



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C12N 15/113 (2013.01); C12N 2310/321 (2013.01); C12N 2310/346 (2013.01)

(21)(22) Заявка: 2016140897, 19.03.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.03.2015Дата регистрации:
11.10.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.03.2014 US 61/955,705;
21.04.2014 US 61/982,131

(43) Дата публикации заявки: 19.04.2018 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 11.10.2019 Бюл. № 29

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 19.10.2016(86) Заявка РСТ:
US 2015/021608 (19.03.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/143246 (24.09.2015)Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Карпенко
Оксана Юрьевна

(72) Автор(ы):

ФРЭЙЕР Сьюзан М. (US),
ХАНГ Гене (US),
БЕННЕТТ С. Фрэнк (US)

(73) Патентообладатель(и):

ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 20080113351 A1, 15.05.2008. ЕА
11389 В1, 27.02.2009. US 20060270727 A1,
30.11.2006.

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ АТАКСИНА 2

(57) Реферат:

Изобретение относится к биотехнологии. Описано соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую часть из по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере

20 последовательных нуклеотидных оснований, комплементарных:

(a) части равной длины нуклеотидных оснований 1053-1109 SEQ ID NO: 1;

(b) части равной длины нуклеотидных оснований 606-656 SEQ ID NO: 1;

(c) части равной длины нуклеотидных оснований 1693-1767 SEQ ID NO: 1;

(d) части равной длины нуклеотидных оснований 1789-1826 SEQ ID NO: 1;

(e) части равной длины нуклеотидных

оснований 1844-1877 SEQ ID NO: 1;

(f) части равной длины нуклеотидных оснований 1957-1988 SEQ ID NO: 1;

(g) части равной длины нуклеотидных оснований 2291-2350 SEQ ID NO: 1;

(h) части равной длины нуклеотидных оснований 3082-3141 SEQ ID NO: 1;

(i) части равной длины нуклеотидных оснований 3903-3946 SEQ ID NO: 1;

(j) части равной длины нуклеотидных оснований 4005-4054 SEQ ID NO: 1 или

(k) части равной длины нуклеотидных оснований 4429-4454 SEQ ID NO: 1;

причем модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из модифицированного сахара и модифицированной межнуклеозидной связи, и причем модифицированный олигонуклеотид способен снижать уровни мРНК атаксина 2. Также описано соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований,

содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеотидных оснований по любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 18, 11-17 или 19-165, причем модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из модифицированного сахара и модифицированной межнуклеозидной связи, и причем модифицированный олигонуклеотид способен снижать уровни мРНК атаксина 2. Описанные соединения пригодны для лечения, предупреждения или облегчения связанных с атаксином 2 заболеваний, нарушений и патологических состояний. Такие связанные с атаксином 2 заболевания включают спинально-цереbellарную атаксию 2 типа (SCA2), боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Паркинсона. 2 н. и 16 з.п. ф-лы, 13 табл., 9 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C12N 15/113 (2013.01); C12N 2310/321 (2013.01); C12N 2310/346 (2013.01)(21)(22) Application: **2016140897, 19.03.2015**(24) Effective date for property rights:
19.03.2015Registration date:
11.10.2019

Priority:

(30) Convention priority:
19.03.2014 US 61/955,705;
21.04.2014 US 61/982,131(43) Application published: **19.04.2018 Bull. № 11**(45) Date of publication: **11.10.2019 Bull. № 29**(85) Commencement of national phase: **19.10.2016**(86) PCT application:
US 2015/021608 (19.03.2015)(87) PCT publication:
WO 2015/143246 (24.09.2015)

Mail address:

119019, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, etazh 3,
"Gouling VLG (Interneshnl) Ink.", Karpenko
Oksana Yurevna

(72) Inventor(s):

FREIER Susan M. (US),
HUNG Gene (US),
BENNETT C. Frank (US)

(73) Proprietor(s):

IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (US)(54) **COMPOSITIONS FOR MODULATION OF ATAXIN 2 EXPRESSION**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: described is a compound containing a modified oligonucleotide consisting of 12–30 bound nucleosides and having a nucleotide base sequence containing a part of at least 8, at least 9, at least 10, at least 11, at least 12, at least at least 13, at least 14, at least 15, at least 16, at least 17, at least 18, at least 19 or at least 20 consecutive nucleotide bases, complementary: (a) parts of equal length of nucleotide bases 1053–1109 of SEQ ID NO: 1; (b) parts of equal length of nucleotide bases 606–656 of SEQ ID NO: 1; (c) parts of equal length of nucleotide bases 1693–1767

of SEQ ID NO: 1; (d) parts of equal length of nucleotide bases 1789–1826 of SEQ ID NO: 1; (e) parts of equal length of nucleotide bases 1844–1877 of SEQ ID NO: 1; (f) parts of equal length of nucleotide bases 1957–1988 SEQ ID NO: 1; (g) parts of equal length of nucleotide bases 2291–2350 of SEQ ID NO: 1; (h) parts of equal length of nucleotide bases 3082–3141 SEQ ID NO: 1; (i) parts of equal length of nucleotide bases 3903–3946 of SEQ ID NO: 1; (j) parts of equal length of nucleotide bases 4005–4054 of SEQ ID NO: 1 or (k) parts of equal length of nucleotide bases 4429–4454 of SEQ ID NO: 1; wherein the modified oligonucleotide

comprises at least one modification selected from a modified saccharide and a modified internucleoside bond, and wherein the modified oligonucleotide is capable of reducing ataxin 2 mRNA levels. Also described is a compound containing a modified oligonucleotide consisting of 12–30 bound nucleosides and having a nucleotide base sequence comprising at least 8, at least 9, at least 10, at least 11, at least 12, at least 13, at least 14, at least 15, at least 16, at least 17, at least 18, at least 19 or at least 20 consecutive nucleotide bases on any of sequences of nucleotide bases of SEQ ID NO: 18, 11–17 or 19–165, wherein

the modified oligonucleotide comprises at least one modification selected from a modified saccharide and a modified internucleoside bond, and wherein the modified oligonucleotide is capable of reducing ataxin 2 mRNA levels.

EFFECT: described compounds are suitable for treating, preventing or relieving ataxin 2 related diseases, disorders and pathological conditions; such ataxin-2 related diseases include spinal-cerebellar ataxia of type 2 (SCA2), amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinson's disease.

18 cl, 13 tbl, 9 ex

R U 2 7 0 2 8 3 8 C 2

R U 2 7 0 2 8 3 8 C 2

Декларация государственной поддержки

Это изобретение выполнено при правительственной поддержке согласно R21 NS081182, предоставленной Национальными институтами здоровья США.

Правительство США обладает в отношении данного изобретения определенными правами.

Перечень последовательностей

Настоящая заявка подается вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием BIOL0239WOSEQ_ST25.txt, созданного 19 марта 2015 года, размером 232 Кб.

Информация о перечне последовательностей в электронном формате включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В данном документе предложены композиции и способы снижения экспрессии мРНК и белка атаксина 2 (ATXN2) в организме животных. Такие способы пригодны для лечения, предупреждения или облегчения нейродегенеративных заболеваний, включающих спинально-цереbellарную атаксию 2 типа (SCA2), боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Паркинсона, путем ингибирования экспрессии атаксина 2 в организме животного.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Спинально-цереbellарная атаксия 2 типа (SCA2) представляет собой аутосомальное доминантное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим функциональной и клеточной потерей нейронов в мозжечке, стволе головного мозга и спинном мозге. Причиной SCA2 является экспансия CAG в гене ATXN2, приводящая к экспансии в белке атаксина-2 полиглутамина (polyQ). Пациенты с SCA2 характеризуются прогрессирующей мозжечковой атаксией, медленными саккадическими движениями глаз и другими неврологическими особенностями, такими как нейропатия (Pulst, S.M. (ed.), *Genetics of Movement Disorders*. Elsevier, Inc., Amsterdam, 2003, pp. 19-34.). Умеренная экспансия CAG в гене ATXN2 также связана с болезнью Паркинсона или боковым амиотрофическим склерозом (БАС), неотличимым от идиопатических форм этих заболеваний (Kim et al., *Arch. Neurol*, 2007, 64: 1510-1518; Ross et al., *Hum. Mol. Genet.*, 2011, 20: 3207-3212; Corrado et al., *Hum. Genet.*, 2011, 130: 575-580; Elden et al., *Nature*, 2010, 466: 1069-1075; Van Damme et al., *Neurology*, 2011, 76: 2066-2072).

К патогенным функциям белков с polyQ, обуславливающих заболевания, которые возникают при экспансии polyQ, можно отнести повышение токсичности, связанной с возникновением внутриядерных телец включения или растворимых токсичных олигомеров (Lajoie et al., *PLoS One*, 2011, 5: e15245). В то время как ткани головного мозга пациентов с SCA2 характеризуются потерей клеток Пуркинье, у клеток Пуркинье при SCA2 отсутствуют тельца включения, что указывает на то, что атаксин-2 с экспансией polyQ может обуславливать токсичность, которая не связана с образованием телец включения (Huynh et al., *Ann. Neurol*, 1999, 45: 232-241). Функции, приобретенные атаксином-2 при экспансии polyQ, могут включать аномальную аккумуляцию телец Гольджи (Huynh et al., *Hum. Mol. Genet.*, 2003, 12: 1485-1496), приобретаемые аномальные функции (Duvick et al., *Neuron*, 2010, 67: 929-935) и секвестрование факторов транскрипции (TF) и глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы, подобно другим белкам с polyQ (Yamanaka et al., *Methods Mol. Biol.*, 2010: 648, 215-229; Koshy et al., *Hum. Mol. Genet.*, 1996, 5: 1311-1318; Burke et al., *Nat. Med.*, 1996, 2: 347-350). Было описано несколько нормальных функций атаксина-2. Атаксин-2 присутствует в стрессовых гранулах и Р-тельцах, что предполагает функционирование по секвестированию регуляции трансляции мРНК и

белков во время стресса (Nonhoff et al., Mol. Biol. Cell, 2007, 18: 1385-1396).

Сверхэкспрессия атаксина-2 препятствует сборке Р-телец, в то же время недостаточная экспрессия препятствует сборке стрессовых гранул (Nonhoff et al., Mol. Biol. Cell, 2007, 18: 1385-1396). Взаимодействия с polyA-связывающим белком 1, фактором сплайсинга РНК A2BP1/Fox1 и полирибосомами дополнительно подтверждает участие атаксина-2 в метаболизме РНК (Shibata et al., Hum. Mol. Genet., 2000, 9: 1303-1313; Ciosk et al., Development, 2004, 131: 4831-4841; Satterfield et al., Hum. Mol. Genet., 2006, 15: 2523-2532). Атаксин-2 представляет собой регулятор интернализации и передачи сигнала от рецептора EGF путем взаимодействия с SRC-киназой и эндоцитозным белком CIN85 (Nonis et al., Cell Signal, 2008, 20: 1725-1739). Атаксин-2 также взаимодействует со связанным с БАС белком TDP-43 РНК-зависимым способом, а наследственный и спорадический БАС связан с частотой встречаемости в ATXN2 экспансии длинного нормального повтора CAG (Elden et al., Nature, 2010, 466: 1069-1075; Van Damme et al., Neurology, 2011, 76: 2066-2072).

В настоящее время отсутствуют приемлемые средства для лечения таких нейродегенеративных заболеваний. Поэтому целью данного документа является предложение способов лечения таких заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном описании предложены способы, соединения и композиции для модуляции экспрессии мРНК и белка атаксина 2 (ATXN2). В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, пригодные для модуляции экспрессии мРНК и белка атаксина 2, представляют собой антисмысловые соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения представляют собой модифицированные олигонуклеотиды.

В некоторых вариантах реализации изобретения модуляция может происходить в клетке или ткани. В некоторых вариантах реализации изобретения клетка или ткань находится в организме животного. В некоторых вариантах реализации изобретения животное является человеком. В некоторых вариантах реализации изобретения уровни мРНК атаксина 2 снижаются. В некоторых вариантах реализации изобретения уровни белка атаксина 2 снижаются. Такое снижение может происходить времязависимым способом или дозозависимым способом.

В данном документе также предложены способы, соединения и композиции, пригодные для предупреждения, лечения и ослабления заболеваний, нарушений и патологических состояний. В некоторых вариантах реализации изобретения такие связанные с атаксином 2 заболевания, нарушения и патологические состояния представляют собой нейродегенеративные заболевания. В некоторых вариантах реализации изобретения такие нейродегенеративные заболевания, нарушения и патологические состояния включают спинально-цереbellарную атаксию 2 типа (SCA2), боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Паркинсона.

Такие заболевания, нарушения и состояния могут в целом сопровождаться одним и более факторами риска, причинами и исходами. Некоторые факторы риска и причины развития нейродегенеративного нарушения включают старение, наличие личной или семейной истории заболевания, или генетической предрасположенности. Некоторые симптомы и исходы заболевания, связанные с развитием нейродегенеративного нарушения, включают, но не ограничиваются ими: атаксию, затрудненность речи и глотания, ригидность, дрожание, офтальмоплегия, саккадическое замедление, периферическую нейропатию, атрофию, дистонию, хорею и деменцию.

В некоторых вариантах реализации изобретения способы лечения включают введение

индивиду, нуждающемуся в этом, антисмыслового соединения атаксина 2. В некоторых вариантах реализации изобретения способы лечения включают введение индивиду, нуждающемуся в этом, модифицированного олигонуклеотида атаксина 2.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

5 Следует понимать, что как приведенное выше общее описание, так и последующее подробное описание являются лишь иллюстративными и пояснительными и не ограничивают настоящего заявленного изобретения. В данном документе использование единственного числа включает множественное, если прямо не указано иное. В данном документе считается, что использование «или» означает «и/или», если не указано иное.
10 В дополнение к этому, в данном документе считается, что использование «и» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включающий», а также других форм, таких как «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Также такие термины, как «элемент» или «компонент», охватывают как элементы и компоненты, содержащие одну единицу, так и элементы и компоненты,
15 которые содержат более одной субъединицы, если специально не указано иное.

Заголовки разделов в данном документе применяются только с целью организации текста и не должны истолковываться как ограничивающие описанный объект изобретения. Все документы или части документов, цитируемые в этом описании, включая, но не ограничиваясь ими, патенты, заявки на патенты, опубликованные заявки
20 на патенты, статьи, книги, исследования, номера доступа в базу данных GENBANK и связанную информацию о последовательностях, которую можно получить из баз данных, таких как Национальный центр биотехнологической информации (NCBI), и другие данные, упоминаемые в данном документе, намеренно включены посредством ссылок в частях обсуждаемого здесь документа, а также в их полном объеме.

25 Определения

При отсутствии конкретных определений номенклатура, используемая в связи с ними, а также в связи с процедурами и методиками аналитической химии, синтетической органической химии, а также медицинской и фармацевтической химии, описанная в данном документе, является общеизвестной и общепринятой в данной области техники.
30 Для химического синтеза и химического анализа могут быть использованы стандартные методики.

Если не указано иное, то следующие термины имеют следующие значения:

«2'-О-метоксиэтил» (также называемый 2'-МОЕ и 2'-OCH₂CH₂-OCH₃O и МОЕ)

относится к О-метоксиэтильной модификации 2'-положения фуранозного кольца. 2'-О-метоксиэтилмодифицированный сахарид представляет собой модифицированный сахарид.
35

«2'-МОЕ нуклеозид» (также называемый 2'-О-метоксиэтилнуклеозид) означает нуклеозид, содержащий 2'-МОЕ модифицированный сахаридный фрагмент.

«2'-замещенный нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий заместитель в 2'-положении фуранозного кольца, отличающийся от Н или ОН. В некоторых вариантах реализации изобретения 2'-замещенные нуклеозиды включают нуклеозиды с бициклическими сахаридными модификациями.
40

«5-метилцитозин» означает цитозин, модифицированный метальной группой, присоединенной к 5-положению. 5-метилцитозин представляет собой модифицированное нуклеотидное основание.
45

«Около» означает нахождение в пределах значения $\pm 7\%$. Например, если утверждается, что «соединение вызывает по меньшей мере около 70% ингибирование атаксина 2», то это подразумевает, что уровни атаксина 2 ингибируются в пределах

диапазона от 63% до 77%.

«Совместное введение» относится к совместному введению двух фармацевтических агентов любым способом, при котором фармацевтическое действие обоих агентов проявляется у пациента одновременно. Совместное введение не требует, чтобы оба фармацевтических агента вводились в одной фармацевтической композиции, в одной и той же лекарственной форме или одинаковым путем введения. Не требуется, чтобы действие обоих фармацевтических агентов проявляло себя в одно и то же время. Действие должно перекрываться только в течение некоторого периода времени и не обязательно должно быть одинаковой протяженности.

«Введение» означает поступление фармацевтического агента в организм животного и включает, но не ограничивается этим, введение медицинским работником или самостоятельное введение.

«Облегчение» относится к уменьшению, замедлению, остановке или реверсии по меньшей мере одного показателя тяжести патологического состояния или заболевания. Тяжесть показателей может быть определена субъективными или объективными измерениями, которые известны специалистам в данной области техники.

«Животное» относится к человеку или животному, не являющемуся человеком, включая, но не ограничиваясь ими, мышей, крыс, кроликов, собак, кошек, свиней и не являющихся человеком приматов, включая, но не ограничиваясь ими, низших обезьян и шимпанзе.

«Антитело» относится к молекуле, для которой характерна способность определенным образом специфически реагировать с антигеном, когда антитело и антиген определяются в понятиях друг друга. Антитело может относиться к полной молекуле антитела либо к ее любому фрагменту или участку, такому как тяжелая цепь, легкая цепь, Fab-участок или Fc-участок.

«Антисмысловая активность» означает любую обнаруживаемую или поддающуюся измерению активность, присущую гибридизации антисмыслового соединения с его нуклеиновой кислотой-мишенью. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловая активность уменьшает количество или экспрессию нуклеиновой кислоты-мишени или белка, кодируемого такой кислотой-мишенью.

«Антисмысловое соединение» означает олигомерное соединение, которое способно к прохождению гибридизации с нуклеиновой кислотой-мишенью при участии водородных связей. Примеры антисмысловых соединений включают одноцепочечные и двухцепочечные соединения, такие как антисмысловые олигонуклеотиды, миРНК, мшРНК, оцРНК и вещества, действующие на основе захватывания.

«Антисмысловое ингибирование» означает снижение уровней нуклеиновой кислоты-мишени в присутствии антисмыслового соединения, комплементарного нуклеиновой кислоте-мишени, по сравнению с уровнями нуклеиновой кислоты-мишени, или в отсутствие антисмыслового соединения.

«Антисмысловые механизмы» представляют собой все механизмы, которые охватывают гибридизацию соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью, причем результат или влияние гибридизации приводит или к деградации мишени, или захватыванию мишени с сопутствующей остановкой клеточных механизмов, охватывающих, например, транскрипцию или сплайсинг.

«Антисмысловой олигонуклеотид» означает одноцепочечный олигонуклеотид с последовательностью нуклеотидных оснований, которая допускает гибридизацию с соответствующим сегментом нуклеиновой кислоты-мишени.

«Атаксин 2» означает ген атаксина 2 млекопитающих (ATXN2), включая ген атаксина

2 человека (ATXN2). Атаксин 2 человека картирован на хромосоме человека 12q24.1.

«Связанное с атаксином 2 заболевание» означает любое заболевание, связанное с любой нуклеиновой кислотой атаксина 2 или ее продуктом экспрессии. Такие заболевания могут включать нейродегенеративное заболевание. Такие

нейродегенеративные заболевания могут включать спинально-церебеллярную атаксию 2 типа (SCA2), боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Паркинсона.

Термин «мРНК атаксина 2» означает любой продукт экспрессии матричной РНК последовательности ДНК, кодирующей атаксин 2.

«Нуклеиновая кислота атаксина 2» означает любую нуклеиновую кислоту, кодирующую атаксин 2. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения нуклеиновая кислота атаксина 2 включает последовательность ДНК, кодирующую атаксин 2, последовательность РНК, транскрибируемую с ДНК, кодирующей атаксин 2 (включая геномную ДНК, содержащую интроны и экзоны), и последовательность мРНК, кодирующую атаксин 2. Термин «мРНК атаксина 2» означает мРНК, кодирующую белок атаксина 2.

«Белок атаксина 2» означает полипептидный продукт экспрессии нуклеиновой кислоты атаксина 2.

«Комплементарность оснований» относится к способности точного спаривания нуклеотидных оснований антисмыслового олигонуклеотида с соответствующими нуклеотидными основаниями в нуклеиновой кислоте-мишени (т.е. гибридизация); опосредована водородными связями Уотсона-Крика, Хугстина или обращенными водородными связями Хугстина между соответствующими нуклеотидными основаниями.

«Бициклический сахарид» означает фуранозильное кольцо, модифицированное мостиком между двумя атомами. Бициклический сахарид представляет собой модифицированный сахарид.

«Бициклический нуклеозид» (также называемый BNA) означает нуклеозид, имеющий сахаридный фрагмент, содержащий мостиковое соединение двух атомов углерода сахаридного кольца, благодаря чему образуется бициклическая кольцевая система. В некоторых вариантах реализации изобретения этот мостик соединяет 4'-углерод и 2'-углерод сахаридного кольца.

«Кэп-структура» или «терминальный кэп-фрагмент» означает химические модификации, которые были введены на любом конце антисмыслового соединения.

Обозначение «сEt» или «стерически затрудненный этил» означает бициклический нуклеозид, имеющий сахаридный фрагмент, содержащий мостиковое соединение 4'-углерода и 2'-углерода, причем данный мостик имеет формулу: 4'-CH(CH₃)-O-2'.

«Стерически затрудненный этилнуклеозид» (также называемый сEt-нуклеозид) означает нуклеозид, содержащий бициклический сахаридный фрагмент, содержащий мостик 4'-CH(CH₃)-O-2'.

«Химически отличающийся участок» относится к участку антисмыслового соединения, который определенным образом химически отличается от другого участка того же антисмыслового соединения. Например, участок, содержащий 2'-О-метоксиэтилнуклеозиды, химически отличается от участка, содержащего нуклеозиды без 2'-О-метоксиэтильных модификаций.

«Химерное антисмысловое соединение» означает антисмысловое соединение, которое имеет по меньшей мере два химически отличающихся участка, причем каждое положение содержит множество субъединиц.

«Совместное введение» означает введение индивиду двух и более фармацевтических агентов. Два или более фармацевтических агента могут быть представлены в одной

фармацевтической композиции или в отдельных фармацевтических композициях. Каждый из двух и более фармацевтических агентов может вводиться посредством одних и тех же или разных путей введения. Совместное введение охватывает параллельное или последовательное введение.

5 «Комплементарность» означает способность к спариванию между нуклеотидными основаниями первой нуклеиновой кислоты и второй нуклеиновой кислоты.

Понятно, что «содержать», «содержит» и «содержащий» подразумевает включение установленного этапа или элемента либо группы этапов или элементов, но без исключения любого другого этапа или элемента либо группы этапов или элементов.

10 «Последовательные нуклеотидные основания» означают нуклеотидные основания, непосредственно соседствующие друг с другом.

«Конструирование» или «конструирование для» относится к процессу конструирования олигомерного соединения, которое специфически гибридизируется с выбранной молекулой нуклеиновой кислоты.

15 «Растворитель» означает ингредиент в композиции, у которого отсутствует фармакологическая активность, но который с фармацевтической точки зрения является необходимым или желательным. Например, растворитель в лекарственных средствах для инъекций может быть жидкостью, например, солевым раствором.

«Доза» означает установленное количество фармацевтического агента, доставляемого за одно введение или за указанный период времени. В некоторых вариантах реализации изобретения доза может вводиться в виде одной, двух или более болюсных введений, таблеток или инъекций. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения, когда желательно подкожное введение, а нужная доза требует объема, который нелегко обеспечить одной инъекцией, для достижения требуемой дозы могут быть использованы 25 две или более инъекций. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтический агент вводят путем инфузии в течение продолжительного периода времени или непрерывно. Дозы могут быть указаны в виде количества фармацевтического агента, вводимого за час, сутки, неделю или месяц.

«Эффективное количество» в контексте модуляции активности или лечения, или 30 предупреждения патологического состояния означает введение субъекту, нуждающемуся в такой модуляции, лечении или профилактике, одной дозой или как части серии, такого количества фармацевтического агента, которое эффективно для модуляции этого действия, или лечения, или профилактики, или улучшения этого патологического состояния. Эффективное количество может изменяться для индивидов в зависимости 35 от состояния здоровья и физического состояния индивида, подлежащего лечению, таксономической группы индивидов, подлежащих лечению, состава композиции, оценки медицинскому состоянию индивида и других соответствующих факторов.

«Эффективность» означает способность вызывать требуемое действие.

«Экспрессия» включает все функции, с помощью которых кодированная генами 40 информация превращается в структуры, представленные и действующие в клетке. Такие структуры включают, но не ограничиваются ими, продукты транскрипции и трансляции.

«Полная комплементарность» или «100% комплементарность» означает, что каждое нуклеотидное основание первой нуклеиновой кислоты имеет комплементарное нуклеотидное основание во второй нуклеиновой кислоте. В некоторых вариантах 45 реализации изобретения первая нуклеиновая кислота представляет собой антисмысловое соединение, а нуклеиновая кислота-мишень представляет собой вторую нуклеиновую кислоту.

«Гэпмер» означает химерное антисмысловое соединение, в котором внутренний

участок, содержащий множество нуклеозидов, которые обеспечивают расщепление РНКазой H, располагается между наружными участками, содержащими один или более нуклеозидов, причем нуклеозиды, составляющие внутренний участок, химически отличаются от нуклеозида или нуклеозидов, составляющих внешние участки. Внутренний

5 участок может называться «гэп», а внешние участки могут называться «крыльями».

«Гэп-уменьшенное» означает химерное антисмысловое соединение, содержащее гэп-сегмент из 9 или менее последовательных 2'-дезоксирибонуклеотидов, расположенных между и непосредственно соседствующих с 5'- и 3'-сегментами крыльев, содержащими от 1 до 6 нуклеозидов.

10 «Гэп-расширенное» означает химерное антисмысловое соединение, содержащее гэп-сегмент из 12 или более последовательных 2'-дезоксирибонуклеозидов, расположенных между и непосредственно соседствующих с 5'- и 3'-сегментами крыльев, содержащими от 1 до 6 нуклеозидов.

«Гибридизация» означает отжиг (ренатурацию) молекул комплементарных нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах реализации изобретения молекулы комплементарных нуклеиновых кислот включают, но не ограничиваются ими, антисмысловое соединение и нуклеиновую кислоту-мишень. В некоторых вариантах реализации изобретения молекулы комплементарных нуклеиновых кислот включают, но не ограничиваются ими, антисмысловой олигонуклеотид и нуклеиновую кислоту-

20 мишень.

«Идентификация животного, пораженного связанным с атаксином 2 заболеванием» означает идентификацию животного с диагностированным связанным с атаксином 2 заболеванием или предрасположенного к развитию связанного с атаксином 2 заболевания. Индивиды, предрасположенные к развитию связанного с атаксином 2

25 заболевания, включают имеющих один и более факторов риска развития связанного с атаксином 2 заболевания, включая старение, наличие личной или семейной истории болезни либо генетическую предрасположенность к одному или более связанных с атаксином 2 заболеваний. Такая идентификация может выполняться любым способом, включающим оценку медицинской истории болезни индивида и стандартные клинические

30 анализы или обследования, такие как генетическое исследование.

«Непосредственно соседствующий» означает, что между непосредственно соседствующими элементами отсутствуют промежуточные элементы.

«Индивид» означает человека или животное, не являющееся человеком, выбранных для лечения или проведения терапии.

35 «Ингибирование атаксина 2» означает снижение уровня или экспрессии мРНК и/или белка атаксина 2. В некоторых вариантах реализации изобретения уровни мРНК и/или белка атаксина 2 ингибируются в присутствии антисмыслового соединения, таргетирующего атаксин 2, включая антисмысловой олигонуклеотид, таргетирующий атаксин 2, по сравнению с экспрессией уровней мРНК и/или белка атаксина 2 в

40 отсутствие антисмыслового соединения атаксина 2, такого как антисмысловой олигонуклеотид.

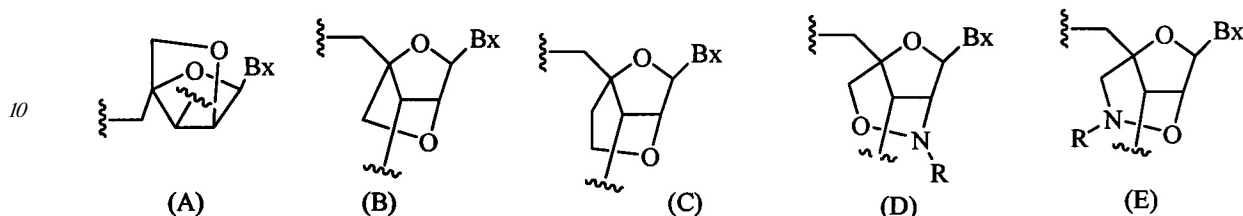
«Ингибирование экспрессии или активности» относится к снижению или блокаде экспрессии или активности и не обязательно означает полное исчезновение экспрессии или активности.

45 «Межнуклеозидная связь» относится к химической связи между нуклеозидами.

«Связанные нуклеозиды» означают соседствующие нуклеозиды, которые связаны вместе межнуклеозидной связью.

Термин «закрытая нуклеиновая кислота» или «ЗНК», или «ЗНК-нуклеозиды» означает

мономеры нуклеиновых кислот, содержащие мостик, соединяющий два атома углерода между 4'- и 2'-положением нуклеозидной сахаридной единицы, тем самым образуя бициклический сахарид. Примеры такого бициклического сахара включают, но не ограничиваются ими: А) α -L-метиленокси (4'-CH₂-O-2') ЗНК, (В) β -D-метиленокси (4'-CH₂-O-2') ЗНК, (С) этиленокси (4'-(CH₂)₂-O-2') ЗНК, (D) аминокси (4'-CH₂-O-N(R)-2') ЗНК и (Е) оксиамино (4'-CH₂-N(R)-O-2') ЗНК, как описано ниже.



Используемые в данном документе соединения ЗНК включают, но не ограничиваются ими, соединения, содержащие по меньшей мере один мостик между 4'- и 2'-положением сахара, причем каждый из мостиков независимо содержит 1 или от 2 до 4 связанных групп, независимо выбранных из -[C(R₁)(R₂)]_n-, -C(R₁)=C(R₂)-, -C(R₁)=N-, -C(=NR₁)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R₁)₂-, -S(=O)_x- и -N(R₁)₂-; где: x представляет собой 0, 1 или 2; n представляет собой 1, 2, 3 или 4; каждый R₁ и R₂ независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C₅-C₇ алициклический радикал, замещенный C₅-C₇ алициклический радикал, галоген, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил (S(=O)₂-J₁) или сульфоксил (S(=O)-J₁); а каждый J₁ и J₂ независимо представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C₁-C₁₂ аминоксил, замещенный C₁-C₁₂ аминоксил или защитную группу.

Примеры 4'-2' мостиковых групп, охваченные определением ЗНК, включают, но не ограничиваются ими, одну из формул: -[C(R₁)(R₂)]_n-, -[C(R₁)(R₂)]_n-O-, -C(R₁R₂)-N(R₁)-O- or -C(R₁R₂)-O-N(R₁)-. Кроме того, другие мостиковые группы, охваченные определением ЗНК, представляют собой 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-O-N(R₁)-2' и 4'-CH₂-N(R₁)-O-2'- мостики, где каждый R₁ и R₂ независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂ алкил.

В соответствии с данным изобретением в определение ЗНК также включены ЗНК, в которых 2'-гидроксильная группа рибозильного сахаридного кольца соединена с 4'-атомом углерода сахаридного кольца, тем самым образуя метиленокси (4'-CH₂-O-2') мостик для образования бициклического сахаридного фрагмента. Мостик также может быть метиленовой (-CH₂-) группой, соединяющей 2'-атом кислорода и 4'-атом углерода, для чего используется термин метиленокси (4'-CH₂-O-2') ЗНК. Кроме того, в случае бициклического сахаридного фрагмента, содержащего этиленовую мостиковую группу в этом положении, используется термин этиленокси (4'-CH₂CH₂-O-2') ЗНК. α -L-

метиленокси (4'-CH₂-O-2'), изомер метиленокси (4'-CH₂-O-2') ЗНК, также охватывается определением ЗНК, используемым в данном документе.

«Мисматчевое» или «некомплементарное нуклеотидное основание» относится к случаю, когда нуклеотидное основание первой нуклеиновой кислоты не способно спариваться с соответствующим нуклеотидным основанием второй нуклеиновой кислоты или нуклеиновой кислоты-мишени.

«Модифицированная межнуклеозидная связь» относится к замещению или любому изменению встречающейся в природе межнуклеозидной связи (т.е. фосфодиэфирной межнуклеозидной связи).

«Модифицированное нуклеотидное основание» означает любое нуклеотидное основание, отличающееся от аденина, цитозина, гуанина, тимидина или урацила. «Немодифицированное нуклеотидное основание» означает пуриновые основания: аденин (А) и гуанин (G), и пиримидиновые основания: тимин (Т), цитозин (С) и урацил (U).

«Модифицированный нуклеозид» означает нуклеозид, независимо содержащий модифицированный сахаридный фрагмент и/или модифицированное нуклеотидное основание.

«Модифицированный нуклеотид» означает нуклеотид, независимо содержащий модифицированный сахаридный фрагмент, модифицированную межнуклеозидную связь и/или модифицированное нуклеотидное основание.

«Модифицированный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный сахарид и/или модифицированное нуклеотидное основание.

«Модифицированный сахарид» означает замещение и/или любое изменение, отличающееся от природного фрагмента сахара.

«Мономер» означает одну единицу олигомера. Момеры включают, но не ограничиваются ими, нуклеозиды и нуклеотиды, независимо от того, встречаются они в природе или являются модифицированными.

«Мотив» в антисмысловом соединении означает паттерн из немодифицированных и модифицированных нуклеозидов.

«Природный сахаридный фрагмент» означает сахаридный фрагмент, обнаруженный в ДНК (2'-Н) или РНК (2'-ОН).

«Встречающаяся в природе межнуклеозидная связь» означает фосфодиэфирную связь 3'-5'.

«Некомплементарное нуклеотидное основание» относится к паре нуклеотидных оснований, которые не образуют водородные связи друг с другом или иным образом не обеспечивают гибридизацию.

Термин «нуклеиновая кислота» означает молекулы, состоящие из мономерных нуклеотидов. Нуклеиновая кислота включает, но не ограничивается ими, рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), одноцепочечные нуклеиновые кислоты, двухцепочечные нуклеиновые кислоты, малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (миРНК) и микроРНК (миРНК).

«Нуклеотидное основание» означает гетероциклический фрагмент, способный спариваться с основанием другой нуклеиновой кислоты.

Термин «комплементарность нуклеотидных оснований» относится к нуклеотидному основанию, которое способно к спариванию оснований с другим нуклеотидным основанием. Например, в ДНК аденин (А) комплементарен тимину (Т). Например, в РНК аденин (А) комплементарен урацилу (U). В некоторых вариантах реализации

изобретения комплементарное нуклеотидное основание относится к нуклеотидному основанию антисмыслового соединения, которое способно к спариванию оснований с нуклеотидным основанием ее нуклеиновой кислоты-мишени. Например, если нуклеотидное основание в определенном положении антисмыслового соединения способно к водородному связыванию с нуклеотидным основанием в определенном положении нуклеиновой кислоты-мишени, тогда положение водородных связей между олигонуклеотидом и нуклеиновой кислотой-мишенью считается комплементарным в этой паре нуклеотидных оснований.

«Последовательность нуклеотидных оснований» означает порядок последовательных нуклеотидных оснований, независимый от любого сахара, связи и/или модификации нуклеотидного основания.

«Нуклеозид» означает нуклеотидное основание, связанное с сахаром.

«Нуклеозидный миметик» включает структуры, используемые для замены сахара, или сахара и основания, и не обязательно связи в одном или более положениях олигомерного соединения, такие как, например, нуклеозидные миметики, содержащие морфолино-, циклогексенил-, циклогексил-, тетрагидропиранил-, бицикло- или трициклосахаридные миметики, например, нефуранозные сахаридные единицы.

«Нуклеотидный миметик» включает структуры, используемые для замены нуклеозида и связи в одном или более положениях олигомерного соединения, такие как, например, пептидные нуклеиновые кислоты или морфолины (морфолины связаны посредством -N(H)-C(=O)-O- или другой нефосфодиэфирной связью). Термин «заместитель сахара» перекрывается с немного более широким термином «нуклеозидный миметик», но подразумевают только указание на замещение сахаридной единицы (фуранозного кольца). Тетрагидропиранильные кольца, представленные в данном документе, являются иллюстрациями примера заместителя сахара, в котором фуранозная сахаридная группа была замещена системой тетрагидропиранильного кольца. Термин «миметик» относится к группам, которые замещены на сахарид, нуклеотидное основание и/или межнуклеозидную связь. Как правило, миметик используется вместо сахара или комбинации сахарид-межнуклеозидная связь, а нуклеотидное основание обеспечивает гибридизацию с выбранной мишенью.

«Нуклеотид» означает нуклеозид, содержащий фосфатную группу, ковалентно связанную с сахаридной частью нуклеозида.

«Побочное действие» относится к нежелательному или вредному биологическому действию, связанному с модуляцией экспрессии РНК или белка гена, отличающегося от предполагаемой нуклеиновой кислоты-мишени.

«Олигомерное соединение» или «олигомер» означает полимер из связанных мономерных субъединиц, который способен гибридизоваться с по меньшей мере одним участком молекулы нуклеиновой кислоты.

«Олигонуклеотид» означает полимер из связанных нуклеозидов, каждый из которых независимо друг от друга может быть модифицированным или немодифицированным.

«Парентеральное введение» означает введение с помощью инъекции (например, болюсной инъекции) или инфузии. Парентеральное введение включает подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, внутривентральное введение или внутримозговое введение, например, интратекальное или интрацеребровентрикулярное введение.

«Пептид» означает молекулу, образованную связыванием по меньшей мере двух аминокислот посредством амидных связей. В данном документе термин «пептид» без ограничения относится к полипептидам и белкам.

«Фармацевтический агент» означает вещество, которое обеспечивает терапевтическое действие при введении индивиду. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтический агент представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, таргетирующий атаксин 2.

5 «Фармацевтическая композиция» означает смесь веществ, пригодную для введения субъекту. Например, фармацевтическая композиция может содержать антисмысловой олигонуклеотид и стерильный водный раствор.

«Фармацевтически приемлемое производное» охватывает фармацевтически приемлемые соли, конъюгаты, пролекарства или изомеры соединений, описанных в
10 данном документе.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» означает физиологически и фармацевтически приемлемые соли антисмысловых соединений, т.е. соли, которые сохраняют требуемую биологическую активность исходного олигонуклеотида и не придают им нежелательного токсикологического действия.

15 «Тиофосфатная связь» означает связь между нуклеозидами, в которой фосфодиэфирная связь модифицирована заменой одного из немоستيковых атомов кислорода атомом серы. Тиофосфатная связь представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

«Часть» означает определенное количество последовательных (т.е. связанных)
20 нуклеотидных оснований нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации изобретения часть представляет собой определенное количество последовательных нуклеотидных оснований нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых вариантах реализации изобретения часть представляет собой определенное количество последовательных нуклеотидных оснований антисмыслового соединения.

25 «Предупреждать» или «предупреждение» относится к замедлению или предотвращению возникновения или развития заболевания, нарушения или патологического состояния в течение периода времени от минут до суток, от недель до месяцев или на неопределенный срок.

«Пролекарство» означает, что терапевтический агент приготовлен в неактивной
30 форме, которая превращается в активную форму (т.е. в лекарственное вещество) в организме или его клетках под действием эндогенных ферментов или других химических веществ и/или условий.

«Профилактически эффективное количество» означает количество фармацевтического агента, которое обеспечивает профилактическую или предупреждающую заболевание
35 пользу для животного.

«Участок» определяется как часть нуклеиновой кислоты-мишени, содержащей по меньшей мере одну идентифицируемую структуру, функцию или характеристику.

«Рибонуклеотид» означает нуклеотид, содержащий гидроксил в 2'-положении сахаридной части нуклеотида. Рибонуклеотиды могут быть модифицированы с помощью
40 любого из разнообразных заместителей.

«Соли» означают физиологически и фармацевтически приемлемые соли антисмысловых соединений, т.е. соли, которые сохраняют требуемую биологическую активность исходного олигонуклеотида и не придают им нежелательного токсикологического действия.

45 «Сегменты» определяются как меньшие части или субчасти участков в пределах нуклеиновой кислоты-мишени.

«Укороченные» или «усеченные» варианты антисмысловых олигонуклеотидов, приведенные в данном документе, содержат один, два или более делетированных

нуклеозидов.

Термин «побочные явления» означает физиологические реакции, обусловленные лечением, отличающиеся от требуемого действия. В некоторых вариантах реализации изобретения побочные явления включают, без ограничения, реакции в месте инъекции, исследуемые нарушения функционирования печени, нарушения функционирования почек, токсичность для печени, токсичность для почек, нарушения центральной нервной системы и миопатии.

«Одноцепочечный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, который не гибридизирован с комплементарной цепью.

«Сайты» в данном документе определяются как уникальные положения нуклеотидных оснований в пределах нуклеиновой кислоты-мишени.

«Замедление прогрессирования» означает уменьшение развития заболевания.

«Способный к специфичной гибридизации» относится к антисмысловому соединению, обладающему достаточной степенью комплементарности между антисмысловым олигонуклеотидом и нуклеиновой кислотой-мишенью для индуцирования требуемого действия, при проявлении минимального влияния или отсутствии влияния на нецелевые нуклеиновые кислоты в условиях, в которых требуется специфическое связывание, т.е. в физиологических условиях в случае анализов *in vivo* и терапевтического лечения.

«Жесткие условия гибридизации» или «жесткие условия» относятся к условиям, при которых олигомерное соединение будет гибридизоваться со своей последовательностью-мишенью, но с минимальным количеством других последовательностей.

«Субъект» означает человека или животное, не являющееся человеком, выбранных для лечения или проведения терапии.

«Мишень» относится к белку, в отношении которого требуется модуляция.

«Ген-мишень» относится к гену, кодирующему мишень.

«Таргетинг» или «таргетированный» означает процесс конструирования и выбора антисмыслового соединения, которое будет специфически гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью и индуцировать требуемое действие.

Все термины «нуклеиновая кислота-мишень», «РНК-мишень», «транскрипт РНК-мишени» «мишень нуклеиновой кислоты» означают нуклеиновую кислоту, способную таргетироваться антисмысловыми соединениями.

«Участок-мишень» означает часть нуклеиновой кислоты-мишени, на которую таргетировано одно или более антисмысловых соединений.

«Сегмент-мишень» означает последовательность нуклеотидов нуклеиновой кислоты-мишени, на которую таргетировано антисмысловое соединение. «5' сайт-мишень» относится к наиболее удаленному 5'-нуклеотиду сегмента-мишени. «3' сайт-мишень» относится к наиболее удаленному 3'-нуклеотиду сегмента-мишени.

«Терапевтически эффективное количество» означает количество фармацевтического агента, которое обеспечивает терапевтическую пользу для индивида.

«Лечить» или «проводить лечение», или «лечение» относится к введению композиции для достижения изменения или улучшения течения заболевания или патологического состояния.

«Немодифицированное нуклеотидное основание» означает пуриновые основания: аденин (А) и гуанин (G), и пиримидиновые основания: тимин (Т), цитозин (С) и урацил (U).

«Немодифицированный нуклеотид» означает нуклеотид, состоящий из встречающихся в природе нуклеотидных оснований, сахаридных фрагментов и межнуклеозидных

связей. В некоторых вариантах реализации изобретения немодифицированный нуклеотид представляет собой РНК-нуклеотид (т.е. β -D-рибонуклеозиды) или ДНК-нуклеотид (т.е. β -D-дезоксирибонуклеозиды).

«Сегмент крыла» означает множество нуклеозидов, модифицированных так, чтобы придавать олигонуклеотиду такие свойства, как усиленная ингибирующая активность, повышенная аффинность связывания нуклеиновой кислоты-мишени или устойчивость к деградации нуклеазами *in vivo*.

Некоторые варианты реализации изобретения

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают способы, соединения и композиции для ингибирования экспрессии мРНК и белка атаксина 2. Некоторые варианты реализации изобретения предлагают способы, соединения и композиции для снижения уровней мРНК и белка атаксина 2.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают антисмысловые соединения, таргетирующие нуклеиновую кислоту атаксина 2. В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеиновая кислота атаксина 2 представлена последовательностью, указанной в базе данных GENBANK № доступа NM_002973.3 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 1), комплементарной последовательностью с № доступа в базе данных GENBANK NT_009775.17, усеченной от нуклеотидов 2465000 до 2616000 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 2) и № доступа в базе данных GENBANK BX410018.2 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 3).

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают способы лечения, предупреждения или облегчения заболеваний, нарушений и патологических состояний, связанных с атаксином 2, у нуждающегося в этом индивида. Рассматриваются также способы получения лекарственного средства для лечения, предупреждения или облегчения заболевания, нарушения и патологического состояния, связанного с атаксином 2. Связанные с атаксином 2 заболевания, нарушения и патологические состояния включают нейродегенеративные заболевания. В некоторых вариантах реализации изобретения связанные с атаксином 2 заболевания включают спинально-церебеллярную атаксию 2 типа (SCA2), боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Паркинсона.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают соединения, содержащие модифицированный олигонуклеотид, состоящий из от 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержащий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеотидных оснований по любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 11-165.

В некоторых вариантах реализации изобретения последовательность нуклеотидных оснований модифицированного олигонуклеотида по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 81%, по меньшей мере на 82%, по меньшей мере на 83%, по меньшей мере на 84%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 86%, по меньшей мере на 87%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 89%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% комплементарна SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой

одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

5 В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждая модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

10 В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную связь и по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой фосфодиэфирную связь.

15 В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один нуклеозид содержит модифицированное нуклеиновое основание.

В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированное нуклеотидное основание представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарид.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один модифицированный сахарид представляет собой бициклический сахарид.

В некоторых вариантах реализации изобретения бициклический сахарид содержит химическую связь между 2'- и 4'-положением сахаридного 4'-CH₂-N(R)-O-2' мостика, где R независимо представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил или защитную группу.

25 В некоторых вариантах реализации изобретения бициклический сахарид содержит мостик 4'-CH₂-N(R)-O-2', где R независимо представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил или защитную группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один модифицированный сахарид содержит 2'-O-метоксиэтильную группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированный сахарид содержит группу 2'-O(CH₂)₂-OCH₃.

В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированный олигонуклеотид содержит:

35 гэтап-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыла, состоящий из 5 связанных нуклеозидов, и

сегмент 3'-крыла, состоящий из 5 связанных нуклеозидов;

причем гэтап-сегмент расположен между сегментом 5'-крыла и сегментом 3'-крыла, и при этом каждый нуклеозид каждого сегмента крыльев содержит модифицированный сахарид.

40 В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают композиции, содержащие любое соединение, описанное в данном документе, или его соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или растворитель.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают способы, включающие введение животному любого соединения или композиции, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения животное представляет собой человека.

В некоторых вариантах реализации изобретения введение соединения предупреждает, лечит, облегчает или замедляет прогрессирование связанного с атаксином 2 заболевания, нарушения или патологического состояния.

В некоторых вариантах реализации изобретения связанное с атаксином 2 заболевание, нарушение или патологическое состояние представляют собой спинально-цереbellарную атаксию 2 типа (SCA2), боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Паркинсона.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают использование любого из соединений или композиций, описанных в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения нейродегенеративного заболевания.

Антисмысловые соединения

Олигомерные соединения включают, но не ограничиваются ими, олигонуклеотиды, олигонуклеозиды, аналоги олигонуклеотидов, миметики олигонуклеотидов, антисмысловые соединения, антисмысловые олигонуклеотиды и миРНК. Олигомерное соединение может быть «антисмысловым» по отношению к нуклеиновой кислоте-мишени, что означает, что оно способно претерпевать гибридизацию с нуклеиновой кислотой-мишенью посредством водородных связей.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение имеет последовательность нуклеотидных оснований, которая записана в направлении 5'-3', и содержит обратную комплементарность к сегменту-мишени нуклеиновой кислоты-мишени, которую это соединение таргетирует. В некоторых таких вариантах реализации изобретения антисмысловой олигонуклеотид имеет последовательность нуклеотидных оснований, которая записана в направлении 5'-3', и содержит обратную комплементарность к сегменту-мишени нуклеиновой кислоты-мишени, которую это соединение таргетирует.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину от 12 до 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину от 12 до 25 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину от 12 до 22 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину от 14 до 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину от 15 до 25 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину от 18 до 22 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину от 19 до 21 нуклеотида. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение составляет в длину от 8 до 80, от 12 до 50, от 13 до 30, от 13 до 50, от 14 до 30, от 14 до 50, от 15 до 30, от 15 до 50, от 16 до 30, от 16 до 50, от 17 до 30, от 17 до 50, от 18 до 30, от 18 до 50, от 19 до 30, от 19 до 50 или от 20 до 30 связанных субъединиц.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 12 субъединиц. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 13 субъединиц. В

некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 14 субъединиц. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 15 субъединиц. В
 5 некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 16 субъединиц. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 17 субъединиц. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 18 субъединиц. В
 10 некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 19 субъединиц. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 20 субъединиц. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 21 субъединицу. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 22 субъединицы. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 23 субъединицы. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 24 субъединицы. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 25 субъединиц. В
 25 некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 26 субъединиц. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 27 субъединиц. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 28 субъединиц. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 29 субъединиц. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 30 субъединиц. В
 30 некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, составляет в длину 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 связанных субъединиц или находится в диапазоне, определенном любыми двумя из указанных выше значений. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, а связанные субъединицы представляют собой нуклеозиды.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые олигонуклеотиды, таргетирующие нуклеиновую кислоту атаксина 2, могут быть укороченными или
 45 усеченными. Например, может быть deletирована одна субъединица с 5'-конца (5'-усечение) или, альтернативно, с 3'-конца (3'-усечение). Укороченное или усеченное антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, может иметь две субъединицы, deletированные с 5'-конца антисмыслового соединения или, в

альтернативном варианте, иметь две субъединицы, удаленные с 3'-конца. В альтернативном варианте делетированные нуклеозиды могут быть распределены по всему антисмысловому соединению, например, в антисмысловом соединении, имеющем один делетированный нуклеозид с 5'-конца и один делетированный нуклеозид с 3'-конца.

Когда одна дополнительная субъединица присутствует в удлиненном антисмысловом соединении, то дополнительная субъединица может быть расположена на 5'- или 3'-конце антисмыслового соединения. Когда присутствуют две или более дополнительных субъединиц, то добавленные субъединицы могут соседствовать друг с другом, например, в антисмысловом соединении, имеющем две субъединицы, добавленные к 5'-концу (5'-добавление) или, в альтернативном варианте, к 3'-концу (3'-добавление) антисмыслового соединения. В альтернативном варианте добавленные субъединицы могут быть распределены по всему антисмысловому соединению, например, в антисмысловом соединении, имеющем одну субъединицу, добавленную к 5'-концу, и одну субъединицу, добавленную к 3'-концу.

Возможно увеличение или уменьшение длины антисмыслового соединения, такого как антисмысловой олигонуклеотид, и/или введение мисматчевых нуклеотидных оснований без исчезновения активности. Например, в Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992) ряд антисмысловых олигонуклеотидов длиной 13-25 нуклеотидных оснований исследовали на способность индуцировать расщепление РНК-мишени в модели с инъектированием в ооцит. Антисмысловые олигонуклеотиды длиной 25 нуклеотидных оснований с 8 или 11 мисматчевыми основаниями возле концов антисмысловых олигонуклеотидов были способны непосредственно специфически расщеплять мРНК-мишень, хоть и в меньшей степени, чем антисмысловые олигонуклеотиды, которые не содержали мисматчевых оснований. Аналогичным образом, специфическое расщепление мишени было достигнуто с использованием антисмысловых олигонуклеотидов размером 13 нуклеотидных оснований, включая те, которые содержали 1 или 3 мисматчевых основания.

Авторами Gautschi et al (J. Natl. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001) продемонстрирована способность олигонуклеотида, имеющего 100% комплементарность к мРНК bcl-2 и содержащего 3 мисматчевых основания к мРНК bcl-xL, снижать экспрессию как гена bcl-2, так и bcl-xL в условиях in vitro и in vivo. Кроме того, данный олигонуклеотид продемонстрировал высокую противоопухолевую активность in vivo.

Авторы Maher и Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) испытывали ряд tandemных антисмысловых олигонуклеотидов размером 14 нуклеотидных оснований и антисмысловых олигонуклеотидов размером 28 и 42 нуклеотидных оснований, содержащих, соответственно, последовательность из двух или трех tandemных антисмысловых олигонуклеотидов, на способность блокировать трансляцию дигидрофолатредуктазы (DHFR) человека при анализе на ретикулоцитах кролика. Каждый из этих трех антисмысловых олигонуклеотидов размером 14 нуклеотидных оснований сам по себе был способен ингибировать трансляцию, хоть и на более низком уровне, чем антисмысловые олигонуклеотиды размером 28 или 42 нуклеотидных оснований.

Мотивы антисмысловых соединений

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, таргетирующие нуклеиновую кислоту атаксина 2, содержат химически модифицированные субъединицы, сгруппированные в паттерны, или мотивы, для того чтобы придать антисмысловым соединениям такие свойства, как усиленная

ингибирующая активность, повышенная аффинность связывания нуклеиновой кислоты-мишени или устойчивость к деградации нуклеазами *in vivo*.

Химерные антисмысловые соединения обычно содержат по меньшей мере один участок, модифицированный так, чтобы придать повышенную устойчивость к деградации нуклеазами, повышенное поглощение клетками, повышенную аффинность связывания нуклеиновой кислоты-мишени и/или повышенную ингибирующую активность. Второй участок химерного антисмыслового соединения необязательно может служить субстратом для клеточной эндонуклеазы - РНКазы Н, которая расщепляет нить РНК в дуплексе РНК:ДНК.

Антисмысловые соединения, содержащие гэлмер-мотив, считают химерными антисмысловыми соединениями. В гэлмере внутренний участок, содержащий множество нуклеотидов, которые обеспечивают расщепление РНКазой Н, расположен между внешними участками, содержащими множество нуклеотидов, которые химически отличаются от нуклеозидов внутреннего участка. В случае, когда антисмысловой олигонуклеотид содержит гэлмер-мотив, то гэл-сегмент обычно служит субстратом для расщепления эндонуклеазами, тогда как сегменты крыльев содержат модифицированные нуклеозиды. В некоторых вариантах реализации изобретения участки гэлмера различаются по типам сахаридных фрагментов в составе каждого отдельного участка. Типы сахаридных фрагментов, которые используются для различения участков гэлмера, в некоторых вариантах реализации изобретения могут включать β -D-рибонуклеозиды, β -D-дезоксирибонуклеозиды, 2'-модифицированные нуклеозиды (такие 2'-модифицированные нуклеозиды могут включать среди прочих варианты 2'-МОЕ и 2'-О-CH₃) и бициклические сахаридные модифицированные нуклеозиды (такие бициклические сахаридные модифицированные нуклеозиды могут включать содержащие мостик 4'-(CH₂)_n-О-2', где n=1 или n=2, и 4'-CH₂-О-CH₂-2'). В некоторых вариантах реализации изобретения крылья могут включать несколько модифицированных сахаридных фрагментов, включая, например, 2'-МОЕ. В некоторых вариантах реализации изобретения крылья могут включать несколько модифицированных и немодифицированных сахаридных фрагментов. В некоторых вариантах реализации изобретения крылья могут включать различные комбинации 2'-МОЕ-нуклеозидов и 2'-дезоксинуклеозидов.

Каждый отдельный участок может содержать одинаковые сахаридные фрагменты, отличающиеся или чередующиеся сахаридные фрагменты. Мотив крыло-гэл-крыло часто описывают как «X-Y-Z», где «X» представляет длину 5'-крыла, «Y» представляет длину гэпа, а «Z» представляет длину 3'-крыла. Участки «X» и «Z» могут содержать одинаковые, отличающиеся или чередующиеся сахаридные фрагменты. В некоторых вариантах реализации изобретения участки «X» и «Y» могут включать один или более 2'-дезоксинуклеозидов. Участок «Y» может содержать 2'-дезоксинуклеозиды.

