



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111705058 A

(43)申请公布日 2020.09.25

(21)申请号 202010532625.8

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2010.09.10

C12N 15/113(2010.01)

(30)优先权数据

A61K 31/7115(2006.01)

61/241,853 2009.09.11 US

A61K 31/7125(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 25/00(2006.01)

201080051393.9 2010.09.10

A61P 25/14(2006.01)

(71)申请人 IONIS制药公司

A61P 25/08(2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

A61P 25/20(2006.01)

(72)发明人 G·洪 C·F·贝内特

A61P 25/28(2006.01)

S·M·弗赖尔 H·柯达赛维茨

A61P 25/24(2006.01)

L·斯坦尼克 D·W·克利夫兰

A61P 25/22(2006.01)

L·史哈布丁 S·H·程

A61P 21/00(2006.01)

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所

A61P 9/04(2006.01)

11517

A61P 19/10(2006.01)

代理人 赵昊 牡丹

A61P 15/00(2006.01)

权利要求书6页 说明书92页

序列表172页 附图5页

(54)发明名称

亨廷顿表达的调节

(57)摘要

本申请提供了一种降低动物中亨廷顿mRNA和蛋白表达的方法、化合物和组合物。这种方法、化合物和组合物用于处理、预防或改善亨廷顿氏病或其症状。

1. 一种包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中所述连接的核苷包含如SEQ ID NO:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35或36所示序列的至少8个连续核碱基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述SEQ ID NO: 为12、22、28、30、32或33组成的组中的任意一个。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸由15至25个连接的核苷组成。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸由18至21个连接的核苷组成。

5. 一种包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中所述连接的核苷包含至少一8个连续核碱基的部分,所述8个连续核碱基的部分在选自下述的区域内互补:SEQ ID NO:1的核苷酸4384-4403、4605-4624、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4617-4636、4622-4639、4813-4832、4814-4833、4823-4842、4860-4877、4868-4887、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4931-4948、4955-4974、4960-4977、5801-5820、5809-5828、5809-5826、101088-101105、115066-115085、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4813-4832、4862-4881、5809-5828和4928-4947。

6. 根据权利要求3所述的化合物,其中所述核碱基序列包含SEQ ID NO:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35或36中所示的序列的至少15个连续核碱基。

7. 根据权利要求6所述的化合物,其中所述SEQ ID NO为12、22、28、30、32或33组成的组中的任意一个。

8. 根据权利要求4所述的化合物,其中所述核碱基序列包含SEQ ID NO:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35或36中所示的序列的至少18个连续核碱基。

9. 根据权利要求8所述的化合物,其中所述SEQ ID NO: 为12、22、28、30、32或33组成的组中的任意一个。

10. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸为单链寡核苷酸。

11. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO 1至少90%互补。

12. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO 1至少95%互补。

13. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO 1 100%互补。

14. 根据权利要求1所述的化合物,其中至少一个核苷间连接为修饰的核苷间连接。

15. 根据权利要求14所述的化合物,其中各核苷间连接均为硫代磷酸酯核苷间连接。

16. 根据权利要求1所述的化合物,其中修饰的寡核苷酸的至少一个核苷包含修饰的糖。

17. 根据权利要求16所述的化合物,其中所述至少一个修饰的糖为双环糖。

18. 根据权利要求17所述的化合物,其中所述至少一个双环糖中的每一个均包含4' -

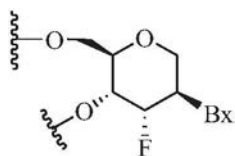
CH₂-N(R)-O-2' 桥键,其中R独立地为H、C1-C12烷基或保护基团。

19. 根据权利要求17所述的化合物,其中所述至少一个双环糖中的每一个均包含4' -CH(CH₃)-O-2' 桥键。

20. 根据权利要求16所述的化合物,其中至少一个修饰的糖包含2' -O-甲氧乙基基团。

21. 根据权利要求1所述的化合物,其包含至少一个四氢吡喃修饰的核苷,其中四氢吡喃环取代了呋喃糖环。

22. 根据权利要求21所述的化合物,其中所述至少一个四氢吡喃修饰核苷中的各个均具有结构:



其中Bx为可选地受保护的杂环碱基团。

23. 根据权利要求1所述的化合物,其中至少一个核苷包含修饰的核碱基。

24. 根据权利要求23所述的化合物,其中所述修饰的核碱基为5-甲基胞嘧啶。

25. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸包含:

由连接的脱氧核苷组成的间隔区;

由连接的核苷组成的5' 侧翼区;以及

由连接的核苷组成的3' 侧翼区;

其中所述间隔区位于所述5' 侧翼区和所述3' 侧翼区之间,并且其中每个侧翼区的每个核苷均包含修饰的糖。

26. 根据权利要求25所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸包含:

由10个连接的脱氧核苷组成的间隔区;

由5个连接的核苷组成的5' 侧翼区;以及

由5个连接的核苷组成的3' 侧翼区;

其中所述间隔区位于所述5' 侧翼区和所述3' 侧翼区之间,其中每个侧翼区的每个核苷均包含2' -O-甲氧乙基糖;并且其中每个核苷间连接均为硫代磷酸酯键。

27. 根据权利要求25所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸包含:

由8个连接的脱氧核苷组成的间隔区;

由5个连接的核苷组成的5' 侧翼区;以及

由5个连接的核苷组成的3' 侧翼区;

其中所述间隔区位于所述5' 侧翼区和所述3' 侧翼区之间,其中每个侧翼区的每个核苷均包含2' -O-甲氧乙基糖;并且其中每个核苷间连接均为硫代磷酸酯键。

28. 根据权利要求25所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸包含:

由8个连接的脱氧核苷组成的间隔区;

由6个连接的核苷组成的5' 侧翼区;以及

由6个连接的核苷组成的3' 侧翼区;

其中所述间隔区位于所述5' 侧翼区和所述3' 侧翼区之间,其中每个侧翼区的每个核苷均包含2' -O-甲氧乙基糖;并且其中每个核苷间连接均为硫代磷酸酯键。

29. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸由20个连接的核苷组成。

30.一种包含化合物或其盐以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的组合物,所述化合物为权利要求1-29任意一项所述的化合物。

31.一种方法,包含向动物给药权利要求1-29任意一项所述的化合物或组合物。

32.根据权利要求31所述的方法,其中所述动物是人。

33.根据权利要求31所述的方法,其中所述化合物的给药预防、处理、改善或减缓亨廷顿氏病的进程。

34.根据权利要求31所述的方法,其包括将所述化合物或组合物与另外一种制剂联合给药。

35.根据权利要求34所述的方法,其中将所述化合物或组合物与另外一种制剂伴随给药。

36.根据权利要求31所述的方法,其中所述给药是对中枢神经系统(CNS)给药。

37.一种降低动物中亨廷顿mRNA或蛋白表达的方法,包括向所述动物给药权利要求1-29任意一项所述的化合物或组合物以降低动物中亨廷顿mRNA或蛋白的表达。

38.根据权利要求37所述的方法,其中所述动物是人。

39.根据权利要求37所述的方法,其中亨廷顿mRNA或蛋白表达的降低预防、处理、改善或减缓亨廷顿氏病的进程。

40.根据权利要求37所述的方法,其包括将所述化合物或组合物与另外一种制剂联合给药。

41.根据权利要求40所述的方法,其中所述化合物或组合物与另外一种试剂伴随给药。

42.根据权利要求37所述的方法,其中所述给药是指对CNS给药。

43.一种处理人亨廷顿氏病的方法,包括对患有该疾病的人进行鉴别,并向其给药治疗有效量的权利要求1-29任意一项所述的化合物或组合物,以处理人亨廷顿氏病。

44.根据权利要求43所述的方法,其中所述处理减轻了人的至少一种以下症状:烦躁、缺乏协调性、无意识开始运动、无意识无法完成运动、步态不稳、舞蹈病、强直、扭动、异常姿势、不安、面部表情异常、咀嚼困难、吞咽困难、讲话困难、癫痫、睡眠障碍、计划能力受损、灵活性受损、抽象思维受损、规则获得受损、适宜行为起始受损、不适宜行为抑制受损、短期记忆受损、长期记忆受损、偏执、定向障碍、意识混乱、幻觉、痴呆、焦虑、抑郁、感情迟钝、自我中心、攻击性、强迫行为、易怒、自杀意念、脑重减轻、肌肉萎缩、心力衰竭、糖耐量降低、体重减轻、骨质疏松、和睾丸萎缩。

45.根据权利要求43所述的方法,其包括将所述化合物或组合物与另外一种试剂联合给药。

46.根据权利要求45所述的方法,其中将所述化合物或组合物与另外一种试剂伴随给药。

47.根据权利要求43所述的方法,其中所述给药是对CNS给药。

48.一种减轻或预防亨廷顿氏病的方法,所述方法包括向人给药治疗有效量的权利要求1-29任意一项所述的化合物,以减轻或预防亨廷顿氏病。

49.根据权利要求48所述的方法,其包括将所述化合物或组合物与另外一种制剂联合给药。

50.根据权利要求49所述的方法,其中将所述化合物或组合物与另外一种试剂伴随给

药。

51. 根据权利要求48所述的方法, 其中所述给药是对CNS给药。

52. 一种改善亨廷顿氏病症状的方法, 所述方法包括向所需的人给药包含修饰的寡核苷酸的化合物, 所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成, 其中所述修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:1特异性杂交, 以改善所述人的亨廷顿氏病症状。

53. 一种减缓亨廷顿氏病相关症状进程速率的方法, 包括向所需的人给药包含修饰的寡核苷酸的化合物, 所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成, 其中所述修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:1特异性杂交, 以减缓人亨廷顿氏病症状的进程速率。

54. 一种逆转退行的方法, 所述退行由亨廷顿氏病的相关症状所指示, 包括向所需的人给药包含修饰的寡核苷酸的化合物, 所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成, 其中所述修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:1特异性杂交, 以逆转患者亨廷顿氏病相关症状的恶化。

