgcagga gttcatggtc ggcagcttct cactgtgagg ttgtcactgt 2040

ggcagaggta gcagtggttt tcatttaggg gtgctggtgt tagtgtgtga atgttgcacc 2100

accggtgact ttgtgtttaa agttcagctc ttacaaaatg gaatcttacc tgagccctag 2160

tgaattatgt acataagctg ggaatgtttc cagcctgctt ttcctttggg aagagcccct 2220

gtgttggctg gattaggtta ctgagtcttt tcttctcgtt ctttttttt ccctttcat 2280

aaacttatgc ttttggattt tggtgtagtg tgtgtgtgag aagtgtagag tgtggtttgt 2340

gtagctccag tatggaaaac cagctctgaa ggtttttgag ggcagtttct cgttttcagg 2400

tactgatctg tagttaggcc tcaggaaatc aatcagtaat cccgtgtgaa ctttcttaga 2460

ctcacccagt cagctctgcc ctggttttgg caaggagaga tagttgtgtg tacctttttg 2520

aaggtttggt aaaatgagtt ggtgggttcc atctgctgta gtgggctggt gtctgctcag 2580

tacactacta ttacaactcc cacctttat ggaaaaatgc agtcatgtgg ttcaggagtg 2640

atgctgggga atgcctcata gctgccctcg ttttccagag gagatccttc ctggctcagg 2700

cattttgcc agcttcaagg gcgctctcca tggtcatcac cttacattaa agatttgtgg 2760

ttccatcctg ttagccttcc catggcaaac ataaacctgt ggtttagtgg caacaactta 2820

atgctgaggg ttctggtggt cttgtcttcc tcgagtgagc tctgcttagg taatcactgt 2880

caaataatac ctggaaggtc cctagctgca tttcactgat gcctctggtc tgtttctaga 2940

aaagatatgc tataaatcca aagtgctggc tgcccccttaa tcctgaaaaa gttcccacgc 3000

agaagcttcg gatactgcct tgccctcaga aggatcaggg aggaatgttc acttccctga 3060

gggattactg cttaaaaact gattgtaaac ttgctaagcg gcttatcact ccatcagact 3120

tgtattctta ccctgaagaa gacggcagca gttaggagtg gccctcctag tgtgagagat 3180

gcagtgaata gttcctaagg tttgttaaga gactctgggt tttcagtgat tccattcctt 3240

tccgatcttc gtggtccagt ttcttagctt ttaagggagt ttagttatta aaattttcat 3300

ttacttattg tgtgtgtgtg tatatgcatg tgttcacatg catgtgtgca catatgtgcc 3360

aaagtaagcg agtggaagta acaggacagc atattgggag ttggcattct tcttcagggt 3420

cttgtagatt gaactcagtt caccagtgct tgatggcaaa cagcttttc tgatgagcca 3480

tcttgccagc ctagttttgc ttttttttgt ttttgttttt gtttttgttt ttgtttttgt 3540

ttttaagaga cagggtttct ctgtgtagcc ctggctgtcc tggaactcac tgactggcct 3600

tgaactcaga aatctgcctg cctctgcctc cccaagagct gggattaaag gtgtgcgcca 3660

ccaccgcctg acagttttgc tattttagtt acaggtattt aaacagtagg acttctgagt 3720

gtacctcagt atggtgctat tcattatgtg acagaacttt ccctggggag acataacata 3780

catgtctact cactttagat agggaactca aaacagactt aagtgtgaat accataaaag 3840

ccaaaacttg gtgaaatctg actttttggg gggttactta aaggaatatg ggtgaaaggt 3900

tacttaaagg agccagaaat gactcagaca tctgcatcac caaagcctat ccagctctca 3960

aagctaggga cctggagcac atggcacaga ccgcaggcag ctaaataggt agacagtgtc 4020

ctttctaggt gcctcagttt gtctaaaact cctccaggtt ttttctgctt ccaggtatcc 4080

agctggtccc tgagttgtca ttgcagctga gctctgctct tctgagtggg tctctcagct 4140

ttgtttgttt gtttgtttgt ttgtttactt ttgcatggag tggcacagtg aatctggtta 4200

gtttcaggga tatccaagct gttttgagtt gtttacctcc ctgtttaagg agcttctttg 4260

tagaataaag atttcagtct cagaatacag cactgttcag aggtccagca ctgttcggac 4320

attaaatgta gtgtgactct tagcagtatc tcccacgtcc tgaggtttaa ctggtaccct 4380

gctggtagaa gaacaaattc tcgtgcctgc attcttgagt ggactctcca ggtagggact 4440

caggacatgg cagtagaact ctgtccttta tgcctttggg ctagtggctg acaaactcct 4500

gagttttcat taagagtttg aagccaactc ttaaaggtgt ccaggctctt gagtcttttg 4560

gtttccccta acatgcttca tgttcttgca agtgcaagat cctgtttaac cctctttatg 4620

tacgtatccc cttgtattca ctggatagac actctcagta gcccagtggg gcatcacttg 4680

tatggtacct taggtttcat ctctagtaat cccacaaaag gggaaaaagg tggaagagga 4740

ggaggaggag gaagatgaag aagaaaggaa ggaaggaaag aaacaaatat ttggatttca 4800

tcctaaagtc tctctctctc tctctctccc tctctctctc ttttttaaat gaaattactc 4860

tggatttagt tactgtctct caacctttgc cccctgaagc cgtaaaccca agtctagaga 4920

gggtatttgc attgtctgtt atttatttca gagattcaat ccagggcctt gtgtatgtta 4980

taaaaggacc tctgaccaat gggctatttt ctcttgtgct ttttccttttt tttactgttt 5040

gagacagagt ctcagtaagt tacccaggct tgaacatact ctgtagccca ggtgggtttt 5100

gatactatga tcttcctgga tcagtctcct gaatggcagg aataacaccg gacccaccag 5160

gcccagcttg cttgcttgct tgcttccttc cttccttcct tccttccttc cttcctttat 5220

ttatttattt atacaactgt tttcatgtac ccttttgcta gggctggctg tgttgaagga 5280

tgctgtccgc cagcactttc ttgtccgtag aaatgagcca gatgcccttt tcttggaggt 5340

ttagcagtat ttgtggtaga gaaggaagga tacatagagc tacaagcatg ggaacttagt 5400

gaatcggagc cctcactcct gacctggttt tgagaaactt ctgtggaagg tgcctgatac 5460

tttccaacct cctgaggatg agacactgtg gctgccctga gaggtctctg tttgtcaagg 5520

ctaaatgact ttaacaatat agatatcaaa gagacttggg aaataacctc acttttggat 5580

atttgggttg ctctaggaat tggacctggg ctcccacatt tgtgctagag agtgaagctg 5640
taccccagcc ccctgaaaac acaagtttaa gtaattggtt tttgagctaa ggaggtaaga 5700
atgagtggaa ggaagggcag gttaggaaag gatcctggct gagtggtggg cttagtgact 5760
acagctttga aggtcagggg ctaagaggct gtgctctcct gcagaggggc cgcccattct 5820
ccattgtagt gctctccttt ggctgtcagt gctggtggct ttctttagtg ctgctgttgt 5880
gacatgtttc tttagcctaa ccacgcatgg gtttgctgac cctgctggat acctgctcag 5940
cccagcagat gagcacaggt tggtaggaaa gaagttagaa gactttactc tgcctttggt 6000

gctcacttta atttctgtgt gtttgaacat gcagcttact gtaattcttc agtgaaccga 6060
actcttccgg ctcttttgtt ttaccgattg ggatactgaa atgtattttc aagaagacat 6120
catattgtgg attctatgct acctgtaaat taatagttga gaattgctga attaattcca 6180
actgagattc gttccttctg agacctcatg tgagagttag tttgactggt gggtgagtgg 6240
tgtttctttt ggagtcattg gcacaggtag gcctttacaa ttcctgttat ggctctagct 6300
gttgagatgc aaagggaagc atcacccaga gcattttaga atctgccctg tgcttacacg 6360
ggagattagg acaccagaag gaagaaagga aggaaaagga agatgtgaga cgggtgagag 6420

agaggtcagg atcctggtgc actgggtggc cctcatctca gctgctttca ggaaatagct 6480
acctgcccta gtgttgggcc cagaaaggtt cttggtagga atgttatggg tttcttggtg 6540
cactggactg ggcagataga tggcagtctt ccttgatgag ttctttctca gacaatctga 6600
gaattgtaga aatgaggtag acatgagagc agtgaatagt aggcattctt gtttgttttt 6660
gtttttgttt ttttttgaga cagggtttct ctgtatagcc ctggctgtcc tggaactcac 6720
tctgtagaca aggctggcct cgaactcaga aatccacctg cctctgcctc ccgagtgctg 6780
ggattaaagg cgtgtgccac cacgcccggc atagtaggca ttcttatacc tgccgaagct 6840

gaggaaaatc atgggcacct tccctgtggg acacagagac gctgctcttg tctgacttca 6900
cacagctctc tctcctgctc tctgatgata gtgtttagtg gcggacacta gtccaggatc 6960
acacccacaa acactagact aaatcacata cacacggagt gccgtgttct caatgggtaa 7020
tgggccggga aagctgctgc ttttgaagac tctttgttgg tccactgatt agcatatatg 7080
catgtttctg cagagctgac tggacggctc ggagcctcct caggagctga gaggccagta 7140
gactgctctt tcagtttttg ctaaggactc agcacctgtg gaacatcaaa aaggcttcac 7200
atttgtcata ctgtatatat ttgttacaca taatgacttt tttttaaatg attgtatatt 7260

gaatttgaag atggctttaa gctaggcttt ttattaattt acaatcacct ttaaattctg 7320

agaaatttct tgatgatata agtaagactc gaatactaag aactttggtc ctaaaaagtt 7380

gaatgtgggg ccgtttatga tgtctattgc ccagagatta cacattagta tttaatgaca 7440

aaacatagga attctcgctt aggcccttcc tgaaatagtg gtttgtaatt agtgcagaag 7500

tgcttgcttt cctatcagct tagtaagtag aagtgcgcat gaaaatagaa accgttatta 7560

ccacattcca aaaaaaaaaa aaacctgtcg tacttgttac cataatcaac ctcttcatat 7620

gtagttatgt ttcttctttc ttttgagata atcgaaaggt tagtaggaca ttatagaaat 7680

tagtgattga tcattgtagt cttacttcac tgtcgtaaca tctcaatgac tagtttaatt 7740

cagaaccagg caactaatat tttcataatt tgtaacattt tgtattttgt caggtttaca 7800

agcaaatgtg tgttgagtac agctttatga catttgtaaa ttcatacaca ccaccacaat 7860

gaactttcag aactaggtta agttcatctt ggatactcat tatgtttccc tcatggggaa 7920

ccacaaaaaa aaaaaaaaga tacaactatt gtattaactt ggagatctct gatgcccgta 7980

gttagacaca tccttcttgg cactaaacct taacaagcac tagtctgtcc tcctctctgt 8040

agctttgccc ttttgagaat gtgatgtaaa tggaatcctg tcttctgtaa ctttggctgt 8100

tttcctgttg ctgaaatgtc tcggcgagtc attcagcttg tcttatgtgt cagtagttgt 8160

tctgttaccc agtagtgttc cattgtatgg aggcactagt tgaagaatat tccagaagag 8220

tgctttccag tttttgactg ttacaaataa agctgctata aacatttatg tacatatttt 8280

tatgtgaaca taaggcttca ttttgggggga ataaatgccc aaaagcacca tatggtaagt 8340

acatgtttaa agaagtcgct aaccagtttt tatacttcct tcttttgtgt gtgtacatgt 8400

ggtataatca catgcatttg caggtcagag gttcacacca cgtcttcctt tttgctctct 8460

accttatttt tgaaacatga tttctctgaa cctggagtcc actgttttgg ttagactgat 8520

tggccatttg gcccccagga tccacctgtc ttcgtcaatc tccggcatca cattgtgatt 8580

acagacaggc actgccacca tccaccttgt cttcaggagt catatctaaa ctcaggtctt 8640

catgcttgca tagcaatcac tgtactcact aggacatctt cctagactcc ttccactttc 8700

tacacttgat tttaggaggc tgagaatcaa aactaagcca ttttctacag tggctgcatc 8760

atgccaagtt cctgtatgaa ggggtccaga atctatctct ccagtacttg ccgtggccaa 8820

tgtactgtag tacagctctt ttcttctaat aggtgatacc aggcagctcc tgtgctgtgg 8880

tcataccaga ctgattggag taaccctgcc taataagtca tgcccttact ttccatctca 8940

atcatatctg ggattgcagc tcggtggtag aatctttttt ttaatcctat atgcacaaag 9000

tccctgtttt ctagccttgc attgaaaaaa aaatctgaat tcccaaggct tatgtttttc 9060

tggggaaagg gagtgtgttc ttgaaatact cctctttctc ccctcagcgg tgtcttacta 9120

tatttgtcta ccggattggt cttgaactag ggctggtggt ctctgcacct cagattcctg 9180

actagctgga acttcagttg tatgccacaa tactaccctt agtggttgtg gtgtcttgtc 9240

ttgtaataaa taaatgtaat agcaagagaa agaaaaataa attaagtaga tagagtctca 9300

ctatgtagct cactgtgtct tgaatactgg caatcctcct gcctcagcat gccgaatgtt 9360

ggaggacttg ccagtgatgg ctaccgtgcc tgcttgtagt tgttgagtgg aatgaaacat 9420

ccactgtttg tctcccagtt gtcctataat aacctcttaa aaacagcttg ttcaaagcat 9480

gatccaaata tggttctttc cctgctattt aaatcttttg atctataggt ttctctgcca 9540

tctgtttccc tctctattaa atttgttgaa gaaattaggt tacttttttc tttgttttag 9600

ttgagatttt tggatgtggt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 9660

gtgtgtgtat gtgtttagac atgtgtgcct gtgtgtgcac atgcggcagc cagagaggac 9720

acgtgtggtg gtgccctgct cttttgcttt gcatttaatc cctttgagat gggcgctctc 9780

tctgtgtgtt tttggttagt ctggctggcg gacaaactct gggatctgtc tgtcttttcc 9840

cctgtcagca caggggttgc agacatgcat gtagggtcac atgtggcttt cacatgtgtg 9900

ctaggggtct gagttcagat tctcatgctt aggcagtaac tgagccatct cctcagctct 9960

ctgtaaactt ccctgctctc tcctttctcg aatcatggct ctattacgtc actttacttt 10020

gtctctttgg ttagatatta aattcataat tggaactaga gactgttctg atatttttt 10080

tcatgaatat tcttaccaat ggattataca tatttttaaa aggaaaatag ccagagggat 10140

ggctcagtgg ttaagagcat tggttgctct tctagagacc taggtataat tcccagaacc 10200

cacatggttt ataattggtg gtaactccag tcctagtggg gatccaacac cagctgagtg 10260

tggtgttatg tgccttagat ccactgtgga tggaggcagg cagtggatct ctctgagttc 10320

aagaccagtc tggtttatac atgtcctgat ttcaggaaag ctagggctat gttgagagac 10380

cctgtctcaa taaactacaa caaccactta aaggtcaaat ctgaatagct tttgtgatgt 10440

aggtagccat taatgatgtt tgtctgatgg tattaatgca ctaggatttt aacctcatat 10500

ttggcttgga tccttcccct tgttagttgg tacttctaag agaaggtctc cttccttggc 10560

tccctctggt catgaggact cagttgtctc tctattggag tagagcttga gtgaggattg 10620

gggtgggaag acttacaggc acgagggaga agtaagggcc accgtgggaa ggggaaatgg 10680

gctttgggta gcttggggtg tgtacactcg tgtgcatgag tctgtgtgca tctatgtgtg 10740

tgtgtgtctt tctgtctgtc tgtgcgaaaa gagaaggaag ttctcacaat gaattgtact 10800

aggcctttgg tctctggtta gaaattgcat gagagccctt tgcccattgc caccctgtct 10860

tggcttttga tctgtggcag ccaagggaag ccatatgaga tctgtgacct gttagcctct 10920

gctcaggaga caaagttcac tcagccgtaa ttcagtattc aggaacagta ttttttggtt 10980

ttgttttgtt tttcctttca gattagcctt agattatttt tccttgtctg ttttttttt 11040

ttttttttt ttttttttt taaagattta tttatttatt atatgtaagt acactgtagc 11100
tgtcttcaga cactccagaa gagggagtca gatcttgtta cggatggttg ttagccacca 11160
tgtggttgct gggatttgaa ctctggacct tcggaagagc agtcgggtgc tctaacccac 11220
tgagccatct caccagccct ccttgtctgt ttttaatatt ggagccaatc attcttgttt 11280
tcaggctgat agagataagg ttgtaaggtg actccttccc cctcagacac tttaaaggga 11340
accacttata acagtagagc aagatcattg agggcatggt ggcctggaga gcaagactgt 11400
gaggactctg gaccctagcc ctaggtcagc tttagctttc tcaggagttc tttgtggagg 11460

cagcagtcag ttgtgggtaa gatggctgtc acaccctctt tttttggttt tctgagacag 11520
ggtttctctg tgtagccctg gctgtcctgg aactcactct gtaggccagg ctggccttga 11580
actctgcccg gtggctgtca cacacagtct aaataaagag ggtcttaaga tgggcagtgg 11640
tggtgcacgc ctttaatcct agcacttggg gagcagaggc aggcagatta ctaagttcga 11700
ggcctgcctg gtctacagag tgagttccag aacagccagg gctacacaga gaaaccctgt 11760
ctggaaaaaa agaaaaaaag aaaaaaagaa aaaaaagttc tcttcctttt tgtgtcctcc 11820
tcaaagtata tgaacttggt tgagttttga caagcagttt aggtttatgg aaaagtgagt 11880

gggcagttag tccagtttcc atgtgtcctc tgcgcccagt ttcccatact aagatcttgg 11940
tgtacggtga tgaacttgat gggcctgatg ccgttaagtt cctggagctc aggaaacatg 12000
tgacaagatg gttctgttga ccacccaatt ctcttttatc cacctagtca ccccccccc 12060
ccctttttct tcctgttcct gaacacctgg caaacacctg tcctttcttt gtctcttccg 12120
tttgccatac cctgggctgt attctaagtc gccatcacta agtcttttcc tgttaccttt 12180
cgctcggcag cctgcttttg agatccttta tgtattttcc tggcttggtt tagctgattt 12240
atgtagtgct aagtaatact gcatggtata gatatgttgg tctgtttatc cactcaccta 12300

ctggagaata gagtgttgct tccaagtttg gcattggtgc acaaagctgc tgtaaatatc 12360
cacgtgtgag ttcttgtgtg gccatacttc tagcactttg aataaacacc agggaacaca 12420
actgctgcat tatatggtaa gaatactgcc aagagggtct tccaaagtgg ctgtgtcatt 12480
ttttgcattc ataaaacaga aaatagggtt tcttgttatt tcacttcttc ccctgggtta 12540
ttgttttggc tttttgccat tctagtatat gaatagtgat agcaatttaa tttgtggttc 12600
tgatttcctt catgtgctgg aagtatctga atgcatcaat gttgagtgtt ggggcggctg 12660
agacaggaag gtggtgcatt caaagccagt ctgggcttca tggcaagaca ctgcctttta 12720

gggcttttag tggccaaacc taggatctca tacatgttag gggtgcacac ttgtcactga 12780

gatacatcca agcccaaggc cctgcctcaa gatgaagtaa attagtaata aatgttaggt 12840

tatgagagct ctgccctcat gactagattg atattattct tgttcttttt ctccctttct 12900

ccattttcat atgtattgta tgcatgcata tgtatgtgtg cctatgatgt gtgtgtgtgc 12960

atgcacatgt atacacatgt atatggaggc ctgaggctga tgtggagact caccctcagt 13020

tgctcttcca ttactggtgc aggatctctc aagcccctag cttgctgatg tgcctatagt 13080

atcactagcc agcttgcttg gggggatccc ttgcctctgg cgtctctgta attataggca 13140

ggccactatg ccttttctt ttttttttta agttttgttt attattatac ataagtacac 13200

agtagctgtc ttcagacact ccagaagagg gtctcagatc tcattacata tggttgtgag 13260

ccaccatgtg gttgctggga tttgaactca ggaccttcgg aaggtgcttt taaccgctga 13320

gccatctctc cagccccact tccttccttt ttaaagaatt atttatatat tatgtgagta 13380

tactgttgct gtcttcagac acacaggaag agggcatcag atcctattac aggtagttgt 13440

gagccatcat gtcgttgctg cgagttgaac tcaggatctc tggaagagca gtcagtgctg 13500

ttaaaccacc aaggcatttt ccagcccttc tcttactttc ttacattgct gccttgtgtg 13560

tcggtgttga catttctctt tcatatgctt cccaccatgt cgtgcctgtc atgagggagc 13620

agaaaggctc acaagtgagg gatagttatt ttcttccttg tttttccctt tggtgaatta 13680

agatctgttt ttgctgtgta gcccaggctg gccttgaact tgagttctgc ttcagcttgt 13740

ctagcactgg ggttacagac atggctaaat catctttatc cttccagctg ctagaactat 13800

gggccaaata aagttttgtc cattgtaagc tacctggtct gataaagtct attgtagttg 13860

tataaacaca gacaaagagc accagtgtag caaaaagcta cacctccacc cccatacaat 13920

tactaaagta tctgttctga tagtttgcgt attatttatt tgggatattt ttcttgttga 13980

aatttaagac ttcttggtat gttttatttg agatattttt cttgttgaat tttaagactt 14040

cttagtatgt tttagaatca gcctatcaga taaggacttg cagatacttt cttgcagtct 14100

gtggcttaca ttatcccatc tccccacccc cgaaaagttt aatttcagag tagtcaaata 14160

attataatct ttcagagttt gtgcttttgg taatatgtct accaaaacca agaacactta 14220

ccctttttct taatatttag aagttgctcc atttattgat tgtttagaga caagtcttgc 14280

tatttagctc aggatagtcc aggttagcct tgaagccaca gtcttatctc aaggttgtag 14340

gtatgagaca ttgattgttt ttctttcctt tcctttcctt tcctttcctt tcctttcctt 14400

tcctttcctt tcctttcctt ttctttattt atttttttgg tttttcgaga cagggtttct 14460

ctgtgtagcc ctggctatcc tggaactcat tttgtagacc aggttggcct tgaactcaga 14520

aatccgcctg cctctgcctc ccaagtgctg ggattaaagg tgtgcgccac cattgcctgg 14580

ccaattgttt gctaagctgg agtcttactg cattgtccag gttgctctct atatcctcaa 14640

gtgacccgtt cccttctctt cctgagcccc cggcaatact gcccacttca ctgtctccac 14700

aattttgttt ttccagaaag tcacatatga tgatgtagtg tcttggtttg gcctcactta 14760

gcaggagctt tttaagattc taccatgtct tttttgtttt tttgtttttt ccttctattc 14820

ttttttttttt ttttcttcct ttccctgcct ctgcctccta agtgctggga ttaaaggcat 14880

gccccaccac ggactggtac ttccatgact tgatagtctt ccttccattt agaatgactg 14940

gcatgtgcca ccagacccat atttttttgg agttttataa ttttgtgttt tacattttag 15000

tttgtggccc attttaagtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtggtat agtatctgtg 15060