Используемый в данном документе гэлмер, описываемый как «X-Y-Z» имеет такую конфигурацию, что гэл расположен непосредственно по соседству с каждым 5'-крылом и 3'-крылом. Таким образом, не существует промежуточных нуклеотидов между 5'-крылом и гэллом или гэллом и 3'-крылом. Любое из антисмысловых соединений, описанных в данном документе, может содержать гэлмер-мотив. В некоторых вариантах реализации изобретения значения «X» и «Z» одинаковые, в других вариантах реализации изобретения они разные.

В некоторых вариантах реализации изобретения гэлмеры, предложенные в данном документе, включают, например, 20-меры, содержащие мотив 5-10-5.

В некоторых вариантах реализации изобретения гэлмеры, предложенные в данном

документе, включают, например, 19-меры, содержащие мотив 5-9-5.

В некоторых вариантах реализации изобретения гэдмеры, предложенные в данном документе, включают, например, 18-меры, содержащие мотив 5-8-5.

В некоторых вариантах реализации изобретения гэдмеры, предложенные в данном документе, включают, например, 18-меры, содержащие мотив 4-8-6.

В некоторых вариантах реализации изобретения гэдмеры, предложенные в данном документе, включают, например, 18-меры, содержащие мотив 6-8-4.

В некоторых вариантах реализации изобретения гэдмеры, предложенные в данном документе, включают, например, 18-меры, содержащие мотив 5-7-6.

10 Нуклеиновые кислоты-мишени, участки-мишени и нуклеотидные последовательности

Нуклеотидные последовательности, которые кодируют атаксин 2, включают, без ограничения, следующие: № доступа в базе данных GENBANK NM_002973.3 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 1), комплементарная последовательность № доступа в базе данных GENBANK NT_009775.17, усеченной от нуклеотидов 2465000 до 2616000
15 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 2) и № доступа в базе данных GENBANK BX410018.2 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 3).

Понятно, что последовательность, указанная в каждой SEQ ID NO в примерах, содержащихся в данном документе, является независимой от любой модификации сахаридного фрагмента, межнуклеозидной связи или нуклеотидного основания. По
20 сути, антисмысловые соединения, определенные SEQ ID NO, могут независимо содержать одну или более модификаций сахаридного фрагмента, межнуклеозидной связи или нуклеотидного основания. Антисмысловые соединения, описанные номером Isis (№ Isis), указывают комбинацию последовательности и мотива нуклеотидных оснований.

В некоторых вариантах реализации изобретения участок-мишень представляет собой
25 структурно определенный участок нуклеиновой кислоты-мишени. Например, участок-мишень может охватывать 3'-НТО, 5'-НТО, экзон, интрон, соединение экзона/интрона, кодирующий участок, участок инициации трансляции, участок терминации трансляции или другой определенный участок нуклеиновой кислоты. Структурно определенные участки атаксина 2 могут быть получены по номеру доступа из баз данных
30 последовательностей, таких как NCBI, и такая информация включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации изобретения участок-мишень может охватывать последовательность от 5' сайта-мишени одного сегмента-мишени в пределах участка-мишени до 3' сайта-мишени другого сегмента-мишени в пределах того же участка-мишени.

35 Таргетирование включает определение по меньшей мере одного сегмента-мишени, с которым гибридизируется антисмысловое соединение, вследствие чего проявляется требуемое действие. В некоторых вариантах реализации изобретения требуемое действие заключается в снижении уровней мРНК нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых вариантах реализации изобретения требуемое действие заключается в снижении уровней
40 белка, кодируемого нуклеиновой кислотой-мишенью, или фенотипическом изменении, связанном с нуклеиновой кислотой-мишенью.

Участок-мишень может содержать один или более сегментов-мишеней. Множество сегментов-мишеней в пределах участка-мишени могут быть перекрывающимися. В альтернативном варианте они могут быть неперекрывающимися. В некоторых вариантах
45 реализации изобретения сегменты-мишени в участке-мишени разделены не более, чем около 300 нуклеотидами. В некоторых вариантах реализации изобретения сегменты-мишени в участке-мишени разделены количеством нуклеотидов равным, равным около, равным не более чем, равным не более чем около 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50,

40, 30, 20 или 10 нуклеотидами на нуклеиновой кислоте-мишени, или равным диапазоном, определенному любыми двумя из предыдущих значений. В некоторых вариантах реализации изобретения сегменты-мишени в участке-мишени разделены не более чем или не более чем около 5 нуклеотидами на нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах реализации изобретения сегменты-мишени являются последовательными. Предполагается, что участки-мишени определены диапазоном, содержащим иницирующую нуклеиновую кислоту, которая представлена любым из 5' сайтов-мишеней или 3' сайтов-мишеней, перечисленных в данном документе.

Подходящие сегменты-мишени могут быть найдены в 5'-НТО, кодирующем участке, 3'-НТО, интроне, экзоне или соединении экзона/интрона. Сегменты-мишени, содержащие иницирующий кодон или терминирующий кодон, также являются подходящими сегментами-мишенями. Подходящий сегмент-мишень может специфически исключать конкретный структурно определенный участок, такой как иницирующий кодон или терминирующий кодон.

Определение подходящих сегментов-мишеней может включать сравнение последовательности нуклеиновой кислоты-мишени с другими последовательностями по всему геному. Например, для идентификации участков сходства среди разных нуклеиновых кислот может быть использован алгоритм BLAST. Это сравнение может предупредить выбор последовательностей антисмысловых соединений, которые могут гибридизоваться неспецифическим образом с последовательностями, отличающимися от выбранной нуклеиновой кислоты-мишени (т.е., нецелевыми или побочными последовательностями).

Могут быть вариации активности (например, которые определяют по проценту снижения уровней нуклеиновых кислот-мишеней) антисмысловых соединений в пределах активного участка-мишени. В некоторых вариантах реализации изобретения снижение уровней мРНК атаксина 2 является показателем ингибирования экспрессии атаксина 2. Снижение уровней белка атаксина 2 также является показателем ингибирования экспрессии мРНК-мишени. Фенотипические изменения являются показателем ингибирования экспрессии атаксина 2. Улучшение нейрологического функционирования является показателем ингибирования экспрессии атаксина 2. Улучшенная двигательная функция и память являются показателем ингибирования экспрессии атаксина 2.

Гибридизация

В некоторых вариантах реализации изобретения гибридизация происходит между антисмысловым соединением, описанным в данном документе, и нуклеиновой кислотой атаксина 2. Наиболее распространенный механизм гибридизации задействует водородное связывание (например, Уотсон-Криковское, Хугстиновское или обратное Хугстиновское водородное связывание) между комплементарными нуклеотидными основаниями молекул нуклеиновых кислот.

Гибридизация может происходить в различных условиях. Жесткие условия зависят от последовательности и определяются природой и составом молекул нуклеиновых кислот, подлежащих гибридизации.

Способы определения того, является ли последовательность способной специфически гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью, хорошо известны в данной области. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, способны специфически гибридизоваться с нуклеиновой кислотой атаксина 2.

Комплементарность

Антисмысловое соединение и нуклеиновая кислота-мишень комплементарны друг

другу, если достаточное количество нуклеотидных оснований антисмыслового соединения может образовать водородную связь с соответствующими нуклеотидными основаниями нуклеиновой кислоты-мишени так, что будет проявляться требуемое действие (например, антисмысловое ингибирование нуклеиновой кислоты-мишени, такой как нуклеиновой кислоты атаксина 2).

Некомплементарные нуклеотидные основания между антисмысловым соединением и нуклеиновой кислотой атаксина 2 могут быть допустимыми при условии, что данное антисмысловое соединение остается способным специфически гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью. Более того, антисмысловое соединение может гибридизироваться по всей длине одного или более сегментов нуклеиновой кислоты атаксина 2 так, чтобы промежуточные или соседствующие сегменты не участвовали в гибридизационном событии (например, петлевая структура, мисматчевая или шпильковая структура).

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, представленные в данном документе, или их указанная часть, являются или являются по меньшей мере на 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными нуклеиновой кислоте атаксина 2, участку-мишени, сегменту-мишени или их указанной части. Процент комплементарности антисмыслового соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью может быть определен с использованием традиционных способов.

Например, антисмысловое соединение, в котором 18 из 20 нуклеотидных оснований антисмыслового соединения являются комплементарными участку-мишени, и поэтому может специфически гибридизироваться, должно представлять комплементарность на 90 процентов. В этом примере оставшиеся некомплементарные нуклеотидные основания могут быть собраны в кластеры или рассеяны с комплементарными нуклеотидными основаниями и не требуют последовательного расположения друг к другу или к комплементарным нуклеотидным основаниям. По сути, антисмысловое соединение, которое составляет в длину 18 нуклеотидных оснований, имеющее 4 (четыре) некомплементарных нуклеотидных основания, которые фланкированы двумя участками с полной комплементарностью к нуклеиновой кислоте-мишени, может иметь 77,8% общей комплементарности к нуклеиновой кислоте-мишени и, таким образом, должно попадать в объем настоящего изобретения. Процент комплементарности антисмыслового соединения с участком нуклеиновой кислоты-мишени может быть определен традиционным способом с использованием программ BLAST (основные инструменты для исследования локального выравнивания) и программ PowerBLAST, известных в данной области техники (Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403 410; Zhang и Madden, Genome Res., 1997, 7, 649 656). Процент гомологии, идентичность или комплементарность последовательностей могут быть определены, например, программой Gap (висконсинский пакет анализа последовательностей, версия 8 для Unix, Genetics Computer Group, Университетский исследовательский парк, г. Мэдисон, штат Висконсин) с применением настройки по умолчанию, которая использует алгоритм Смита и Уотермана (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482 489).

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, представленные в данном документе, или их указанные части, являются полностью комплементарными (т.е. на 100% комплементарными) нуклеиновой кислоте-мишени или ее указанной части. Например, антисмысловое соединение может быть полностью комплементарным нуклеиновой кислоте атаксина 2 или ее участку-мишени, или сегменту-мишени или последовательности-мишени. Используемый в данном документе термин

«полностью комплементарный» означает, что каждое нуклеотидное основание антисмыслового соединения способно к точному спариванию оснований с соответствующими нуклеотидными основаниями нуклеиновой кислоты-мишени.

Например, антисмысловое соединение размером 20 нуклеотидных оснований является полностью комплементарным последовательности-мишени, которая в длину составляет 400 нуклеотидных оснований, поскольку есть соответствующая часть размером 20 нуклеотидных оснований нуклеиновой кислоты-мишени, которая полностью комплементарна данному антисмысловому соединению. Полная комплементарность также может быть использована в сравнении с указанной частью первой и/или второй нуклеиновой кислоты. Например, часть размером 20 нуклеотидных оснований антисмыслового соединения размером 30 нуклеотидных оснований может быть «полностью комплементарной» последовательности-мишени длиной 400 нуклеотидных оснований. Часть размером 20 нуклеотидных оснований антисмыслового соединения размером 30 нуклеотидных оснований полностью комплементарна последовательности-мишени, если последовательность-мишень имеет соответствующую часть размером 20 нуклеотидных оснований, в которой каждое нуклеотидное основание является комплементарным части размером 20 нуклеотидных оснований данного антисмыслового соединения. В то же время, целое антисмысловое соединение размером 30 нуклеотидных оснований может быть или может не быть полностью комплементарным последовательности-мишени, в зависимости от того, комплементарны ли также оставшиеся 10 нуклеотидных оснований антисмыслового соединения последовательности-мишени.

Некомплементарное нуклеотидное основание может располагаться на 5'-конце или 3'-конце антисмыслового соединения. В альтернативном варианте некомплементарное нуклеотидное основание или нуклеотидные основания могут находиться во внутреннем положении антисмыслового соединения. Если присутствуют два или более некомплементарных нуклеотидных оснований, то они могут быть последовательными (т.е. связанными) или непоследовательными. В одном варианте реализации изобретения некомплементарное нуклеотидное основание расположено в сегменте крыла гэнмера антисмыслового олигонуклеотида.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, которые в длину составлены из или составлены из вплоть до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидных оснований, содержат не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(-ых) нуклеотидного(-ых) основания(-й) по сравнению с нуклеиновой кислотой-мишенью, такой как нуклеиновая кислота атаксина 2 или ее указанная часть.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, которые в длину составлены из или составлены из вплоть до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидных оснований, содержат не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(-ых) нуклеотидного(-ых) основания(-й) относительно нуклеиновой кислоты-мишени, такой как нуклеиновая кислота атаксина 2 или ее указанная часть.

Антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, также включают такие, которые комплементарны части нуклеиновой кислоты-мишени. Используемый в данном документе термин «часть» относится к определенному количеству последовательных (т.е. связанных) нуклеотидных оснований в пределах участка или сегмента нуклеиновой кислоты-мишени. «Часть» также может относиться к определенному количеству последовательных нуклеотидных оснований антисмыслового

соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения комплементарны по меньшей мере части сегмента-мишени размером 8 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения комплементарны по меньшей мере части сегмента-мишени размером 9 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения комплементарны по меньшей мере части сегмента-мишени размером 10 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения комплементарны по меньшей мере части сегмента-мишени размером 11 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения комплементарны по меньшей мере части сегмента-мишени размером 12 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения комплементарны по меньшей мере части сегмента-мишени размером 13 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения комплементарны по меньшей мере части сегмента-мишени размером 14 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения комплементарны по меньшей мере части сегмента-мишени размером 15 нуклеотидных оснований. Предполагаются также антисмысловые соединения, которые комплементарны по меньшей мере 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более нуклеотидным основаниям части сегмента-мишени или диапазону, определенному любыми двумя из этих значений.

Идентичность

Антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, также могут иметь определенный процент идентичности с конкретной нуклеотидной последовательностью, SEQ ID NO, или соединением, представленным специальным номером Isis, или его частью. Используемое в данном документе антисмысловое соединение идентично последовательности, описанной в данном документе, если оно имеет такую же способность к спариванию нуклеотидных оснований. Например, РНК, которая в описанной последовательности ДНК содержит урацил вместо тимидина, должна считаться идентичной последовательности ДНК, поскольку и урацил и тимидин образуют пару с аденином. Рассматриваются также укороченные и удлиненные варианты антисмысловых соединений, описанных в данном документе, а также соединений, содержащих неидентичные основания по отношению к антисмысловым соединениям, представленным в данном документе. Неидентичные основания могут соседствовать друг с другом или быть распределенными по всему антисмысловому соединению. Процент идентичности антисмыслового соединения рассчитывается в соответствии с количеством оснований, которые имеют идентичное спаривание оснований относительно последовательности, с которой оно сравнивается.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения или их части по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны одному или более антисмысловым соединениям или SEQ ID NO, или их частям, описанным в данном документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения часть антисмыслового соединения сравнивается с частью равной длины нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых вариантах реализации изобретения часть размером 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеотидных оснований сравнивается с частью равной длины нуклеиновой кислоты-мишени.

В некоторых вариантах реализации изобретения часть антисмыслового олигонуклеотида сравнивается с частью равной длины нуклеиновой кислоты-мишени.

В некоторых вариантах реализации изобретения часть размером 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеотидных оснований сравнивается с частью равной длины нуклеиновой кислоты-мишени.

Модификации

5 Нуклеозид представляет собой комбинацию основание-сахарид. Часть нуклеотидного основания (также известного как основание) обычно представляет собой фрагмент гетероциклического основания. Нуклеотиды представляют собой нуклеозиды, которые дополнительно включают фосфатную группу, ковалентно связанную с сахаридной частью нуклеозиды. Для тех нуклеозидов, которые содержат пентофуранозильный

10 сахарид, фосфатная группа может быть связана с 2', 3' или 5'-гидроксильным фрагментом сахара. Олигонуклеотиды образуются посредством ковалентного связывания соседствующих друг с другом нуклеозидов с образованием линейного полимерного олигонуклеотида. В олигонуклеотидной структуре фосфатные группы обычно предназначены для образования межнауклеозидных связей олигонуклеотида.

15 Модификации антисмысловых соединений охватывают замены или изменения межнауклеозидных связей, сахаридных фрагментов или нуклеотидных оснований. Модифицированные антисмысловые соединения часто предпочтительны по сравнению с нативными формами, потому что обладают требуемыми свойствами, такими как, например, усиленное поглощение клетками, усиленная аффинность к нуклеиновой

20 кислоте-мишени, увеличенная устойчивость в присутствии нуклеаз или увеличенная ингибирующая активность.

Химически модифицированные нуклеозиды также могут применяться для увеличения аффинности связывания укороченного или усеченного антисмыслового олигонуклеотида с его нуклеиновой кислотой-мишенью. Следовательно, сопоставимые результаты часто

25 могут быть получены с помощью более коротких антисмысловых соединений, которые содержат такие химически модифицированные нуклеозиды.

Модифицированные межнауклеозидные связи

Встречающаяся в природе межнауклеозидная связь РНК и ДНК представляет собой 3'-5' фосфодиэфирную связь. Антисмысловые соединения, содержащие одну или более

30 модифицированных, т.е. не встречающихся в природе, межнауклеозидных связей выбирают чаще, чем антисмысловые соединения, содержащие встречающиеся в природе межнауклеозидные связи, потому что они обладают требуемыми свойствами, такими как, например, усиленное поглощение клетками, усиленная аффинность к нуклеиновым кислотам-мишеням и увеличенная устойчивость в присутствии нуклеаз.

35 Олигонуклеотиды, содержащие модифицированные межнауклеозидные связи, включают межнауклеозидные связи, которые сохраняют атом фосфора, а также межнауклеозидные связи, которые не содержат атома фосфора. Типичные фосфорсодержащие межнауклеозидные связи включают, но не ограничиваются ими, фосфодиэфиры, фосфотриэфиры, метилфосфонаты, фосфорамидаты и тиофосфаты.

40 Способы получения фосфорсодержащих и не содержащих фосфор связей хорошо известны.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, таргетирующие нуклеиновую кислоту атаксина 2, содержат одну или более модифицированных межнауклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации

45 изобретения модифицированные межнауклеозидные связи являются рассеянными по всему антисмысловому соединению. В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированные межнауклеозидные связи представляют собой тиофосфатные связи. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая межнауклеозидная связь

антисмыслового соединения представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

Модифицированные сахаридные фрагменты

Антисмысловые соединения необязательно могут содержать один или более нуклеозидов, в которых сахаридная группа была модифицирована. Такие нуклеозиды с модифицированными сахарами могут придавать антисмысловым соединениям усиленную устойчивость к нуклеазам, увеличенную аффинность связывания или некоторые другие полезные биологические свойства. В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеозиды содержат химически модифицированные фрагменты рибофуранозного кольца. Примеры химически модифицированных рибофуранозных колец включают, без ограничения: добавление групп заместителей (включающих 5'- и 2'-группы заместителей, мостиковое соединение негеминальных атомов кольца с образованием бициклических нуклеиновых кислот (BNA), замену атома кислорода рибозильного кольца на S, N(R) или C(R₁)(R₂) (R, R₁ и R₂, каждый независимо, представляют собой H, C₁-C₁₂ алкил или защитную группу) и их комбинации. Примеры химически модифицированных сахаридов включают 2'-F-5'-метилзамещенный нуклеозид (см. международную заявку PCT WO 2008/101157, опубликованную 21.08.2008 г. для других описанных 5',2'-бисзамещенных нуклеозидов) или замену атома кислорода рибозильного кольца атомом S с дальнейшим замещением в 2'-положении (см. опубликованную заявку на патент США US 2005-0130923, опубликованную 16 июня 2005 г.) или, в альтернативном варианте, 5'-замещение BNA (см. международную заявку PCT WO 2007/134181, опубликованную 22.11.2007 г., где ЗНК замещается, например, 5'-метильной или 5'-винильной группой).

Примеры нуклеозидов, содержащих модифицированные сахаридные фрагменты включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие 5'-винил, 5'-метил (R или S), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH₃, 2'-OCH₂CH₃, 2'-OCH₂CH₂F и 2'-O(CH₂)₂OCH₃ замещающие группы. Заместитель в 2'-положении также может быть выбран из аллила, amino, azido, thio, O-аллила, O-C₁-C₁₀ алкила, OCF₃, OCH₂F, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n), O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n) и O-CH₂-C(=O)-N(R₁)-(CH₂)₂-N(R_m)(R_n), где каждый R₁, R_m и R_n независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ алкил.

Используемые в данном документе «бициклические нуклеозиды» относятся к модифицированным нуклеозидам, содержащим бициклический сахаридный фрагмент. Примеры бициклических нуклеозидов включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие мостик между 4'- и 2'-атомами рибозильного кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, включают один или более бициклических нуклеозидов, содержащих мостик 4'-2'. Примеры таких связанных мостиками 4'-2' бициклических нуклеозидов, включают, без ограничения, одну из формул: 4'-(CH₂)-O-2' (ЗНК); 4'-(CH₂)-S-2'; 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); 4'-CH(CH₃)-O-2' и 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' (и их аналоги, см. патент США 7399845, выданный 15 июля 2008 г.); 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' (и их аналоги, см. опубликованную международную заявку WO/2009/006478, опубликованную 8 января 2009 г.); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' (и их аналоги, см. опубликованную международную заявку WO/2008/150729, опубликованную 11 декабря 2008 г.); 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (см. опубликованную заявку на патент США US 2004-0171570, опубликованную 2 сентября 2004 г.); 4'-CH₂-N(R)-O-2', где R представляет собой H, C₁-C₁₂-алкил или защитную группу (см. патент США

7427672, выданный 23 сентября 2008 г.); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (см. Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134) и 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' (и их аналоги см. опубликованную международную заявку WO 2008/154401, опубликованную 8 декабря 2008 г.).

Дополнительные отчеты, касающиеся бициклических нуклеозидов, также могут быть найдены в опубликованной литературе (см., например: Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(26) 8362-8379; Elayadi et al., Curr. Opinion Invest. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7 и Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; патенты США №6268490; 6525191; 6670461; 6770748; 6794499; 7034133; 7053207; 7399845; 7547684 и 7696345; публикацию патента № US 2008-0039618; US 2009-0012281; патенты с серийными №60/989574; 61/026995; 61/026998; 61/056564; 61/086231; 61/097787 и 61/099844; опубликованные международные заявки PCT WO 1994/014226; WO 2004/106356; WO 2005/021570; WO 2007/134181; WO 2008/150729; WO 2008/154401 и WO 2009/006478.

Каждый из предыдущих бициклических нуклеозидов может быть получен с содержанием одной или более конфигураций стереохимических сахаридов, включая, например, α-L-рибофуранозу и β-D-рибофуранозу (см. международную заявку PCT - PCT/DK98/00393, опубликованную 25 марта 1999 г. как заявку WO 99/14226).

В некоторых вариантах реализации изобретения бициклические сахаридные фрагменты BNA-нуклеозидов включают, но не ограничиваются ими, соединения, содержащие по меньшей мере один мостик между 4'- и 2'-положениями пентофуранозного сахаридного фрагмента, в котором такие мостики независимо содержат 1 или от 2 до 4 связанных групп, независимо выбранных из -[C(R_a)(R_b)]_n-, -C(R_a)=C(R_b)-, -C(R_a)=N-, -C(=O)-, -C(=NR_a)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R_a)₂-, -S(=O)_x- и -N(R_a)-,

где:

x представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 1, 2, 3 или 4;

каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C₅-C₇ алициклический радикал, замещенный C₅-C₇ алициклический радикал, галоген, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил (S(=O)₂-J₁) или сульфоксил (S(=O)-J₁) и

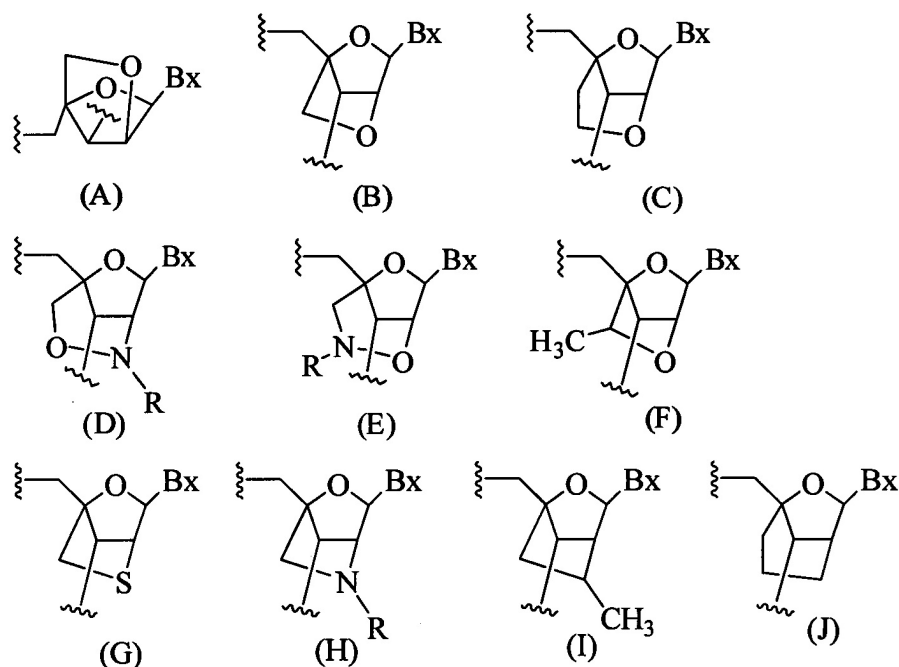
каждый J₁ и J₂ независимо представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C₁-C₁₂ аминоксил, замещенный C₁-C₁₂ аминоксил или защитную группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения мостик бициклического сахаридного фрагмента представляет собой -[C(R_a)(R_b)]_n-, -[C(R_a)(R_b)]_n-O-, -C(R_aR_b)-N(R)-O- или -C(R_aR_b)-O-N(R)-. В некоторых вариантах реализации изобретения мостик представляет собой 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2' и

4'-CH₂-N(R)-O-2'-, где каждый R независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂ алкил.

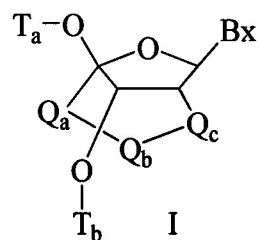
В некоторых вариантах реализации изобретения бициклические нуклеозиды дополнительно определяются изомерной конфигурацией. Например, нуклеозид, содержащий 4'-2'-метиленокси мостик, может находиться в α-L-конфигурации или β-D-конфигурации. Ранее, α-L-метиленокси (4'-CH₂-O-2') BNA были введены в антисмысловые олигонуклеотиды, которые показали антисмысловую активность (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372).

В некоторых вариантах реализации изобретения бициклические нуклеозиды включают, но не ограничиваются ими: (A) α-L-метиленокси (4'-CH₂-O-2') BNA, (B) β-D-метиленокси (4'-CH₂-O-2') BNA, (C) этиленокси (4'-(CH₂)₂-O-2') BNA, (D) аминоокси (4'-CH₂-O-N(R)-2') BNA, (E) оксиамино (4'-CH₂-N(R)-O-2') BNA и (F) метил(метиленокси) (4'-CH(CH₃)-O-2') BNA, (G) метилентио (4'-CH₂-S-2') BNA, (H) метиленамино (4'-CH₂-N(R)-2') BNA, (I) метилкарбоциклические (4'-CH₂-CH(CH₃)-2') BNA и (J) пропиленкарбоциклические (4'-(CH₂)₃-2') BNA, как изображено ниже.



где Bx представляет собой фрагмент основания, а R независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂ алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные бициклические нуклеозиды имеют формулу I:



где:

Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

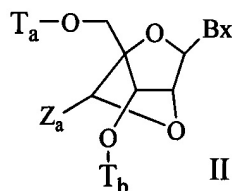
-Q_a-Q_b-Q_c- представляет собой -CH₂-N(R_c)-CH₂-, -C(=O)-N(R_c)-CH₂-, -CH₂-O-N(R_c)-,

$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_c)-\text{O}-$ или $-\text{N}(\text{R}_c)-\text{O}-\text{CH}_2$;

R_c представляет собой C_1 - C_{12} алкил- или аминозащитную группу; а

T_a и T_b , каждый независимо, представляют собой H , гидроксилзащитную группу, группу конъюгации, реакционно-способную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к субстрату.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные бициклические нуклеозиды имеют формулу II:



где:

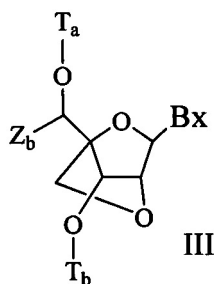
Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

T_a и T_b , каждый независимо, представляют собой H , гидроксилзащитную группу, группу конъюгации, реакционно-способную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к субстрату;

Z_a представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, замещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный C_2 - C_6 алкинил, ацил, замещенный ацил, замещенный амид, тиол или замещенный тиол.

В одном варианте реализации изобретения каждая из замещенных групп независимо представляет собой моно- или полизамещенную группами заместителей, независимо выбранных из галогена, оксо, гидроксила, OJ_c , NJ_cJ_d , SJ_c , N_3 , $\text{OC}(=\text{X})\text{J}_c$ и $\text{NJ}_c\text{C}(=\text{X})\text{NJ}_c\text{J}_d$, где каждый J_c , J_d и J_e независимо представляет собой H , C_1 - C_6 алкил или замещенный C_1 - C_6 алкил, а X представляет собой O или NJ_c .

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные бициклические нуклеозиды имеют формулу III:



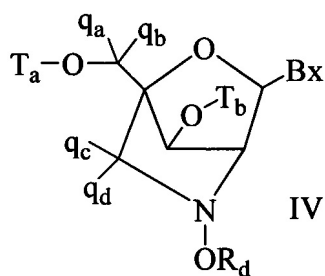
где:

Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

T_a и T_b , каждый независимо, представляют собой H , гидроксилзащитную группу, группу конъюгации, реакционно-способную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к субстрату;

Z_b представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, замещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный C_2 - C_6 алкинил или замещенный ацил ($\text{C}(=\text{O})-$).

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные бициклические нуклеозиды имеют формулу IV:



где:

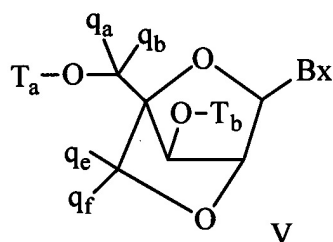
Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

T_a и T_b, каждый независимо, представляют собой H, гидроксилзащитную группу, группу конъюгации, реакционно-способную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к субстрату;

R_d представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, замещенный C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или замещенный C₂-C₆ алкинил;

каждый q_a, q_b, q_c и q_d независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆ alkyl, замещенный C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, замещенный C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или замещенный C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкоксил, замещенный C₁-C₆ алкоксил, ацил, замещенный ацил, C₁-C₆ аминоалкил или замещенный C₁-C₆ аминоалкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные бициклические нуклеозиды имеют формулу V:



где:

Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

T_a и T_b, каждый независимо, представляют собой H, гидроксилзащитную группу, группу конъюгации, реакционно-способную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к субстрату;

q_a, q_b, q_e и q_f, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₁-C₁₂ алкокси, замещенный C₁-C₁₂ алкокси, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO₂J_j, NJ_jJ_k, N₃, CN, C(=O)OJ_j, C(=O)NJ_jJ_k, C(=O)J_j, O-C(=O)NJ_jJ_k, N(H)C(=NH)NJ_jJ_k, N(H)C(=O)NJ_jJ_k или N(H)C(=S)NJ_jJ_k;

или q_e и q_f вместе представляют собой =C(q_g)(q_h);

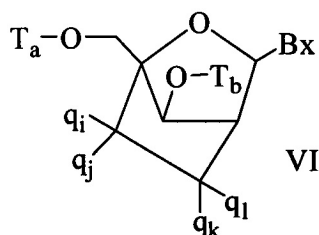
q_g и q_h, каждый независимо, представляют собой H, галоген, C₁-C₁₂ алкил или замещенный C₁-C₁₂ алкил.

Были описаны синтез и получение метиленокси (4'-CH₂-O-2') BNA-мономеров аденина, цитозина, гуанина, 5-метилцитозина, тимина и урацила вместе с их олигомеризацией и свойствами распознавания нуклеиновых кислот (Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630). BNA и их получение также описаны в заявках WO 98/39352 и WO 99/14226.

Были также получены аналоги метиленокси (4'-CH₂-O-2') BNA и 2'-тио-BNA (Kumar

et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222). Также было описано получение закрытых нуклеозидных аналогов, содержащих олигодезоксирибонуклеотидные дуплексы в качестве субстратов для полимераз нуклеиновых кислот (Wengel et al., WO 99/14226). Кроме того, в данной области техники был описан синтез 2'-амино-BNA, нового конформационно ограниченного высокоаффинного олигонуклеотидного аналога (Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039). В дополнение к этому, были получены 2-амино- и 2'-метиламино-BNA, а ранее сообщили о термической устойчивости их дуплексов с комплементарными цепями РНК и ДНК.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные бициклические нуклеозиды имеют формулу VI:



где:

Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

Ta и Tb, каждый независимо, представляют собой H, гидроксилзащитную группу, группу конъюгации, реакционно-способную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к субстрату;

каждый qi, qj, qk и q1, независимо, представляет собой H, галоген, C1-C12 алкил, замещенный C1-C12 алкил, C2-C12 алкенил, замещенный C2-C12 алкенил, C2-C12 алкинил, замещенный C2-C12 алкинил, C1-C12 алкоксил, замещенный C1-C12 алкоксил, OJj, SJj, SOJj, SO2Jj, NJjJk, N3, CN, C(=O)OJj, C(=O)NJjJk, C(=O)Jj, O-C(=O)NJjJk, N(H)C(=NH)NJjJk, N(H)C(=O)NJjJk или N(H)C(=S)NJjJk; а

qi и qj или q1 и qk вместе представляют собой =C(qg)(qh), где qg и qh, каждый независимо, представляют собой H, галоген, C1-C12 алкил или замещенный C1-C12 алкил.

Был описан один карбоциклический бициклический нуклеозид, содержащий мостик 4'-(CH2)3-2' и мостик алкенильного аналога 4'-CH=CH-CH2-2' (Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443 и Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740). Были также описаны синтез и получение карбоциклических бициклических нуклеозидов вместе с их олигомеризацией и биохимическими исследованиями (Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(26), 8362-8379).

Используемый в данном документе «4'-2' бициклический нуклеозид» или «бициклический нуклеозид 4'-2'» относится к бициклическому нуклеозиду, содержащему фуранозное кольцо, содержащее мостик, соединяющий два атома углерода фуранозного кольца, который соединяет 2'-атом углерода с 4'-атомом углерода сахаридного кольца.

Используемые в данном документе «моноциклические нуклеозиды» относятся к нуклеозидам, содержащим модифицированные сахаридные фрагменты, которые не являются бициклическими сахаридными фрагментами. В некоторых вариантах реализации изобретения сахаридный фрагмент или аналог сахаридного фрагмента нуклеозида может быть модифицирован или замещен в любом положении.

Используемый в данном документе «2'-модифицированный сахарид» означает фуранозильный сахарид, модифицированный в 2'-положении. В некоторых вариантах реализации изобретения такие модификации включают заместители, выбранные из:

галогенидов, включающих, но не ограниченных ими, замещенный и незамещенный алкокси, замещенный и незамещенный тиоалкил, замещенный и незамещенный аминоалкил, замещенный и незамещенный алкил, замещенный и незамещенный аллил и замещенный и незамещенный алкинил. В некоторых вариантах реализации изобретения 2'-модификации выбраны из заместителей, включающих, но не ограничивающихся ими:

5 $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nF$, $O(CH_2)_nONH_2$, $OCH_2C(=O)N(H)CH_3$ и $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$, где n и m составляют от 1 до около 10. Другие 2'-группы заместителей также могут быть выбраны из: C_1-C_{12} алкила, замещенного алкила,

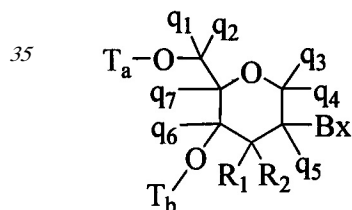
10 алкенила, алкинила, алкарила, аралкила, О-алкарила или О-аралкила, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, F, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, NH₂, гетероциклоалкила, гетероциклоалкарила, аминокламина, полиалкламина, замещенного силила, РНК-расщепляющей группы, репортерной группы, интеркалятора, группы для улучшения фармакокинетических свойств или группы для улучшения фармакодинамических свойств

15 антисмыслового соединения, и других заместителей с подобными свойствами. В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированные нуклеозиды содержат 2'-МОЕ боковую цепь (Baker et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000). Такое замещение 2'-МОЕ было описано как обладающее улучшенной аффинностью связывания по сравнению с немодифицированными нуклеозидами и другими модифицированными

20 нуклеозидами, такими как 2'-О-метил, О-пропил и О-аминопропил. Было также показано, что олигонуклеотиды, содержащие заместитель 2'-МОЕ, являются антисмысловыми ингибиторами экспрессии генов с перспективными свойствами для использования in vivo (Martin, Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504; Altmann et al., Chimia, 1996, 50, 168-176; Altmann et al., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637 и Altmann et al., Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917-926).

Используемый в настоящем документе «модифицированный тетрагидропирановый нуклеозид» или «модифицированный ТГП-нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий шестичленный тетрагидропирановый «сахарид», замещенный пентофуранозильным остатком в обычных нуклеозидах (заменитель сахара). Модифицированные ТГП-

30 нуклеозиды включают, но не ограничиваются ими, такие, которые называются в данной области техники гекситной нуклеиновой кислотой (HNA), анитной нуклеиновой кислотой (ANA), манитной нуклеиновой кислотой (MNA) (см. Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854), фтор-HNA (F-HNA) или теми соединениями, которые имеют формулу VII:



VII

40 где независимо для каждого из упомянутого по меньшей мере одного аналога тетрагидропиранового нуклеозида формулы VII:

Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

Ta и Tb, каждый независимо, представляют собой межнуклеозидную связывающую

45 группу, связывающую аналог тетрагидропиранового нуклеозида с антисмысловым соединением, или один из Ta и Tb представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую аналог тетрагидропиранового нуклеозида с антисмысловым соединением, а другой из Ta и Tb представляет собой H, гидроксилзащитную группу,

связанную конъюгирующую группу или 5'- или 3'-концевую группу;

$q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ и q_7 , каждый независимо, представляют собой H, C_1-C_6 алкил, замещенный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, замещенный C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или замещенный C_2-C_6 алкинил, а каждый R_1 и R_2 выбран из водорода, гидроксила, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ и CN, где X представляет собой O, S или NJ_1 , а каждый J_1, J_2 и J_3 независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложены модифицированные ТГП-нуклеозиды формулы VII, где $q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ и q_7 каждый представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из $q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ и q_7 отличается от H. В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из $q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ и q_7 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются ТГП-нуклеозиды формулы VII, где один из R_1 и R_2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения R_1 представляет собой фтор, а R_2 представляет собой H; R_1 представляет собой метокси, а R_2 представляет собой H, и R_1 представляет собой H, а R_2 представляет собой метоксиэтокси.

Используемый в данном документе «2'-модифицированный» или «2'-замещенный» относится к нуклеозиду, содержащему сахарид, содержащий в 2'-положении заместитель, отличающийся от H или OH. 2'-модифицированные нуклеозиды включают, но не ограничиваются ими, бициклические нуклеозиды, в которых мостик, соединяющий два атома углерода сахаридного кольца, соединяет 2'-углерод и другой атом углерода сахаридного кольца; и нуклеозиды с немостиковыми 2'-заместителями, такими как аллил, amino, azido, thio, O-аллил, O- C_1-C_{10} alkyl, $-OCF_3$, O- $(CH_2)_2-O-CH_3$, 2'-O- $(CH_2)_2SCH_3$, O- $(CH_2)_2-O-N(R_m)(R_n)$ или O- $CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n)$, где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H либо замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкил. 2'-модифицированные нуклеозиды могут дополнительно содержать другие модификации, например, в других положениях сахара и/или нуклеотидного основания.

В данном документе «2'-F» относится к нуклеозиду, содержащему сахарид, содержащий в 2'-положении фторогруппу.

В данном документе «2'-OMe» или «2'-OCH₃» или «2'-Ометил» каждый относится к нуклеозиду, содержащему сахарид, содержащий -OCH₃ группу в 2'-положении сахаридного кольца.

В данном документе «MOE» или «2'-MOE», или «2'-OCH₂CH₂OCH₃», или «2'-О-метоксиэтил», каждый относится к нуклеозиду, содержащему сахарид, содержащий -OCH₂CH₂OCH₃ группу в 2'-положении сахаридного кольца.

В данном документе «олигонуклеотид» относится к соединению, содержащему множество связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации изобретения один или более из множества нуклеозидов модифицированы. В некоторых вариантах реализации изобретения олигонуклеотид содержит один или более рибонуклеозидов (РНК) и/или дезоксирибонуклеозидов (ДНК).

В данной области техники также известны многие другие бицикло- и трициклокольцевые системы заместителей сахаридов, которые могут быть использованы при модификации нуклеозидов для введения в антисмысловые соединения (см., например,

обзорную статью: Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854).

Такие кольцевые системы могут претерпевать различные дополнительные замещения для усиления активности.

5 Способы получения модифицированных сахаридов хорошо известны специалистам в данной области техники.

В нуклеозидах, содержащих модифицированные сахаридные фрагменты, фрагменты нуклеотидных оснований (природные, модифицированные или их комбинация) обеспечивают гибридизацию с соответствующей нуклеиновой кислотой-мишенью.

10 В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения содержат один или более нуклеозидов, содержащих модифицированные сахаридные фрагменты. В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированный сахаридный фрагмент представляет собой 2'-МОЕ. В некоторых вариантах реализации изобретения 2'-МОЕ модифицированные нуклеозиды располагаются в гэтмерном мотиве. В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированный сахаридный фрагмент 15 представляет собой бициклический нуклеозид, содержащий (4'-CH(CH₃)-O-2') мостиковую группу. В некоторых вариантах реализации изобретения (4'-CH(CH₃)-O-2') модифицированные нуклеозиды располагаются по всей длине крыльев гэтмерного мотива.

20 Композиции и способы разработки составов фармацевтических композиций Антисмысловые олигонуклеотиды могут быть смешаны с фармацевтически приемлемыми действующими или инертными субстанциями для получения фармацевтических композиций или составов. Композиции и способы разработки составов фармацевтических композиций зависят от множества критериев, включающих, 25 но не ограничивающихся ими, способ введения, тяжесть заболевания или дозу, подлежащую введению.

Антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, может использоваться в фармацевтических композициях путем комбинирования антисмыслового соединения с подходящим фармацевтически приемлемым растворителем или носителем. Фармацевтически приемлемый растворитель включает фосфатно-солевой 30 буферный раствор (PBS). PBS представляет собой растворитель, пригодный для применения в композициях, которые требуют парентеральной доставки. Соответственно, в одном варианте реализации изобретения предложена фармацевтическая композиция, применяемая в способах, описанных в данном документе, содержащая антисмысловое соединение, таргетирующее нуклеиновую кислоту атаксина 2, и фармацевтически 35 приемлемый растворитель. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемый растворитель представляет собой PBS. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение представляет собой антисмысловой олигонуклеотид.

40 Фармацевтические композиции, содержащие антисмысловые соединения, охватывают любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или соли таких сложных эфиров, или любой другой олигонуклеотид, который при введении животному, включая человека, способен обеспечить образование (прямо или косвенно) биологически активного метаболита или его остатка. Соответственно, данное описание относится также, например, к фармацевтически приемлемым солям антисмысловых соединений, 45 пролекарствам, фармацевтически приемлемым солям таких пролекарств и к другим биоэквивалентным соединениям. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли натрия и калия.

Пролекарство может включать введение дополнительных нуклеозидов в один или

оба конца антисмыслового соединения, которые в организме расщепляются эндогенными нуклеазами с образованием активного антисмыслового соединения.

Конъюгированные антисмысловые соединения

Антисмысловые соединения могут быть ковалентно связаны с одним или более фрагментами или конъюгатами, которые усиливают активность, распределение в клетках или поглощение клетками полученных антисмысловых олигонуклеотидов. Типичные конъюгирующие группы включают холестериновые фрагменты и липидные фрагменты. Дополнительные конъюгирующие группы включают углеводы, фосфолипиды, биотин, феназин, фолат, фенантридин, антрахинон, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины и красители.

Антисмысловые соединения также могут быть модифицированы таким образом, чтобы содержать одну и более стабилизирующих групп, которые обычно присоединены к одному или обоим концам антисмысловых соединений для усиления свойств, таких как, например, устойчивость к нуклеазам. В стабилизирующие группы входят кэп-структуры. Эти концевые модификации защищают антисмысловое соединение, содержащее концевую нуклеиновую кислоту, от экзонуклеазной деградаци и могут облегчать доставку и/или локализацию в клетке. Кэп может быть расположен на 5'-конце (5'-кэп) или на 3'-конце (3'-кэп), или может быть расположен на обоих концах. Кэп-структуры хорошо известны в данной области техники и включают, например, инвертированные дезоксикэпы без оснований. Дополнительно 3'- и 5'-стабилизирующие группы, которые могут быть использованы для экпирования одного или обоих концов антисмыслового соединения для придания устойчивости к нуклеазам, включают описанные в заявке WO 03/004602, опубликованной 16 января 2003 г.

Культура клеток и обработка антисмысловыми соединениями

Влияние антисмысловых соединений на уровень, активность или экспрессию нуклеиновых кислот атаксина 2 может исследоваться на различных типах клеток *in vitro*. Типы клеток, применяемых для таких анализов, доступны от коммерческих поставщиков (например, Американская коллекция типовых культур, г. Манассас, штат Вирджиния; Zen-Bio Inc., Research Triangle Park, NC; Clonetics Corporation, г. Уолкерсвилл, штат Мэриленд) и культивируются в соответствии с инструкциями поставщиков с использованием коммерчески доступных реактивов (например, Invitrogen Life Technologies, г. Карлсбад, штат Калифорния). Иллюстративные типы клеток включают, но не ограничиваются ими, клетки HerG2, клетки Her3B и первичные гепатоциты.

Испытание антисмысловых олигонуклеотидов *in vitro*.

В данном документе описаны способы обработки клеток антисмысловыми олигонуклеотидами, которые могут быть соответствующим образом модифицированы для обработки другими антисмысловыми соединениями.

Клетки могут быть обработаны антисмысловыми олигонуклеотидами, когда в культуре клетки достигнут приблизительно 60-80% заселенности.

Один реактив, обычно используемый для введения антисмысловых олигонуклеотидов в культивируемые клетки, включает катионный липидный реактив для трансфекции LIPOFECTIN (Invitrogen, г. Карлсбад, штат Калифорния). Антисмысловые олигонуклеотиды могут быть смешаны с LIPOFECTIN в среде OPTI-MEM 1 (Invitrogen, г. Карлсбад, штат Калифорния) для достижения требуемой конечной концентрации антисмыслового олигонуклеотида и концентрации LIPOFECTIN, которая может находиться в диапазоне от 2 до 12 мкг/мл на 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида.

Другой реактив, используемый для внедрения антисмысловых олигонуклеотидов в культивируемые клетки, включает LIPOFECTAMINE (Invitrogen, г. Карлсбад, штат

Калифорния). Антисмысловой олигонуклеотид смешивают с LIPOFECTAMINE в среде с пониженным содержанием сыворотки OPTI-MEM 1 (Invitrogen, г. Карлсбад, штат Калифорния) до достижения требуемой концентрации антисмыслового олигонуклеотида и концентрации LIPOFECTAMINE, которая может находиться в диапазоне от 2 до 12 мкг/мл на 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида.

Другая методика, используемая для внедрения антисмысловых олигонуклеотидов в культивируемые клетки, включает электропорацию.

Клетки обрабатывают антисмысловыми олигонуклеотидами традиционными способами. Клетки могут собирать через 16-24 часов после обработки антисмысловыми олигонуклеотидами, в этот момент измеряют уровни РНК или белка нуклеиновых кислот-мишеней методами, известными в данной области техники и описанными в данном документе. Как правило, когда обработки проводят в нескольких повторениях, то данные представляют как среднее значение результатов повторных обработок.

Концентрация используемого антисмыслового олигонуклеотида изменяется в зависимости от линии клеток. Способы определения оптимальной концентрации антисмыслового олигонуклеотида для конкретной линии клеток хорошо известны в данной области техники. Антисмысловые олигонуклеотиды при трансфекции с помощью LIPOFECTAMINE обычно используют в концентрациях в диапазоне от 1 нМ до 300 нМ. Антисмысловые олигонуклеотиды при трансфекции с использованием электропорации используются в более высоких концентрациях в диапазоне от 625 до 20000 нМ.

Выделение РНК

Анализ РНК может выполняться по общей клеточной РНК или поли(А)+ мРНК. Способы выделения РНК хорошо известны в данной области техники. РНК получают, используя способы, хорошо известные в данной области техники, например, с использованием реактива TRIZOL (Invitrogen, г. Карлсбад, штат Калифорния) в соответствии с рекомендованными производителем протоколами.

Анализ ингибирования уровней или экспрессии мишеней

Ингибирование уровней или экспрессии нуклеиновой кислоты атаксина 2 может быть проанализировано разнообразными способами, известными в данной области техники. Например, уровни нуклеиновой кислоты-мишени могут количественно измеряться, например, с применением анализа нозерн-блота, конкурентной полимеразной цепной реакции (ПЦР) или количественной ПЦР в режиме реального времени. Анализ РНК может выполняться по общей клеточной РНК или поли(А)+ мРНК. Способы выделения РНК хорошо известны в данной области техники. Анализ нозерн-блота также является общепринятым в данной области техники. Количественная ПЦР в режиме реального времени может беспрепятственно выполняться с использованием коммерчески доступной системы для детекции последовательностей ABI PRISM 7600, 7700 или 7900, поставляемой компанией PE-Applied Biosystems, г. Фостер-Сити, штат Калифорния, и используемой согласно инструкций производителя.

Анализ уровней РНК-мишеней методом количественной ПЦР в режиме реального времени

Количественное определение уровней РНК-мишеней может выполняться методом количественной ПЦР в режиме реального времени, используя систему для детекции последовательностей ABI PRISM 7600, 7700 или 7900 (PE-Applied Biosystems, г. Фостер-Сити, штат Калифорния) согласно инструкций производителя. Методы количественного определения ПЦР в режиме реального времени хорошо известны в данной области техники.

Перед проведением ПЦР в режиме реального времени, выделенную РНК подвергают реакции с обратной транскриптазой (ОТ), синтезирующей комплементарную ДНК (кДНК), которая затем используется в качестве субстрата для ПЦР-амплификации в режиме реального времени. Реакции ОТ и ПЦР в режиме реального времени выполняют последовательно в одной и той же лунке с образцом. Реактивы для реакций ОТ и ПЦР в режиме реального времени могут получать в компании Invitrogen (г. Карлсбад, штат Калифорния). Реакции ОТ - ПЦР в режиме реального времени проводят методами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Количество гена (или РНК)-мишени, полученное методом ПЦР в режиме реального времени, нормализуют с использованием или уровня экспрессии гена, экспрессия которого является постоянной, такого как ген циклофилина А, или методом количественного определения общей РНК с использованием реактива RIBOGREEN (Invitrogen, Inc. г. Карлсбад, штат Калифорния). Экспрессию циклофилина А количественно определяют ПЦР в режиме реального времени, проводя ее одновременно с анализом мишени, мультиплексированием или анализом по отдельности. Общую РНК количественно определяют с использованием реактива для количественного определения РНК RIBOGREEN (Invitrogen Inc. г. Юджин, штат Орегон). Методы количественного определения РНК с помощью RIBOGREEN изложены в Jones L.J., et al., (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374). Для измерения флуоресценции RIBOGREEN используют прибор CYTOFLUOR 4000 (PE Applied Biosystems).

Зонды и праймеры сконструированы для гибридизации с нуклеиновой кислотой атаксина 2. Способы конструирования зондов и праймеров для ПЦР в режиме реального времени хорошо известны в данной области техники и могут включать применение программного обеспечения, такого как программное обеспечение PRIMER EXPRESS (Applied Biosystems, г. Фостер-Сити, штат Калифорния).

Анализ уровней белка

Антисмысловое ингибирование нуклеиновых кислот атаксина 2 может оцениваться методом измерения уровней белка атаксина 2. Уровни белка атаксина 2 могут оцениваться или количественно определяться различными способами, хорошо известными в данной области техники, такими как иммунопреципитация, анализ вестерн-блота (иммуноблоттинг), иммуноферментный анализ (ИФА), количественные анализы белков, анализы активности белков (например, анализы активности каспазы), иммуногистохимические анализы, иммуноцитохимические анализы или сортировка флуоресцентно-активированных клеток (FACS). Нацеленные на мишень антитела могут быть идентифицированы и получены из различных источников, таких как каталог антител MSRS (Aerie Corporation, г. Бирмингем, штат Мичиган) или могут быть получены посредством общепринятых методов создания моноклональных или поликлональных антител, хорошо известных в данной области техники.

Испытание антисмысловых соединений in vivo

Антисмысловые соединения, например антисмысловые олигонуклеотиды, испытывают на животных для оценки их способности ингибировать экспрессию атаксина 2 и вызывать фенотипические изменения, такие как улучшение двигательной функции и когнитивных функций. В некоторых вариантах реализации изобретения двигательную функцию измеряют посредством анализа начала движения, теста с вращающимся стержнем, по силе захвата, теста с лазанием по шесту, активности в тесте «открытое поле», в тесте с балансиrom, посредством испытания по отпечатку задней ноги животного.

Испытание может выполняться на здоровых животных или в экспериментальных

моделях заболеваний. Для введения животным антисмысловые олигонуклеотиды готовят в виде составов с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как фосфатно-солевой буферный раствор. Введение включает парентеральные пути введения, такие как внутривенный, внутримышечный и подкожный. Расчет дозировки антисмысловых олигонуклеотидов и частоты дозирования входит в компетенцию специалистов в данной области техники и зависит от таких факторов, как путь введения и масса тела животного. После периода лечения антисмысловыми олигонуклеотидами из ткани ЦНС или СМЖ выделяют РНК и измеряют изменения экспрессии нуклеиновой кислоты атаксина 2.

Некоторые показания

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы, соединения и композиции лечения индивида, включающие введение одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения индивид имеет нейродегенеративное заболевание.

В некоторых вариантах реализации изобретения у индивида существует риск развития нейродегенеративного заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, спинально-цереbellарную атаксию 2 типа (SCA2), боковой амиотрофический склероз (БАС) или болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах реализации изобретения индивид идентифицирован как имеющий связанное с атаксином 2 заболевание. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы профилактического снижения у индивида экспрессии атаксина 2. Некоторые варианты реализации изобретения включают лечение индивида, нуждающегося в этом, путем введения индивиду терапевтически эффективного количества антисмыслового соединения, таргетирующего нуклеиновую кислоту атаксина 2.

В одном варианте реализации изобретения введение терапевтически эффективного количества антисмыслового соединения, таргетирующего нуклеиновую кислоту атаксина 2, сопровождается мониторингом у индивида уровней атаксина 2 для определения ответа индивида на введение антисмыслового соединения. Ответ индивида на введение антисмыслового соединения может использоваться врачом для определения количества и длительности терапевтического воздействия.

В некоторых вариантах реализации изобретения введение антисмыслового соединения, таргетирующего нуклеиновую кислоту атаксина 2, приводит к снижению экспрессии атаксина 2 на по меньшей мере 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%, или в диапазоне, определенном любыми двумя из этих значений. В некоторых вариантах реализации изобретения введение антисмыслового соединения, таргетирующего нуклеиновую кислоту атаксина 2, приводит к улучшению двигательной функции животного. В некоторых вариантах реализации изобретения введение антисмыслового соединения атаксина 2 улучшает двигательную функцию на по меньшей мере 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%, или в диапазоне, определенном любыми двумя из этих значений.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции, содержащие антисмысловое соединение, таргетирующее атаксин 2, используют для получения лекарственного средства для лечения пациента, страдающего или восприимчивого к нейродегенеративному заболеванию, включая спинально-цереbellарную атаксию 2 типа (SCA2), боковой амиотрофический склероз (БАС) или

болезнь Паркинсона.