55. 根据权利要求52、53或54所述的方法, 其中所述修饰的寡核苷酸是单链寡核苷酸。

56. 根据权利要求52、53或54所述的方法, 其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO 1至少90%互补。

57. 根据权利要求52、53或54所述的方法, 其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO 1至少95%互补。

58. 根据权利要求52、53或54所述的方法, 其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO 1 100%互补。

59. 根据权利要求52、53或54所述的方法, 其中所述修饰的寡核苷酸由20个连接的核苷组成。

60. 根据权利要求52、53或54所述的方法, 其中所述症状为至少一种以下症状: 至少一种身体症状、至少一种认知症状、至少一种精神症状和至少一种外周症状。

61. 根据权利要求60所述的方法, 其中所述至少一种身体症状选自烦躁、缺乏协调性、无意识开始运动、无意识无法完成运动、步态不稳、舞蹈病、强直、扭动、异常姿势、不安、面部表情异常、咀嚼困难、吞咽困难、讲话困难、癫痫、和睡眠障碍。

62. 根据权利要求60所述的方法, 其中所述至少一种认知症状选自计划能力受损、灵活性受损、抽象思维受损、规则获得受损、适宜行为起始受损、不适宜行为抑制受损、短期记忆受损、长期记忆受损、偏执、定向障碍、意识混乱、幻觉和痴呆。

63. 根据权利要求60所述的方法, 其中所述至少一种精神症状选自焦虑、抑郁、感情迟钝、自我中心、攻击性、强迫行为、易怒和自杀意念。

64. 根据权利要求60所述的方法, 其中所述至少一种外周症状选自脑重减轻、肌肉萎缩、心力衰竭、糖耐量降低、体重减轻、骨质疏松、和睾丸萎缩。

65. 根据权利要求52-64任意一项所述的方法, 其中所述化合物包含由12至30个连接的核苷组成的修饰的寡核苷酸, 其中所述连接的核苷包含如SEQ ID NO:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35或36所示序列的至少12个连续核碱基。

66. 根据权利要求1-29任意一项所述的方法, 其中所述化合物包含由12至30个连接的核苷组成的修饰的寡核苷酸, 其中所述连接的核苷包含如SEQ ID NO:12、22、28、30、32或33

所示序列的至少12个连续核碱基。

67. 根据权利要求1-29任意一项所述的一种化合物,用于处理患有亨廷顿氏病相关疾病或状况的动物,所述处理通过向动物给药治疗有效量的权利要求1-29任意一项所述的化合物,以抑制亨廷顿的表达。

68. 根据权利要求67所述的化合物,其中所述疾病或状况为神经障碍。

69. 根据权利要求68所述的化合物,其中所述疾病或状况为亨廷顿氏病。

70. 根据权利要求67所述的化合物,其中所述动物是人。

71. 一种包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中所述连接的核苷包含如SEQ ID NO:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35或36所示序列的至少8个连续核碱基,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的所述化合物,以抑制亨廷顿的表达。

72. 一种包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中所述连接的核苷包含如SEQ ID NO:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35或36所示序列的至少8个连续核碱基,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的所述化合物,以预防、处理、改善或减缓亨廷顿氏病进程。

73. 一种包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中所述连接的核苷包含如SEQ ID NO:12、22、28、30、32或33所示序列的至少8个连续核碱基,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的所述化合物,以抑制亨廷顿的表达。

74. 一种包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中所述连接的核苷包含如SEQ ID NO:12、22、28、30、32或33所示序列的至少8个连续核碱基,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向动物给药治疗有效量的所述化合物,以预防、处理、改善或减缓亨廷顿氏病进程。

75. 一种包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中所述连接的核苷包含至少一8个连续核碱基的部分,所述8个连续核碱基的部分在选自下述的区域内互补:SEQ ID NO:1的核苷酸4384-4403、4605-4624、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4617-4636、4622-4639、4813-4832、4814-4833、4823-4842、4860-4877、4868-4887、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4931-4948、4955-4974、4960-4977、5801-5820、5809-5828、5809-5826、101088-101105、115066-115085、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4813-4832、4862-4881、5809-5828、和4928-4947,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的所述化合物,以抑制亨廷顿的表达。

76. 一种包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中所述连接的核苷包含至少一8个连续核碱基的部分,所述8个连续核碱基的部分在选自下述的区域内互补:SEQ ID NO:1的核苷酸4384-4403、4605-4624、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4617-4636、4622-4639、4813-4832、4814-4833、4823-4842、4860-4877、4868-4887、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4931-4948、4955-4974、4960-

4977、5801-5820、5809-5828、5809-5826、101088-101105、115066-115085、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4813-4832、4862-4881、5809-5828、4928-4947,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的所述化合物,以预防、处理、改善亨廷顿氏病或延缓亨廷顿氏病进程。

亨廷顿表达的调节

[0001] 本申请是申请号为201510262406.1、申请日为2010年9月10日、发明名称为“亨廷顿表达的调节”的第一代分案申请的进一步分案申请，第一代分案申请是申请号为201080051393.9的母案申请的分案申请，母案申请为国际申请号为PCT/US2010/048532的中国国家阶段申请，该国际申请要求申请日为2009年9月11日，申请号为61/241,853的美国申请的优先权。

[0002] 序列表

[0003] 本申请连同电子形式的序列表一起提交。该序列表以命名为BIOL0113W0SEQ.txt的文件提交，该文件于2010年9月8日创建，456Kb大小。电子形式的序列表中的信息通过引用全文并入本申请。

技术领域

[0004] 本申请提供了降低动物中亨廷顿mRNA和蛋白表达的方法、化合物和组合物。所述方法、化合物和组合物可用于，例如处理、预防或改善亨廷顿氏病。

背景技术

[0005] 亨廷顿氏病(HD)是一种破坏性的常染色体显性、神经退行性疾病，其病因为CAG三核苷酸重复的延长，所述CAG三核苷酸编码亨廷顿蛋白中异常长聚的谷氨酰胺(PolyQ)链。亨廷顿氏病的基因于1993年首次测绘完成(亨廷顿氏病协作研究组, Cell. 1993, 72:971-83)，其由一个基因IT15组成，所述IT15含有多态性三核苷酸重复，其被延长且在HD染色体中不稳定。尽管正常范围的CAG重复片段通常以孟德尔等位基因的形式遗传，但是延长的HD重复片段在减数分裂过程中不稳定，并已发现在HD患者中该延长超出了正常范围(6-34个重复单位)。

[0006] 正常的和变异的亨廷顿蛋白均主要位于在神经元的细胞质中(DiFiglia et al., Neuron 1995, 14:107581)。聚谷氨酰胺过长的后果为，亨廷顿蛋白在中枢神经系统(CNS)神经元的细胞质和细胞核中形成聚集体(Davies et al., Cell 1997, 90:537-548)。已采用转基因动物和经遗传修饰的细胞系，研究延长的polyQ重复片段对亨廷顿定位和加工的作用。然而，仍不确定聚集体形成本身是否是必要的细胞毒步骤或细胞功能异常的后果。

[0007] HD的特征为进行性舞蹈症、精神改变和智力减退。该显性疾病的发病机率在男性和女性中是相等的，其可见于所有种族(Gusella and MacDonald, Curr. Opin. Neurobiol. 1995 5:656-62)。HD症状由多个脑区中的神经元死亡所致，但最主要发生在纹状体，特别是尾状核，其经历进行性的细胞消亡，最终导致整个结构被破坏。尽管编码亨廷顿基因的表达较为广泛(Strong, T.V. et al., Nat. Genet. 1995, 5:259-263)，但是仅在脑部观察到了选择性的细胞丢失和纤维性星形细胞增多，特别是在HD患者纹状体的尾核壳和大脑皮质(Vonsattel, J-P. et al., Neuropathol. Exp. Neurol. 1985, 44:559-577)，其次是在海马区(Spargo, E. et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1993, 56:487-491)和底丘脑(Byers, R.K. et al., Neurology 1973. 23:561-569)。

[0008] 亨廷顿对正常发育至关重要,可以将其视为细胞存活基因(Nasir et al., Human Molecular Genetics, Vol 5, 1431-1435)。亨廷顿的正常功能尚未被完全揭示,但是根据蛋白间的相互作用可知,其可能与细胞骨架有关且是神经发生所必需(Walling et al., J. Neurosci Res. 1998, 54: 301-8)。在凋亡过程中,亨廷顿被关键的半胱氨酸蛋白酶即凋亡酶特异性裂解,已知凋亡酶在凋亡性细胞死亡中起到关键作用。裂解比率随聚谷氨酰胺链的延长而增加,提示HD的基础为异常凋亡。

[0009] 反义技术是一种用于降低特定基因产物表达的有效方法,且可能因此成为在众多涉及亨廷顿表达调节的处理、诊断、和研究的申请中唯一有效的方法(参见美国专利申请2008/0039418和2007/0299027)。

[0010] 调节亨廷顿表达的反义化合物已经在上述已公开的专利申请中被公开。但是,仍需要其他的此类化合物。

[0011] 发明概述

[0012] 本申请提供了用于调节亨廷顿表达以及用于处理、预防、延迟或改善亨廷顿氏病和/或其症状的方法、化合物和组合物。

[0013] 附图的简要说明

[0014] 图1:

[0015] 纹状体组织中的亨廷顿mRNA表达与小鼠脑内ISIS 387898浓度的药物代谢动力学/药物效应动力学(PK/PD)关系。单次推注向C57/BL6小鼠给药50 μ g ISIS 387898,测定亨廷顿mRNA的表达以及组织中反义寡核苷酸的浓度。并且计算ISIS 387898的EC₅₀。

[0016] 图2:

[0017] 不同时间点纹状体组织中亨廷顿mRNA表达和ISIS 387898浓度的比较。单次推注向C57/BL6小鼠给药50 μ g ISIS 387898,测定亨廷顿mRNA的表达以及组织中反义寡核苷酸的浓度。观察到ISIS 387898(虚线)的作用持续时间(以htt mRNA的表达进行检测)甚至长于组织中寡核苷酸(实线)的浓度。