tctagaattg tttcatttgt ttaggtttat ttatttaatt tatatgtgtg agtgtttagt 15120

ctaaatgtct gtatgccaac catgtgtgtg agaagtcaag agagggtgca gattccctgg 15180

tactggagtc atggatactt gtgagtttcc gtgtggctgc tgtgaatcaa acctagggcc 15240

taaggttaat aagggctcta aattgccgag ctatctcttc agcctctaga atctgtgccc 15300

cgcccccccac ctttgtatag ctctgattgt ttgggaattc tgtctgtaga ccaggctggc 15360

cttgaactca cagatatctc tacctgcttc tgcctctcaa ataatgggat taaaagcgtg 15420

caccactgtt gtgggaaata tttaagaagt taacccacca tctctctgct ccactggtcc 15480

gtgctcctgc tccagtaccg gtactggcct gccacaacac tatgtcctgg cgcgtcccac 15540

tttggcctgt tctcaccgct gagctactct ctcccagcta gcgggttgat cccgctttca 15600

tgcaacaccc tacacacccc atgatcagcc atctcaacac ctagttaccc agtagaaaac 15660

tgacacttaa agcttaataa tccaatcaga tgtatataac aataagatca caagttacaa 15720

gatgccaata caataatttc agagccaact gataaggata aagctttacc ccaattattc 15780

taatctttgt gacaatctta gctacttgtg gctgttcaaa accatgtggg atcaggatca 15840

tcttcctgtt tgtctgcctc catgttggct tctcccctcc tcctacctct ctctccctgt 15900

cccccaaact cttagctcca actccccttt cctgaagtag caatgaaata atgttatggc 15960

tcggggtcac tccagcacga ggaactgtac taaaggtcac accgcattag gagggctggg 16020

aaccactggg atccttgttt ctttcattaa agtttcagag tctccttcat atagggcctt 16080

tgcatatttt gttagagttc agagttagat tgtttgtttg tacgtgtgct agtataaatg 16140

atattatgct tcaagtttca aattctagac ttatttaata ccttgtatct ttaatcccaa 16200

gtgctgggct taaagcatgt gccaccactg ccctgctctg gccttgttct taatcggagt 16260

gggtgggaaa acatctccct tctcgctgtt ggctttttga agattgtttt gaaaatcagg 16320

ttgaactttc cttttctaat tgctgaggtt ttttgtgaaa gtagttaaaa gtttaaccct 16380

tttttgccta ttaatatgat tatagaattt ttcttctctg gttgcagtaa tggatattat 16440

ttttgaactt tgaactaatc ttgcatatct ggagcaagtt cattcggtta tgtttattta 16500

ttaatcatcc tgcttcagcc tctttaagtg ctgatatacc agctgtgcac caccaagccc 16560
agcgtcttat ttaagtcttg gtagttatat cttcatgcat tggtatgtct catttaggtt 16620
aacagatctg agggatattg ttcttcatga cacttattaa tggctgtaag atcagtagtg 16680
attatttgcc tttcattttt tgtttgttta tttatttatt tttgattttt cgagacaggg 16740
tttctctgta tatccctggc tgttctggaa ctcactttgt agaccaggct ggcctcgaac 16800
tcagaaatct gcctgcctct gcctcccaag tgctgggatt aaaggcttgc gccaccaccg 16860
cccagtttgc ttacttattt ataagttgta tgtttttagc caggtggtga cccatgcctt 16920

taataatccc agcttttggg aggcagaggc aggcagatcc ctaaaattcg aggccagatt 16980
ggtccaagga atggcttcca gggcagccaa agctacatag gaaaatcctg tctcaaaatc 17040
caaacaaata aacaaaaaaa ttgtatgtat gagtgtgtac ttctatattg gctttgtgaa 17100
tatgggtgta gtgtctgcag aagccagaag agagcattct gttcccagga gctgcgggta 17160
ctggggactg aatgctcaga atcgctgagc tgtctctcca gcctcctttc actgctagta 17220
ctagtaactt aatatttgta tgtgtatttg cctgggagta tgtttgtgca ctagataggt 17280
gcttggccag aaggcatcag gtctcctgga actggagtca caggtggttg tgagccacca 17340

tgtaggtact gggagcagaa ccgggttcct ctgcaaaagc aactggtgtg cccttaacca 17400
cttataattc tccagccctg atattggcag tttttatatg ttcttcacta atctggctac 17460
aagttgacca gtttttggtt ttttttgttg tttttttaag aatttattta tttattttat 17520
atatatgatg agtatgctgt agctgtcttc agacacacca gaagagggca tcagatccca 17580
ttacacatgg ctgtgagaca ccatgaggtt gctggaaaac agtcagtgct cttaactgct 17640
gagccatctc ttcaacaccc tgttagtttt tttgtttttt tgtttttttaa ataaaagtat 17700
acatatacat tttaaatttt atatttattt tatgttttca ttttttctgc ctgtaattct 17760

gtgccccatt cccattcagt gtttgcaggt gccaaaggaa ggtgtcagat cttttggaac 17820
tggagttaag ggtggtggtg agctaccaca taggtgcagg gaaatgaacc cttggtcctt 17880
tgcaagaaca gccagtacat gtaacctgtg aaccatctct ctagcctatt aaggttttat 17940
agctgaaaat atgcccttct ccctttaaaa aaaaaaaagt gctggatata tcagtttctc 18000
tttttttgtc tgtgtgactt caaagtgcca aatatgtaaa acaaccagag gccagctatg 18060
gtggcacagg cctttaatcc cagcacttgg gaggcagagg caggtaaatc tcttgagttc 18120
gaggacagcc tggtctacag agtgagttcc aggacagtta gggctctgtt acccagagaa 18180

cccggtcttg aaaaagcaaa gcaaagcaaa ccaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 18240

tccctaaacc aacaaaccaa agaacaacaa caggaaagaa ctaatgagaa tgctatatcc 18300

atggtccatt gatggtgaag tgataaacaa catggtgtag ctctacacag taggctgctg 18360

tttactgtta agaggagaaa ttctgctgtg tgaaaagcag gcacagagga caagtattat 18420

acagtgttgc atattatagg aaccacctag gcagtggaac atacagaggc agaaatcatg 18480

atggttattg ccaaaggctg ggggaaagag gaaatcgggt accatgaacc ctaacagttt 18540

caactgagaa tgttaaaaac ttgaggagag ccggggagtg gtggcgcatg cctttaatcc 18600

cagcacttgg gagacagagg caggcagatt tctgagtttg aggacagcct ggtctaaaaa 18660

atgagttcca ggacagccag ggctatacag agaaacgctg tctcaaaaaa caaacaaaca 18720

aacaaaaaaa ccaaaacaaa acaaaaaaaa aaacttcagg agaacaggta gtggcaatag 18780

ttaaacacta aggtgagtga atgtactaat gacatagatt gtgtaattaa aagtggctga 18840

aagcacacta ctacttggtg agcataccta gggtcctggg tttgagccct atattgggag 18900

gaaaacaata gttgtaatgt taaattatgt attatatata ttttaccata atttgtgaaa 18960

atgagaaaaa aatttaaaat tattttattg tgtcttatgt gtgtcttatt tgtgttggca 19020

cccatcatgt tacagaaagg tgcgagccag ctggtgtgag ttttgggaac agaccttggg 19080

ttctctgtcc tgggtgctta taactgcaga gccacttctc cagcctggat gatttattta 19140

ttttttaaaa aatctgtgtg gtattgataa tggaaagggt ttaaaggaag ctatttgaaa 19200

tgtttaattt tcatggtggg aggtgactgg ggatattttg agcctctgct actgagctac 19260

atttccagct ttcaaaattt taacttaatg ctagtattag cattatttaa ttttcatttg 19320

ttactgtttt gatagaattg ttatatatag ttaggatgtt ttatgatgag taaatcagca 19380

caaaatcgtt tatttgtgtt gagtcttgta agggtctaag aatcgctgaa agaagacccc 19440

agactcaata gtattcaaag acaaagagtg ttctgtagaa acagccagca tgagtgggtg 19500

gaggatgggt gggggactga agggggtggt caaccatcca agcaaaatgg caaccatggg 19560

ggaggggtct cacagaccca ttttaaagcc agttacggat tttccagttg tggttgggtc 19620

atcttcaatc aggattggtt gagcttatgg tatgggatat ttgtacactt ctgattggtt 19680

cctacctgga gggagagagg gttaccttat agggactatt tctgtatctg ttataagccc 19740

ctggccagat gtcagagcag ttgctgattg gttgctcttt ttcttcgttt tttccaagaa 19800

gcctgggatg tcctgggaaa ttgaggctta aggcctaaca tggctgccta ttattctaaa 19860

atggagtgag ttaggtcctt tcagtttgat actgtagaac atatggatgc cttcactgct 19920

ctgcttattt gtagccagat tctgagattt gggttttgag attgaaggat cttcaggggt 19980

cagtggagca tagctgtgtt tagagtgttt gctcaccatt caaaggtccc tatgtttgat 20040

ccaacaactc ttcaaatcaa cagaacacca aaataaatta cttaagcctc agagattcta 20100

cctggttttt ccttactaag tgcagaagct gatactgccc ttccctggag ctgagcccgt 20160

ttgcccagca tgctgggtcc ctgtgaacac ctgaatctgg tcctgtcaac ccaggcccgt 20220

gataacataa aacctggggc ctctgtccat gcctgctgcc tcttttcaca gctttgcagg 20280

taacagagca tgcgtggtgg gcttgacact tctttattta ttttatgtat atgagtacac 20340

tgtagctgtg tagatggttg tgagccttca tgtggttgtt gggaattgaa tttaggacct 20400

ctgcttgttc tggccaaccc tgctcgcatc agaagagggc gtccgatttc attatgggtg 20460

gttgtgagcc accatgtagt tgctggaatt tgaactcagg accttcagaa gagcagtcag 20520

tgttgagcca tctcgacagc tcttcttcat gccttttaag tcctgattgg taactgggat 20580

tgaggactgg aaccttctcc tgggggactg acctaacagg tggtgtagtg tgtggtggtt 20640

ttgacaccat atttataaat gatcatgcgg cacaaattca gaactaccat tcaaggatct 20700

attgacggga tcccagagct ggccggttgt cagaacacat ggaccattag atgcctcaga 20760

ctcattgctg tgaccagagc tagtgtggaa gtgggggggct gagaattcca ctcaggatgc 20820

agtatctctt cctcactact cactcttctg aattaaggcc aggccaagtg aggtcaacct 20880

taaaacttaa catgggccgg gtgtggtggc acattccttt aatcccagca ctcgggaggc 20940

agaggcaggt ggatttctga gttcgaggcc agtctggtct acaaagtaag ttccaggaca 21000

gccagggaaa cagagaaacc ctgtcttgaa aaaccaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaacctt 21060

aacatgagca agtggattgg tttaggcctt aacaccatgc tttttaaagt taaaagtgaa 21120

aatgcttatt aaggaatctg aggttatatt gcaaggtttc tcttattaaa ctttttggtc 21180

tttaggcagg ccagcttgtg acaggcagag gtaggcagag ttttgaggcc agactggtct 21240

acaaagcacg tcctaagcca gccagaacta tatagtaaga ctttgccttt gaaaaaacag 21300

aaaagacgag aaattggtct tgcagtgaaa gtgttgggtc tttttgtttc cttttggctg 21360

ggtttacttt taagtgagac agtgagttag aggaagaggg tgtacctgtt tacatgtgaa 21420

cattgtgtgc cgggagctcc ttactaagtt ttgaattttc cttaatggaa tcttagataa 21480

attacctata ctttttgatc tggaattttt ttcttaaagt ttatctttgt aacaacttaa 21540

aacaggaaaa agaggggtta gagtcgtaca taactaccat tctgagttct gaccttgtct 21600

tgggaggtgt aattgtttct agtgttctga ggagtcttgc aaacctgcca ggtaaactgg 21660

acaggaacca aagaagtcat tatttagtaa tttatatgtg gtatttttaa acttattcac 21720

atgtaacctc tcttagtctc cccctcgccc tctttgtgga agtcatgtga atgttctgta 21780

gacttcagtt gtagggctgt gcagttgttc ctgctatgga gattgaacac ttgctgctct 21840

ctctttttttt ttttttttga gacagggttt ctctgtgtag tcctggctgt cctggaactc 21900

actctgtaga ccagactagc ctcaaactca gaaatccgcc tgtttctgcc tcccaagtgc 21960

tgagattaaa ggcctgcgcc accacgcccg gcacacttgc tgctcttgta gaagacctga 22020
gtcctgagtt tggttcccag tacctatgta gggtgactca caaccacatg taactctagc 22080
tccaggggga tccaatatct ctggcctcat caggcacctg catatataac ccctatgcat 22140
taatgttgtt ttgttttgtt ttgttttgag atagcacatc tgcttgtctc ttagttcact 22200
atagagaatg acactggcta cgtaggatgc caagtaattt aaaagttatg agctgtgtat 22260
tcctggaatt tcctgtgtag ttttgaaact gtagttgagc atggataact gaaaccacta 22320
aaaggaaaac ggaggtaagg ggtaggagtg ggcggggcct gctttacagt gctctgctga 22380

gccactggcc cagggatgag tgctgaagtg ctttctgtgt ttcctaacct gctgctgctg 22440
cgagcattct ctgtgcctgc tggagtctct ctgcttgtag aacagagctg agcagttcac 22500
tgtccaacag gatctgccta aggatctgga gctggccctg ttgctgagat gataagaggt 22560
aaagcgacac tcaggagatt gctggaaccg ggcagcggtg gcgcacacct ttactcctag 22620
cacttgggag gcggatttct gagtttgagt ccagcctggt ctacagagtg agttccagga 22680
cagccaggcc agggctacac aaagaaaccc tgtctagaaa aaaaaaaaag gagattgctg 22740
gatctcactg acactgctcc acaactcctg ggaaggtgga cagggcaggg ccggtctgct 22800

gggcgccact atagaaatat ttgttaaaat gctaggatgg tgatatgaag gtggttggca 22860
gatgttggtg gttggactga ttgtgtcaaa acatcaagca tcaagagaag gcttaaaaaa 22920
tctaatatct aaagtctttg tcttctacta cttgaataca gcatgcttca agcatccctt 22980
acagttggac atctaaattg tttccttttt gtctgttgga aatgaagctc tagaaacatg 23040
cccagcattg gctttgcagc tattgtcttc gtctgcgttg cttagaatac gcttcttaaa 23100
tgttgccagg gatcttgtga ggcccagcag tgagggaggg agcctggcac tcagcttgga 23160
gcctcttctc cacccatgaa gagtagagat ccactctttt gtttgttggg atggtgcttg 23220

tcaaattttt gcctttcaga ctcttggggt gtgtgtttca caatggaaat gagttacttg 23280
ctgttgacta tggagtttga ctagtgtgtt aggtttttag gggaagaact gggggtactt 23340
cgcatcacca aagtggaaag gtgtttgtcc ttggctataa gatcctgcac gtaggactta 23400
ggtagggtgg atacaggtcg gtgctagagt gcttgcttat tactgtatcc caggaacttg 23460
ggcttggtcc tcagtgatgt tgagcgaaca agcagattaa tgggaacttg ttagttcagc 23520
agcagctctg tctgccagtg agtgatctgt cataaaatga agcggggctc ctcggtcagg 23580
gtcagtgtaa gtgcgtgccg taggtgcttt ttggtgaaga agttaaggta ggaaggggct 23640

ttgagtttgt gaggattatt gaatattatc ctgtgaaaac agcagaccag gagagagaga 23700

gagcttagct gggtacacgc cacaggttga aaactgctga tgtagaatga ctcaggagag 23760

ttttattttt acatttcatt gatttgtctt tcctgttttc ctttccattt tgtttattgt 23820

gttctacatt tttttctaag gacagtttta attccttttg tgggcttgat agctagtcat 23880

atttttaaga tttgttttac tttatgtata tggatgcttt gcctgaatgt atataaatgt 23940

actatgtctg tgcctgatgt ttttagagac cagagacatc tttaactgga tttacaagtg 24000

tgggccatca tttgggtgct gggacaggat ctcagtctat acagtgacag ccagtgctct 24060

taaccagtga gacatctcat caatcatttt taaattattc ttcttttaac tgtgtgtgtt 24120

ttagtgtctt tgtttatctg atgaatgtat ggagatgaga aaacaggttc tgaactcagt 24180

tctttttact ttttttttttt ttttttgaga caagtgtctc acaatgtagc tctggctacc 24240

ctggaatttg ctatgtagac caggccttga ttcacaggca tccttctgcc tctgctgccc 24300

acgtgctggg attacaggtg taaaccacac atcagacctc atttacaatt ttacttgtgt 24360

tatttcaagt atgtggtaag gaatacagag taacatcgaa tctttgagca tctacccctg 24420

aatttaagaa actctaattc tattttaaac ttatttttctc cttcccttcc ctccttaagg 24480

acaacagctt ttcagatgta ttacacacta cgtggtgccc ctcctgcttt ccaggtgatt 24540

gttgccacag gcaggacagg accttccctg ttcttcccaa gtaatgcgcc atagtctgta 24600

cttacatcca tgagcaatgt gcactgtatt ctgtacttac aaacattgta ttagtgggtt 24660

atctttctta ctttagaaaa ctatacgtgt gagcattcat atatacatat ggcacagctc 24720

tgtagttcag aagataactt ggaatttgtt tatgtgcacc aacacttcag tgtctttgtg 24780

ttttaggaga gcttaatttg agaaacatgg ctgcagaata gaaatttaaa acccatgtat 24840

tgccaggcct ggtggaatgt gcatggagct cgaggtgctt acaagaccat ttgcaggttg 24900

tgtcaggatg ctaacatttg ccacctgttt tcaagccatg taacctcttt ctagtggaca 24960

ggtgtcatta tgtccacttg atagatgaag aaaatgaggc tgaaggaagt atagggaccg 25020

gtatataaat gtgtgtcaga agcaggtata gaatctataa ggcaaggctc cttttgcagt 25080

gatcaaggga ctatagtcag tgatcttggt gcttccagga agcctgtggt agagtaggac 25140

caccgaagtc tcagcgagca cttacgtggg tgctggggag tctgaactgg ttctcatgct 25200

tgcatggata gcatgggctt tacctactga gctttagctt gttaaatatg tcatccagtg 25260

gcattcagca cgtttacatc attatgcaag cctttgtttt tgtttttttaa ctttttttatt 25320

tattttatgt gtgtgagtgt tctgcctgtg cgccatgtgt ttgcattgcc tgcagaggga 25380

ctggagttac agatggttat gagggaattg aacctgggtt ctctgggaaa gcagtcaagg 25440

gctgttaggc tgtttagtgc tatagattga acccttgaat gcaaatatcc taccaaagcc 25500

ctgctattat ccattccttt ttaagcagtt aaatatttgg gttgtttgct tattttgtct 25560

tttgtggccc tggttgttct ggaactcact ttgaccaggc tggcctcaaa ttcacagaca 25620

tccacctgcc tctgtccccc aagtgctggg atttacgaat ctctgctttc agctccttta 25680

tatttatatc tgggagggaa attgttaggc cagatggcaa ctctgtgttt aagtttgaaa 25740

tgacatttta tatttttat tatttttagg tagggccttt gttgcctagg accttgagtt 25800

cccaagccta ctggatggat tgctagaaga gacttaaaga cttaaagatt tgtgttagac 25860

ttcagaagcc agagccaggg ctagtcgtgt aagcctgtga atttgatccc tggggcctgt 25920

gtgaggttgg aaggaggaca accatagagt tgtcctctca cctccactta ggtgatgtgg 25980

cacaggttgg acatgggatt gcataagtgt gtgcatgtac acatgtgcat tcatgcacac 26040

atacactcac acacacagaa taaaaaattg tttttaaaga taagcatcta gaaacatgac 26100

taagccacag gttggtggtt cgccatatgc tttccactga actgggagtg ttagcagctt 26160

ggttggtcag cattgtgaac ggcagcaggc agcagcagca ggagcttctt acaggtctta 26220

gacagcctca gctcctggga cccctgccct gaagcggcag cccttgagag tgacacatgt 26280

cacagtcctc tgacctaggt gccaggatct ccatcctttg agagaagcta gtgttgcgtg 26340

tcttaggcct gtaggagcgc tccctggaga gagaagcttc tgctgcgtct agagcccagg 26400

cctacattgt cttcagctcc tcacagccct cattgtttct gctgcctctt ttgtttctgc 26460

cctgacaccc tagctgccct tgtgtattta ttgtcactgt ctctacaatg gctgcttcca 26520

ccctctcttt tttatggcag cagcctagcc agctctgcta attatatagt tagaagcaaa 26580

gaaaaaggca caagaatcct tttattggtc ccagtgttgc agtaccagcc caggagcccc 26640

tctccagcgt ggttaacaga gagctgagca gccttcagtg tgaccagaaa tggaccagaa 26700

atggacatct ctatctcaga atttcatgaa aaagaacaac tgtctgaacc aaaaaaatgg 26760

cacagtccct tatgcaaatg aagaactctc cttacactaa ttgtaggctt tctgtttccc 26820

cttgtttggg tgaaaatgcc tgcaaggtaa actgtcatct ggacctcact gagtctttca 26880

tggtaaaatg tctagggcaa tgcgtttcac acaggccagc cccctgcttt ctggagctgc 26940

agttactact ctcgggtagc aagcagcagt ggcagctgag gaacttcatc tgatacctca 27000

gtgcagtatt cacagccaga cctatgtgag gatagtcctg cagctgatgg atggcagcct 27060

gggtgccagg gagagctctg atagctgtca gttaggcagg tggcccttag aaggatgctt 27120

atagaaaaga caagccttcc tgctgcagcc ttcatatcat agtgggtttg ttttctgttt 27180

tgtttgtttt gttttaatgt tttttaaaat ggggaatgtg ggaggggggat gtatgctgca 27240

tgtatggagg gaggtcagag gacaacttgt ggaagttact tctctatttt cactatgtgg 27300

atcttaggga ttggacacag gcagcaagta cctttaccct ctgagccacc caatagcaac 27360

tctgtttgtt ttaatgtagt tatcctctta gatgtaaatt gatgtctgat tgtggttttc 27420

attagttaaa ctgtggtggt ttgaataggt atgtctccca tagacttctg tgtttgaatg 27480
cttggcacta ttgagagatg tggccttact ggagtaggtg tgggcttatg ggagggagtt 27540
tgtcactgtg ggggcaggct ttgagatctc ctatgctcaa tctctagccg gtatggaatt 27600
cagtctcctt gctagctaag gatttagatg tagaactctc agttatctca tctctgtgct 27660
gccatggact gaacctctga acatgtaagc cagcctcaga taaatgctgt cttttataag 27720
agttgccttg gtcatggtgt ctctgcacag aaataaagcc ctatctaata taatggctaa 27780
cagtgcattt ttatgtgtct attgcaatct gtctttcttc tttggagaaa tgtctgttta 27840