ПРИМЕРЫ

Примеры, не ограничивающие описание, и данные, включенные посредством ссылки

Несмотря на то, что некоторые соединения, композиции и способы, описанные в
данном документе, были подробно описаны в соответствии с некоторыми вариантами
реализации изобретения, следующие примеры служат лишь для иллюстрации соединений,
описанных в данном документе, и не подразумевают ограничения указанных объектов.
Каждая ссылка, упоминаемая в настоящей заявке, включена в данный документ в
полном объеме посредством ссылки.

Пример 1. Антисмысловое ингибирование МОЕ-гэпмерами атаксина 2 человека в
клетках НерG2

Были сконструированы антисмысловые олигонуклеотиды, таргетирующие
нуклеиновую кислоту атаксина 2, и было испытано их действие на мРНК атаксина 2
in vitro. Антисмысловые олигонуклеотиды испытывали в серии экспериментов, которые
имели сходные условия культивирования. Результаты каждого эксперимента
представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже. Культивированные до
плотности 20000 клеток на лунку клетки НерG2 трансфецировали с использованием
электропорации с помощью антисмыслового олигонуклеотида в концентрации 4500
нМ. После периода обработки приблизительно 24 часа из клеток выделяли РНК и
измеряли уровни мРНК атаксина 2 методом количественной ПЦР в режиме реального
времени. Набор RTS3642 праймеров-зондов человека (прямая последовательность
ACCAAAGAGTAGTTAATGGAGGTGTTTC, обозначенная в данном документе как SEQ
ID NO: 5; обратная последовательность AGAAGGTGGGCGAGAGGAA, обозначенная
в данном документе как SEQ ID NO: 6; последовательность зонда
CTGGCCATCGCCTTGCCCA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 7)
применяли для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК атаксина 2 корректировали
в соответствии с содержанием общей РНК, измеренной методом RIBOGREEN®.
Результаты представлены в виде процента ингибирования атаксина 2 относительно
необработанных контрольных клеток.

Химерные антисмысловые олигонуклеотиды в таблицах ниже были сконструированы
в виде 5-10-5 МОЕ-гэпмеров. Гэпмеры составляют в длину 20 нуклеозидов, причем
центральный гэп-сегмент состоит из десяти 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован
сегментами крыльев в 5'-направлении и 3'-направлении, содержащими по пять
нуклеозидов каждый. Каждый нуклеозид в сегменте 5'-крыла и каждый нуклеозид в
сегменте 3'-крыла содержит модификацию 2'-МОЕ. Межнуклеозидные связи по всей
длине каждого гэпмера представляют собой тиофосфатные связи. Все остатки цитозина
по всей длине каждого гэпмера представляют собой 5-метилцитозины. «Сайт инициации»
обозначает в последовательности гена человека наиболее удаленный 5'-нуклеозид, на
который таргетирован гэпмер. «Сайт терминации» обозначает в последовательности
гена человека наиболее удаленный 3'-нуклеозид, на который таргетирован гэпмер.
Каждый гэпмер, перечисленный в таблицах ниже, таргетирован или на мРНК атаксина
2 человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 1 (№ доступа в базе
данных GENBANK NM_002973.3), или геномную последовательность атаксина 2
человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 2 (комплементарная
последовательность № доступа в базе данных GENBANK NT_009775.17, усеченная от
нуклеотидов 2465000 до 2616000). Некоторые олигонуклеотиды не таргетируют ни SEQ
ID NO: 1, ни SEQ ID NO: 2, но вместо этого таргетируют вариантную последовательность
гена, SEQ ID NO: 3 (№ доступа в базе данных GENBANK BX410018.2). «Н/д» означает,

что антисмысловой олигонуклеотид не таргетирует конкретную последовательность гена со 100% комплементарностью.

Таблица 1

Ингибирование мРНК атаксина 2 с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров, таргетирующих SEQ ID NO: 1 и 2

№ ISIS	SEQ ID NO: 1 Сайт инициации	SEQ ID NO: 1 Сайт терминации	Последовательность	% ингибирования	SEQ ID NO: 2 Сайт инициации	SEQ ID NO: 2 Сайт терминации	SEQ ID NO
564118	606	625	CCGGCTCGCACGCCGGGCGG	57	2596	2615	11
564119	612	631	CATACACCGGCTCGCACGCC	63	2602	2621	12
564120	637	656	GGCTTCAGCGACATGGTGAG	78	2627	2646	13
564121	880	899	CGACCTCTGCCCAGGCCGGG	67	н/д	н/д	14
564122	935	954	TGCATAGATTCCATCAAAAG	90	47454	47473	15
564123	959	978	AAGTATATGAACCATCCTCA	67	47478	47497	16
564124	997	1016	TTCACTTGTA CTTCACATTT	85	48696	48715	17
564125	1084	1103	TCTGTACTTTTCTCATGTGC	88	49258	49277	18
564126	1090	1109	CTGGATTCTGTACTTTTCTC	89	49264	49283	19
564127	1123	1142	CTCTCCATTATTTCTTCACG	92	49297	49316	20
564128	1168	1187	TCTTTAAACTGTACCACAAC	86	49342	49361	21
564129	1210	1229	GAGTCAGTAAAAGCATCTCT	84	н/д	н/д	22
564130	1264	1283	CAGGGCTCCAGGTCCTTCTC	83	76401	76420	23
564131	1270	1289	GCATCCCAGGGCTCCAGGTC	86	76407	76426	24
564132	1363	1382	TCTTCATTATATCGAAACAT	84	80718	80737	25
564133	1477	1496	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	98	81637	81656	26
564134	1556	1575	GTATTTTCTTCCTCACTCC	82	81716	81735	27
564135	1562	1581	TGCTGTGTATTTTCTTCCT	89	81722	81741	28
564136	1748	1767	GAAATCTGAAGTGTGAGAAG	61	83359	83378	29
564137	1789	1808	CCTCCATTAAC TACTCTTTG	90	83400	83419	30
564138	1795	1814	GGAACACCTCCATTAAC TAC	66	н/д	н/д	31
564139	1807	1826	GGCGATGGCCAGGGAACACC	95	85303	85322	32
564140	1844	1863	GTAGCGAGAAGGTGGGCGAG	88	85340	85359	33

5

10

15

20

25

30

35

40

564141	1862	1881	AGAGTTGGGACCTGACTGGT	84	85358	85377	34
564142	1868	1887	TGGAAGAGAGTTGGGACCTG	84	85364	85383	35
564143	1963	1982	GGAGCTGGAGAACCATGAGC	91	85459	85478	36
564144	1969	1988	GAGACAGGAGCTGGAGAACC	86	85465	85484	37
564145	2101	2120	TTGTGGGATACAAATTCTAG	56	88211	88230	38
564146	2185	2204	GGAACCCCACTGACCACTGA	70	н/д	н/д	39
564147	2401	2420	TCTTGAAGCCTGGAATCTTT	61	91671	91690	40
564148	2560	2579	AACCTAAAATCATTCTTAAA	21	н/д	н/д	41
564149	2596	2615	AGTTGATCCATAGATTCAAG	74	112905	112924	42
564150	2704	2723	CTGGTACAGTTGCTGCTGCT	91	113013	113032	43
564151	2710	2729	CTGCCACTGGTACAGTTGCT	85	113019	113038	44
564152	2899	2918	TTTGCATTGGGATTCAATGT	76	114859	114878	45
564153	2938	2957	GAAGGCTTTGGCTGAGAGAA	66	н/д	н/д	46
564154	2944	2963	GTAGTAGAAGGCTTTGGCTG	71	н/д	н/д	47
564155	2995	3014	TGACCCACCATAGATGGGCT	38	115850	115869	48
564156	3097	3116	GGTATTGGGTATAAAGGTTG	57	н/д	н/д	49
564157	3103	3122	GTCATAGGTATTGGGTATAA	76	116339	116358	50
564158	3331	3350	GGATGCTGAGACTGATAATG	54	н/д	н/д	51
564159	3337	3356	ACATGAGGATGCTGAGACTG	63	н/д	н/д	52
564160	3472	3491	AATTTGGGACATGCATACAT	23	н/д	н/д	53
564161	3490	3509	GTCTCCTTGTGTATGGTAA	76	136963	136982	54
564162	3658	3677	TGAACAGGACTGGGTGCAGG	41	144433	144452	55
564163	3715	3734	GACTGCTGCTGTGGACTGGC	69	145447	145466	56
564164	3903	3922	CTGACTGTACATGAGCCTGA	50	147818	147837	57
564165	3909	3928	CCATTCTGACTGTACATGA	69	147824	147843	58
564166	3927	3946	CAGTTGGATGAGAAGGAACC	58	147842	147861	59
564167	3933	3952	CATGGGCAGTTGGATGAGAA	29	147848	147867	60
564168	3971	3990	ACCGCCGGGTGGCTGTGTCG	40	147886	147905	61
564169	3993	4012	TTTGAGCGAGGGCGGCCTGG	19	147908	147927	62
564170	4005	4024	GCTGTAGTGCACTTTGAGCG	73	147920	147939	63
564171	4017	4036	AGACTGGAATGGGCTGTAGT	58	147932	147951	64
564172	4029	4048	GCGCTGTTGTGCGAGACTGGA	74	147944	147963	65
564173	4035	4054	GGAAATGCGCTGTTGTCGAG	69	147950	147969	66
564174	4064	4083	GGCTTGTACTGAAGGGTGCG	23	н/д	н/д	67
564175	4070	4089	GTGGTGGGCTTGTACTGAAG	35	н/д	н/д	68
564176	4076	4095	CTGTTGGTGGTGGGCTTGTA	22	148827	148846	69
564177	4082	4101	CAACTGCTGTTGGTGGTGGG	39	148833	148852	70
564178	4088	4107	GCCTTACAACCTGCTGTTGGT	62	148839	148858	71
564179	4106	4125	TTCGGTTCCTCCAGGGCAGC	72	148857	148876	72
564180	4166	4185	TTCTAGTTTTCTGTGCTTCC	72	148917	148936	73
564181	4367	4386	AATAAATAACTCCAGTTTC	59	149118	149137	74
564182	4429	4448	GAATCACTCTTGTTACTTCT	78	149180	149199	75
564183	4435	4454	CAGCAAGAATCACTCTTGTT	85	149186	149205	76

45

564184	4551	4570	TTTATAAATAATAATCCGTC	4	149302	149321	77
564185	4593	4612	AAGTTGAACCACTGTAGACA	60	149344	149363	78
564186	н/д	н/д	ATCGGCCACCACCCGCGCGC	55	3683	3702	79
564187	н/д	н/д	CAAAGGGTTAATTAGGATCT	66	85057	85076	80
564188	н/д	н/д	CCCAAAGGGTTAATTAGGAT	94	85059	85078	81
564189	н/д	н/д	AGGACAGTCATTTGATTTGT	72	85166	85185	82
564190	н/д	н/д	CTTTGAGGACAGTCATTTGA	70	85171	85190	83
564191	н/д	н/д	CTGACAGAACAAATGATATG	17	85284	85303	84
564192	н/д	н/д	TATTGGGTATAAAGGCTTGA	31	116331	116350	85
564193	н/д	н/д	GGTATTGGGTATAAAGGCTT	78	116333	116352	86
564194	н/д	н/д	CTCTTTTACGCATACAGGCA	74	147789	147808	87
564195	н/д	н/д	AGGAAGGCCAACTGAGTCCT	70	148258	148277	88

Таблица 2

Ингибирование мРНК атаксина 2 с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров, таргетирующих SEQ ID NO: 1 и 2

№ ISIS	SEQ ID NO: 1 Сайт инициации	SEQ ID NO: 1 Сайт терминации	Последовательность	% ингибирования	SEQ ID NO: 2 Сайт инициации	SEQ ID NO: 2 Сайт терминации	SEQ ID NO
564158	3331	3350	GGATGCTGAGACTGATAATG	61	н/д	н/д	51
564196	70	89	GGTCAGACGGAAGCAGAACG	9	2060	2079	89
564197	218	237	CCACCTGGCTGCGGCGAAGC	12	2208	2227	90
564198	392	411	GCCGTTGCCGTTGCTACCAA	80	2382	2401	91
564199	616	635	GGCCCATACACCGGCTCGCA	79	2606	2625	92
564200	636	655	GCTTCAGCGACATGGTGAGG	81	2626	2645	93
564201	732	751	GGACATTGGCAGCCGCGGGC	83	2722	2741	94
564202	929	948	GATTCCATCAAAAGAAATCG	67	н/д	н/д	95
564203	969	988	CAACTGATGTAAGTATATGA	45	47488	47507	96
564204	1053	1072	CCAAATCACACTTCGGACTG	74	н/д	н/д	97
564205	1073	1092	CTCATGTGCGGCATCAAGTA	79	49247	49266	98
564206	1138	1157	CATTTGAACAAAATACTCTC	71	49312	49331	99
564207	1219	1238	CTGATAGCAGAGTCAGTAAA	72	76356	76375	100
564208	1521	1540	GGGCCACTCGAGCTTTGTAC	88	81681	81700	101
564209	1628	1647	AGGAATATATTTATTTCCC	52	83239	83258	102
564210	1693	1712	CCCATACGCGGTGAATTCTG	91	83304	83323	103
564211	1713	1732	TGGAGCCCGATCCAGGCTGG	77	83324	83343	104
564212	1733	1752	AGAAGTGGATCTTGATGCA	54	83344	83363	105
564213	1957	1976	GGAGAACCATGAGCAGAGGG	83	85453	85472	106
564214	2002	2021	GGCCCTTCTGAAGACATGCG	85	н/д	н/д	107
564215	2079	2098	CACTGGATATGGAACCCCTC	84	88189	88208	108
564216	2099	2118	GTGGGATACAAATTCTAGGC	94	88209	88228	109
564217	2177	2196	ACTGACCACTGATGACCACG	67	88287	88306	110
564218	2215	2234	CTGGGTCTATGAGTTTTAGG	67	91099	91118	111
564219	2291	2310	TGGAATAATACCAGCTTGGG	84	91175	91194	112

5	564220	2311	2330	GGCATGGCAACAGCTTCAGT	81	91195	91214	113
	564221	2331	2350	TAGGAGATGCAGCTGGAATA	71	91215	91234	114
	564222	2397	2416	GAAGCCTGGAATCTTTAGCC	69	н/д	н/д	115
	564223	2426	2445	CCCTGCAGGAGAGTTCTGCC	75	91696	91715	116
	564224	2582	2601	TTCAGAAGTAGAACTTGGCT	76	112891	112910	117
	564225	2652	2671	CAATTTTGTCTTTGATCAAA	56	112961	112980	118
	564226	2757	2776	TGTTACTAAGTATTGAAGGG	53	113066	113085	119
	564227	2787	2806	AAGTGACCTCAGGTCCCCTC	83	113096	113115	120
	564228	2883	2902	ATGTTGATTTCTTAACCTGC	53	114843	114862	121
10	564229	3019	3038	GTATAAACTGGAGTTGGCTG	75	115874	115893	122
	564230	3039	3058	GTGCAAAACAAACAGGCTGA	79	115894	115913	123
	564231	3059	3078	GACTGGATACATCATATTTG	18	115914	115933	124
	564232	3082	3101	GGTTGCACGCCTGGGCTCAC	74	н/д	н/д	125
	564233	3102	3121	TCATAGGTATTGGGTATAAA	50	116338	116357	126
	564234	3122	3141	TTGATTCACTGGCATGGGCG	77	116358	116377	127
15	564235	3180	3199	GATGATGCTGGTCTTGCCGC	49	130944	130963	128
	564236	3373	3392	ATCATTCTAGCATTACCCTG	61	131454	131473	129
	564237	3408	3427	ATACTAAACCAGGCTGGGCG	71	131489	131508	130
	564238	3464	3483	ACATGCATACATCGCATGCG	32	н/д	н/д	131
	564239	3505	3524	TAGAAAGAAGGGCTTGTCTC	67	136978	136997	132
	564240	3545	3564	CGCATACTGCTGAGCAAGGG	79	144320	144339	133
20	564241	3597	3616	TAGCTGAAGGCTGAGGGTGT	43	144372	144391	134
	564242	3630	3649	CACCATGTTGGCTTTGCTGC	81	144405	144424	135
	564243	3650	3669	ACTGGGTGCAGGATGACTTC	36	144425	144444	136
	564244	3729	3748	CGTGGTAAATGGCTGACTGC	50	145461	145480	137
	564245	3772	3791	TTGGAGGCAGGTGTCATGGA	36	145504	145523	138
	564246	3938	3957	TGGCGCATGGGCAGTTGGAT	67	147853	147872	139
25	564247	3994	4013	CTTTGAGCGAGGGCGGCCTG	29	147909	147928	140
	564248	4021	4040	GTCGAGACTGGAATGGGCTG	54	147936	147955	141
	564249	4225	4244	ATTCCTATTGGATGTTACAA	65	148976	148995	142
	564250	4252	4271	ATCTTCCACTGCAAGTGAAC	77	149003	149022	143
	564251	4306	4325	TATGGAATTATGGAATAGCC	65	149057	149076	144
	564252	4433	4452	GCAAGAATCACTCTTGTTAC	77	149184	149203	145
30	564253	4581	4600	TGTAGACAGTGATCACCTCA	77	149332	149351	146
	564254	н/д	н/д	GGCCAAGGCCCACTTGTCTC	54	3485	3504	147
	564255	н/д	н/д	CACTGCGGCCTCGAACAGCA	81	3709	3728	148
	564263	н/д	н/д	AAATTCCTCATTTTCTTTTC	68	26924 27239	26943 27258	149
35	564264	н/д	н/д	GTTATAGTAATCTGTAATCA	71	36133 36239	36152 36258	150
	564265	н/д	н/д	AGGATTGTAAAATGATACAG	47	65107 65148	65126 65167	151
	564266	н/д	н/д	GTAGGATTGTAAAATGATAC	64	65109 65150	65128 65169	152
40	564267	н/д	н/д	TTATATATGTAAATTATATC	9	95228 95288	95247 95307	153

564268	н/д	н/д	AACCACTGATTTATACACTT	88	95260 95320	95279 95339	154
564269	н/д	н/д	TTAAAAACCACTGATTTATA	17	95265 95325	95284 95344	155
564270	н/д	н/д	ATATAGCACTCTGCTGTATT	83	99282 99340	99301 99359	156
564271	н/д	н/д	TACCAAGCTTGTGGCTTGGG	32	137342 137420	137361 137439	157
564272	н/д	н/д	TTATACCAAGCTTGTGGCTT	52	137345 137423	137364 137442	158

Таблица 3

Ингибирование мРНК атаксина 2 с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров, таргетирующих SEQ ID NO: 3

№ ISIS	SEQ ID NO: 3 Сайт инициации	SEQ ID NO: 3 Сайт терминации	Последовательность	% ингибирования	SEQ ID NO
56425 6	311	330	CCTCGATGTTCCACAGGCGC	83	159
56425 7	715	734	GAGTTCACCTGCATCCAGG G	81	160
56425 8	736	755	TCCAGTTCCTCATTGGCTG	27	161
56425 9	771	790	GGTTCATCCATTAGATACG	52	162
56426 0	791	810	TTAAACGAAACATATCTTTG	10	163
56426 1	815	834	GCCCCTGCGCCATAATTTTT	3	164
56426 2	835	854	ATAAACTGCTTTCAACGGTG	2	165

Пример 2. Дозозависимое антисмысловое ингибирование МОЕ-гэпмерами атаксина 2 человека в клетках НерG2

Гэпмеры из примера 1, проявившие значительное ингибирование мРНК атаксина 2 in vitro, были отобраны и испытаны в различных дозах на клетках НерG2. Клетки высевали с плотностью 20000 клеток на лунку и трансфецировали концентрациями антисмыслового олигонуклеотида 0,625 мкМ, 1,250 мкМ, 2,500 мкМ, 5,000 мкМ и 10,000 мкМ с использованием электропорации, как указано в таблице ниже. После периода обработки приблизительно 16 часов из клеток выделяли РНК и измеряли уровни мРНК атаксина 2 методом количественной ПЦР в режиме реального времени. Для измерения уровней мРНК использовали набор RTS3642 праймеров-зондов человека. Уровни мРНК атаксина 2 корректировали в соответствии с содержанием общей РНК, измеренной методом RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования атаксина 2 относительно необработанных контрольных клеток.

Для каждого олигонуклеотида также приведена полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC₅₀). В обработанных антисмысловым олигонуклеотидом клетках дозозависимым образом были значительно снижены уровни мРНК атаксина 2.

Таблица 4
Анализ зависимости доза-эффект

№ ISIS	0,625 мкМ	1,250 мкМ	2,500 мкМ	5,000 мкМ	10,000 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
564133	89	95	98	98	97	<0,6
564188	52	72	81	88	90	<0,6
564127	42	62	65	85	91	0,8
564150	39	63	74	86	91	0,8
564143	37	60	76	84	94	0,9
564122	25	53	69	85	88	1,3
564126	23	48	61	78	89	1,7
564144	12	35	53	71	85	2,4
564135	22	35	53	73	86	2,1
564125	33	44	64	78	85	1,5
564129	31	42	54	71	77	1,9
564216	50	67	82	86	94	<0,6
564210	33	48	72	80	94	1,3
564208	30	40	67	75	87	1,6
564268	35	52	69	81	85	1,2

Пример 3. Антисмысловое ингибирование атаксина 2 человека в мышинной модели SCA2 BAC

Гэпмеры из примера 1, проявившие значительное ингибирование мРНК атаксина 2 *in vitro*, были отобраны и испытаны в мышинной модели SCA2[Q22]-BAC *in vivo*. Эту мышиную модель создали в лаборатории Pulst (Университет штата Юта, г. Солт-Лейк-Сити) с использованием мышей с гибридным происхождением FVB/B6 для исследования спинально-церебеллярной атаксии 2 типа (SCA2). Эти мыши обладали целым участком размером 176 т.н. гена ATXN2 человека, включая расположенную вверх по ходу транскрипции последовательность размером 16 т.н. и расположенную вниз по ходу транскрипции последовательность размером 2,5 т.н.

Лечение

Группам из 3 мышей каждая посредством интрацеребровентрикулярных инъекций вводили нормальный солевой раствор (0,9%) или антисмысловой нуклеотид. Мышам возрастом от пяти до семи недель для достижения седативного состояния по отдельности вводили смесь из кислорода и 3% изофлурана в течение 3-4 минут. Затем с помощью устройства для стрижки удаляли волосы на голове. Мышь помещали в стереотаксический инструмент (компании Stoelting для мышей). Кожу головы очищали, сначала средством для очистки с йодом, а потом 70% этанолом. Делали надрез скальпельным лезвием №10 от участка точно сзади места между глазами до участка 1,5 см за ним. Надкостницу удаляли стерильным хлопковым тампоном. В держатель шприца стереотаксического инструмента помещали шприц Гамильтона с иглой 26 калибра и наполняли его до метки 10 мкл или нормальным солевым раствором (0,9%), или антисмысловым олигонуклеотидом (250 мкг) в солевом растворе (0,9%). Иглу помещали на брегме черепа, а затем перемещали на 1 мм вправо и 0,46 мм в направлении тыльной области. Острие иглы затем вводили прямо через череп и затем помещали на 2,5 мм ниже в правый боковой желудочек мозга. Потом нажимали на поршень шприца для доставки требуемого объема 5-7 мкл. После ожидания в течение 4 минут, чтобы дать возможность выровняться вентрикулярному давлению, иглу извлекали и кожу головы зашивали. Затем надрез обрабатывали раствором повидона и мышь возвращали

в свою клетку в положении на спине для восстановления. Ежедневно мониторили состояние мышей.

Анализ РНК

Через 7 суток мышей помещали в атмосферу изофурана до тех пор, пока они не переставали дышать. Затем извлекали головной мозг. Из корональных срезов отбирали три части головного мозга, включая срез размером 3 мм для анализа РНК. РНК выделяли из 30 мг ткани с использованием набора RNeasy (Qiagen). Получали кДНК с использованием набора для обратной транскрипции QuantiTect (Qiagen). В четырех повторах проводили ПЦР в режиме реального времени (кПЦР) методом SYBR Green с построением стандартных кривых на приборе iCycler (Bio-Rad) в 96-луночных планшетах. Реакции проводили в объеме 20 мкл, содержащем 15 нг кДНК, по 2 мкл каждого праймера (конечная концентрация 0,3 мкМ) и 10 мкл мастер-смеси SYBR Green (Bio-Rad). Параметры проведения циклов включали этап денатурации при 95°C в течение 10 секунд, инкубацию при температуре отжига в течение 20 секунд и вторую инкубацию в течение 40 секунд при 72°C. Каждый планшет включал построение стандартной кривой с использованием церебеллярной РНК, полученной из множества трансгенных мышей рGL2-5A3. Единичные ампликоны верифицировали методом анализа денатурации и гель-электрофореза.

Результаты анализа РНК атаксина 2 мыши и человека представлены в таблице ниже. Как было показано, некоторые олигонуклеотиды ISIS снижали мРНК атаксина 2 человека в головном мозге мышей.

Таблица 5
Процент ингибирования мРНК атаксина 2 по сравнению с контролем с солевым раствором (0,9 %) у мышей SCA[Q22]-BAC

№ ISIS	Атаксин 2 человека	Атаксин 2 мыши
564122	10	15
564127	46	65
564133	60	62
564150	21	53
564188	9	23
564216	21	55

Пример 4. Антисмысловое ингибирование атаксина 2 человека в мышинной модели ATXN2-Q127

Гэпмеры из примера 1, проявившие значительное ингибирование мРНК атаксина 2 in vitro, были отобраны и испытаны в мышинной модели ATXN2-Q127 in vivo. В этой мышинной модели (Hansen, S.T. et al., Human. Molecular Genetics 2012. 1-13) экспрессируется полноразмерная мутантная ДНК, комплементарная ATXN2^{Q127}, под управлением промотора белка-2 (Pcp2) клеток Пуркинье. В этой модели показан фенотип с ранним проявлением прогрессирующей двигательной недостаточности, сопровождающейся образованием диффузных цитоплазматических агрегатов в церебеллярных клетках Пуркинье.

Лечение

Группам из 3 мышей каждая посредством интрацеребровентрикулярных инъекций вводили нормальный солевой раствор (0,9%) или антисмысловой нуклеотид. Мышам возрастом от пяти до семи недель для достижения седативного состояния по отдельности вводили смесь из кислорода и 3% изофлурана в течение 3-4 минут. Затем с помощью

устройства для стрижки удаляли волосы на голове. Мышь помещали в стереотаксический инструмент (компания Stoelting для мышей). Кожу головы очищали, сначала средством для очистки с йодом, а потом 70% этанолом. Делали надрез скальпельным лезвием №10 от участка точно сзади места между глазами до участка 1,5 см за ним. Надкостницу удаляли стерильным хлопковым тампоном. В держатель шприца стереотаксического инструмента помещали шприц Гамильтона с иглой 26 калибра и наполняли его до метки 10 мкл или нормальным солевым раствором (0,9%), или антисмысловым олигонуклеотидом (250 мкг) в солевом растворе (0,9%). Иглу помещали на брегме черепа, а затем перемещали на 1 мм вправо и 0,46 мм в направлении тыльной области. Острие иглы затем вводили прямо через череп и затем помещали на 2,5 мм ниже в правый боковой желудочек мозга. Потом нажимали на поршень шприца для доставки требуемого объема 5-7 мкл. После ожидания в течение 4 минут, чтобы дать возможность выровняться вентрикулярному давлению, иглу извлекали и кожу головы зашивали. Затем надрез обрабатывали раствором повидона и мышь возвращали в свою клетку в положении на спине для восстановления. Ежедневно мониторили состояние мышей.

Анализ РНК

Через 7 суток мышей помещали в атмосферу изофурана до тех пор, пока они не переставали дышать. Затем извлекали головной мозг. Из корональных срезов отбирали три части головного мозга, включая срез размером 3 мм для анализа РНК. РНК выделяли из 30 мг ткани с использованием набора RNeasy (Qiagen). Получали кДНК с использованием набора для обратной транскрипции QuantiTect (Qiagen). В четырех повторах проводили ПЦР в режиме реального времени (кПЦР) методом SYBR Green с построением стандартных кривых на приборе iCycler (Bio-Rad) в 96-луночных планшетах. Реакции проводили в объеме 20 мкл, содержащем 15 нг кДНК, по 2 мкл каждого праймера (конечная концентрация 0,3 мкМ) и 10 мкл мастер-смеси SYBR Green (Bio-Rad). Параметры проведения циклов включали этап денатурации при 95°C в течение 10 секунд, инкубацию при температуре отжига в течение 20 секунд и вторую инкубацию в течение 40 секунд при 72°C. Каждый планшет включал построение стандартной кривой с использованием церебеллярной РНК, полученной из множества трансгенных мышей рGL2-5A3. Единичные ампликоны верифицировали методом анализа денатурации и гель-электрофореза. Все уровни мРНК нормализовали к конститутивному гену актина.

Результаты анализа РНК атаксина 2 мыши и человека представлены в таблице ниже. Как было показано, некоторые олигонуклеотиды ISIS снижали мРНК атаксина 2 человека в головном мозге мышей.

Для измерения степени воспаления выполняли также анализ кПЦР маркера микроглиоза, AIF/Iba1. Результаты представлены в таблице ниже.

Таблица 6

Процент ингибирования мРНК атаксина 2 по сравнению с контролем с солевым раствором (0,9 %) у мышей ATXN2-Q127

№ ISIS	Человека	Мыши
564133	64	52
564127	62	49
564216	46	40
564210	39	48

Таблица 7
Процент увеличения уровня мРНК Iba1 по сравнению с контролем с солевым
раствором (0,9 %) у мышей ATXN2-Q127

№ ISIS	Iba1
564133	9
564127	49
564216	16
564210	96

Пример 4. Дозозависимое антисмысловое ингибирование атаксина 2 человека в мышинной модели ATXN2-Q127

В мышинной модели ATXN2-Q127 испытывали разные дозы ISIS 564133.

Лечение

Группам из 3 мышей каждая посредством интрацеребровентрикулярных инъекций дозированно вводили нормальный солевой раствор (0,9%) или ISIS 564133 в дозах 50 мкг, 100 мкг, 200 мкг, 250 мкг или 300 мкг. Мышам проводили введение тем же способом, как описано в исследованиях выше, и осуществляли ежедневный мониторинг.

Анализ РНК

Через 7 суток мышей помещали в атмосферу изофурана до тех пор, пока они не переставали дышать. Затем извлекали головной мозг. Как описано выше, из корональных срезов отбирали три части головного мозга, включая срез размером 3 мм для анализа РНК. Все уровни мРНК нормализовали к конститутивному гену актина.

Результаты анализа РНК атаксина 2 мыши и человека представлены в таблице ниже.

Таблица 8
Процент ингибирования мРНК атаксина 2 по сравнению с контролем с солевым
раствором (0,9 %) у мышей ATXN2-Q127

Доза (мкг)	Атаксин 2 человека	Атаксин 2 мыши
50	60	47
100	84	35
200	85	67
250	79	62
300	73	41

Пример 5. Времязависимое антисмысловое ингибирование атаксина 2 человека в мышинной модели ATXN2-Q127

В мышинной модели ATXN2-Q127 вводили ISIS 564133 и в разные временные точки исследовали снижение уровня мРНК.

Лечение

Группам из 3 мышей каждая посредством интрацеребровентрикулярных инъекций вводили нормальный солевой раствор (0,9%) или ISIS 564133 в дозе 200 мкг. Мышам проводили введение тем же способом, как описано в исследованиях выше, и осуществляли ежедневный мониторинг.

Анализ РНК

Через 9 суток, 18 суток, 27 суток и 84 суток мышей помещали в атмосферу изофурана до тех пор, пока они не переставали дышать. Затем извлекали головной мозг. Как описано выше, из корональных срезов отбирали три части головного мозга, включая срез размером 3 мм для анализа РНК. Все уровни мРНК нормализовали к

конститутивному гену актина.

Результаты анализа РНК атаксина 2 человека представлены в таблице ниже. Выполняли анализ вестерн-блота соответствующих белков и подтверждали результаты методом кПЦР.

Таблица 9
Уровни мРНК атаксина 2 у мышей ATXN2-Q127

Временная точка	Экспрессия ATXN2 относительно актина
Контроль солевой раствор (0,9 %)	8,4
9 суток	2,9
18 суток	0,9
27 суток	1,4
84 суток	2,7

На 7-е сутки выполняли иммуногистохимическое окрашивание церебеллярных клеток Пуркинье с использованием анти-олигонуклеотидного антитела кролика, полученного от компании-заявителя. Результаты продемонстрировали, что олигонуклеотид ISIS локализовался в церебеллярных клетках Пуркинье мышей ATXN-Q127.

Пример 6. Влияние антисмыслового ингибирования атаксина 2 человека в мышинной модели ATXN2-Q127

ISIS олигонуклеотид вводили мышам модели ATXN2-Q127 и мышам дикого типа. На 3-й сутки оценивали показатели двигательной функции с использованием теста с вращающимся стержнем.

Группам мышей ATXN2-Q127 таким же образом, как описано в исследованиях выше, посредством интрацеребровентрикулярных инъекций вводили нормальный солевой раствор (0,9%) или ISIS 564133 в дозах 50 мкг, 100 мкг или 200 мкг. Группам мышей дикого типа таким же образом, как описано в исследованиях выше, посредством интрацеребровентрикулярных инъекций дозированно вводили нормальный солевой раствор (0,9%) или олигонуклеотид ISIS в дозе 200 мкг. Группам мышей ATXN2-Q127 таким же образом, как описано в исследованиях выше, посредством интрацеребровентрикулярных инъекций дозированно вводили нормальный солевой раствор (0,9%), или ISIS 546127, или ISIS 564216 в дозе 200 мкг. Через 6 недель мыши проходили тест с вращающимся стержнем.

Исследование с использованием вращающегося стержня

Исследование с использованием ускоряющегося вращающегося стержня выполняли на вращающемся стержне Rotamex. Тестирование с вращающимся стержнем проводили в течение пяти суток. В первые сутки мышей приручали, чтобы они привыкли к

техническому персоналу. На вторые сутки мышей помещали на вращающийся стержень по 4-минутной схеме, включающей 2 минуты при постоянной скорости 10 об./мин.,

затем в течение 2 минут скорость изменялась в диапазоне от 10 до 30 об./мин. Тестирование на 3-5 сутки было идентичным, когда мышей помещали на вращающийся стержень на скорости 0 об./мин., затем вращающийся стержень ускоряли до 40 об./мин.

в течение 6 минут. Тестирование проводили дважды в сутки и записывали среднее значение «задержки до падения» в сутки, в секундах. Задержка до падения определялась как количество времени, прошедшее до падения животного с вращающегося стержня. Время записывалось автоматически, когда мышь больше не пересекала инфракрасные лучи, направленные выше вращающегося стержня. Автоматически также записывалось

время для первого пассивного вращения (когда мышь останавливалась, удерживалась и вращалась со стержнем), и оно обычно отображало задержку по отношению к времени падения. Исследование состояло из трех последовательных испытаний по 5 минут

каждое с 20-минутным периодом отдыха между испытаниями. На 3-5 сутки мышам давали возможность отдохнуть в течение 1,5-2 часов между двумя повторами, проведенными в каждый из этих дней.

Результаты теста с вращающимся стержнем представлены в таблице ниже. Как

показано в таблице ниже, лечение с помощью ASO улучшает показатели теста с вращающимся стержнем на около 20%.

Таблица 10

Показатели теста с вращающимся стержнем у мышей ATXN2-Q127

Порода мышей	Количество мышей	Лечение	Задержка до падения (секунд)
WT	10	Контроль солевой раствор (0,9 %)	199
	10	ISIS 564133 (200 мкг)	189
ATXN-Q127	8	Контроль солевой раствор (0,9 %)	127
	15	ISIS 564133 (50 мкг)	149
	16	ISIS 564133 (100 мкг)	141
	9	ISIS 564133 (200 мкг)	100
ATXN-Q127	15	Контроль солевой раствор (0,9 %)	130
	13	ISIS 564127 (200 мкг)	150
	15	ISIS 564216 (200 мкг)	156

Пример 7. Влияние антисмыслового ингибирования атаксина 2 человека в мышинной модели ATXN2-Q127

ISIS олигонуклеотид вводили мышам модели ATXN2-Q127 и мышам дикого типа.

Оценивали цереbellярную экспрессию атаксина 2, а также некоторых генов клеток Пуркинье (PC).

Группам мышей ATXN2-Q127 таким же образом, как описано в исследованиях выше, посредством интрацеребровентрикулярных инъекций дозированно вводили нормальный солевой раствор (0,9%) или ISIS 564133 в дозе 200 мкг. Группам мышей дикого типа таким же образом, как описано в исследованиях выше, посредством интрацеребровентрикулярных инъекций дозированно вводили нормальный солевой раствор (0,9%) или ISIS 564133 в дозе 200 мкг. Через 5 недель мышей подвергали эвтаназии и оценивали цереbellярную экспрессию уровней мРНК различных генов.

Анализ РНК

Группы мышей помещали в атмосферу изофурана до тех пор, пока они не переставали дышать. Затем извлекали головной мозг. Как описано выше, из корональных срезов отбирали три части головного мозга, включая срез размером 3 мм для анализа РНК. Все уровни мРНК нормализовали к конститутивному гену актина. Измеряли уровни РНК атаксина 2 человека, атаксина 2 мыши, Pcp2, Calb1, Rgs8 и Fam107b.

Продemonстрировано, что изменения транскрипции некоторых из этих PC-специфических генов постепенно снижаются в моделях SCA2 (Hansen, S.T. et al., Hum. Mol. Genet. 2013. 22: 271-283).

Результаты анализа РНК представлены в таблице ниже и демонстрируют, что лечение олигонуклеотидами ISIS, таргетирующими атаксин 2, увеличило уровни экспрессии всех PC-специфических генов по сравнению с трансгенной контрольной группой.

Таблица 11
Уровни PC-специфических мРНК у мышей ATXN2-Q127

	WT	ATXN-Q127	
	Контроль солевой раствор (0,9 %)	Контроль солевой раствор (0,9 %)	ISIS 564133 (200 мкг)
Атаксин 2 человека	0,21	3,57	1,31
Атаксин 2 мыши	0,79	0,84	0,6
Pcp2	0,77	0,36	0,48
Rgs8	1,45	0,25	0,35
Calb1	1,14	0,5	0,71
Fam107b	1,41	0,7	0,9

Пример 8. Влияние антисмыслового ингибирования атаксина 2 человека в мышинной модели ATXN2-Q127

ISIS олигонуклеотид вводили мышам модели ATXN2-Q127 и мышам дикого типа. Оценивали показатели двигательной функции с использованием теста с вращающимся стержнем.

Группам мышей ATXN2-Q127 (возрастом 7,5 недель) таким же образом, как описано в исследованиях выше, посредством интрацеребровентрикулярных инъекций дозированно вводили нормальный солевой раствор (0,9%), или ISIS 546127, или ISIS 564216 в дозе 200 мкг. Через 5 недель и 9 недель мыши проходили тест с вращающимся стержнем.

Исследование с использованием вращающегося стержня

Исследование с использованием ускоряющегося вращающегося стержня выполняли на вращающемся стержне Rotamex. Тестирование с вращающимся стержнем проводили

в течение пяти суток. В первые сутки мыши привыкали к техническому персоналу, который их с этой целью приручал. На вторые сутки мышей помещали на вращающийся стержень по 4-минутной схеме, включающей 2 минуты при постоянной скорости 10 об./мин., затем в течение 2 минут скорость изменялась в диапазоне от 10 до 30 об./мин.

- 5 Тестирование на 3-5 сутки было идентичным, когда мышей помещали на вращающийся стержень на скорости 0 об./мин., затем вращающийся стержень ускоряли до 40 об./мин. в течение 6 минут. Тестирование проводили дважды в сутки и записывали среднее значение «задержки до падения» в сутки, в секундах. Задержка до падения определялась как количество времени, прошедшее до падения животного с вращающегося стержня.
- 10 Время записывалось автоматически, когда мышь больше не пересекала инфракрасные лучи, направленные выше вращающегося стержня. Автоматически также записывалось время для первого пассивного вращения (когда мышь останавливалась, удерживалась и вращалась со стержнем), и оно обычно отображало задержку по отношению к времени падения. Исследование состояло из трех последовательных испытаний по 5 минут
- 15 каждое с 20-минутным периодом отдыха между испытаниями. На 3-5 сутки мышам давали возможность отдохнуть в течение 1,5-2 часов между двумя повторами, проведенными в каждый из этих дней.

Результаты теста с вращающимся стержнем представлены в таблице ниже. Как показано в таблице ниже, лечение с помощью ASO улучшает показатели теста с вращающимся стержнем на около 20% на 5-ю неделю и на около 27% на 9-ю неделю.

Таблица 12
Показатели теста с вращающимся стержнем у мышей ATXN2-Q127.
(задержка до падения, в секундах)

Неделя после инъекции		ISIS 564127	ISIS 564216	Контрольный солевой раствор
5-я неделя	3 СУТКИ	137	145	123
	4 СУТКИ	140	141	119
	5 СУТКИ	155	154	131
9-я неделя	3 СУТКИ	131	149	104
	4 СУТКИ	125	139	104
	5 СУТКИ	134	139	112

Пример 9. Влияние антисмыслового ингибирования атаксина 2 человека в мышинной модели ATXN2-Q127

Олигонуклеотид ISIS вводили мышам модели ATXN2-Q127. Оценивали показатели двигательной функции с использованием теста с вращающимся стержнем.

- Мыши ATXN2-Q127 возрастом семь недель проходили тест с вращающимся стержнем, затем их делили на две группы по 30 мышей каждая, так чтобы средние показатели для теста с вращающимся стержнем, средние массы тела и состав полов был одинаковым в обеих группах. Таким же образом, как описано в исследованиях выше, одна группа мышей в возрасте 8 недель посредством интрацеребровентрикулярной (ICV) инъекции получала солевой раствор, а другая группа посредством ICV-инъекции получала ISIS 564216 в дозе 210 мкг. Пятью неделями позже (в возрасте 13 недель) мыши снова проходили тест с вращающимся стержнем. Через шесть недель после инъекции (в возрасте 14 недель) мыши получали вторую ICV-инъекцию, идентичную инъекции, полученной в возрасте 8 недель. Пятью неделями позже (в возрасте 19 недель, 11 недель после первой ICV-инъекции) мыши проходили третий тест с вращающимся стержнем.

Тест с вращающимся стержнем

Тест с использованием ускоряющегося вращающегося стержня выполняли на вращающемся стержне Rotamex. Тестирование с вращающимся стержнем проводили в течение пяти суток. В первые сутки мыши привыкали к техническому персоналу, который для этого приручал их, занимаясь с ними три раза по 5 минут. На вторые сутки мышей помещали три раза на вращающийся стержень, каждый раз по 10 минут на скорости в диапазоне от 0 до 10 об./мин. На 3-5 сутки каждый день мышей помещали на вращающийся стержень на скорости 0 об./мин., затем вращающийся стержень ускоряли до 40 об./мин. в течение 6 минут, и это испытание проводили с каждой мышью три раза. Проводили три полных испытания в сутки и рассчитывали среднее значение «задержки до падения» в сутки, в секундах. Задержка до падения определялась как количество времени, прошедшее до падения животного с вращающегося стержня. Время записывалось автоматически, когда мышь больше не пересекала инфракрасные лучи, направленные над вращающимся стержнем. Автоматически также записывалось время для первого пассивного вращения (когда мышь останавливалась, удерживалась и вращалась со стержнем), и оно обычно отображало задержку по отношению к времени падения.

Результаты теста с вращающимся стержнем представлены в таблице ниже в виде среднего для каждой группы лечения. Как показано в таблице ниже, лечение с помощью ASO улучшило показатели теста с вращающимся стержнем.

Таблица 13

Показатели теста с вращающимся стержнем у мышей ATXN2-Q127

Лечение	Неделя после 1-й инъекции	Неделя после 2-й инъекции	Сутки испытания	Задержка до падения (с)
Солевой раствор	5	н/д	3	218,5
			4	240,9
			5	236,5
№ ISIS 564216	5	н/д	3	240,6
			4	257,9
			5	259,6
Солевой раствор	11	5	3	216,2
			4	198,7
			5	212,1
№ ISIS 564216	11	5	3	194,4
			4	226,0
			5	242,8

(57) Формула изобретения

1. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую часть из по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по

меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеотидных оснований, комплементарных:

- (a) части равной длины нуклеотидных оснований 1053-1109 SEQ ID NO: 1;
- 5 (b) части равной длины нуклеотидных оснований 606-656 SEQ ID NO: 1;
- (c) части равной длины нуклеотидных оснований 1693-1767 SEQ ID NO: 1;
- (d) части равной длины нуклеотидных оснований 1789-1826 SEQ ID NO: 1;
- (e) части равной длины нуклеотидных оснований 1844-1877 SEQ ID NO: 1;
- (f) части равной длины нуклеотидных оснований 1957-1988 SEQ ID NO: 1;
- 10 (g) части равной длины нуклеотидных оснований 2291-2350 SEQ ID NO: 1;
- (h) части равной длины нуклеотидных оснований 3082-3141 SEQ ID NO: 1;
- (i) части равной длины нуклеотидных оснований 3903-3946 SEQ ID NO: 1;
- (j) части равной длины нуклеотидных оснований 4005-4054 SEQ ID NO: 1 или
- (k) части равной длины нуклеотидных оснований 4429-4454 SEQ ID NO: 1;
- 15 причем модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из модифицированного сахара и модифицированной межнуклеозидной связи, и причем модифицированный олигонуклеотид способен снижать уровни мРНК атаксина 2.

- 2. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-
20 30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеотидных оснований по любой
25 из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 18, 11-17 или 19-165, причем модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из модифицированного сахара и модифицированной межнуклеозидной связи, и причем модифицированный олигонуклеотид способен снижать уровни мРНК атаксина 2.

- 3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что последовательность нуклеотидных оснований модифицированного олигонуклеотида по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 81%, по меньшей мере на 82%, по меньшей мере на 83%, по меньшей мере на 84%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 86%, по меньшей мере на 87%, по
35 меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 89%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% комплементарна SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

- 4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, содержащее одноцепочечный
40 модифицированный олигонуклеотид.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

- 6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что
45 каждая модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой фосфодиэфирную

межнуклеозидную связь.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой тιοфосфатную связь и по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой фосфодиэфирную

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один нуклеозид содержит модифицированное нуклеотидное основание.

10. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что модифицированное нуклеотидное основание представляет собой 5-метилцитозин.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один модифицированный сахарид представляет собой бициклический сахарид.

12. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что бициклический сахарид содержит мостик 4'-CH(R)-O-2', где R независимо представляет собой H, C₁-C₄ алкил или защитную

13. Соединение по п. 12, отличающееся тем, что R представляет собой метил.

14. Соединение по п. 12, отличающееся тем, что R представляет собой H.

15. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один модифицированный сахарид содержит 2'-O-метоксиэтильную группу или 2'-O-CH₃ группу.

16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыла, состоящий из 5 связанных нуклеозидов, и

сегмент 3'-крыла, состоящий из 5 связанных нуклеозидов;

причем гэп-сегмент расположен между сегментом 5'-крыла и сегментом 3'-крыла и при этом каждый нуклеозид каждого сегмента крыльев содержит модифицированный сахарид.

17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов.

18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где модифицированный олигонуклеотид представляет собой конъюгированное антисмысловое соединение.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Isis Pharmaceuticals Inc.
 <120> КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ АТАКСИНА 2
 <130> BIOL0239WO
 <150> 61/982131
 <151> 2014-04-21
 <150> 61/955705
 <151> 2014-03-19
 <160> 165
 <170> Версия PatentIn 3.5
 <210> 1
 <211> 4712
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 acccccgaga aagcaaccca gcgcgcgcc cgctcctcac gtgtccctcc cggccccggg 60
 gccacctcac gttctgcttc cgtctgacct ctccgacttc cggtaaagag tccctatccg 120
 cacctccgct cccacccggc gcctcggcgc gcccgccctc cgatgcgctc agcggccgca 180
 gtcctctgga gtcccgcggt ggccaccgag tctcgccgct tcgccgcagc caggtggccc 240
 ggggtggcgt cgctccagcg gccggcgcgg cggagcgggc ggggcggcgg tggcgcggcc 300
 ccgggaccgt atccctccgc cggccctccc ccgcccggc ccggccccc tccctcccgg 360
 cagagctcgc ctccctccgc ctcagactgt tttggtagca acggcaacgg cggcggcgcg 420
 tttcggcccc gctcccgcg gctccttggt ctcgccgggc ctccccgcc cttcgtcgtc 480
 ctctttctcc ccctcgccag cccgggcgcc cctccggccg cgccaacccg cgctccccg 540
 ctcgccgcc gcgcgtcccc gccgcgttcc ggcgtctcct tggcgcgcc ggctcccggc 600
 tgtccccgcc cggcgtgcga gccggtgtat gggccctca ccatgtcgt gaagccccag 660
 cagcagcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcaac agcagcagca gcagcagcag 720
 cagcagccgc cgcccgcggc tgccaatgtc cgcaagccc gcggcagcgg cttctagcg 780
 tcgcccgcg ccgcgccttc gccgtcctc tctcgggtct cctcgtcctc ggccacggct 840
 ccctctcgg tggtcgcggc gacctccggc ggcgggaggc ccggcctggg cagaggtcga 900
 aacagtaaca aaggactgcc tcagtctacg atttcttttg atggaatcta tgcaaatatg 960
 aggatgggtc atatacttac atcagttggt ggctccaaat gtgaagtaca agtgaaaaat 1020
 ggaggatat atgaaggagt ttttaaaact tacagtccga agtgtgattt ggtacttgat 1080
 gccgcacatg agaaaagtac agaatccagt tcggggccga aacgtgaaga aataatggag 1140
 agtattttgt tcaaatgttc agactttgtt gtggtacagt ttaaagatat ggactccagt 1200
 tatgcaaaaa gagatgcttt tactgactct gctatcagtg ctaaagtga tggcgaacac 1260
 aaagagaagg acctggagcc ctgggatgca ggtgaactca cagccaatga ggaacttgag 1320
 gctttggaat atgacgtatc taatggatgg gatcccaatg atatgtttcg atataatgaa 1380
 gaaaattatg gtgtagtgtc tacgtatgat agcagtttat cttcgtatac agtgccctta 1440

gaaagagata actcagaaga atttttaaaa cggaagcaa gggcaaacca gtttagcagaa	1500
gaaattgagt caagtgccca gtacaaagct cgagtggccc tggaaaatga tgataggagt	1560
gaggaagaaa aatacacagc agttcagaga aattccagtg aacgtgaggg gcacagcata	1620
aacactaggg aaaataaata tttctctcct ggacaaagaa atagagaagt catatcctgg	1680
ggaagtggga gacagaattc accgcgtatg ggccagcctg gatcgggctc catgccatca	1740
agatccactt ctcacacttc agatttcaac ccgaattctg gttcagacca aagagtagtt	1800
aatggaggtg tttcctggcc atgccttgc ccatctcctt cctctcgccc accttctcgc	1860
taccagtcag gtcccaactc tcttcacct cgggcagcca cccctacacg gccgccctcc	1920
aggccccct cgcggccatc cagacccccg tctcacccct ctgctcatgg ttctccagct	1980
cctgtctcta ctatgcctaa acgcatgtct tcagaagggc ctccaaggat gtcccaaaag	2040
gcccagcgac atcctcgaaa tcacagagtt tctgctggga ggggttccat atccagtggc	2100
ctagaatttg tatcccacaa cccaccaggt gaagcagcta ctctccaggt agcaaggacc	2160
agtcctctcg ggggaacgtg gtcatcagtg gtcagtggg ttccaagatt atcccctaaa	2220
actcatagac ccaggctctc cagacagaac agtattggaa atacccccag tgggccagtt	2280
cttgcttctc cccaagctgg tattattcca actgaagctg ttgccatgcc tattccagct	2340
gcatctcta cgctgctag tctgcatcg aacagagctg ttacccttc tagtgaggct	2400
aaagattcca ggcttcaaga tcagaggcag aactctctg cagggaataa agaaaatatt	2460
aaaccaatg aaacatcacc tagcttctca aaagctgaaa acaagggtat atcaccagtt	2520
gtttctgaac atagaaaaca gattgatgat ttaaagaaat ttaagaatga ttttaggtta	2580
cagccaagtt ctacttctga atctatggat caactactaa acaaaaatag agaggagaa	2640
aatcaagag atttgatcaa agacaaaatt gaaccaagtg ctaaggattc tttcattgaa	2700
aatagcagca gcaactgtac cagtggcagc agcaagccga atagccccag catttccct	2760
tcaatactta gtaacacgga gcacaagagg ggacctgagg tcacttcca aggggttcag	2820
acttcagcc cagcatgtaa acaagagaaa gacgataagg aagagaagaa agacgcagct	2880
gagcaagtta ggaaatcaac attgaatccc aatgcaaagg agttcaacc acgttccttc	2940
tctcagccaa agccttctac taccccaact tcacctggc ctcaagcaca acctagccca	3000
tctatggtg gtcatcaaca gccaaactcca gtttatactc agcctgtttg ttttgacca	3060
aatatgatgt atccagtccc agtgagccca ggcgtgcaac ctttataccc aatacctatg	3120
acgccccatg cagtgaatca agccaagaca tatagagcag taccaaatat gccccaacag	3180
cggcaagacc agcatcatca gaggccatg atgcaccag cgtcagcagc gggcccaccg	3240
attgcagcca cccaccagc ttactccacg caatatgttg cctacagtcc tcagcagttc	3300
ccaaatcagc cccttgttca gcatgtgcca cattatcagt ctcagcatcc tcatgtctat	3360
agtcctgtaa tacagggtaa tgctagaatg atggcaccac caacacacgc ccagcctggt	3420
ttagtatctt cttcagcaac tcagtacggg gctcatgagc agacgcatgc gatgtatgca	3480


```

tgtcccaat taccatacaa caaggagaca agcccttctt tctactttgc catttccacg 3540
ggctcccttg ctacgcagta tgcgcaccct aacgctaccc tgcaccaca tactccacac 3600
cctcagcctt cagctacccc cactggacag cagcaaagcc aacatggtgg aagtcacatcct 3660
gcacccagtc ctgttcagca ccatcagcac caggccgccc aggcctctcca tctggccagt 3720
ccacagcagc agtcagccat ttaccacgcg gggcttgcg caactccacc ctccatgaca 3780
cctgcctcca acacgcagtc gccacagaat agtttcccag cagcacaaca gactgtcttt 3840
acgatccatc cttctcacgt tcagccggcg tataccaacc caccacacat ggcccacgta 3900
cctcaggctc atgtacagtc aggaatgggt ctttctcatc caactgccc tgcgccaatg 3960
atgctaataa cgacacagcc acccggcggg cccagggccg cctcgcgtca aagtgcacta 4020
cagcccattc cagtctcgac aacagcgcat ttcccctata tgacgcaccc ttcagtacaa 4080
gcccaccacc aacagcagtt gtaaggctgc cctggaggaa ccgaaaggcc aaattccctc 4140
ctcccttcta ctgcttctac caactggaag cacagaaaac tagaatttca tttattttgt 4200
ttttaaaata tatatgttga tttcttgtaa catccaatag gaatgctaac agttcacttg 4260
cagtggaaga tacttgacc gagtagaggc atttaggaac ttgggggcta ttccataatt 4320
ccatatgctg tttcagagtc ccgcaggtac cccagctctg cttgccgaaa ctggaagtta 4380
tttatttttt aataaccctt gaaagtcagt aacacatcag ctagcaaaag aagtaacaag 4440
agtgattctt gctgctatta ctgctaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaatcaa gacttggaac 4500
gcccttttac taaacttgac aaagtttcag taaattctta ccgtcaaact gacggattat 4560
tatttataaa tcaagtttga tgaggtgatc actgtctaca gtggttcaac ttttaagtta 4620
agggaaaaac ttttactttg tagataatat aaaataaaaa cttaaaaaaa atttaaaaaa 4680
taaaaaaagt tttaaaaact gaaaaaaaaa aa 4712