[0018] 图3:

[0019] 前皮质组织中的亨廷顿mRNA表达与小鼠脑内ISIS 387898浓度的PK/PD关系。连续2周脑室内输注向BACHD小鼠给药75 μ g ISIS 387898,测定亨廷顿mRNA的表达以及组织中反义寡核苷酸的浓度。并且计算ISIS 387898的EC₅₀。

[0020] 图4:

[0021] 不同时间点前皮质组织中亨廷顿mRNA表达和ISIS 387898浓度的比较。连续2周脑室内输注向BACHD小鼠给药75 μ g ISIS 387898,测定亨廷顿mRNA的表达以及组织中反义寡核苷酸的浓度。观察到ISIS 387898(虚线)的作用持续时间(以htt mRNA的表达进行检测)甚至长于组织中寡核苷酸(实线)的浓度。

[0022] 图5:

[0023] 不同时间点后皮质组织中亨廷顿mRNA表达和ISIS 388241浓度的比较。连续2周脑室内输注向BACHD小鼠给药50 μ g ISIS 388241,测定亨廷顿mRNA的表达以及组织中反义寡核苷酸的浓度。观察到ISIS 388241(虚线)的作用持续时间(以htt mRNA的表达进行检测)甚至长于组织中寡核苷酸(实线)的浓度。

[0024] 图6:

[0025] 不同时间点后皮质组织中亨廷顿mRNA表达和ISIS 443139浓度的比较。连续2周脑室内输注向BACHD小鼠给药50 μ g ISIS 443139,测定亨廷顿mRNA的表达以及组织中反义寡核苷酸的浓度。观察到ISIS 443139(虚线)的作用持续时间(以htt mRNA的表达进行检测)甚至长于组织中寡核苷酸(实线)的浓度。

[0026] 图7:

[0027] 采用转棒试验考察反义寡核苷酸对BACHD小鼠运动能力的作用。连续两周向BACHD小鼠脑室内给药50 μ g/天ISIS 388241或PBS。非转基因同窝小鼠对照组同样给药ISIS 388241或PBS。然后进行加速转棒试验。将动物置于转速为2RPM的转棒上,5分钟后将转棒加速至40RPM。记录掉落时间。给药前测定6月龄动物的基线值,该时间点为检测进行时小鼠的年龄。柱状图表示给药ISIS 388241的BACHD小鼠(黑色);给予PBS的BACHD小鼠(斜线);以及给药PBS的非转基因同窝小鼠(白的)的掉落时间(以秒计)。与PBS对照相比,给药ISIS 388241的小鼠掉落时间延长,因此其改善了小鼠在转棒上的运动能力。

[0028] 图8:

[0029] 反义寡核苷酸对R6/2小鼠脑重的影响。连续4周以50 μ g/天剂量向六月龄R6/2小鼠脑室内给药ISIS 388817或对照寡核苷酸ISIS 141923或PBS。非转基因同窝小鼠对照组同样给药ISIS 388817或PBS。研究中还包括了八周龄已出现症状的R6/2小鼠对照组,但未给予任何处理。柱状图表示八周龄未经处理的R6/2小鼠;给药ISIS 141923的R6/2小鼠;给药PBS的R6/2小鼠;给药ISIS 388817的R6/2小鼠;给药PBS的非转基因同窝小鼠;以及给药ISIS 388817的非转基因同窝小鼠的脑重。与PBS对照相比,给药ISIS 388817后R6/2小鼠的脑重增加。

[0030] 图9:

[0031] 采用旷场试验考察用反义寡核苷酸处理的YAC128小鼠的行为特征。连续14天以50 μ g/天的剂量向五月龄YAC128小鼠脑室内给药ISIS 388241或对照寡核苷酸ISIS 141923或PBS。研究中还包括了非转基因FVB/NJ同窝对照组,但未给予任何处理。将小鼠置于旷场台上,通过光束切断情况测定30分钟检测期内的水平和垂直运动情况。使用活动监控软件考察在台上的总移动情况及在台中心区域的运动情况,作为焦虑检测指标。柱状图表示FVB/NJ小鼠、给药PBS的YAC128小鼠和给药ISIS 388241的YAC128小鼠在旷场中心的时间(以秒计)。与PBS对照相比,给药ISIS 388241的YAC128小鼠在中心的时间更长,因此提示其出现焦虑的倾向较低。

[0032] 图10:

[0033] 采用高架十字迷宫试验考察用反义寡核苷酸处理的YAC128小鼠的行为特征。连续14天以50 μ g/天的剂量向五月龄YAC128小鼠脑室内给药ISIS 388241或对照寡核苷酸ISIS 141923或PBS。包括非转基因FVB/NJ整窝对照组作为未经处理的对照。将小鼠置于由两个开臂和两个闭臂组成的仪器中央,各臂均为65x 6.25cm且高于地面50cm。在5分钟检测期内,记录小鼠在设备中的位置及其处于开臂的时间,以便对焦虑进行检测。柱状图表示FVB/NJ对照、给药PBS的YAC128小鼠和给药ISIS 388241的YAC128小鼠位于开臂的时间百分率。与PBS对照相比,给药ISIS 388241的YAC128小鼠在开臂的时间更长,因此提示其出现焦虑的倾向较低。

[0034] 发明详述

[0035] 应当理解,前述一般性说明和下文的详细说明仅为示例性和解释性的,并非限制本申请所要求的权利。除非另外特别说明,本申请中单数的使用包括复数。如本申请中使用的,除非另有指明,“或”的使用是指“和/或”。另外,术语“包括”以及诸如“包含”和“含有”的使用不受限制。另外,除非另外特别说明,诸如“元件”或“组分”的术语涵盖包括一个单元的元件和组分,以及包括超过一个亚单元的元件和组分。

[0036] 本申请使用的章节标题仅为了组织性目的,不应解释为限制所描述的本申请的范围。本申请中引用的所有文件或部分文件,包括但不限于专利、专利申请、论文、书籍以及专题论文,通过引用明确地并入本申请,不仅包括在本申请中所讨论的该文件的那些部分,也包括其整体。

[0037] 定义

[0038] 除非提供特殊定义,本申请所使用的术语以及分析化学、合成有机化学以及医用化学和药物化学的程序和技术均为本领域公知和公用。标准的技术可用于化学合成和化学分析。在允许的情况下,整个本申请公开内容引用的所有专利、申请、公开的申请以及其他出版物、GENBANK登录号以及可通过诸如美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 的数据库获得的相关的序列信息和其他数据,通过引用并入本申请,包括在本申请中所讨论的该文件的那些部分,也包括其整体。

[0039] 除非特别说明,下列术语具有以下含义:

[0040] “2'-O-甲氧乙基”(也称为2'-MOE和2'-O(CH₂)₂-OCH₃)是指呋喃糖基环的2'位的O-甲氧基-乙基修饰。2'-O-甲氧乙基修饰的糖是修饰的糖。

[0041] “2'-O-甲氧乙基核苷酸”是指包含2'-O-甲氧乙基修饰的糖基的核苷酸。

[0042] “5-甲基胞嘧啶”是指使用与5'位连接的甲基修饰的胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶是一种修饰的核碱基。

[0043] “活性药物”指在药物组合物中的一种或多种物质,对个体给药后其能够提供治疗益处。例如,在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿的反义寡核苷酸就是一种活性药物。

[0044] “活性靶区域”或“靶区域”指一个或多个活性反义化合物靶向作用的区域。“活性反义化合物”指降低靶核酸水平或蛋白水平的反义化合物。

[0045] “伴随给药”是指以任何方式对两种制剂联合给药,使得在患者中两种药物的药理作用同时有显现。伴随给药不需要以单一药物组合物、以相同剂型或通过相同给药途径对两种制剂进行给药。两种制剂的作用不需要在相同时间显现。所述作用仅需要重叠一段时间但不需要同时延伸。

[0046] “给药”是指将药物提供给个体,包括但不限于通过医学专业人员给药和自我给药。

[0047] “改善”是指相关疾病、异常或状况的至少一种指标、体征或症状减轻。指标的严重性可通过本领域技术人员已知的主观或客观测量来确定。

[0048] “动物”是指人类或非人类动物,包括但不限于小鼠、大鼠、家兔、犬、猫、猪以及非人灵长类,包括但不限于猴子和猩猩。

[0049] “反义活性”是指由反义化合物与其靶核酸杂交而引起的任何可检测或可测量的活性。在某些实施方式中,反义活性是靶核酸的量的减少,或由该靶核酸编码的蛋白的表达减少。

[0050] “反义化合物”是指能够通过氢键与靶核酸杂交的寡聚化合物。

[0051] “反义抑制”是指,当存在与靶核酸互补的反义化合物时,靶核酸或靶蛋白的水平低于当不存在该反义化合物时的靶核酸水平或靶蛋白的水平。

[0052] “反义寡核苷酸”是指一种单链寡核苷酸,其具有允许与靶核苷酸的相应区域或片段杂交的核碱基序列。

[0053] “双环糖”是指通过两个非成对环原子形成桥键而修饰的呋喃基环。双环糖是修饰的糖。

[0054] “双环核酸”或“BNA”是指一种核苷或核苷酸,其中核苷或核苷酸的呋喃糖基含有将呋喃糖环上的两个碳原子连接起来从而形成双环系统的桥键。

[0055] “帽结构”或“末端帽基团”是指在反义化合物的任一末端掺入的化学修饰。

[0056] “化学不同区域”是指反义化合物的一个区域,其在某种方式上与同一反义化合物的另一区域存在化学差异。例如,具有2'-O-甲氧乙基核苷酸的区域与具有无2'-O-甲氧乙基修饰的核苷酸的区域在化学上不同。

[0057] “嵌合反义化合物”是指具有至少两个化学不同区域的反义化合物。

[0058] “联合给药”是指对个体给药两种或多种药物。所述两种或多种药物可为单一药物组合物,或可为分开的药物组合物。所述两种或多种药物各自可通过相同或不同给药途径给药。联合给药包括伴随、并行或顺序给药。