gacctttctt ttttcccttt tgcattgttg aatcatgctt cttacataat ctgtcaggat 27900
agtatttctt tatcaaatat ataacttgca aatatactct cccattctgg ggattttctt 27960
tttactttca gttttttaaa aattggcttt aaaaattttt atgtgtatga gtgttttcct 28020
gcatgcatgt ctgtgcacca tgcctggtgc ccttggtggt cagacgagag cattcggtat 28080
cctgaaactg gagttacaga tgttgtgagc cagcatgtgg gtgctaggaa ttgaaccctg 28140
agtactctgg aagaccagca ggctctccta aacatgagcc atctctccag cccagtcctt 28200
tactctctta atactttact cttttgcaca aaggtttaca atttttgatt aaattcaatt 28260

ggttcttcct tttatatgtg tgtttagtgt catgtcttaa gaagtcagtg ccaaatgtag 28320
tgtttcctac agtgtgcttt ccagagtttg aggttttaag tgtggctttt tggcactctg 28380
agtgaattat tgaatattgt tgaaggtaag tgtctggcct tattcttttg tatgcggata 28440
tccagttccc tcagcaccat ttgttgcatg atctattgaa cagtctttgc tcactagttt 28500
gagttatttt tattatgtta actaagagtg cacagaaata gaaacttctt gtgttcaagg 28560
atgatttaaa aggaaacaaa tttacgagtt agagatgcta ttgaaatcgt ataagatgtt 28620
aattttcatg gcatctcatg ataccactcg aagtgaacat tggtggtgtt gtgtgatgtg 28680

gaagtgtatt taggtcctgg ccagagtgac acccttcggt tatgaaaatt tggcccttgc 28740
agcagtgtca cctgctctta cttggcatgc atgcatgcat gggtcaccaa gttgtgcttt 28800
gctcttggct gttaatacag accaggtaaa tctcttgcgt ggcctgagcc ggacaagcag 28860
gtgcagcagt atgtatgtgc tgggacacag ggcagccctg tgctcccaag gaaggctagc 28920
ccttagccca aacagaaacc atgtgagact tcctgtggca ccgtccactt tctcttgtgc 28980
tcctgaaggg ttaattcccc ccacccctga gagttagccg ggaagaggga attatttaca 29040
cctcgtctga caaagggagc ttgttttgct tttcccagag gaattattta caggatcctt 29100

gcttctgtgc tccttctgtg gttggttagg gtgcttcctc atggctagtg accccacctt 29160

tgcctcagtt ccactgtaac cacagctttt cattgactgc aactagattc aaagcttgtg 29220

ctcccagtct tagatgggat taggatgttt gctcttaaca ctgattttac tgccaagatt 29280

ctgtcaagtt gaagattcac tacatcagtt ttgtttgcat gaccatagag ttcttcacag 29340

ctaaattctt aactgggttg tccctccctg tttaaagtgc tagactaccc atttgatttt 29400

taactattga aaatgagtga tgctgagata agcttccggg tgaggacctc atgcccctgg 29460

ggcagagagg ttctttagct gttttctgct tggatacagt ttggtttaga tattcagttt 29520

ggttttggtt gtttggttgt ttgttttgag acagggtttc tctgtgtcat cctggctgtc 29580

ctggaactca ctctgtagac caggctggcc tcaaactcag agagatctcc tgcctgtgcc 29640

tcctgagtgc tgacattaaa ggtgtgtgcc accaccacct ggctagaaga tggagtcttt 29700

ttatgctgtt ctgagcaaag agtctccact ttgtaggctg tgaaggcaag tggctgaaac 29760

tggaagtgaa gctctgccta gctgctggaa ggagtggctc tccccccccc ccccccaggg 29820

cggaagtgtt ccttgtcttg tatgcatgtc aggaagtgta gtaatcttgt atgacttcag 29880

gatgggattc atttagtatg atagtataca acatttttct aagtttgtat caagtcatag 29940

ctaagcagat tatatatata tatgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgta 30000

tatttttttt tttaaataac caaaacaaga gtgttatgtg aattaacaca ttatgggcta 30060

ggtatggtgc cacacccacc agtgagagtt tgaccatgct ctagtgaata tatagacaat 30120

acaaactggg ctttttccct ttgattttta cttattattt taatctatct atccatctgt 30180

ctatctgttt attttgatgg gggggaataa caagggcaag gtggtcatgg aaagactggg 30240

aagtgagtgt gatgggttgc ataatgtgag tcccagagga tcactgaaaa tactacatgg 30300

aaaaaaaaag agaatttcaa catatgaacc agggaaatgg cctaggatgg agagagctga 30360

gtggcagagc acttgtctgt gtgcaaggct tcgggtgtga ccccagcact gcaaataaat 30420

aataacaaaa gggaaagggt tcactgatcc agcaatgtag gtagatatca aaatattgac 30480

actgaaagac taaatgagta accctacaag tattttctgc ataatttgct ttatatgctt 30540

tttataaaat tatatataac tatacgagat gcaaaactaa agtagtaaaa aggacatatt 30600

aattgttgct gacgatgggt aaaaataaaa gcaggctgaa ttatagagac ccaagaaagc 30660

ttgggaaggt gtcagtgtgt tcactattac gattataaag atagtctgac atccactggc 30720

caaaatcaag ttttaatgtg tagcttatta ttatacttaa gtgttatgga gctaaaataa 30780

taccggtaaa aacctcagct tcactgggtg gtggtacaca cctttaatcc caacactcaa 30840

gaggcagagg cagggaggca gagaggcaga ggcagaatct gtgagttcaa ggccagcctg 30900

atctgcacag agaattctag tacagccagg gccaaataat acagaataag acaagtcctt 30960

attctcatcg atgtgtatcc tcattagctg ggtaatagca cacgagctga tagttctggg 31020

gacttgggcc caggcctcac atgctaagaa agagcactat cactaagcta catgtctatt 31080

cagtgttttg agatagggtc ttgctgcata gtttagacag gcctagaact catgatcttt 31140

ctgtctcagc ttcctgagtg ctagaattac aaacatgcac accactttgg ctgatagagt 31200

agtttattct aaaatgcttt taaaattgga accatgtaaa acaatcaatt ttagtaatat 31260

aatctcttgt tcatttttaa agttttaatt atgagggatt tattttcttt ttaagattga 31320

ttttatttta cgtgtgtgtt ttgcctgtgt cctgtggagc tcagtagtgg ttgactactg 31380

gagctggagt taaggatggg tgtgaagtac atgtgggtcc tgggaacaca acctgggtcc 31440

tctgcaagag cagcaagtgc tcttaactgc tggatcactt ttattagttt aaaaaaaatg 31500

tgtatattat ttttctgcat acatatctgt gcacctcttg catgtctggt gcttgcagaa 31560

accagaatag agcatctaat ctcctggagt gaactacagt tggaagccaa tatgttggtt 31620

cggagacttg aactgggccc cctggaagag cagcaagttt tttcttaacc agtgagtgag 31680

ccatttctcc aaccctaatg tgattctctt cattagttta tctatttact tatttgagga 31740

aaagcctcac tatgtagctc tagctggcct ggagctggcc ttgaactcac aaagatctgc 31800

ttcctgaacg ttgggattaa agttatgctc cagcatacct tgactctcaa gtacaccata 31860

gtttatggca ttaagtatag tcacaatgta ttgtggcaat tgtcactatt aagttccaga 31920

acattcatca ccaaatagga attctgtttc tttccagccc ctggcaacca agaggctctg 31980

gattttctta ttcttcatgt gtcatgtaat agactcatac tgtatggggc tggttttata 32040

gcttcagggg tttagtgcat ggttctcatg ctgggacaca tggtgggatg taggcagaca 32100

gggtgctgaa ggtaagttta gaattctaca tctagattag taagctgtag gaagacatgc 32160

acgcacacat gcatgcacac tgagcctgat ttgagcattt gaaaccccaa agcccatctc 32220

caagtgacat acttcctcca acaaagccac acctcctaat tcctgtcaag tagtgccact 32280

ccctaaagac caagcatcca cataaacgaa cctgtagtgg ccactcctct tcaaaccacc 32340

gtgtgtgtgt gcgtgcgtgc gtgcgtgcgt gcgtgcgtgc gtgcgtgcgt gcgtgcgtgc 32400

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtaacttaat atcaaccatt tgaaagcata caatttatgt 32460

tgttgtcatt gcccgtctcc agaaattttt atcctcccca actgaagctg aaaatactgc 32520

tatattttct cttccatcct tgcccctata gccatgattg tctattatgt caggattatt 32580

cctgggattt gacttctcta gagacctcat aaaaatggga tcaaacagta tccttttgag 32640

tccagctgat ttcactctgc gtaacagtat tctcaaggtc cactcacttt ttatccacca 32700

ttcctcgccc atagactcct tcacttggct ctgcctcagg ctagcatgaa taacactgca 32760

gtgaacaggt ctcttctgga gacctgctct cagttctttg ggggatgcac ccatgtgata 32820

attctgtgtg tgtttgttag tttttcttta acaaattgcc atgattctct ccccatgctg 32880

tccattttat attcccggaa gcagagacaa gggtcctcca gctgtgtcac gtgcttgtct 32940
gcacacgaca acgtgtttcc ttttgtttgt tttatagaaa tcaccctaat agctactata 33000
aaattttcat acactttaca ttttaatgta taaccaagtc ttaatgtact gctggacagc 33060
agttacccct aaacccttgt ggaagtgtgg aggactctga caactgtcag tctcctcctc 33120
agccttactt actcccaaat atcaaggcgg cccagggaag tacacagtgt accttggtct 33180
ggcatgtaac ttttgaagac tttatggaac ctacagatgg cagaggtcag caggtgttcc 33240
ctgtagagac aatacgtact ccttattggg tctgtggtct ctgtctcagc cgctgcactc 33300

tggtgtgctg gtgacaagca gctggagtca acgtggaaag gagtgagggg tgttgattgt 33360
attctagaat agttattcat atgtgcttga atttgaatta tatatacttt ttaaaaattt 33420
attttgctat tttatgtgta tgagtgtttt gcctccatgt atgtgcgtgt gccacactca 33480
tgcttggtgc cggaggaggt ggtgagcctc tatgtgggtg ctgggaaccg agccctcctt 33540
tgcaacaaca gtactcttaa gcactgagcc aactctctag cccattatat atgcttatcg 33600
tgtgtcgcag tataattctg acttcttttc aaccatttaa aaatgaaact ataaaagcac 33660
ttttaacttg tggagtgtat acaaatggcc tttgttttgc tctttgggca tgaactctgt 33720

taagagagag ctgagtagat gtcgggggag gggggacgaa tgtggtttgt tagaactttt 33780
ggaaattcca ttttctggtt aaggcaaagg gtacagtact tagctgatgg caagaagtgc 33840
tatgctcaga gtagaagacc ctagaattac agatggggta ggtgtgtcta taacaactta 33900
catgaagaga ccaggacctg gcacagtgct cagcatgttg tctactgtta agtgttttat 33960
gggacatagg tgggaggagt gtctataaga acaagaagga tggttagtgg ctaccattgc 34020
taaatgatta ttttattggt ggacctgtct cagagacaca tggtcattgc tctgtgcctg 34080
agagagtcca tgaagagctg agagagctga ggtctgggag tcatatcagg acttggacgc 34140

atatggaggg acaggcagta ggtgaagcct cctagcttgt tacacacaca catggactga 34200
aaatgaagga aggtgccatc ttcctgtttc tgctgtaatg aaacaccaga gacagttttt 34260
ttttttttttt tgaacagagg ttgcttttat ttagctgaag ctgagaagcc caaagtcaaa 34320
gggcccatgc cagattcaga gctgcttgct gcacatgtct tcctagcccc tcactagaat 34380
tgttcttacc ccatgcctcc aaactctgcc agcccctgcc caatacctgc ctccagatgt 34440
ttcagcacct cggatagtta tagcagcaac cccactctga gtgccaaatc ggtagtagaa 34500
ttttgacaga agcagaaaca atagggatgt agacagacag accagtgatt tattaggaaa 34560

atcagcttgt gtggttatgg agggacagaa atccctaagc aggctgtcta gaagtggaag 34620

gtgctgggac gccagtactc tgtaactctt gtttctgtcc agaggtctca gagttaggga 34680

gccagcaggt ggtgtttctg tcagtttgag accaaaggcc ttacagattc agggatgggc 34740

tgctataaat tctggagttc aaaggccaga gaacctaggc ttctgatggc cagagaggcc 34800

tcatagttgt gtcgctatga ggaaatctct agatgtattt ctctttgatt ctctctgtta 34860

atgaaatgga ctggtttcca taaaagttct taaaattaga aattaacttt tttagaatct 34920

atctgatgtt aatagcatta tggatacttg gaccagagat taagtaagag cctatggaca 34980

caataaaagt ccctcttcaa agctagaggc acggctttgc acagcacagg aaggaatatg 35040

gaagatggcc attctccatg tgactctcca agccagcacc agaattacag gttttattct 35100

tatgtgagaa cttcagatgc tctgtgagtt tgttgtctct agtgactgta ttaagcagaa 35160

cagaagctaa agatggatgg agagaagtca gaatgatatc atcaaaaggg accaattgca 35220

gagcccaaat atagacccct aagctgctct gaatgaatga tgggtgttgg ctttaagtta 35280

ggtcaaccct agtcacaggc ttttttttttt ttttatgata gggtttcatg tcattcaggc 35340

tggctttgaa ctcactgttg ttgctgaagg tgaccttaaa ctcctggtaa ccccacctgc 35400

aattcttgaa ttgtaggcat gcgttgcagg aaatattaaa aaaggaacag gcacattcct 35460

gtgcttgtgt cggcaactct ctgccctggt ggcatggctg gccatgcact ggtgacctgt 35520

ttttatcaag tggaggctct aactcacaac tccaagatct ctccacccaa cttgctaggt 35580

tccctctggc aggtcgctac cacgccaatc ccatgattca aatcccccac accgctgtgg 35640

tgcacctcag gcagacccac actttgctgc catacctttc tctcttgaac ctggaggaga 35700

cgggagggaa agcatcacat aaacttagtt cacgatagtc gcaagtaagt gttagttttt 35760

aaaaaaaaca gggctggaga gatgatggct cagaggttaa gagcactgac tgctcttcca 35820

gaggtcctga gttcaaatcc cagcaaccac atggtagctc acaaccatcc gtaacgagat 35880

ctgactccct catctggagt ctctgaagac agcaacagtg tacttacata taataaataa 35940

ataaatcttt taaaaaaaaa gttgaagccg ggcgtggtgg tgcacgcctt taatcccagc 36000

actccggagg cagaggcagg tggatttctg agtttgaggc cagcctggtc tacagagtga 36060

gttccaggac agccagggct aaacagagaa accctgtctc gaaaaaaaaa aaaagttgaa 36120

aaaatatagc ttaatgtttt ttgtttttgt ttttgttttt ttcgagacag ggtttctctg 36180

tgtagctctg tagatcaggc tggccatgaa ctcagaaatc cggctgcctc tgcctcccaa 36240

gtgctgggat taataaaggc atgagccacc actgcccggc aaatttttttt ctgtagaact 36300

tatatttagc tttacaaagt ttatagcaga attgagtgga aggtacaggg attccctgta 36360

tagccccggc actcccttga gtcccccttat atgacgttct gcccagagca gtatagttgt 36420

tcagttagtt aatcttcatt ggcttgttgt tagcgagtgg tccctgatgt gtattggtgt 36480

tgtagtaaat agttaatctc agttgatcat tcagttgatc attcaacttg atcattcagt 36540

tcccagagaa aagacacaca acctttttat ttatttattt atttatttat ttatttattt 36600

atttttaaag atttatttat tatgtgtaag tacactgtag ctgtcttgag acactccaga 36660

agagggagtc agatctcgtt acggatggtt gtgagccacc atggttgctg ggatttgaac 36720

tcgggacctt tggaagagca gtcgggtgct cttacccact gagccatctc actagccccc 36780

aacctttata tttataataa gccttaatca gctctagagc tgggcagtta tctaccctct 36840

atggctatta tgtctactac tctatcaata actacgagtt ataacttgcc atgttgcctc 36900

tggacagctt ttaactccag ttggccagcc ctcatggcca tgtttttatt tctcacccat 36960

cgagtcttct ctccaccttc tccctctcct agaagtcctt gcctccagcc ccagcccaaa 37020

tcaaactccc acttctctgt cttctgtcca gctataggct gtaggcatct ttattcacct 37080

atggggataa cttgggggtc aaggttacat agcattactt gggtcaaccc aagaatctgc 37140

tccctgggac aactagggct gtatttagca ttacaacaca tagaacagac taaacatcaa 37200

catatcagta ttgctggaac ttcttactta gtggaatgat ggatccaaga tgcatcacat 37260

agaattggtt ttattgcccc aaaattcttt gctctgtctc ccaactcttg gcaaccactg 37320

agccttcttc ccccatcttc agtttgactt tccccaagat gtcttacagt tggaatcaca 37380

cagtttacag cctttgaatt tggcttcttt cactcagcag ccagcattta aggcccttta 37440

aatttgtcct ggcttggtag ctctcctcgt tctcatgctg tgtgatcttc ctttgtacag 37500

atgcactaga ccacatttcc tctgctgaag gccatgttgg gtgcttccat ctgggcagcc 37560

atgaaaggcc tgttctatat gtcctggtgt aagcttttga gagcatgttt ttagcttcct 37620

ggattgctgg attataaact ttgagaatgt ttgtttgtct attgattgat tggcagacag 37680

gttctcactg tgtagtccta gcacggaact caaagagatg tgctggcctc tgttgggatt 37740

agaggcatac accaccactt ctggcctcta gcttatgttt tcattctcac ttaaattttt 37800

tttcttcccc aaaaccttta aaacacacaa acaaacaaaa agatagaaag tatgtggaag 37860

ctggggccat ggcttagtgg ttaagagcac tcgcagtttt atttccagca cccacgtgtt 37920

ggctcctaac tgtcttatgc cctctctggc ctctgagtac acagacatgc aggcaaaata 37980

ccgtacacat aaaatgtaat aattaataat gacaagaaca acacagattg tgagtggtga 38040

ccccgtgact gggatcagac ctgcacacac attaaattat gcctgtattg aattgtcttg 38100

taaaattaat tatctgataa tggtgcttat ttcccgaggg tttgctttgt gcttggtaaa 38160

cagtaaacct tgtagagata cagatagaag ctgcctgtat ctgcactcct gctctcccca 38220

ctcagcaagt gggaaggagg ctgtctgtgt aaaatgcttc ccccagcaca ggctggctgt 38280

gtaaagctca ggttttgttt ttgtttttgt tttgtttttg cttgtttgtt tgtttattgc 38340

tactttaagg aagaaaggga acctgggaca tgtggcccag ggtgcttgga ccggagtgcc 38400
tctgcgtgtg tgcctttggt tggttttgag cagaaagaat ttggtaagct atcagatcag 38460
catgagaaga aaggtggacc tgggaagcag agagcagagg aggaagtcct ggtgaccgtt 38520
gggactggga gtaagatgat ctttggttct ggtcttgtgg catttgaggt gacagcctgg 38580
caagaggtct ctggcattga gctggaatgc tgaactggct aactatgttt ctgtttctac 38640
catgaattct ggaaccttct ggagccactt acattgcttt gtggttttgt agggcttgat 38700
tgctcacttc ccttagtgtc ttggtatagt tgagaaaaat taagtggtat agaaagttgt 38760