```

```

<210> 2
<211> 151001
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 2
tcccaaagtg ctgggattac aggcgtgagc caccacactg gccaaaactt gttcttaaga 60
ttgtattctg ggaccttgat tccaatcaga gaaaagtgat tgtatttttt tatttttatt 120
ttttttagat aaagtttcgc tcttggtgcc caggctggag tgacgtggtg ccctctttgg 180
tcaactgtaac ctccgcctcc tgggttcaag cgattctcct gcctcagcat cctgcgtagc 240
tgagatcaca gatgccacc accacgccc gctaattttt tcgtattttt agtagcgatg 300
gggtttcacc atgttgacca cgctggtctt gaactcctga cctcagggtga tccatccgcc 360
tcggcctccc agagtgtggt gattacaggt gtgagccacc gcgccaggcc aagtgtttgt 420
atttctatta aagaaagaat ataacgggac accattgacg acctgctcca ttgcaggcct 480
ccttgctgtt cctcagactc ccccctcaga gcctttgccc tcgctgtgcc ctccacctgg 540
agcgtttctc ccaggatcc tcatgcccat gctcatttgg gtcctgccc catgtcaccc 600

```

tctccaggag cttccctca cagcagccct ggctgtacc acagccgggt acaggtattt	660
ttttgtttca actggttttt tagttccagt ttcccttagg ttactttatt tatttttta	720
tttattttatt ttttgagacg gagtctcgct ctgtcgccca ggctggagtg catgatctcg	780
gctgactgca acctccacct cccgattca agcaattctc ctgtatcagc ctcccagta	840
gctgggatta caggcgccca ccaccacacc cggttaattt ttatatTTTT ggtagagacg	900
gggtttcacc atgttggtta ggctaggtta atttttaag ggttttgcaa tggtccttg	960
atctactttt taccttagat gggaaataaa actgatttcc tacattggca gaatacaatg	1020
atcatttttg cctggactat ctaggaggtt aatttcagtt ggactactga aaactgctgg	1080
ttcaatcatt ctccacgttt atctaagtct ttacctttat ctggacagtt ctaggacatt	1140
gaggggaatt ttggtgtttc ttcccttatt atttctgaa gtcatttcac tttaaaaaac	1200
aatagattca ctgctcaaaa aaaaaaaaaa aagttaccta ctttctactt gcttcagtt	1260
taactgcaac acattttaaa aagagtctac tgtgtgggt gggttaagtt aattaaaact	1320
tctaaagggt ccaaggctca aagttcgac attgttttga ggtcggtct gtctctaccg	1380
aggagatcc cattatccgt agttctacca gtcccaatcc catatatttc ctttagaatc	1440
tcatgaatga ggaaaaagaa gttcaagtga gggaacatag gttcaaatga aggtcagata	1500
cctaaaagag ttttctggtg actgtgcgcg gctggggtgg aaaaagtgg gaaaaggtag	1560
ccagatgtgg gtggccccgg agggttgct cactccagcc ccggcagggc aggacagcgc	1620
ggctgcctg gtagatgccc cgagccactg gagcgctac tgtgtggcg gcgggggacg	1680
gcaggaaaac ggcaggatgc tgtgtcccct gaatctggca gggttctagg tgctttacac	1740
gtagcaagac acattctccg ccccaaggca ctgcagtc gtccattttc tgggttgcat	1800
caggtggggg caaactaggt ccccgagaa gtgaagatgc tgaaggaata cagtaggaga	1860
agaaatgctt ctctcctgtc ctccacacca ggcaggcccc agaggctgag accgacacgc	1920
cctccccgaa gggcagacct gccttgagga aggcggatcc gggtagggac cgccgcctgg	1980
ccctcacccg acccccgaga aagcaacca gcgcgcgcgc cgctcctcac gtgtccctcc	2040
cggccccggg gccacctcac gttctgttc cgtctgacct ctccgacttc cggtaaagag	2100
tccctatccg cacctccgct cccaccggc gcctcggcgc gcccgccctc cgatgcgctc	2160
agcggccgca gtcctcggga gtcccgcggt ggccaccgag tctcgccgct tcgcccagc	2220
caggtggccc ggggtggcgt cgtccagcg gccggcgcg cggagcgggc ggggcggcg	2280
tggcgcggcc ccgggaccgt atccctccgc cggccctccc ccgcccggcc ccggccccc	2340
tccctcccg cagagctcgc ctccctccg ctccagactgt tttggtagca acggcaacgg	2400
cggcggcgcg tttcggcccg gctccggcg gtccttggt ctggcgggc ctccccgcc	2460
cttcgtcgtc ctcttctcc ccctcgccag cccggcgcc cctccggccg cgccaaccg	2520
cgcctccccg ctccggcgcc gcggtcccc gccggttcc ggcgtctct tggcgcgccc	2580
ggctcccgcc tgtccccgcc cggcgtgcga gccggtgtat gggccctca ccatgtcgt	2640

gaagccccag cagcagcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcaac agcagcagca	2700
gcagcagcag cagcagccgc cgcgcgcgcg tgccaatgtc cgcaagcccc gcggcagcgg	2760
ccttctagcg tcgcccgcgc ccgcgcttc gccgtcctcg tcctcggctc cctcgtcctc	2820
ggccacggct cctcctcgcg tggtcgcgcg gacctccggc ggcgggaggc ccggcctggg	2880
caggtgggtg tcggcacccc agccccctc gtcggggcc cggcgctccc tccccgcgg	2940
cccgcgccgc cgtccccgc ccgtgacctg ccgggctacc cggggtggg tgggggccc	3000
cagcgccggg gagactcgt cgggcctgag ccccgaggct cggccggtg gcgcagccg	3060
ggctctctg gattgtcagg cctgtccagc ctcccgagc atccccgcc cctccccgcg	3120
cggtaagat ggagggagcg ggcggcctcc cctcccccag cgtgttggga ggggttctcg	3180
ggtagcggcg atggtcagcc ccggtcccc ctccgcagc atcctccgc cgcagcgtg	3240
ggatgctcgc gcagctcctc cactcccggt ttaggtgtga acgttgagg ggtctggagg	3300
ctgtggtggc gttttccgga acatgtcccc ctccatggg gacatctctg gagggagaa	3360
gttagggccg cgtccccgt gccggttaa ggggtaggca ccgggctcct ccggaatcat	3420
caggtctgt cggggctctc tccccgcgc ctccgagtc tgggaaagat cggaggacgg	3480
ggtggagaca agtgggcctt ggccccgca cccctctgcg ttcgtgtccg aggcggcggc	3540
gggggctccc gaactcccct gaaatcgtg ggctccatgt ggcctccgc agcgttcac	3600
cctccccac ctggggaagg gaaggggtg ggagtgcgc gcccgctccc ggccttctc	3660
cttccccgc cagacctc cgcgcgcgcg gtggtggccg atccgcattg ctgttcgagg	3720
ccgcagtga gaaggcgcct gtggaacatc ggtgggtgag ggctggacc aggtggacc	3780
ctggagatcc ggggtggcgc tgcgtgtggc agggggcgg caccctgcgc acttatcca	3840
acccccgcc caatttcgga aatgctagga gagagagatt gcagcaggg acgtggtcgc	3900
gttctgaag gcagaaaggc ggggtgttac tagcgtctt tccctccta agccggggtt	3960
gtagtaggg ctgggggctc agtgtgtcc cggttaactg ggtttgact gaggtgtgt	4020
ttgtgcagga gggcctgtt ggggtggcgc gcggtgtca gttcgtattt cacgaactaa	4080
gaaaatgctt agtgttcaa gggagaagga aacgtcaata gactccattc cattgtggc	4140
ggtgtccta acttcgggag tgccgccaga gcttaccaag ggcacgaag tccatttccc	4200
ttgtgcctca agtccatccg tgtgtaggc actactgtgc cttctttagg cctaggccgc	4260
cggcttgac gcgggtgacc ggcgtcctc ttaaataaggc atcttgggct ttggaagggtg	4320
gaataagagg atttttcatt caccgagtt ttctttttga aaacacattt tcagcaaccc	4380
atttccaaag aatttttatt tacagcagaa attccccatc aagaggaatc agctggtttt	4440
taaggaattc tgctgccttc aaagggggcg gaaacagtcg gttatttgac ttacacgcc	4500
ccgccccccc tcccccttct ctgagtctga agcatcccaa acactactta gccaaactag	4560
ttcagatgaa gtgatcgttt cccaagtag ggtaacttca gtttcccttt ttcgttgga	4620
tctagcgaat aatgaaaaaa tttaaaatac aacttttata gaaaaggatg tattctgttt	4680

ttactttctt aggtattagg aagagatttg gcagataatt caacatgttc aaatatataa	4740
acattaaaac taaggttatt aagttgcatt gactactagg cttaaaaatt agattataag	4800
agaatttgct cctgagtagt ttgagtgatc aaagatattt ggaatgtttt agtaccacaa	4860
ggctcttttt ctgttccttg aggctttaca acaatttaag gttaattttag atttttcctt	4920
gctttaagtt cttttacttg agacctaaat ggcagccctt attctttctg atgaataggt	4980
gaaattttgt ttactgtgtt ggatttgtgt aatgtgaagt tttattcttg aacagatcgt	5040
taatgtactt gtagaattac tttgaatttg aatcactttc ctgcattcct tgtaataaag	5100
tttcagcttc tagaatctcc tcacttaggt ttgtgcgtat caacagtga aataagtctc	5160
tgagagcaag ggtgaaaaaa aatgcagcat tcggtttgac aagtttcgag atagcaaaat	5220
atgcttgaaa gtctggaaat tcacatctgc tttaagaaac atttcataat ttgactttgt	5280
gtgtgtgtgt gtgaatagtt tttcatgact ttcagaagtg atttattttt ttctttgtta	5340
tatatatttt tgaagggtgc tgttttagga aagataatgt aatcacata ttagaacata	5400
attttactgt aatctaattt tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg	5460
ttttgatgg aatctcactc tgtcgcccag gctggagtg agtggcctga tctcagctta	5520
ctgcagtctc tgtctcctgg gttcatttaa gtgattctcc agcctcagcc tccccagtag	5580
ctgggattac aggttcgtgc taccacacct ggctaatttt tttgtatttt tagtgaggac	5640
gggattttgc catgttgcc aggctgtct cgaactcctg acctcaagtg atccgcctgc	5700
cttggcctcc caaagtgtg ggattacagg cgtgagctac tgcccctggc caatttttgt	5760
atttttagta gagatggggt ttcaccatgt tggccaggct ggtctcgaac tcctcctgac	5820
ctcaagtgat tcgccagcct cggcctccca aagtgccagg attacaggca ggaatgagcc	5880
actgccccca accatcagtc taattcttat ttttgctttt taccttttca tttttatgta	5940
gtagagggtga ttgtgtatgt tattttgtag ttagcttttt tccccgaac gttgtattgt	6000
aaatgtaaat tttttttttt ttttttgaga cagagtctcg gtgtttgccc agtctgaagt	6060
gcagtggtag gatctcagct cactgcagcc tctgactcct gggttcaagc gattctccca	6120
cctcagcctc ttgagtagct ggggctacag gaatgttcca ccacgcttg ctaatttttg	6180
tatttttgg agagacaagg tttcaccatg ttggccagtt tggctcgtga ctaccgacct	6240
cagggtatgc gccgcctcg gcctcccaa gtgctgggat tgcaggcgtg agccactgcg	6300
cccggctgta aggtttttac ttaaccattc tattgttggg aattgggttt ccactttttt	6360
gttatagata gtggtgcagt gaacattttt aaatagcttt ttgcttcagt gtaattattt	6420
ccttagagaa agttaccaag agtggtttta ctagttcaga gggcttcagg atttttatgg	6480
ctcttgctag cgggtgctta ttattcttta gaagacttgt attacttcca gtgtcaagaa	6540
ggttgctctt ccatggaatg gtttctttgt agtttgtaa atattgtggg gaatttttaa	6600
aggaaaaatt gcatttttac tgtcaagtgc atatattatt aagtgtttt gttagtact	6660
ggattattga tatttgagtt taatttggtt cctctgagga ttaataaagg taatatatgt	6720

gaagatgttt tgaaacctgt aaccattatt attaatgagg gtacttggtt tatctgtcgt	6780
gctgatagta ctgagtaaag tgcaggaatg aaattcctga ggaactgttc taaagctttg	6840
ttgttggtgt taacctttct ttttcatctg aaagtgtttt ttattagctg ctagcctatg	6900
accaagtatt ttttggtaac tttttgttaa tttcatggca ctattgggaa ttttcgctgg	6960
ttgactcttc ttcttctaca ttcccttccc cattaaaaat aaaaatatgg atttacaatt	7020
gttactctat tcctaaacct aaataatatg acattagaat tgcttgggat acaggattca	7080
gtctgaataa aatatttttc ttttagtgat tttcagctta gtatttttac tgcttctttc	7140
tcttgaggca ttgcaactta aaaattgtgc tgtttagcca ggcgcctgta atcccagcta	7200
cttgggaggc tgaggcagga gcatcacttg agcccaggag gcggagggtg cagtcagctg	7260
agattgtgcc actgcactcc agcctgggag acagagtggg actctatctc aaaaaaaaaa	7320
aaaatgtgct gtgatttaat gtagttgttc atcatgcttc catttaaatt tcagtggagac	7380
tgttcatctt ttgcagttaa atatcttgta gaagggccta aaatatctac gttgaataca	7440
gctttattga agcatctatg tacatggggg ttttgggatg aatcagtgaa taaagcaaac	7500
atattgtcct tttggagttt acattctaatt gtgactaggc agacaatgag acattaaatt	7560
accagcctat gtataatagt gtataagagc tatggaatta gaagaaagca gattaaaggt	7620
atagggagtg tggggagggg aatgagttac aattttaaat ggattggggg aacttaattg	7680
aggagctaac atttgagcaa agatttgaag gttgggtatt tagccgtttg ctttttatct	7740
aggtaatta gtcattgtgc ttcatagta atttataagg tttaaatggc atcatccttt	7800
gttattcttt tatgtgcaca ttgatactaa ccatctctga agttagacca aaaaagttaa	7860
ttgacattga gggtcattag aggtaaattg tagatggcta ttactaacca aagagacatg	7920
ttttgttttt cttttgggct tacgtatttt acctaattag tttagttttt gtttcaagta	7980
tgtggagaaa ataaactttt taagtttggg caaaacttg ctttggtttt ctttttcttt	8040
ttcttttttt ttttttaaga gaaaaatgta agcctgtagt tgcttaaaga ttccacattc	8100
tgaaacagtg aaaacatggg atcagtcatg gtgttccttt ttttggttaa atgtaaactt	8160
gtattttcag tgttactcta attagcaatg gtttatactt ctacataagg gatgttaact	8220
catattgtag ctatttaata gccatatatt ttgacttaaa ggaggatctc aaggccaggc	8280
gcggtggtc atacctgtaa tcccagcact ttaggaggct gaggcgggtg gatcacctgg	8340
ggtcaggagt ttgagactag tctggccaac atgggtgaaac ccccatctct actaaaaata	8400
caaaaattag ccgggcatgg tgggtggcgc ctgtaatccc agcttcttgg gaggctgagg	8460
gaagagaatt gcttgatccc ggaggttgca atgagtgcgg aggttgacagt gagctgagat	8520
catgccatta cactccagcc tgggcaacag agcgagactc tgtctcaaaa caaacaacaa	8580
aacaaaaaaa ggaggatctc atttttttgt ctaaataagc tacagccgtg ttagaactgt	8640
caccttagca aagattgttt tttttacttt gaaacgaatt ttaaggtttt agaagattgt	8700
tctctagaat tacaattttc tgttttgact agtgatagta ttttgatgtt gtgtaaatag	8760

ttgagcatga aaaaaaccct attttttttt ttagctattt caagtgattg tgacaacttc	8820
aacggagatg taaacagttt attaacagtc acacctatta tctttttttt tttttttttt	8880
ttttgagacg gagtcttgct ctgtcgccca ggctggagtg cagtggcacg atctctgctt	8940
actgcaacct ttgcctcccg ggttcaagtg attctcctgc ctacagcctcc tgagtagctg	9000
ggctctacatg cgcacaccac cacgcctggc taatttttgt attttttagta gagacagggg	9060
ttcaccatgt tggctagaat ggtctcaaac tcctgacctc aggtgatcca cctgcctcag	9120
cctcccaaag ttctgggatt acaggcatga gccaccgtgc ttggccgctg ccgtatcttt	9180
ttaaataaaa gtacttgtgt tttttttgtt tttttccaaa ggatatctgg gtcactctatg	9240
atgttactgt taccatctaa gggttttttt gtttgttttt gagacagagt ctctgtcgcc	9300
caggctggag tgcagtggcg tgatcttggc tcaactgcaac ctccgcctcc caggttcaag	9360
caattctcct gccttagccc tcccgaatag ctgggattac aggcacccgc caccatgcct	9420
ggctaagttt tgcattttta gtagatatgg agtttcacca tgttgccag gctgctcttg	9480
aactcctgac ctacaggtgat tcgcttgctt cggcctccca aagtgctggg attacaggcg	9540
tgagccaccc ccgcccagcc tcatgagcta aggtgttttt tttttttttg agacagtttt	9600
gctctttccc aggtctggagt gcagtgggac aatctcagct cactgcaacc tctgtttccc	9660
gggttcaagc gattctcctg cctcagcctt ctgagtagct gagattacag gtgcctgcta	9720
ccccactcag ctaatttttg tatttttagc agagacaggg tttcaccatg ttggttaggc	9780
tcatctcgaa ctctgacct taagcgatcc acctgccttg gcctcccaaa gtgctgggat	9840
tataggcatg agccaccgtg cgcagcctac cctgtctctt aaaaaacagt aacaacaaca	9900
acaacaacaa aaaatcctaa atcttaaaaa tggaggcaa aaactctaag ctttgagaga	9960
ttaggggact tgcccaaagc aatatttgta ggattttatt acacctctcc ctttatttat	10020
tttttttagag tcaagggtct cctctgtcac ccaggctgga gtgcagcctc aatctatggg	10080
gccaaagcatt tctcctgtct tagcctcctg agtagctgga actacaggtg tacaccagct	10140
ggctaacatt taaatttttt gtagagacag ggtcctgcca tgttgcccag attggtctca	10200
aactcctggg ctcaagtgat cctcctgcct cagcttccca aagtgctgag attacaggtg	10260
tgagccactg caccgagccc cctcccttta tttttatttt taaattttaa gttctggggc	10320
ccctcccttg aaataaatag aaacgtaata tatacacaag atcatgctgt gtattttaag	10380
gcaatggtcc tcaacctttt taacactagg gaccggtttt gtggaagatg gtttttccat	10440
aggggcaggg gatgattttg agatgaaact gttccaccgg ccgggcacgg tggctcacgc	10500
ctgtaatccc agcacttttg gaggccgagg cgggcagatc acgaggtcag gagatcgaga	10560
ccatcctggc taacatgggt aaacccccct ctactaaaaa taaaaaaaaa ttagctgggc	10620
gcggtggagg gcgcctgtag tcacagctac tccggaggcc gaggaagag aatggcatga	10680
aacccgggag gcagagcttg cagttagctg agatagcacc actgtacttc agcctggggg	10740
acaaagttag actccgtcta aaaaaaaaaa aattgttcca cctcagatca ttatgcattt	10800

gttagattct cataaagagc atacaaccta catctcttgc tatatgcagt tcccagtagg 10860
 gtttgtgctt ctataagaac ctaatgctgc acctgatcta acaggtgggg ctcaggtgct 10920
 aatgctcaca cagctcctgt tgtgcagtct gggtcctaac aggcctgttt tttttttttt 10980
 aattagatgg agtctcgctc tgtcaccagg ctggagtgca gtggcacgat ctcagctcac 11040
 tgcaacctct gcctcccggt ttcaagcgat tctcctgcct tagcctccca tgtagttggt 11100
 actacaggcg cactctgtga tgcccagcta atttttgtat ttttagtaga gacggggttt 11160
 caccatgttg gccaggatgg tctgatctc ctgacctgt gatccgcca acagcctccc 11220
 aaagtgtggt aattacaggc gtgagctgct gcgtccggcc ccctaacagg cttgttttat 11280
 ggaatacagt cacggacagt acttgccctt caggatatct ttttgaacc ttgattttgg 11340
 cttgctaaaa taggaggtct attttctttt ctttgttttt aatgtatgtg gttctgtact 11400
 tacgtggtgt gaaatctaca taaatgttaa atccttggtt atttatttat tttgagacag 11460
 agtctcactc tgtcaccag tctggaagc agtggcataa tctcggtca ctgtaacctc 11520
 cacttcccag gttccagtga ttctcctgcc tcagcctcct gagtagctgg gattacaggc 11580
 atgcaccact acacctggca aatttttcta ttttttttta gtagagatgg ggtttcacca 11640
 tggtggccag gctcgtcttg aactcctgac cttaggtgat ctgcctgtct tggcctccca 11700
 aagttttggg attacagcat gagccactgc gcctcgctt atttttttga gacaggttct 11760
 agctctgtca cccaggcggg agtgcagtgg tgccatcatg gctcattgca acctcgagtt 11820
 ctcaggccca agtgatcctc ctatctcagc ctcttgagta gctgggacca caggcatgcg 11880
 ccactatgcc cagcaaaatt tttgtttcac tctgttgctt aggggtgggt gcagtggcag 11940
 gatatcggtc cagtgaacc tctgcctctt gcgttcaa atgattctatg cctcagcctc 12000
 ccgagtagct gggattatag gcatgcgcca ctacacctgg ctaatttttg tattattggt 12060
 agagatgggg ttttatcatg ttggccaggc tggctctgaa ctcccgacct cagggtgatcc 12120
 atataccttg gcctcctgaa gtgctggaat tacaggcata agccactgcg cctagctttt 12180
 ttgtttgttt ttattttgta gggacagaga ttttacctgt tgcccaggat ggccttgaat 12240
 tcctgacctc aaacaatttg ccctccttgg cctccaagg tgctgggatt acaggtgtga 12300
 gccactatgc ctggctggtt ttttaaatta ttattattgt ttgtgtgtgt gtgttgagg 12360
 atcttaccct gtcacccagg ctggaatgca gtgatgtgat ctcggttac tgcaacctcc 12420
 gcctcctagg ttcaagtgat tgcctgcct cagcctcctg agtagctggg ataacagctg 12480
 tgtgccacca tgcctggcta atttttgtat ttttagtaga gatgggggtt catcatgttg 12540
 gccaggctgg tctcgaactc ctgaccttag atgatccacc cgcctcgcc tcccaaagtg 12600
 ctgggattac aggtgtgagc caccgtgacc agtttggttt agtttttttt tttttttttt 12660
 tttttttttt tttttgagaa atctcgctct gtcgcccagg ctagagtgcg gtgacacaat 12720
 ctcagctcac tgcaagctcc acctcccagg ttcatgccat tctcctgcct cagcctcccc 12780
 agtagctggg actacatgcg cccgccacca tgcccggcta atttttttta tgcattttaa 12840

gtagagatgg ggtttcactg tgtagccag gattgtctca atctcccgac ctcttgatct 12900
 gccgcctcg gcttcccaa gtgctgggat tataggcatg agccaccgag tccggcctgg 12960
 tttggtatgt ttttatgag tctgggtgt ttatgaaaac ttgtcacagc tgtaacctt 13020
 aactttttt tttctttt tttccgagac ggagtctgc tctgtcacct aggttgagat 13080
 gcagtgggtc gatctcggct cattgcaacc tctgcctccc aggttaaagc gatttttctg 13140
 cctcagcctc ctgagtagct gggactgcag gcacgcacca tctcgcctgg ctaatttttg 13200
 tatttttagta gagatgggtt ttcaccatat tggccaggct ggtctggaac ttctggcctc 13260
 aagtgatcca cctgccttgg cctcccatgc ctggcaacct taacttttta ttgctggta 13320
 attatttggg tttgatttca tgtgaaaatt tgaaattctc attaacattt aaagattctt 13380
 acatagattg cttgtaattt taaccctgaa gttgtgtcaa gtgactttac aatgtcaatt 13440
 tgttttatgt attttttat ttattttatt atttttttt gtgataggat ctggctctgt 13500
 tgctaaggct ggagtgcagt gttgcaaata cggctcactg caacctctgt ctcccggtt 13560
 caagccatcc tcccacctca gcctccaag tagttggaac tactgggtgcg cccacagtg 13620
 cctgcctagt ttttttgat tttcagtaga tgtggagttt tgccatgttg atcttgaact 13680
 catggcctcg agtgatccac cccacttagg cctcctaaca tgctgggtgtt acagggtgtga 13740
 gccactgtgt ccagcccga aatgtcagtt tcgtgccatg attaatagct aactacattt 13800
 tgggaatgta ataaaattt attctataat gaagtctttg taaaactcat tagttgtggt 13860
 atgaggcttg tcggcaatat aagtgaacgt ggttttttt tattaactgt atcagaactt 13920
 tagaatgttg gtctcctgaa accattgcct tgagaggctt tattgaacag tgttgccaat 13980
 gatcagtttt tttttaaatt tcctttttt tgagactgag tcttaccctg ttggccagg 14040
 tggagtatag tggtatggc atggctcact gcagcctcaa catcctgggc tcaagcagtc 14100
 ctctacctc agtctcccga gtagctggaa ctacaggtgt atgccaccat gcctggcttt 14160
 tgtatatttt gtagagacag ggttttagca tgttgcccag gctggtctca aactcttaa 14220
 ttcaaatgat ccaccacat agttttccca aagtgttta attacatgtg tgaggcaccg 14280
 tggctggcca ggtcaaatat ttttcattga cgtttttcat attgcttttt aaagtcattg 14340
 taaaatattc ttaataattt ttctaagtgg aattaatctt gattataatt ttagtttttt 14400
 ataaagggcg ggttttgaaa caagtactgc atttttcttt tcgggtttat aaacatttgc 14460
 tgtggacttt gtgcagttaa ctattttcat tcctgaaaca catttcgaaa tcaggaattg 14520
 aagactaaat gtcttttcac tgaagcttga gcagatttta gaaaggggag ttcttttttt 14580
 ttttttttt tttgtagaa atgggggtct tgttatgttg cccaggctgg cctccaactt 14640
 ctgggcttaa actgtcctc tgctttagcc tctggtctgg agagtcttt atggcctctt 14700
 tgagaacttt tactttacac atgattctat ctagctttct tttctgatgt acatattggc 14760
 agcaagtaga aaagcaatgt tttcagaggc agatatatta acagcaatga gaaataacag 14820
 tagcgtgata gaaagttgaa agacttagct ggtgctggtg gctcacgctt gtaatccag 14880

cactttggga ggccaaggag ggtggatcac ttgaggtcag gagttcgaga ccagtctggc 14940
 caacatggtg aaaccctgtc tctactgaaa aacagaaaaa gggccgggcg tggagggtca 15000
 cccctgtaat cccagcactt tgggaggttg aggaggcgagg attacaaggt caagagattg 15060
 agaccattct ggccaacagg gtgaaacccc atctctacta aaaatacaaa aaaattaaat 15120
 gggcgtggtg atgtgtgcct gtagtcccag ctactcggga ggctgaggca ggagaattgc 15180
 ttgaacccgg gaggcagagg ttgcagttag ccgagatcgg gccactgcac tgacgacaga 15240
 gggagactcc gtctaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaacc agacttgggg ctgggcgggc 15300
 gcctgtaatc ccagctactt gggaggctga ggcaggagaa tcgcttgaac ccgggagggtg 15360
 aagggtgcag tgagctcaga ttgtgccact gtgcccagc ctgggccaca gagcagagtg 15420
 agactctgtc tcaaaaaaa aaaaaaagtt tggaagactg gtggctgggc atggtggctc 15480
 acacctgtaa tcccaacact ttgggaggct gaagcaggca gattacctga gccaggagt 15540
 tcaagtccag cctgggcaac acagggaac cccatctcaa caaaaaatat taatacaaaa 15600
 aatttagcca gtcattggtc tgcacttctg tagtctcagc tacttgggag gctgaggcag 15660
 gtggttact taagtctgga tgtcagagg agccatgatt gcaccactgc actccagcct 15720
 gggcgttaaa atgagacctt atctcaaaaa aacaaagcaa agagcctggg aactactaaa 15780
 atgggaacta ctaaaaaaca gacacaagag ctcaacaagt ataccattct gggaggtttt 15840
 tttttttttt tttttttttt tttttgagat ggagttttgc tcttgtcacc caggctggag 15900
 tgcaatggcg ccactctctg tctactgtag tccgcctccc aggttcaagc agttctcctg 15960
 cctgactcct gagtagctgg gtagtacagat attggtcaca caccgggtta atttttgtat 16020
 ttttagtaga gacggggttt ccccatcttg gccaggctgg tctcgaactc ctgacctcag 16080
 gtgatccgcc tgcttcagcc tcccaaagtg ccgggaccac aggcgtgagc caccgcacct 16140
 ggcttttttt ttttgacata gaactttgtt ctgttgccca ggctggagtg caatggtaca 16200
 atcttgccc actgcaacct ctgcctccca gcttctagcg attttctgc ctctgactcc 16260
 tgagtagctg ggattacggg tgcccggcac cacaccgga taatttttgt attttagta 16320
 gagatgggg tttgccatat tggccaggcc ggtcttgaac tcctgacctc agatgatcca 16380
 cctgcctagg cctcccaaag tgccgggatt acaggcgtga gccaccactc ccggcctggg 16440
 agttttgact gtaagtttat agctgtatat cttaggcct aagggcatta ctgttttata 16500
 gcacagtgtg gttagttaat gtgtcataa tggtagctca taacaccagg ttaaatgatt 16560
 ttttatatct cccaaagaag ttttttcaa tctgcagatc atgaccctt agtagattgt 16620
 gaaacacatt agtggtattt gacaagcatt tttagaaaaa tgaaaaagaa taagaagtgt 16680
 taggatgcat tgcattattg aaataattgt ttttgagatg gagtttcgct cttagttgcc 16740
 gaggttgag tgcaatggcc cgatctgcct cccgggttca agtgattctc ctacctcagc 16800
 ctctgagta gctgggatta cagacatgct ccaccatgcc tggctaattt tgtatttagt 16860
 ttttagtagag atgggggttc tccatgttgg tcaggctggg cttgaactcc tgacctcagg 16920

tgatccactt gcctcggcct cccaaagtgc tggggataca ggcatagaacc cctgtgccc	16980
gcctaatttt tgtattttta gtagagatgg ggtttcacca tgttggccag gatagtcttg	17040
atctcttgac ctcgtaatct gcccacctcg actcccaaag tgctgggatt acaggtgtga	17100
gccactgcac ccagctgcc aagaattgtt taagctttgg tttgagttaa tgtatatata	17160
ccgcattgta attcaaatg taatttttg ccaactctgg gcacattgcc tatggactag	17220
tcctgctctg ccacgagcag caacagttca atgaattttt ttttttttt ttttttttt	17280
tttttttttg agacagggtc tctgtcacca aggctagaat gtagtggtgc agtctcggct	17340
cactgcaacc tctgtttcct gggtcaagc gatcctcca cctcagcctc ctgagtagct	17400
gggagtacag gagcacgcta ccatgcctgg ctaatttttg tattttttga agagatgagg	17460
ttttgccatg ttgttcaggc tagtcttgaa ctctggagct cagatgatcc acccacttg	17520
gtgtccagaa atgctgggat tacagggatg agccaccgtg cctagccaaa aattttttt	17580
taagtaattt tttattgata tagtcaaaaa agttactgct ttagagccag agaaacgcag	17640
taaaaggatt gagaagagt tttgaggtta tatctaagct agggttgtca gatttgcaa	17700
atagaaatac aggacactca gttaatttg aatttttgat gaacattgac cagtttttta	17760
gtataattgt gtattaaatt gcatagaaaa aagttattta tctaaagttg aaatttaact	17820
gagcatcttg tattttatct ggcaactcca gtctaagctg gaatcatggt tcaactgttt	17880
ttttttttt ttttttttt gagtcggagt ctgctgtgtg tgcccaggct ggagtgaat	17940
gggtgcgatct tggctcactg caacctccac ctctgtgtt caagtgattc tcctgcctca	18000
gcctcctgaa tagttgggat tacaggcacc caccacatg cccagctaatt ttttatatt	18060
ttagtagaga cggggtttc gccatgttgt tcaggctggt cttgaactcc tgacctcagg	18120
tggtccgcc accctggcct cccaacgtg tgggattaca ggcatactt accgtgcctg	18180
gccatgggtc actcttcagt aactaaaatt taagctctat gaaagcagga actttgttt	18240
gttcaactatt gattgtatcc ctatttcttg aatggttggc acttaactgc ttggtcacat	18300
gtttgaatgg gcaagttact cagccactct caggcttagt ttatttacct attaaaagag	18360
aaagaatatc ttccttggtt gggcgcggtg gtcacgcct ataatcccag cactttggga	18420
ggctgaggcg ggtggatcac gaggtcagga gatcgagacc aacctgggca acattgtgaa	18480
acctcatctc tactaaaata gaaaaaatta gctgggcatg gtggtgcgca tctgtagtcc	18540
cagctactcg agaggctgag gcaggggaat cgcttgaacc caggaggtgg aggttgcat	18600
gagccaagat tgtgccactg cactccagcc tgggcgacag aacgagactc tgtctccaaa	18660
aaaaaaaaa aaacaaacaa aaaaaaaac tgagatactg gccgggcgcg gtggctcgtg	18720
cctgtaatcc cagcactttg gaaggccgag gcgggtggat cagaggtca ggagatcgag	18780
accgtcctgc ctaacatggg gaaaccctgt ctctactaaa aatacaaaaa attagccagg	18840
cggtgtggcg ggcgcctgta atcccagcta cttgggaggc tgaggcagga gaatggcgtg	18900
aaccggggag gcagagcttg cagtgcgcg agatggtgcc actgcactcc agcctgctgg	18960

gcgacagagc gagactccgt ctcaaacaaa caaacaaaca aacaaaaaaa ctgagatact 19020
 aaagtcttaa ttttttctgt ttttatgtat ttattttttg agatgggac ttgctgtatt 19080
 gccaggttg gagtacagta ttgtgatcat ggcttattgc agcctttaac tcctgggttc 19140
 aagtgatcct cccacctcag cctcctgagt agctgggacc acaggcacat gcaacatcac 19200
 accctgcagt tctttttttt tttttgagac accgtctcgc tttgtcacc aggctgcagt 19260
 gcgtggtgca atttctgctc actctaacct ccacctcccg agttcaagca gttctgcctc 19320
 agcctcctga gtagcttggg accacatgtg tgtgccatca tgcctggtta attttttgta 19380
 tttttagtag tgacagggtc ttacatgtt gccaggttg gtctcaaact cctgagctca 19440
 agtgatctgc ccgcttctgc ctcccaaagt gtctgcgccc tacaatttaa aaaaattttt 19500
 gtagagacag tctcactgtt accggggtg gttttgaact tctgccctca agtactctc 19560
 ttgccttggc ctcccaaagt attgaaatta aggccatgag gcagcacacc cagcctaaat 19620
 tcttcttatg ttctgttctt ggcacatagt agatgttcaa caatgtagag tcaaacgcat 19680
 ttggagttgg aatggctctg gtgttttttt ttttttttta aaccagaaac acgtgcagtt 19740
 tattgaatgc cattgtagaa aagtgtgtga ggataaacgg ctgatagaga acttggctct 19800
 gggggcaggg cgaggaatgg aggggtgatg gagtacatgg gaatcagatc acgggcagag 19860
 ctctggcct agataatgcc tcctgatctg ttgatagact tgaaagatca aactgggat 19920
 gatgtgagc agaatggtcg taatgatcgc cacaatcagg gccagatgt tcaggcactt 19980
 ggcgttaaag gcataggcct gggccctgat caggctcgcca accatcttct tgtccctaga 20040
 cttcacggag taggccaatg ctatgaagcc caggcagcag gagttcatga agtgggtgtt 20100
 gaacagggac cagacgacat ggtcgggcac ggagttctcg ctgtggatgg ggatcacggt 20160
 ggacattggg ggagcagggt tgtgggtgc cccagcaca gccacctctt gctcctcctt 20220
 gagcatctca tagttagggg gatggccgat gttggcagga gtgaagaggt ttggacattg 20280
 tggttcatgg tgtccaggga agaccagctg tggctgggtt gctggggtgg ttctcagtg 20340
 gccctccct ttccctggta gtttggattt ctctggctct ggtggttttt tagtactcat 20400
 tctatttacg ggtgaagaaa ttgagaccaa gagggttatt taccagagta tctcatcatt 20460
 ggctgcataa ctggcattag aatctgatgt acttttattt ctaatacatt tctttttttt 20520
 tttttttttt tgagatggag tctcgtctg ttgccgagcc tagagtgcag tggggcaatc 20580
 ttggctcctt gcaacctcca cctcctgggt tcaagctatt cctgtctcag cctcccaagt 20640
 agctgggact acaggcacct gccaccacag ccggctaggt tttgtatttt agtagagatg 20700
 gggtagcacc atgttggtgca ggctggtctc gaactcatga cctcaggatga tccacctgcc 20760
 tcggcctccc agtgctggga ttataggcat gagccaccat gcctggcctt tctttgtcgt 20820
 ttcttttctt tctcttcac cctcctctcc ttttttcccc tccccgctgc ctctcctgt 20880
 cttcccttct ttcttctctt tctctctttt ttattttttt ctttcttttt ctttctctgt 20940
 ctctcccaac ccttctctc tccctccctc cctcccttc tctctcccc cctccctccc 21000

cttctctctc cccctcccct tttgttccta agagacaggg tctccttatg ttgctgaggc 21060
 tgaccttgaa ctctgagcc cagatgattc tgccctcctta gtagctggga ctacaccac 21120
 ctcccgttcc gttgtcatct tttttttttt tttctttttt ggagacagaa tcttctctg 21180
 ttgctcaggg tggagtgtag tggcacgac atagcttact gtaactgtgt aacctcgaat 21240
 tcttgggctc aagcaatcat cccatcatcc cacctcagct tgcctgagtag ctggggctac 21300
 aggtgtgtac caccatgtcc ggctaattac ttttcttatt tttaattttt cggagatagg 21360
 atcttgctct gttgcccagg ctggtgtcaa actcctgggc tcaagtgaat ctcttgctt 21420
 ggcctcccaa agtgttgga gggattacag gcatgagcca ctgcaccag cctcctctt 21480
 cttcccattht aactcctaac cacaccgaac tttctgtctg cagagaggag cattggtag 21540
 cagttcacia aatggctagg tgtgatggcg tgcaccata gtcccagcta cttggggagc 21600
 tgaggtggga ggatcgctgg agcccaggag ttcaaggccc tgggcaacac agcaagacct 21660
 tatctctggc tgggcccagt ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg aggtgaggt 21720
 ggggtgatca cctgaggtca ggagttcgag accagcctgg ccaacatggt gagaccctgt 21780
 gtctactaaa agtacaaaaa ttagccaggc acgggtggcg gctcctgtaa tcccagctac 21840
 tcgggggggc tgagacagga gaatcacttg aaccaggag gaggaggttg cagtgaacca 21900
 agaacacgcc actgcactcc agcctgggtg acatagtgag actcttatct caaaaaaaa 21960
 aaaaaaggt cgtctgtact attgcatgtt agtagtttct ttctgcttat tgttgagtag 22020
 tagtctattg tatgcatgta ccagtttgtt catctagtgg tggacattga gttagcaggt 22080
 tttggctatt aaaaataaag ctggaggccg ggtgcgatgt ctacgcctg taatcccagc 22140
 attttgaag gccgaggcag gcggatcacc taaggttggg agtttgagac cagcctgacc 22200
 aacatggaga aaccccatct ctactaaaaa taaaaaatta gccaggcgtg gtggcgcatg 22260
 cctgtaatcc tagctactca ggaggctgag gcaggagaat cgcttgaacc cgggaggcag 22320
 aggttggtgt gagccaagat tgcaccattg cactccagcc tgggcatcaa gagtgaact 22380
 ccgtctcaa aaaaataaata aataaagctg gtatgaatat ttatgtacag gttttgtgtg 22440
 aacatagat tttatttctc ttggttgga tgcatagaaa tgagattgct gggttttgtg 22500
 gcaagtgttt atttttccag ggtacatata atcctgtgag tgtttattta attttaaag 22560
 taattgctaa actgtttgct aaagtgactg ctatattttc tttccctagc agtgtatgaa 22620
 ttttttttg aggcagggtc ttgctctgtc acccagggtg gagtgcagtg gtgcgatatt 22680
 gtctgactgc aacattgacc tcctgggctc aagtgtcct cctgcctcag cctcctggct 22740
 gggaccacag gcatgtacca ccacacctg tagtttgctt tgatttttag tagagaagag 22800
 gtctcactat gttgccctgg gtggtgttga actcctgggc tcaagtgatt catctacctc 22860
 agcctcccaa agtctggga ttatagatat gagccctgt gcctggcctc attgtggttt 22920
 taatttgcatt ttcctaattg ccagtgata ttgagcattt tttcatgtgt ttatttgaca 22980
 ttcataccat ctttgggtgat gagaaactat gtttatgcat tgcttaatga tggggatgtg 23040

ttttgagaaa ttttttcggt gatcttatca ttgtacaaat atagagttta cttacacaag 23100
 cctagatggt atacctacta gacacatagg ctgtcgtaca gagtattact cttaggctac 23160
 aaatctgtat agcatgttgc ggtactgaac actgttggca gatgtaacat aatgttaagt 23220
 atttgtgaat ctaaaccatat ctaaaccatag aaaagggtgag taaaaataca gcgtaaaaga 23280
 taaaagtggt atatctgaat aggtcactta ccatgaatgg agcttgcagg acaggaagtt 23340
 gcttgggatg agtcatttat cagtgggtg tgaatgtgca ggcctaggac attactgtat 23400
 gctactgtag acaaacactg aacagttagg atacactaaa ttgataaata tctttcttat 23460
 tttgtttttt gagatggagt ctgcctctat cgcccaggct ggagtgtagt ggcgtgatgt 23520
 tggctcactg cagtctctgc cttctgggtt caagcgattc tcctgcctca acctcctgaa 23580
 tagctgggat tacagggtgcg tgccaccaca cctggctaata ttttgtattt ttagtagaga 23640
 cgggggtttc accatgttgg ccaggctggt ctggaactcc tgacctcagg tgatccaccc 23700
 gccgtggcct cccaaagtgc tgggattaca gatgtgagcc accgcacctg gccagagatg 23760
 aggtcttgct gtattgccca gggcggtgaa ctctgggct ccagcaatcc tcccacctca 23820
 gcttcccacg tagctgggac tgtgggtgca cgccatcatg cctagccgtt ttgtgaactg 23880
 ttgaccaatg ctcttttctg cagacagaaa gttcactgtg gttaggagtt aagactttta 23940
 acctctgacc tcaagtgatc tgcccacctt gacctcccaa agtgctggga ttacaggtgt 24000
 gagccatcac gcctgggtcaa aaatatcttt ctttaagagt aaatttacct taacttactg 24060
 gttgatcatt gtatataggt ctgttgtaa ttgaaacatg cgggcccggc ccggtggctc 24120
 atgcctgtaa tcccagcact ttgggagggc gaggcgggtg gatcacaagg tcaggagatc 24180
 gagaccatcc tggctaacac ggtgaaacct cgtctctact aaaaatacta aaaattaacc 24240
 ggggtgtgtg gcggggcgct gtaatcccag ctactcggga ggctgaggca ggagaatggc 24300
 gtgaacccgg gaggcggagc ttgcagttag ccgagatcgt gccactgcac tccagcctgg 24360
 gcaacagagc gagactctgt ctcaaaataa ataaataaat aaataaataa ttgaaacatg 24420
 cgggtgcatgt gtttatttgc gatctgactt gtttggaaat atttgcatta tcttccttct 24480
 agatttagag catcttgaca gtaggaacaa gtgttttgta caactttgta tgcttagtaa 24540
 gttatcaatt aacttgctgt gccagggcg agtggctcac gactgtaatc ccagcacttt 24600
 gggaggccga ggcgggcaga tcacctgagg tcaggagtgc gagaccagcg tggccaacgt 24660
 ggtgaaacct tgggtttgtt tgtttgttta tttatttatt tttttttgg agacggagtc 24720
 tcgctctgtc gccaggctg gagtgcagtg gcgtgatctc ggctcactgc aacctccgac 24780
 tcccagggtc atgccattct cctgcctcag cctcccaagt agctgggact acaggagccc 24840
 gccaccatgc ctggctaatt tttttatttt tagtagagat ggggtttcgc cgtgttatct 24900
 gggatggtct cgaactcctg actttgtgat ccgcccgcct cggcctccca aagttctggg 24960
 attacaggcg tgagccacca cacctggcct accctgtgtt tattacaaat acacaaattg 25020
 gccatttgtg cgtggctcat ctacagtctc agtgactcag aaggctgagg caggagaatc 25080

tcttgaaccc gggaggcaga ggttgcagtg agcagagatc gtgccactgt acttcagcct 25140
gggtgacaga gtgagactgt gtctcaaaat aataataata atttgttgaa tatgtgactg 25200
ttggtttaat ttttattttt atgagatgga gtctcactct gttgccagag ttggagtaca 25260
gtggcgtgca gtggcgcaat cttagctcac tgcaacctcc gcctcctgtg ttcagggtgat 25320
tcagcctccc aagtacctga gactacagac gtgcactacc gtgcctgact aatttttgta 25380
tttttagtag aaatgggggtt tcaccatggt ggtcagcctg gtctcaaact cctattctca 25440
agtgatccgc ctacctcgac cttccaaagt ggcggaatta taggtgtgag ccgtgggtgcc 25500
cggccagact attggtttgg tttggtgtga tgttatgtta tgttatgtta tgttatgtta 25560
tgttatgtta tgttatgtta ttttaagaca gagttgtct cttgtcgccc aggctggagt 25620
gcagcggcat gatctcggt tactgcaacc tccgcctccc aggttcaagt gattctcctg 25680
tcttagcctc ccaagtagct gggattacag gcgcccacca ccgtgcctgg ctaatttttg 25740
tatttttagt agagacaggg tttcaccatc ttggccaggc tgttctggaa ctctgacct 25800
catgatccac ccgccttggc ctcccaaagt gctgggatta caggcgtgag cactgcgcc 25860
tggctgacta ttggttttat tattaagcag tagtagtga ccctgtcatg tagaaagcat 25920
ggcatttata ggcataccac gttaatttc ctcccctttt tttatttttg gactacctcc 25980
tgcttgtag gcttggaat acagtagtga ataagccaga tgaggtctct ctcttttttg 26040
agcttatgtg gtagtataga ctaggcagaa agttctcatt gccctgcca cttatggca 26100
ttgagggtgt tgagatgctg atgtttactt ctgtctcata aaatcttgaa aggagtctt 26160
ttagatgaag aggaaaaca aatcagaaga atgggcctgg gtcagtctg taaacctccc 26220
cacgtcatgg ggaggctgaa atgggaagg ccaggagttc aagaccaggc tgagaaacat 26280
aacaagaccc catctctaca aaaaatattt tttaattaat gggggatggc agcacacacc 26340
tgtagtcgca gctactacga ggctgaagcg agaggattgc ttgagctcag gagttaaaga 26400
ttgcaggagc tatgatcaca gactgcgct ccagcccctc ttatcagcag tctggtatgt 26460
tgctaagggt cttgttcttt ttagtgcttc agggacagcc actggctatg cccagaaata 26520
agtatgtttg agaagctttc tgacctcagc ttgaaaaatt gattagggtc ataattaaaa 26580
agggagggaa acaggattga gtgaaccgga cgctaccgtg agtttattct cccagggcatt 26640
acataatctc atgtgattac cacatagccc tgttagataa tctgttatcc tgcctcatt 26700
ttacccatga ggaaatgaag gccagagag gttaaatgac ctattcaaat tactcagaa 26760
ggtgccagag atgagttact atcattgtat tttgatctc tggaaagaaa gaaaactagt 26820
gatgttatta aaaaatgtta ttaatagttt cttttaatca accaggaact tgagtcacta 26880
gcttctctgg gtgaaggact atacttcaac agtatgaaaa acggaaaaga aaatgaggaa 26940
ttttggctgg gcacagtggc tcacacctgt aattctagca ctttgggaag ccaaggagg 27000
agggtcgctt gagctcagga attcaagatc agcctaggca acatagtgag gcccattctc 27060
tacaaaaata aattagctgg gcatggtggt gcatgcgtat agtctcagct acttgggagg 27120

ctgactcagg agggctcactt aaaccaggga attggagggtt gcagtgagct atgattgctc 27180
 cactgtatac catcccaggc gacagagtga gaccctatcc cccaccgcc aaaaaaaga 27240
 aaagaaaatg aggaatttac atttgtgaca gatacggaaat tcaggggaatt tagttgttca 27300
 tagtctataa atgctataag aagtctccat accttttttt tttttttttt ttttttttgg 27360
 agacagagtc ttgctctgtc gcccaggctg gagtgcagtg gtgcgatctt ggctcactac 27420
 aagctctgcc tctcgggttc acgccattct cctgcctcca cctcccgagt agctgggact 27480
 acagggtgcc gccaccacgc ccggctaatt tttttgtatt tttggtagag atgagggttc 27540
 actgtgttag ccacagatcc cgacctcatg atctgtctgc ctacagctcc caaagtgtg 27600
 ggattgcagg cttgaatcac cgcaccggc cggaagtctc catacttttt aaccaatct 27660
 aaaatggtaa ggaaatatat aagaatgtct atttattatt aaattttttc tatataaac 27720
 atttcagaaa ataaagacta gcatttctga gccaaagtgt agtagtggcc atttttctg 27780
 gaaaaaaaa aaaaaagaaa gaaaaaacac atttagctat ctatgatgtg aaaagatgaa 27840
 cattttatth aggaataaaa tgttatgtca taaaatacca tttatttgtt gcctattagg 27900
 tttcaggaga gctgtgccaa gagcattact tgtatatctt ttaagcctta caacagccca 27960
 gcctgtcagg ctggtagtgc catatctgtt ttacagatga ggaagtgtg gattggagaa 28020
 attaagggaa ttgccttttag gtcaaagaga taggaagtga caaagctgag atttttaacc 28080
 ttgtgagatt tcaaagtctt tgctttttta taactgttcc attgttctta atatagagat 28140
 atgacaaaaa caagtaaaaa tcagtgaaga aggctgggag cagtcgctta tgctgtaat 28200
 cccagcagtt tgggaggccg aggcgtgtgg atcgcctgag gtcaggaatt tgagaccagc 28260
 ctggccaaca tgacaaaact ccgtctctac taaaaataca aaaaagttag ccaggcgtgg 28320
 tgacaagcac ctgtaatccc agctactcag taggctgagg caaggagaat cgcttgaacc 28380
 tgggagggtg aggttgagtg gagctgagat cgctccattg cactccagcg taggcaacaa 28440
 agcaagactc cgtctcaaaa aataaataaa taaataaata aaaataataa caataatgaa 28500
 gaaaacaatc cggtgattat tgtcagcaat aaaatttctt caatcaacca tgctttagtc 28560
 ctggcagttc tctatcagtg agtttcaatc aaaaagtthg tttataatth tttttttttt 28620
 aaaattttga aatttggaag caacatcata aatgatgggt agttttctgc agctccctat 28680
 tttggcagat agtctgttgt tactcataat taatttgaac taaaagtag tgtgttacga 28740
 tatcatgggc tgtgaatgtg tttgtgactt gatctgagaa cccacacacc acttaggatg 28800
 cttctgtagg aaaattagag tatggaactc acttgcccac gctttccctg tctcagtcca 28860
 tgttggtagg ctgcaaatgc tggggctaga aggacactga acaagacttc agcagtacat 28920
 gttagtcttc cagaggggag gaataataa gttgagagaa taattcctth cctctgtgac 28980
 tttaggcaaa ttcttggtta tgctgttatt tatttgggcc aaacaatatc aggaggttgt 29040
 acattttatt cttaattact gcgatacatt aattttatcc atgggtthaa cctagcctac 29100
 cttttgctgt tagacttcaa ctctacttgt gttgggttac ccctctgctt aaaaatcacc 29160

ctattcccaa gcctgagggga gtctaccttc aaagctttct atgaccta at ccaaggcctg 29220
 tcaaacttcg taaagggcca gatagtaaat ttgttttttt tttttgagat ggagttttgc 29280
 tcttgtcacc caggctggag tgcaatggtg ccatcttggc tctactgcaac ctctgcctcc 29340
 caggttcaag tgattctcct gcctcagcct ctcaagtagc tggggttata ggcatgtgcc 29400
 accacgctcg gctaatttct ttgtatttag tagagatggg gggttcacca ttttggtcag 29460
 gctggtctcg aactcctgac ctgaggtgat ccacctgctg cggcctcca aagtgtggg 29520
 attaccagtg tgaaccaccg tgcccagccc gatagtaaat attttaggct ttgcagtcca 29580
 tatacagtcc catTTTTTTT tgtatgtttg cacgttttct ttacatattt taaaagcccc 29640
 tttttttttt tttttgagac agagtcttgc tgtgttgctc aggctggagt gcagtgggtc 29700
 aatcttggct cactgcaacc tctgcctcct gggttcaggc gattctcctg tctcagcttc 29760
 ccgagtaact gggattacag gcacatgctg ccacgcccag ctaatttttg tatttttagt 29820
 aaagatggg tttcgccaca ttggccaggc tgggtctcctg atctcagggt atctgcccac 29880
 ctctgcctcc caaagtgtg ggattacagg tgtgagccac cgtgcctgac ctaaagctc 29940
 tttacagtgt aaaaaatatt ctgagcttta agccatgtga aaataggcca tgggcatttg 30000
 ctgacccta atagaactcc attttacctt tctgatcatg tttccatta actcttcaaa 30060
 aatatgacct ccatttaaat caagatggtc tccttcctca ctgcttgagg aggtccagt 30120
 cccagtgtct gcctcttgct tgctcctcca tcatgttct gccattcgag atcctcatc 30180
 ttacccttta agatctagcc caaattttcc atgaaactaa ttctaataat taaaaacttc 30240
 ctgtagaact taactttgtc tagtacaagt tagctttctt attcagtagt agcttactat 30300
 aaattacaag aataaaaaga ttaccatttt ccctcacact gttttgtgga gaatgcctaa 30360
 agttactttt tctttttaca ggtcagtatt cctatttggc atcctaatacc cttttcccaa 30420
 atctgaattt tgggatttga agcttgcat ttagattatg atttgtctt cttgtgttac 30480
 acaggagcag ggactttaca attagtattc gcacccctgc tccttcatac ttcgtgatgt 30540
 aaggcaagtt attttcactt atgcttaagt ttcttcccct gtaaaaagg gatggaagag 30600
 gattaaatga attaaacatg taacacgctt aaagcaatgc ctggcaagta ataagtgtc 30660
 agtaactttt agctgttctt attagcatgt ttggaacca gtagaaacta caccagcaag 30720
 ttaaggttga aaagtgtat tgatgggctt ggggtagtac agtatgaatg gctacagttt 30780
 agcgtttcat taagtttgta tattcattaa ttcattacac atttgatgct gtcagactag 30840
 gacagagaca aagatgaatg aaacattatc tctgcttcca gggtaccag ttagtagag 30900
 aaggcaggca tgcagatagt ttaaattggt agcactggga ggggactgcc atgggtggg 30960
 agtgaagaaa aagggcttca aaataatgag agttgagatg gatcttcaag gaagataagc 31020
 agttttcagt aaggccatga agagaggagg aagttccagg cgggaagagt ttgtgctaaa 31080
 gtacagggat tgctatacac atggtgtatg tagaaaaaat ttggttcaca gtgtgataga 31140
 agaattggag ggggtcctca ctgaaagtaa ggaaacacat ttggaagaat atgtttcagt 31200