[0059] “互补性”是指第一核酸和第二核酸的核碱基配对的能力。

[0060] “连续核碱基”是指相互之间直接相邻的核碱基。

[0061] “稀释剂”是指组合物中缺乏药理活性但在药学上是必需或合乎需要的成分。例如,在注射用组合物中,稀释剂可为液体,例如生理盐水溶液。

[0062] “剂量”是指在单次给药或在特定时间段提供的药物的特定量。在某些实施方式中,剂量可以是通过一次、两次或多次的推注剂、片剂或注射剂给药。例如,在需要皮下注射的某些实施方式中,所需剂量需要的体积量通过单次注射难以提供,因此,可能需要两次或多次注射以实现所需剂量。在某些实施方式中,通过长时间或连续输注来进行所述药物的给药。剂量可表示为每小时、每天、每周或每月的药物的量。

[0063] “有效量”是指在需要活性药物的个体中足以实现所需生理结果的该药物的量。有效量可根据待处理的个体的健康和生理条件、待处理的个体的分类群、组合物的制剂、个体医学状况的评估以及其他相关因素,而在个体中有所不同。

[0064] “亨廷顿核酸”指编码亨廷顿的任意核酸。例如,在某些实施方式中,亨廷顿核酸包括编码亨廷顿的DNA序列、由编码亨廷顿的DNA(包括含有内含子和外显子的基因组DNA)转录得到的RNA序列、以及编码亨廷顿的mRNA序列。“亨廷顿mRNA”指编码亨廷顿的mRNA。

[0065] “完全互补”或“100%互补”是指第一核酸的每一个核碱基在第二核酸中都有与之互补的核碱基。在某些实施方式中,第一核酸为反义化合物,靶核酸为第二核酸。

[0066] “Gapmer”是指一种嵌合反义化合物,其中内部区域位于外部区域之间,所述内部区域具有多个核苷并支持RNA酶H裂解,所述外部区域具有一个或多个核苷,其中组成内部区域的核苷在化学上不同于组成外部区域的核苷。内部区域可以称为“间隔区”,外部区域可以称为“侧翼区”。

[0067] “间隔加宽的”是指具有间隔区的嵌合反义化合物,所述间隔区具有12个或更多连

续的2'-脱氧核糖核苷,所述2'-脱氧核糖核苷位于具有一个至六个核苷的5'和3'侧翼区之间并与之直接相邻。

[0068] “杂交”是指互补的核酸分子退火后的结合。在某些实施方式中,互补的核酸分子包括反义化合物和靶核酸。

[0069] “直接相邻”是指在直接相邻的元件之间没有介入的元件。

[0070] “个体”是指为处理或疗法而选择的人类或非人类动物。

[0071] “核苷间连接”是指核苷之间的化学键。

[0072] “连接的核苷”是指键合在一起的相邻核苷。

[0073] “错配”或“非互补的核碱基”是指第一核酸的核碱基不能与第二核酸或靶核酸的相应核碱基配对的情况。

[0074] “修饰的核苷间连接”是指天然存在的核苷间连接(即,磷酸二酯核苷间连接)的取代和/或任何变化。

[0075] “修饰的核碱基”是指除了腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶以外的任何核碱基。“未修饰的核碱基”是指嘌呤碱基腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G),以及嘧啶碱基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)和尿嘧啶(U)。

[0076] “修饰的核苷酸”是指一种核苷酸,其分别具有修饰的糖基、修饰的核苷间连接或修饰的核碱基。“修饰的核苷”是指分别具有修饰的糖基或修饰的核碱基的核苷。

[0077] “修饰的寡核苷酸”是指包含至少一个修饰的核苷酸的寡核苷酸。

[0078] “修饰的糖”是指天然糖的取代或改变。

[0079] “基序”指反义化合物中化学不同区域的形式。

[0080] “天然存在的核苷间连接”是指3'至5'磷酸二酯键。

[0081] “天然糖基”是指存在于DNA(2'-H)或RNA(2'-OH)中的糖。

[0082] “核酸”是指由单体核苷酸构成的分子。核酸包括核糖核酸(RNA)、脱氧核糖核酸(DNA)、单链核酸、双链核酸、小干扰核糖核酸(siRNA)以及微核糖核酸(miRNA)。核酸还可以包含在单一分子中这些元件的组合。

[0083] “核碱基”是指能够与另一核酸的碱基配对的杂环部分。

[0084] “核碱基序列”是指不依赖于任何糖、连接或核碱基修饰的连续的核碱基顺序。

[0085] “核苷”是指与糖连接的核碱基。

[0086] “核苷酸”是指具有磷酸基团的核苷,所述磷酸基团与核苷的糖基共价键合。

[0087] “寡聚化合物”或“寡聚物”是指具有连接的单体亚单位的聚合物,所述单体亚单位能够与核酸分子的至少一个区域杂交。

[0088] “寡核苷酸”是指连接的核苷的聚合物,其中各核苷可以是修饰的或未修饰的,并相互独立。

[0089] “胃肠外给药”是指通过注射或输注给药。胃肠外给药包括皮下给药、静脉给药、肌肉给药、动脉给药、腹膜内给药、或颅内给药,例如鞘内给药或脑室内给药。给药可以是连续的、或长期的、或短期的、或间歇性的。

[0090] “肽”表示通过酰胺键连接至少两个氨基酸而形成的分子。肽是指多肽和蛋白。

[0091] “药物组合物”是指适于对个体给药的物质的混合物。例如,药物组合物可包含一种或多种活性药物和无菌水溶液。

[0092] “药学上可接受的盐”是指生理上和药学上可接受的反义化合物的盐,即保留母体寡核苷酸的所需生物学活性且不引入不需要的毒理学作用的盐。

[0093] “硫代磷酸酯键”是指核苷之间的键,其中磷酸二酯键通过使用硫原子取代非桥键氧原子而修饰。硫代磷酸酯键是修饰的核苷间连接。

[0094] “部分”是指数量确定的连续的(即,连接的)核酸核碱基。在某些实施方式中,“一部分”是指数量确定的连续的靶核酸核碱基。在某些实施方式中,“一部分”是指数量确定的连续的反义化合物核碱基。

[0095] “预防”是指在几分钟至不确定的时间段内延迟或阻止疾病、异常或状况的发病或发展。“预防”还指降低疾病、异常或状况发展的风险。

[0096] “前药”是指以无活性形式制备的治疗药,在机体或其细胞内,所述无活性形式通过内源性酶或其他化学物质或条件的作用而转化为活性形式。

[0097] “副作用”是指由处理引起的非所需作用的生理反应。在某些实施方式中,副作用包括注射部位反应、肝功能检测异常、肾功能异常、肝毒性、肾毒性、中枢神经系统异常、肌病以及不适。例如,血清中转氨酶水平升高可提示肝毒性或肝功能异常。例如,胆红素升高可提示肝毒性或肝功能异常。

[0098] “单链寡核苷酸”是指没有与互补链杂交的寡核苷酸。

[0099] “可特异性杂交的”指反义化合物在反义寡核苷酸和靶核苷酸之间具有足够程度的互补性以诱导所需作用,而在特异性结合所需条件下,即在体内检测和治疗性处理情形的生理条件下,对非靶核酸则表现最小的作用或无作用。

[0100] “靶向作用于”或“靶向作用”是指设计和选择反义化合物的过程,所述反义化合物能与靶核酸特异性杂交并引发所需作用。

[0101] “靶核酸”、“靶RNA”以及“靶RNA转录子”均指能够被反义化合物靶向作用的核酸。

[0102] “靶区段”是指反义化合物靶向作用的靶核酸的核苷酸序列。“5' 靶位点”是指靶区段的最5'末端的核苷酸。“3' 靶位点”是指靶区段的最3'末端的核苷酸。

[0103] “治疗有效量”是指对个体提供治疗益处的药物的量。

[0104] “处理”是指对动物给药药物组合物,使得动物的疾病、异常或状况改变或改善。

[0105] “未修饰的核苷酸”是指由天然存在的核碱基、糖基以及核苷间连接组成的核苷酸。在某些实施方式中,未修饰的核苷酸是RNA核苷酸(即, β -D-核糖核苷酸)或DNA核苷酸(即, β -D-脱氧核糖核苷酸)。

[0106] 一些实施方式

[0107] 某些实施方式提供了抑制亨廷顿表达的方法、化合物、和组合物。

[0108] 某些实施方式提供了靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物。在某些实施方式中,亨廷顿核酸为GENBANK登录号NM_002111.6(在本申请中作为SEQ ID NO:1并入)、GENBANK登录号NT_006081.17中截取的核苷酸462000至634000(在本申请中作为SEQ ID NO:2并入)、GENBANK登录号NM_010414.1(在本申请中作为SEQ ID NO:3并入)、GENBANK登录号NW_001109716.1中截取的核苷酸698000至866000的互补序列(在本申请中作为SEQ ID NO:4并入)和GENBANK登录号NM_024357.2(在本申请中作为SEQ ID NO:5并入)中所列的任意序列。

[0109] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含选自如SEQ ID NOs:6、9、10、11、12、13、14、15、

18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22、32所示的核碱基序列的至少8个连续核碱基。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸包含选自SEQ ID NOs:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22、32中所示的核碱基序列的至少9个、至少10个、至少11个或至少12个连续核碱基。在某些实施方式中,核碱基序列为SEQ ID NOs:24、25、26、6、12、28、21、22、32、13所示的序列。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸包含选自SEQ ID NOs:12、22、28、30、32、和33所示的核碱基序列的至少9个、至少10个、至少11个或至少12个连续核碱基。

[0110] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由15至25个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含选自SEQ ID NOs:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22、32所示的核碱基序列的至少8个连续核碱基。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸包含选自SEQ ID NOs:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22、32所示的核碱基序列的至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个或至少15个连续核碱基。在某些实施方式中,核碱基序列为SEQ ID NOs:24、25、26、6、12、28、21、22、32、13所示的序列。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸包含选自SEQ ID NOs:12、22、28、30、32、和33所示的核碱基序列的至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个或至少15个连续核碱基。