aagtgcctgg ccttccctgg aggaaaatac caccagctgt tatagctact ttggaagttt 38820
gtctcaaatt tgaatacgta attctgacac cagcagacac tccttgaatg tgtatgaaac 38880
cgaccatgac ttgttagtgc tctgtaccaa agtgctgaca ctgagtcctg ggcttggggt 38940
cctccttgct ccctggtggc cgtgctgccc cacatttgac cacagaatcc cttctacagt 39000
tgctcaggct ccctagttac gcaggtagaa cctttgctct acagggtaag attattaaaa 39060
taattttctc tagttgatat atttccttgt tacaaagatt tagtttttaa aaaaatacat 39120
gccattaaca tacattttat aaaatgggtc agtaaaagta tacatttcaa aacagtaaat 39180

ccctctcttt catgtcactg cttaaactta atcactgctg atagtaagtt ccagatcttg 39240
ctttgtggga acagggaaat gtacagctat ccaagccaag cgcattcatg tgtacatagc 39300
atgtatcacg tgggacacca actgtggaga agacgactct taggaccggt atgtcactaa 39360
gcagactgta atcctcactg gaagggtaga caacagattc ttgccggtga tggaaatcct 39420
tctgggttct gttgttgact gtaagttttt agcatttcct gatcatgagt tctgtgctgt 39480
gcatccttgt acccatgcct ttatattaat ccttatggaa tatttctgaa ggatagggtt 39540
agggagtttg gaaattacat gaacctcttg agatatttgg taacttatac ttccacctgt 39600

agcatctatg ctttttttcat catccttttc aaaaagtgtc cgctcttagc tacactaaga 39660
cttaactaag actagttact aatagttctt gggtgaatat agtcagtgct tttgtgtagc 39720
attagatcct tgtgttaaaa agcctggatg gtggttgtaa cagaccttgt tttacctttg 39780
tgtttgtgtt tgcatattcc atgcccttat aagagaattg tgattctttg cctactttaa 39840
cttttagaag gaaagtacta ttatccaaat ggaggacact tgggtacaac aatcaaatcc 39900
agcttctctt gttctctcaa aacacagacc actgttgtgt ccaagtgtgt aggggtttcc 39960
agtctgtacc tgggaagcta ccaattctgt agcagacgcc agctgggtgt ctatcgttct 40020

agttctgtag tcccctggtc tagttcatgc taaccttact tacccaggga tagcaacaga 40080

gcttttatca ctggtgtccc cagcccaatt gcaagcccca ggttgttggg gtagtatgca 40140

acacttttac tagattatct tagaaaagct gccttcgagg aataaatggc agagatgcag 40200

aaacacagga tggtctggag gctccccagc ttctgtgcca gtggagttga gatgtgcccc 40260

cgcctggctc ttgctccccc gcagggaagc gccagcatgt tctgtcagta agtaagctct 40320

gctagaccag gccttttggg caggtgtggg aagctttttc ctgtaaacat gatcaactcg 40380

gatcttctcc ctgatgtcaa ggtggcaggg aagaacagga agcccagagc ttcttctctt 40440

accctggtct tcacagcatc atcccgatgc agtccaccat cagccagtta tcagtggaca 40500

gaaaagcatg gagtgcctaa atggttccaa agattacaag gctgtatttc aggaatcaga 40560

agtctcacaa tcagggcagt gttgcatagt gtagtcacag agctcagttc tcaagatctg 40620

caatttataa tttcatctga gcttcacggg ggtgggggat gggggtgggt gggggggtgat 40680

gtttcacaga acttcctggt gttactatga tccagaccct ggagaaactg ttttctgtgc 40740

atagttagat ggttctagag gcatacagct gcattggtgt gtgaaagaca gcctacagaa 40800

cttgtctctg tcctaattta ttctatcatg atatcaagct tatactcagc caagagtggg 40860

cacttcagac acagacttta gtctgtgcag tacttagtca ataagcactt agattcactg 40920

tgattctatg ttagcaaagt catgtaggcc aggctggaga gatggtttac tggttaagag 40980

cgttggctgc tcttccagag gtcctgagtt caattcccag caaccacatg gtggctcaca 41040

accatctgta atgggatctg atgctctctt ctgatgtgtc taagtgtact catatacata 41100

aaataaataa gtaaagtcta aaaaaaaagt tttaagaaaa agaaaaaagt ctaacaagcc 41160

aaagagactc aaaagtactg aagtctgctt tgaatgttta tgaagaatgt accaagattt 41220

attactgctt gcattgtgca tgccactagt tgcatagaga aagaaagggt gtgtttggca 41280

tgactaagag gaccctaccc ggcctgacat gggtctcctt ttcttactga tgaaaggcat 41340

tttgctttat tagcttggcc ttctaccttc ttcacacaga tggttgtgtt ggcatatgat 41400

catctaaaac cctagcaccg gggacaggaa gacagcaggc ctgcctgagc tgcataacaa 41460

gaccctggtt taaaaaaata aaataaaata aaataaaatt gtgggggctg gagagatggc 41520

tcagtggcta agagcactgt ctgctctttg aaaggtcctg agttcaattc tcagcaacca 41580

catggtggct cacaaccatt tataaaggga tctgatgccc tcttctggtg tgtctggaaa 41640

cagctacagt gtattcataa ataaaacaaa tctttaggaa aaaaaaatag agaatccttt 41700

aaaaaataat aaataaataa aactgtggcg gggattctct tgacaagcac tcacacggcc 41760

ccaggttctt ctagcaactt aaggagctaa agaaatacag taacttctgg gagcagaagg 41820

gagatgatag ttcatagact attaagtact tgcatagtcc tttcttttat agtgctgggt 41880

atccaatccc gggctccaca tcacatgcta ggcaaatact tttacggcta aactgcaacc 41940

tagcccttag gggaatcctg tcttaaaact tgtagaaccc tgaataactt gctgtcaaat 42000

taatgtgctg acagaaagcc caggatcaca gcactgaaag cagattttag aatcttccct 42060

accttaccat tgtgttcaga aaatcccttc tgtagggtct ttgctttatg atagtctagt 42120

ttgttttcat gtatagtaac aagaacctgt ggtccctttc tgaagcctgt ctgtggtgaa 42180

gcagtgcaga acagaccact agcacccttt acaaaccctg ctttgatgaa tttttttctc 42240

tgttcttgga tagagatggc tcagtttgac aagttctgtt catactatac acattcccag 42300

cgtgcacatt cagagaacag actctcttga ctggtgtctt ctgacataaa ctttaactgg 42360

caggtggact ctatacttct gtctgcattg aatcagaaac catgtaagga aaccttcata 42420

tggtagaggt agtcaagttt tcagttcttc cctcgctagg atgctttatc tggaagctac 42480

agataaactc tcaaaatgca cccctgacct cttcacctgc ccagtcccag aagtgcctta 42540

cctcaggcag ggcctcagct agaactcaga gggtttttta ggcagcagaa gaggcaagaa 42600

caaaaggttg cttgctccca ctggttccat tttttaagac atcagtgcct catgaggtag 42660

aagttgcagc cagtgaaagt gaaaaagaaa ggatttttcc cttcttcaaa actagttttg 42720

gtctacttga gtttctgtct tcccactcca tggccagtgg attttctaat tgcagacact 42780

ccctctaggg taccctgac ttcttcacct tccaatccta gggagagttt aatgcgtgct 42840

tctcttcagt ctcttttcac ttcctctttc cacggtaact ccccagggtc tcagggactt 42900

ggaagcaagg agtgtctttg gttctgccca aggcccagtt gtcttgttcc cagccagctg 42960

tctgtgtgta cagtgtttcc gagcttctgt cctaggtctt ctgtgatgat gtgttctagg 43020

ccttgctgct ctgtccatct gatacgatct tcttaaatgc tcacattgta gtctctccaa 43080

ccctcccttt taatttcccc ttttcttttc tttcccttcc ttctctcttt tgctttttt 43140

tcaagacagg gtttctctgt atagccctgg ctgtcctgga actcactctg tagaccaggc 43200

tggcctcgaa ctcagaaatc cacttgcctc tgcctcccga gtgctgggaa taaaggtgtg 43260

tgccaccaag cccggctccc tctctttctc tccccttctc ttttcattga acataccagg 43320

gcgcatgctc taccaccaag ccacaccttc agcctagcct gaccttctta gctttgtcgt 43380

tatcctgagc ctgtattccc ttcctgacgg gcctgtctac atgagatgct ttggtttcat 43440

gccttgccca ctgtagtctc tggaagcctg cagctttctc agagcccttc tctgcctgac 43500

attcttctca gggcactgct gggtcactga ctagcttgtt catttgacag ttaattcatt 43560

aagcaagtgc catactgttt tgctccttgt ggcgaggtgg gatagtcagg aagctctgct 43620

gcctgggctc agggcctgcc ttcctggtct atgcctgcag agtatgagac ctggcctgta 43680

tgactttaaa aagaaaaagg aaggcaaaaa ctcacctaca gcttagtaga ggaacacaca 43740

agggatttct tactttcttt taattaaatt ctgtatatta cctctttaac ttgtatgatt 43800

ataatattaa aatgaaggca aaaattgcaa gtataaattc atcagctgaa ttataagact 43860
tttttttact atttttttat tacgtatttt cctcaattac attttcaatg cgatcccaaa 43920
agtccctcat accctccccc cgaattataa gacttttaag attattcatg aaactgactt 43980
catattggat cggcccgcct cacatttgct ttctgctttt ttcttcagtc tgcatgaaga 44040
aatcagtgat ttttatgagt acatgtctcc cagacccgag gaagagaaga tgcggatgga 44100
ggtagtgagc aggatcgaga gtgtgattaa agagctctgg cccagtgctg atgtgagtac 44160
ttgtcctgga cctgggcttg aggcagagcc tgccccagac tgtctctcat agagactcac 44220

tcacactgta agtgctttgg tagaggtagt ctactttatt ttgcagcagg gtcttacgat 44280
gtcataccca tggctagccc tgaactcaag cctccttaag cttcccagac atgtgccaca 44340
cccagctttg gtcaaatcac atcttaaagg caaacaggga cctgcagcct gtagactttg 44400
gggtttgttg atgactttct tccactcaga tgctttactc taaacctctt cctctcagtt 44460
ctgagtagca cccaataaag tggacagaac ttaggcttat taatgcaagg aaaagagagg 44520
tccagcctca gtacagtagt tagttgctgg aagggattta tcaaggcttc atctttgttt 44580
ttactctagc ccgtcagtgt aaacattgca gttggcttgt agctgacggc atttcttttg 44640

ctacttgaag ttgactgtct tgggcaaatg caggcgagtg tatgcctctc attgcaaacc 44700
actctttgtt ccccgggcca acttcttttg attactcagt cagtgagcag atttgttgcc 44760
ttagtctcca ctttgtgtgt atctcttttt ttttttttt ttttttttaa gattatttat 44820
ttatttattt tatgtatgtg agtacacagt agccgtcttc agatacacca gaagagggca 44880
tcagatctca ttacagatgg ttgtgagcca ccatgtggtt gctgggaatt gaactcagca 44940
cctctggaag agcagtcagt gctcttaacc gctgagccat ccctccagcc ccgtgtgtat 45000
ctcttattat tggcattaat acttaatttt ttagggattc tttcaggtct gctgtagaat 45060

cctccctgag caaagagtaa ctgactttgt tgcatagatt ccttagacct tcctgaagtg 45120
atgtaaggga agccagggcc aggtttgtcc atttggcaaa agaaagaagt tcaaatatag 45180
gtaaagaata gaagggaagg cacaggtgcc cttcactgca ctggggcaca gcagagatgg 45240
ctccgcctgg catgcctctg taagcactgc tgacatctag tggctagaaa gggaagctgc 45300
tggcagtgcc atgacctgca cagaccctat agcaagggag aacctgcccc aggttaagat 45360
gcctccatct ttccgaaacc tttctgaggt aggcaattgt attcatacaa atagaagtgc 45420
agagatacgg ctaggttccc ggaacttttt ttttttttt ttttttttt ttaccagaat 45480

ggtttagcat tttcctgact tggcttacag acacatgtat aattgcctgg gtgcctctgt 45540

cctcagtgga ccaagattct cagttgatag cacatcagga tcttgtatag actgctcctg 45600

gtactctctc gcactgacct acacatcagc acatggtcag cagctaaata ttctgaattc 45660

atgagagaac tcctgcagag aggacagaat taaggatttg tgacattcct tatcttgtaa 45720

aagaatacta actagccttt gaaacataac ttgtgaaact tctgtataat gtgtacacat 45780

gtatattatt atatgtatat gtaggcatgt gtgtagaagt cagaggacag ttttttttc 45840

ccatttttta ttaggtattt agctcattta catttccaat gctataccaa aagtccccca 45900

tagccaccca cccccactcc cctacccacc cactcccctt tttttggccc tggcgttccc 45960

ctgtactggg gcatataaag tttgcgtgtc taatgggcct ctctttccag tgatggccgc 46020

ctaggccatc ttttgataca tatgcagcta gagtcaagag ctccggggta ctggttagtt 46080

cataatgttg ttccacctat agggtgagga cagtttttat agtcaggttt tgtctacctc 46140

tatatgtggt ctgggcatca ggcttgcata gcgagcatct tcaactgctg agccatctca 46200

atggcctcaa cgtctctgat ttagattata agccatgctc tgagtgaatg cccgtgaggc 46260

atggtgtccc tactttagga aagccttgta tttggacctg tccattctaa aacaccagta 46320

gaggacaaaa gggacgtgca tttctctgta ggcaccttaa tgtgattttt cttcccttgt 46380

tctaggtcca gatatttgga agttttaaaa ctggcctgta tttacctacc aggttagtat 46440

gttgatgaag ttttgaagga ttattatttt gaagggatta ttgtccactg gggctattga 46500

atatgtctga gtagaaatgg ggcttgtttg tttattgttt ttgagatagg gtctctgtgt 46560

agtctgggct gtcctaaagc ttggtgagaa cagttgtcat aggtgagata tggaaaaggc 46620

acataaataa tgagattgga agtaaatgcg tgtatttaca cactgagagc cagcatgatg 46680

ctctggcttt atgcagctta atagtcaggt cacatctcat tgaggcagca cacgtgaagt 46740

ttaataccag aaggctctag gaaaaaccaa acaaaccaaa aaaccattca ctaatagaat 46800

ttaatatgtt tgaggttttg tttctgtcag cattatctca tgtcctgggg cctgagatct 46860

gtgaaatacc tgagggtatg aggttgctaa aattgacact ccctgcttct cctctcctct 46920

cctctcctct cccctcctct cccctcccct cccctcccct cccctcacct cccctcccct 46980

cccctcccct ctcctctgct tcccttccaa aacttaccat cagcacactg atgctctgaa 47040

gcagagaggg aaagggattc ttgttaccct aacttaaagt tggtaagcat aattgtcagc 47100

tacaatagag acctgattga tgcttcttga aacctcacac gtgtccctac agtgacatcg 47160

atcttgtggt gtttgggaag tgggagaacc tgcctctctg gaccctggaa gaagcccttc 47220

ggaaacacaa agtcgctgac gaggattccg tgaaagttct agacaaagca acggtaagtt 47280

cttagcattg tgtctttgtg agccttatta cctgcaggag aaacttggac tctaatctcg 47340

aatagcacag ttggaatgtg actcagtgaa tcatttttg aatgtcacag tgactatgca 47400

taaagactgt cattggagaa tcaaagtaac ttgtccaggc tatacatttc tttaagaata 47460

atacccaatt tttcatgcgt aatgaaatat aaaaatagat tactagctgg gcattggtgg 47520

cgcaggcctg taatcccagc acttgggagg cagaggcagg tgatcttagt ttgaggccag 47580

cctggtctac agtgtgagtt tgtttctgtt aaatagcccc tagttataac aaaagatatt 47640

gttctcttat tttgcacttg agatcttgtc aaggcctttt ttttttttt aattaaaaag 47700

gatatgtttt tattttgtgt gtgtgttttg gggctacagc agagggcttt ggatcctcta 47760

gagctgagct gcaagcagat tgagccacaa tgtgggtgct aggaattgaa cttaaactca 47820

ctaagtgatg actcttagcc attgagccat ctctatagcc tctgaagtca tgctttctat 47880

agagaagtcc tgtcgcaaac aatgttttaa atagaatata ttgtattttt atgaatttat 47940

tgctttttag aatttttaga atttattgcc ttctatgaac tttttcattt tacttatgtg 48000

cgtgcacaca cacccccac gctccccctc cccccatgcc ctgtgtaggt ctgtgcgtga 48060

gaggacagta tggtgcagtt tctccactct gagctggagg tccagctcag gttatcaagc 48120

ttggcagcag acgcctttgc ccgctgtgtt ggctggtgcc tggtcctcag agcacttcat 48180

ggttttgtgg tctcgtgaga agtgtagagg tcacaggtct agctagtaac cttgtgtcct 48240

gattctgcca cttactttgg gagactattt taaactttta tgtcttcttt ttctaggttc 48300

ctattattaa attaacagat tcttttactg aagtgaaagt tgatatcagc tttaatgtcc 48360

agaatggcgt gagagcagca gacctcatta aagattttac taaggtcaga tacagtctat 48420

attgtgaagc tattaagttt gtctcgagcg actgctgtgc tgtgctgtct tctgcccagc 48480

ttatgtatgc gtgcggctga cacatgactg catttcgtgt gcttcctgtg gacgggtttc 48540

tgaaaggttg tggacacttg tgaagaccac tctgttcctt aggctgagtg gcatgggagc 48600

tgagattgta caacaagctg actctggcca gtttttaatc tccaagttta gattagaatc 48660

tttcccaggg agccttttt tttaatccca aattctctgt caggagatac ttgctacttt 48720

atcttgaggt aatgttagtt tatttcaatt ggtttcaaaa taaagaagtt gccagcatta 48780

tatatactca gaacatttta cagccccaga cctgaaagca ttctgtccaa tgcagtcacc 48840

tttcttaagc agttctccag tttctagaca tttcagtttt tgtattttgg tgtttttagt 48900

ttttcaaaca ggatttctta tgtagccctg gctgtcctgg aactaactct gtagaccagg 48960

atggccttga actcacagag atcctcctgc ctctgcctcc cacatgctgg gattaaaggc 49020

atgctccacc actgccctgc tttttgcttg ttattttgag gcagagtctc actatgtggt 49080

tggcctcaag cttttaatct ttctagcaca gtatctggga ttgctgggat catagttgtg 49140

tcctactgcg gcttctgcct gctgtacctt gcttccttttt tcctatcagg catgaaagaa 49200

tatagaagat agaaagaaaa agaaaaatat ctcttttgca ggggctatgt atatgtgtat 49260

agcttttcat aaaaagaaac taaacgttcc aaattgtttg cttactaaca aacaatagaa 49320
gatgacatga aaagccatgg ccatcctctg tagcggacct tgtgttctgt gcctggagcg 49380
ttaacagttc tggagggtta tatctgtcag ctctaagagc cctgctcatc ttctgtaaag 49440
caggaagtga tctgggtggt gacctgtcca ctgggtgaca gcgggcaaga ctgtgtgtgc 49500
tcgggcagct gcagaatgga ataggggacc ttgctgtaca gcagaaggcc acacacaaat 49560
gatttcttga ctttcttact ggattagtgc cttaaatgtt gaggtgcttt ggcctttgtg 49620
ctatttctgt tgtctgtttt aagagacctt tctgtgatca taataatatg gttagatagt 49680

tagtatgtct gttcagacag catgtggccg ccattattta cgtcaccatg aggagaaagc 49740
cttttattac ttagaagggt gactttgaaa ttgaatatat tacatatatc taccaaattt 49800
tgtattataa ggaccaattt atgcccctgg tgatgctttg ggctattaaa atataggaat 49860
tcattgaaaa tgtaatttca tttctctttc agaaatatcc tgtattgcca tacttggttt 49920
tagtattgaa acagttctta ttacagaggg accttaatga agtatttaca ggtggaattg 49980
gttcttatag tctcttttta atggcagtca gtttccttca ggtaagttgt gtgggtgtgc 50040
tatatcagtg tgcactggaa aaaagataaa ctacttgcag agacatttgg ggagaaaatt 50100