tagaaaatga aatgagctta aagtaaacgc taataagggt tttaaaatgt aaaatttcaa	31260
cgtattttaga aagagaacag ctggatgaat cttatgtacc tgtcactcag ctttagcagt	31320
tatcagtaaa tggccaacgt tgtttcagct atactcccct ctcctccact gatagtcttt	31380
tgaaggggaa tacaattgtt ttgtggcctc cagaaaagga taagtttatg agcaacgggt	31440
agatcgttgg gagagacttg agtttcctgt caggaagcat tcttggtgca taagtcagag	31500
gtgatatgaa tgccgtggaa gggggtggct tactgtctgg agaactcgag aagatgggaa	31560
tgggcactgt ccagtattgt ggctacttcc acacatgggt ctttaaattt aaaattatgt	31620
tgattaaaat ttaaatattt cagttcctca gccatactaa tcgtatttca agtgcttagc	31680
tgccacatgt gcctaattgc tgcaatattg gacagcatga cataggacat cttcatcatt	31740
gtacaaagtt ctcttgaca gcatgggact agagccctaa gatccttttc tacctgagtt	31800
gtttggattt tttggtgtgt ctaggttgga tctagtgtgt catggcttca tgaccaagcc	31860
ttttatccct ttctctagag ggactcaagg ggtaaaggca ctgaaggggt aaaacttcat	31920
atgaagagtg tgggtggtgt ggtggtgttt taagacaggg tctcgctctg tctactcaggc	31980
tggagtccag tggcatgac ctggctcact gcagcctcga cttcctgggc ttaagtgatc	32040
ctcccacctc agtccccaag taactggaac tgtaggcatg agccaccaca cctgcctaatt	32100
ttttaaaact ttctgtagag acgagatttc gccatgttgt ccaggctggt ctcaaattcc	32160
tggactcacc ttggcctccc agagtgtcg gattgcaggt gtgggccact gcgactggcc	32220
ttttttttct cttttactac tctagtgtat gctggaatat gaggaataa ttatattagc	32280
tagcagttat taaacactta ataacatacc aggcactgtt ttaagctatg cgatctgtat	32340
ggaatattac ttaatttcca caaccttatg aaaagatact attttttttc ttttgagaag	32400
gtactatttt catcttcatt tcatagatgt tgaaattgaa acacagagag ctgaagtcac	32460
aggattaagg ccacagagct gagaagtgat ggagccggaa tttgaaccca agcaattaat	32520
gctgatatta gttcttgtgt gaatggtaat tgttttgaaa caatgacccat agatgattat	32580
atgaccggat taatctggca gttgttctgt gtgaatttag agttgccttc ccacctcagt	32640
ttcctaataa caaaacaaaa caaaacaaaa caaaaaaac tctagcttca ctgtgtttgg	32700
gttgtcatgg cctacccctt cttgccacct catttgactc aacttttttag ggagaaaata	32760
ttcaatacgt ggtataggat ttccctttct aataataatg taaacaacaa caagaagtct	32820
gaaattggaa gaacaaaatg actcacctaa gtgagttaac cttaagaggt ggaacttgat	32880
ttctagattt tagttaattg tctaactgat gtactaaata ttagttactt aagtattaaa	32940
acgggtagac ataatagttg gggagctgct gtagaggggg tagtttgaga aggcttcttt	33000
caggaggtga catttaagtt ggtaactaac aagaaagggg cagccatgtg aatagctgga	33060
gggaagagca ttcttacagt ttactggaa ggggggttaga ggtatgtggt acccttatgc	33120
caaagaaaat tagttacttc tatacaacca gtctgattct agaaacctgg atcaatgaaa	33180
tattttgatt atataaaaa atctgttacc caggcttgtg tgaaatagca ttagaaacta	33240

ctgaaggaca tatagaggag gagtgttgaa aaatggtgat ggatgagcag aatggtgaaa 33300
 aataaaaaga catgaagctc tataattata ttgtatggtg acagtaccaa tagagattgc 33360
 atgttttttc tccccagttt tttttttgt tttgtttttt gtttttgaga cagagtctca 33420
 ctgtgtcact caggctggag tgcattgtcg tgatattggc ttactgcaac ctctgcttcc 33480
 tgggttcaag cgattctcct gcctcagcct cctgagtagc tgggattaca ggcatgtgcc 33540
 accacgcccg gctaattttt gtatttttat ttgagagggg atttcaccat gttggcaagg 33600
 ctggtcttga gttcctgacc tcagataatc cacctgcctc agcctcccaa agtgccggga 33660
 ttacaggtgt gagccactgc gcccgcctc cccagttgt tgaaacaata atggaaggtg 33720
 attttattct tagattattt aatgtttttc agttatcagg atgtgttaga ttgtttgtgt 33780
 atattgtttt gcttgtaaat taagtaacac agtgaataag acagacaaac atacgaaaat 33840
 gtacatttat tttatttttt tgagacagtc tgttgcccag gctggagtgc agtggcccaa 33900
 tctcgccca ctgcaacctc tgctcctga gttgaagcga ttctcttggt tcagcctcat 33960
 gagtagctgg ggccatgggt gcacgccacc ataccggct aatttttata ttttagtag 34020
 agatgggggt tcaccatatt ggccaggctg gtctcgaatt cctgacctca ggtgatctgc 34080
 ccgcttgggt ctcccaaagt gctgggacta caggcatgag ccactgtgcc aggccatttc 34140
 atttttgaa cgttcttttt ttttttgaa atgggggtctc gctctgtctc ccaggctgga 34200
 gtgcagtggc tcaatctcag ctactgcaa cctctgcctt ccgggttcaa gtgattctcc 34260
 tgctcagcc tcctgagtat ctgggactac aggtgcatgc caccacgcca ggctaatttt 34320
 tgtattttta gtagagacgg ggttcacca tattggtgag gctggtcttg aactcctggc 34380
 ttctgatctt gcccgctca acttcgcaa gtgctgggat tacaagtgtg agccaccacg 34440
 cccggcctgt ttctggaata ttcataatct tttgttgta tttcaacagt gtcacagca 34500
 gcttcaccag gtgtagattc catcttaaga aaccactttc tttgcttatc catgagaagc 34560
 aacacctcat ctattcaagt tttatcatga gattgcagca attcagttac atcttctgac 34620
 cccacttcta attttagttc tcttgctttt ttaccacatc tgcagttact tgctctactg 34680
 aagtcctgaa cccctcaaaa tcattcatga gtattagaag caatttcctg gttgggcacg 34740
 gtggctcatg cctgtaatcc cagtactttg ggaggccaag gagggcggat cacctgaagt 34800
 caggagtcca agaccagtct ggcaaactgt gtgaaacccc gtttctacta aaaatacaaa 34860
 aattagcggg gatgtggtgg cgggcgccta taatcccagc tacttgggag actgaggcag 34920
 gagaatcgct tgaacctggg aggtggaggt tgcagtgagt tgagattgtg cccttgact 34980
 ccagcctggg caacaggagc gaaactctat cttaaaaaaa aaaaaaaga aaagcaattt 35040
 cctctaaaac tcctgttaat gttgatgttt taacctctc ccatgctcat ggatggcatt 35100
 ctcagtggca tctagaatgg tgaatacttt ttagaaagtt ttcaatttat tttgccatca 35160
 gagaatggct atgaatggca gtagtagcct tacagaatgt atttcttttt tttttttct 35220
 tttttttga gatggagttt tttttgctct tgtcaccag gctggagtgc agtggcatgc 35280

tatctcggct caccgcaacc tccgcctccc gggttcaagc aattctcctg cctcagcctc	35340
ctgagtagct gggattacag gcatgcacca ccatgcccac ctaattttgt attttttagta	35400
gaggcggggt ttctccatgt tggtcaggct ggtcttgaac tcccgatctc aggtgatctg	35460
cctgcctcgg ccttccgaag tgttgagatt acaggcgtga gccaccgcgc ccggccgtat	35520
ttcttaaata aaatggctta aacgtcaaaa ttatcccttg atccctgggc tatggactga	35580
ttcttgtgtt agcagttatg aaaacattta tgtccttgta cattcccatc atagcttttt	35640
gtcaatgaga agtaattttt tttttttttt tgagacagaa tctcactctg tttcccagcg	35700
tggagtgcag tggcatgatc tcagctcagt gcatcctaca actctgaggt tcaagcaatt	35760
ctcgtgcctc agcttactga gtagctggga ttacaggcgc ccaccaccac gtctggctaa	35820
tttttgtatt ttttagtagag atggggtttc acgatgttg ccaggctggg ctgaaactcc	35880
tggcttcaag tgatccacct gccttggcct cccaaagtgc tgggattgta ggtgtgagcc	35940
actatgcctg gcctaattgg cctaatttca atattgttat atctcagga atagagaggc	36000
acgaggagaa agagagacaa gctgactgct gggtcgtgga gtagtcataa cacacaacat	36060
ttattaagat tgctgtctta tatggaccgt ttgtggtgcc ttaaagaaa tcagggtaac	36120
atcaacgatt actgattaca gattactata acagatacaa taataattgt aaattattat	36180
ttacaattgt aaaatacaat cttttcttta ttatttaca ttattgtaaa atacaatctg	36240
attacagatt actataacgt atacaataat agtggaaaag tttgaaaata ttgtgagatt	36300
tatgagaatg tgacacaggc gcaaagagag cacatgttac tggaaatacg gactaatgg	36360
acttgcccg ctcgggggtt ccacagacgg tcagcttgtc aaaaatgcag catctgtgaa	36420
tttcaataaa gcaaagcaga ataaatgag gtatgcatgt attgccatca catgtacact	36480
agtaaaatac gttttttttt tcagtaggtg gatcaacctc aaattttaat ataaagcatt	36540
acttaaagga gaatatgggg acattcatga catttcttat atgtacataa aacttcatga	36600
aaataattta atgctatcca gcagtttatt ttagaagtac tggaggctag gcatggtgtc	36660
ttatgcctgt aatcccagca ctttgggagg ctgaggtagg aggatcactt gagtgcagga	36720
gctggagacc agcttgggca atatagtgcg accccatctc taaaaagag aaaagaagta	36780
ctggagtgtt gcagctctta cagaatttgt ctagcagggt ttccagtctt taccagaaat	36840
gcccccatgc agaagtagta aatactgatt catgtaaaat aataaacaac tttatctttc	36900
agtttttaaa agacagggtc ttgtaacgtt gccagactg gcctttaatt cctgggctca	36960
agcgtatctc tcacctgagc cttttgagta gctgagacta caggctgcac ctctgcacct	37020
ggctctgctt gatttttaat tgttgatttg ctgttgagc tatgtttttt tttttcttca	37080
gtgtgaggat gggcaactt tttatgtaa gtctcaggta ataagtattt taggctctag	37140
ggccatatag cttctctgtt gcatatcctt tttttttttt tccatttccc ctcaaattcc	37200
ttttaccata agcaactctt gaggaacata aaatcattc ttagcccaga agccagacca	37260
aaacagggtt tgggctgtag tgtcctgacc cctgatttaa agattgatag ctttgaaatg	37320

gaaagtttta actttctttt tttttctttc ccttggtctg attgggctgt taattcatta 37380
 ggtattttact cagtgtgtat catatgaggc atgattcctc tgctaatttt ggtagtggta 37440
 gaaagatact tttgccaagc ttggttgta ggttttcatt tgtccaagag ttcctgacca 37500
 agtgtgaatg gatgttgaaa tcaagggtgt tctttggcca cacaatgtgc ctttgggggc 37560
 tatatctatg tgcttctggt accttctttt aattttcaca aagacactgc ttgccgacca 37620
 cactgttttg tctaattgtg ggctatgacc ccctggaaga ggcatcattt tctgattttc 37680
 acagaagcat aatatggta ggtgatggc ctgagtagtg ggtatatgac agatacacta 37740
 gtaattataa tacagatcta aactggagag ttgaaaacag catcgtatat ttgattgaga 37800
 taatcgaagg aagacttctt gaaaagatgg catttgagtt tcaaggctga gtaggattaa 37860
 gtattattat ttaaaaaatg ccttgacaa tgcattaaat agagttaaca aatcacatca 37920
 cttatagtct ccaattaaaa acattttact taaacataat tttagacttt tagaaaaatt 37980
 gcaaagatat tataaagaat tctcctatat atctcacctg tattcttcaa gtaacatttt 38040
 accatattca ccttaacatt ttctctgtat tggtaatgt atagtgaaga tttaatataa 38100
 aataaaaatt cttattaaac atatgagaga catgatgcct ctttagccct aaatacttca 38160
 acttgatgt actaataaca agggcattct atttcaaac cacagtacag ttgtcaaat 38220
 aaggaaatta ataattgtgt caaactgtta ttctgtttat agaccttcta atgtccttta 38280
 aaacaatcaa caaatcaaca tttttctggt caagaaccag taaatatgta tattctacat 38340
 atatatatac acatatatat acacacatat attctacata tatatgtgga atatacgtat 38400
 ttactccctc tgtccaagaa ccaatccagg attgttacct tcggttatca tgtatctttg 38460
 gtctccttta atccaaagca gtttctttgt cttttatgac ttgacacttt tgaagattac 38520
 aggttatttt gtagactgtc cctcaactag ggtttatctg aggtttcctt atgattagat 38580
 tcagatatat atttttggca ggaatacaac agaaatgatt tgtgtgtttt tctcattgca 38640
 tgatatcaga aagtgcattg tatatattta tcccattact ggggttgta actttgatca 38700
 cttggttaga gttgtgtcta ctaagtttct tcaactataa gttatttttc acttggatcat 38760
 ttcatcagta tcttggtggg agttactttg tgggtatata aatactctgt ttctactttc 38820
 ccttactata tttagcttct gtggacactt ttgcctgaaa cagttattta ctatggtgtt 38880
 accaagtagt gatgcccttt tcttccatca ttctgtctac attttttttt tttttttttt 38940
 ttttttgaga tggagtttcg ctcttattgc ccaggctgga gtgcggtggc ctgatcttgg 39000
 ctactgcaa cctctgcctc ccgggttcaa gcagttctcc tgcgtcagcc tcccagtag 39060
 ctgggattac agacatgctc caccactcct ggctaatttt gtatgttcag tagagacagg 39120
 atttttccat gttggtcagg ctggtctcca actcccagacc tcaggtgatc caccacctc 39180
 agcctcccag agtgctagga ttacaggcgt gagctgccac accaggcctt ctttttctct 39240
 ttttaagagat agagtctctc ttgtcacca aggctggagt gcagtgatc gatgatagtt 39300
 cactgcagcc tcaaaactct gggtcaagt gaacctcca tctgtagctg ggactacagg 39360

cacctgcata acacctgact gttttttaa actatttttag agatggggc ttgcgaagtt 39420
gctcaggatg gtcttgaact ccgggtctta agtgggtcct ctgcctcagc ctctggatta 39480
gttggcatta caggcatgag ccattgtacc tggcaagtgc atattttctt tttttttttt 39540
taagggtggag tctcagggcc gggcgagtg gctcacacct gtaatcccag cactttggaa 39600
ggccgagggtg ggtggatcaa gaggtcagga gatcgagacc atcctggcta acatggtgaa 39660
accctgtctc tactaaaaat acaaaaaatt aactgggcat ggtggcacac gcctgtagtc 39720
ccagctactc gggaggctga ggcaggagaa ttgcttgaac ccaggagggt gaggttgag 39780
tgagtcaaga tcatgccact gcactccagc ctgagcgaca gaggtagact ctgtctcaaa 39840
aaaaacagaa agacggagtc ttgctctgtc acccaggctg cattgcagtg gcatgaactc 39900
cgctctctga gttcaagcaa ttcttgtgcc tcagcctccc aagtagctgg gattacagac 39960
atgtgccacc acacgtggct aatttttata gtttttagtag aggtggagtt tcaccatgtt 40020
ggctaggctg gtcttgaact cctgacttca ggtgatccac ccgccttggc ctcttgaagt 40080
ggtgggatta tgagtgtgag ccactgtgcc cagccaagt agtatttgct tatgtagtat 40140
tttaatttta tgattttttt ttctttgaga cggaggtttg ctcttgttgc ccaagctgga 40200
gtacagtggg gccatctcgg ctactgcag cctccacctc ctgggttcaa gccgttctcc 40260
tccctcagcc acctcctcct gaatagttag gattataggc gcctgccacc atgcctggct 40320
aattttttgt atatctagta gtgatggagt ttgagcatgt tgccaggctg gtcttgaacc 40380
tctgacctca ggtgatccac ctgccttggc ctcccaaagt gctgggatta aggcagtagc 40440
caccatgccc ggccagagac tgttcattta tttttttttt ttgaggcgga gtctcgctgt 40500
attgcccagg ctggagtga gtggcacaat ctgggtcac tgcaagctcc gcctcccaag 40560
ttcacaccat tgtctgcct tagcctctg agtagctggg actacagggt cctgccacca 40620
cgcttggtga attttgtttt tgtattttta gtagagatgg ggtttcagcc cgcttggcc 40680
tcctggagtg ctgggattac aggcgtgagt cagggcgctt ggccaatcat accttctttt 40740
actgcattaa ttatggtttt ctttcgttct taaaacatgt ttatagtac cacttttgaa 40800
attcttatta agtcagacat ctggttatac aagcaatttc tattgcctac ttctttttcc 40860
agtgggtggg gttatacttt cctgtgtctt agcttgtcgt tttttttttt gttgttgaaa 40920
actggacatt ttaagtaatg tagtaactct ggatacctca ttagcctatg gttgggggtg 40980
gtggttggtta ctgttatttg cttatttgtc taatgactgg ctgaatgatt ttagtgttct 41040
atccttcttc cctccctgta cagtgtgaca cgtctgatgc tagttttctt gggatgcagc 41100
cttgggtatg cctaccatca ctctagaatc acagtatgtt tggcatggct ttgtctcttt 41160
tcctgactgt acccagctgt taagctacac taattactag gtgatgctgt gtagtcattt 41220
cttgggtgtc ttgggggatt ggtcccagga ccccccggt ggataaaaa atttatggat 41280
gctctagtcc ctcataaaat ggcacagtat ttgcatatac cgggtgcacat ctcctgtat 41340
gctttgtcat ttctagatta cttataatac ctaatatggt gtaaacta ggtaaatagt 41400

tgttatatat tttttatttg tcttattttt attgtattta tttttaagtg tttttaatct 41460
 cgagtgattg aatctgagga tgtgaaatct gcagatatgg agggcctgca ttgttttccg 41520
 tggagctttg ggcctaaact gctccacaga ctgatctgat caaatttgcg cttctttgaa 41580
 gggatagttt ctgagatcag tgtttgaaat ttgttccaat ccacagagga gtcctcccag 41640
 ctctctttcc ctagtcttgg ccaccaaact agacaactac aatttagcac ttatctccaa 41700
 tgattctcct cctaccaagt gcctttgaaa gcatcattaa ctctttcata ccttggtgca 41760
 aatgaaatth ctttggaag agattgtgag ttttttttct cctaaattat ggtgcaatat 41820
 aagtaataata ccattttaac aattttaagt gtatttaagt tttttttttt ttgtagtttt 41880
 tttttttttg ttttttgaga tagtcttgct ctgtcgccca ggctggagtg cagtggcacg 41940
 atctcggtc actggaacct ccacttcccg ggttcaagtg attctctggt ctgagcctcc 42000
 ccaaataatct gggattacag gtgtgcacca ccacgcctgg ctaatttttc tatttttagt 42060
 agaaacgggg ttccaccata ttggtcaggc tggctctgaa cttctgagct cgtgatccac 42120
 ccacctcggc ctcccaaagt gctgggatta caggccttag ccaccacacc tggcctatgc 42180
 attgctttta tatgtatttt aaaattcata agttctcctc ctatgatgtt tttgtcccat 42240
 gtgatttatt tgttaaacg tcatctttgg ccgggcgtgg tagctcacgc ctgtaatccc 42300
 agcacttttg gaggtgagg tgggtggatc acaaggttaa gagatcaaga ccatcctggc 42360
 caacatggtg aaaccccgtc tctactaaga atacaaaaat tatctgggca tggtgacgag 42420
 tacctgtagt cctagctacc tgggaggcgg aggttgacgt gagccaagat cgtgccactg 42480
 cactccagcc tggcgacaga gtgagactct gtctcagaaa aaaaaaaaa caaaaaactg 42540
 tcatttttta tgttgcatth actgcattct ggatttaaac tgtgaggaac ctcatggtat 42600
 cagtttaatat attcttccat cttaatgttt ctcgtaaact ggtagatctg taaacttgat 42660
 taggtctatc ctattgtatc acatcagaag cagaagggtg tttttttttt ttttaaggga 42720
 aattgtgtga aagtagacag aatggtaaag tgaacccctg cacacctatc acccagcttt 42780
 aatagttatc agctcatacc attcttgttt gatttacaac cccattcatt tctcccttct 42840
 gtattattat tatttagtta attatttttt gagacagggt tttgctctgt caccaatgct 42900
 ggagtgcagt ggcataatca cagctcactg ctgtcttgac ctctgggct caagtgatcc 42960
 tcccacctca ccctaccaag tagcggggac cacaggcgtg tgccaccatg cctggctagt 43020
 tttttatttt ttgtagaaac agggttttgc tttgttgccc agactgatct caaactccgg 43080
 cactcaagtg atcctcctgc ctgagcctcc taaagtgtg ggattacaag catgagctac 43140
 cacattcagc atgtaaatth ctttatatta atttgactgg cattttaagt cacacttgaa 43200
 tttcatatth ggcaactatt aaaagcatag agtcctggat attagtgttt tgttaaacct 43260
 gatctatcta atcataaata tacttaggtc taaaatatgc tcttggcctt tgtttattgc 43320
 ggttcagtat ttgttactat attaaatagt aaaatatthg gtttgagata ctaatgaaaa 43380
 gattaaaagt aaagcataac ttgaatggat acaaaaagaa acaagaatth agacttcagt 43440

ggatttcaga gaatactgct tcgatatgct aacattcctg ttgggtgtcc aaccgtgtca 43500
 tagatcagtg gaaattagtg gtttctgcac tttactgtac tgttttttta tatgataata 43560
 ttttcctggg tgaatgattc gttcttttga gtaaaactcca tgggtcaaaca attacttttt 43620
 attagtcaaa gatgtaacca cataatcact aaaaagaaca gtgtgactta tttaaagggg 43680
 attatgtttt taagtctttt atatagcttt gtagggaggg catatgagtt taaggacagt 43740
 tcgtggcatt tgttcaaggt tttgtaactt ggcattctcag cagccaccag gataccagat 43800
 catcgttcta agtaagattt aggcatttta gccttcatgt acagactata agtacacccc 43860
 cccacacccc taccaaaact gtaaaattcaa atgatgtttg aaaaagcata gaatttttgt 43920
 taggcgaggt agtttattcc ttgtgataca gttccagaga ggcagcataa cctaggaatg 43980
 aaaaacttag acgtggaatc agatacacct ggtttaaata ccagctctac tgctcatgaa 44040
 ctggatgatt ttggtcaaga tacttgactg ctgaggttca gtttcctcac ctgtaaagta 44100
 gaggtgatag attagacatg ttgcatgtga agtacttagt atgggtgctg gttttgtagt 44160
 aagatctata aaagataaat tattagtcac attccttaga cttcaggaat ttatctctgt 44220
 gccatgtttg aggcaaacag ttacagaatt agaattgttag aaatgaaagg aatcctagat 44280
 gtcatttaat tcaagtccat tgttttctgg atgagagaag aaagtgagga aaagtgcag 44340
 agttggagac caagctagga ctggcctcag aatgttaaga gtactcttct agggatcgac 44400
 cagtcgtgtt actagacttt ttggatctga attgtgcttt tccttgaatg ttttgaattt 44460
 tggcttgagt gttgtgatta ttttattaaa atgagattcc agtcctattg tcatgactaa 44520
 tgtttatgag aaatataaca tttcacttta atgatgtttt ttaattattc taaggggcct 44580
 aatctttttc agtggaataa gcttttaggt gtattatatt ctataattca cttgaaaata 44640
 gaattcatct ttacttgaca gccaaatttt gtgtactgca tcttttctga gggagagagt 44700
 tggcaaggaa aggcaactgt tacaacgac caccacatata gacgcatatt atttagaaat 44760
 gaaagtgtt tgaatgattt agcttatttt cagttttttt ttttctgcag ttgtaatcat 44820
 atgacctgtt tttcttttct tttttttttt tgagacagag tcttgctctg tcaccccggc 44880
 tggagtacaa tggggcggtc tcagctcact gcaacctcca cctcccaggt tcaggcgatt 44940
 cttctgcctc agcctcccta gtagctggga ctacaggcgc atgccaccac acctggctaa 45000
 tttttttatt cttagtagag atggggtttc actgtgttag ccaggatggt ctcgaactcc 45060
 tgacctgtg atctgcccac ctctgcctcc caaagtgtg ggattacagg catgagccac 45120
 tgcgcccggc ccatatgacc tgtttttctt ttatagatgg gggagaaata tgggaagtga 45180
 cttggtgtca gtcactgtg ttggttaaat caagaatata atccgtgttt tgcttctgaa 45240
 tagctcttta taacagtgat tggttacttt gggagtaaag attattattt agagacagag 45300
 tcttgctttg tcgcccaggc tagactgcag tggaaatgac gtagcctact gcagcctcag 45360
 actcctggac tctggtgatc ctgcctcagc ctcctgagta gctaggacta gaggtgcatg 45420
 ccacatgcct ggctataatt attattaatt tacgttttagc attagttttt ttcttcagtt 45480

aggctatttt actttattta tttgattttg atgaagtttg attatttcta gtttgcttcc 45540
 ttctatgacc cctacctgtt gtgggtctcc aggcaagcag tgcataaggta gagccatcct 45600
 taggtagcct ttagacttaa tattaggtga gctctcccca cagatagcct ctcctttatt 45660
 tgaatggaat tatattttta gtttggaat atttttcagc ttatttagcc tgttgaattt 45720
 aataaaaata atatttaatc ttttcagagg tcgaaacagt aacaaaggac tgcctcagtc 45780
 tacggtgagt aactttaatg ttacttattg gggaaaatta gtagctaaaa catgatctct 45840
 aaccacagac caaatgccaa ggcaaaagat tcccttcttt tgaattttgt catagataac 45900
 ttgactgttt aagtatgtta ttagcctata tgtgtttttt taatgactct gtataaaatg 45960
 tacaattact tgttgattta gtccattctt acactgctaa taaagatata cctaagactg 46020
 ggtaatttat aaaggaaaga ggtttaattg actcatgctc tgcattgctg gggaggcctc 46080
 aggaaactta caatcatggt ggaaggggaa gcaaacacat ccttcttcac atagcgacag 46140
 gagagagaag tgctgagcaa agcaggggaa gcccttata aaaccatcag atctcctgag 46200
 aactcactca ctatcatgag agcagcgtag gggaaactgc ccccatgatt cagttatctc 46260
 cacctgggtct tgcccttgac acacgagaat tattataatt aaagataaga tttgggtggg 46320
 gacacagaac caaacatat catttgtaa tagtattttt gtcacgtgta ataacaagaa 46380
 caagtcgctt gttcttttct aaatgactaa gtgcaaatct aagtgaaaaa cctccaaaag 46440
 atacgtagaa caccaagagt ggagtcgca gagttcttta tgctttttat tttgaattaa 46500
 tgtgcttttt ttctgctgct ttcatTTTTc tcctttggct ttctgggtctt aaattttgga 46560
 atgttatcaa tgaaattgaa ccggacatga agggcagaaa ctataagtcc cacatgatgg 46620
 aagaaataaa tgagaagcta tcacaaattt ttgagacttt gcctttatta gattgtttta 46680
 caagaatcag gaagatatac acgtatatgg tagtaatatg gagtagtggt gttgatcaga 46740
 cttaagcact gtcactgatg ctgatatgct gggagaacct agtcagggtt cttctatgaa 46800
 ggtatgacct ggcttctac cccatttatt tatacttcac ccttcttagg gtacatttct 46860
 gtgagtttta acaattgcat acaatcagtg taactaccac cacaatcaag ttaatagaac 46920
 agtttcattg cccacaaaaa tccctcaaat cacttttcag tgaaccctcc tctctctcca 46980
 accattgatt tgtcttccat ccttacgggt tgtgtccttc ctcctctatg gaagtttact 47040
 cttgcttttt tatgtcatgt ttagtcaaaa caccattagt tggtttgact gataaacatt 47100
 gaaaacctga cttctgttc cttctgttct ctatggaagc aaaatattaa ataaacaaaa 47160
 tcttccctta atacatgtaa gatataata acctaactaa acattttgca acaataata 47220
 aacgttagct ttatatgcaa atgtaaatac aggctgagca tccctaatacg gaaatgctcc 47280
 aaaatttcat attttgaatt agggatgttc aagcactaag tataatgcaa atatcccaa 47340
 atccgaaaaa aatccgcagt ctaaaatact tctggtccca agcattttag atgaggaaga 47400
 ttcagtttgt actaatttct aatagttttt ttttttttta atattccaga tttcttttga 47460
 tggaatctat gcaaatatga ggatggttca tatacttaca tcagtgttg taagttatta 47520

gattattggg gataaactgc cttgggggta gaataaagta attccatgaa gttaaaatgt 47580
ggataaatga ttgtcaaagt aacattgctt agatcatggt tagtcaggat gatttagaga 47640
aatagattag aactcctttt atccagtcta atataattca ttgtaaaagt acagttggtc 47700
ctctgcatct gtgggttcca tattcatgga ttcagccaac cttggatcaa aaatatttgt 47760
taaaaaggcc aggcacagtg actcacgcct gtaatcccag cactttggga gtttgagggtg 47820
ggcagatggc ttgagctcac aagttaaga ccagcctggg caacatggca gaactccgtc 47880
tctacaaaaa gtaaaaaaac tagccgaacg tgggtgtacg tgcctgtagt cctagtgact 47940
tgaggaggctg acgtgggagg attgtttgag cctgggaggt ggaggtttca ctgagctgag 48000
ataatgcccc tgcactcagc ctggtcaaca gtgccagaca gaccccttct caaaaaaaa 48060
aatttttttt tttttttttt tttttttttt ttttgagaaa aaagaggcat ggttgcgtct 48120
gaaccaaaga tgtacggacg tttttcttgt cattattcct aaaacaatac agtatgacaa 48180
tttacatagc atttacatta tattaggtat tacaagtaat ttagggatag tttaaagtat 48240
ttgggagaat gtgcttagtt atatgcaaat actattacat tttatgtaag tgacttaagt 48300
attatgtaat tcggtatctg aaggagggtcc tggaaccagt cccctaccaa taacaacaga 48360
tagctgtatt cttgttaacc ctgctgtgtg tgtaaaataa tgttagtagt tgattgtctt 48420
ttgtacatta tttgtcact taaaatagct ggggtcagaa atgtttgact tcagtattaa 48480
aattcgtact gcaaactctg agtagagcct cctgaagaat ttcaagagtt cagtgtattg 48540
ttaatgtttt gaaatttttt tattgttttg ttagtgaata cctaatttg aatgaagcct 48600
gatgaggtat aaaaagtaaa atgaaaacaa atatccctgg tgaccgggta gtatactgtt 48660
tctttgataa ataaattata tgtttttagg gctccaaatg tgaagtacaa gtgaaaaatg 48720
gaggtatata tgaaggagtt tttaaaactt acagtcaggaa ggtaattttt actttttttc 48780
tttttcttac aaagtaaaag aacattttca tagtcagtgt tttacctagt ttttaaagcc 48840
actttgaatg attttacttc tcagtttcaa atactgatta ttttatagac tggtttgtgt 48900
aatcagagag gcttcttgat gtgtgtgctt attaaaatat ttcaaccatt ttttaagcatt 48960
gtgagctaata agagggtatgt ggtggtttgt tttttcctct taaaaattat tattaatgta 49020
cttaagacaa accatagaaa caaaaaacat ttagatatga ggatttttaa atgatggaat 49080
ggataataga tcatatgcct gggaaaaagg gtatgattct cttgagatta tttttgtcaa 49140
aggcatataa gaactggtac cttgatgagc taaagaattc ctaacaaatt ttattttgta 49200
aaggtttga gtacttactt gtgtttttca ttttagtgtg atttggtact tgatgccgca 49260
catgagaaaa gtacagaatc cagttcgggg ccgaaacgtg aagaaataat ggagagtatt 49320
ttgttcaaata gttcagactt tgttgtggtg cagtttaaaag atatggactc cagttatgca 49380
aaaagagggtg ggttttgatt tcctaaatat gcctcatggt ttattagatt tattcaagca 49440
aagattttca cagtgatctt acaaactttt tttaaagaaa tatctgggct gggatggcg 49500
gctcattcct gtaatcttag cacttaggga ggctgaggcg ggtggatcac ctgaggtcag 49560

gagttcgaga ccagcctggc caacatggcg aaaccccgtc tctactaaaa atacaaaaat 49620
 ttatTTTTgt gtgtggtggc gtgcgcctat agtcctagct actagggagg ctgagacaga 49680
 attgcttgaa cccaggaggc agaggttgca gtgagctgat accgcaccac tgcactccag 49740
 cctgggtgac agagcaagac tccgtttcaa aaaaaaaaaag aaagaaaaaa gaaatatcta 49800
 ctttctagaa tagcccaagt aaggtaattt tttagaaaaa tgagaatgtt aatgcatttt 49860
 tgttggaaaa caattagaac tttagagaaa aattaaatag agtttttgtg atctcttaaa 49920
 aaattagttt gtaaagcatt ttctacagtt ttgtggtcaa gaatgctact gattatattc 49980
 aactgaaaat ttcttgtccc atttggccta caatgcttta gtttataagt gggcatgtgg 50040
 caaatctgga aagaaatcaa agtataaggc taaggaagaa aggtagagaa cggttggtag 50100
 aaaacaattg tctaataaaa atgaaaaagg gtgaagaagt agaacatacg tattttaaaa 50160
 atattcagag tatgagacaa ggttttgaga atttaaaagc gattatgtag ttatattaaa 50220
 aatttagtct ctttttaagt gtccattgat gaacaaagtg ggaattcctg ttactcattt 50280
 gcaaggcatt attgagtgtt cagtaacacg ttgcaaggca cttctgggca atcctgaact 50340
 tggttctcaa attctttttt tttttttttt tgagacggag tcttgttctg tcccctgggt 50400
 ggagtgcagt ggcacgatct cggctcactg cagcctctgc ctcccagggt caagcgattc 50460
 tcctgcctca gcctcctgag tagctgggac tacaggcgtg tgccaccaca ccaagctaata 50520
 ttttgatttt tttgtagaga cagggtttca ccatgttggc caggatgggtc tcgattgttt 50580
 gacctcgtga tccgccccgc tcggcctccc aaagtgtctg aattacaggc atgagccact 50640
 gcaccagacc ggttctaaaa ttcttttatt tatttgtata tgccaaattc tgtagtgaaa 50700
 tacgtaattc tgttgtaaat ttagttcag tacaatttga ttttactat tcaaatctat 50760
 accaaaagct gtttttattg ttgggtgat tcttctacac tgttacttgg aaataataat 50820
 ataccaggat tctttctctt agacttagga gtctttctct ttgcttgctt tttcagaggc 50880
 taacagtact gggatttctt taactgtctt gatatgctga tgaaagcaca gtgttctgtt 50940
 tttgaatctt ctcaaatgtc cttgtctttg attcacaact ttttgtctta agaggccttc 51000
 agcatcccat acaaggaaac agtctttttt ttagctgcta ctttggagt tgattttgtt 51060
 tatgtctagg agcactaaat tatttatact tatactattg aaatattcct ctgttataaa 51120
 ttcaaaaatt gactttggaa gataaaattt tagttgaatt taatacatag cactctggaa 51180
 agagtattgg ccacaacaaa aaaaaagggt ccctactcta ttggatacca ggtcatttaa 51240
 cagccattta cggtatgcat tgtctttttg tttttatgat gaattgatat ttcccaaagt 51300
 tggaagagtg aatattactt tgagatgttt gtgatagtcc attccttgct cctcttcaaa 51360
 attaatgtca ttaaattttt attactttat tagatcttca tttctcagat aattttagtt 51420
 cattatagaa aggcaagaaa atacagatca gagtgacaac tttgaaaatc tactctact 51480
 cataagggga tgggtgtatt ttgctatata ttacaaaatt agttttcttg atgaggacat 51540
 ccactattgg agtaatttca ggtatcttat ttttctttt ctctctctt tttttttttt 51600

ttttggagac	ggagtttcgc	tctgttgccc	aggctggagt	gcagtggcct	gatctcggct	51660
caccgcaacc	tctgcctcct	gggttcaagc	gatttctcttg	cctcagcctc	ccgagtagct	51720
ggttactgag	gcatgtgcca	ccatgcccgg	ctaatttttg	tatttttagt	agagacgggg	51780
tttactatg	ttggccaggc	tggctctgaa	ctcctgacct	tgtgatcctc	ctgccttggc	51840
ctcccagagt	gctgggatta	taggcgtgag	ccaccacgcc	tgggcaggta	tcttatttca	51900
aaacttacag	tggtttagtg	aattatacaa	ttgcgtccag	tgcgtagtat	cctgaaaata	51960
gtattaagtc	atgtgtttag	gacatcaggt	ctcttaagct	aagactatcc	aggcagaaat	52020
tgccctcttc	tataaaagaa	gaaaagtatt	aattaggaag	tactatcagt	atggagaaaa	52080
ccattttaga	attattaatt	ggcatggttt	ccttcttttt	ttttttattt	cgagatggag	52140
tctcactcta	tttcccaggc	tggagtgcag	tgggtcgcgc	tcggctcact	gcaacctctg	52200
cctcctgggt	ttaagcgatt	ctcctgcctc	agcctcccga	gtagctggga	ttataggcac	52260
ataccaccat	gccctgctaa	tttttttttt	tgtttgtatt	cttagtacag	actgggtttc	52320
accatgttgg	ccaggccgca	tggttttcct	taataacaaa	attaaggcat	ttattactgc	52380
atctagatth	tttttttttt	ttattagaga	cttactcaga	ttactcccaa	agtaaaggaa	52440
ggtagtggth	aatcaatgct	tcttaatgct	gggttcacgt	ttagtcacct	ggggagttht	52500
taaaaatgth	ctcacttcta	gggatcctgg	tttaattata	attagcctgg	gtgaggctct	52560
ggacagtcag	gggtgtgagct	atgggtttca	tgtgatgaga	tcccaggagt	ggctctgttc	52620
tgtggccttg	agaatttgth	ctttctaggc	cagggtgcgt	ggctcactcc	tgtaatctca	52680
ctttgggaga	ccaagggtgg	cagatcattt	gaggtcagga	gttcgagacc	agcctggcca	52740
acatgttgaa	accccgctct	tactaaaaaa	gtaaaaaatt	agcgggacgt	gatggcacat	52800
gtctataatc	ccagctactt	ggggagaggc	tgaggcagaa	gaatcgcttg	aaccggggag	52860
gcagagattg	cgagatcatg	ccactgcact	ccagcctggg	caacagaata	aaaaaagaat	52920
ttgtgcttta	ttttcttgcc	tcacagctcc	ctttctgtct	cagaattggc	aactgcctga	52980
aatagtctct	gctgttatca	tttgatagta	cttttccaca	tcttgaatgg	atagatagag	53040
tgttttttat	aatagaagtg	gatgaatgat	tagagtatac	taatatgaca	ttgtattttc	53100
ctaaaagata	tgaattgatt	tcatttctga	gcttttataa	ttctcttctg	taatagtctg	53160
tcaaattatt	aaggttgata	atattaacta	aaatttgagt	gcatatttcta	tgtgccagac	53220
tctgtgctaa	cagattttacc	tacatttgth	cacataatca	tcacaagttg	tttctgtagt	53280
agatacagct	attatccacg	tcatagatga	ggaaacaggc	atatttagga	aacttgctaa	53340
agtgaggaca	caaactctagc	ttttctactc	taactcatgt	tcttaacatt	atactgcagt	53400
gacataaatt	atgtgggttg	gtttgttgth	tatctcagth	gtcataagtc	gaattaatgt	53460
ttgtttgtth	gttttgagac	agagtcttgc	tctgtcgcgc	aggctgggta	cagtggcgtg	53520
atcttggcgc	actgcaacct	ccacctcctg	ggttcaagca	gttatcttgc	ttcagcctcc	53580
ctaataactg	ggattacagg	cacgtaccac	cacaccggg	taatttttgt	atttttagta	53640

gagatggggt ttaccatgt tggccaggct gatttcaagc tcctgacctt aggtgatcca 53700
 cccacctggg cctcccaaat tgctgggatt gtaggcatga accactgtgc ccagccagta 53760
 agttccatgg ttgttaaagg atttctccac aaataaagct aaaagtaaaa aaaaaaaaaa 53820
 aaaaaaaaaa ttctcaagca atataagatg cagactatta tgttgttcaa gttttttttt 53880
 ttttttttta atctttggct ttatttttgg ggaaaccttt tttttctttt ttgttttcct 53940
 tgggacggag ttttgcctt gtcgcccagg ctggagtga atggtgcaat cttcgctcac 54000
 tgcaacctcc gccttctggg ttcaagcgat tctcctatct cagcctcccg agtagctggg 54060
 attacaggca tgtgccacca tgccggcta actttgtatt tttagtagag actgggtttc 54120
 tccacgttgg tcaggctggt cttgaactcc tgacctcagg tgatccacct gcctaggcct 54180
 cccaaagtgc tgggatcaca agcgtgagcc accgcgcca gccagggaaa cttttatttt 54240
 gaggcggagt ctcgctctgt caccaggct ggagtgcagt ggcgtgatct cagctcactg 54300
 caacctctgc ttcttaggtt caagcaattc ttctgcctaa gcctcccag gagctgggat 54360
 tataggcgtc tgccaccatg cccagctaatt ttttatattt ttagtagaga cggggtttca 54420
 ccatattggc caggctcttc tcaaattcct gacctcatga tccaccacc ttggcctccc 54480
 aaagtgcctag gattacagc gtgagccacc acactcggct gctggggaaa cttttaaca 54540
 tgagtaaggt cagtgtgact ttaagtctt tgatgctaac atcattgatt tcaataaagt 54600
 ttaaaagtta tattcatgca tatatgcaa tgaataaaag gctttgaaat agtgacttct 54660
 tacggtacag tgaataagtt tcctttggct tcttgaatgt tatacatggt ccagtttgat 54720
 ttactgagaa actgaaagta cctttacgtc atatgagctg tgagtcacct tggcacattc 54780
 ataattagaa gagaccatca gattatcatt ggaaaatcag tttgtattta tcctttattt 54840
 gaattccagt gcagacagat ctgaggttct cttcattttg ctaaaacttc ttagggcctt 54900
 cagtcgcttt tggctctgta ttcgtgtatc tttggaattg tcctgttatc tctgcttgtt 54960
 ttttacttga ttttccatcc atttccagta ttctttctc ctctattttt ttcttcatt 55020
 ttctttctgc tcttctgtt gcgccattat tcatgttttc ctctttactc caactcaact 55080
 atggctttac ttctgtttcc ttattccatt gttcctcata ctttttccta ctgcttcatt 55140
 ttctttgcag tattctcagc ctagatgata ggggtcagca aatctgctca tcagtaaata 55200
 aattttattg tagcatagct atgccatgc gtttgtgcat tgtctatggc tgttttgatg 55260
 gctgtagcca tagagttgag tagttgtagc tgactgtagg acttgcaaag ccagaaaatt 55320
 tgactgtctc ttacagaaa agtttgccag ctcttggcct aaatcatatt ttccgctgca 55380
 tttagggtt tttaggactg atcaaaaata catgctatac tggctttggt gaagtaacag 55440
 aatgtgctct gtcctttaaa cttacaacta attgcatgct ttgattctaa tactgtataa 55500
 tatcctgcga ttcttattca tgaccattct aattggattt agtctgaaga attacttttg 55560
 cttaacagat tctttgtcac atttagtgaa aaatcataaa aggggaaggt tggttaatgg 55620
 aaaagatctc catcaactaa ccactacctt ctttatctac aaatttatct tcttctccg 55680

tgccatcttt tttttttttt ttttcagatg atcttgctct gttgccagc ctggagtgc 55740
 gtgatgcaat cacagctcac tgcagcctcg acttcccagg ctgaggtgat cctctcacct 55800
 caacctccta cataactggg actgtatgtg cacatcacta tgcctgacta attttttata 55860
 tttatatttt ttgtagagat ggggtttccc tgtattgcac aggctggtct caaactgctg 55920
 ggcctaagag tcttcccacc ttggcctccc aaagtcctgg gattacatga gtcaccgcac 55980
 ccggcctcat tattattttt cctctggttt tagtagagag gatttttaag ccaacttcaa 56040
 tcatgccctt gactctctcc ctctactta cctccttggt ctctttttct tttcttttt 56100
 ttttagatgg agtctcggtc tgcaccagc gctgaagtgc agtgccgtga tttcagctca 56160
 ctgcagcctc agcctcctga gtagctgggg ctataggtgc ctgccaccac gcccggttaa 56220
 tttttgtatt tttagtagag atggggtttc accatgttgg ccaggctggt ctgaaactcc 56280
 tgacctcaag tgatcacctg cctcagcctc ccaaagtgtc gggattacag gcgtgagcca 56340
 ccacgcctgg ccactctttt tttctcctt gctcttttat accacttctc tgtttctggg 56400
 ctcttcaaca tctgcctttc tagttaatct ttccctttag catgaaaacc tattcacttc 56460
 ctgctcatcc taaaaaggat tcttttttgt tttgttttgt tttgttttt gagacagagt 56520
 ctgctctttg cccaggctgg agtgcagtgg cactatcttg gctcactgca agctccgcct 56580
 cccgggttca cgccattctc ctgcctcagc ctcccagta gctgggacta caggcacctg 56640
 ccaccacgcc cagctaaatt tttgtatttt tagtagagat ggggtttcac cgtgttagct 56700
 aggatggtct cgatctcctg accttgatgt ccactgcctc cggcctcca aagtgtggg 56760
 attacaggca tgagccaccg cactgggccc aaaaggattc tttttaatcc tgaattcttc 56820
 tagccattat cctgcctaag gctacgatta acctctaact gccaggctct ttggaatctt 56880
 tttctgtctt tattgtctga cttgaatgtt gggttcaccc tccttcagaa tttcctcttc 56940
 tgtatttttt atgtttattg atcattcctt ccctgcctca ttcctgggct tcttttcctt 57000
 cacacacccc ttatagtggt gtccccagtg tttgtttctt tgcctgctgc tcttgccaca 57060
 tgacacacac tgccagctac cacacacaag ttccctccta tcatgtgtgt atcattgccc 57120
 ttataccatg ttgtattaaa attatatgct tgtctcccct gttacagttt gagctctttg 57180
 tgctccaagt aaagacagtg atactgtctt tattatttat tctcatggc tagtatagtg 57240
 ctttggcaca tagtacaggc tcaatataaa tgtgtttgaa taaatgaaat tcagtgcctt 57300
 aatacacttt tgtagaagca ttattttatg gaaagaatga aaaagctgta agtggcttta 57360
 catatatagt catccagcag atacttagag agctctggga tgtgttcctt gctgtgcttg 57420
 ttgctatgga cagtacggag aaatacaaga atctattttg ggtccctttt gagaacctag 57480
 tgaaactgtg tacctagtga aactgtatac cctcacccta gaaaaattta cacacatgta 57540
 gattttacat gtaattcttt taaaaattaa tttttttctt tttttttaa gaaacagggt 57600
 catgctctgt cactcaggct ggaatgcagt ggtgtgatca tggcttactg tagcctcgac 57660
 ctctggctc aagcgactct cccacctcag cctccaagt agctggggct acagggtcac 57720

gccgctatgc cgggctaatt tttaaaaata ttttatagac actggttctc actatgtttc 57780
 ccaggctggc ctttacctcc tgggttcaag caatcctcta ccttggcctt caaaagtgat 57840
 gggattatag gtgcaagcca ctgtgccac gctaatagtta tttcatgggtg ttcacagttt 57900
 cttcagggag ttcataatag ccatgtactc tattctaagc attttttagag ttagagatag 57960
 caaagcacgt gaataaatc aagaaaaatg gaatgttgta ctgcatgaca ttgaatatca 58020
 aatggagtca gcatgcaaa taattgtcta gattttacaa aaaaaattag cctggtgtgc 58080
 tgggtgtgag ctctaattcc agctactcgg gaggtgaga caggagaatc atttgaacct 58140
 agaagggtga ggttgcaatg agctgagatc gtaccactgc actccagcct gagtgcagaa 58200
 gcgagactcc atctcaaaaa taaaaataa aagaattgtg tagatttttag tagttggaag 58260
 aagttggagt gttaatgtgt aattagagaa cagtgcagaa taaaattcta cagattgttt 58320
 tattctgggtg tgctgtgtgt ttctcatatg gttgtctttt tggctttgat agtgtatcag 58380
 taacagagta cgagtaacaa acagggatct cttctgaacg gcgtgacatt agaaaagctg 58440
 ttacagcct caactttgct gtggtttatt aagacacaga tatgtgttca ttctggggcc 58500
 aagcagtaac tggagagtgg cacttattga ggccagtatg gaggcagtag agagattatt 58560
 gagattaaaa gaaagaaaca ggtggaacgg atctatgtaa tggaaagcta aacagaatag 58620
 ttcgtggtac acagtagaaa agcattacat gtttattaag atatgggtcat cttccattta 58680
 ttaaagtac atgttttata attttttagag tatatagaaa ttctctaccc tatcatgttt 58740
 gccaaagtca gaacaataac ttcatttatt aaatataaaa aaaataaaaa cctctagcat 58800
 aaaatagaat tttatttggg caaacgataa aaaaataactg tgtggtacta gtaagagtaa 58860
 ggttgattca agatagatgg gagcagaatc caaagtgtag aaataggcca ggtgcagtg 58920
 ctcatgcctg taatttcaac acttttggag gctgaggcgg gaggatgagt tcaggagttc 58980
 aagactcgcc ttggcaactt ggcaaaaccc catctctaca aaaagtacaa aaattagccg 59040
 ggtgtggtgg tgtactcctg taaaccagc tacttgggtg gctgaggtga gaggttact 59100
 tgcagccagt aagtcaaggc tgcagtgcg tgtggttatg ccacggcact ccagctgggt 59160
 gacaagcaag accttgtctc aaaaacaac cagccaggcg tggcggatca cctgaggtaa 59220
 ggagttggag accagcctgg ccgacatggc tctactaaaa atacaaaaat tagctgggcg 59280
 aggtgacggg cacctgtaat cccagctact tgggaggctg aggcaggaga atcgcttgaa 59340
 tccaggagac ggagtttgca atgagccgag atgggtgtgc tgcactccag cctgggtgac 59400
 agagccagac tctgtctcaa aaacaaaaat aagcatagga catggggata aattgaagat 59460
 ttatgaagac acagctgaag gagacataaa agtagatttg gctaaatgga aacatgccat 59520
 actttgaatg gaattattta atactacaac gttgtcaatt ttcctcaaat aaatctctaa 59580
 agataatata ttcagttttg gccgggcacg ttgggtcacg cctgtaatcc cagcactttg 59640
 gaaggctgag gtgggcccag cacttgagga cgggagtttg agaccagcct ggccaacatg 59700
 gtgaaaccct gtctctacta aaaatacaaa aatcatctgg acatggtggc aggtaccagc 59760

tacttgggaa gctgaggcag gagaattact cgaaccccggt aggtggaggt tgcagtgagc	59820
tgagattgca ctccagccgg gtgactccat ctcaaaaaaa aaaaaatttt tataatatat	59880
atatatatat cgttttttgt agaaattgac aaaatgattc taaagcttat tagattatgt	59940
gtattaacag aagaactttg gaaatttttt tccacaagag tcataaagga ggacttgccc	60000
tacaaaatat gtcagaatta aacataact tgtcagctgg gtgcggtggc tcacgcctat	60060
aattccagca ctttgggagg ctgaggcagg cagatcatga ccagcctgac caacatggag	60120
aaaccccgct tctactaaaa atacaaaatt agccgggtcat ggtggcgcat acctgtagtc	60180
ccagctactc gggaggctga ggcaggagaa tcgcttgaac tcgggaggtg gaggttgacg	60240
tgagccgaga tcgcgccatt gctcaccagc ctgggcaaca agagtaaaac tctgtttcaa	60300
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gaattataac tgtcacagtg gctacgtatg gagcatccaa	60360
aactgaattt atgtgggtat tttattaata tgcaatatag cactttaatt ctggaggaaa	60420
ggtggattat tcagtaaatg attctgggac attggggaca aattagatac ctacttcaca	60480
ctgataaata aaaccaaata gattaatgag aaaactgtga ttaaacaata caacaccag	60540
actacactgg agcaaatctg tgaatttgtt taattttgag tggagaagga ctttataagc	60600
atgactacca gagcaaaaaa atcatgaagt aaaagatcga tacctttgat tataaagaga	60660
ttaaagattt aggccgggtg tgggtgtcac gcttgtaatc ccagcacttt gggaggccaa	60720
agcgggtgga tcacttgagg tcaggagttt gagaccaacc tgggtcaacct ggtgaaacc	60780
catctctact aaaaatacaa aaaaattagt caggcatggt agcacatgcc tgtaatccca	60840
gctactcagg aggctaaggc aggagaattg cttgaatttg ggaagtggag gttgcagtga	60900
gccgagattg tgccacatca ctccagcttg ggcgacagag tgactccatc tcaaaaaaa	60960
aaaaaaaaaa gacttagacg tgtccaaaag taccatacat ttaaaaagac atgccacaaa	61020
ctgggaaaag tagaaaaata gttttaaaaa tgaccagtga atgtatgaaa aggtggccct	61080
cctcacttgt aatgatttta gaaatgcagt ttatttttat ttatttgtat ttttaaagaa	61140
attcagtttt aaagcagtgg aatatgattg tctatcagct tgcgtgaat ggtaaatgtg	61200
agaaagatta ctactactta gtggtactga gggagttgca aaacacttaa cactgctagt	61260
gggatggttt aagtaaaaca agtagcattc ttaactctc tattaggtaa agaataggta	61320
agtaatgcat atgtttccag gacattttca gtaagactgt ttactgatag ggttgtgtaa	61380
tgctaataata cttactatct agtttttagta ttattttttt ctcttgctct ggatggtttc	61440
aatggagtct tatgcatgca gatataataa aactagtaat aaagcaagag aaggaaatgtg	61500
gataaattat ctctaatttc tattttgttc tatttctatt tcatactcct gggaaagaat	61560
attaagtggg catgtgtact tgaacagttg ttctgttttt tattagaaaa gaatccgaat	61620
ctataaaatg ttttacatat ttgccaggga aacagaaaag atatttgtac agctgtaaga	61680
attggaatta atttcatttt actgactttt ccttaacctt atttctgaaca cttttgccat	61740
aggtttgaga ataagttgtt ataaaatgac tactattctt cactaatagt attggcattt	61800

caattcctaa attctgtttt ttgattcttg aacatttctg aatttacttt ttttgcctta	61860
gttcttctac agaatacattt tcttcttttt tcttttttta tttttatttt ttatttttga	61920
gacagagtct tgctctgttg cccaggctgg agtgcagtag cgcgatctcg gctcactgca	61980
agctccgcct cccgggttca tgccattttc tcctgcctca gcctcccggg tagctgggac	62040
tagaggtagc cgccacagcg cccggctaatt tttttgtatt ttttagtagag acgggggttc	62100
accgtgttag ccaaggtggg ctcaatctcc tgacctctg atccatccgc ctccgcctcc	62160
caaagtgtg ggattacagg catgagccat cgcacccggc cttctttttt tctttctctt	62220
taacttctga gctgaaaata gtacctttta taaagaagtg ctcaaacgat gattggactg	62280
atttctcctt atttctctct ttctctctgt ctctttcact ctcttttttag aatttttctt	62340
ttttaagtag agacgaggtc ccactatgtt gccagggctg tcttgaactc ctgagcccaa	62400
gcaatcctct ttgcctcagc ctcccaaagt gctcggatta caggcttaag ctatcacacc	62460
aggcctaggc taatttcata ttttgagatg gcacaaattt ctttcaggta gctagctttt	62520
cctcctctc cccacttaaa atagatcctg atccagaagc ctaatggaga aaatgaaaac	62580
agaatgttca ccataaaca gtatctttgt attggaatct tttctaaaac ttcttttgat	62640
cttttttaga gatagtgtgg gaatcagcaa tctagtatta cgtacgtgga atctgtcacc	62700
ttgttttttt aaatacagca aacctcatga agtgaatttc catatttttt cttgttcttg	62760
ttagttttgc accactcagg ctttgctgta gaatttgatg tatatttgat tctgtagagc	62820
atgggctatt gatcttcact cagctttcag aggaatctga ttagtaagtt tgagtttttt	62880
attatttttt agttgatttt gaagtaaaat acagcaccat tttactgat accatttcta	62940
aacaattttc agttcaaatt ttaagttagc taatttagag cttaagaaaa ttgctttaaa	63000
aacataaaat tactggctgg gtacagtggc tcattcctgt aatctcagca ctttgggagg	63060
ccaaggcaga tgaattgctt gagcccagta gttcaagacc agcctgggca atatggtgga	63120
accccgtttc tacaaaaaa atacaaaag tagccagaca cggtggtatg tacctgtagt	63180
cccagctatt cgggtggcag aggtgagagg atcatctgag cgcagggaga ttgaggctgc	63240
agtgagccaa gtgagaccct ggtttcaaaa aaaaaaagg tactaattgc agtgcctttt	63300
atcttattta atgggcttag tcaaactaag atgatgtatt ttatcttata aatgttttcc	63360
cttgaatttt aactgaagaa tccaatttgt acctctcaca aacagaatgt attagtaagg	63420
aaaataaata ctgcttttta ttacttaaat aggatatatt tttctcttag ggattttttt	63480
tctattttat ctactttat cgtagtgcta gaaaatttaa tcattcattt gagatagga	63540
gaaaattagg tttttttttt tcttctattt tgagacaggg tctcattttg ttgtccaggc	63600
tggagtgcag tggcgccatc gtagctcacc ataacctcaa actcatgggt tcagggtgatt	63660
caccttagcc tcctgattaa gctgggactg cagatgtgta tcaccactcc tggctaattt	63720
ttgttggttat tttttgttg atgaggtctc attatgttgc ccaggctggt ctcaaactct	63780
gggcctcaaa tgatcctcct gcccagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcatgaacc	63840