[0111] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由18至21个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含选自SEQ ID NOs:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22和32所示的核碱基序列的至少8个连续核碱基。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸包含选自SEQ ID NOs:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22和32所示的核碱基序列的至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个或至少18个连续核碱基。在某些实施方式中,核碱基序列为SEQ ID NOs:24、25、26、6、12、28、21、22、32、13所示的序列。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸包含选自SEQ ID NOs:12、22、28、30、32、和33所示的核碱基序列的至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个或至少18个连续核碱基。

[0112] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12-30个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含至少一8个连续核碱基的部分,所述8个连续核碱基的部分在选自下述的区域内互补:SEQ ID NO:1的核苷酸4384-4403、4605-4624、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4617-4636、4622-4639、4813-4832、4814-4833、4823-4842、4860-4877、4868-4887、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4931-4948、4955-4974、4960-4977、5801-5820、5809-5828、5809-5826、101088-101105、115066-115085、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4813-4832、4862-4881、5809-5828、4928-4947。在某些实施方式中,该区域选自SEQ ID NO:1的4384-4403、4609-4628、4610-4629、4860-4877、4862-4881、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4955-4974、和5809-5828。在某些实施方式中,该区域选自4862-4881、4609-4628、5809-5828、5809-5826、5801-5820和4955-4974。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸具有至少一9个、至少一10个、至少一11个

或至少一12个连续核碱基的部分,所述部分与本申请所述的区域互补。

[0113] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由15-25个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含序列的至少8个连续核碱基部分,所述8个连续核碱基的部分在选自下述的区域内互补:SEQ ID NO:1的核苷酸4384-4403、4609-4628、4610-4629、4860-4877、4862-4881、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4955-4974和5809-5829。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸具有至少一9个、至少一10个、至少一11个、至少一12个、至少一13个或至少一15个连续核碱基部分,所述部分与本申请所述的区域互补。

[0114] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由15-25个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含至少一8个连续核碱基部分,所述8个连续核碱基部分在选自下述的区域内互补:核苷酸4862-4881、4609-4628、5809-5828、5809-5826、5801-5820和4955-4974。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸具有至少一9个、至少一10个、至少一11个、至少一12个、至少一13个或至少一15个连续核碱基的部分,所述部分与本申请所述的区域互补。

[0115] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由18-21个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含至少一8个连续核碱基部分,所述8个连续核碱基部分在选自下述的区域内互补:SEQ ID NO:1的核苷酸4384-4403、4609-4628、4610-4629、4860-4877、4862-4881、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4955-4974和5809-5829。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸具有至少一9个、至少一10个、至少一11个、至少一12个、至少一13个、至少一14个、至少一15个、至少一16个、至少一17个或至少一18个连续核碱基的部分,所述部分与本申请所述的区域互补。

[0116] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由18-21个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含至少一8个连续核碱基部分,所述8个连续核碱基部分在选自下述的区域内互补:SEQ ID NO:1的核苷酸4862-4881、4609-4628、5809-5828、5809-5826、5801-5820和4955-4974。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸具有至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个或至少18个与本申请所述的区域互补的连续核碱基部分。

[0117] 在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸由单链修饰的寡核苷酸组成。

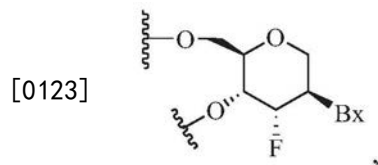
[0118] 在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸由20个连接的核苷组成。

[0119] 在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸的核碱基序列在其序列全长范围内与SEQ ID NO:1、2、3、4或5的核碱基序列至少90%互补。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸的核碱基序列在其序列全长范围内与SEQ ID NO:1、2、3、4或5的核碱基序列至少95%互补。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸的核碱基序列在其序列全长范围内与SEQ ID NO:1、2、3、4或5的核碱基序列至少99%互补。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸的核碱基序列在其序列全长范围内与SEQ ID NO:1、2、3、4或5的核碱基序列100%互补。

[0120] 在某些实施方式中,所述化合物至少具有一个修饰的核苷间连接。在某些实施方式中,核苷间连接是硫代磷酸酯核苷间连接。

[0121] 在某些实施方式中,所述化合物具有至少一个包含修饰糖的核苷。在某些实施方式中,至少一个修饰糖是双环糖。在某些实施方式中,至少一个双环糖包含4'-CH(CH₃)-O-2' 桥键。在某些实施方式中,至少一个修饰糖包含2'-O-甲氧乙基。

[0122] 在某些实施方式中,所述化合物包含至少一个至少一个四氢吡喃修饰的核苷,其中四氢吡喃环取代了呋喃糖环。在某些实施方式中,至少一个四氢吡喃修饰的核苷具有以下结构:



[0124] 其中Bx为可选地受保护的杂环碱基团。

[0125] 在某些实施方式中,所述化合物具有至少一个包含修饰核碱基的核苷。在某些实施方式中,修饰核碱基是5-甲基胞嘧啶。

[0126] 在某些实施方式中,化合物的修饰的寡核苷酸包括:

[0127] (i) 由连接的脱氧核苷组成的间隔区;

[0128] (ii) 由连接的核苷组成的5' 侧翼区;

[0129] (iii) 由连接的核苷组成的3' 侧翼区,其中所述间隔区位于5' 侧翼区和3' 侧翼区之间,

[0130] 并且其中每个侧翼区的每个核苷均包含修饰的糖。

[0131] 在某些实施方式中,化合物的修饰的寡核苷酸包括:

[0132] (i) 由10个连接的脱氧核苷组成的间隔区;

[0133] (ii) 由5个连接的核苷组成的5' 侧翼区;

[0134] (iii) 由5个连接的核苷组成的3' 侧翼区;其中所述间隔区位于5' 侧翼区和3' 侧翼区之间,其中每个侧翼区的每个核苷均包含2' -O-甲氧乙基糖;并且其中每个核苷间连接均为硫代磷酸酯键。

[0135] 在某些实施方式中,化合物的修饰的寡核苷酸包括:

[0136] (i) 由8个连接的脱氧核苷组成的间隔区;

[0137] (ii) 由6个连接的核苷组成的5' 侧翼区;

[0138] (iii) 由6个连接的核苷组成的3' 侧翼区;其中所述间隔区位于5' 侧翼区和3' 侧翼区之间,其中每个侧翼区的每个核苷均包含2' -O-甲氧乙基糖;并且其中每个核苷间连接均为硫代磷酸酯键。

[0139] 在某些实施方式中,化合物的修饰的寡核苷酸包括:

[0140] (i) 由8个连接的脱氧核苷组成的间隔区;

[0141] (ii) 由5个连接的核苷组成的5' 侧翼区;

[0142] (iii) 由5个连接的核苷组成的3' 侧翼区;其中所述间隔区位于5' 侧翼区和3' 侧翼区之间,其中每个侧翼区的每个核苷均包含2' -O-甲氧乙基糖;并且其中每个核苷间连接均为硫代磷酸酯键。

[0143] 某些实施方式提供了组合物,所述组合物包含本申请所述的化合物或其盐,以及药学上可接受的载体或稀释剂。在某些实施方式中,组合物包含由12至30个连接的核苷组成的修饰的寡核苷酸,其核碱基序列包含选自SEQ ID NOs:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22和32中所示的核碱基序列的至少12个连续核碱基,或其盐以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0144] 某些实施方式提供了组合物,所述组合物包含本申请所述的化合物或其盐,以及药学上可接受的载体或稀释剂。在某些实施方式中,组合物包含由12至30个连接的核苷组成的修饰的寡核苷酸,其核碱基序列包含选自SEQ ID NOs:12、22、28、30、32和33中所示的核碱基序列的12个连续核碱基,或其盐以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0145] 某些实施方式提供了处理、预防或改善亨廷顿氏病的方法。

[0146] 某些实施方式提供了包含向动物给药本申请所述的化合物的方法。在某些实施方式中,该方法包括向动物给药由12至30个连接的核苷组成的修饰的寡核苷酸,其核碱基序列包含选自SEQ ID NOs:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22和32中所示的核碱基序列的至少8个连续核碱基。

[0147] 某些实施方式提供了包含向动物给药本发明所述的化合物的方法。在某些实施方式中,该方法包括向动物给由12至30个连接的核苷组成的修饰的寡核苷酸,其核碱基序列包含选自SEQ ID NOs:12、22、28、30、32和33中所示的核碱基序列的至少8个连续的核碱基。

[0148] 在某些实施方式中,动物是人。

[0149] 在某些实施方式中,所述给药预防、处理、改善或减缓本申请所述的亨廷顿氏病的进程。

[0150] 在某些实施方式中,化合物与另外一种制剂联合给药。

[0151] 在某些实施方式中,化合物与另外一种制剂伴随给药。

[0152] 在某些实施方式中,给药为胃肠外给药。在某些实施方式中,胃肠外给药为脑内给药。在某些实施方式中,脑内给药为鞘内或脑室内给药。

[0153] 某些实施方式进一步提供了降低动物中亨廷顿mRNA或蛋白表达的方法,包括向动物给药本申请所述的化合物或组合物,以降低动物中亨廷顿mRNA或蛋白的表达。在某些实施方式中,动物是人。在某些实施方式中,亨廷顿mRNA或蛋白表达的降低预防、处理、改善或延缓亨廷顿氏病进程。