taaatcagga atttttacag tacttctcct ttaaactggg taccttttat atagtttagc 50160
aaattagtat ttaaacattc ctaggagaga gattgagact ttactaggta tgttaacatg 50220
taatgtttgg cctggtttct gtaaatgtga atgcaataac agccaaaaca cagggctgtc 50280
tggagctcac tggtcagtca tcaagctctg ggttcagtaa aagaccttat ttcagatgga 50340
aagtgattat ggaagacagc tgatgtcagc agcagacctt tggctcctgc atgcctctct 50400
acttacactt agacattcat ttgtacatac aagtacacat accacttgaa catacacaca 50460
cacacagcag cagtgcgcgc gcacacacac acacacacac acacagcagc agcatttgta 50520

catacaagta cacataccac ttgaacatac acacacacac acacagcagc agcagcagca 50580
gcacacagag ggactgggaa atggctcagt cagtaaagta cttgccattg caagcatgag 50640
aatctgagtg tagatcgcta aagcccacta acaagctgga cacagcagca ggtgcttata 50700
gtcccagcac tggagaggga gagacaagag gatccctggg gctagctggc ccaccagtct 50760
agcccactgg gttcagtact tcagtgacag acactctttc acttgcctat catgcataaa 50820
gtctaggttc cattccttag caccgttatc tgaaaaacaa caagtatggt ggccagatgt 50880
ggcaggtaga tctccatgag ttcaaggcca gcctggtcta cacagtgaat gccaggacag 50940

ccagaactac atagtgagac cctgtgttga taaacctaaa tatatatatt ataatatatt 51000

gtgggcagtg acttaggaag acacctctca tcaactgctg tctttgatat acatgtacac 51060

acacacacac cagaaataag agtacattta aagcagttac ccatggaagc tcagctataa 51120

ctgacacatg ttctttggat aagagcttta gttttgcctg tttggcagtg gttgccagta 51180

accagactgc taagtgagat gaattccctg atgtggctca cactcagcct tacctacctg 51240

gtctataccc atggtgcatt gcatgagctt tgtagcatag ctgtcaactg gtccaagatg 51300

atgatgatga tgatgatgat gatgatagcg agtgctcgta gaagttggga tctcacttat 51360

acccccctcct tcataacaga gaaaatccaa aataatttct tccttttttt ttttttttct 51420

gttttagtta catcccaggg aagatgcttg catccccaat acaaactatg gtgttctctt 51480

aatagagttt tttgaattat atggacggca cttcaattac ttaaagactg gcatccggat 51540

aaaggatggt ggttcctatg tggccaaaga tgaagtacag aaaaatatgc ttgatggcta 51600

ccggccgtca atgctttata tcgaagatcc tttacaacca ggtactgcga ttcggtgtct 51660

gtaggcttca gaggggcgtc acagtccacc catgctttac tctgttcaga tgaaaatgct 51720

tatttctaag tagcacttgt tcagaatatt cttatcatac taaaagagac acatactcca 51780

gaaaaaccac ctgctagact tgcacataag ttgaggtagt gtccatttga ctttcaaagc 51840

caagcagaga ggaattcact gtggggtggg tttgcagcca tctctcctcc tgtgggctgc 51900

catttccagc tagttgtcag cagggcttta gtgaggtaag atgggggctg gagagatggc 51960

tcagccgtta agagcactga atgctcttcc aggggtcctg agttcaatac ccagcaacca 52020

cgtggtggct cacaaccatc tgtaatggga tctgatgccc tcttctggtg tgtctgaaga 52080

cagtggcagt gggcagtgta ctcacataca taaaataagt aaatctttaa aaaaaaagaa 52140

agaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaag aaagaaaaga 52200

aaagaaaaga aaagaaagaa aggaggaaag gtggaagtcc tcagacagca gggagcatgg 52260

gcagaaaagc tccaggagac cgctcttact catgttctga ctgctgcttt ctttttgtgt 52320

gccctctctg tatggctcta gctttgggag tggcttgaga gtgaacggag tgcaagtttc 52380

tgcctcactt tcacaacgtt aaatgtattt gcttatgatg tgcagatgta tgttcatagc 52440

taattcagac aaagaccagg cagcaccctt ccttccttac tgttttcaat gtagcttggc 52500

tttattccga ggagaaaata gccagctgtt tgtttgtatg tgataggaga atccttgctg 52560

ggctaaagtt gtatgcaggc agtgggtggg tgtaccatag caaagcactg tgcaggtctt 52620

ccaaggctga cagcccactc atgagcagct gtcacccttg ttcctgggca agggctcatc 52680

agcctttatt cataataacc agcagccagg tttacttgtc ttcgtatcca tttcttttaa 52740

aggtaatgat gttggaagga gttcctatgg ggccatgcag gtgaaacagg cctttgatta 52800

tgcctatgtg gtattgagtc atgcagtgtc accgattgca aagtactatc ccaacaatga 52860

aacagagagg taaaagtcta gcccaggcca gcctgtgtgt tgagagtggt tggtacttct 52920

tatcttcaac ttaatgtaca cctcttttgt ttttttttaa cctgtgcagc atattaggta 52980

gaataattag agtgacggat gaagttgcca cgtatagaga ttggatatca aaacagtggg 53040

gcttgcagaa taggcccgag ccatcatgca acggtaagac ctccttgatg gtggactggg 53100

tcttagaggc tttttctatg ttttgtgtat ttaatgggaa gaaacgtttt ccaatctttt 53160

gccacttttt caggaaatgg tgttaccttg atagtagata ctcagcagtt agataagtgt 53220

aataataatc tgtctgaaga aaaggaagcc cttggaaaat gtagaagtaa cgcctcggaa 53280

cctcttagta aacactcttc aaactcttca tcaggtccag tgtcctcctc ctctgccacg 53340

cagtccagct ctagtgacgt cgtaagtatg acacatgctg ccccagcctg ctctttggag 53400

ggccctcaca ggcaccaggg atatttccaa tacctttcat tcttgtactt tttccctaac 53460

attttttttt aaagaaattt gaaaatctag tgaaggtaga acccgtcagt ggctgtagca 53520

ttccatactc cattagcatt gacctgctta ttatattcct gacactctgt cccgtaggca 53580

gctcctcttc ctctttgatc tgcttcaaag atggcagatg tcacacttca ccccagcctc 53640

catagcatgc atcctggatt tagatggctt gcttattctt tattcctcac taagttttat 53700

gaccatgctc aggtcactca gagctctagt aagagaatgt cctctcacta acccacagtc 53760

cccagtctcg cctccagagg gcatccttgt ccttgtaaag gattttctac atcacatatt 53820

ggttttccat gtcggggttc ctagagcttt gatctcatgc tatagaatat tatttgtaaa 53880

gcagctttca ctttcttttt ttttttctt tttttctttt ttgtttgttt gttttttgt 53940

tgttgttatt gttgttgttt tcgagacagg gtttctcttt ataaccctgg ctgtcctgga 54000

actcactttg tagaccaggc tggcctcgaa ctcagaaatc cgcctgcccc tgcctcccaa 54060

gtgctgggat taaaggcgtg caccaccacc gcctggctgc ttttactttc ttaagctttt 54120

ttttttcttt acttgttttt gagatcccta attgaaattg ttaattgata aaacttgcat 54180

ttaataaaag tataattcag ggttcccagc aatgatatca ggcagctctc aactgcctgt 54240

atgtaactct aggagtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtttgt 54300

gtttgtgttt tctggaactc actatgtaga ctaagctggc ctcaaactca gattcaactg 54360

cttctgtctc ccaagttcta ggattaaagg ctcagttttg agtttctaat gtattcagta 54420

ttacacagct actttcactc ttaatttaag gatgtttcca gctaggcatg gtggcacatg 54480

ccttcagtcc tggcactcgg gaggcagagg gagacagtcc tccaccaggg ccatatagag 54540

agatggtgtc tcaatccccc tgccttcccc ccaatatcca tgttatttag taacctctcc 54600

cagctcccct ttcccataac ctttggtcta cttcctgtct ctatcatgat gaataacatc 54660

tcacattaaa ttttcgttgt aaaaaatttg agtctactta attaaagttt aaggtagatt 54720

tgtctttcct ttgaattttg actttaatat gtgattgcaa aatgtcctat tagggtcatg 54780
gaggtactag catgtgccct gggtttagtc ctctgcactg cataaatcag gcttggtagt 54840
acatatctat aatcccaata atagggaggg tggaagcagg agactcagga gcaggagtta 54900
aagacatgct ctgttgcaga gtgagttgga gcccagcctg cattaaatga gactgtgtct 54960
caaagaaaaa ggaagaaaga aagaaccaat tttccacata gcaatatgat ggcatattgt 55020
tatggagtca taaatactga tatactggat ccttgtgtct gggttctgga gtggtgcttt 55080
ggaaggtgga atgaatgcta agctagatgt ccctgtagag actgccttga aaagaagaat 55140

ttagctatgc cgctgacgtg tcaggcagtg taccaacata aagcagccaa gagagcagat 55200
ggagcttaga acaagcatcc ctgtcctaga cactcagttg tgccacttga acctgccatc 55260
ttgcaataag gtccctccct ctttatggtg atcttccatt gtttatatga cttgctattt 55320
taaaaagttc acatcaactg gaactcacaa tgattgacat tcacaactga tttaaaaatc 55380
agctagatgt ggtcagtgac ttggcaataa ctagaagcat acagtagaat agatcacctc 55440
acatgtctgc agaaggggct gggaaatgac tcaatggggt agaggtgcaa gctgtgcaag 55500
caaaaggacc tgagtgtgaa caccccatgt cctctgactt gagtgtgaat accctgtgtc 55560

ccctgacctg agtgtgaccc gaatcccttt gaaacagtca tgactgtgtt tgcctgcagc 55620
tgtactgttg ggagcagaag ctctcattca gtgagggacc ctgtctcaga aaataaagtg 55680
gaggggtaga ggaagacaga agctgttgtc tggtctctga ctgcatgctt tggatgcgca 55740
cacacacctt ccttcacaca gcatttgaag taaagcctcc tcaggtccca gatgtgtctg 55800
tttagactag aaagtactta gccgaaattg ttgcccctct gagttctgaa tatgaaaatt 55860
actaatatat tgctttaccc atgtgacttg tgttaggatt ctgatgcaac gccatgcaaa 55920
acccccaaac agctgctctg ccgtccaccc actgtcaccc gggtaggctc acaggatgtc 55980

tccttggagg tctctcaggc agttgggaaa atgcagagca ctcaaaccac taacacaccc 56040
aacaacgcca acaaatcaca ggtgggtaga atctgtgctt gttactctta gcgttcagtt 56100
ttagatagtt agaagttctt ttttcgcttc taattttaaa atgtgtattt attaaagcat 56160
ttataacaag tatgaatagc ctatccttat ttactagagt tgataaaaat gtccacggca 56220
tttgttgctt ctttccatgt ttataagctc catcaaaccc acacattctc acgcctctac 56280
taaacactaa tatttcacag gggtaaattt tttcagtact ttctaaagta ttgagaaaat 56340
acattatttt gttgtactta ctgttgttgg acagatcaga taacagttgt gtttttatag 56400

attgaaaatc acataaaatt atccaattag aattaaattt caattcttgt ctcatactat 56460

tattggaaga ataaataatg aaacacagcc tgagaaagca gaagtcataa agtggcagca 56520

tggatagtgt cccgttgact agcacgggct caggtgtgtt ccttcctgtt ctcagcagtg 56580

ggaagtgtgg ccttgaaaag cccatctggc ccctctgttt ttctcatctg ctagacagac 56640

ttaattatgt acctcccttt tctataaaat gatgacaaga atagtctacc ttcaaattta 56700

tagtgaatac tatgttaata attatagaaa tgcttagaac aattagaaaa tgttgagcat 56760

atattaagca tcatatagtt agaatttctt acatgtgcac agttgctaca cataaagaac 56820

tctcttagtt aaagaatgaa ctgttttgtc aaaccagatg tcctgaagct ccttttaaga 56880

tagggttgta acatagtaac atagatctta gtgctagcca agcccattga gcattggggc 56940

tgaggatgta gctgagtgta gagcaggctg atgagtggtc tccgtggctg tgcttgaggt 57000

gcactggcat ggaatgtctg cagcatccct agaaacagct agttctttgt tcttatttga 57060

tacttgttgc tgaggacaat taccaggtac ctgggagaca ggttcagttg attaacatca 57120

gctttgactt acttaagtat ttttagttgc caaatagtat tactaatttg ccatgaataa 57180

ctaatcaggc aagagaagaa gcttttgata ctgatctgtg gtaaaaattt tctttcccat 57240

cctcagatgt agcaggttcc ataggaaaag gtctgtcttc ttggaagttg tgatttgatt 57300

ctcccggttc actgtacctc cacagtctta gcatgggcac caaatgcagg tgcagggagg 57360

ggcaggacta accagagact ggtgccagta ggcaccacaa gagctgtcac tgggaacagg 57420

aaagaaacac ctaaactgtt taggtctctt gacctcctcc ggtagtgcac acaacatgat 57480

aaggaggagg taaggtagac ctcctcctta tcatgttgtg tgagcagtag gatccttgag 57540

gaagctttca tgttgtacac atgctgtcag gaaggggagc tatagagttc acccctgtta 57600

gtcctcgttt tctagcctct agaacagtgt gtgatagctg ggtgtgatgg cacacccctt 57660

taatcccagc acttgggagg ggaggtaggc ggatctctga gtgtttgagg ccagcttgaa 57720

ctgcatagga aggaagggcc agactggcca gagtgacagt gtgggagttg tcagtggggg 57780

accatgttaa gtgcgcgcct gccccctttct agtctgggag cggccctgca tgcggtttgc 57840

caggggggcag ctctgctccg attctcactg ctttcttctt ctgcagcatg gatcagcaag 57900

gctcttccgt tcttccagca aaggcttcca aggtacagct caaaccagcc atggggcctt 57960

gatgacaagc aaacagcatc aaggcaaatc caatactcag tattaccatg gcaaaaagag 58020

gagacacaag agggacgcgc ccctctcaga gctttgtaga tagtcggcgc tctgcgacag 58080

actgtcttct gtgtgcaatg atctcgtgct caggacagtt gcacagggac tcctgggacg 58140

gcaggagcct cacactgttc agacgttgat ttagcaactg cgtttttttcc cagctcgcca 58200

cggaatggat catgaagact gacaactgca aaaacaaaaa gcaagcaaaa aaaaggggga 58260

aaggctgctt atgtgataag tcatgtgcta caacagggtc attttaagat ttaaagcttg 58320

aatgtaaaat aaatatattt ctcattggct ttatgcagag ttataggggc tagtgctcag 58380

tgtgggtagc tgacaggaag agagcagtgt caaggagatg ggtgggcagg tcagcaggag 58440

catctcatgg gaagtcagac tccgagggaa aggagtttgt gcatggtttt ttttaaaaaa 58500

taattttgca tatatttgcc attttattgt gtgtatatat agaagaccat ataggaaatt 58560

gatatttgta atagtggatt tgttaatact ttttacataa cattactatt tgaattgtaa 58620

acagattttt ttctcaggat tagtttgaag aataattgag ttgtcactct taacacatgc 58680

agggaagtga ttagctctgg tcctgtctgt tttcttcagc attgaaatga cttcatagaa 58740

cccttgtgac ctgcttcaaa attctttcct ctctaagcaa aaggtttatg gtggcaaatg 58800

atgtttattt tattttgtaa aaaagagaaa aatgtactgt gtacttgtgt atacactgaa 58860

caacctctag ctgtctctcc gaatgaacac acctgctctg gatccagtgc tgttgtcttc 58920

ctgggcactg ggccgtagca ggccttgtgt gtgtttccta gcagtctttt cttcccctcc 58980

ctcctcttct tcctcaaagg aaacgaaagg cctccctggg cctgggctgt tcctgtcaca 59040

gtgtggctga cctctagctc cacagccctt gttagctcgc atgctggttc ctctgaccct 59100

gcgttccatg tgcttgtggc gtcctctcat tctttctagg ttcctgctta ctgctgtggg 59160

agagagtaac tgtaaacagc tttaatgaaa tcatacttat aaaaactatt ttcttatact 59220

ccactttatg cttttggtat tgtcgatctt taaaaattaa atggtctttg ataatggatc 59280

gatttttgta ttgccttatt aagaccaaat acttcttgtc atcccattct ttatcctctc 59340

ctttaatgga attgctgtct ttaattaaaa ctttgtaaac actggcttgt tttaatcatc 59400

ctgtaactta ggctgtggtc agctacaagc gcagatgtgt aatcctgtta ctcattgcca 59460

gctgagtctt gagactcggg tggggtactt aacacaatgc atcgtacacg ctctgctcgc 59520

tcgctcgtca gcagagtggt cttggaggtg aaagccctcg tgtctagcat cagtgtgtgt 59580

gtgtgactct gttcagtacg gccgtttccg agatgggatt cttttatatg tgtatgtgtg 59640

aagtactgtt ggcatttagg catttctttt ctatacactt aggaaatact gaagaccaat 59700

cagaccatta atggacactt agtgcaactt tttataatga gaataatgct ataaagtaag 59760

accaaaaccg gtgtcatcac tgaaattaac aattttcaat atgttcatat tttaatttac 59820

aatgggaaaa aatgtgttcc acaactggaa actcacagta ctgtgtaaac tgtgtaagat 59880

tttaaatgtg atgttatttt gactgttctc aattttagag tcacatttta ttctgatcag 59940

aatttttatc aagatgttga agttttgttg ttttgaaact agtttgtcat aacatattgt 60000

gcataatcac agtatttatt ttgtagggct tgtggatgtg tagacttatg tttactgcta 60060

agggaacaat tatttataaa aaaaatatta aatccagtat tagctgccta tttcagacac 60120

ttaacacctg cagagatctg tgttacattt accacactga agtttttta aagaatcacc 60180

ctcattgttg aaagtaaatg tactcttagg tgggttatta gtgtccaata agcatgtgat 60240

tatattaagg tggtggtagc gggaagataa tcttgattcc attgggaatc ttaggttttc 60300

gtaaatttat tgggaaaata gtttttcctg tactgctgat gtttcttttt ggtaaacagt 60360

atctttctaa aagaaaaagc atgaaggaga attgaggtgt gtatacattt ccccagatga 60420

ccagcattgt attcgtgaat actgtgtatc tggaatgagc agtgtgcaag ctgttcattt 60480

ttcaatctga agtaaaatac tttcaagaac 60510

<210> 6

<211> 36659

<212> DNA

<213> mus musculus

<400> 6

ccgccgcccc cgcgccgcct ccccgcccct cattggagct gaggcggcgg cccccatccc 60

tctccgttcc cggccgccgc cgagggcgtc tttccgccgc cgcgccgcag gagcgccgtg 120

actgactgac ggcccgacgc tctgggcccg ccccctcggc cggtcaccgc cccttcgatg 180

gcctctccct gccgcccgca cgctacgccg ccgccgccgc ggcccccctcg ccctccccgc 240

gccgcctgag ccaccgggac cgcagctgcg ccgcgcgccc caccgagcgc cgcccgcgcc 300

catccgcgcg caccggagcg cggcccaggc ccgtccgtcc gtccgtccgc gcggccggcc 360

cggggcgcgg cggggcgggg cgcggcgggg gcggggcgcg gcgggcgacg cgggccccgc 420

gggggcggcg cgtggatgga tccgcgcgtg gcctggatcc agccggagca gaaggggccg 480

gccaatgccc tgtggatgca gatctgggag acctcgcagg gcgtgggccg tggcggctcc 540

ggcttcgcgt cctacttctg cctcaactcg ccggcgctgg acacggcggc cgcgcccggg 600

gcggcggggc gcgcagcacc agcagcagga ggcccggggc cggcgcccgc cgcctcgtcc 660

ccgccgccgg cgcccggccc cgccgcgctg cccccggcgc tgcttaccgc gctagggccc 720

gcggcggaca gcgcaagacg cttgcacaag tccccgtcgc tgtcgtcgtc gtcgtcctcg 780

tcgtcgtcca acgccgagtc gggcaccgag agtcccggct gctcgtcgtc gtcctccagc 840

agcacctcgc tcggccgcgc cggcagcggc cgcaccttct tcagcttcgc cgacggtgct 900

gcccacgcac acccgggccc acgcggctcc acgcccgccg gctcgccgcc gcagcaccag 960

ttccacccgg gtcggcggaa acgcgagaac aaggccagca cgtatggcct caactacctg 1020

ctgtcgggca gccgcgcggc cacgctgagc ggaggggggcg gccccggggc ccaggcggcg 1080

cggcccggca cgccgtggaa gagccgcgcg tacagcccgg gcatccaggg gtgagtgcgc 1140

ccgagccgcg gggctgccag cggcgcgggc actttaaaaa ctccgttgga tcgagatcca 1200

ccaggcaggg gggattgaca gttcgggatg gaggcctagg gctagactag aaagtggttc 1260

ctttctttcc tctgctccag ggcagggaag caagggctgg ctgtcagagt gggaagcgtt 1320

tacgcgtgtt ctttcctgta ggctaaatcc tgtatcttag tgtagtgagg ttgaatgtaa 1380

aaaatttttg ttccctttt ttgagacagt aggtttttgg tattggtgca gtttagccat 1440

caagtgaggt ttagaagtgg agtcttgtgt gtgttgaggt tacctcgtac gttttaattt 1500

tgggcagacg ttcacagaaa gaccgtcacc tggggtttct gaaaaccacc taatagtact 1560

caggtttttt tcctgtgaac tcacaggaag gtgttttcat ttaaaaattt ttccataagg 1620

ctcagaggac cttagcggtt taatgtcccc aatgacagca aggtgggggt gttggtctgg 1680

aattgcccca ggtgagactt ttctagtatg aagctcttca ttcaacctat tggttgaatt 1740

tctgaacatc tagaaacaaa atagtggttg tgtagtctca agactggtga gcttgatttg 1800

cctcagttcc tgccgctctt aaagggcgtc taacctcccc ccctcccct cactccaggg 1860

agcgacatcc ccagttcaag tccacccggg tggttgctag gccctgggac tcctttgagg 1920

taacttctta gggggctgtt tgcggtttga ggtctgtggg gaacacggat actctttaag 1980

gggttggggg tgttacatag aaacagttgt cccctctgca acttgtttca cctgccttgg 2040

atctttgggt cgggattctc cagcatgcac tacaaatcca ggaggagcct ggtttcttct 2100

gccagttccc ccgcagtgct tgcttgtaga actttgtgag acaggtgtgg ccgtggacct 2160

acgggaggtt tctggattgt tacataactg taatggacat ggtgtctgcc gggagacgga 2220

tcctagcctc tgacagagtt ccacttgggt acttaggcat cagcagcatg atctgcccct 2280

cggtgagagt tgtgtccctt gatgtggtct ctctggtggt ctgtaaagct ggtcagcctc 2340

tgtgtgttct tctgtggcgt tttgttagta tgtgtgcctc tgtgggctag gtgtgctttt 2400

agagtctagc atgggtgcag ttggcatggg tggcatgtat ttctattgat cccacaagca 2460

tggtcccttc tttaaatacc ctcccttcct ggtacagatg aacattgcca cctgggtatt 2520

catacttggc tcctgtcacc ctactcccaa gtctgtagtt cttgattagc cgctgtcccc 2580

caagtctggg tctctcttcc tatgtcaagc acattgtaac cactctctgg aggaggatgc 2640

tcaggcagtc caagactggg gtcttctgtg cactgtggcc tagcctgtgt ccttggtcag 2700

cagggtcagt gggatgaggt tctaccagcc cccaactttc acgagagcct ccattacttc 2760

ccccacccac ccaagagaga tgaaggcctg actcggtggt gcttgggctc tgccactctt 2820

cttgcctgag ccctgcctca gagccccact tgctcacttt agggttcaaa acccagctag 2880

agtttagcgt tggatgctgc ctggtgactc ttccttttct gtctaggtgg catgtgttga 2940

atggtgactc ctggaggagg agcttgctaa ctggcttggc atgtgtgcgt gagagagtgc 3000
ctcctgagag ggtaccttgt ctgtttccta ctgtgactga cctctcgagg gggtgggaag 3060
gaattagtga acgggcacca gtagagctga gccctatatg ttaacagtaa aggtggctcc 3120
aactattgct ggttgctctc acgtgagctg atcttggatg gcaaaaaaag gacctgtctg 3180
aagctagtct tgtgctgtgt ggggccagca ccaagcctgg cttagcaaga gacacaagta 3240
aggttaagtg ttggcttgag cgtggcccag ttaacagtga gggggcctgt tatgttagtg 3300
agaggctgct gagcttgctt tctgctgctg gggacgtgcc tttgggggac tccgcagacc 3360