tctgctccca gccattttt taaaatatat tcacagcatt gtgcaaccat cactacaatc	63900
aattttacatt ttcattcacc tgaaaagaaa ctctgaaccc ctttagcagtt cctctctgtt	63960
tgtttcaatt tccccagct ccaggcaact attgatttat tgtcttcata ggtttgccca	64020
ttctggacat tgcgtattaa tggaatcata taatatatag cctttttttt tctttttttt	64080
ttttgaaaca gagtctcact gtgtcgccca ggctggagcg cagtggcatg attgcagctc	64140
actgcatcct ctgctccca ggttgaagcg attctcctgc ctcagcctct tgagtagctg	64200
ggactatagg cgctgccac cacacctact aattttatat ttttagtaaa gacggggttg	64260
caccatgttg gccaggctgg tctcgaattc ctgacctcaa gtgatctgcc cacctcggac	64320
ttccaaagtg ctgggattgc agccatgagc caccgcatct ggccatatat attatgatag	64380
gcttgtttca cttagtatgt ttcttccatg ctgtagcatg tattagtact tctttctttt	64440
tcattggccaa atattccatt atacagttac acaggtacac tacattttgt ttattcatca	64500
gttggtggac attttcattg ttccacctt ttgatttata cataatcctg ctgcgaacag	64560
tgacttttaa agtttttgtg tgggccgggt gtggtggctc atgcctctgt aatcccagca	64620
ctttgggagg ctggggctgg cagatcattt gaggccggga gttcgagacc agcctgccca	64680
acatggtgaa accctgtctc tactaaaaat aaaaaaatga gctgggtgtg gtggcgtgca	64740
cctgtaatct cagctactag ggaggctgag gcagagaatc acttgaagct ggaagccga	64800
ggctacagtg agccgagatc acgccactgc actccagcct ggggtgacaga gtgaaacttc	64860
atctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa tgcgtgtgga cataggtttt caattctcat	64920
gggggtgtgt gtgtatgcat actcatacat acatacacat acctgcaaga taattgctgg	64980
ctcgtatgct aaatctatgt tgaacctttt acataactgt tgggctgttt tgttttcttt	65040
ttattatttt ttgaaatag agttggggtc tctactgttc acaggctgat ttctgggca	65100
tagtggtgtg atcattttac aatcctacat agctgtttcc aacgtagctg tatcatttta	65160
caatcctact agcagtgtct gaggtttctt atgtttttca catcctcacc agcatttgtt	65220
attgtctgtc tctttgatta taccatcct agtgggagag taagaagtag tatctcactg	65280
tagatttttt ttttctgttt acaactttac tttaaaaatt atatatgcac acatggtaaa	65340
aagttcaaaa cgtgtgtacc aaaagattta acagtgaaaa tagaaaataa gtgtggtcct	65400
tgttttcttc caccaaggca aatattgtta taatctccta aacaacttgt cttccagatt	65460
tctcattttc agtcaatctt gggcattgac ataaagaaat tcttagacat tgcttttatt	65520
agatcatctc atcccttgct caaatcttc agtggccact gttgtttaca gaataaagtt	65580
gggatgctat acagggccct tcccagtgga acttctcttt ttcaacctta tctctcatta	65640
tttcccaatg tttttttttt tttttttgag acggagtctc gctctgtcgc ccaggctgga	65700
gtgcagtggc gggatctcgg ctactgcaa gctccgcctc ctgggttcac gccattctcc	65760
tgctcagcc tccaagtag ctgggactac aggcgcccgc cactacgcc ggctaatttt	65820
ttgtattttt agtagagacg gggtttcacc gtttttagcc ggatgggtctc gatctcctga	65880

cctcgtgatc cgccacctc ggcctccaa agtgctggga ttacaggcgt gagccaccgc 65940
gcccggccta tttcccaatg ttaatctact tattgaccta ctaagctggc atgttctgtg 66000
tgtagacat caccaacttt gtgccttctt tttttgtttg tttttgagtt ggagtctcac 66060
tctgttgccc aggttgaggt gcagtggcgc gatcttggtt caccacaacc tctgcctccc 66120
gggttccagt gattctcctg cctgagcctc ccgagaagct gagacgacag gcgcgcgcca 66180
ccatgccttg ctaacttttg tatttttagt agagatgggt ttcactgtgt tcccaggct 66240
ggtctcgaac tcctgacctt gtgatccacc tgccttgggc tcccaaattg ctgggattac 66300
aggcgtgagc caccgcggcc ccctgtgcct tcttctttta ctcttggtt taatcccaac 66360
gtgaagaatc taccttacta actagagttt tagatacttt ttcaaaacca agccacatc 66420
gtcctttttt agagtcttct ctgaccttcc ctgctcattg tggtttgttt ttattgcctg 66480
taacaatggc tgtaaactt tacattttta attaatattt gtttgtatgt atttatttgt 66540
tgagaaaggg tctctctctg tcacccctac tagaatgcag tggcgccatc atggcttact 66600
gcttcctggg ctcaagctgt tctccattt cagcctcccc atgcaccacc ctacctggct 66660
aatttttttg tttgtttttt ttagtttagt tttttagag acagatgtct cactgtgttg 66720
cacaggctga tcttgaactc ctgggctcac ttgatcctcc catctcagcc tccccaagt 66780
ctgggattac aggtgtgagt caccatgccc agactttaac attttctttt tagtatagaa 66840
taggtcagtt tttttccctc tgatgagatc ccatgctgac tcttagttaa aacaaggctt 66900
tggttggaag aagagctagt gatgtcctag ctccctactt actccacttt ccctgcctt 66960
ctggggtgtc ctgaagacat catagggtgt catgaagtac agttggagaa ccagtggctt 67020
ccatcatgta ccaaacactc atcttcacga agcagtatgt agtgtctttt ttaccggat 67080
atcttctctc tcccaatgca ttaaactttt ctggagtcca gaaaacaaat ttatagaatt 67140
aaggaaatgc gtcccccca accatgggtgt ctagtatata tacagtgact tacagataac 67200
aggtgttcaa catatatata ttcctttgat tgatttttga aaagtttaca tgtatatatt 67260
ttttatatac ggggtctcac tctatcactg aggttgaggt gtggtgatgc agatcttggc 67320
tcaccgcaac ctctcctcc caggctcaag tgattctccc acctcagcct cccgagtacc 67380
tgggaccaca ggtgcgcatc accatgcctg gctaattttt tatatttttg gtagagacag 67440
gattttgccc tggtgcccag gttggtttcg aactcctgag ctgaggcagt ccacctgcct 67500
tggttccca agtgtgagcc accactgaaa tacttatatt tttaaactta atttatttat 67560
atttattata tttttatgtt tttatatatt aaaaaatatt tttatactca ctagacccaa 67620
ttttatactc ctaaacagg gaataactgt ttttttttct cttacatagg catgatacca 67680
tagacaatga ttaaaattgt aattaccatt catttcttag ttttgtggct gggacactga 67740
tgtcttcaaa tgtagtttg caaatacagt cagccctctc tatccatggg ttacacagct 67800
gtgaattcaa ccaaccatgg atccaaaata tatgggaaat acgctggggc tgtgggtcac 67860
acctgtaatt ccagcactta gggaggctga ggcagatgga tcacctgagg tcaggagtcc 67920

aagaccagcc tggccaacat ggcaaaaccc tagctctact ataagtacaa aaaattagct 67980
ggccatggta gtgcacatgt gtaatcccag ctactcgaga ggttgagaca agcaatttgc 68040
ttgaacctga gaagtagagg tttccatgag ctgagattgt gtcactgcac tccagcctgc 68100
gcaacagagt gtgagaagaa aagaaaaaaa actgtctgaa aagaaaaaaa aaaattatat 68160
gggaaatcaa aagcatctat actgaacatg tacagacttt ttttcttgct attattcctt 68220
aagcagtacc acaactattt ccgtagcatt tactttgtat taggtattat aggtaaccta 68280
gaggtttaaa gtatgcgaga gtatgcaaat actacaccac tttgtatcag ggacttaagc 68340
atccctggat tttggtatcc ctagggggta ttagaaccaa tccccatag atgtgaagg 68400
acaactgtag tgtgtgttg aataatttat tttcaaatgg atcatttga gaacactatt 68460
ctttaggaaa catagcctcc taagtctgt tccatacatc ctttcacct ccacggcgtt 68520
gtagcatcct gctttcatga ctgtgtcatc actcggagg aactgcttct cttccagaat 68580
gcttttcaag atctactctg accacagcta taaactttac acttctattc ttttcttgcc 68640
cctcacagtg ttctctgttc ctctaagatc ttaaactctg tctactccta atccagcctg 68700
ctgggtgtgg ctggagaaag tcccactggg gggctgatta gttaggaatg tagggtttcc 68760
agctcttgct ggagcctcag aagagttcag cagacttttt tttttttttt tttccttaaa 68820
cctatttctg cagccttgat gaccactcct tccagtcctt cacctatttg cttattcat 68880
ggcagaggct ctttcttctt gctgtcagt acaaagaggc aggattcttc acctggatct 68940
gtggattctc aaagaatttg tggagagaat tcagggcatt gatgacctg gatgaagaga 69000
aatttacatc tttatttaca ctaacctca agtgaaattt agcatttttt gccatttaaa 69060
aatatgggca acaacaact agtagtatta gcagtattta tgacttaagc acctatagaa 69120
ctcagttaat ttcatatcgc ttgatgttat gggatctca aattattatt ttatgtatat 69180
atatttttga gatggagtct cgctctgtct cccaggctga gtgcagtggg gcagtctcag 69240
cccattgcaa cctctgcctc ctgggttcaa acgattctcc tgcctcagcc tcctgagtag 69300
ctgggattac aggcgcacac caccacgctt agctaattgt tgtattttca gtagagaagg 69360
ggtttcacca tattggccag gctggtcacc aactcctgac ctcaagtgat ccgcctgcct 69420
tggcttcaa agtgctggga ttacaggtgt gagccaccgc acccggcctc aaattatttt 69480
tagaaacaga atcttgatat ggtatccgct ctggccttga acttggtggc tcaggcagtc 69540
ctcccacctc agcctcctga gtagctggga ttataggcat gtgccactgc accaggcttc 69600
aaattattat gtatgttcat cacctcttta aatttataat agttattaaa cctgttactg 69660
gatcttaata tttaatgctt taattaagaa catgtatgtt actatgccaa cagatttttt 69720
tagtttttga taactgcatt tcattgttac ttgttctcat ttgatttcct gtgtatttta 69780
cgaatttaag tacattctga atacggtttc ataggcttcc ctaaaatatt gaagggggccc 69840
atgattaag aaaaaggcta agaacccta atctagaggc tccccacagt cctcttttgt 69900
catcataccc ctacccatt ctacgctgag gagcgtggct ccacctgtgc cttgggtttt 69960

gttgttccag tccatacatc ctgcaccctt aactgtgttt cttatcccca acttgtttct 70020
 ttgtgttatt cttcagtatt atagtcttta atataatctg tataatacat ggtgtagtag 70080
 tatatgctcg tagtatacaa ttcagttaga acagatgagt attcaatgaa aagataatct 70140
 cctctctaac ccccagtcctt acttccctgg ggaagcctgt gttcttgtgt acaattcaga 70200
 aaatgtttat acacatatat tttattttat tttttttga gacggagtct cgctctcgcc 70260
 aggttgaggat gcagtggcgc aatcttggtt cactacaacc tccgcctccc tagtagttca 70320
 agcaattcaa ggttcaagca attcgctgc ctcagcctcc cgagtagctg ggactatagg 70380
 cgtgtaccac cagcctacc taatttttgt attttttagta gagacagggg ttcaccatgt 70440
 tggccaggat ggtctcgatc tcttgacctc atgatccacc cgcctcagcc tcccaaagtg 70500
 ctgggattac agatgtgagc cactgtgccc agcctgttga ttttaatttta aacagagttt 70560
 cgctcttggt acccaggctg gagtgcagt gtgcgatctc ggctcaccgc agcctctgcc 70620
 tcccagggtt aagtgattct cctgcttcag cctcccgagc agctgggatt acaggcatgc 70680
 accaccatgc acagctatat ttagtagaga tgggggtttc tccatgttgg tcaggctggt 70740
 ctcgaactcc ggacctcagg tgatccgccc gcctcggcct cccaaagtga tgggattaca 70800
 ggcgtcagcc actgcacccc gcctatacac atttttttgt tttttgtttt tttgagatgg 70860
 agtctcgctc tgttgccag gctggagtgc agtggcgcca tctctgctca ctgcaagctc 70920
 tgccctccctg gttcacacca ttctcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gattacaggc 70980
 gccggccact acgcccattt aactttttgt attttttagta gagatggggg ttcaccgtgt 71040
 taaccaggat ggtcttgatc tcctgacctc gtgatctgcc tgactgggccc tcccaaatg 71100
 ctgagattac aggcgtgagc caccgctccc agctatacac gtatttttaa tgccactcca 71160
 gtctatgttg gaaccatttt acttcccctt tcttattttc ttcttgtgtt cttgaaggcc 71220
 tagatcagct gttgctgata ggctgtcact gtcacttttag aaagcccaga gccttttgtt 71280
 ccttagaact ttgtttttta ttgtattgta gcactcattg tattcgattc taaaagattt 71340
 gcttcatttc tgtaactagt ctcttacacc caggagctcc tagttcctac aggaaatgct 71400
 gggaattgta tcagtcaaat gtgaatcccc acctcgtcca gacttatgag tgcattgtag 71460
 gtactcagta agtgctaaaa atgactaaat agtcccactg ataccaatct atatactgat 71520
 actttatata gtatatagat tgggtccacat ataacgatga cacataatga gaaactgtct 71580
 taaaaagttg ttgaaagtgc cgcaggaata ggaattgatc aaaacaatat gatttttttag 71640
 gtttatatgg aactttgatg ttgagaaaa ggctgattta gttgagaaga aatgggttagc 71700
 tgaggatttt gatgacttct ctggaagcac atttgagggg ttgtgatgtt aaatctgatg 71760
 ttaatgatta tttcatccag ttttatgtca ttttatagtt tttatacatt taagtatat 71820
 tattttctaat gttaaacact accatttttag tttttgacc attattctgg ccctttaaaa 71880
 aatgctcaga caagtttgaa tgatttttca gaggcattat tggctcagag gtaaaagagg 71940
 aaagattgag aagctgaata tgtactctgt ttctctgggt tggggctggg gatacccaga 72000

agaggttcac acgttggtcg agacatttct ttatgaccac cagcagggtg catcaccggc 72060
 ccaaaatgac taagtttctg cccagaatca gaagagaagg tgttgagagc ccactgctgt 72120
 gggggtagca tggaggtggg atacaggggc tggaggtgat acaattttgt ttcttctcc 72180
 aacatcgctt gctagtctag aggcttttat aaattgaaaa actaattctt tatcatctca 72240
 tctgatggtt tttatgtttt tccttttttc tctctatacc tgtagttcct tcagaaacag 72300
 gtaacacttt tctaatagtc acgttgtatt cttgcatctt gttgttaca tgcttttgtt 72360
 tctcaccata ggggatgatg gaaaattaat attctttgac ttatggcatt ggtaaaatct 72420
 gcatgcaaat tcccacagtt gcctgtagat tagagccagt tgtttttttc tcaactttgc 72480
 aggaatcctg gttacaacat tgtactattt actaccaaca gtgttttttt tttttaaagt 72540
 ccagacttgc tgggcatagt ggctcatgcc tgtaatctca gcgacttggg aggctgaggt 72600
 gggaggattg cttgagccca gggtgcagt gattgcggca ctacactcca gcatgagtga 72660
 caaagacccc atctctgaaa aaacaaaaac aaaaacaaat tttttttaa gaaacagaaa 72720
 caaaaatcca aacttgtaac cactgtaaaa caaatcagaa tttacgatag tggatattat 72780
 taatagtga gaattgatac ccagatcttg cttcctttct agctaagat gcaatgttgg 72840
 cctgaaatgc attacttata gccagggatt ttctcagcat cctgatgata tagcctcatt 72900
 tcgtgctaac tctccacttc tgcacatctt cccctaagtc ctttactcat ctttagaaa 72960
 agctactttt ggtgaaattt taaaaccaag gaatatcatt ctttatagaa tcacacttct 73020
 gtgttttccc cttccccatt tctgtctcga aagcgacaga ctgctacata acctgtgaat 73080
 actttttttt aaaaaaagt tggatttga aacagaagat ttaagattaa aatgtagcat 73140
 tgagaaaaat agatttatta ataatgccct cttacacaa cctaaattct ggtcagtggg 73200
 ataaagcctg ggtcctaaag ttttagacgc ttgcttgctt ttccacactg gctcttactt 73260
 ggggatcctt ttgaaattt gtttagaata atactgtaa aacatattta agctactttg 73320
 tgtgtacatt tgggactttt tggtttgaag acggcttgac tcaagacttt ctaaatttt 73380
 tcacacacac acacataccc tgtagtga aaaaaatccg tttatatggt tctataaaaa 73440
 tctctagctg cttcgagctt taatttcttg aatcaaaaga gtattgtttt taatactgag 73500
 cttctatcta aataaatgct ttatttactt aaatgtgtgc ttttcaaaaa ctagtatgat 73560
 taagacatta acaggatctt agacgtaaag gaacagtcct gttgcttctt ccagaagata 73620
 atatgactcg tttggaattt tcctatagtg tagttttttg tctagtgttg tgagaattaa 73680
 agggatttca ggatcttaag gtaggttatt atttgatgtt ttcttggaac attttacatt 73740
 cttgaaaata cacatggcta aattaatttt tgccagcaat ccacataact ttaagataat 73800
 gtagagaaga acgtgattca ggttagtata aaataaggta agatttctag tgccatcagt 73860
 agctttcagc aaagatgagg tgttggttaag atagcattag tctcttagaa tctcttagag 73920
 agattttcca aaattcagcc atttctagtg aatgctccat tccaccccca gctgagtcct 73980
 gctgctctgg ggaactccct cagcacactc ttggctctta gaattgctag caatgggagt 74040

agtgctgctg gtggagctgg cagctaagcc cagagggtgga ttaatgcttt tattccctga 74100
 tgtacaggta cacacactca tacctaccca cacctagttt gggataagaa gaggttagaa 74160
 ttagctaggc ttgaagtcc atgcttaaat ttgctggctc agatttctta ttttggcatc 74220
 actttgccca ttagggagac aatgacagtt atagaagcat tgccaaataa aaaatccatc 74280
 tggaataacc tctttttag tagtattgtg tgtttagttg ttgattcgtc ccttcctcct 74340
 cttagtggca acttacagta ctgggaagga acagtggctg ggagcttata ttcctcagca 74400
 gagccagatc agcagaagta ttactcctta gtctgtagta ggtggtaccc tatgggtcca 74460
 gtcatttaaa tgcaagcctg tatctacaga gcgtttccta gtgccatcat tgcccagtgg 74520
 gcctttatntt agctgagctt aactcccaac tagagaaaat ttcctgtgcc agacagcagt 74580
 atggtcagct aacatgtgga tgctacattt gctttcataa gtcagtactc ttcaataaca 74640
 ttagtagaag agaagaggac acaaagttag agtggtgtaa taggaagtcc aggtatgcct 74700
 gctacctgaa ctttctgaga caggtaatac tgtagggcct gaactttgta gcagagtggg 74760
 tatatatgaa gaagtgggtt ctgggagggg ttaaaccact tagaatggct tcatttacta 74820
 atggcaagag tttgctggga tattgaccac tgtacataga catgaatatg gaaagttaaa 74880
 aacaaaatcc acatatatntt ggctgcaagt actccgaagg tatatctaata tagtgcattc 74940
 attaaacaaa agagatatntt taggccgggc atggttgctc acacctgtaa tcccagcact 75000
 ttgggaggcc aagggtgggtg gatcacctga ggtcaggagt tcgagaccag cctggccaac 75060
 atggtgaaac cctgtctctg ctaaaaatac aaacattagc tgggcgtggt ggtgggcgcc 75120
 tgtaatctta gctacttggg aggtgaggc aggagattcc cttgaacctg gaaggtggat 75180
 gttgcaggga gccgagatgg tgctactgca ctccgggtctg ggtgaaagag caagctccat 75240
 ctcaaaaaag aaaaaaaaaa aaagagatat ttttgatgga ttgatagaaa ttttcttttt 75300
 cttttttttt ttgagacagg gtctcactct gtgccaggc tggagcacag tggcgtgatc 75360
 tccattcatt gcaacctcca cctcccgggt tcaaacgatt ctccttcctc agcctcccga 75420
 gtagctggga ctacaggcat gtgccaccat gcccaactaa tttttgtatt ttagtagag 75480
 agagggtttc accatgttgg ccaggatggt ctcatctctt taacctcatg atccacctgc 75540
 ctgggcctcc caaagtgctg gtattacagg catgagccac cacatctggc cagaaatntt 75600
 cttggtcact tctgagacat gcagagtaat tacctgtaat ataatttaat gaattatgtc 75660
 aatatattaa aatatgcttc atgtgggctg ggcattggtg ctcatgcctg taatcccagc 75720
 actttgggag gccaaagtgg ggtatcact aggtcaggag atcaagacca gcctggctaa 75780
 cacggtgaaa ccccgctctac taaaaataca aaaaattatc cgggcgtggt ggtacacacc 75840
 tgtagtccca gctactcggg agactgaggc aggagaatcg cttgaacctg ggaggcagag 75900
 gttgcagtga gccgagatca cgccactgca ttccagcctg ggcaacagaa cgagactcta 75960
 tctcaaaaaa aaaaaaaaaa tgcttctgtg gctttaaata tatatgaaaa gaaaatacct 76020
 ttactgatag tcactctgta ttccatttgc taaattaaac gtgaaagcat acttttactg 76080

aatactatat attccgtatc agtttagata gcagtttatc ttcacataca taagttttta 76140
gtttaccttt attatagtc attggtcttt tgttttcatc aacctaaatt atgttcaata 76200
aatgtttctg ttagatttta agttaacaa ttatgtgaaa ttcatttttc gtaattgttt 76260
tttaacatat gtctttgttg gtaattcacg tgtgtgagtg taactgattg ccagattata 76320
taaactttca accaaaacca ttctttgcag atgcttttac tgactctgct atcagtgcta 76380
aagtgaatgg cgaacacaaa gagaaggacc tggagccctg ggatgcaggt gaactcacag 76440
ccaatgagga acttgaggct ttggaaaatg acgtagtaag taacatcttt gtaattattg 76500
ctagactctg gtcagtatga catcctgtca cttggttgta atttaaagt gctttgttg 76560
ttgttgttat tgtagttagt gtatttagag cagcagggtt gttgtataac tagagacttt 76620
ctccaagca atatataaag aaaaatgttt gtcattttac ttgtaggggt taagcaggag 76680
tactgtctgt tcttgtggat gctcatgaat tacttctttg tgattaaaat aaataataag 76740
aagtagctta aattaaaatt agaaaccatg ggaaatgccg gtgtgttttg ctttaacacc 76800
cagccaaata aggtagccta aggaaagtgg tgtcttaatt gttgacttca cctagagaag 76860
aggttgaagt aggacatttt aagcctcttg tctgaagaaa aggttgctat taagataaat 76920
aattaggtta cattggaatt aaagcattac ataaatttct tgggtcttaa tttggattat 76980
tctccacaaa attcttttat ttctaaaacg cctcttgta catactagtt ttgtttctct 77040
ctttaatgca ttatctgtac ttgaagtgt tagctgggta tgctggcaca tgctgcagt 77100
cccagctact tgggaggctg aagcaggagg atcacttgag cccaggagtt ggagtccagc 77160
ctgaatgaca taaggagacc cttctctaa gaaataaaaa taaaacaaa tacttaataa 77220
agactctgtc tttaggatag agagcataga gatataaagc aaagtgtctt gccaaaaatg 77280
agtgttatgg taccaatatt tgagtagaat gaagaatctt ccattgagta gaaagagaat 77340
ttgtaacata tctgtgtttg atgtttaagg cataacagct taataatgac actcttcctc 77400
agacaggaag cctgaaatgt cctactttga cctaaagtct agtaataaaa ctggacatac 77460
acaggcaaca tgtattaat tctcaaactt taacaaatca tatataacct aatataatgg 77520
ttctcaagtc tgtacatcac gtcacctgta tgaaaaatat gaggaacag agacttcttt 77580
tacctattg gtgaggtgga taaattgata gagtcttctt ggagagaatc tggcaatgct 77640
aatcaaaatt taaaatgcac atacactttg ttccagcagt tctatctcta gtaatttatt 77700
tttgccctca tatatccata agacatgcaa ataattatat gtgaagattt ttttttttc 77760
ttttctgca gagacagggt ttaccatgt tgcccagggt gatctggaac tcctgagctc 77820
aggtaatcca cccacctcag cctcccaaag tgctgggatt acagggtgta gccatcatgc 77880
ctgaccagga tttttttttt tttcagcatt atttcttttg ttgttggtgc tgttggtttg 77940
agagatggag tctcactctg tcaccagac tggagtgcag tgggtcgatc tcggctccct 78000
gtaacctcca cctcctgggt tcaagtgatt ctactgcctc agctttccaa gcagctggga 78060
ctataggcgt gcgccaccac acccagctaa tttttgtatt tttagtagag acgggggttc 78120

accatatgtt ggccaggctg gtcttgaact cctgacctca ggtgatctgc ccacctcggc 78180
 ctcccaaagt gctgagatta taggcgtgaa ccacatgcc tggccatagc attatttcta 78240
 atagtgaaaa attggaaaca tgctaagtgt ctatcaatat agcatgagtt agatttatga 78300
 tgtcaccatt caattgaaac actacatatc tcccaaaaag aatggtgttc caatatggaa 78360
 agatatctaa gatttattaa gagaaaaagc acattgcaga aactgggat cctatttgct 78420
 ttttttttc ttttttgag acagagtctt gctctgtcac actgcaacct ccgcctcccg 78480
 ggttcaagcg atttcctgc ctgagcctcc tgagtagctg ccacatgcc cagctaattt 78540
 ttgtgttttt agtagagaag gggtttcacc atgtttgtca ggctggtctt gaactcctga 78600
 actcgtgatc cacctgcctc agcctcccaa agtgctgcga ttactggcat gagccaccgc 78660
 acctggccat gaaatttttt tttttttta aagagctgtt catattctta ttgcctagaa 78720
 gatgtctgaa attacacca agaaactctt tttgagacgg agtcttgtc tggtgtccag 78780
 gctggagtgc aatggcgtga tcttggtca ctgaaacctc tgccttcag gttcaagcga 78840
 ttctcctgct tcagccttct gagtagctgg gactacaagc gcccgccacc acatctggct 78900
 aattttttgt attttttagta gagacaggtt ttcaacatgt tggccaggct ggtcccgaac 78960
 tcctaattctc aggtgatcca cccacctgg cctctcaaag tgctgggatt acaggcatga 79020
 gccactgctc ccggctgaaa ctcttttttt ttcttttaag atggagtctc gctctgtcgc 79080
 ccagacttga gtgcagtggg gtgatctcag ctactgcaa gctctgcctc ccgggttcac 79140
 accattctcc tgccttagcc tcccaagtag ctgggactac aggtctccgc caccacacct 79200
 ggctaatttt ttgtattttt agtagagaca gggtttcacc atgttagcca gcatggtctc 79260
 aatctcctga cttcgtgatc ctctgcctc ggcctcccaa agtgctggga taccaggcat 79320
 gagccaccgt gcccgccag aactcttaat agtagttatt tatgcacgct gggattggaa 79380
 gacatttact ttttactgga tgtctttccg tattgtgtgc ttttttttt tttttttat 79440
 gtagggcata cattacttaa gtaattttta agcctccata agtaagtgtg atttctgcc 79500
 catgtgtttg gcaaaaggaa ttgcattggt ggtagactta cattatagtc ttacctggag 79560
 tagcacagga ggaccaagg ttaatagggt aacttcgagg caagccttag cattgaggtt 79620
 gccatcagca ttgcttggtt gatgtgttca ttcttctggg atggattaca acctttactg 79680
 gactttatac ttttcaccag taaggcttta aaaaaggagt tgaaacatta gagaataatt 79740
 atccaggcag taatattcac tggtaaatag tcttccagcc tgtggcccaa ttggttgatt 79800
 cttttacgtt aaagaatgca gcctcagctg ctctgcctat ggagtaggat tcttttattt 79860
 actttcttaa taaacttgct tgcccctggc tccccccac caaaaaaga aggagcctc 79920
 ctttttgca atggttaatt cctatagttt cctcgtagaa ttgtggagtt acctatgctg 79980
 aggttatagg ttagggattt gagatccaga gttgccactt ctgaggtgtc acaactgcta 80040
 atggtaaac catttctaaa gccagttct tgtgactttg tccagtattt gcctgttcac 80100
 cgtttcatgc tgccttccca tttgagcatt cccaggagga aggggaggtt gccagggacc 80160

tagtaccata gtcgcacctt ggaatcgttg aatatgaggg aaagcgttg cttctccctt	80220
ctttctccca aacattggaa gtatTTTTtg ctgttaaaaa gcaccccttg ttccatgtgg	80280
aatcccttgt ttaaaagaag taaaatatgt acctcctgtc ctccacagac ctgaggacca	80340
gtgtgatctc aagaaggtta caggtaaagt tagatgtctc taactgaaag gtggctttta	80400
caggtagag aaaagagaga accctgatct gaaggctatt ttatgaagta attaaaatgt	80460
tctaaacttt aaaaataact gtcacaataa ttgtgttgta tagttactta tcaactggag	80520
gggctgataa gtatTTTTct aaaacatttt taaggaaatt ttttcctatt ttctaatttg	80580
ctaattttgc tcaagtagtt tgtagatat tgtaaatata gatgttggtt ataactgaat	80640
gaaaggaac aactactttg acattttgaa aaacaagctt cattttcttc tagtctaagt	80700
gatgggatcc caatgatatg tttcgatata atgaagaaaa ttatggtgta gtgtctacgt	80760
atgatagcag tttatcttcg tatacgaag ttgaaaagt ttgtttttat tttagtgcag	80820
ttgtctttga tttcatcag cttaatTTat gatgaataaa tgtttgtag ttttaagtt	80880
aaacaattac atgaataat ttttctctta ttaccaactg tgataaattt ccattaaaaa	80940
aagggaataa atgtagtttg cctataccct gtttttatgc tctaacaata ttttggtttt	81000
gtcttttttt tctttttgag agggaatctc gctgtgtctc caggctggag tgcagtgggtg	81060
caatctcggc tcaactgaac ctctgcaccc cgggttcaag cgattctcct gcctcagcct	81120
cccagtagc tgggactata ggcgcgtgct accatgccca tctaatttct gtatTTTTag	81180
tagagacggg gtttcacat gttggccagg atagtctcga tctcttcacc tctgtatcca	81240
cctgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acagggtgta gccactgtgc ctggccggtt	81300
ttgtcttcta agttgttaaa aaatatctaa atttgcaagg gcagagatta tggtagaacag	81360
tttaaccagt ttttgaaata tgttcctctg gagaaaagg aacagaaaaa aaagttagaa	81420
ttttgattta taaatacaca gatcactata acttttagtt ttagttttag ttttagtttc	81480
tgtttttacc agtattctaa actctaaact ttcttagtag ttgattatga cagatacata	81540
aactgtggct ttaaaggact cattttgctt tcttttcct catgtttcag agtgccctta	81600
gaaagagata actcagaaga atttttaaaa cgggaagcaa gggcaaacca gttagcagaa	81660
gaaattgagt caagtgccca gtacaaagct cgagtggccc tggaaaatga tgataggagt	81720
gaggaagaaa aatacacagc agttcagaga aattccagtg aacgtgaggg gcacagcata	81780
aacactaggt atttaaagga aatcatgatg cagtattttg gatacacaac tcaaggctctg	81840
tgtgagacgg tgtattgtta ttatatttcc tcttccttta atatagctta ggtagagaat	81900
gcaagtagaa ttggtttaag atctgttaga gaaaaggtta tgggtatctt ggaaaatatg	81960
cttttgagag taagctctgt ggagccaagt gttggtatat cacggtgagc aatccaagat	82020
cttgaagagc ttgttaaaat agttatctgg tgggggacac gtgtaacaat cacagcagta	82080
caatatgatt tgcttggtta aaggcatgtt caaagtacta ggaacataca gaatgaggag	82140
gagctagcat aacctgtaga gtcagagaaa acctcattga ggaggtgaca ttttgtgata	82200

agataatagg gtctttgaca cttagagaag agttgggaga agagtttatc acctgatgaa 82260
 aagccatgta caagcatggc tatgagaaaa tttggccagc tcaggagagg gctggttgtt 82320
 gcatgtgtct ggaacacagg atctgtgtca ggtgcagcag tggcagttga tagtaggaac 82380
 tgaggtcatt aaaggacttg gcatgtcatg ctaaagagca ccctgttgga aggagatggg 82440
 gtgaataaac cctggggcat tgaggactgg ctgagacaca gagaacagtt agtgcactga 82500
 aatagttcaa ctgtgagaat ttggtacca cctagttaag ggatgagcct gaggtttatt 82560
 tgataactaa gtgacttaat ggatgtactg gtaagagaga gaggaacat ggagcaagtt 82620
 tgaggggaaa aacagtgact ccgtttgtgc agctaattgc atatgtgggc ttgtgggtct 82680
 ttcattttatt cataaacgtg ttgagaaata cctgctacct atctagtaaa gtaagagatg 82740
 catcctctct taaaggcagt cagcttagag tctggtgatt tgaattgaca tgtccactga 82800
 tagatgttga cactgtgaga ctggcggttc agtttgaggt ttcacagca ttgccgatat 82860
 tggagccatg aaaaaccaa gaacagccag tgagagaaga gatctcagag aaaataaaat 82920
 tgagaaagtg aaggacaaaa aatgttgtga agatagacca agattgatgg aatcagccat 82980
 agagaggtca agtgggatga gaatgagcac gcatctgtta aactttgtgc ttaggagcag 83040
 aatctaaggg aagggacagt ccagaggtta gaactcaggg taagatggaa gaacaggggc 83100
 atctgggagt gaggcagttt ggtttagtgt agaacccttt tgtaacaagc attcccttct 83160
 gtctagatga cttttagata tgtttcattg gcttgggtacc ttttagaata aaatgattta 83220
 gaggatctct cattttcagg gaaaataaat atattcctcc tggacaaaga aatagagaag 83280
 tcatacctg gggagtgagg agacagaatt caccgcgtat gggccagcct ggatcgggct 83340
 ccatgccatc aagatccact tctcacact cagatttcaa cccgaattct gggtcagacc 83400
 aaagagtagt taatggaggc aagtattttg accagacttg tcaatatcat tgataaaata 83460
 gttttctaaa tacttaaaat acttaaaata gtttacataa ctgatatgaa tgtgcacttt 83520
 aatgatttgg tgagtagctt tcacttcagc attacttaaa attggctttt gtggatatta 83580
 aattagtaaa acattgtata tgtcattgac atatatatta tttagcatga tgaaatattc 83640
 atgatgtact aagataaagt gctacattta acccaagaca atcacttggc caaaaacact 83700
 tcacatataa agaaattgga aactttgggt aggttctcaa ttttaaaaac actggataat 83760
 aaaatttttt agacataatt tatatggaaa attctaacct atgtgcaaca ctgtgggtta 83820
 tatagatcaa ttttcattat ttgtttctat attatgctta cttcaagaaa ggatctgagg 83880
 taacttataa tacaagacat gatcaagagt catgtgaaga aagtgactag agaaatttgc 83940
 ttaaaaaaca acaaaaacaa cccttagtct aagggtggat gttacagttt agcaacttaa 84000
 gtaaaagaaa cctgaatctt tagtaggaag acatttttta ctctacctct aaatctaggt 84060
 tgaatatatc ttgtagggtg tggatctttt ccataaatca gggatactga acaacagttc 84120
 tatggatggt atggaaatag taatagcaat agtatgttac taactttgtg ggaaaagagt 84180
 ggacattcaa ttttagctat ttaaatttgg aaagtttagat gaaaatagag aacactaagt 84240

ttccaatttc atttgttttc attgagtctt ttctccagaa ttcctctcca aatggacact	84300
cttgagtatt ttcagtactt aatattgggg gtgaaatttc ttgctcact gaggaagat	84360
tttagttgtt tataaacaga attttaaagt taaaaaacct gaagggggct gagaaatata	84420
tgatacttaa gtgtgtggaa ccctatggag aggagacctg gactgtttga taagattaag	84480
gtaagtgata tgtaatgtta aatactagct gtatctttac ctaggcatat ccatcagtat	84540
aaatttatTTT ggtgatgact gctttgtagt tgcagtattt attaagcagt cgcttagata	84600
agtgtttaac tgtataaatt atttagaagg tctccctttt tctagtttaa tgaggtcaag	84660
actttttttt tgaatatagca atgaatatta tcatttgata ctcacaggag tcacaaactc	84720
tagaagagta atgttttatt tctacttaaa tgggacttgc ttaataagat tccaaactga	84780
gttctgggtt caagtgtaaa cctgatgaaa atcatagata attgtaagga accagcattt	84840
ctaattggat ataatagcta ctgcttattt tcgttatgcc tcagagttaa aactaatata	84900
gtaaataatc ttactcctga gtaggaatta ttgtgattta ttatgtgaaa ttatctagt	84960
tatgttatat tcctttaaac aaccagttag tgagaaacag ttatagaagc aggattaata	85020
ggcaaagtct taactgtctt cttaaatagt gtgtatagat cctaattaac ccttgaggaa	85080
cgtgtattca ttttaacaga cttaatctta aggaggttaa agtaaaatgt gaatttatgt	85140
cagttaagtt atgctaaaac ttatcacaaa tcaaatgact gtcctcaaag ggtaaaatg	85200
tacaagaaat catttttgc attttacttt ttttctgttt acttttttcc ctcattttt	85260
tccttagttt ttatactttc ctcatatca ttgttctgt cagggtgtcc ctggccatcg	85320
ccttgcccat ctccttcctc tcgccacct tctcgctacc agtcagggtcc caactctctt	85380
ccacctggg cagccacccc tacacggcgg cctccaggc cccctcgcg gccatccaga	85440
ccccgtctc acccctctgc tcatggttct ccagctcctg tctctactat gcctaaacgc	85500
atgtcttcag aagggtacaat accacaattt gttcatgttt ttgtttgtct ttgtttaact	85560
cctatgtgag tttataatta caaaatagtt tcctcttcat tatttaataa cctataattt	85620
ctgtgtttta actttagttt attaaaacta tttctattaa ccttttgttc attagagaga	85680
aatttgataa atgtgtgaag ctataaactc tcttgaattg ttgttaaaaa gggggtttat	85740
ctctgcctga taattatgct tctttacagc cccagaaggg tctgccccac agccttcccc	85800
ctccttattt gactgtgata cagtagttaa acaaatgaac tttcttcagc cagtcttgaa	85860
cttaggttca ttttacagct ctttgccaa ggtcctagtg aaccttccta ttggccataa	85920
gcagggatgg tgttttctgg gtcttttttg agagcgacag cccatgtagc tgactttgcg	85980
tgtctgccct tagattaaag tagttgattt ttagaatgcc agaagaattc taaatttaac	86040
tgagtaattt ttttaaagtt agctttgcaa tcttacatag tgaaaggctg cttaaatctg	86100
gaagaagtcc ttgatctgag ataaaattga taaaaacgac atatgaattt gaatatttag	86160
ctatttcttt cctcgtcaaa aataagaata aaatcttgta attcttattc agtatttggc	86220
gctaaatcca tcattgccac atatcaaata cagggatatg ttgtagaaag gtaacattct	86280

aatttaaag ccaccatata attaaaaacc tgttttctga atcataatgt ccttttgata 86340
ctagtctga atatttgtgt taaaatttta atctgatttg ttcattaaaa ttagttaata 86400
ttgcttatgt tgggactaat aaagttttcc gcacaaaatg tgtttctcct gcttccttg 86460
agaaaactgt attggctact tttaaataaa ttgttaccat ctaagcaggc aggtcatatg 86520
actttgactg aagcatctaa cctgaagag caagttccac tgattttcaa ggtgacttct 86580
ttgctcaaaa gggccttaat agtggctact aaatgcaaaa ttctgttgat atttttcttg 86640
tagtccatca tttgagtaag cgatgtttat ttaatgagaa tatattaaat aaaacatgat 86700
cattaatgac tgtgaacatc tttattacat taagatttaa ggactgctca tgtattaact 86760
tcacacagaa atatactttc tgtgtcattc agagatgttg aatatttcca tttgaaaatt 86820
atagtgtata acattagcat tcttctaaag atcatgttcg tgtttaaatt cctgttgga 86880
gccaggcatg gtggctaacg cctgtaactc cagcactttg ggaggctgag gcagggtgat 86940
cacttgaggt caggagtttg agaccagcct ggccaacatg gtgaaacctc gtctctacta 87000
aaaataccca gctacttggg aggtgaggc aggagaatca cttgaacctg ggaggcagag 87060
gttgacagtga gttgagatcg taccactgca ctccagcctg ggcgacagag acagactctg 87120
ttttataaaa ataaaaataa aataataatt ctattggcaa catatattaa tttgaagttc 87180
taaagagttt ggcagccggg tgagagagtg aggagatttg gctttgacat tagggaagtt 87240
ttcgtttggt gttaacacca gtaggcttct ctgatgaggg ccattctgtc cactctttta 87300
cctgatagat tggctaatg cacagtagac tgatttagaa agagtagtca ctagtggcat 87360
ggcagaatca ataagttaga attttgacaa ttcataatgt gctgatttct ccccaaatg 87420
tcagttattt tggcatctta ttaatagact aatacaagtc atccctttaa tagaattttc 87480
agctcacagc ctgctaagcc taagaaactg cttacaggtt actgcttact gttttaagcc 87540
gagtttttaa attgatgatc atgatagaag agataaataa actaaaattt tagagaaatt 87600
taagaagggt atgtacatat gttttagtgg tatcgggggtg tatagggtt aatagtcctc 87660
tgtttaaatt ttttttttct aatttttaga gtaatgtaga aaattcgggt cagggaagg 87720
taaaatatat ggaaagttaa aaatatttta tcatgtagtc ataatttcta gtaacatatt 87780
tctttacaaa taagacatag ttgaaacaga ttgctacagt tcttttaaga gttgacatct 87840
tattgttgat ttcttaccac caacttcac cctccctttc tttaaaaata aggggaaata 87900
ataaaattta tttataaaac tttgtggcat tccacaaaat aattctgaaa gaattagtat 87960
ggcaaaaaa atatgtatgg tgtttttttt ttttctattt ttaaccaagg aaaaactgta 88020
gagtgagtga gtgtgtgtgc atgtgtgtgt gaatgggtgt atttagcaga aaagtagtac 88080
tgatgaatat catggaattt atgtgatgtt cactgtttct tccttagggc ctccaaggat 88140
gtcccaaaag gcccgagcgc atcctcgaaa tcacagagtt tctgtggga ggggttccat 88200
atccagtggc ctagaatttg tatcccacaa cccaccaggt gaagcagcta ctctccagt 88260
agcaaggacc agtccctcgg gggaacgtg gtcacagtg gtcagtggg gtaggtaaca 88320

cttgggcata atgatggtac tcattttgtc attacactag atataaagag ggctgagcta 88380
 caactctgtt tgaggaagtg taagtatgta tatgttaaaa atagtagaat caccaggaat 88440
 tgggaaacc atatttttat tctgggctct accacttatt catcatatat taaagcaagt 88500
 cagacactca ttctgaagtt gagatttcgc agtgagtaaa gtgttaataa ttcttgccta 88560
 gtctacatta tgggattgtg atgagattcc tataagggtc ataaatacag atatattgta 88620
 aaactataaa gttttgtaaa gtacctctct aatatgaggc aaacacagta tgtaacacta 88680
 tttggaggga ccgtatttcc ttatcttttt agcagctttg tttatcagta cattctataa 88740
 acatttattt ttggcttaca ttgtagtgtg tttctatagc atctgtatat ggcactaatt 88800
 cccaactata tttccataat aaggaatatc aaatacaaat aaagggtcca agttttattt 88860
 gtgattagca taaggaatat gctgacagca gctataaaaag tataaaaatt aggctgggtg 88920
 tgggtggctca cgcctgtaat cccagcactt tgggaggctg aggtgggctg atcacaaggt 88980
 caggagatcg agaccatcct ggctaacacg gtgaaacccc gtccctacta aaagtacaaa 89040
 aaaaattagc cgggcatggt ggcgggtgcc tgtagtccca gctacttggg aggctgaggc 89100
 aggagaatgg catgaactcg ggaagcggag cttgcagtta gctgagatca cgccattgca 89160
 ctccagcatg ggcaacagag caagactctg tctcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagttaa 89220
 aaaactagac gttgacatga ttttacaata aggctgactg cttttgttac tttgccaatc 89280
 agtccttagt gctttgttcc cataactgtg gtaagcaaga gcttacaaag aatacttaaa 89340
 acaacaaaac aaacaaacaa aaaaaacact ttttctcttt taatcagtcc agagaacctt 89400
 taaaagaaac aagatcggcc agttgctgtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga 89460
 ggctgagggtg ggtggatcac ttgaggctcag gagttcaaga ctggcctgac caacatgatg 89520
 aaaccccatc tctactaaaa atacaaaatt agctgagtgt ggtggctatt tgagaggctg 89580
 aggcaggaga atcatttgaa cccaggaggt gaagggtgca gtgagccaag atcacaccat 89640
 tgcactccag tctgggtgac aagagcgaaa ctctatctca aaaaaagaa aaaagaaaca 89700
 agatcttcaa gcttaaggaa acaaaaacaa aactcagctg tggttaaatct gtttttagtt 89760
 gctatacatt tctgctcagc ttcatgtgat gcacattcat gtaattgtat cctaaattcc 89820
 tttgtacttt ttattttctt ccttggctct caattatctt aagactacca agaaaacaaa 89880
 aattttaaaa atcttcttca gccgggtcag cgcagtggct cacggctgta atcccagcac 89940
 ttggggaggc tgaggcgggt ggatcacgag gtcaggagtt caacaccagc ctggccaaca 90000
 tggtgaaacg tcgtctctac taaaaatata aaaattagct gggcattgtg gcgcgttctt 90060
 gtaatcccag ctgctcagga ggctgaggca ggagaattgc ttgaaccagg acccgggagg 90120
 tgtaggttgc ggtgagcgga gatcgcgcca ctgcactcca gcctgggcta tagagtgaga 90180
 ctccatttca aaaaaaaaaa aaaaaatctg cttcagctat tctgttaatc ttttgacatt 90240
 acttagatgg tctggaaata aattttgaga ataacatgat tagaagttag agagtataag 90300
 catagttttg gagatacact cagaatagca ttatagattt tctcttttta ctaattggaa 90360

aatggcagt	tgttgaataa	tagttttctt	ccgtgaccct	tgtgacttaa	aaaaaaaaa	90420
acactgaaat	gaaataatcg	aaccattttc	tctaaacctt	tgaatctgag	ctctgcagtt	90480
aggtttataa	tggtatatga	aacctattag	atatatactt	ggaagtcata	tggtgatacaa	90540
accctgcttt	tattatcttc	cccttttgac	taacttgggt	ctcaagtttc	cttaattact	90600
gcacagtgga	ccttgatggt	gctataaaga	atgtgtaggg	ctgggcatgg	tggctcatgc	90660
ctgtaatccc	agcacttttg	gaggccaagg	taggcagatc	acctgaggtc	aggagtttga	90720
gaccagcctg	gccagcatgg	tgaaccctcg	tcttacttaa	aaatacaaaa	aaattagctg	90780
gttgtggtgg	cgagtgcctt	taatcccagc	tactccagag	gctgaggcag	gagaatcact	90840
tgatacatctt	agttaggaga	gaaaatcata	cttatgttag	taattgctgc	tgttcttcat	90900
atacttgtgg	ttttgattgc	cagcaaattc	ctaactttt	ggaaaagaaa	acagtaatgg	90960
gataaagggt	aagggtctaga	gaggacagtt	ttatttacct	agatcttcag	agaagcctga	91020
agcctctttt	aggaagtaac	atttgaactg	agaatgtaat	aaatacatctt	tccctttctt	91080
ctagtcccaa	gattatcccc	taaaactcat	agaccaggt	ctcccagaca	gaacagtatt	91140
ggaaataccc	ccagtgggcc	agttcttgct	tctccccaag	ctggtattat	tccaactgaa	91200
gctgttgcca	tgcctattcc	agctgcatct	cctacgctg	ctagtctgc	atcgaacaga	91260
gctgttacc	cttctagtga	gggtatgtaa	caaagggtt	ctggatccat	aatctcagct	91320
gtgaaattga	atgtagagg	gtgatattat	atgaaaaaat	tctaggttat	ttttattcat	91380
agacaagtat	ttttagtga	catttaaaag	tttatgtaaa	ttttgatgtt	gtttaatact	91440
actaatata	tatagtgtct	gtgttacaaa	ggtaacatt	cctgggtgtc	aaatacctac	91500
ataaataaaa	ttattggtgt	ttcatatgac	atctgcaaag	gaaaaaagc	ctctgtttaa	91560
atgaaagcat	tattttccaa	aaacatagga	aatcaaaatt	attgttcagt	gtttcttgt	91620
tttgcttttc	taacttatct	gaattttttt	taaaaaattg	ttttctagct	aaagattcca	91680
ggcttcaaga	tcagaggcag	aactctcctg	cagggaataa	agaaaatatt	aaaccatg	91740
aaacatcacc	tagcttctca	aaagctgaaa	acaaagggtta	gagtttaaag	agtcattaag	91800
cttaactgta	ggaataggaa	gaagtatgtc	taatttcatg	cccatacaga	atatttttgt	91860
tcaacatttc	ttcttactat	tgtgatagat	aatgtattg	cttgacaaat	tccaaaatcc	91920
aaatttaata	tttgaaatta	ttttctgac	ttatatctta	ttctaatttc	tatcatctca	91980
tactaaaaag	aatgtgatgt	taaagttaa	aaataaacct	gtgtcttaac	agttcttaac	92040
tttacaggta	tatcaccagt	tgtttctgaa	catagaaaac	agattgatga	tttaaagaaa	92100
tttaagaatg	attttagggt	aagtattgta	ctaactgatg	aatttgagtt	ttagaaaata	92160
agcattacta	aagatttatc	tatttataaa	aatgcgttat	gtatacagtc	agaaacatca	92220
aaccatata	gtagaaagca	gaacattttt	aaagtgtgtc	ttgcctatcc	tttaagtggg	92280
ataactaaaa	tcatgagatt	tggtacaac	aatatgtagg	tatcaaatga	gagtatagcc	92340
ctgacatttg	aaaccacat	agcacagctt	actatttgat	ggtcatttgt	actttgttca	92400

gtgaagctag atattagtag agcaaggcca agtcattaat aatctagtgt ggcaaatgga 92460
 agatgtactg gactctgggtg ttctgaggta gttggagatt tatactttgt acacaaatat 92520
 attgtggtca aaatctttct gtaacattat ttctctgtct tagcacaggc ttactttaac 92580
 atctctcctt gattgtcatt tcattctttt gcatgttatt tactataggt atcgaggtag 92640
 attttgagac caaccaataa atcttcttga aacttagctt cttagaaagg aaaatctaaa 92700
 taccagcctt ttaaaaaaag tagctgaatt aaaggatgag tgaaccaaag gcaaaggtag 92760
 cctttcctca gcctgtgttt tagctttcta aatgttaaca atagcttcat tcttgactta 92820
 ttggaacat tcaaaatact acttattatt tcatacttta gcacatgtat ctattcagct 92880
 ttaatgctat taacagttgt taacctaaagt ttctatttgt tggcgggcac ggtggctcac 92940
 acctgtaatc ctagcacttt gggaggccga ggtgggcaga tcacctaagg tcaggagtgc 93000
 gagaccagcc tggtcaacat ggtgaaacct tgtcttgacc aaaaatagaa aaattagcta 93060
 ggcattggtg cgcacacttg taatcccagc tacttggcag gctgaggcag gataatcgct 93120
 tgaaccagc agacagaggt tgcagtgagc cgagatcaca ccactccact ccatcctggg 93180
 cgacagagca agactgcatc tcaaaaaaa aaaaaaaa aaaaagtttt tcaatttgtt 93240
 aaacaatagt taacacatac aaatgataca aagaatattg aatatgatca tgtgccact 93300
 acccagctta gtaataaaag cattctaaca cagttaaact cctcttatgt atctgccct 93360
 cctcagctgc ttccccctgt ttcttccaa aaggaagggt ttcttttctg tgcagttctt 93420
 tatatttata ctgcatatga atatatctgt gagcaataga tgatattttg cataatctta 93480
 aatttgctat aaagtctttt tttttttttt aattgatcat tcttgggtgt ttctcgaga 93540
 gggggatttg gcagggtcat aggacaatag tggagggaag gtcagcagat aaaaagtga 93600
 caaaggcttc tggttttctt aggcagagga ccctgcggcc ttccgcagtg tttgtgtccc 93660
 tgggtacttg agattaggga gtggtgatga ctcttaacga gcatgctgcc ttcaagcatc 93720
 tgtttaacaa agcacatctt gcaccgccct taatccattt aacctgagt gacacagcac 93780
 atgtttcaga gagcacaggg ttgggggtaa ggtcatagat caacaggatc ccaaggcaga 93840
 agaattcttc ttagtacaga acaaaatgaa aagtctacca tgtctacttc tttctccaca 93900
 gacgcagcaa ccatccgatt tctcaatctt ttccccacct ttcccccttt tctattccac 93960
 aaagccgcca ttgtcatcat ggcccgttct caataagctg ttgggtacac ctcccagacg 94020
 ggggtggtggc cgggcagagg ggctcctcac ttcccagaag gggcggccgg gcagagggtgc 94080
 cccccacctc cgggacgggg cggttggtg ggcgggggct gacccccac ctccctcccg 94140
 gatggggcgg ctggccgggc gggggctgac cccacactcc ctcccgagc ggttggtgctgc 94200
 cgggtggaga tgctcctcac ttcccagacg ggggtggtgc caggcggagg ggcttctcac 94260
 ttctcagacg gggcggctgc cgggcagagg ggctcctcac ttctcagacg gggcggccag 94320
 gcagagacgc tcctcacctc ccagacgggg tcgcggccgg gcagaggcgc tcctcacatc 94380
 ccagacgggg cagcggggca gaggcgctcc ccacatctca gacgacgggt ggccgggcag 94440