[0154] 某些实施方式提供了处理人亨廷顿氏病的方法,包括对患有该疾病的人进行鉴别,并向其给药治疗有效量的本申请所述的化合物或组合物。在某些实施方式中,处理减轻了一种以下症状:烦躁、缺乏协调性、无意识开始运动、无意识无法完成运动、步态不稳、舞蹈病、强直、扭动、异常姿势、不安、面部表情异常、咀嚼困难、吞咽困难、讲话困难、癫痫、睡眠障碍、计划能力受损、灵活性受损、抽象思维受损、规则获得受损、适宜行为起始受损、不适宜行为抑制受损、短期记忆受损、长期记忆受损、偏执、定向障碍、意识混乱、幻觉、痴呆、焦虑、抑郁、感情迟钝、自我中心、攻击性、强迫行为、易怒、自杀意念、脑重减轻、肌肉萎缩、心力衰竭、糖耐量降低、体重减轻、骨质疏松和睾丸萎缩。

[0155] 进一步提供了减轻或预防亨廷顿氏病的方法,包括向人给药治疗有效量的本申请所述的化合物或组合物,以减轻或预防亨廷顿氏病。

[0156] 进一步提供了改善亨廷顿氏病症状的方法,包括向所需的人给药包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中所述修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:1、2、3、4或5特异性杂交,以改善人亨廷顿氏病的症状。

[0157] 进一步提供了减缓亨廷顿氏病相关症状进程速率的方法,包括向所需的人给药包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中所述修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:1、2、3、4或5特异性杂交,以减缓人亨廷顿氏病症状的进程速

率。

[0158] 进一步提供了逆转退行的方法,所述退行由亨廷顿氏病的相关症状所指示,包括向所需的人给药包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中所述修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:1、2、3、4或5特异性杂交,以逆转人亨廷顿氏病症状的恶化。

[0159] 在某些实施方式中,症状为身体的、认知的、精神的或外周的症状。在某些实施方式中,症状为选自下组的身体症状:烦躁、缺乏协调性、无意识开始运动、无意识无法完成运动、步态不稳、舞蹈病、强直、扭动、异常姿势、不安、面部表情异常、咀嚼困难、吞咽困难、讲话困难、癫痫和睡眠障碍。在某些实施方式中,症状为选自下组的认知症状:计划能力受损、灵活性受损、抽象思维受损、规则获得受损、适宜行为起始受损、不适宜行为抑制受损、短期记忆受损、长期记忆受损、偏执、定向障碍、意识混乱、幻觉和痴呆。在某些实施方式中,症状为选自下组的精神症状:焦虑、抑郁、感情迟钝、自我中心、攻击性、强迫行为、易怒和自杀意念。在某些实施方式中,症状为选自下组的外周症状:脑重减轻、肌肉萎缩、心力衰竭、糖耐量降低、体重减轻、骨质疏松和睾丸萎缩。

[0160] 还提供了用于药物制备的方法和化合物,所述药物用于处理、预防或改善亨廷顿氏病。

[0161] 某些实施方式提供了本申请所述的化合物在药物制备中的用途,所述药物用于处理、改善或预防亨廷顿氏病。

[0162] 某些实施方式提供了本申请所述化合物,通过与本申请所述的其他制剂或疗法联用,用于处理、预防或改善本申请所述的亨廷顿氏病。制剂或疗法可以联合给药或伴随给药。

[0163] 某些实施方式提供了本申请所述的化合物用于药物制备中的用途,所述药物与本申请所述的其他制剂或疗法联合,用于处理、预防或改善本申请所述的亨廷顿氏病。制剂或疗法可以联合给药或伴随给药。

[0164] 某些实施方式提供了本申请所述化合物在药物制备中的用途,所述药物用于处理、预防或改善本申请所述的亨廷顿氏病,所述亨廷顿氏病的患者随后被给药本申请所述的其他制剂或疗法。

[0165] 某些实施方式提供了用于处理、预防或改善本申请所述的亨廷顿氏病的试剂盒,其中所述试剂盒包括:

[0166] (i) 本申请所述的化合物;以及可选地

[0167] (ii) 本申请所述的其他制剂或疗法。

[0168] 本申请所述的试剂盒可以进一步包括说明书,说明所述试剂盒通过本申请所述的联合疗法处理、预防或改善本申请所述的亨廷顿氏病。

[0169] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含SEQ ID NO:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35或36中所示的序列的至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个或至少20个连续核碱基,所述化合物用于处理患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的化合物以抑制亨廷顿的表达。在某些实施方式中,

疾病或状况是神经性疾病。在某些实施方式中,疾病或状况是亨廷顿氏病。在某些实施方式中,动物是人。

[0170] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含SEQ ID NO:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35或36中所示的序列的至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个或至少20个连续核碱基,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的化合物,以预防、处理、改善或延缓亨廷顿氏病进程。

[0171] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含SEQ ID NO:12、22、28、30、32或33中所示的序列的至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个或至少20个连续核碱基,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向动物给药治疗有效量的所述化合物,以抑制亨廷顿的表达。在某些实施方式中,疾病或状况是神经性疾病。在某些实施方式中,疾病或状况是亨廷顿氏病。在某些实施方式中,动物是人。

[0172] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含SEQ ID NO:12、22、28、30、32或33中所示的序列的至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个或至少20个连续核碱基,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的化合物以预防、处理、改善或减缓亨廷顿氏病进程。

[0173] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含至少一8个、至少一9个、至少一10个、至少一11个、至少一12个、至少一13个、至少一14个、至少一15个、至少一16个、至少一17个、至少一18个、至少一19个或至少一20个连续核碱基的部分,所述连续核碱基部分与选自下述核苷酸的区域互补:SEQ ID NO:1的核苷酸4384-4403、4605-4624、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4617-4636、4622-4639、4813-4832、4814-4833、4823-4842、4860-4877、4868-4887、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4931-4948、4955-4974、4960-4977、5801-5820、5809-5828、5809-5826、101088-101105、115066-115085、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4813-4832、4862-4881、5809-5828、4928-4947,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的化合物,以抑制亨廷顿的表达。

[0174] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含至少一8个、至少一9个、至少一10个、至少一11个、至少一12个、至少一13个、至少一14个、至少一15个、至少一16个、至少一17个、至少一18个、至少一19个或至少一20个连续核碱基的部分,所述连续核碱基部分与选自下述核苷酸的区域互补:SEQ ID NO:1的核苷酸4384-4403、4605-4624、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4617-4636、4622-4639、4813-4832、4814-4833、4823-4842、4860-4877、4868-4887、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4931-4948、4955-4974、4960-4977、5801-

5820、5809-5828、5809-5826、101088-101105、115066-115085、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4813-4832、4862-4881、5809-5828、4928-4947,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的化合物以预防、处理、改善或减缓亨廷顿氏病进程。

[0175] 反义化合物

[0176] 寡聚化合物包含,但不限于,寡核苷酸、寡核苷、寡核苷酸类似物、寡核苷酸模拟物、反义化合物,反义寡核苷酸和siRNAs。寡聚化合物可以对靶核酸“反义”,指寡聚化合物能够通过氢键与靶核酸杂交。

[0177] 在某些实施方式中,反义化合物具有这样的核碱基序列,当其以5'到3'方向书写的时候,包含其靶向作用的靶核酸的靶区段的反向互补序列。在某些这样的实施方式中,反义寡核苷酸具有这样的核碱基序列,当其以5'到3'方向书写的时候,包含其靶向作用的靶核酸的靶区段的反向互补序列。

[0178] 在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物的长度为12至30个核苷酸。也就是说,反义化合物具有12至30个连接的核碱基。在其他实施方式中,反义化合物包含由8至80个、12至50个、15至30个、18至24个、19至22个或20个连接的核碱基组成的修饰的寡核苷酸。在某些这样的实施方式中,反义化合物包含的修饰的寡核苷酸由长度为8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、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或80的连接的核碱基组成,或长度为上述值的任意两个所确定的范围。

[0179] 在某些实施方式中,反义化合物包含缩短或截短的修饰的寡核苷酸。缩短或截短的修饰的寡核苷酸具有从5'端缺失的单一核苷(5'截短),或者从3'端缺失(3'截短)。缩短或截短的寡核苷酸可有两个核苷从5'端缺失,或者有两个核苷从3'端缺失。可选地,所缺失的核苷可分散于整个修饰的寡核苷酸中,例如,在反义化合物中有一个核苷从5'端缺失和有一个核苷从3'端缺失。

[0180] 当单一的附加核苷出现在延长的寡核苷酸中时,所述附加核苷可以位于所述寡核苷酸的5'或3'末端。当存在两个或更多附加核苷时,所述附加核苷可以彼此相邻;例如,在寡核苷酸中具有2个核苷添加于5'端(5'添加)或者3'端(3'添加)。可选地,所述附加核苷可以分散于整个反义化合物中,例如,在寡核苷酸中具有一个添加到5'端的核苷和一个添加到3'端的核苷。

[0181] 可以增加或减少反义化合物例如反义寡核苷酸的长度,和/或引入错配碱基而不消除其活性。例如,在Woolf等人(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:7305-7309,1992)的研究中,测试了一系列13-25个碱基长度的反义寡核苷酸在卵母细胞注射模型中诱导靶RNA断裂的能力。具有25个核碱基长度、并在反义寡核苷酸末端附近具有8或11个错配碱基的反义寡核苷酸能够介导靶mRNA的特异性断裂,虽然与不含错配碱基的反义寡核苷酸相比,其程度较轻。相似的,使用具有13个核碱基的反义寡核苷酸也实现了靶向特异性断裂,包括那些具有1或3个错配碱基的反义寡核苷酸。

[0182] Gautschi等人(J.Natl.Cancer Inst.93:463-471,March 2001)证明了,与bcl-2mRNA 100%互补且与bcl-xL mRNA具有3个错配的寡核苷酸,在体外和体内降低了bcl-2和

bcl-xL的表达。另外,还证明了该寡核苷酸具有高效的体内抗肿瘤活性。

[0183] Maher和Dolnick (Nuc.Acid.Res.16:3341-3358,1988) 在家兔网织红细胞试验中分别检测了一系列单串联的14个核碱基,和分别由两个串联和三个串联序列组成的28和42个核碱基的反义寡核苷酸,在阻止人DHFR翻译方面的能力。三种14个核碱基的反义寡核苷酸各自能够单独抑制翻译,尽管比28或42个核碱基的寡核苷酸的水平相对较低。