tccagaaagg gtgagtggtt ttctggtggg gtgagagtct gggtctctgc ccaggtggac 3420
acggggcact tgcacctttc agctctctgg gtggagtttg cccttggaaa ctgctagact 3480
gctttcgatc ccgggtagga tgaagaaagc ggacagggct tagtgtaatg agcttgggga 3540
ggagagaagg tgagccctgc tatgggagct cccctgagcc cagctctgaa accttccttg 3600
ggacatggca ggcataatgt cagatgtgcc tctgcatgag tttcttgctt aggatggagg 3660
caggcatggg caggctctct gggtcctccc tccccccttt aactaactca ctgtgccttc 3720
tgagtcctta actctgaccc acagtgtgat tccttagtcc tgggcagtct cagtggcttt 3780

agaagctgct ttgggttaaa agtaaagagc attcccctgg aagtgaggat tggagtgtgg 3840
tcctgacctc cctggtgtct tgcaggagtg cagatggaca ggggaggccc cagcccttgc 3900
atacacctgc agccccatga cttgagttga ctctgaaggt tgtgtcctcc caggtgtgcc 3960
tacagtgggc agcttctctg caactctctt caccatagtt agtctttgaa tgtgtcctgt 4020
gcccttggcg acaggagtcc cgttgtccgt ctgaagccgg agaagcctcc agtgtcagca 4080
gttacagctt ggctgtgact gatggtgctc tcagggctgt ggggtgattc cctcccagct 4140
ccatgactgc tctttttgct gttctcctgt gagggagtca gagctcggtg gagcagccag 4200

gttccctctc ctgcagcaca gctcctggct gttctgacag aagcagatgg cctttcctca 4260
gaaggctcca ttgggaaggc acaggtgagg gcccagtggg ttgtgctgtg gaacacaagt 4320
gtagtcactg ctatctccct ccctgtcttc cagtgagcat caggggatgc acgggaggga 4380
agagggaatc agggaagctg taaaccccgc ctgtgcaggt gacagtggca taagaggttt 4440
ctttcacaga gatgctcaag gttgaagagg gagatgagaa cagtatacta cacagagctt 4500
gttgtcatat ggacagtgtt acctcctgtg caaccttctc caactaaaca gcaccactct 4560
cttgtcatgg ccagtctcca tacagaactg gaaaggctag tgagatgctg tcccgggcag 4620

ctgaggggag tcccggagaa ctgctgcacc acggcttgct caggatggag agctgatgct 4680

ggggaaggct gcccaggagg acaaggccag tcttctctta gactagaata ttaagcaggc 4740

tggcgcagtc ctttggaaaa gaggccctag ggttggggag gccttgggtt tggttcctaa 4800

caccaaggag aaaagcaata gaaacaaaga aacaaacaac cataaaaata aaaatggagt 4860

ccctgagtaa ttttgaagaa aaaccatcta atgctcatgc tgtgtaagtt aaggagggcg 4920

ggcatccggg tgtcctggcg tctgggtgtc ctggcgtcct gtggctggga tatttggatg 4980

aagaagcagg gctgcttccc ccttagaagc aacacacctg tggcttaaaa gtaattttta 5040

agtaaaaaaa ttttttaga ttttttttca tactgttatt tacatatttg attcttgtgt 5100

atgtgcttat gtgagtttat gtgcatcaca tttacaaatg tctgcggtcg ccagaagagg 5160

gcattggatt cctctggacg tgtaatgaca ggcagctgtg ggcagccaga tgtgggtgct 5220

gggaacaatc tggattctct gcacgtgctc ccaactgctg gacagcccat ctagctcttt 5280

aagtagacat ttaaaaggaa aaaaagaaaa tatgacttta agacttgtgc ttcaaagtct 5340

tggttatttt tgatgacaga tgtgagcttt tgggcatcac cttgaaagat ttcataccaa 5400

gtatcctttg ggagcaggga taccagtcag tgcaccatgg acagaaagga tgctgtgcct 5460

tggtaaggtg gtatacctaa gaaagtaaac ccggatgctc acattcagag acatggtttt 5520

gatgatgcag acagaactca agctgcaggg gtgcccgccc tttccaggaa ccatctctag 5580

tgcttgctat ggctggtatt gctgtgatga ggctaggcca gaggctctgc ccagcctgtc 5640

agggttgctt taaccttaaa taaagttgga tggtatgcta accccataag gctgcccagg 5700

agagtgtggc ttacagcaaa gtgaagttgg tgatgccctc tgcatgcctc tgagtggggc 5760

agccatgtcg tcttcccatt tggcatgtgc acggactcag acagcattga actcttgata 5820

cgtctccatt gttcactgtt tctgtggtca ggtagcaaag tccagtgcac taggcttgga 5880

ccggttatct catcagtcac atccttccgg tcacttgagg atggcttggg tgagttctct 5940

attcagcagg gcagagggct gagtgtcagc tgcttgttgt cacatctgtc tccagagccg 6000

gctcataagc acattcctgt agtttcagca cttggggaga ctcctcagag ggctcacatg 6060

attgcatagg ccaattcgga tggtctgtct tcaggccatg caatgcagtg tggtctatag 6120

actattccat cagaaccaca agtttgggca tgggttgctg tctgccacac actggcattg 6180

tttagtagga agacagcatt gatgtgggaa gaggaggcca tggttgtctt gtccaacact 6240

cttgtcctct gcttggacat cagcttatca caagtgactc ttttatattg ccagtcccgt 6300

cttctggctt gattgtcacc cctgaagctg ggctaattga tgacaagaac agtgtgcact 6360

tttctctgcc tctcacagat gaaccattct ttagtgtgcc atttaacaaa gtctatacaa 6420

gagccacgtg attgcacaaa aactgtttca gccatgaggg cacctgcatt catcagattg 6480

tcaccgtggc ccatttaagt tgccacttga taatgacaaa acagcccatg gttgctctgt 6540

gtaagatgtg gcccacaccg gatctgcatg ctccgttgat ggggatggtg gtttgcccat 6600

ggcctcagct gcagaacatg tgcctctccc tggaggagca aaaagacccc ccacaattct 6660

tgccttgtct cttcctgagc tcccatctga atctttagtt tctacggagt tagcttttac 6720

tgtcccctgc ctacctacac tcccagaacc aaagacgtgc atactaagaa agatgcaaaa 6780

gacaaatagg ttttgtatgc aaaagtaaac tttagttttt tgtcttaggc attttaacat 6840

agattgtgag ctttgcagtg atttttttgtt gttgttgttg ttgttgtttt gtacatgcaa 6900

aacagtatgt tagtttctct ctgagtgtag ctaagacccc tagtgcagga tgaaaacatt 6960

aacatacaca caggatgaaa aacatgtaga gaagtctcat gccacatctg aaaggtattc 7020

ctatttgctg gcatcctttt ctttttaaat actggataac aaccaaaaag tcagagaacc 7080

tctgattgga ccacctgccg agagtctctg tcatctgtgt tgcctgttgg cctcccgcat 7140

gagctggctg ggctgtggca agacttctgc acaggcttat cttttcccag atgacaggcc 7200

caactagatg ggatgtcccg gacatccttg agtcagtggc ttgtgacact catttgcctt 7260

ttagaaaatt ttttatttta tttatttaca ttccaaatgt tatccccttc ctgttagctc 7320

cagatttctt tgccccatcc cctcttccct ttgcctctga gcaggtgctc tcccccaaac 7380

ctcacctctt acccccccccc cccagcatcc cccttccctg aggcatcaag tctttacaga 7440

atttaggcac atcctctccc actgaggcca gacagggcag tcctctgcta catatgtgct 7500

gggggccaca gagaagccca tgtttgctct ttggttggta gcttagtctc tgggagctat 7560

gtggagtctg ggttagttga tactgttggt cttcctatgg ggttgctgct ttgcacaact 7620

ctagcttttc ctggtgtttg ttttctgaga tacagcagtg ggcatgattg ggacacagag 7680

tcaaattagt ccctttttttt ctttttttttt aaacctcatt ttttttctca tattgggaag 7740

catgcacttg gtttggagtt gactttgtgc aactttatgt tttacttgaa atagtttaac 7800

ttggtaagtt actgaaataa attgaaactc aacttcatta gcccagccac atacttgggg 7860

gtctggttct ggctggtttt acctgtgctc taactcccac acctcagttt ccccacctga 7920

gaagtagggc ctgtgacata actcagtcag tttctgagct ggtcagcatg tgtgagaaag 7980

gctactcctt ctccctttcc tcctctcagg aaatggaaac caaaaatgag cttcttgttg 8040

ccaacaggaa agccttcctc ttcttccttt tcttaaatga cgaagctaca gactcaaagc 8100

tccacatctt agagagggga gagggactca gactcagctg ggagttctgg aatccccctg 8160

ccccctagtc cttgtatttt aaatgcagac gacactttag cccattgtca cagcgtgtgt 8220

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtac accgtgtgcc tgctgtgctg 8280

cagctggagt taggttgggt tcagttctta gcctctgctc cgaggggagg tttgagtggc 8340

cgtggatgac gatgaccctt actctgagtt ctttgccact tcctacacag agttagtggg 8400

tttagaggga agagagcagt gtgctgggga gccacgacag tgcagggtgg cacagtcctg 8460

tgcagaggag gagatgcagt gtctgtcctg agtagtggcc acacttcatg tgtcctagct 8520

agcacttgga gggtggccag tgcaggtgaa aagctaagtt gaactttaat gtgttgactt 8580

gttttgtggc attgggaatc aagctgagct ctttgagcat gccaggcgga ccgtctacca 8640

gtgaggaccc tcccgagctc ttacttaatt ttagttaaaa tttaaatggc cctgtgtttg 8700

aacagtgctg actttgtgca actttatgtt ttacttgaaa tagtttaact tggtaagtta 8760

ctgaaataaa ttgaaactca actgcagtaa aaagagtgtt gcttagtaag ttgctatgga 8820

gaaagctcta gagttcatgt ttctgagttt ccaatgcaag tcctttatga aaggctgata 8880

tctttgtgcc ggaggcagca gggaacgggg cagtgcagcc cagagcattc tgaggagggg 8940

agcatttctg gtcagcatgc aggagcgagc gagtaggcag gcaggctgct ggtggtgtgg 9000

cgaatgggtt gccttcaggt ctctgcaggt gtcacagctt cccgccacat ctcctagcag 9060

ctctgtgctc aggattcctg gaggctagtg agccctgctc cactgtactc tttgacgtcc 9120

tggttcaaag ccacacagag gcaatatttc ttgtgtttta caggcacaaa cccagtctag 9180

attagctaaa atagtctgac caagaggtct gcacttgtgc atattgctgt tgctgaggga 9240

aatagctacc acagactgag gatttagcac agcactaggc agagccaaag gtaagttcat 9300

gcggagcctt tcctaatgag aacaggcaaa tacagagcct gcctgtgctg tgcttcctct 9360

gtgcagccgc gtcctgcaga ggggcgcagg gagccctttg gggtggatct ggcttcctgg 9420

gctgtttaga ggttgaattt tgggagaggt gaagaagctg tgagttctga catgtcctgg 9480

aagggccagg cttccctgca gtcccaaaac agctcgtttg aacgagatga gagcaatttt 9540

caggagatgt tctgattttg tccaagagtc acctaggaag tgatagaact aggctcagat 9600

gcaggcttct tgcctggcaa gtccatgcac ttgaccagtg ctttccagag agtgagaggg 9660

aacacgagtt gagagtcaga agcatgactt ggtgaaatgg cagagacaag ttgaagcata 9720

agaaagagta ctttggtcac aggcatcttc tctcaattga agtaacattt tagaaagtga 9780

agagcagcta tgatatggta tccaaaagta aagagagcac ttggcatgat aaagaaacaa 9840

aggaattcgg aatataacta ctagttatct tgtgaatgag tcatgagaca ctagtgtggg 9900

catggaagga aggtcactgt gttggcatga cactctgaac tacagggtgg gctactgaac 9960

agtttgaagc ttgtgggggg ctgcttgggg ctggaagaaa gctcactgtg catgagactt 10020

tccttagcag tgagctctgc ctctttcccc tttttcccac ctggctgtag ccggctgtac 10080

tagctagcta gagccttact ggctccactg acccacacct gggccaggcc tctcttttt 10140

atcccttat acagtgtttc cggctgccct ccaggatgct ccaggaggta tggcactgag 10200

agaaacagtc cacccacaca ccacaacaca gcacagggct gtcagtggag ctcaggcctc 10260

gtgattccct agctcactca ttacctagga actaggtaga gggacttgcc aaagaggtga 10320

ggttggtagg agcaatgctt gtgaattcca ggctctgact cctctggaga gaggccagat 10380

gctgccagaa ttctttgctt ctgaggacag gtctttgaac atcccagagg aatgtgagtg 10440

acacttctca ctaatctagc agcagcagga cagggagctc tgtcctactt gagaggggct 10500

cttctccttt ctgtaagaca gtttataggt gactcttcag agcattgatg cctatcgttt 10560

attcactgtt tcttacataa gggtaccccc tgctgatgta aacttaaggc tgttctgtct 10620

cagcctccca gcttccaaga ttacaaacgt gagccatcat ttctggcacc aattctaaaa 10680

tactgatgaa tcggtaaaac tggctcatat ttttaaaagt ggaagcttta aagtatctca 10740

gtcctatcac ccagaaatcg ccaggataat tagatgacca cagctgcaga tggtattctc 10800

caagatcctg gagatagtac ttggagccac caacagaaaa actcactaga atcatcttca 10860

tgaaaactct agtaaattat ttattttgct tcagtaagaa acgtgcagtt tcaaatagaa 10920

acccgggctc ctgagagcga gtgctgtggc tgagaatgta aactgacaaa gcccgagtgc 10980

agaaggtcgt gctaacaagg caccaaccgg tttgctctca gtttatgggc tgagaagtcc 11040

gcccttctgc atcttccctc ctgactgaac atgaggcgtt gctgtgagtt tgctattttg 11100

ttgtgtggtt tcattcacta gtatttgttg attgagccct tactgagcca gtgtcgcagg 11160

cggtgttttc aggaggttca ttgctggccg tgctgctcct ctgtgctgtc ctgtgctctc 11220

agtagctctg cagggccagc cctgcatccc tgggctctgg gttgctctgc tctgaccctg 11280

tgtgtgtagt ttttgcctga gatgtggttt ggttcttcat actgcatagt ggctgctgcc 11340

agtgtctttt tatgaaggga ctggatagat gcatttttg tagagtggat aagggctcta 11400

ctccctgaag cctgttgtgg ccctgtaggg ttgcttggct ttcttctccc atggcagaac 11460

agtgccacca ccacctgtcc tccgagacag gaccttgtct cctctggtct gaagattgat 11520

actaattgct gacctgtcta gacatctctg tctaagctgg cctctttgtg aggcagactt 11580

ttctggacct cagatgcttg tgcactgcag gctgaagttg gcctgcagtc tagggggagg 11640

ctctgtcagg tccttgctcc tgtgttgctg gctttgcctt cctggggtga caagtgtctg 11700

aatgtctgtc catctttgga tgctgcttgc cttggctctg tcactgacac ccagcagctt 11760

cttcctgact cctgactttt ctcaacatta gggacacgct ctgatttttt ttctgtggaa 11820

ctggcagtga ggtagctttc tcttctgggt tcactgtttt tgtgatacac tgtgtccctt 11880

atgccatccc tcttactcta cctgtgcaca gcatatttcc cccctgctca ttttaatact 11940

caataagtct taatactgac ttgctgtgga tattttccta tggaagcagc cgccaccccc 12000

aatccatctg cagatctgaa agtctgcctg ttccatggga tgactattct ctggccttct 12060

ggtaccagat tgtgggcagc agagattcag gctgagctag ggcattacct tgttgggacc 12120

tggactctgc tttgagttgt ttcagctttc cagggtcagt gctcttggct tacccctggg 12180

cttcctagaa ggccttctgg cctcttgttt acagtcagcc cctggggaca ggagtggccc 12240

tgggctccag tgctcagtgc tgctgtgtag ggatgctgcc ttctctccag ggtttccttg 12300

cctgggggcc tgctgtttca atccagctgc tgctgctgct tcctttctca gccttagcac 12360

cagctccttg gaaggcagtc cctgacaact gtcctgtgcc acatgaaacc agtttggatt 12420

tcttcactgt ttattcattt cccctagccc cagggaggac ccttctagtg tgagcaaggg 12480

cctcagtttc tcctgtctgg ctcactggtc tgcagaacga gccacacagg agtaaactac 12540

tggagtatgc aggtcacttc tgctttctct actggtgtac tgagagaaac ctttgcacct 12600

gttgggttat tttctctccc tctgtcttaa ttcctgcctt ttctttctat atttttggta 12660

aatttccact gttagggtct ccctttttctc ataaggtcct ttttgtcatc ttgagtgagg 12720

gcagaaacta ctgccctggt cccagtttcc gtatgtgggg ctgtgtgcag agtggttgac 12780

agtggtacca ggactctact cagtggccag tgtcacacag gagaggccca agcacctgtc 12840

acatgcaggt gcagccgtga tgcttccttc cagtctgaat gcagcagcag agctctctgc 12900

atagtgcctg ggcttgtgtc tctaaggagg ctgagtggct ggtctgctga gagggaggga 12960

gtggctgttc agggactaag tcattgagaa tcacacaccc tccatgtgga agggtttcct 13020

aagcaaggag gtatttctga gcaagatggg tgtctgtgtc tgagtttgtt gctcatggca 13080

tgaaggggat ctgggatgtg tcccttatat ccagtgcaaa gtggctcagt cctgctctct 13140

gctgcatttc agtatgctca gtgcctaagt actggcactg cttcatctgg tccagcgctt 13200

accagacttc cctctataga gaccaagggg ctgtagtagg tagccatgtc agaggcattg 13260

ctagcactgc ggcaggaagt gcgtactcta gttaacgctt tgttcatggc ctacctgctg 13320

ttgagaagtg atgctcttgc tttgcctgaa agtggcttct cggtgccctt ggggcttgct 13380

ctgcctgggg catagtcttg agtcttggag catgcacata gagcctctta gaacccctcc 13440

ctcgttaggc tctggaaggc tcttagacat ctatctgttc agagtccaga ttggtaatgt 13500

tgatcagaaa gttgaggagc cctccctttt ttttttttt ttttggtttt ttcgagacag 13560

ggtttctctg tatggccctg gctgtcctgg aactcactct gtagaccagg ctggcctcga 13620

attcagaaat cgcctgcctc tgcctcccaa gtgctgggat taaaggcatg cgccaccacg 13680

ctcggctcga gccctccctc tcttatcttg tgtattaacc tgttgtaatt agcttttact 13740

gtaaacttga ccagactggt cagtgggctt gtctgtggag acttggcttc ttgttaatta 13800

tgtgagaggg accccactct gtacaagaca aacactgtta tctgggcagg tggtcctggg 13860

ctatatgaga agtctaccta agcgtgagcc tcagtgaacc agcaagcacc attcccctgc 13920
ttcaggtctg ctgagttctt gctgttggat gtccttcaat gatagactgc aacctggaga 13980
ggtgcaggcc acatagtgat gggctgcgac ctagaagtat agccacataa acccctttct 14040
ccccaggctg cttttgatga gggttttatc acagcaacac cattttaacc ctagcctctc 14100
ctgactgccc agggagtagc tgctgcacag agatcttcct tctctcttca gctttctcag 14160
gccaagcttg tcctatgcgg tagagcagtc atgtgcaccc cactccacct tccttcagag 14220
ccgtgctctc tataccattt agagccctgt gtagaagata ggtaccagaa agattcttgt 14280