agacgctcct cacttcctag acgggatggc ggccgggaag aggtgctcct cacttcccag 94500
 actgggcagc cgggcagagg ggctcctcac atcccagacg atgggtggcc aggcagagac 94560
 gctcctcact tcccagacgg ggtggcggcc gggcagaggc tgcaatctcg gcactttggg 94620
 aggccaaggc aggtggctgg gaggtggagg ttgtagcgag ccgagatcac gccactgcac 94680
 tccagcctgg gcaccattga gcactgagtg aacgagactc cgtctgcaat cccggcacct 94740
 cgggaggccg aggtggcag atcactcgcg gttaggagct ggagaccagc ccggccaaca 94800
 cagcgaaacc ccgtctccac caaaaaata cgaaaaccag tcaggcgtgg cggcgcgggc 94860
 ctgcaatcac aggcactagg caggctgagg caggagaatc aggcaggagg gttgcagtga 94920
 gccgagatgg cagcagtaca gtctagcttc ggctcggcat cagagggaga ccgtggaaaag 94980
 agaggggagag ggagaccgtg gggagaagga gaaggagggg gagggggagg gggggagagg 95040
 gagagggaca atgatgtcct gctgtaggta ttcttccca tttgaatctt ttctcagca 95100
 ttattttttt taacatcatt cagtctcctc ttatactaca cttggattga atttaatatc 95160
 tcatgaagaa aaaacatttc tactttgaag catgtgaatt agcatgtttt tataacagct 95220
 ttattgagat ataatttaca tatataaata aaccgtttaa agtgtataaa tcagtggttt 95280
 ttaatgagat ataatttaca tatataaatc aaccattttaa agtgtataaa tcagtggttt 95340
 ttaaaatatt cacaatgttg tacaaccgtc ttctcagttg attttaaac atactcttca 95400
 ccccaaaaag aaaccccggt cccagtttag cagtcgttcc acatttgcct ccagcccttc 95460
 tctttcccct actcccaacc ctaagcaacc gttaatctac tttctgtctc tatggatggg 95520
 cttatttggg gcaaattcca ttcatataca atggaataat aaaatatgtg gcttttatga 95580
 ctggcttctt tcaactcagag tagtgttata aaagttcatc catgttggag catgtttcag 95640
 tacttcattt ctttttgtga ctgactaata ttcttggatg tggataatac cacattttgt 95700
 ttatccatta atcagtttgt agctatttgt ggtgttctca ctgtttgact attctgaata 95760
 aactgccac aaacatgagt gtgcagtttt ttctcgtcc tatcttttca tttcttttgt 95820
 gtacctacct aggagttaa ttgctgggtc atatggcaac tgtgtttaac cttttgagga 95880
 actaccaagc tatttgccaa gatatttaca ctattttaca ttcccaccag cagggtatga 95940
 gggtttctgt ttctccacat ccttgctaac acttattgtc ttgtcttttt tgattatagt 96000
 catccttggt ggtgtgaagt gttaacctca ttgtggcttt aatgtgcagt tctttcatgg 96060
 ctaatgatgt tgaacatctt ttgtgtttat tggccattta tatatcttct ttggattgat 96120
 gtctgttcaa atctttaccc attttaaaaa ttgagttgtc tttttattat tgggttgtgg 96180
 gagttcttta tatatttgtt gtacaagtcc ctgttagata catggtttgc aaatgttttc 96240
 tcctgttctg ttggttgtct ttttactttt tcaccccttg aagcacaaaa atttttaatt 96300
 ttgatgaagt ccaatttatc tgattttgaa gtaagctttt ggtgtcgtat ctaagaaaat 96360
 actgtttcat caatcattaa ggtttattac tcttctgggt ttttttaaga attacattta 96420
 gaggtgtgat ccatttggag caactttttt tttcttttga cacagaatct cgctcttttg 96480

cttaggctgg agggcagtg tgcaatcttg gctcacagca gcctcagcct cctgggctca 96540
 aatgagtagc tgggtactaca ggtgtgcacc accacacctt gctattaata acttttgtat 96600
 tttttttag agacagaatt tcgccatgtt gccaggtg gtctcaaaca cttggactca 96660
 agtgacacgc ccacctcagc ctcccaaagt gaaaaattgc tttcaccttg cactgcggac 96720
 tcgccctgaa ttctttcttg tgcaagatcc aagagccctc tctgggggtc tggatcggga 96780
 cccctttcct ataacaatat tatgagaata acatttgatt tttttaagt gaaacaaatt 96840
 gttattaaaa aattaaaaaa ggtcatagga gagtgacttg gtgctcagcc cattttgagc 96900
 agttatttaa tatagcataa ggtggggttc aaattcattc tttatattaa tttttattt 96960
 ctaattgaca cataaccata cacttataac catttttact gtgtaagttc agattcattc 97020
 ttccgtatgt aggtattagt tgtcccagca ccatctgtta aaaagactat tcttgccag 97080
 gcacagtggc tctcaacgcc tgtaatccca gcactttggg agtccaagc aggcagatca 97140
 catgaggtca ggagttcgaa accagtctga ccaaatggtg aaaccgcatg tctactaaaa 97200
 atacaaaaat tacctgggtg tgggtggcga cacctgtagt ctagtccac tactgtagtg 97260
 gctgaggcag gagattcgct tgaaccagg aggtagaggt tgcagtgagc tgagatcatg 97320
 cactccagtg tggggcagag agtgagactc catctcaaaa aaaagactat tctttcctcc 97380
 attgaattat cttcacatgc ttgttggaag tctgttgact acaaatgtga aagtttatta 97440
 ctggactctg aattgtcctc cactgaatct ctatgtctta tccttatggc agtaccatac 97500
 tgtcttgatt agagttagt tattttaaaa ggctgtactt tttcagttag cagaaaacat 97560
 tttagctatc agcacaactt tctgtaaacc ttcattaatg cttgacttaa attccaagaa 97620
 ggagcaacat aaaaagtctt atctcttttag gagttttagt cttactactt ttaggtgcct 97680
 gaataaccaa atgtattatt tagcctctta ctaataactc cttgatccat aggggcatac 97740
 caggaagaaa agaagtgggt tttaaaaaat gagagtgggc cgggcacggg ggctgatacc 97800
 tataatccta acactttggg aggctgaggc ggggtggatca cttgaggtca ggagtttgag 97860
 accagcctgg ataacatggc gaaaccctat ctttattaaa aatatataaa ttagccgggc 97920
 atgggtggc atgcctgtaa tcccagctac tcaggaggct gaggcaggag aatcacttga 97980
 atccaggagg tggaggttgc agtgatccga gattgcatca gtgggcgaca gagcgagaat 98040
 ctgtctcaaa gaaaaaaaaa gagagtggaa aaaaaaata tgtgtcccag aacttaaatt 98100
 ttaattaaaa aaaaataaaa gagtgaactt tctaattgtt ctcttcagat aatataatgt 98160
 tattctctta tgttttattg cgtatttcct gtgtaccaga tgctgttctt catgcttgta 98220
 tgtaaatact tgtctaacat ctctgtcaag caagttctgt ttgtatctgc actgtgtata 98280
 ttaggcagct tgggcaaaga gaagttaagt aatctgcccc aactcacatg gctagtaagt 98340
 aagagggtg accatctggt gttaagctt ctagcagtgc tttgaatagt aactaatgca 98400
 tagtgcatgc tgcactgtca gtcagtgatt cattagagct aacttcatga catgctcata 98460
 gccccaaact gcatttggtc acaaatatct gtagtccttc atttaggcag aatagaaat 98520

accttggtg tttgtgttc cttcccttt gagccatag cagagtgtg atagctttat	98580
ttgtgtaaga attgctagta atttgatctg ttttgggtta ataagtggg ttttagaggt	98640
aatggacct aggtttgaat gttggcctct atacatcatg tgcgtaacat tgtggcatgc	98700
tatctacttc cccaagcca aaatgggtta attttagaac ctgcttcata gtgttcctgt	98760
gagagctcga tgagatatg cctataaagt gtttagcata gtgcctagca catggtatgt	98820
attcaataca tgttcattct tactagcaa atatagatga cccagtattg tacagagtat	98880
gtacaatggg gtcattgtac catttcatgt ggagtcacat aagaatttca gttttctgct	98940
gggcatgatg gctcactcct gtaatcccag cactttggga ggctgaggtg gatggatcag	99000
ctgaggtcag gagttccaga ccagcctggc cgacatgatg aaaccccatc tctactaaaa	99060
atacaaaaaa tttagccaggc gtggtggcag gtgcctgtaa tcccagctac tcgcaagact	99120
gaggcaggag aaatgcttga acccgggagg cggtggttgc catgagttaa gatcgtgccg	99180
ctgactcca gcctgggcaa taagagcgaa actcgtctc caaaaaaag aaaaaaaag	99240
aacttaagtt ttccattaga tttagtatag tgcagagagg aaatacagca gagtgtata	99300
ttccatatat agcaatatag cattagaaca atatattcca atacagcaga gtgtatatatt	99360
cagataccaa ctagtggact tgctatttgt aagatggcaa taatagtatc tacatcaaat	99420
agggtgttg tgaagactaa atgaataagt ctataaatag tttagaacag tgtctggaca	99480
ggtacagtgg ctcatgcctg aatcttagca ctttgggagg ctgagacagg tggatagctt	99540
gagctcaggc attaaagacc aacctgggta acatggtaaa accctgtttc tacaaaaaaa	99600
tacacacatt agccagggtg ggtggcacat gctaatagta ccagctactc aggaggctga	99660
ggtgggagaa tcacttgagc ctgggagatg gaggttgagc tgaggtgagc ttgcaccact	99720
gcgctccagt ctgggcaacg gtagcagacc ctgtttggaa aaaaaaaaaa aagtgtccaa	99780
cccatagtaa gaaatgcaga tgtgtttgac attgtaagaa aaagcaacac caaaagtctg	99840
atgtttgcct tcaactaaga actcttatga taattaaact ccgaagtcct tggcaatata	99900
tatagtgggt ctgttatgtg gatcgcctct actaaagatt tttgtgaaca aatgaaagt	99960
taagtagtaa gttcctacat cgtgacttaa attgccagtg tgccacata aataccctgt	100020
caacatttgc ccttagccac ttgactcttt agctatatgt gtaatgcagt aaagcttgcg	100080
atgcgccaga gttgcataat gctgtttgcc atgacaccaa gagccttggg aatgaaacca	100140
ttgaaattgg tttgcctata ctgaggctga agaggtatct tggctctcta attttaaggc	100200
aacctttttg gctgtgtagg tttctcttta gcttgtttct caccacctgg ggctgtggct	100260
taggtccgtt gtcctaacct gtggcttagg ttctgttttt gttgcttgta cttgctcccc	100320
cttttttcag ccattcctgt tttctttctt ttgtagagga tgccatctta aatcatcttc	100380
agccagtggg agcattttat tttttctggt ctgcaaaactt aaaaacctca tcacttattt	100440
tgctaataatc tttgtcttct gttctttttg atggctcctg gttttgcagt ctactttaaa	100500
ggtttttatt tttttatggg tacatagtag acgtattatt cataggtct gtgagatatt	100560

tagataaagg catataatgt gtaataatca cattagggta aatgggggtat ccatcaccat	100620
catcattcat cttttctttg tgtaatgaac gttgcaattg tactccctca gttatttctaa	100680
aaagtacaac aaattaatgc tgactgtagt caccctgctt tgttgtaaaa tactagatct	100740
tattcattct ttatttaact ttttaaattt taaacttatt ttattttatt attttttagac	100800
ggagtctcac tctgtcgcca ggctggagtg cggtggcgca gtctcaactc actgcaacct	100860
ccgcctccag ggttcaagtg attctcctgc ctcagcctcc tgactagctg gaactacagg	100920
cacgtgccac cacgcccagc taatttttgt attttttagta gagacgggggt ttcactatgt	100980
tggctgggat ggtcttgatc tcttgacctt gtgatccggc tgccacagcc tcccaaagtg	101040
ctgggggttg aggctgagc caccgtgccc ggcctttaaa attattttta atcattttta	101100
tatctttttc atttctgcct ccggtcctgc agagttctta ttcgttcttt ctaaattttc	101160
tttgacacca ctaatcacct catttccctt cttctcccca ttacccttcc caacttctgg	101220
taaccattct gctatctcca tgtgttcaat tgtttttatt tttagtcct gcaaacgagt	101280
aagaatatgc aaagtttatc tttctgtccc tggcttattt tacttaacat aatgtcctcc	101340
agtgccatct acattgctgc aaatgacagg atctcattct tttttatggc tgaatggtaa	101400
tctattgtgt atatatacca cattttcttt ctccatttgt ctgtcagtggt acacgtaggt	101460
tgattccaaa tcttggtgtg tgtgtatata gtgccgtagt aaacatggga gtgcagatat	101520
tccttcaata aactgatttc ctttctgagt atatacctag cagtgcatt gctggatcat	101580
atggtagctc tatttttagt tttttgagga atttccatac tgttctccat agtggtttta	101640
ccaatttaca tgtccaccaa cagtgtgtga aggttcccct ttatccacat cgttaccagc	101700
atttgattat gcctgtcttt tgataaaa ccattttaac tggggtgaga tgatatcttg	101760
ttgtagtttt aatttccatt tttctggtga tcagtagtat tgaatacctt tcatatacct	101820
gtttgccatt cataaataac gatgaggtct tctgttttgg ccagagctgg tctcgaactc	101880
ctgggctcaa gcaatcctcc caccttggct tcccaaaatg ctgaaattat agttgtgagc	101940
cactgcacct ggccttgatg gtcttccttt tttttttggt ttgttttggt tttgagacag	102000
agtctcactt tgttgcccag gctggagcgt agtgggtgtga tcttggtca ctgcgcccta	102060
cacctcccgg attcaagcaa ttctcctgcc tcctgccacc atgtctgcct aatttttgta	102120
tttttagtag agacgggatt tctccttggt gccagggctg gtcttgaact cctaacctca	102180
gggtatttac ctgcctcagc ctcccaaagt gctaggatta caggcgtgag ctgctgcgcc	102240
cagcctgtat gtcgtctttt gagaaatgtc tattcagatc ttttgcccat ttttaattga	102300
gttactaaaa ttttccctat ggagttgctt gagtgccttt tatattctgg ttattgatcc	102360
cttgtcagat gagtagtttg caaatatttt ctccattct gtgggctgtc tcttcacttt	102420
gttgatgggt tcctttgctg tgcagaagct ttttaacttg atgtgatccc atttgtccat	102480
ctttgctttg gttgcctgta cttttgggggt attactcaag aaatctttgc ccagagtaat	102540
gtccctggga gtttaatggt ttcttttagt agtttcatag tttgaggtct tagatttaaa	102600

tcttttagtcc attttgattt gatttttttt taatatggtg ggacacaggg gtctggtttc 102660
attcttctgc atatggatat ccagttttcc cagcaccatt tattgaagag actgtccttt 102720
ccccagtga tgttcattgc ttctttgtgg aaaatgagtt cacttagacg tatggattca 102780
tttctgagtt ctctgttctg ttccattgat ctatatcttt ttttatgccca gtaccatgcc 102840
attttggtta caataatttg aagtcagata atgattcctc ccgttttgtt cattttgctc 102900
agtatggctt ttgtcttttt gggccttttg tggttcccta caaatttttag aattattttt 102960
gtctacttct gtgaggaatg tcattggtat tttgataggg attgactga atctgtagat 103020
tgctttgagt attatcaaca ttttagcaat attaatctt ctaatccata aacatggaat 103080
ctcttttcat gttttttctg tgtcatcaat ttcagtgttt taaagtgtgc attatagaaa 103140
tcttttactc atttggttta gtttattcct aagtatttta ttatatattgt agctattgta 103200
aatgggattg cgtttaaaaa atttttcaga ttgtttgctg ttaaataataa aaatgctcct 103260
gatttttgtg tgttgatttt tgtatctgc aattttactg aatttgtttg tcagttctaa 103320
taggtttttc ttttttgag tctaggtttt tccaaatgta agatcatatt atctgcaaac 103380
aaggataatt tgacttcttc cattccagtg tggatgcttt ttatttcttt ctgttgtctg 103440
attgctccaa ttaggacttc cgagtattat gttgaataac aatggtgaaa gtgggcatcc 103500
ttgtcttggt ccagatctta gaggaagcc tttcagtttt tcccttttca gtatggtact 103560
agttatgggt ctgtcatata tggcttctgt tttgttgagg tatattcctt ctatacccag 103620
ttctttgggg tttttttgtt tgtttgtttt tgagatggag tctcactctg tcaccaggc 103680
tggagtgcag tggcgcaatg ttggctcact gcaagctcca cctcctgggt tcatgccgtt 103740
ctctgcctc agcctcccga gtagctggga ctacagggtg ccgctaacac gcccggttaa 103800
ttttttgtat ttttagtaga gacggggttt caccgtgtta gccaggatgg tctcgaactc 103860
ctgacctcat gatctgcccg tctcagctc ccaaagtgtt gggattacag gcgtgagcca 103920
ccacgcccgg ccaaggggtt taatcataag gggatgtggc attttatgtg atataaatta 103980
tatatttata tcattgtgata tatatttata tcatacacag tataaataat atatatatat 104040
attttttagt ctttgtcttt tattctgtta agatgtacca tgtttattga tttgcgtatg 104100
tcgaaccatc cttgcatccc tgggatgaat cccacttagt catgatgaat gatcttttta 104160
atgtgttact gaattcgggt tgctagtatt atattgagga tttttgcata atgttcttca 104220
gagacactgg cttctagttt tccctttttg atgtgtcctt tggttttgta tagggtaata 104280
gtggccttgt agaattgagt tagaagtatt cctcttcct gtattgtgtt ggaatagttt 104340
gagtaggatt ggtattagtt cttctttaaa ggttttagtag aattcagcag tgaagccatc 104400
aggtccatgg cttttctttg ctgggagact atttcttata gctttgatct cgttacttgt 104460
tattggctc gttacttgtt attgtatttg ggttttgat ttctttgtgg ttcagtcttg 104520
gtaggttgta tgtgtctagg aatttatcca tttcttcaag gttttccaat gtatcagcat 104580
atagatgctc atagtagtct ctaatgatcc tttgaatttc ggtgtaaca attataatgt 104640

ctcccttttc atctctcatt ttattatttg ggttttctct ttttttctg agtctggcta 104700
 aaggtttgtc agttttgttt atctcttcaa aacaatttac tgttttattg atcttttgta 104760
 ttttcttcat ttcaatttta tttatttctg ctttgatttt ttttatttct tctactgatt 104820
 ttaggttttg tccttgcttt tctagttctt taggatgtat tggcagatga agtttttcca 104880
 cttttttgat gtaggcactt actgctgtaa acattcctct tattgttgct tttactgtat 104940
 cctatagggt ttgataagct gtgtttccat tttcatttgt ttcaaggaat tttccagttt 105000
 tcttcttaat ttcttcatgg acccactggg cattcaggag catattgctt aattttcatg 105060
 tatttgata ctttccaaag ttctcttgt tatctagtgt tattttattt tatttttatt 105120
 tttgtttttt tgagatggag tctcgctctg tcacccatgc tggagtgtag tggcgcgatc 105180
 tcggcttact gcaacctctg cctccccagt tcaagtgatt cttctgcctc agcctctga 105240
 gtagctggga ttacaggcat gtaccaccac tcctggctaa ttttttttg tatttttagt 105300
 agagaggggg tttcaccatg ttggtcaagc tgatctcgaa ctcctgacct cagatgatcc 105360
 acccaccttg gcctcctaaa gtgctggaat tacaggcatg agccaccgtg cccggcctct 105420
 agtgttatct tattgtgatc agagaagata gttgatatga ttttaacttt tttgaatttt 105480
 tattttattt tttgtttgtt tgtttgtttg tttgtaacag agtctcactc tgttaccag 105540
 gctggagtac atgtcatgat cttggctcac ctgcaacctc cgccttctg gctcaagcaa 105600
 tcctcccacc ttagccttcc aagtagctgg gactacaggc acatgccgtc acatatggct 105660
 gatatttttg gatttttttt tttttttag agatggggct ttgcgatgtg tcccaggggt 105720
 gtttcgaact cctgagctca agcaatccac ctatttcggc ctcccaagggt gctgggatta 105780
 cagacatgag cactgtgcc acgtcaaac tttagacttg tttgtggct taacataggg 105840
 tctatctttg agagcaatcc atatgttgag gagaagaatg tgtattctat agctgttgga 105900
 cacaatgttc tgtaaataatg tattgggcct atttggctta tagagcaaat taggtcta 105960
 gtttctttgt tgattttctg tctgaatgat ctgtccattg ctgagagtgg ggtgttgaag 106020
 tttccgactg ttactgaggt ctgtttctct tttttgctct aataatgttt gctttatata 106080
 tctggatgct ccagtattgg ttgcatatgt atttatactt gttataacct cttgccgaat 106140
 tgatcccttt atcattatac aataatcttc tttgtctgtt tttatagact ttgtctcaa 106200
 atctatttta tctaagcata gctactcctg ttcttttctg gtttccattt gcatggaata 106260
 ttgttttcca gctcttcaat tttagtctat gtgtgatttt ataggtaaag tgtgtttctt 106320
 gtaggcaatg gatctttggt tttttttttt ttttttttga gacagagttt tgctattgtt 106380
 gcccaggctg gagggcaatg gcgctatctc agctcactgc aacctccgcc tcctgagttc 106440
 aagcgattct cctgcctcag cctcccaagt agctgggatt acaggcgcct gccaccaagc 106500
 ccagctaaat tttttgtatt ttcagtagag atgggggttc agtatgttcg tcaggctgtt 106560
 cttgaactcc taacctcagg tgatttgctt gccttggcct cccaaagtcc tgggattaca 106620
 ggcgtgagcc accgcacca gccttttttt taaatccatt tagccactct gtatcttttg 106680

attggagagt ttagtcgatt tacattcagt gttgttactg attagtgagg acttaactac 106740
 taccattttg ttacttatta tctggttggt ttgtagtcct actccctccc ttcccccttc 106800
 ttttttactt cctcttcgct ccttttttcc ctccctccct tccttgtttt gaaagtgatt 106860
 ttctctgggt gtatgtttta atttcctgct ttatatTTTT tgtgtatctg ttgtaggtgt 106920
 ttttgattta agatcaccat gacagctggg tgcagtgggt cacacctgta atcccagcac 106980
 tttgggaggc cgaggtgggt ggatcaagag gtcaggagat tgagaccagc ctggctaaca 107040
 tggtgaaacc ccattcttac taaaaataca aaacttagcc aggcgtggag gcacgtgcct 107100
 gtaatctcag atactcagga ggctgaggca ggagaattgc ttgaaccag gaggcagagg 107160
 ttgcagttag tcaatattgt gccactgcac ccagcctgg gcgacagagt gagactccgt 107220
 ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa agagatcaca taagggttgc aaataacatt ttataacca 107280
 ttatttttaa ccaatgacaa cttgaaactt tgattgcaaa aacaagcaag caaagagaaa 107340
 actaataaaa actctacact tcatctgcc gctttttaac ttttggtgtt tttatttata 107400
 tctttattat actatgtctt aaaaaactgt agttataagc caggcgaggt ggttcacgtg 107460
 tgtaatccca gcactttggg aggtcaggtt gggcgatca cctaagggtc ggagttcgag 107520
 accagcctag ccaatatggc aaaacccct ctctactaaa aatagaaaaa ttagccggac 107580
 atggtggcgg gtgcctgtaa tcccagctac tcggaggctg aggcaggaga atcacttgaa 107640
 cccaggaggc ccaggttgca gtgagccgag agtgcgccac tgcactccag tctgggcaac 107700
 agagtaagac tgtctcaaaa aacaatacaa acaaaaacaa aacctggcc tagtggtc 107760
 cgcctaattc cagcactttg gaaggcaaag gtggggcgaa tcacaagggtt aggagttcga 107820
 gaccagcctg accaacgtgg tgaaactctg tctctactaa aaatacaaaa attagccagg 107880
 cgtggtggca cgcacctgta atcctagcta ctcaggaggc tgaggcagga gaatcgctt 107940
 aacctgggag gcggagggtt cagttagccg agatcgcgcc actgccgtcc agcctgggca 108000
 gcagagcaag actctgtctc acaaaaaaaa aaaaaattgt agttcttatt tttgaaaggt 108060
 tcatttttta ttcttctgc tcaaatatg agtagtagtt tataccac aattacagt 108120
 ttacaatatt ctgtattttt ctgtgtactt gttaccagt agtttttgca cttcagggt 108180
 atttattatt gtttgtaac atccttttct tgcagattga agaacttttt ttttttttt 108240
 ttttttttga gacagagtca tgctctgtta ccagcctgga gtgcagtgggt gccatcttg 108300
 ctactacaa cctccaactc ccaggttcaa gcgattcttc tgcctcagcc tccaagtag 108360
 ctgggattac aagcatgtgc caccacgcc agctactttt tgtattttta gtaaagacgg 108420
 ggttttgcc tatttgccag gctgggtctg agctcctgac ctgagggtga tccgcccgc 108480
 ttggcatcct aaagtgttag gattataagc gtgagtcac gtgccaact tgggtgttta 108540
 ttttcaaata gcctgaattc aagctcacta atgttttctg ctgcttgata catttctgct 108600
 attgagagac tgatgcattt ttcagtttgt caattgaatt tttccacttt gggatttctg 108660
 cttgattctt ttactaata attattgcag tctctttttt aaatttatag gattctgaat 108720

ttgttctctg tattatcttg gatttcgttg aactttctca aagcattcag cttgaattct 108780
 gtctgaaagt tcacatatct cttatcactt gggaattggc cactgggtgc ctttattttt 108840
 agttcatttg gtgaggtcat gttttctcag atggccttga tgcttggtga tgttcacag 108900
 tgtctgggca ttgaagagt gggtattctg ttctttgtag tctggttttg tttgtacgca 108960
 ttcttttttt tttttttctg tttttgagac agagtctcgc tctgtcgccc aggctggagt 109020
 gcagtggcac agtctttgct caccgcaacc tccgtctccc ggattcaagc aattctcctg 109080
 cctcagcctc ctgagtagct gggattacag gtgcgtgcca ccacgcctgg ctaatttttg 109140
 tatttttagt aaatatgggt tttcaccatg ttggtcaggc tgggtctgaa ctctaacct 109200
 cgtgatctgt ccgccttggt ctctcagagt gttgggatta caggcgtag ccactgcac 109260
 cggctcccat tcttcttgag aagggttttc aagtattcaa agggaattaa gtgtgtcat 109320
 ctaagtcttc gctcactgca gccatacatg cattagaggg caccccaaga ctagtaatgt 109380
 tgtgactctg tagaggtatc accttgtag tcttggggaa gatctgggag aattccctgt 109440
 attaccaggc agtctcttgt cctcttacat ttctccaaac aaatggagtc tctctttgtg 109500
 ctgagctgct tggagtttg ggaaggggtga cacaagcact gccatggcca ccgtcactgg 109560
 aactgtactt ggtctcacc aaggcctgtg gcagctatct tctggccacc actgatgta 109620
 atttaaggcc caagggtgct ttagtcagta ggtgaagaat cctgcaagaa ctgggtcttt 109680
 actttcagtg cagcagggtc cttctgtgcc cagggtgtgt ctagaaatgc tgcccaggag 109740
 ccagggcctg ggatcgggag ctttaggaat ctgctttatt gtactggggc tgagctggca 109800
 cccacttgca agataaagtc ctttttactc ttctctcacc tcaagcaggt gggctctccc 109860
 atggacacca cagctgtgaa tgtgcggggt catatctgaa gctggcacia tacgacatgg 109920
 caccttggtt ttatttcaag gcacaagggc tcttttagtca gctggtggtg aatcctacta 109980
 ggactaggta tttcccttca aggcaatggg ttcccttctg gtccagaata tgtctagaaa 110040
 tgtcatctgg gagctatggc ctagaattga ggcttcagaa ctatgcttgg tgctttattt 110100
 tactgtggct gaactagtat ccacattgca agacaaagtc ctccctactc ttccctctcc 110160
 tcccagagct gtgagctgtg gtacctggag ttgggggaag gctggcacia gcactccctt 110220
 ggccacccta gctggtgtct cagtgggtca catgtacccc aagtccactg actatgagcc 110280
 cagcacagta ccatgacttg tccaggaatt gcagtccttc tgggtctagac tgcctttcaa 110340
 gtttatttag gacccagag gactttacc acgggtggtg ggcttaccaa aattaagatt 110400
 cttttggtt tttttggcag agtttcgctc ttattgcca ggctggagta tagtgacgca 110460
 atctcagctc accacaacct ccgcctccc ggttcaaata attctcctac ctacgcctcc 110520
 tgagtagctg ggattaccgg catgcgctac cacctctggc taattttttt gtttttagt 110580
 agagatgagg tttctccatg ttggtcaggc tggcttgaa ctcccgacct caggttatcc 110640
 gtccgcctcg gcctcccaa gtgctgggat tacagaccat agtgcccagc ccgaaattca 110700
 gattctaac actgggatgg acaattcccc tctgactagg gctagtctaa atactccctc 110760

tgtgggtgct ggctgaattc tgcctatgc tgctttccac tgtgacaggg cagcactgag 110820
 tttcaatgca aaatcccaca gtcatttctc tctctctccc ccgagcacac agattctttc 110880
 tccacccac actgcattgt gggggaatgt caggggtgtt ggaggggcag ttcaagacta 110940
 tcttccttat cttttttggt gtctttttcc ttgataggat gtcaaaactg ggtactgtga 111000
 tcgcttacct aatttttggt tcttatgaag gtgctttctt gtgtggatag ttgttcaatt 111060
 tgggtctcct tgttggggat gatcactgga aggttctgtt tggccaccat gctctgtctc 111120
 ttctcccctg ccactctctt tttttactta ggggtttaga atgtctaact gaccaatatg 111180
 tacagtccag tctcattctg aattcaccta cttaatgacc ttccaagctg actaggccca 111240
 gcgcttagtc cagcctccat gacgggtccct ccacatccta attagcctcc ctccagttca 111300
 tttcacacaa agctgctgtg ttcacctttc tgaactataa atctgccag tactctaccc 111360
 tacttaaaat tccgtataga ctgcccattt gccctgagaa ttaaaagcca agtcctaaa 111420
 cgtagctttt taaaactttt tttttttttt ttttaatttt tagatggagt cttgctctgt 111480
 caccaggct ggagtgcagt ggtgtgatct tggctcactg caacctccgc ctctgggtt 111540
 caagcaattc tcatatgtca gcctcccaag tagctgggat ttacacgtgt gccatcacgc 111600
 ctggctaatt tttttttttt atcttttagta gagacggagt ttcacatgt tggccagtct 111660
 ggtcttaaac tcctgacctc aagtgatcca cctgccttgg cttcccaaag tgctaggatg 111720
 atagggtgta gccactgcac gcagccctga acatagcttt taagttcctt tattgtcata 111780
 ttccttttga cgagtctatc attttctgac tcacttgtag atgtgtgtct cacccttggg 111840
 ccagccattg gtgcttttct ttacttcttt atttttgtta ttttatttta ttttattatt 111900
 attttttaaa tgagacaggg tatcactatg ttgccaggc tggcttgaa ctctgagct 111960
 taagcagtct gcttgtctca gcctcccaa gggctggaat tacagtgatg agctactgtg 112020
 cccagctcat tgggtgctatc tttttttttt tttttgagac ggagtctcgc tctgtcaccc 112080
 aggtctggagt gcagtggcgt gatcttggct cactgcagct ccacttcca ggttcacacc 112140
 attctcctac ctacgctcc cgagtagcag ggactatagg cgcctgccac catgcctggc 112200
 taatttttgt attttttagta gagatggggg ttcagcgtgt gagccaagat ggtctcgatc 112260
 tcctgacctc gtgatccgcc tgccttggcc tcccaaagtg ctgggattac aggcgtgagc 112320
 caccgtgccg gggcccccatt ggtgctattg ttttatgtga tagagccagc ttctcccttt 112380
 tctttggatt tttaaacata ctcttcttt tacttagact attctccatc ccaacacctt 112440
 tcctaaactt ctttcacacc ttagactagc tgacacttta ctgagaaacc tttctttttt 112500
 ataggttgct ttttctatag actctcttag catttactca ttttattgtg aagtgtctga 112560
 tcttatttaa atgacaagta taagaggata gaaactatct catatttttc tcaccagca 112620
 ggcacaattt ctgacatgtg gtaagcactc agtaaattt gaactttaga ggctaggaca 112680
 tttgagtgtc ttggtgactg tggttgtgct atataggtag tctgttattg ttagtttata 112740
 gtaaaagcat tactcttaaa gtatgaaaaa agccttattc agaacatttc atgcgtatag 112800

ttaatattac gtagcttgtg ctcatggcaa aaatgtatta cttaaagttat ttaagatatt 112860
 taagtataat tgtttccttt atttagttac agccaagttc tacttctgaa tctatggatc 112920
 aactactaaa caaaaataga gagggagaaa aatcaagaga tttgatcaaa gacaaaattg 112980
 aaccaagtgc taaggattct ttcattgaaa atagcagcag caactgtacc agtggcagca 113040
 gcaagccgaa tagccccagc atttcccctt caatacttag taacacggag cacaagaggg 113100
 gacctgaggt cacttcccaa ggggttcaga cttccagccc agcatgtaaa caagagaaaag 113160
 acgataagga agagaagaaa gacgcagctg agtgagttaa cctggaactt agaccatcct 113220
 gttactcaat taactttttt ttttttaaag gcatttaggt ccttccaact gtgaagaatc 113280
 catctggact tttagactac tttatacatt gcccttagtt tacaacagc tagtccaaac 113340
 aaatgacatc ttaagtaaag gaggttattg caccctgtgc tactcttctg ttcttcccct 113400
 tttttgtacc ccagggctag aaaaacaagg cataaattaa gaaaagtttt tctgtaaag 113460
 aacaggagtt gaaaaattat caattcaggg gacctatctt tactggattc cactcattag 113520
 tcaccctcac tgtgctgcta ggttgaaaaa ctgccactgt caaggagaga agcatgcggt 113580
 gcttctactt ggaattcaaa atatttttca tcagaaactg tgttttagtt aatgtttaga 113640
 tttgttaaga tagacttaat tctgcacatt cagtatatta attaaatgga cttttagggg 113700
 ctaacctcag aacttaacta ccattgactt aggtgtttgg gtaccaaaca atccagttaa 113760
 agctgaagtt ttggaatgca gcttattgat aaattgggga ctgcttattc ttgatttgag 113820
 gcaatttttt tttacagcca tgactttttc cagggtatgtc atgtaaaata tcttctcaca 113880
 taagaattac tgcattgctag aatattggta tgttgactgg tagctcatac ctataatccc 113940
 agcactctgg gaggtccaag caggtagatt acttgagggt aggagttgaa gaccagcctg 114000
 gccaacatgt gaaaccctgt ctgtactaaa aatacaaaaa ttagccaggc atggtggtag 114060
 gtgcctgtat cccagctact cgggaggctg aggcaggaga attgcttgaa cccagaaggt 114120
 ggaggctgca gtgagccgag atcatgccac tgcactccag cctgggtgac agagcgagac 114180
 tctgtctcaa aataaataa ataaataaat aaaaggatac tgttatgtta agaattgctt 114240
 ttaaggatat ttcataagta gctactgtct tttcagctca agtgtttgtt gattggccag 114300
 gcgtggtagc tcatacctgt aatcccagca ctttgggagg ctgagtcagg cagatcactt 114360
 aaggtcagcg tggccaaaat ggtgaaaccc catctttact aaaaataaat attaaaaaaa 114420
 attagctggg cgtgggtggca gtctctgtat atcccagcta atcaggaggc taaggcaaga 114480
 gaatggctta aactcgggag gcagaggttg cagtgaacca agattgcact gctgcactcc 114540
 aacctgagca acagagtgagg actctgtgaa ggaaaaaaa aaagtatttt ttgattgcct 114600
 ttgagaggaa cggttgtata ttactcagat ttttaaaaaa ttgttctttt atggctgtat 114660
 tctttaaggg attaaaggaat gggcaatata agtgtatatg tttcaataaa aacgattagt 114720
 gatcttctag tgagaacagt ttaaacttat attttagcaat tttttttaa ttgtcaggta 114780
 tggaagattt tagagcaacg taaagtcctat gtgattttca ctggccttta tatttttttt 114840

aggcaagtta ggaaatcaac attgaatccc aatgcaaagg agttcaaccc acgttccttc 114900
 tctcaggttag gtttattact ttctttgagg ttatctagtc ccaaaaaaag aaaaattatt 114960
 agtaatagtc cttcttccat acctgccatc tgaattttgt tttagtgtgc tgaaccaacc 115020
 ttctttcttt tttttacatg gccattaatg aatacttttt aaacattaaa aaaagggtctt 115080
 tgttttgtca tcaattagat gtgatcttgg gcaaatcttt gaatttctct gaccagaat 115140
 ttgacgatgg ttggctagct aggctgtcag gtttatagat acgtcctctg cacctgaggg 115200
 ttttgcata ctggattcaa ccaacctagg atcaaaaaca tagttaggat aatctatact 115260
 gaacacatgc agacgtttcc ttgtcattat tccaaaacaa tacagtaaag catttacctt 115320
 gttttaggta ttataaataa tctagagatg atgtaaagta tataggagga tatgcatagg 115380
 ttgtatgca atactacatg attttatgta agggacttga gcattccaag actttggtat 115440
 cttcacaggg tactgttaacc aatccccac agatactaag agatgactgt actattgtta 115500
 ttattcgact gagatcataa gaagatatat ttatttttaa ttttaaaaa cacttccatc 115560
 agtttcttaa aaatagctgc cactgttttt aatatttttt aattgacaaa gttttaagtt 115620
 cctactgaaa cattttttct tttattgaaa tgtgaaaatt tatgtgctgt gttttgttt 115680
 tcaataaaag ggacatagtt aaagcaagta aaattagaaa gactgggaaa atccgtcttt 115740
 aaattgcaat aatagtccat ctgttacctt gagataattg aatttattgt tgtttttgta 115800
 gccaaagcct tctactacc caacttcacc tcggcctcaa gcacaaccta gccatctat 115860
 ggtgggtcat caacagccaa ctccagttta tactcagcct gtttgttttg caccaaatat 115920
 gatgtatcca gtcccagtga gcccaggcgt gcaagtaagt catagaattt gatgttact 115980
 tagcctcccc aattgtttgt atctgacacc aagcactctt taggttttca gtgacttgag 116040
 ggtgtgatgg ttatgcatat gcatttgaaa cagacaggca tgcagagatt cagtgtgttg 116100
 ttaagtatga ggacctaaat ctgagaatgt tttctgtgaa aaagatgggt tagatttact 116160
 gtagtttggg gtttgttcct tttagctgtg ggtatgatct aattttttta tgactaatgg 116220
 agaatcagga aaccttctca tgcctagctc tctagcaata taaaactaag agtgacagaa 116280
 taccttgta ttatcatagg tgcctaattg taattttttt tttaattctc tcaagccttt 116340
 ataccaata cctatgacgc ccatgccagt gaatcaagcc aagacatata gagcaggtaa 116400
 aggtgagaat aatcctgcct gtgtttgctt gtagtttgca tgctgcatga attgagtaac 116460
 taagtattata atgaataaat agttgtagtt tagctctgac tttttgatga ggctatgcat 116520
 tggcttttga tgaacaacat tacatagata ttcacatgga ttttatgaag aaaaacaggg 116580
 gaaaaaaaat gccatcagtt tgtgattata tagtatcctc ttcaaaaaga gtaattggag 116640
 gcctgggtgtg atggctcaca cctgtaattt tagcactttg ggaggccaag gcaggaggat 116700
 tgcttgagct caggagccca agatcagcct ggacaacaga gactttgtct ctactaaaat 116760
 tcaaaaaaat tagctgggca tgggtggcata tgcctgtagc ccagctgtt tgggggactg 116820
 aggcgagagg atcacttgag ccaggaagt agaggctgca gtgagctgtg attatgccac 116880

tgccctccag cctgggcgac agagtgcagc cccgtctcaa acataaatac tggctgggca 116940
 tggtaggctta tgcctgtaat cccagcactt tgggaggccg aggtgggtgt atcacctgag 117000
 gtcagtagtt tgagaccagc ctggccaaca tggcgaaacc ccatctctac taaaatacaa 117060
 aaattagccg gacatgggtg cactgcccgc ctgtaatccc agctactagg tggggctgag 117120
 gcaggagaat tgcttgaacc cgggaggcag gggttgcagt gagccaagat cgtgccactg 117180
 cacttcagcc tgggcaacag agtgagactc catctcaaaa caaacaaca aacaaaaaac 117240
 aaacaacaa aaaaaccaga ctaattggct ggacacagt gctccatgcc tgatatccca 117300
 gctggaggat gacttgaacc catgagttcg agagcagcat gggcaatata gtgagaccct 117360
 atctcaaaaa aaaaaaaaa agttaattcc aaagcttttt gatctgaaat ctgatttaaa 117420
 tctgaactta aatttgaaga agagggtttg ctagattaat ttactagatt gctaaccttg 117480
 ctttatatat acctacagtt atttcccaa agccagaatt tcttttgaag cagaggggca 117540
 actaacttca accaatgtta agatcctatt agaaggatgt ttcggctagg cttggtaggt 117600
 cacgtgtaat tccagcactt tgagaggctg aggtgggcag atcacatgac cgggagtttt 117660
 aagaccagcc tgggcaacat ggcaaaaacc tatctctgca aaaaaaaat agaaatctta 117720
 gccagccgtc atggtgtgct cctgtagtcc tagctacttg ggagactgag gtgggaggat 117780
 caattgaaac cagaaggctc aggtgcagg gaactgtgac tgcaccactg ggctccagct 117840
 tgggtgaaag agcgaaaccc tgcccaaaa agaaaaataa gatggatgtt tctgcattaa 117900
 aattagggag ttgtcgtata atgtagttgc ataaactagt attctgtgct tgtgtggtta 117960
 aagagccttc gtagaaaaa tcccacattt ttcttaaaag gaaatctttt ggccagggtg 118020
 ggtggtcac atctgtaagc ccaacactct gggaagccga ggtgggcaga tcacttgagg 118080
 tcaggagtac aaaacatcc tggccaacat ggtgaaaacc cgtctctact aaaaatacaa 118140
 agatcagctg ggcaggtggt tgcgtgcctg ggtgacagag cgagactccg tccaaaaaaa 118200
 aaaaaaaaa aaaagagttc ttttaatgtt ggaaaatgct aaagggtttt ttttttgcca 118260
 accagttaat ttagagtgat taactgctat cagttgagaa actatagaaa gtagaataat 118320
 ttatacagaa aagacatttc tcagtgccta ataattgcct ttctgacata aagttttcat 118380
 ttttcctgaa ttaataagat ttccctcaatg tgtttttttg ggtgttttgt gtgtgtgtgt 118440
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtatgtgttt gatacagggt cttgctttgc 118500
 tgctgaggct ggaacgcagt ggcgctatca tggctcaatg cagccttgac ctctgggct 118560
 caagcgatcc tcccttctca gtcccctgga tagcgggggc tacagggtgca caccaccaca 118620
 cctagctaat ttttgatatt tttgtagaga tgggttttgc catgttgccct aggtgtgtct 118680
 caaactcctg ggctcaagcg atctgcctgg ctctgcttcc caaagtcct gcgcccagcc 118740
 aattttctcc atgtttgacc taattgtgat ttcatagatg ttaactaaaa ctcttaattt 118800
 tcgttttctc agtatgctat tttttttttt tttagccttg gaacatatga acctgttgaa 118860
 agaactctgc ctgaataaat gtaatcaaat tatagagttt aatcttattt tgagggcctt 118920

tagaaaattct gagaagaaag tgggtttttt tttttactgc cattttaatg tagtggttaag 118980
gtgttcatgt atcaccagca ggtgtagctg ttttcaatga ttacttaaaa caatgcaatg 119040
ggaacttttt gttgtcatta aaatataaaa ggttactgta gtaagagcaa gcatgacagt 119100
ttggctatct gatgggagag tcacattcta acttcaggag gtactgtctt tttaatagaa 119160
atgatatact cagagtctgg gcacggtggc tcacgcctgt aatccagcac tttgggaggc 119220
cgaggtgggc agatcacgag gtcaggagat caagaccatc ctggctaata cagtgaacc 119280
gtgtctctac taaaaataca acaattagc tgagcgtggt ggcaggtgcc tatagtccca 119340
gctactcggg aggctgaggc aggagaatgg catgaacctg ggaggcagag ctggcagtga 119400
gctgagatgg tgccactgca ctccagcctg ggtgacagag cgagactccg tctcaaaaaa 119460
aaaaaaaaa aaaaaatagt agagaaaggg ctttgccatg ttggccgggc tggctctgaa 119520
ctcctggcct caagtgatcc acctccctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggtgtg 119580
agccactgct cctggcctga atataccact tttacctatc atcagttgat gaacatttgg 119640
attatttcct ttttctggca atgagtaatg cttttgtgga ttttcatgta caaattttca 119700
tatgaggctg ggagcagtggt ctcatgccta taatcccagc agtctgggag gctgagggtg 119760
gcagatgact tgaggtcagg agtttgagac cagcctggcc aacatggtga aatcccatct 119820
ctactaaaaa taaaaaatt acactggcat ggtagcgtgc acctataatc ccagctattc 119880
aggaggctga ggcaggagca tcagaatcgc ttgaacctgg gaggcggagg ctgcagtga 119940
ctgagatcac accactgcac cccagcctga gtgaaagagt gagtctcaaa aaataaaaaa 120000
taaaattttt tttcatgtgg ccttagattt tcatctctcc taaagtagaa atgctgtgat 120060
ggaactgcca aacttttcca aagcagctgc atcattttgt atttctacca gtaatgtaca 120120
agtgttccag tttctccaca tcctcataaa taaccgatat gtctttggtt tgggttatgt 120180
ccattctagt ggttatgaag tgtcattgtg gtttttgtt tttttgtatt gttttgagat 120240
cgtgcccagg ctggagcaca gtggcacaat ctgggctcac tgcagccttc gcttcctggg 120300
ttcaagcaat tctcctgcct caccctccca gatagctggg gctgcaggca tacgccacca 120360
caccaggcta atttttatat tttttgtaga gatggagctt ctccgtgctt cccaggctgg 120420
tctcgaattc ctgagctcaa gcgatcccc tgcgtcagcc tccagagtag ctggggttat 120480
aggcgtgcac caccgcgctc ggccatttt tgtattttta gtagagatgg aatttcacca 120540
tgttggccag gctggtcttg aactcctgac ctcaaagat ccgcctgcct cacttccca 120600
aagtgtgag attttagacg cgaaccacca tgccctgact ataggttatc ttttacttg 120660
cttgatggtg ttctttgtaa cacagttttt aattttgatg aagttcaatt tatctgtttg 120720
ttttttcttt tgttctgtt gtcctgatg tcatatcaga caaagcattg cctaactcaa 120780
ggccacagag atttactcct atgaaacgcc tataaaactc ctatgatttt tatagtttag 120840
ctcttaacat ttaagtctac aatctctttt gagttaattt ttgtgtatga gatgagagta 120900
gtgggccagg ttttctctt tgcttgtgga tatccgttgt cccacacctca tttgttga 120960

agactattct ttcctcttaa attgtttgtt tgtttattta tttttgagat ggagtgtcgc 121020
 tctgatggag tggcgctaac ttagcttcac tgcaacctcc gcctctcaga ttcaagcgat 121080
 tcccctgcct cagcctcctg agtagctgga attacagggg tgcgccacca caccagcta 121140
 atttttgtat ttttagtaga gacgggggtt taccgtgttg gtcaggctgg tctcgaactc 121200
 ctgatctcgt gatctgcctg tctcctggca ccttgggagg ctgagaggct gaggtgggag 121260
 gatcacttga gctcaggagt ttgagaccag cctgtaccat tatgcctggc taattttaga 121320
 atttatctta aagtataaaa tgtgaatcca atttatcttg ttctaataa ctatccaaaa 121380
 tgttttaacc agttttatta gtctgtaatt tacatacaag aaaatgtca tctttttatg 121440
 ttacattttt aatgagtttt gacaaatata tttgctcatg taactacttg cttcatcagt 121500
 gaagatggaa aacattgtgc ctgttcctct tctctgtcca actgtacttt attaccacta 121560
 gctccagtta accagtaatc tgcttcttt tactatagat tagatttatt ctcttttagat 121620
 ttctttttct tttttttttt ttgattaggt tttttttttt cttttttttac gtaaaaaaat 121680
 ctttttttgg agacgtctca ttatattgcc cagggttggtc tcgaactctt gagctcacct 121740
 cagcctccca gagtgctagg attacagat tgagccacct cagccagccc ctagattttt 121800
 tttttttttt taataaatgg aatcaaacag cgtgtaacag aggtgttcaa tcttttggct 121860
 tccctgggtc atattggaag aagaattgtg ttgggccaca cataaaatac agtaacacta 121920
 atgatagctg atgaacaaaa caaaaaaaa tagcaaaact tataatgttt taagaaagt 121980
 tatgaatttg tgtggggcca cattcaaagc cgtcccagga cgcaagtggg acaagcttgg 122040
 tatataattt catatgtgtg tcctaaacag tgtagtaatt tgaatttcat gttagtatca 122100
 gcttattcct ttttgtttgt ttgtttgttt ttgagatgga gtcttgttct gtgtcccaga 122160
 attggtctgc aattccactg cctcagctc ccaagtagct gggattacag gcacgtgcca 122220
 ccacacctgg ctaatttttg tctctctctc tttttttttt tttttttttt ttttttagca 122280
 gagacgggat ttcacatgt tggccaggct ggtctcaaac tcctgacccc aaatgatcca 122340
 cctgccttgg cctcccaaag tgctgggatt acagggtgtga gtcaccgtgc ccagccagct 122400
 tattcctttt tattgctggg tagcatttca ttttatgatt ataccacagt taatttacc 122460
 attactagtc gatgggcatt tgagttattg ccagcttttg gctattatga atgaagctgc 122520
 tgtgagcatt tgtgtacaag tgtttgtgtt tttatttctt ttagttaaat acctagaatt 122580
 ggaattgctg aggtatggta agtgcattt tcatTTTTTT aaaaaattta ttttattttt 122640
 tattttattta ttttttttga gatgaagtct cactctgttg cccaggctgg agttcagtgg 122700
 cgtgatttca gctcatggca acctccctgt cccgggttca agcaattctc ccgcctcagc 122760
 ctccaagta gctgggatta caggcgcgca ccacatgcc tggctaattt ttttgtattt 122820
 ttagtagaga cggggtttca ccacgttggc caggctggtc tcgaactcct gaccacaagt 122880
 gatccacccg cccagcctc ccaaagtgtt gggattacag atgtgagcca ccacacactg 122940
 cctggtaaat acatatttca attaataaga aactagcaat cttctaaagt gattgtgtca 123000

ttttacattc caactgatca ggtacatgtg taggttccat gtgttctgca tccttgccaa	123060
cacttggtat tgtgttatct ttttaatttc aacaggtcta atgggtgtct tatggtatct	123120
cattgtgatc ttaaatgtac atttctctga tgatgactga tccaggagca cctcatcatg	123180
tgtgtgtttg ttttcagctg tcaacctttt tttagtaa at gggtcaa atc ttttttccat	123240
tttattttatt tattttattta tttgatggaa tctcactcta ttgccaggc tggaacgcag	123300
tggtgccatc ttggtcact gcaacctcg cctcccagg tcaagcaatt cttacgcctt	123360
agcctcccaa gtagctggga ttacaggcat gcgccaccat gcctggctaa ttttgtattt	123420
ttagtgtagg tggggtttca ccatgttggt catgctggtc tctaactcct gacctcagg	123480
gatctacctg cctcggcctc ccaaagtgt gagattacag gtgtgagcca ctgcgcctgt	123540
cctaataatt tctttttgtc tcaatgtttc tgcttgggtg cactggctca cgctgta at	123600
tccagcactt tgggaggcca acctggatgg atcatttgag ccaacagttt gagaccagcc	123660
tgaggaacat gacaaaacc tgtctttgca aaaaaaaaa agaaaaaaga aaaattagcc	123720
aggcacagaa gcgcattcct atggtcccag ctacttgggg ggctgagggt ggacaatcgc	123780
ttgagcgagg ttgcgggggt ttggaggcg atggaggggt gatcgagggt gcagtgcgt	123840
gagattgcac tactgcactc cagcctgggc aatagagcca gacctgtct cacaaaaaa	123900
agaaaaaaa gtcattgttc ttttcttact gtgaaaataa agttactact tttagtaa at	123960
tattttaagt tatttatata tttctgttac aagtcctttc tcagaatatt gtgaatattt	124020
tctcccagtc tgcgggtttt ttgaagagc cagtattgtt aattttaatg aagccttatt	124080
tatcaagctt ttctcttaag gtcatgctt ttttgtatca taataagaaa tcttttacgt	124140
accctagggt atgaatgttt ttatggttag gtatatggtt gatttcagggt taggttttgt	124200
gtaggggtgt atgtaaagg ctacttcat tttctccacc ataaatattt actcggtttc	124260
tctggcacca gcctctgttt tccattggtg gctttatttt ttttctgttc ttgaacaag	124320
agtctcgatc ttgttaccca ggctggagtg cagtagtgtg accttggtc actgcaacct	124380
ccacttccca gggtaacgc attctgcctc agcctctcga gtagctagga ttacagggtc	124440
ccgccactac acccagctaa tttgtatttt tttttttttt ttttttagta gagacagggt	124500
ctcaccatgt tggccaggct agtctcgaac tcctgacctc aggtgatctg ctcatctcag	124560
cctcccaaag ttctgggatt acaggcatga gccactgcgc ccagccatag tagctttatt	124620
gaattcagtt gactgtattg tatgtgtgtc tatttgtgaa ctgttttggt gtattgatct	124680
ttgtatatat ctttatgcca attctctctt tattgctgtt actttgtaac caaccttta	124740
gttcatatga gtctcccagt tttattctcg tcaaaattac tcttattctg cgttctttga	124800
atttgcaaat aaattttaga atcagcttgg gattgtgcac tgaatcttta ttcagttct	124860
gggagaaata tcttaacaat atggaatctt cattgaggtc atcatatact gctccattta	124920
tttaagtctt aagtttcacc agtgtttct agttttcttt gtatcagttt tgtgcctgct	124980
ttcttaaat tatccctta ttttcatct gttttgtgct gttgtgagtt atattttaaa	125040

aactttcaac gtttgtttat tcgtaaatag agatgcactt gatttttgaa tattgacctt 125100
gtgtcttgat gtgttggttaa acccactgtt tctggcagcc ctttaagact taaacataca 125160
atcatgatct aatcaccatg ttggtgtttt tgggtttttt tttttgtct tattgtactg 125220
gtgcattact gaaaaaggca tgagattttg ccatgctccc attttttaggg gtgagacatt 125280
gtcttttact attaagcata cagttagggtg ttacttcagt tcctaatttg cagagggtggg 125340
tttgttttct ttttaatcat gaatggttgt tggattatgt tcaaatactt atcatctact 125400
aagtatatca tattgaccag gaacagtggc tcatacctgt aacctcagag ctttgggagg 125460
ccaaggcagg aggatcgctt gaggccagga gttcaagacc aacctgggtg atgtaggaaa 125520
accccatatc tacaaaacaa tttaaaaatt tgctgggtgt ggtggcacac acctgtagtc 125580
ctaactactt gagaggctga ggaaggagaa ttgcttgagc ccagtagttt aaagcagcag 125640
tgagctgtga ttgtaccact gtactccagc ctgggtgaca gaaggagacc ctgtatttaa 125700
agtgtgtgtg tatgctgtcg catagatgga tagataataa tgtaattcca ttatggtcat 125760
acaaactgat atgaaatgcc attttatcat ataacaagtg tctttttgtg gttgaatttg 125820
tttctggatt tttcactctg cttcactaat ctaataggac taccttctca tccactcact 125880
gccaacattg attttttttt tcagattacc ttgaattttc tgtttatttt tccatatgaa 125940
ctctataatt aacttactac taaaaaaatc agttgccttt ttaaaaccaa ctgatcttta 126000
aaatatatct tggctgggcc cgggtggcagg cacctgtaat tctagctact tgggagactg 126060
aggcagaaga attgcttgaa cccaggaggc ggaagttgta gttgagttga gattgcgcac 126120
ctgtactcca gcctgggtga cagagcaaga ttccctctta aaaaaaaaaa aaaaaaaaag 126180
aaacagaaaa gataaatctt ttacaataa tttgttccaa ttaggggtcca agtcaggctt 126240
gcaatttgga tttgtttata tgttgaagtc tttttttttt ttttaattgtt tcatattgtg 126300
gtaacttttt tttttttttt ttgagatgga atcttggtctc tgtcacctag gctggagtac 126360
agtggcacia tctcaactca ctgcaacctc cccctctggg gttcaagcaa ttctcctgcc 126420
tcagcctccc aagtagccca gccttttttt tttgagacag agtctcgctc tgttgcccag 126480
gctggagtgc agtgatgcga tctcggctca ctgcaagctc cgcctcttgg gttcatgcca 126540
ttctcctgcc tcagcctcct gagtagctgg gactacattc gcccgccacc acaccggct 126600
aatttttttg tatttttagt agagacaggg ttaccacgtg ttagccagga tggtagatgat 126660
ctctgacact cgtgatccgc ccgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta caggtgtgag 126720
ccactgcgcc cggccttgta tttttaatag agatgggggt tcaccatgtt ggccagcccg 126780
gtcttgaact cctgacctca aatgatccac ccgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta 126840
caggtgtgag ccacgcctc cagccttgcg gtaacttttt attacgaatg tattgagaca 126900
ttaataacct aggccagtca tgtttcatcc ctaccattg tctcttaaaa gctttgagtc 126960
cactggatta ttctgaagca aattctagac attgcatcag tttatccacc aacattttag 127020
tgtgtatctt taagttggtt ttggttttgt tttttgtttt tgagatgggg tctggctttg 127080