[0184] 反义化合物基序

[0185] 在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物具有化学修饰的亚单位,其被配置成模式或基序,使得反义化合物具有某些特性,例如抑制活性增强、对于靶核酸的结合亲和力增加,或具有对体内核酸酶降解的抗性。

[0186] 嵌合反义化合物通常含有至少一个修饰的区域,从而使得对于核酸酶降解的抗性增强、细胞摄取增加、对于靶核酸的结合亲和力增加和/或抑制活性增加。嵌合反义化合物的第二区域可任选作为细胞内切核酸酶RNA酶H的底物,RNA酶H裂解RNA:DNA双螺旋的RNA链。

[0187] 具有gapmer基序的反义化合物被认为是嵌合反义化合物。在gapmer中,内部区域位于外部区域之间,所述内部区域具有支持RNA酶H裂解的多个核苷酸,所述外部区域具有与内部区域的核苷化学上不同的多个核苷酸。在具有gapmer基序的反义寡核苷酸的情况下,间隔区一般作为核酸内切酶裂解的底物,而侧翼区包含修饰的核苷。在某些实施方式中,根据各不同区域的糖基的类型来区别gapmer的区域。在某些实施方式中,用于区别gapmer区域的糖基的类型可包括 β -D-核糖核苷、 β -D-脱氧核糖核苷、2'-修饰的核苷(这样的2'-修饰的核苷可包括2'-MOE和2'-O-CH₃等),以及双环糖修饰的核苷(这样的双环糖修饰的核苷可包括具有4'-(CH₂)_n-O-2'桥键的核苷,其中,n=1或n=2)。优选地,各不同区域包括均一的糖基。侧翼-间隔-侧翼基序通常被描述为“X-Y-Z”,其中“X”代表5'侧翼区域的长度,“Y”代表间隔区域的长度,“Z”代表3'侧翼区域的长度。在本申请中,被描述为“X-Y-Z”的gapmer具有的构型使得间隔区与每个5'侧翼区和3'侧翼区直接相邻。因此,在5'侧翼区和间隔区之间,或在间隔区和3'侧翼区之间不存在介入的核苷酸。本申请描述的任何反义化合物可具有gapmer基序。在一些实施方式中,X和Z是相同的,在另一些实施方式中,它们是不同的。在一些实施方式中,Y为8至15个核苷酸。X、Y或Z可任意地为1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、25个、30个或更多数量的核苷酸。因此,gapmer包括,但不限于,例如,5-10-5、4-8-4、4-12-3、4-12-4、3-14-3、2-13-5、2-16-2、1-18-1、3-10-3、2-10-2、1-10-1、2-8-2、6-8-6或5-8-5。

[0188] 在某些实施方式中,反义化合物具有“wingmer”基序,该基序具有侧翼-间隔或间隔-侧翼构型,即如上所述的gapmer构型的X-Y或Y-Z构型。因此,wingmer构型包括但不限于例如5-10、8-4、4-12、12-4、3-14、16-2、18-1、10-3、2-10、1-10、8-2、2-13或5-13。

[0189] 在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物具有5-10-5gapmer基序。

[0190] 在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物具有6-8-6gapmer基序。

[0191] 在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物具有5-8-5gapmer基序。

[0192] 在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物具有加宽间隔的基序。

[0193] 在某些实施方式中,加宽间隔的靶向作用于亨廷顿核酸的反义寡核苷酸具有间隔

区,其位于侧翼区之间并与之直接相邻,所述间隔区有10个2'-脱氧核糖核苷,所述侧翼区有5个化学修饰的核苷。在某些实施方式中,化学修饰包括2'-糖修饰。在另一个实施方式中,化学修饰包括2'-MOE糖修饰。

[0194] 在某些实施方式中,加宽间隔的靶向作用于亨廷顿核酸的反义寡核苷酸具有间隔区,其位于侧翼区之间并与之直接相邻,所述间隔区有8个2'-脱氧核糖核苷,所述侧翼区有5个化学修饰的核苷。在某些实施方式中,化学修饰包括2'-糖修饰。在另一个实施方式中,化学修饰包括2'-MOE糖修饰。

[0195] 在某些实施方式中,加宽间隔的靶向作用于亨廷顿核酸的反义寡核苷酸具有间隔区,其位于侧翼区之间并与之直接相邻,所述间隔区有8个2'-脱氧核糖核苷的,所述侧翼区有6个化学修饰的核苷。在某些实施方式中,化学修饰包括2'-糖修饰。在另一个实施方式中,化学修饰包括2'-MOE糖修饰。

[0196] 靶核酸、靶区域和核苷酸序列

[0197] 编码亨廷顿的核苷酸序列包括,但不限于下列序列:GENBANK登录号NM_002111.6,于2006年5月31日首次在GENBANK®中保存,在本申请中作为SEQ ID NO:1并入;GENBANK登录号NT_006081.17中截取的核苷酸462000至634000,于2004年8月19日首次在GENBANK®中保存,且在本申请中作为SEQ ID NO:2并入;GENBANK登录号NM_010414.1,于2004年3月23日首次在GENBANK®中保存,在本申请中作为SEQ ID NO:3并入;GENBANK登录号NW_001109716.1中截取的核苷酸698000至866000,于2006年6月14日首次在GENBANK®中保存,在本申请中作为SEQ ID NO:4并入;以及GENBANK登录号NM_024357.2,于2008年6月5日首次在GENBANK®中保存,在本申请中作为SEQ ID NO:5并入。

[0198] 应当理解,本申请包含的实施例,各SEQ ID NO中所列的序列不依赖于对糖基、核苷间连接或核碱基的任何修饰。因此,由SEQ ID NO定义的反义化合物可独立地包括对糖基、核苷间连接或核碱基的一种或多种修饰。Isis编号(Isis No.)描述的反义化合物表示核碱基序列和基序的组合。

[0199] 在某些实施方式中,靶区域为靶核酸的结构上确定的区域。例如,靶区域可包含3' UTR、5' UTR、外显子、内含子、外显子/内含子接头、编码区、翻译起始区、翻译终止区或其他定义的核酸区域。亨廷顿的结构上定义的区域可通过来自诸如NCBI的序列数据库的登录号来获得,这样的信息通过引用并入本申请。在某些实施方式中,靶区域可包含一段序列,从靶区域内的一个靶区段的5'靶位点开始,到靶区域的另一靶区段的3'靶位点。

[0200] 靶向作用包括确定反义化合物与之杂交的至少一个靶区段,使得发生所需作用。在某些实施方式中,所需作用是降低mRNA靶核酸水平。在某些实施方式中,所需作用是降低由所述靶核酸编码的蛋白水平,或发生靶核酸相关的表型改变。

[0201] 靶区域可含有一个或多个靶区段。靶区域内的多个靶区段可以重叠。或者,它们也可不重叠的。在某些实施方式中,靶区域内的靶区段由不超过约300个核苷酸分隔。在某些实施方式中,靶区域内的靶区段由靶核酸上的多个核苷酸分隔,即为、约为、不超过、不超过约250个、200个、150个、100个、90个、80个、70个、60个、50个、40个、30个、20个或10个核苷酸分隔,或为任何两个前述数值限定的范围。在某些实施方式中,靶区域内的靶区段由靶核酸上的不超过、或不超过约5个核苷酸分隔。在某些实施方式中,靶区段是连续的。预期这样的靶区域,其范围由本申请所列的任何5'靶位点或3'靶位点为起始的核酸所界定。

[0202] 合适的靶区段可见于5' UTR、编码区、3' UTR、内含子、外显子或外显子/内含子接头内。含有起始密码子或终止密码子的靶区段也是适宜的靶区段。适宜的靶区段可特别排除某些结构上确定的区域,例如起始密码子或终止密码子。

[0203] 合适的靶区段的确定可包括,将靶核酸的序列与基因组中的其他序列进行比较。例如,可用BLAST算法鉴定不同核酸中的具有相似性的区域。该比较可避免选择到那些可以非特异性方式与所选靶核酸以外的序列(即,非靶序列或脱靶序列)杂交的反义化合物序列。

[0204] 在活性靶区域内的反义化合物可以具有不同的活性(例如,由靶核酸水平降低的百分数所定义)。在某些实施方式中,亨廷顿mRNA水平降低提示亨廷顿表达被抑制。亨廷顿蛋白水平降低也提示靶mRNA水平抑制。另外,表型改变提示亨廷顿表达抑制。例如,脑部大小增至正常、运动协调性改善、持续肌肉痉挛减轻(肌张力障碍)、易怒和/或焦虑减轻、记忆改善或精力增加,以及其他可以检测的表型改变。如下文所述,还可以评估其他表型指征,例如,与亨廷顿氏病相关的症状。

[0205] 杂交

[0206] 在某些实施方式中,在本申请中公开的反义化合物和亨廷顿核酸之间发生杂交。最常见的杂交机制涉及核酸分子的互补核碱基之间的氢键键合(例如,Watson-Crick、Hoogsteen或逆向Hoogsteen氢键键合)。

[0207] 杂交可在不同条件下发生。严谨条件具有序列依赖性,并且由待杂交的核酸分子的性质和组成来确定。

[0208] 确定序列是否可与靶核酸特异性杂交的方法为本领域的公知常识。在某些实施方式中,本申请提供的反义化合物可与亨廷顿核酸特异性杂交。

[0209] 互补性

[0210] 当反义化合物的足够数量的核碱基可与靶核酸的相应核碱基发生氢键键合,使得发生所需作用时(例如,诸如亨廷顿核酸靶核酸的反义抑制),则反义化合物和靶核酸相互之间互补。

[0211] 反义化合物可与亨廷顿核酸的一个或多个片段杂交,使得插入或相邻片段不参与杂交(例如,环结构、错配或发夹结构)。

[0212] 在某些实施方式中,本申请提供的反义化合物或其特定部分与亨廷顿核酸、其靶区域、靶区段或其特定部分为(或至少为)70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%互补。反义化合物与靶核酸的互补百分数可使用常规方法来确定。