agctattcag aacatctagt gggagtcccc taaacaccca taggctccgt tccagcctac 14340
agccttccac ttattttgag actgcagggt tttcttgttt tttgtgtttt ttttgttttt 14400
tgttttttttt taaaaagcac gtttgatagt ctgaggcaag gttttctaat ttgttcagat 14460
actagttacc ttgtgacata attaaataaa agtgatttat aattagttca ttaaccatgc 14520
catttaatga tgctttaaag aagattaccc gccctcagag ttgtggaagc agctcactta 14580
ttcttctata ggtacttgtg cttgccttgc tcagcagctc attccttctg atgaataaag 14640
aggcccctac agctcagcac agtgggtcag ttgtacttgt gtcaaagaaa gctgcaagac 14700

cctcctgtcc tggctgctct gtgtatgcta cttggtccta ctaacctgct gctgttagct 14760
ttaactgtta gcttggcatg tgtgtgtgtg tgggggggggg ggagaattgt tttattttct 14820
ggcaaaaatg gttcctgaag tgaagggttt tggtctcaga aacttactga ttttaaagtt 14880
ttttgagact gggtgtagtg ggccacacct ttaacgctag cactagggag gcaaaggcag 14940
gtgcatctat gtgagttcaa gtccagcctg gccagcatag caagtttcag gtcagcacag 15000
ctatggagta agatcatgtc tgaaagcagc aacagtaacc actgaagaag ttggtagagg 15060
ggaaagaata acttaacagc tgaggaactg aggaggtttc agagttttga tcaacagtct 15120

ggaaagggaa atcagtgcct gaagtcaatg caggtcctag catcactttc cagtagaagt 15180
gggaactgat gggatgaatg ggcagctctg cgggtaaagg gggtgagggt aacagttaca 15240
gagccctagg tctgtgggca gcagagaagc cacgtgctag cagctcacag ttggtgaatt 15300
acatgctgtg gcaacaccca gggagggcca ctggttcttc ctgtgcgtgc gttctcactt 15360
gtgcgcgtcc tccctctccc cctctccccc ctttttagtt tatgtatatg agtgttttgc 15420
ctgcttgtgt ctgtgcacca gctgagatcc tggtgctctg gggaggttgg aaaaatatgt 15480
tgggtctcct ggaattggag tacaaatggt taggagcctc catgtgggtg ctaggagcag 15540

aacctgggtc ctctgaactc ctgaaccatg tctctagcac cagacctctt tttctttgga 15600

taaaggtgcg tcatgaagcc taatgtcaca tttgggtgtt tctctgcctg ttgttgtgtg 15660

gttcttgtgc ctccgtcatg cttgctgcag gccaaggctc tgtttctgct ctgtttctgc 15720

tctgtttcct tgtgctgatg cagtgcagtt gctggctgag gttgaaaaca gcaccttcca 15780

acagtttaca gcttgtgctt gtttcgagtg gggatcccaa gcctgaaggt ctgcgatctt 15840

gggagtagag aaggagccag ctttgcccag gtaggaactg gaaggaatag gaaccaggaa 15900

cctaaggtcg gggctgcact agccagcttg gatttgcttg gattacctgg gacagcactt 15960

cggaagtgaa aaccattctc gcaggatgac catctctttc cttggtagct agatttggta 16020

tggagagagt tggtttggct taatagctgg gatcctttat tcttaagact agcccagaga 16080

tccaagctcc atgtccctga cttgggcatt aaagacagaa actgatggaa tatacaaaaa 16140

ataggagaaa atctgtcgta ttttcctctg gtgttctgag atggtctctt gtggtccagg 16200

ctggcaccaa ctccccattc tcatgcctcc acctcccaag tgctgggtta tagacatgga 16260

ctgccacact cctcctgcag ttggagactt ataggcccca gggtatgaaa gagtagctct 16320

gacacagtga gcatgcaggc ctctagcacc ctctttgcct gcttccttca tctgccccta 16380

ttggaggctc caggatctag gaaagtatag gagtagggct ccctccaggc ttccaggcca 16440

cctgaagcaa gaggtttctc agcattgtcc cttacctggc aggtacctta cctgcacagg 16500

tgtggctttt agtgctaaca gcaggcctag tggacagcag cagagtaatt tttgactccc 16560

acaggctttt gcgtgtgccc agacaggagg tggtgctctg ctacctcttc ccatggctgc 16620

taacagctat tgtcaatcat caagctgcct gtctttgctg actacagttt ggtggtgacc 16680

ctgctttttg gggagggcca ataggaggct tggctttttt tctaaccccc tcatctcaaa 16740

ggcttaaagg caattcctgt gcagtgtcct gttctgagaa cacaaagcac attctttcct 16800

gatttttccc cccagatcag tttgtaatat ttatatcccg tttgtaatga cttcagaacg 16860

atgcgtgcct tgctgatagg accacagcac agcactggat ttaggacacc tgtgtttgac 16920

tgcgcaccac ttcttactct gggcacttac aggccatggc cttactcctg gaggaatgcc 16980

agccacttcc ttcttggccc caagtgagtg atcagtatga ttgcacactg tgctttactg 17040

atggcagggg ttttgctgtg gatcagagga ccctttccag ctttcttctc tggagtatca 17100

gggaaggccc taagggtaaa gtgcacctga gtgaggaagc ccagcatgag acccgaggag 17160

cgggtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 17220

agactgtctc atgctgttgg tatttcagat agagcttgaa agcttggcca tatgtactgc 17280

tttgcaagtg aagaccttga gtcatgtttt ggctattgga cctctctgtc tacaggatgt 17340

ttgagtgtgg ctagtttgag ctatgcatga gatttttgta agctagcctc agtgttctgt 17400

tgtgaccggg ccagttattt aatttttctt tttgtctttg aaacctgctg ctctgaggct 17460

ttaaactctg ctgttctcat cttgagctcc tcccctctgg acctagtgga cagccagcag 17520

gacctcctgt ggatttgtat gtctttcctg tctcaggctg tgtgttacct atcatgaggt 17580

atgcagtgag ctgcctgtgt gactcaggat gtcttggcta gggcttgaac ctttggctgg 17640

gtactgtgct gcactgcagt tcattgaaaa atgtctgtcg tgagtgtagc tttccgactg 17700

gcattgtttt gaatgcatct ttaaaggtta gttataaata cattaatgct tgggactgac 17760

aagaattcat ctgtggaact ataccatcct gtgagatttt atttcattat atatgttcac 17820

agaaaagaaa cagggagggt agggtgggct ggaaagaccc tcagcaatta agagcactgc 17880

gtgtgctttc agaggacttg gggttggttc ccagtactca cgtgggaggg acctctctac 17940

tgtgcataac tggttccaag ggatctgata ccctcttatg gcctctgagg gcactctgtg 18000

tgcaaatggt atgcagacat acgtgcaggc aaaactccca tacacttaca gtagatacta 18060

ataaataagc tggacttaaa ttttcatttt atgtgtatga atatttggta tatatcagtg 18120

taatgtgtgt gctatgcctt cagaatccag aagagggcat tagatccttt agaactagtc 18180

ttacaaaggc ttttgagcca cattatggct gctgggaatt gaacctgggt cctctggaag 18240

accccagagg agcaagtact tctaataaca gagacatcac tccagtccca gaagctgggt 18300

tctgagtggc tccaatataa tttgaactat agcaaaaggt agaattctgt ttaattgtaa 18360

ctctccttct tcttcttctt cttcttcttc ttcttcttct tcttcttctt cttcttcttc 18420

ttcttcttct tctcctcctc ctcctcctcc tcctcctcct cctcctcctc ctcctcctcc 18480

tcctcctcct cttcttcctt cttcttcttc tttcttcttc tttcttcttc ttcttctttt 18540

ctttttttgg ttttttgaga cagggtttct ctgtatagcc ctggctgtcc tggaactcac 18600

tttgtagacc aggcaggcct caaactcaga aatccgcctg cctctgcctt ccaagtgctg 18660

ggattaaagg catgcgccac cacgcccagc ttccttttttc tctttttttcc acagacttca 18720

tgaggagata atcgactttt ataacttcat gtccccttgt cctgaagaag cagccatgag 18780

aagggaggtg gtgaaacgga tcgaaactgt ggtgaaagac ctctggccca cagctgatgt 18840

gagtatcttg ttcacgtacc agtccatgag gttgtgtcag ctttatccac atgtgcccac 18900

gcttcctatt cccacagtag agcagctccc caggcctagt cccgggagca tcgcctggga 18960

gggaacggct tagacgagca ctctcccctc tactgcgtct agccctggtg tagtccagcc 19020

tctggttagc ctgtgaaacc cataaatagg aatatttata ttcttatggt ccttcattcc 19080

cctcctcttt cattcttgtt taaaaattgc gttaaggtta gaaatctccc tcctgctcca 19140

cccacacttg cagtcactgc agttcacagc atggaacatg tttgcgtcat tagaaattgc 19200

aagtggcagc agagcatggt ggcacatgcc tttcatccca gccctcaggc agcaaaggct 19260

ggaagtttga ggctcaagtg ggctacgtag ggaaactctg tcttaaaaca taacagaata 19320

caagtgttcc tggtgtagca ctcacatgaa tgagtgtgtg tctgtggaaa tgaggtactt 19380
gcctatttgt agtccttggt gcaggcagcc tgtggtatgt cagctgacca gggagctaac 19440
cgcctggcct ggattttgat gtaaataaat gtacaaagag ttttctagtt tgttgcacca 19500
tttcatctgc ttcttcccct aatgtccaag ctggttttgt ttgtcctcgt gtttttcaag 19560
gcatggtggg ggtctgctgg cttgaactct gggacttctc tttcaggtgc agatatttgg 19620
cagctttagt acaggcctct atcttccaac aaggtgagtg tcaaggctga cggcacactt 19680
gggtgttggc ttatggagtg gcagtgtctt tgcttctaag gcttgaatag ccagctaagg 19740

ggaaggattg tggaacacag gggaaatagg cagaaagttg catttattag tttagtatta 19800
aggcaggaga ttgcttgctt ggcatttttc ttcttgcatt taatttcttt ctttttttt 19860
ggggggggggt atatttggat aatagtttat tggttaaaag aatatatttc cacaaagatt 19920
tttttgattt gtttacagag ctacccatat tttatagaat acctgaagaa gctggaaagc 19980
tgttcagatt tcatgtgcta aaaaaagaat attcttaatt aaattgtaag aaaaacacta 20040
aaatacacag gacaaataag cctcaagaga aaatatggct gaacaaaaat aatcagcaac 20100
tacatcactt tataacacag gaattataat gaaatgaagt tctctctgga cgactccagc 20160

tatacatgaa atgaaaagta ttttcaacat acatccaatt tccaaagtac aacataatga 20220
aacatttaaa acttcagtgt attttgatta gttcttaaag ccccttcccc caaacatttt 20280
ggcaccaaac aaacttttgc tacaaatggg gatttttttc ctttgagatt tcctgcatga 20340
ccagtgttga taaaataagg aaaggggaaa ggctgattga caagaacagc tacataaact 20400
attagaagac cattcctaat cgagaaatga attggtacta accactgtgt gcatacactt 20460
agatcaatgc ctgtcagagc cttacaacaa cgaatggcag tcttaatcaa cacagaggga 20520
tctttttctg ggtttggtcc atccagcgaa ggagaccagt ggcctccaat ggccatggct 20580

tcatccttgc ctttcattcc cactagaaac taattcaaac caaagaatca tttatatata 20640
tataacacag cccatcaaat tataatagat acttagaaaa ttaggaaggt acaaaccttc 20700
ccaatactac ttttactacc tctgatatct gtcagtcaag gacgagttca gttcagcatt 20760
taatttctta agcacagaaa tgttgggtgt cagacagaaa atggatggga actgccttgg 20820
tctcctgctg ccatagaaca ggaccccggg ttggctgaac tgtaaactgt agaagcttcg 20880
ttagctctca gttctgggga ccgagaagtc ttaagattca gaggcttatc tgggtctaac 20940
tcaccccgta gcagaggtct tgatccattt agaaaacatt gccccagagc ctactcacct 21000

caggaaggag aaaggcctga cctgttggtt ggggggggcca catttcagtg ggagtctttg 21060

gggttttgat agtgaataga aaatgttagc gaaccttcaa gcacacttct gttagaacag 21120

tattttatga agctctttat gtagaagtgt cagatttaca tcctaaaatt gtcttctggg 21180

ttcatattgt catatatata atgtataggt ggtttttgtt gtacatgctg gttagcattt 21240

ggaactagcc tgctagtata gcatttggct gtgatgtcag gacttaggaa ctgacatggg 21300

caaaggctct ggaagccaag tagattaaaa gtcttcaggg atctccagac cttgaagcaa 21360

gagccagtga cgatagaata gactgctgaa aacagtttat cctgtcacct gttggttcct 21420

gggactctga ggccctttc actctggctt tatatactta gatgactcaa gagctgcatt 21480

cagggctcat ggcttaggta cttaggggac cttgttgata agaggcaaca tgctgtggtg 21540

ctggccttcc catgggaggc cacctggtga ggtttgttgt gactgacaca gtttctcttc 21600

tgtccagtga catagacctg gttgtctttg gaaagtggga acgccctcca ttacagttgt 21660

tggaacaagc cctccggaag cacaacgtgg ctgagccgtg ctccatcaaa gttcttgaca 21720

aagctacagt gagtattggg ggacagatac cttcacctga agtccccaca tggggtcagt 21780

gtcctctggt tttcttacag tggttactgg ttatattttg attgtcctct tgtggtataa 21840

ccataccagt gaccatcttc atgatttacc agctgagaac ctgtttggtg ataagtggat 21900

ttgttctcat tgtgagatct tagattttca ctcttggcct taaaagactt gtgtctgtct 21960

gtgtctgtag agtaaagcaa ggcagaggat cactacggag gaactagcac tccacctgct 22020

gttgtcctgg tttgcagctt agagatctgt gtggcagtgg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 22080

tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtaag accgcacact aacttacgct gaaggaggaa 22140

aacctggagt tccctttgtt gctcagccct gtgtcttctt aggaaaggca ctgtctcagg 22200

ggaaactgaa agataagatt gcttctaaga agttcctggg acgattcatt gaaatggttt 22260

atgttagaca gcttatgatc tcagtctgtg gccctggtat gcaccagaca ccagctctgc 22320

tgccatggac tggtgtttca gttttgagtt ggtgtgttac ctcgtctgta gggtttttgg 22380

ggaaagtgtg agtttcaatc cagtggctgc aagctttgtt ggtacttttg cctggggtgg 22440

gtgagtgttt agatggaagc atgcccactg tggattggat cttcacaaag tgtctagact 22500

gtcccttccc agtggttgtc cctccaggcc tggctaccat actgcctttt attttattca 22560

ccggaactct gcttagtcat gaaccttggg taagatgcag aaggccatgt tgtactcagt 22620

cagtcctcca actcaccggc aggcacatga ggaaacaccc acaatgaata gcaagggaaa 22680

ggctttgagc tcctttaaac acagtgggca gaggtgacac cttgctatga ccagggtcct 22740

gctgtggtcc agggtcctgt tgtgatccag ggaaggtcct gctgtgatcc agggaaggtc 22800

ctgctgtggt ctggggtcct gctgtggccc catctgtgcc atggttgttc tttttgtctt 22860

taattcttca tccagggaga aatccagctg tcttaggcac tctgaccact cagtcttgca 22920

cagttagtga agtgaggccc tttgacaatg tggaggcaat ggggacttgc tgttggtggt 22980

ggtattcaga tgtaggagag cttatgggtg gcctgaggtt cctgagttgt tgaacttttc 23040

aagatccaga cagagcattt gaggattgtt gggtataact gcttagtcct cccagactcc 23100

ctgctccagc atgttgaaaa atatatacct caattacttg aaggcatccc atcctggctg 23160

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 23220

gtgtgtgtgc gctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct 23280

tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct 23340

tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct 23400

tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tcttctcttc ctctccctcc 23460

tgctcgtcct gtgatgataa ccatggatct ggatcttgaa gtgcaagggc tttgtgctgc 23520

tgtgtatttc tcagtgtctg gtctaacaga gcagctgtgg tgctctcacc cttgggtgtg 23580

tagtgtgact ttgtagggtg catgtgcagg tcaggcctct cacctgagtc ctctctcagg 23640

ctcccattcc cctcttgctg tcccacttca gagttggcct gtaggagatg gtagagtggg 23700

agtcctgcta ggagaagaca ggtcatggac gttgtgtgga gcttcatgac cactgatttt 23760

aactcctgac agagcccttc tctttaaaac tgacatcctt gaccaccaat tccctttgt 23820

gaagagagaa cggtgagtga ctgtctggag atgtagatgt cacagcagtt tgtcaactac 23880

atcctcatag gtgcccatca taaagctcac agatcaggag actgaagtta aagtcgacat 23940

cagctttaac atggagactg gcgtgcgggc ggcagagttc atcaagaatt acatgaaggt 24000

actgttgtct caggtgccca gtaggacaga ggtgtgagac cttgttactc atttttctca 24060

tgaatgttaa aaaccttagg atgggtcatg ggtagcaata cagacagtgc aatttccagg 24120

ttctgtcatg gggtctgtgg gggcactcag gaagtgtgta gttgctttct gattggcttt 24180

gagtgactgc ttcttttaga gcactctggg gaaatgttct gtgttagtgc acagcctcgc 24240

tcctgctccc ggctttgtgc tactctccca acctactttc tcacttgcca gactccgtct 24300

aggttggctt agtttagagg cctcagtgct tgtgaatgtg agagtggctg gtgcctgagc 24360

tgctgctttc tggagctttg agtgttggca ctcaggccac acagccaagc ctgtggtctc 24420

tttcctctgt cagttcccct tgtctgtcat tgatctgcag gagcatttgc ccacttccct 24480

cgctctctgt ccctgctttc cctagttctg ttcagggctg agccacctgc ttactgagtg 24540

ctgggattct tgtgtcccac tgatggggtc atggcttggg cctgggggtg tgggggcagt 24600

accctcagct agtgtgaatc cttaagccta aaattggagt caagagtttt tgggggggagg 24660

gagcaggaga atgggtgagg agttcttttt ctcccaggaa gcttgtctag agtcccttca 24720

aaagtacatc agctacgggg ctggagagag agctcagagg ttttaagagt tttttcaatt 24780

caattcccag caaccgccca gtagcttata gctatctata atgagatcta gtgccctctt 24840
ctggcctgca ggtgtacatg caggcataat taaaacaata acaaaaaaaa tatcagctga 24900
cctgtatgcc tcttcttggg tttcagaagt actcgctact gccatacttg attttagtgc 24960
tgaaacagtt cctgctgcag agggacctga atgaggtctt cacaggcggg atcagctcct 25020
acagcctcat cctaatggcc atcagctttc tgcaggtgag cggcctccgc actgtgctct 25080
cctcaccctc actgggctga ggaggcgccc ttttctgctt ctcctcacaa tgctttcttg 25140
gtcagccccc gtcctgtagg ttgattctgt gggtgtaggt ttcagaccct gggtgatgcc 25200

tgcctgtgct tcaggaagct ccaactttta ctatactgag aactgtggat tgtcagtttg 25260
gagcaggaga gcaagaattg gtttattcct atataaatca taaaaagcct tttccactgg 25320
cgcttatctg taaattactc ccaaataccc tgagagtaaa gggtagttac caacatgggg 25380
atgagatgga gacatttcct tttgtgtttt tgagataaag tcactctagt cctggatgac 25440
ctagaactca tgtgcagccc agcctggctt tggacccatg gcagtcctct tgactcagtt 25500
tccctggcac tgagactgca catgtgagcc actctgcctg gcaagccctc tgtgattatt 25560
ggtcttaaat tcggtgtcat ctctgctttg cgagtagagc actaggagct gccctgtcag 25620

cagctggcct cccaagcaag gcgctcctct ccttgctggt tggttggttg gtgatgttga 25680
gccagaacct cttacatact gacctggaat tcactttgta gcccaggctg gccttgaact 25740
agtagcaagt cttctgtctt aggctcctga gcactgagat tatagatgtg agctcttaca 25800
cctgctaact catatacaaa atagcacctg tgttaaagtt ttattgcatt tctattggct 25860
tgagaaaaca tttgcctgtg tgtgttagtc acctgagtgt atgtccccat gtatatcact 25920
gagagtgtat gtatgtcccc atgtatatca ctgagagtgt atgtatgtcc ccatgtatat 25980
cactgagagt gtatgtatgt ccccatgtat atcactgaga gtgtatgtat gtccccatgt 26040