ttgccaggc ttggagtga gtagtgcaat catagctcac tgctgctgcg aattcctggt 127140
 ctcaaaggat cctccctcct cagcctctca agtaactgtg actacaggca catgccacct 127200
 tgccagcttt tcttttcttg tcttgtcttt cttcttcttt gtttttttgt ttgttttttg 127260
 ttttttttg agacagagtc tcaccatctt tctatcttgc ccaggctagt cctaaattcc 127320
 agggcttaag ttatctttct acctcagcct cctaaagtgc taggattaca ggccagcact 127380
 ttaggagggtg ctggatgagc catcacaccc agccaagtca taggtttttt tgtttggttg 127440
 ttttttgaga cagtgtctaa ctctgtcacc caagctggag tgcagtggca tgatttcagc 127500
 tcagtgcagt ctctaccaat tgggcttagg tggctctccc acctcaacct cccaagtagc 127560
 tgggactaaa ggtgcgcgcc accatacctg gctaattttt gtattttttg tagagacagg 127620
 gtttcgaatt cctgagctca agcagtctgc ctgccttgac tccaagggtg ccaggattac 127680
 aggcagtagc cactgcactc agccctcaca gttttaatta cagtttttcc cttagttttt 127740
 gtcttggtca tatccagctt gtcttgattt ttttccac gatctgaatt ttgctgactg 127800
 tatccctgtg ttgatattta aagtagactt ctgtcccctg taatctttgt aaactgatag 127860
 taaataatga aggcctgac agattgggtt tttttttttt tccccaatg tttcacagat 127920
 gtgtgtactt tcagtgagga gtcagtgaat cagtcttttt cctgatagga gtagtcagtg 127980
 agttcctaga tgttttatct atccaggaga taatatgtcc ctttagcgcc ttaatttttt 128040
 tgggtgtgtt tttagcagcc attgatgata attgtctagc ccaagatcag ttatttcctt 128100
 aggggttgta aaatgggtgac attcttttcc tttcatccct tcttcaatta ttgcctggaa 128160
 tatttctata aagaaaaact ttcccatatc cagctgtttg gttaccctga ggtatagctt 128220
 tcttaggaaa agtaatttaa aatgttaatc atttcccttt ttaaggcagt cttcaaaata 128280
 atgagttggt tttctgttat cctccaaagg taaccagtga ggtggttttt ttgtcggttg 128340
 ttcttactat cagtataaac ttctggaatt tttttttttt ttttaatttt ttggagacaa 128400
 ggtctggctc tgttacctag gctggagtgc agtgggatga tctgggcata ctgcagcctc 128460
 aacttcccga gctaaggcaa tccccccacc tcagcctccc aagtagctgg gactacaggc 128520
 aagcaccacc gtgcctggct taatttttgt atattttgca gagacagggt ttcaccatgt 128580
 tgcccaggct ggtgtcgaac tcctgagctc aagcagctcg cctgtgtcag cctcaciaag 128640
 tgggtgggact acaggcatga gccaccatgg caggccagaa tcacaataaa cttataaatt 128700
 aacttgagaa gaaatgattg atgtcttcat gatgttgagt cttcctgttc aagaacaaag 128760
 tataccttca atagcatatt aaagtttatc cttggctgga tgcagtggct gacgcctgta 128820
 atcccacctc tttgggaggc agagggtggg agatcacctg aggtctggag ttcgagacca 128880
 gcctggccaa catggtgaaa ccccgctctt actaaaaata ttttaaaaaa agtattagct 128940
 ggggtgtggtg tgcacctgta gtcccagcta ctctggaggc tgaggtagga gaatcgcttg 129000
 aaccaggag gcagagagtg cagtgagta agattgcacc actgcactcc agcttgggca 129060
 accgagcgac actctgtctc aaagaaaata aataaataaa aataaagttt atctttaagg 129120

ttttgtacat ttttttcagt gtatgcctta ggtaggttct tttttaatgt tagtgaacc	129180
cagggacttc tcttccattg catcttctaa gtaattactt atgaagtacc atatatgaag	129240
gctattgctg tttatatgtt agtttttacc ctgctccttt actaaattcc aatcctttga	129300
ggtagttgat aaaaaatattt ttagcatttt tcaaataaca ggcagagtca agggcttggg	129360
ttcttttctt cccctcctgt cccctaccct cccctttttt gagacagggg ctcacttctt	129420
cgccgaggct ggagtgcagt ggtgcagtta cggcttaccg cggcatctgc ctccctggct	129480
gaaaagttcc tcccacctca gcctcctgag tagctgggac catagatgca cagcaccgca	129540
gctggctaata atttttgtat tttttgtgga ggcagtgtct ccccatgttg ccaggggtgg	129600
tcccaaactc atgagctcaa gcagtccgct cgccctggcc tcctaaagt tagggattat	129660
aagcgtgagc cactgcgctt ggcttgggga tcatgtttta acatgagaat tagtggagac	129720
aaacacatga tatctaaata atagcaccat agtatacttg actagctttt taattatatt	129780
ttaaataatac aggaaggtaa taagtaacaa agtaataata gtgaatagtt taagctcagt	129840
tagcataatc gggcaaactt tcatttgata aaagtataaa gtagttttca gtggcttttt	129900
tgtttaccag aaggaggtgg tttttaaata cgtgcatcca agataaaata taaaaaatg	129960
ttcagggttg ctttcttaca tagataaaat aatatgtaac tagctctccc aaatttcagc	130020
aacagttagt gaatgtttag ccacaaattt gcagttaatt atataatcag ttcttaggat	130080
tttatgaaca agttctatat tctttgtgcc ttatacctag ttgtaagcag tcattccaca	130140
attattttcc tgaagtggct tggtaaatgc cacaccagaa acaggtcaca gacaatagt	130200
ctgtaagaaa tgtgtgagga aagaggcaca tgggaagtag ctagctcgtg ctggaggaa	130260
tggaaaaaaa cctcacatgg gagatgacag ttgagctgaa ttcttaacta gattgtgaa	130320
agggcgaggc cttacatgac agaccacctg tgtggattaa gataagacat aaagtaatc	130380
tttaaaagaa ctattattta gaaacctggt atatgctaca tgggtgctgtg ttatactggg	130440
tttgagaaag aatgggaagt gttacaagga ttcagtgggt ggaaattaag gaagatagaa	130500
agttagtgtt ggatctgttt tggctctttg gtcatgcctt tgtttttctc aaaatgaat	130560
cagtggcctt cccagaaaat accatatgag aagcgatttc ataagctgtg gagagtctgt	130620
tacagggact tgatcaagtc tgagggccat gagagaaagt ccctctgagg aagtgtctt	130680
caagctgaca cctgaaggat gaagcagaat tatcccagct gggatttggg aactgggtgt	130740
tgaggctgag gactagcatg catgatagga aaataaccca gattggcaga agtgggagtg	130800
gtatgagatg gcatcagaga cgagattca ggtcaaatac attcagagcc tcctagacca	130860
tgtgaacaca tgtattatgc tgtggagata ctgtttaata ggcagtctgc ttttttttct	130920
gcagtaccaa atatgcccc acagcggcaa gaccagcatc atcagagtgc catgatgcac	130980
ccagcgtcag cagcgggccc accgattgca gccacccac cagcttactc cagcaatat	131040
gttgcttaca gtcctcagca gttcccaaat cagccccttg ttcagcatgt gccacattat	131100
cagtctcagg taaggctggg aaggcctaac tcttaatttt tgtaccatat aaaaaactt	131160

ttaatatggt aaagggattt tcctttataa tttttgcttt tgtgtgatgg tagggtagat 131220
 agctaaggac ttggggaccc ttttcaatat atattcgaag gttactgatg attgtaagag 131280
 gttcagagga aacagccaag aaagatttga gagtttacag ctgtttctgg aaatctggaa 131340
 accatggagt taaaaatctt aactaaagtc tgcttggctc tatttgcagt gttaatgtgc 131400
 tttctttatt ttttgtttga acacagcatc ctcagtgtcta tagtcctgta atacagggta 131460
 atgctagaat gatggcacca ccaacacacg cccagcctgg tttagtatct tcttcagcaa 131520
 ctcagtacgg ggctcatgag cagacgcatg cgatgtatgg taggaagcac tttgtttgtc 131580
 tcttccagtg tgtgtgactc ttcttaattt aagtttctga aacatactc tatctaagaa 131640
 taacctgacc ttttatgaca ttgagggtca agaactgaa ggaaaagatg aacccatttc 131700
 tttgcctgac ttgctttata acttttggca aatagtttct acttctgtac ctggtcttca 131760
 gatctctttc ctgctttaac taaaatgtaa tgatgtatat aatggcaaag catctttgtg 131820
 gagaaggta ctttctctct cttcctcatc aatattatgc tttggtatat cctgcctacg 131880
 acatgcaaga gaattttata ataataaaag cataaagggtg ttctccagca tgaaaacatt 131940
 ttgcttact acttgatctg agggtcactg gcattacata ttttttttgc tgtttgttat 132000
 aatgataata ctatgtttct acatcatgct gtattttaat ggttgaatat tatgtcatat 132060
 tagatatatt ttagacatga gtcacacttt aaatataacc aatgtgaaca gaatgctgaa 132120
 atgaaaatga gaagtatttt atgtaaaact aagcagtatt tatatgtgag aataataagc 132180
 aaaaaaacc atcttcgttt tgtgactaaa cagagaaatt tgtgtagatc aacttagcag 132240
 ctgtctaaag taccaaaata atagattttt cactgttgat aatttaaaat aaaatgtcca 132300
 tttgtatatc ttatgataca gaattaatgg attgcttcaa atgtttttca gaatatgttt 132360
 ttaaatagta ctgatttcat taagatgttt tgttctgaat atttctgaga actaccgtag 132420
 tgtcgtttag ttttcctatt tgcgtttttg gttgtttgga gtaggggata attttggttt 132480
 attcatacag ttgaaaagtg tactgctatg agaatgagat tatggttaca tgtaactaca 132540
 tgggcatttc atttttaaag cctctttgaa ctttttgaaa tactaagaat ataaaatttt 132600
 tattttttta gtttagatgt cctgaacgag tatgtttagg caaaattgag ttatttaaga 132660
 atttataggc tgggcgcagt ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg aggccaaggc 132720
 tggcggatca tgaggtcagg agatcgagac cagcctggcc aacatggtga aaccccatct 132780
 ctactaaaaa tccaaaaaat tggccgggtg tgggtggcatg tgcctgtagt cccggctact 132840
 tcggaggctg aggcaacaga attgcttgaa cccgggaggc agaggttgca gtgagccgag 132900
 atcgcgccac tacactctag cctgagcgac agagtgagac tccatctcca aaaaaaaaaa 132960
 aaaaaaaaaa gaatttacag atttctggca aaccttcttc ttgagacatt actacttttc 133020
 ataccacctc tgtccttttt gaagaataaa agttttaaca ttccgtaggt taatgagaat 133080
 aggacttggg cagcagcaat catccttctt gtcacctgta acccacagct tatgctttct 133140
 tcctggaggt tcttgtctgc cacaaaggct cactgctgat aggaatttgt atatgatcaa 133200

aggtgttttag ttttataaaa cagttaagtc cagtcttaat tttccacatt atcactttca 133260
 attttgtatt gtggattacg catttttaaat aaaaaattgt gtgattgcta cattttggaa 133320
 aacatttttt tcaagaggcc catccgtaat ttaattgtaa aagatactga caaactaact 133380
 tggtttatta ttttggttat gaccccgtca tttgacttgt ctttagttgt cttaacgggg 133440
 actgaatatg cgtgcaaagg cacgattgat ttatcatgct ggcttttatg caacttgtat 133500
 atattttaac aattttcctg tttgctaaag gcttaggtta aaagttcatt atgattgttt 133560
 atacatttct ggtgaatata tcatgattta acaagtggaa agaacatctc tttccttcca 133620
 ttttctggca tactccccctt ggaatcagat ctgaaacttt taagtaaaaa tttccattgc 133680
 atttggagag tagttatttg tgtatgcatg cttttgagac attgtagcaa taatactgta 133740
 atgttgagcc gaatctttct cctcattgtg ttcattcact gccaacatct ggcttcactc 133800
 tttggatgaa tgttcattgg ttttgaaaca gcctataggg taaatactgt gtttgaggta 133860
 cagatgattt tcataactac ttcctagaac atgtccattt gaagagcagt ggggccttag 133920
 accccaaagt ccatttatgt gtgggcaaat aggaaatgtt gcaaacaaaa caaagcacta 133980
 gatctaattg ccagtgaat ctggaatgaa ctatgcatta gagccggttc tttcatgcca 134040
 ggaaaaagtt actcagccaa atctgaacta ctctcctgca gtttacacag gtggtattta 134100
 attgctgtct gtatggaggc aggctaggag caaggctgtg gacttgttgt gattgtcact 134160
 agttaatcaa gattccccctt gtggtgctta agaccctaaa aaggacacta ggagctgggc 134220
 atggtggctg acacctgtaa tccaagaact tggggaggct gaagtggagg atcgcttagc 134280
 ccagggtgtc aagaccagtc taggcaagat ggcgagatcc catctctacc aaaaaaaaaa 134340
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa cccagtcattg gtggcacatg cctgtagtcc cacctacaca 134400
 ggaagctgag atgggaggat cacttgagtc caggactttg aggctacagt gagctatcat 134460
 ggcaccactg taatccagcc tgggtgacag agcaagaccc tgtctctatt taaaaaaaaa 134520
 aaaacataag aaagaattgt tttgttctat gccatcataa gccataattt aatctgctta 134580
 agcatgttct tcattaaatc tgcagtgatt tatttgaatt attagacttt caaagcctta 134640
 ttatatcaaa tataaacaaa atttgaagta cattcttata aactacaaca aacttacata 134700
 gaagtgttaa ttttatactc atcttccctg aacaatttat attttataaa tatattaaat 134760
 atattgtaat aaattttctc aaaggaacca aatactttga gtatgaattg tgcttttctt 134820
 ttttaagctac atcatatcta ggttttttaa acatttaatg caaacagaag aacatgcacc 134880
 cagatgttgg tgacaatttt atgtcacctt ttctcattca ttaattgtta tagccatagc 134940
 caaaggcatt gaaaacatag gaccactaat gactgcaaaa tgaaatcctg attattgttt 135000
 ttaaatTTTT agtatgttta atacacatat gctaacatta ctgaacagtt aaatgataaa 135060
 ataggataat tattttattc taaaaaagta ttgacctga cctctttcta gctatcttag 135120
 aaagggcttt tgtcaaaaac cttatctctt tgatgtctct ttttttgaga tggagtctct 135180
 ccctgtcgcc caggctggag tgcagtggcg tgatctcagc tcaactgcacg ctccgcctcc 135240

tgcgttcacg ccattctcct acctcagcct cccgagtagc taggactaca ggcgcccgcc 135300
 accatgcccc gctaattttt tgtattttgt ttagtagaga tggggtttca ctgtgttagc 135360
 caggatgggc ttgatctcct gacctctga tccgcctgcc tcagcctccc aaagtgtggy 135420
 gattacaggc gtgagccact gtgcccagcc tctttttttt tttttatttt ttattttatt 135480
 tttatttttt ttttaatttt tgagaaggag tctccctctg ccaccaggc tggagtgcag 135540
 tggcgcgatc tcagctccct gcaaactccg cctcctgggt tcaagcagtt ctctgcctc 135600
 agcctcctga gtagctggga ctacaggtgc ccgccaccac acctggctaa tttttgtgtt 135660
 ttttagtagag acagggtttc accatgttgg tcaggctgggt cttgaattcc cgacctcagg 135720
 tgatccaccc acctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc actgccccgg 135780
 cctctttgat gtctcttaat ctaacttcca tcattgcctc taccatcc cttctaagaa 135840
 gttactttta ttttttttcc tctcacatct actctttttt tttttttttt tttttttttg 135900
 aggtagtctc actctgtcac ccattctgaa gtgcagcggg gcgatctcag ctactgcaa 135960
 catctgcctc ccaggttcaa gcggtttttc tgctcagcc tcccagtag gtgggactac 136020
 aggtgtgctc caccacgacc ggccaatttt tgtattttta gtagagacgg ggtttcaccg 136080
 tcttgccag gctgatctcg aacttctgac cttgtgattt gtctgcctag gcctcccaa 136140
 gtgctgggat tacagatgtg agccaccacg cccagcctca catctactct tctaattccat 136200
 ctaattttgt tttatggtga tgcttttacc ttccagaaac agtaataata caacttttcc 136260
 gactaactag agccattagg aagaattaga tccagaatcc ttttttgatt tgtttttggt 136320
 agtttaatgc agataagtaa gaaaatatag ttaagttaaa aaaaaaaaa atgaaaagca 136380
 tccataatcc ctccacctga caactgcctt ttaacatttt gatgtgtatc cttccagggtg 136440
 tatttaata cactcaaata ccctaccctt ttatgtagac atgttttaat aagaataat 136500
 attcatgttt atattcttgc tatgatccta aatttttgga tccattacta gataatcttt 136560
 caggataatg acatttccat tagtaatgtt ttgcaaaat tgtgtgtcta ttgaattaaa 136620
 cttgtaaaat agttttattt tggtagatga tttatatcaa ggtgttcag tagaatgcca 136680
 tgttggtgtt tttattagat aatgatttta ttccttttac ttttaagcaa gtcagcatga 136740
 caacttgaca cctaagtaca gaagaacagt gtcttccggg ttagtccttt cttttaaaat 136800
 tctgtagcag tgtttaaagt gcttgtcatc tcttatgaaa atgaattatg catgaatata 136860
 aaaagaaatt actaatatgt caacctttcc agaaaatttg gaaaatgcac acctcaaaag 136920
 gctaatttac ctttctattt cccaaattca gcatgtccca aattaccata caacaaggag 136980
 acaagccctt ctttctactt tgccagttag ttgggttttt tatactaatt ttttaattgta 137040
 cagtaaaaca ctttttaaag gatacatgtt aagggttag acttggtgaa caatattttc 137100
 cttgtgccag tcaaattatt gaaagtactt atatatataa ataattcagt ttttaaatg 137160
 gaaataccca atttaagaag gctggagtta atgaaaaatg gagttgtttc agaaatcaat 137220
 ttttgcatc caagcaaatg tgactgggaa atgcctaata ttttccttgt tagagaaact 137280

tcctaacag ctttatacac acacacacac acacacacac acacacacac aaacacacac	137340
acccaagcca caagcttggt ataaatttaa aatgtttatt tatacacaca cacacacaca	137400
cacacacaca cacacacacc ccaagccaca agcttggtat aaacttaaaa tgtttattta	137460
tattctgata agatgaaatt tatgcctacc aggattttta attgaatagg attgatgaaa	137520
tactaaggga aaaacttttc agtcctgtgc atggctaaag gtttaaaata ctcaggaagg	137580
gccaggcacg gtggctcaca cctgtaatcc cagtgccttg ggaggctgag gcgggtggat	137640
catctgaggt cagcagttca agaccagcct agccaacatg gtaaaactcc atctctacta	137700
aaaaatacaa aaatcagcca tgcattgtgg catgcgccta taatctcagc tactagggag	137760
gctgagacag gagaattgct tgaacttggg aggcagaggt tgcagtgagc cgaagtcgtg	137820
ccactccact ccagcctggg tggcagagcg aaattctgtc tcaaaaaata aaatattcag	137880
gaagcagacc cctcaggata tcttgagctt aagcaagaga tcatgacctc tcaggtcatt	137940
atcttggaca gcacaggtcc cctctcccca cctggcaaaa agtacagaaa tagttgctcc	138000
ttcatggaga aagcttgggc agagctttct tctggaaatg aacttttaag gtacattttt	138060
cctatttgta gggcaatttg taaaaataag ggccggacgt ggtggctcac gcctgtaatc	138120
ccagtacttt gggaggccga ggtgggtgga ttgcttgagg ccaggagtgc gagaacagcc	138180
tggccaacat ggtgaaaccc tatctctacc aaagcatggt ggcacgcacc tgtagtccca	138240
gctacttggg aggcggaggc acaagagttc catgaaccct ggagggtggag gttgcagtga	138300
gctgagattg taccactgca ctcaggcctg ggcaacagag agagactctg tctcaaaata	138360
aaaaataaaa ataaggctag tcttggactt tggatttta ataggaagga gtactaatat	138420
ttgtagaaat ccttttagaaa tttgtgccat taatattgtc accttgtagt aaatgttgtg	138480
ttctagagga tattaaggat tcaaatttta tgttaggcac attttgagtt attttggggt	138540
gactcaatgt ctgactctac taaatgccat attagcattt aaaatgcatt tgaccttaaa	138600
tctttgttaa ttatgccatg acttggatc caaaaataag ctgatacata catacatata	138660
tatatgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgta tatatatata tatgtatgtg tgtatatata	138720
atttatgttg tgctaggaaa tgttaaattt aatccttta tagatgctct ttaaaaagga	138780
gtcttgctgt atgtatatac tattaagggt gaaactatgt ctgtgattgt agtgtgtaaa	138840
agatagtagg tgattttatt atgtactcaa tttgaggtct caaatgtagt tatcctcacc	138900
atcttactgt ctctgttagt agtttgggtg tgttttcctg gtaagtagct aaggtcctta	138960
atcattaaca cctaagcctt aattgcctta gcacaacttc ccctaaaagg gagtatcagt	139020
actttttaa agaaactaac agttgggctg ctaatttaat ctgctgcttc atttccccct	139080
gttctaagcc attttatgat ggtttgggtc agttgccttt tattccccct ttagagtttt	139140
caactttcct tcacttcctt ttttctgaat ttaacatcag atttacaagt tggaagattt	139200
tgttttgttt tataagtttt gcaatgtgg tgatctctta tgacttgtgc atccaaagtc	139260
aaaatgacaa aacctagtta caaattaaac acacagcttt ctgtacttaa tttgcttcag	139320

tgagatcaca gctgaggaaa ctagttctgg aatgtgggta gtgttattaa ggatttttga	139380
ctgatcatat gtttagaatc ttaaataatt atgtcaagga aactgagtg ggaaacttct	139440
ggactaggtc tggaccaaag aagcatatgt ctttgattat ctttaatact aaagatttta	139500
tgaagactaa agttttataa atagaagttt aactgatgaa taaatcagta ttacaaataa	139560
aattaacttt atttttaacc tctctgggat ctttagccag aatgagcata tataacaaaa	139620
gcagtgaat aatatgtgtg ggtcagaacc cactgccctt cccactccac tctccttttc	139680
cctgattctc ctgtgttttt tccttcttta ccttatcttg gttccttttt ttttttttt	139740
cttttgagat ggagtctcac tctgtctgcc aggctggagt gcagtgggtc gatctcggct	139800
cactgaacc tccgcctcct aggttcaagc aattctctgc ctcagcttcc agagtagctg	139860
ggattacagg cgctgtctgc cacaccagc taattttttt tgtattttta gtagagacag	139920
ggtttcacca tcttgccag gctggctctg aactcctgac ctcgtgatca cctacctcgg	139980
cccctgggtc cttttttgtc tctctgtct tccaagctat ttttttcctt ggcttttaaa	140040
ttttcttct accctgcttt gtgtcactgt cacttaactg gcctatcaag gaaccgaact	140100
gtatttttgt tactagtatt gatttaaagt ataagtttca catttctccc aatttattat	140160
tattatttat ttatttattt gtttatttta ttttttgaga cggagtttcg ctctgtttgc	140220
ccaagctgga gtgcaatggt gtgatgtcgg ttcactgcaa cctccacctc ccgggttcaa	140280
gctattctcc ttccccactc tccttagtag ctgtgattac aggtgcctgc caccacgccc	140340
agctaatttt tgtattttta gtagagacag ggtttcgccg tgttggccaa gctggtctcg	140400
aactcctaac ctcagggtgat ccgcccgcct cggcctcca aaatgctggg attacaagcg	140460
tgagccaccg tgcccggtc catttctccc aatttcaaat tcaaggagga aaagaattcc	140520
tgattaaggt acttctttca gatcttttga gctagaacaa aaaaacaaag ggaaatattt	140580
ctaattaact ctttttaaat tttgtttaca acgtatgata catattttac acatcctttg	140640
tggtttttgt tcgtcttgtt tttaatcaat gccttgcaag tttaccggta tttaggtagg	140700
gaaaggattt tgtttttgtt tttttaaaca aagcctatgt acattcactc agcttgggta	140760
tttgtgctat gcatgcaaat tagctataga ttagaaaacc gtattatagt ctttaaatat	140820
tggtaaacct aaattgcaga gatgcctttt aaaaatgcat agtaaaaata tttcatcttt	140880
acttttctct tcaaatgatt ttaagatttt tacatttttc cagttgatga ataacttaaa	140940
ttatgagatt tcatgggcat aattattttc tatatttatt gttacttttt aatattctta	141000
atactttgct tagaaggat ttaaaagtga aatttcaaac ttttttagtac aaaatttctt	141060
gaataaataa agttacaaaa aaaaaacaaa aacctctgag attccgtact gtatctttat	141120
gaacctccat gaacagaatt tgggatttgg gaattgcttt tccttagaca gatttagatt	141180
gttacaaatg acatttttaa gaggctgggg tggcggtagg ggtagtgct aatggtttaa	141240
cagtagggga ccatggacaa ctgtagacat cactatccag tagaacattt tgtggctggg	141300
cgcggtggct cagcctgta gtcccagcac tttgggaggc caagacaagt ggatcacctg	141360

aggtcaggag ttcaagacca gccagaccaa catggtgaaa ccctgtctct actaaaaata 141420
 caaaaaagtt agccaggcgc gcctgtagtc ctagctactc aggaggctga cacaggagaa 141480
 tcgcttgaac cggggaggca gaggttgccg tgagctgata tcacgccact gcactccacc 141540
 ctgggcaaca gagcgagact ccgtctcaaa acaacaacaa aactgcactg tccaccgtat 141600
 tagctactta gctacatgtg gcttttttat tattcaaaaa taaattttta ggccgggtgc 141660
 agttgctcac acctgtaatc ccaacacttt gggaggccga gatggacgga tcacttgagg 141720
 ccaggagttt gagaccagcc tggccaacat ggtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa 141780
 aaattagcca ggtaatccca gctactcaga ggctgaagca ggagtatcac tttaaccag 141840
 gagggggagg ctgcagttag ccgagatcgc tccactgcac tccagcctgg gtgacagcaa 141900
 gactgggtct caaaaataaa caaacatggc cgggcgcagt ggctcatgcc tgtaatccca 141960
 gcactttggg aggccgaggc ggatggatca cttgaggcca gtagttcgag accagcctgg 142020
 ccaacatggt gaaacccgtc tctactaaaa atacaaaaat cagccaggca tggatgatgt 142080
 tgcctatagt tccagctact cggcaggctg aggcaggaga atcgcttgaa cccgggaggc 142140
 ggaggttgca gtgagccgag atggtgcccc tgcactccag cctgggcaac agagcgagac 142200
 tctgtcaaaa attaaacaaa taaatacatt tttaaaatga acgtaagatt tttacaagta 142260
 caacaaactc aggttcgaaa tttacatcaa atcttttaga ccaagtcagt gcctatacaa 142320
 cttggaggag ctggaagtaa acttaatgag tatgatgatg atggagggcc tgtaataaag 142380
 ccaccaagtt agaaaaaag gactgtctta tagacttatg ggactgtgaa gtcagggaag 142440
 gcttcatcgt ttgtacatca tttgttctag ctcccagaag acgttacta ctcttaaaaa 142500
 cattcagaga ctatgttgcc acagttttct tgtaaaaata ttctggcata tgtaattcc 142560
 tacagtctgg aaaattttcc cagtgtataa acaagctgc tgtatccagt ctaaactgga 142620
 tatgaaggaa tattaatgcc agctgtggca ttggcagtgg atgcacaggt gatcctagaa 142680
 ctggctcttt gccttgccct tccccctgct aagagatagc ttgacagctg gagacgtaac 142740
 tgtaggggct ggagagttgg tggcccttag ccctacaaca cctaggatta tagaactgct 142800
 ccatgtgcct agcctaacc tctgcacacc atttacgtgg aatataccca gagccgtcta 142860
 tgctggtgac tcggcagcct tgcctaccag actgctggaa ctaggggtgcc tcttcccaa 142920
 gctgtgcttg cttctctcac caatcagtcc tgcataatgtc tgtgtttgct aacacgttat 142980
 atgaagaatg tggggaacta ttttggaatc atttctgtgt atgggcttat tatcttgagg 143040
 gatttttaga tttgtttctc aagagagggc tgggaactat accttgctag agttgtcttg 143100
 agaacgctct attctcagct cattgcctcg tggaggttag ttttttatca tcggtgtgct 143160
 gtccatagtc actggaagca gtgaacacat cctactctgc ttctgattct caacttactg 143220
 tttttgaagc acatgaacag gccaggcacg gtggctcacg tctgtaatcc cagcactttg 143280
 ggaggctgaa gtgggaggat catttgaggt caggagtgtt agatcagcct ggccagcatg 143340
 gcgaaacccc atctctacta aaaatacaaa aattagctgg gcgtgggtggc acatgcctgt 143400

aatctcagct actcgggagg ctgaggcagg agaattgctt gaacctggga ggcagaggtt 143460
gcagtgagcc tgggcaacag agtgagttag acttatatct caaaaaaaaa caaaaaacaa 143520
aaaactgaaa gacatgaaga aatgggtttt gtaccaaggt ttggcccacg ctgagattca 143580
caaagaactg gctttcagtt cttatcttta ttttgattta aactggccca tcatgttgtc 143640
ctttgaagtt agtctagtaa atttctttcc aaagggctgg ggcactcaga agggagttaa 143700
cttttctata tttatttcat aaagcaaaga tgggagatcc tccattaggg cttgggaaaag 143760
taaactgagt ggcagaaggg ctctgtgat tagctgagag agactgtggt ctttcggccc 143820
tgatgataga tccctggcct tgccacatac catacacagt gcccgcaccc ccatcccca 143880
ccacacccaa tatagtctgt gccctcagga cattgtctca gggcagtagc atggtgaggt 143940
tagcctgatg atggccttga gctaaagagt gtgcaccta aatgcacttg tttgagttag 144000
ttctgcctat gccttcaagt tgcctttttg ggaaaaccta gtgaccgtta agagtaaag 144060
caaactaatt tgattttaat atcatatgta gagctgtatt atatgaacca aatgctagtc 144120
tgtaagcaa tagctacact tttttttca agacaatgga tggtttaaag ggagtcattc 144180
atagaaattg gtagtggcgt gaggttatga ttgtaaccat caagaaagtt cagttgatga 144240
agtgtagagg agcgtaggag gttgtcagac atcggttgtg tacatgctcc tttttctttc 144300
actttagttt ccacgggctc ccttctcag cagtatgctc accctaacgc taccctgcac 144360
ccacatactc cacaccctca gccttcagct accccactg gacagcagca aagccaacat 144420
gggtgaagtc atcctgcacc cagtcctgtt caggtaaggg caactcagag gtctgcattg 144480
agtggttctt ttatcctagt atctgagtgc tttcttcagg tgccaggat cgcatcgta 144540
gaacacatgg catgtccacc ctctgaaga tggatacagc tgtgcccctg ggggtggtgt 144600
tttaagaatc acatttaaag gctgggcgca gtggctcacg cctgtaatcc caccactttg 144660
ggaggccgag gcggttgat cacgaggta ggagattgag accatcctgg cgaacactgt 144720
gaaactccgt ctctaataaa aatacaaaaa aattagccgg gcgtggtggt gggcgctgt 144780
agtcccagct tctcgggagg ctgaggaagg agaatggcgt gaaccggga ggcggagctt 144840
gcagtgagca gagatcgctc cactgcactc cagcttgac aacagcgaga ctctgtctca 144900
aaaaaataaa aaattaaaaa aaatcacatt taagatacat gttgataata aggtgattgg 144960
ataagctctg gaaacttgca gtaatgaaa atcaaattta acataaagtt cataaggcaa 145020
attcctatct gcttgggact ttttaatttc taaggtttat gtgatgaggt tttttccta 145080
tgagcttctt gaattatgtt tgctaagga ggcagttaaa gatgtctttg atatctatca 145140
gttccctggg gcagtagtct tttttgactt tagtatgtat gctcagaagt ttctaactgc 145200
cagactgaga atcaggcttc tgtaccctag aaaggagttg tccagatggg aggcacctcc 145260
agccttgctc ttaccacct gtacattctc ctgtactttc cagtgacct catcataggc 145320
ccaagtgtgc aaagcttagc tttgtgggta tcccttggt gcttttcatt aaagaagttt 145380
tcctctcaat tcttctctgt cgctttgcag caccatcagc accaggccgc ccaggctctc 145440

catctggcca gtccacagca gcagtcagcc atttaccacg cggggcttgc gccaaactcca 145500
ccctccatga cacctgcctc caacacgcag tcgccacaga atagtttccc agcagcacia 145560
cagactgtct ttacgatcca tccttctcac gttcagccgg cgtataccaa cccaccccac 145620
atggcccacg tacctcaggt aataccagct ttagccaact ttctgtgaag gccaaagtaga 145680
atgtgaaggt tatcagtaag cagctagagg ctctcccagc taggaaaccc tgtgtgtcat 145740
gccatttgcc tgtctccctt tcctctcaa atacacgtga tctggcccta agggaaatgtt 145800
tgtgtgggtt tgtcatggga tcagtgaagg tgctgattgg tcagtccttt agttttccaa 145860
ctgagacctt aaaaatatct ttgactctgg aatgcaaccc agtccttctt tcctttctgt 145920
gtctgctttg ctatgtctat atagcctcac tactatatat atgtgtacat atatatccc 145980
ctacacactt accttggaag ccaggcaggg atgatggcct tcacagagtc tcagctctcc 146040
gaagtgacta ccggggcctg tcaacttgat gtgtactcac atgagttcca gacacatctc 146100
tccaattgtt ttccctggtt atccatatat ctgctttgac cataagttgt actcttgaga 146160
gggcttgccc ttggacattg gtgcagtgtg actagaagct ggaagcacc aggtgggtccc 146220
atTTTTcttt aagagcagcc ctggaagcac tttggagctc acctccagtg taagctgcta 146280
caggtgaaag gtgtgcttgc catctcagtg gttgctgtct gcatcagctg ctgacaaagg 146340
tccctgcact ccagggccca ggggattgtc ttaatgagga gaaggagctg cactgaagtt 146400
gggctctaac gctggccttg aggccctccc tggggctggt acgggtgaat tggctgtatt 146460
agatgtctct gctactttca taacagaact ctctgaggcg ggtctaagtg agacctgcca 146520
caatgaattc catttcctgt taaatagtgc gccagtgagg ctctggcaag gtgtgggcta 146580
gagatgcgac tcagttggat ctatctctca gaaggctacc ttgtaagtag agttccacag 146640
ctctgggaag tttgggcgtc ctcaccctgc aaagtttagg ttctgtggtg tagcgactg 146700
cagttgattt gctttttgat agtggggagg gaagccggtt tgggtccgtg gggccagcgt 146760
ggtttggtgg agtcagcttc ataagagctg ggtctctgta ggtgtctacc agaggctggt 146820
ggctaagtag gcatgtgaac ttacatgtaa gtcagggatc cctaaacct cactctgttt 146880
ttgtgctgaa agggcaaaaa ggtaacaca gggaagctca aatttgccat gtgcccgttt 146940
gaatatgtga gagtaaaaac ggcatttcat ccaaggctta tcgtagtcta gaacagtgca 147000
cagtggtgga aaaaggaaac aagggtcttt cctggccctg ccaacccct gcagagctgg 147060
aatccagctg tttgggctga ctaaaatcac ctttccaact tgacagttag tgagaccagg 147120
ttgaacttg tacagagacg ctgggctggc ccagatgact tcaggttact cttttccatc 147180
tcaactggagc cattaaaaac tccaactcct cctcctcctc ctgctccatc agcatatctc 147240
tgagagagtc acgggggcct aagagtctct tttcactgcc tggtagagcag accagaagca 147300
gaggagagaga ggcaaatgaa cagaggtcca agtaattcac atacttgact gtgacagtct 147360
ctgcttatta atgtaatctg ttttctatt tgaaagggat gttatctgca aaactacctc 147420
aggccccaca tggcagcctg attctgaagc atcattgaat cttgtatgat attaagttga 147480

gaaagctgcc cttggatcca gtgtctaatac tttgtgaaga tcttacccca tacatagaat 147540
 acaatgatca gaaatgtcaa gggtaggac agcacagccc tgacttctac ccaggctcac 147600
 ttgttgccctg ctccctgacc cttgcaggat ctgcccacaaag gtgaagcgcg tcttcaggctc 147660
 aatagataat ctactagaga ttgtccccag agaacagaac tgggcccctga ggcccaccgt 147720
 tgccctttcc tgagagtccc agcccagtga aaggaacaca gttgacatgt tgttgaagcc 147780
 ggagatgttg cctgtatgcy taaaagagct ctctgtttca ggctcatgta cagtcaggaa 147840
 tgggtccctc tcattccaact gcccatgcy caatgatgct aatgacgaca cagccaccgg 147900
 gcggccccca ggccgcccctc gctcaaagt cactacagcc cattccagtc tcgacaacag 147960
 cgcattttcc ctatatgacg cacccttcag gtgaggcgtg tgtgtgcagg ggccgcccggg 148020
 gcaccccaaa gcattctgct cgcacagggt gaatggcagg cagggccagt gcttcaagcc 148080
 ccgcatctga gaactagcaa gaccgtcca ggagtgtgca caggagggac tgtgacgatc 148140
 agttcagcat caggccctga ggcttccggg agccgagtct gtgtgtgttc tgatggtata 148200
 caggatttgg cttgatgaga agcagcagca gcagcaacag cagcctgatg catgcctagg 148260
 actcagttgg ccttccttgt tatgacaggc tggacagggc agtggtttcc ttcctgagtc 148320
 ccaaaagtct gacatgtggg gggttattac catggcagag tttgattgta gctctggaga 148380
 agatactgct gagaaagcgc tgtggatgga ctggctttga gtgtagcggt agccccagcc 148440
 cctgaacagg ggagagcgcc ctgtgattgt gctctactac ttgatggctg ccatggcgat 148500
 acttcacagt ctgacctgtt attctgaaag caatactggt gcttggctaa tatttgggga 148560
 gggggtttgt taaggccttt ttttctacc catgaacaag tcttctggga gttttatctg 148620
 aagtggtttt acgtctgact gggttgtttc tacccacca cccaaccctc cccactttgg 148680
 tgcagatggg aggggggaaaa gcgaattcaa ttttgagttt tgttcagcta gcacaggat 148740
 agtttacaat catgtgctgc agagacacta ggctgatgtg tgggtgtgac agttttctgt 148800
 ttcaatgttc gcttttcttt ttacagtaca agcccaccac caacagcagt tgtaaggctg 148860
 ccctggagga accgaaaggc caaattccct cctcccttct actgcttcta ccaactggaa 148920
 gcacagaaaa ctagaatttc atttattttg tttttaaaat atatattgtt atttcttgta 148980
 acatccaata ggaatgctaa cagttcactt gcagtgaag atacttggac cgagtagagg 149040
 catttaggaa cttgggggct attccataat tccatatgct gtttcagagt cccgcaggta 149100
 cccagctct gcttgccgaa actggaagtt atttattttt taataaccct tgaaagtcac 149160
 gaacacatca gctagcaaaa gaagtaacaa gaggatctt tgctgctatt actgctaaaa 149220
 aaaaaaaaaa aaaaaaatca agacttgaa cgccctttta ctaaaactga caaagtttca 149280
 gtaaatctt accgtcaaac tgacggatta ttatttataa atcaagtttg atgaggatgat 149340
 cactgtctac agtgggtcaa cttttaagtt aagggaaaaa cttttacttt gtagataata 149400
 taaaataaaa acttaaaaaa aatttaaaaa ataaaaaaag ttttaaaaac tgatcaagtt 149460
 agtgtgtgtc tgtataagct acttctttgt aggatactta atatcaaagc aggtgtgcta 149520

```

agggtgcatt ttgaatatcc cggaaggtag ctgtgaaatg atttttcttc ttcaccctta 149580
gttctggttc aaggtatctc tagaaaaaga caagactgag ctattctctt tggaggatta 149640
gagatctgct tcaggaggag gaaggttggc cagagttggg cagcactgaa attccacatc 149700
ctcgggctga caccgattct gtaagcttcc tttttaatat ctcctgaacc aaaatgagtg 149760
tcattagctg gaagtccca attcgggcat ttttctactt taccagtagg gggcaggaga 149820
cactcagaaa aaaattgcaa taaagaaatc cagaggcat gaaggctgaa aagatacaaa 149880
gatgtacaaa gctgcttatt gacatggatg gactcataag catttgtagg tattcccaga 149940
ttgcaacggg gaggacaaag ggaagagcga gtatttgggc agggcaagga tttgtagag 150000
acaccatggg cttaatagag cttttaataa ttatgacagc aaatcaagat tctgaaaact 150060
ttttaattca catatagcaa tttgtacatt atagcaaaat ttgcattatt caagaataag 150120
ttactgtgac agtacataaa acaatacata aaaatttgcc aaataccttc tgcctataat 150180
gatacaagat gaatccactt tatgttatca caatgtgctg tatattctaa ccaaacacag 150240
gatgtcagat gtgtccttgt taatatactc gcaagttcct ctagcttggt ggagatgtta 150300
gagctaacac atttcagta agggacttag tcctgaatag aaagcatgaa ggaatctcag 150360
gcaaccctca ggggaagatc caaggccttg actttagggt aagaaactgt tatgtaaaaa 150420
tagtgttctc tggccaaga ttttaatgat tgctattcct ttttcctacg gtccagaaat 150480
gatcaaaggc agaagattta taccagataa agccatatgg attgctgggt taaaattcaa 150540
ggcagggttag ttgacttaat tctttggtgc tggtgactgt tagtttgtaa aagttcaata 150600
agtcagatga aggaaggat ggtgccggga gctgtcaagc tgtactggtg gggctctgtaa 150660
ttagagctaa ctggaggat catgatgtct actgtccagt ttggtgttga gccatggctc 150720
tcggtagaag ttgccggctg gggcctgggt aggactggaa ggagagtggg gggatgtgct 150780
gtgcctatgg tgggctagct gcagccagtg ggggtgcctgc cccacactgc tgcccacccc 150840
ttcatcagct gattctgctc ccacataaag aaagggtgtg gcttagtgct acttcttcct 150900
agagccatgg gagttttctg tcagcatgtt tttagactgt cctggtaact tggacgggaa 150960
gcagtctgga ggtgggtgcc ttccaaatct ctgccacaga a 151001

```

```

<210> 3
<211> 863
<212> ДНК
<213> homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> n представляет собой а, с, г или т

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> n представляет собой а, с, г или т

```

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (50)..(50)
 <223> n представляет собой а, с, г или т

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (763)..(763)
 <223> n представляет собой а, с, г или т

<400> 3
 gtctgtcggg gctctctccc cgccccctcc ggatcctggg naagnacggn ggacgggggtg 60
 gagacaagtg ggccttggcc ccgcaccccc tctgcgttcg tgtccgaggc ggcggcgggg 120
 gctcccgaac tccccgaaa tcgtggggct ccatgtggcc tccggcagcg ttccaccctc 180
 cccacctgg ggaagggaag gggtagggag tgcccggccc cgtcccggcc ttcttccttc 240
 ccccgccaga cctctccggc gcgcgggtgg tggccgatcc gcattgctgt tcgaggccgc 300
 agtggagaag gcgcctgtgg aacatcgagg tcgaaacagt aacaaaggac tgcctcagtc 360
 tacgatttct ttgatggaa tctatgcaaa tatgaggatg gttcatatac ttacatcagt 420
 tgttggctcc aaatgtgaag tacaagtga aaatggaggt atatatgaag gaggttttta 480
 aacttacagt ccgaagtgtg atttggtact tgatgccgca catgagaaaa gtacagaatc 540
 cagttcgggg ccgaacgtg aagaaataat ggagagtatt ttgttcaa atgttcagactt 600
 tgttgtgta cagtttaag atatggactc cagttatgca aaaagagatg cttttactga 660
 ctctgctatc agtgctaaag tgaatggcga acacaaagag aaggaccctg cagcccctgg 720
 atgcaggtga actcacagcc aatgagggaa ctggaggcct tgnaaaatga cgtatcta at 780
 ggatggaacc caaagatatg tttcgtttaa tgaaaaaat tatggcgag gggccaccgt 840
 tgaaagcagt ttatttcgga tac 863

<210> 4
 <400> 4
 000

<210> 5
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Праймер

<400> 5
 ассаааgagt agttaatgga ggtgttc 27

<210> 6
 <211> 19
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Праймер

<400> 6

agaaggtggg cgagaggaa	19
<210> 7	
<211> 19	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> зонд	
<400> 7	
ctggccatcg ccttgccca	19
<210> 8	
<400> 8	
000	
<210> 9	
<400> 9	
000	
<210> 10	
<400> 10	
000	
<210> 11	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 11	
ccggctcgca cgcggggcgg	20
<210> 12	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 12	
catacacccgg ctgcacgsc	20
<210> 13	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 13	
ggcttcagcg acatggtgag	20
<210> 14	
<211> 20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	14	
	cgacctctgc ccaggccggg	20
<210>	15	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	15	
	tgcatagatt ccataaaaag	20
<210>	16	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	16	
	aagtatatga accatcctca	20
<210>	17	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	17	
	ttcacttgta cttcacattt	20
<210>	18	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	18	
	tctgtacttt tctcatgtgc	20
<210>	19	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	19	
	ctggattctg tacttttctc	20

<210> 20
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 20
 ctctccatta tttcttcacg 20

 <210> 21
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 21
 tctttaaact gtaccасаас 20

 <210> 22
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 22
 gagtcagtaa aagcatctct 20

 <210> 23
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 23
 cagggtccca ggtccttctc 20

 <210> 24
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 24
 gcatcccagg gctccaggtc 20

 <210> 25
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	25	
	tcttcattat atcgaacat	20
<210>	26	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	26	
	gctaactggt ttgcccttgc	20
<210>	27	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	27	
	gtatttttct tcctcactcc	20
<210>	28	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	28	
	tgctgtgtat tttcttcct	20
<210>	29	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	29	
	gaaatctgaa gtgtgagaag	20
<210>	30	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	30	
	cctccattaa ctactctttg	20
<210>	31	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	31	
	ggaacacstc cattaactac	20
<210>	32	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	32	
	ggcgatggcc agggaacacc	20
<210>	33	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	33	
	gtagcgagaa ggtgggscgag	20
<210>	34	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	34	
	agagttggga cctgactggt	20
<210>	35	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	35	
	tggaagagag ttgggacctg	20
<210>	36	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	36	
	ggagctggag aaccatgagc	20

<210> 37
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 37
 gagacaggag ctggagaacc 20

 <210> 38
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 38
 ttgtgggata caaattctag 20

 <210> 39
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 39
 ggaaccccas tgaccactga 20

 <210> 40
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 40
 tcttgaagcc tggaatcttt 20

 <210> 41
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 41
 aacstaaaat cattcttaaa 20

 <210> 42
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	42	
	agttgatcca tagattcaga	20
<210>	43	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	43	
	ctggtacagt tgctgctgct	20
<210>	44	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	44	
	ctgccactgg tacagttgct	20
<210>	45	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	45	
	tttgattgg gattcaatgt	20
<210>	46	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	46	
	gaaggctttg gctgagagaa	20
<210>	47	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	47	
	gtagtagaag gctttggctg	20
<210>	48	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	48	
	tgaccaccca tagatgggct	20
<210>	49	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	49	
	ggtattgggt ataaaggttg	20
<210>	50	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	50	
	gtcataggta ttgggtataa	20
<210>	51	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	51	
	ggatgctgag actgataatg	20
<210>	52	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	52	
	acatgaggat gctgagactg	20
<210>	53	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	53	
	aatttgggac atgcatacat	20

<210>	54	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	54	
	gtctccttgt tgtatggtaa	20
<210>	55	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	55	
	tgaacaggac tgggtgcagg	20
<210>	56	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	56	
	gactgctgct gtggactggc	20
<210>	57	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	57	
	ctgactgtac atgagcctga	20
<210>	58	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	58	
	ccattcctga ctgtacatga	20
<210>	59	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	59	
	cagttgatg agaaggaacc	20
<210>	60	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	60	
	catgggcagt tggatgagaa	20
<210>	61	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	61	
	accgccgggt ggctgtgtcg	20
<210>	62	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	62	
	tttgagcag ggcgcctgg	20
<210>	63	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	63	
	gctgtagtgc actttgagcg	20
<210>	64	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	64	
	agactggaat ggcctgtagt	20
<210>	65	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	65	
	gcgctgttgt cgagactgga	20
<210>	66	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	66	
	ggaaatgcgc tgtgtcgag	20
<210>	67	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	67	
	ggcttg tact gaagggtgcg	20
<210>	68	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	68	
	gtggagggtgtgtgtgtgaag	20
<210>	69	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	69	
	ctgttggtgg tgggcttgta	20
<210>	70	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	70	
	caactgctgt tgggtgggg	20

<210> 71
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 71
 gccttacaac tgctgttggt 20

 <210> 72
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 72
 ttcggttcct ccagggcagc 20

 <210> 73
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 73
 ttctagtttt ctgtgcttcc 20

 <210> 74
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 74
 aataaataac ttccagtttc 20

 <210> 75
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 75
 gaatcactct tgttacttct 20

 <210> 76
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 76 cagcaagaat cactcttggt	20
<210> 77 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 77 tttataaata ataatccgtc	20
<210> 78 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 78 aagttgaacc actgtagaca	20
<210> 79 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 79 atcggccacc acccgcgcg	20
<210> 80 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 80 caaagggtta attaggatct	20
<210> 81 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 81 cccaaagggt taattaggat	20
<210> 82 <211> 20	

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 82
 aggacagtca tttgatttgt 20

 <210> 83
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 83
 ctttgaggac agtcatttga 20

 <210> 84
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 84
 ctgacagaac aaatgatatg 20

 <210> 85
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 85
 tattgggtat aaaggcttga 20

 <210> 86
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 86
 ggtattgggt ataaaggctt 20

 <210> 87
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 87
 ctcttttacg catacaggca 20

<210> 88
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 88
 aggaaggcca actgagtcct 20

 <210> 89
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 89
 ggtsagacgg aagcagaacg 20

 <210> 90
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 90
 ccacstggct gcggcgaagc 20

 <210> 91
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 91
 gccgttgccg ttgctacca 20

 <210> 92
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 92
 ggcccataca ccggctcgca 20

 <210> 93
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 93 gcttcagcga catggtgagg	20
<210> 94 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 94 ggacattggc agccgcgggc	20
<210> 95 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 95 gattccatca aaagaaatcg	20
<210> 96 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 96 caactgatgt aagtatatga	20
<210> 97 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 97 ссааатсаса cttcggactg	20
<210> 98 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 98 ctcatgtgcg gcatcaagta	20
<210> 99 <211> 20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	99	
	catttgaaca aaataactctc	20
<210>	100	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	100	
	ctgatagcag agtcagtaaa	20
<210>	101	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	101	
	gggccaactcg agctttgtac	20
<210>	102	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	102	
	aggaatatat ttattttccc	20
<210>	103	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	103	
	cccatacgcg gtgaattctg	20
<210>	104	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	104	
	tggagcccgga tccaggctgg	20

<210> 105
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 105
 agaagtggat cttgatggca 20

 <210> 106
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 106
 ggagaaccat gagcagaggg 20

 <210> 107
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 107
 ggcccttctg aagacatgcg 20

 <210> 108
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 108
 cactggatat ggaaccsctc 20

 <210> 109
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 109
 gtgggataca aattctaggc 20

 <210> 110
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	110	
	actgaccact gatgaccacg	20
<210>	111	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	111	
	ctgggtctat gagttttagg	20
<210>	112	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	112	
	tggaataata ccagcttggg	20
<210>	113	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	113	
	ggcatggcaa cagcttcagt	20
<210>	114	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	114	
	taggagatgc agctggaata	20
<210>	115	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	115	
	gaagcctgga atcttttagcc	20
<210>	116	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	116	
	ccctgcagga gaggctctgcc	20
<210>	117	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	117	
	ttcagaagta gaacttggt	20
<210>	118	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	118	
	caattttgtc ttgatcaaa	20
<210>	119	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	119	
	tggtactaag tattgaagg	20
<210>	120	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	120	
	aagtgcctc aggtccctc	20
<210>	121	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	121	
	atgttgattt cctaacttgc	20

<210>	122	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	122	
	gtataaactg gagttggctg	20
<210>	123	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	123	
	gtgcaaaaca aacaggctga	20
<210>	124	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	124	
	gactggatac atcatatttg	20
<210>	125	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	125	
	ggttgcacgc ctgggctcac	20
<210>	126	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	126	
	tcataggat tggtataaa	20
<210>	127	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 127 ttgattcact ggcattgggcg	20
<210> 128 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 128 gatgatgctg gtcttgccgc	20
<210> 129 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 129 atcattctag cattaccctg	20
<210> 130 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 130 atactaaacc aggctgggcg	20
<210> 131 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 131 acatgcatac atcgcattgcg	20
<210> 132 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 132 tagaaagaag ggcttgtctc	20
<210> 133 <211> 20	

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 133
 cgcatactgc tgagcaaggg 20

<210> 134
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 134
 tagctgaagg ctgagggtgt 20

<210> 135
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 135
 caccatgttg gctttgctgc 20

<210> 136
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 136
 actgggtgca ggatgacttc 20

<210> 137
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 137
 cgtggtaaат ggctgactgc 20

<210> 138
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 138
 ttggaggcag gtgtcatgga 20

<210> 139
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 139
 tggcgcacgg gcagttggat 20

 <210> 140
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 140
 ctttgagcga gggcggcctg 20

 <210> 141
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 141
 gtcgagactg gaatgggctg 20

 <210> 142
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 142
 attcctattg gatgttaca 20

 <210> 143
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 143
 atcttccact gcaagtgaac 20

 <210> 144
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	144	
	tatggaatta tggaatagcc	20
<210>	145	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	145	
	gcaagaatca ctcttggtac	20
<210>	146	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	146	
	tgtagacagt gatcacstca	20
<210>	147	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	147	
	ggccaaggcc cacttgcttc	20
<210>	148	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	148	
	cactgcggcc tcgaacagca	20
<210>	149	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	149	
	aaattcctca ttttcttttc	20
<210>	150	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	150	
	gttatagtaa tctgtaatca	20
<210>	151	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	151	
	aggattgtaa aatgatacag	20
<210>	152	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	152	
	gtaggattgt aaaatgatac	20
<210>	153	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	153	
	ttatatatgt aaattatatc	20
<210>	154	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	154	
	aaccactgat ttatacactt	20
<210>	155	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	155	
	ttaaaaacca ctgatttata	20

<210> 156
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 156
 atatagcact ctgctgtatt 20

 <210> 157
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 157
 taccaagctt gtggcttggg 20

 <210> 158
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 158
 ttataccaag cttgtggctt 20

 <210> 159
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 159
 cctcgatgtt ccacaggcgc 20

 <210> 160
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 160
 gagttcacst gcatccaggg 20

 <210> 161
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 161 tccagttccc tcattggctg	20
<210> 162 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 162 ggttccatcc attagatacg	20
<210> 163 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 163 ttaaacgaaa catactcttg	20
<210> 164 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 164 gcccctgcgc cataattttt	20
<210> 165 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 165 ataaactgct ttcaacggtg	20