atatcactga gagtgtatgt ccccatgtat atcactgaga gtgtatgtat gtccccatgt 26100
atatcactga gagtgtatac atgtccccac gtatatcact gagagtgtac gtatgtcccc 26160
atggctgccc aagtctcttt ccccacgtat atcactggtt ctcctttgtg agtgcttgct 26220
gagggtttgt tattcccaat gacactgcta gcctgcaagt cagactgtag ctcggactgt 26280
ggtgagcttt gatgcagacg tgttgcccct gaagcattag tccccaggtg tgacagcgga 26340
gaggcttaca gtgctgagcc atcacagtgg gtgacattac tgttagcgac atggcctctg 26400
tttatatctt gagtacccct gatttgaggt aatgtgtttg gatatcttgt caggacaggt 26460

gacgttacct tgagtggggt ttcccaaggc ttcctggtgt gctgttacta ggatccttct 26520

ggctgtcaga cctcacagag ctatatagat gggatagccc tccttctgtg cctgtgttgg 26580

agaccaccca cctgaggctg gacctggtgt agcattctgc ttatctcact gctgctgcct 26640

gagggaagaa ggccaggccc tgtactgggc tgccttgagt atttgatttg gctcaaaagc 26700

aaggacataa aggcttggca agaggactgc cctgttatgt agaggaggga agaactctga 26760

cattatgagg gattattcct ggaaggccac attcatgctt cagccctgtg ctaccaggac 26820

ttggacacta gggaggcttg accgtcacca tctagaattg tgcaaaggac aagttctctg 26880

tgtgaccatg gaagcgatga gccacacgct actcttggat gctgagagta actggcatgc 26940

ccacactcat tctgtagtgg gcagctcagg tctataaagt tgctggcacc tgggagttag 27000

ttatcaggga ccgtgggcaa gcgtcacaga gaggctgtgg cttgctagaa caaagtgtgc 27060

aggtgaaata gcctgacagt gatgtgtgaa agctggaagt gagttcccag gcagagttag 27120

ctctgtccac tcacatcctg gtccaatgat tgtgatactg ttcagtctca tcctgctccc 27180

tcctggtagc atgtcaggat gatgacattg atgtgaacca tgcagccacc atccagatga 27240

caatgtggaa aacttaccat tgcagcatga gggtaactag atgtgtgtgc ttggatgtcg 27300

tggtctgaat ggatgttgag atgtgttctt tctttcaagc ctcccaccaa cagaggctgt 27360

ccattgtctt gtgttttctc aggtgctatc gagtggggac ccctcagtgg gttcctggag 27420

agctgctagg tgagtgttgt tggagtgtag cttgaattca tatgctggtg gctctcttgc 27480

ttttacagtt acatccaaga atcgatgccc ggagagctga tgaaaacctg ggaatgcttc 27540

ttgtagaatt ttttgaactt tatggaagaa attttaatta cttaaaaact ggtattagaa 27600

taaaagaagg aggtgcctat atcgccaaag aagagatcat gaaagccatg accagtgggt 27660

accgaccatc gatgctgtgc attgaggacc ccttactgcc tggtgagctt gcccctctgg 27720

ctggaagcac agtgctggct tatctctacc agcagaactc agtgggaaca ctttcaggtt 27780

tctaacgagt ttactgcact ttaaaatgtt tacattctgg aaatatcata actaggaaag 27840

gctaatcagg gaatcctcac aggaaacatt cacttcagga aggaagcatg ggccaggaag 27900

tgaagaatgg ggactcctgc aggtgattct cctggctttc ctatgtcact gcaaatgttg 27960

ctcttgcagt atgtggtggc tgagctagga ctccaagccc cactccattg gcacgtgtaa 28020

gggtgcttat ctcacccacc gtggtaacac ttggtcttta agtccttgcc aatctgataa 28080

ctgctgcaca ttcttattta gttatagtcc ttcctggtgc ttgctcttca actctgcata 28140

tgcctgttga gcctgtcttg ggtgataggc taagtgcatg atgggatcag ggcaggctgt 28200

gacaacagga cgacgggagg ctgcaaacgc cttggctttg ttcttctttc gtggaactgt 28260

gcgctgcgct gcagccatgg tctcctgagc tggccacgtt ggtgttctgt gctaggggag 28320

ccttgtccac atgactctca gatcccagct tgtgctttca tttgtattca gtcgcttatt 28380

attctgctcc tattccttat ttatttacta tcctcatttt tttaaataat gtttttatta 28440

aatattttct ttatttacat ttcaaatgtt atccccttc ctggtttccc ctccgaaaac 28500

cccctatcct catccccact tccccctgct caccaaccca cccactccca cttccctgtc 28560

ctgttattcc cctatactgg gccttcgagc cttcacaaga ccaagaggcc tctcctctca 28620

ttgatgtcct acaaggccat cctctgctac atatgtggct ggagccatgg gtccctccat 28680

gtgtactagc tggttggtgg tttagtccct gggagctctg gggggttctg gttggttgat 28740

attattattc cttctatggg gctgcaaacc tcttcagctc cttcagtcca ttctctagct 28800

tctccattgg ggactctgtg cagtggttgg ctgtgagcat tcacttctgt atttgtcagg 28860

ttctggcaga gcctctcagg agacagctat atcaggctcc agtcagcaaa cacttgttgg 28920

catccacaat agtgtctggg tttgttgtct gtatttggga tagatcccca ggtgggacag 28980

tctctggatg gcctttcttt cagtttctgc tctatacttt gtctccgtat ctcctcccat 29040

ggatattttc ttccccctac tgtcctcaaa tttaatgatt atttttaaac tgttcgttct 29100

agggtgagac taatttcttt aaaaatcttt tgaaaggaaa atagacaatt ctagtgagct 29160

gtcttcaagt ggctaacgga tcccataaat ggggaggtgg ggttttcgtg gaaacgtcct 29220

gacagtgtgt catctacttg agtgtcccat gtcttcaggt tctatttcag tgtgcctgca 29280

ttactcctgg actgtagctg tgtctaggaa gatgaaattc ccatatcctc cctaaaatcc 29340

catacttgag atgactgagc agtgaatcta tgtaggagtt acagttcctc ttgatgctag 29400

tggtagcttc atttgctttg ctctgtgagt ttgtaataca gcattcttcc cttaaagggc 29460

ttccttccag ttctgatact ctgttcagtg tgagcgaccc cgttacactg tgtgccactc 29520

agggcttatc atgacattga tcatgccaag tccacactgc tggttggtgt gttggatatt 29580

ctggatttcc ttgtggtgtg ggcttccctt ttttttttctt tttccctttt ctgctacctg 29640

gggtcttagc agactctgtg aactgtcaga cacttgtggc tgcccccttt ccattgttag 29700

gaatagactg gtcacagagt ctgaagcact gaacctgtgt gcaattatat accatgcact 29760

tgcagcagct cgctcgggtc tgtgtttaca tgcctgttgc ttgagctgct gtagttggga 29820

ggcatttggt ggtgagcccc tattcacagt accttgtatg agagacaggt gcctttgtgt 29880

tgcaggaaat gatgttggac ggagttccta tggggccatg caggtgaagc aggtgtttga 29940

ctacgcttac attgtgctca gccacgctgt gtcaccgctc gccaggtctt accccaacag 30000

ggattctgaa aggtaatggg tcttgtgcct gggttctagg ctcctctttc ctgtagagta 30060

gcaggtgtac tttttcatgt gcttctgtgg catggatgga tacactgtca tacttgagtg 30120

gaccttgagg aaagcttttt tgggggcaac aagatggctt ttgggtagcc cgtggcctag 30180

gacagcattt cttagtgggg tggtattgta cttgggacat tctgtattag agcagattcc 30240

tgactttgaa aacctcggtt ggtgcctgtc cagcagctgt caggtgtgct tgcttaggtt 30300
gtgagtgggt tcagatctga acacactgct ctgcctctac agctgtttag ccgtccttca 30360
ctttacagtt gaggatagtc tacagtgtct cctttagtgg ttgtcaggca tatttatttc 30420
cagttcagct tagctgctat agtatgtgca catggggagc aggaggagac aagagtggaa 30480
ggggagaaat gggctgaaca gactgctgtc agcagtgtgt gaatgtctgt tccagagctg 30540
gctgcctcag gaaactgtta ggaatgggcc tggctttcca tgattgtcca cacacagtgt 30600
tgcaggccag cccctagcct gtaatgggcg cctgggtatc tctccacacc tgtgcagtgg 30660

aaacaaagtg tcaggacttc atggctaccg cttaaactgg attgaagcca tcatttgtag 30720
acagatcttg gttaaggact tctacatagt gaacctacct ttatctgtac cgtgatctca 30780
tggtactatg aatgtaaaca tgtcagacct catgctctct cctgtcttta atgagcctca 30840
catctgacac ctagtgctta tgtccaaccc tgttctctgc agtactttag gaagaatcat 30900
caaagtcacc caggaagtga tcgactaccg gaggtggatc aaagaaaagt ggggtagcag 30960
aatcctcccg tctccagacc ttggtgagag actgacagtg tgaggcgtgg cctctcacca 31020
tagcacagaa gcatctctgc cctcttgtag ggttggccaa gctgtgaaag tagttccttt 31080

tctacttttt ctgataggct atccgttctg taagctctgg accctataga aatacagtcg 31140
tagctgcagt aaacgaaggg aaggagcaga tggaagtggt tgctaatgtt gcatttgatt 31200
aaacgaaggt atactccaac acagtggcaa gaaatcactg agatgcagat aggttttgtt 31260
ccaaatctta gaaatccagt atgtatttgt ttcagaattc tacattctac attgacattg 31320
gacatatttg ttttatgttt atagtttatg acagctacag gttaagactt acacagcact 31380
ggacaaatta tagtgttttc tggtgactag tttgattcac atttaaaatt agattaactc 31440
agatacaagg tttggtttgt taacattcag agttcagcag ccttgtgctt cgagcacatt 31500

gtactaatca ctaacctgga ctttgctttc ctgccccaga caacaggatt aagataaagg 31560
agagaattac cacgtgcaat ggggagcaga tgcagagccg ggagcccagc tccccttaca 31620
cccagcgcct gactctgtcc ctgtccagtc cccagctgct gtcttcaggc tcttctgctt 31680
cttctgtgtc ctcactttct ggaagtgaca ttgtgagtgg gcttttgctc ttgactcgtc 31740
cttctcatgg ggtggggtgg ccactgtcct tgttatctgt agcagggagt tcaagaccta 31800
ttcctcctcc atctcagtcc cttgctgggg tgtgaggatg tgtgtgtgtg tgagagatgt 31860
atgtgtgtgt gtgagatgta tttgtgtgga tatctatgga gtatatgtga ggtacgtgtg 31920

ggtgggaggt tggggtgtgt gtgtgtggtg tcgtgtctgt ctttgttggg tgttctttga 31980

cataggcttt aagaacccct ggctgtgttg ctccgatgac ccatcaatag cactcagcca 32040

aactttggac tttgagtggt tttttttgag aaatggttta gagatttacc ggttaggtcc 32100

atgtgcctca tctgcatttt ctgcagccta gtctttctcg tgctgcagtg actgaggaag 32160

gataggtttg ctgtaatggc ctttcctagc ttcctcctta aaggcgcctg gctcacactt 32220

cagctgcgct gtgcttatga ctctccttgt ctctgtgctg cgctctagga ctccgacaca 32280

ccgccctgca ccacacccag tgtttatcag ttcagcctgc aagcacccac taccctgatg 32340

gccagcctgc ccacagcctt gccaatgccc agcagcaaac cccagcctgc tgcttccaga 32400

acgttgatca tgacaacaaa caaccaggta caggcttcct ccccggggac ggcatccggg 32460

ccaagcagga ccctagatca gcgttcttgt ggacgactgg gtctagtgct gtctcccggc 32520

agtcatcgtg ctttggtggc tgcagttgtt actcagcctg ttgtgtaacg cagtctctga 32580

cctggagtct gatgttgttc tggagcactg gatgcctctg acaggtgctc tctcagtgcc 32640

gctttgcatg cagtagtgtc cagggcacgc actgctggct gcgtagacac ttgctctctc 32700

tctccagaaa ctcagtgtca gcatgggctt agactctctg ttagtcagtc agtactcggg 32760

acttctcttt ttaaatttta tataaagtga atcaaaagaa aagtatagaa attcagtatt 32820

gtgttgggtt tgtacaaact cagtgcatta ttaactggga aggagaagca gcatttgacg 32880

tgggagttga gtgggaaaca gaacagaagc atgtagatgg ctttcctgga gtcctttggc 32940

cctgctgaga tccattccca cacagctgct ttgaagctga gctctacgaa agcatgtgac 33000

tctgatgttg gtgagcgttg gacacccttc ccccagtgta gcccagacta cagacctcaa 33060

cgagtgcacg cgaggaactt tccaaggcag ttgttgaagc tattaaattc taccccactt 33120

caacttgact gtcagcttcc ggaaaggaca ctgcccaccc ttccactctg gaggcctctt 33180

tgtcactcgc caggacagtg tcttggagag cccgatgcag ggccagcttc agtttcctgc 33240

cggaggtgtt ttggacctgt ggtgtctaag aaagtatagg tgtggatccc agttggttgt 33300

cacagttgta tgattatcct gtgtgagtgt gagtcaggct gagcttgaaa ccaaagtttg 33360

ctgtaatggc ctggagcaga gtgctggcat ccgattctcc accatgtgct ttctacagag 33420

gtagccaggc tgctgcctct cccagcagct gctatccccc tatggagctc tgctgtcaaa 33480

ggttagctcc tactgtagca agtctctctg caagtgctgg gtaaagcagc gatacctgca 33540

gtgtcaggct gagagtggca cttaccagct ttcttttgct ttgggtggga cagataatgc 33600

ggtggccaga aagagccgcc ctctttgact cttcttgtgt tcctctgttc ctctggggtc 33660

tgagggttgt tcactttggg gctcattcta gggactaaag tgacagttgc tgttttggtg 33720

gctctaattg ttttgaattt ggtttgatct ttggagaatg ttagatttta tgacctagtg 33780

actgttataa cttggtattg taattgctat ttgagaagat gagatgattg taattccaag 33840

gccacagtgt ccttaggtca caacagaagc tgtgctccgt gggcatgtgt gtgagtggat 33900

tcgcacagcc agccccacac tgctttcact tggtgtgaag tttcacttgt gggaagctca 33960

tgtttctctt ttccttctag accagggtta ctatccctcc accaaccctc ggagtcgccc 34020

ctgttccttg cagacaggct ggtgtcgacg gaaccacatc tttgaaggct gttcacagtg 34080

taacttcccc agccattccc tcggcatccc ccaacccact gtctagtcct catctgtatc 34140

acaaggtaag tgtcgtctgc tgctgggcta ctttactgca gccgcttgct cactcggggc 34200

cctgcacccc ttggaactga attcccctgc atgctctctg gttggtggtt cagtctctgt 34260

gagcccccat gggcccgggt ttgttgactc tgaccctgca gggaccttct cacacccatg 34320

aagaggcaga gcagattaaa agcctgtagg ctctgagtgg agccatagtc tgttcagagg 34380

gaagggttcc ctcagcttac tgcacgccgc agcagggatt atgtggctat gggttcctgt 34440

tgtacattgt gtcttttcac ctcatggtct gtgtgctgca ctccagccct gctttctctc 34500

tctccagcag cacaatggca tgaaactgtc catgaaaggc tcccacaacc acactcaggg 34560

tggcggctac agctctgtgg gcagtggagc tgtgaggcct cctgtaggca accgaggaca 34620

tcatcagtac aaccgcaccg gctggaggag aaaaaagcac gcacacacaa gggacagcct 34680

gcccgtgagt ctcagcagat aatggtcctg actgactgcc caaaggcctc gctcgggcac 34740

cacaggggag ccgagaccag catccagcac ctccaccgct gtctgccaag cgcagcccag 34800

cactggtcac tctgcatgtt tgtgtggtgg ccgcatccat cttacagaac agctccttgt 34860

gctcatctgt gaagccttac tacatgtgga tgtgcgtctg cctgcctaga agtcttcatc 34920

tgtgcccagc agggcggcct aggagtgtca gggactggat gtgcggctgt gcagccgggt 34980

cagctaggtg gccatttggg gttctcatcg tgtctgtcac aggcagagac gccaagccct 35040

gctccgtgtc ttctgacgga gtgggcaggc tgctgtttta ctgccctcat gtcttgtttg 35100

aaaatttggg actgtttttc tatgtaaata ttgaaaactt atgatttgtg caataactca 35160

gatatttttt atttaatttc atattttcac ataagttata tttaagggag gagggaattt 35220

tttttaaaac acgcttaaat cctttcccaa tttgcatttt ctaagttggg ttcctcgtgt 35280

tggctggtta tctgatagca tcctgacatg aacaccgtga ggagggaggg gcctgtgggc 35340

tttgttttta tgtcttttct tttggtcaga tgcagtgaag gagccaagtc aacttgatag 35400

ttctgtgagg ccagtgtgta cctggcagcc tggctgtcgg ccttgggcct ttgtcctctc 35460

tgaccacgag ttctgacatt ttggtttggg tttttaaaaa ctagacacca aatccagcat 35520

ttaaagtgcc agaagtaaga acctctaaga ggagaagagg ttgtcacgtc gtataaatcg 35580

taaagaatcg tgactctggg cgtgcttcgg tcattaagtg acgtggtcta gagtcacggg 35640

cctggtgagt atcgttacag acaatggcac ccagatttag gaatgtggag aaagggattt 35700

tgttgattcc attgaggaat ctgcataggt atgcactcgt tctgttaaga gcaaatatct 35760
gaaaaggacc tccgttgtcc aggcacatgg gggtatttta atgtatcaca ggagagcaca 35820
gccccagtgt gggcccagga gcggctggtg cctggcgtca gaagcataca ggtatactat 35880
gcaagtgtat tctgccacaa ccactgtctt tgttactttt tttgaacaag aatccatcca 35940
ttgcctgacc ctgattctca agcaccacgg ttgtcctgga gtgcttgcag ttgtaggccc 36000
tctgacttct gcttctaaaa cgggggtctg gacctgctgc acaccacagg caggttgctt 36060
cttgtccacc agtacagagt gtcaagccga gtgctgtgcc acctgattga catgcagcag 36120

tggaaattct gaatggatgt ctgagtgaca ttggacacct cgccaaggac aagctctgtg 36180
tgtctgggtc tgcctcctgc tgccgtggtg aggctgttga ctctgggagg cattccagag 36240
cagaggagca catgggtctg cagctcatga ggattggagt catccagaat atttaaaatt 36300
atttaaattg tgaagcctgt tgctaaagaa tatttatgaa cactggtcca tagcctgtac 36360
taatttacac attagcaata ttgactgtat ctgcattaag gagccaccgt ggggccgttc 36420
gagtgacccg cagatgtgcg ttttaaagtt ctgtcatcca caggcacagg tatgtgtccg 36480
tctccgtcat ggtgaaccag atgaattggc ctggcgacca ctgtggccat atgctacagt 36540

ttacaaaatg ataccatgtt taaattttct gtgcggacaa caatgtggac actaaaatta 36600
acatattttt atgtaaagtt tttctattct ttgatcttta ataaacttta gatgctaga 36659

<210> 7
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> oligonucleotide motif
<400> 7
agatctgcat ccacag 16

<210> 8
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> oligonucleotide motif
<400> 8
cagatctgca tccacag 17

<210> 9

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 9

ccagatctgc atccacag 18

<210> 10

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 10

ccagatctgc atccaca 17

<210> 11

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 11

cccagatctg catccac 17

<210> 12

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 12

cccagatctg catcca 16

<210> 13

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 13

tcccagatct gcatcca 17

<210> 14

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 14

gtctcccaga tctgcat 17

<210> 15

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 15

tctcccagat ctgcat 16

<210> 16

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 16

gtctcccaga tctgca 16

<210> 17

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 17

tcaactttca cttcagt 17

<210> 18

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 18

tcaactttca cttcag 16

<210> 19

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 19

tgtttcaata ctaaaa 16

<210> 20

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 20

catcaacttt cacttcag 18

<210> 21

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 21

catcaacttt cacttcagt 19

<210> 22

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide motif

<400> 22

caacataagt ctacacatcc 20

<210> 23

<211> 19

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide motif

<400> 23

cagttttacc gattcatca 19

<210> 24

<211> 19

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Primer

<400> 24

ctgtgccttg ggtggcttt 19

<210> 25

<211> 24

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Primer

<400> 25

aaggaaagaa gtcagaaggc aaaa 24

<210> 26

<211> 34

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Prope

<220><221> ZEN

<222> (9)..(10)

<223> internal quencher

<400> 26

agctccaaat tctttataag ggtcgatgtc catg 34

<210> 27

<211> 16

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 27

agcgaagtgc acacgg 16

<210> 28

<211> 13

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 28

gcgtaaagag agg 13

<210> 29

<211> 18

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 29

caagcgaagt gcacacgg 18

<210> 30

<211> 15

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 30

cagcgtaaag agagg 15

<210> 31

<211> 18

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 31

caaaggttgt tgtactct 18

<210> 32

<211> 17

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 32

cagttttatg ctaatca 17

<210> 33

<211> 17

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 33

gtattcttat tcttgct 17

<210> 34

<211> 19

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 34

cattgctttt ataatccta 19