[0213] 例如,如果反义化合物的20个核碱基中的18个与靶区域互补,并因此能够特异性杂交,则该反义化合物呈现90%互补。在这个例子里,其余的非互补核碱基可以与互补的核碱基聚集分别或分散分布,并且不需要相互连续或与互补的核碱基相连。因此,某具有18个核碱基长度的反义化合物带有4个非互补核碱基,其侧接于与靶核酸完全互补的两个区域,这样的反义化合物与靶核酸具有77.8%的整体互补性,因此属于本申请的范围内。反义化合物与靶核酸区域的互补百分比可以用本领域公知的BLAST程序(基础局部比对检索工具)和PowerBLAST程序常规确定(Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656)。同源百分比、序列同一性或互补性百分数可以

通过,例如Gap程序(Wisconsin Sequence Analysis Package,Version 8for Unix, Genetics Computer Group,University Research Park,Madison Wis.),使用缺省设置来确定,该程序使用Smith和Waterman算法(Adv.Appl.Math.,1981,2,482-489)。

[0214] 在某些实施方式中,本申请提供的反义化合物,或其特定部分,与靶核酸或其特定部分完全互补(即,100%互补)。例如,反义化合物可与亨廷顿核酸、或其靶区域或靶区段或靶序列完全互补。在本申请中,“完全互补”是指反义化合物的各核碱基能够与靶核酸的相应核碱基进行精确的碱基配对。例如,20个核碱基的反义化合物与400个核碱基长度的靶序列完全互补,只要靶核酸中具有与反义化合物完全互补的相应20个核碱基部分即可。完全互补还可用于指第一和/或第二核酸的特定部分。例如,30个核碱基的反义化合物中的20个核碱基的部分可与400个核碱基长度的靶序列“完全互补”。如果靶序列具有相应的20个核碱基部分,其中各碱基与反义化合物的所述20个核碱基部分都互补,则30个核碱基寡核苷酸的所述20个核碱基的部分与靶序列完全互补。同时,根据反义化合物余下的10个核碱基是否也与靶序列互补,整个30个核碱基的反义化合物可与靶序列完全互补或者与其不完全互补。

[0215] 非互补核碱基的位置可位于反义化合物的5'端或3'端。可选地,非互补的一个核碱基或多个核碱基可位于反义化合物的内部位置。当存在两个或多个非互补核碱基时,它们可以是连续的(即,连接的)或非连续的。在一个实施方式中,非互补的核碱基位于gapmer反义寡核苷酸的侧翼区中。

[0216] 在某些实施方式中,长度为或最多为12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个核碱基的反义化合物包含不超过4个、不超过3个、不超过2个或不超过1个的与靶核酸或其特定部分非互补的核碱基,靶核酸例如亨廷顿核酸。

[0217] 在某些实施方式中,长度为或最多为12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个或30个核碱基的反义化合物包含不超过6个、不超过5个、不超过4个、不超过3个、不超过2个或不超过1个的与靶核酸或其特定部分非互补的核碱基,靶核酸例如亨廷顿核酸。

[0218] 本申请提供的反义化合物还包括那些与靶核酸的一部分互补的反义化合物。在本申请中,“部分”是指靶核酸的区域或区段内数量确定的连续(即,连接的)的核碱基。“部分”还可指反义化合物的数量确定的连续的核碱基。在某些实施方式中,反义化合物与靶区段的至少8个核碱基的部分互补。在某些实施方式中,反义化合物与靶区段的至少12个核碱基的部分互补。在某些实施方式中,反义化合物与靶区段的至少15个核碱基的部分互补。还预期了这样的反义化合物,其互补于靶区段的至少9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个或更多核碱基的部分,或由这些数值中任何两个所限定的范围。

[0219] 同一性

[0220] 本申请提供的反义化合物也可以相对于特定核苷酸序列、SEQ ID NO或由特定Isis编号表示的化合物或其部分具有确定的同一性百分数。在本申请中,如果反义化合物与本申请公开的序列具有相同的核碱基配对能力,则它与本申请公开的序列是同一的。例如,在公开DNA序列里,将胸腺嘧啶用尿嘧啶取代所得到的RNA,被认为与所述DNA序列是同一的,因为尿嘧啶和胸腺嘧啶都与腺嘌呤配对。还预期了本申请所描述的反义化合物的缩短和延长形式,以及与本申请所提供的反义化合物具有不同碱基的化合物。在整个反义化

合物中,不同的碱基可相邻或分散。根据与所比的序列之间具有相同碱基配对的碱基数量,来反义化合物的同一性百分数。

[0221] 在某些实施方式中,反义化合物或其部分与本申请公开的一种或多种反义化合物或SEQ ID NOs或其部分具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的同一性。

[0222] 修饰

[0223] 核苷为碱基-糖组合。核苷的核碱基(也称为碱基)部分通常是杂环碱基部分。核苷酸为进一步包括磷酸基团的核苷,所述磷酸基团与核苷的糖基共价连接。对于包括戊呋喃糖基糖的核苷,磷酸基团可与糖的2'、3'或5'羟基部分连接。寡核苷酸的形成是通过相邻的核苷相互之间共价键合而形成线性聚合的寡核苷酸。在寡核苷酸结构内,磷酸基团通常是指形成寡核苷酸的核苷间连接。

[0224] 对反义化合物的修饰包括对核苷间连接、糖基或核碱基的取代或改变。修饰的反义化合物通常优于天然形式,因为其具有所需要的性质,例如,细胞摄取增强、核酸靶向亲和力和增强、在核酸酶存在下的稳定性增加或抑制活性增强。

[0225] 化学修饰的核苷也可用于增加缩短或截短的寡核苷酸与其靶核酸的结合亲和力。因此,使用具有此类化学修饰核苷的缩短反义化合物通常能够获得具有可比性的结果。

[0226] 修饰的核苷间连接

[0227] RNA和DNA天然存在的核苷间连接是3'至5'磷酸二酯键。具有一个或多个修饰(即,非天然存在的)核苷间连接的反义化合物通常优选于具有天然存在核苷间连接的反义化合物,因为其具有所需要的性质,例如,细胞摄取增强、核酸靶向亲和力增强以及在核酸酶存在下的稳定性增加。

[0228] 具有修饰的核苷间连接的寡核苷酸包含保留磷原子的核苷间连接和不具有磷原子的核苷间连接。典型的含磷核苷间连接包括但不限于磷酸二酯、磷酸三酯、甲基磷酸酯、氨基磷酸酯以及硫代磷酸酯。含磷和不含磷的连接的制备方法是公知的。

[0229] 在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物包括一种或多种修饰的核苷间连接。在某些实施方式中,修饰的核苷间连接为硫代磷酸酯键。在某些实施方式中,反义化合物的各核苷间连接均为硫代磷酸酯核苷间连接。

[0230] 修饰的糖基

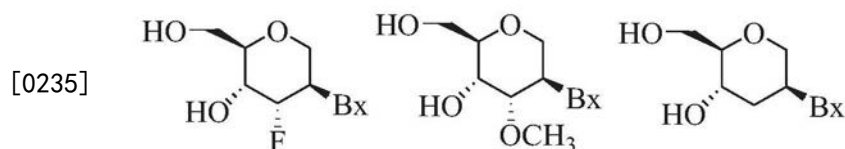
[0231] 反义化合物可选地含有一种或多种核苷,其中的糖基被修饰。此类糖修饰的核苷可使反义化合物的核酸酶稳定性增强、结合亲和力增加或具有一些其他有益的生物特性。在某些实施方式中,核苷包括化学修饰的呋喃核糖环部分。化学修饰的呋喃核糖环例子包括但不限于,添加取代基团(包括5'和2'取代基团,非成对的环原子通过桥接形成双环核酸(BNA),以S、N(R)或C(R1)(R)2(R=H、C1-C12烷基或保护基团)取代核糖基环的氧原子,及其组合。化学修饰糖的例子包括2'-F-5'-甲基取代的核苷(对于其他公开的5',2'-双取代核苷,参见2008年8月21日公布的PCT国际申请W02008/101157)或以S取代核糖环的氧原子,以及在2'位的进一步取代(参见2005年6月16日公布的美国专利申请US2005-0130923)或可选地BNA的5'取代(参见2007年11月22日公布的PCT国际申请W02007/134181,其中使用例如5'-甲基或5'-乙烯基团取代LNA)。

[0232] 具有修饰糖基的核苷的例子包括,但不限于,包含5'-乙烯基、5-甲基(R或S)、4'-

S、2'-F、2'-OCH₃以及2'-O(CH₂)₂OCH₃取代基的核苷。2'位的取代基还可选自烯丙基、氨基、叠氮基、硫代基、O-烯丙基、O-C₁-C₁₀烷基、OCF₃、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n)以及O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n),其中,各R_m和R_n独立地为H或取代或未取代的C₁-C₁₀烷基。

[0233] 双环核酸(BNA)的例子包括,但不限于,包含在4'和2'核糖基环原子之间的桥键的核苷。在某些实施方式中,本申请提供的反义化合物包括一种或多种BNA核苷,其中所述桥键包括下式中的一种:4'-(CH₂)-O-2'(LNA);4'-(CH₂)-S-2';4'-(CH₂)-O-2'(LNA);4'-(CH₂)-O-2'(ENA);4'-C(CH₃)₂-O-2'(参见PCT/US2008/068922);4'-CH(CH₃)-O-2'和4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2'(参见2008年7月15日授权的美国专利7,399,845);4'-CH₂-N(OCH₃)-2'(参见PCT/US2008/064591);4'-CH₂-O-N(CH₃)-2'(参见2004年9月2日公布的美国专利申请US2004-0171570);4'-CH₂-N(R)-O-2'(参见2008年9月23日授权的美国专利7,427,672);4'-CH₂-CH(CH₃)-2'以及4'-CH₂-C(=CH₂)-2'(参见PCT/US2008/066154);其中R独立地为H、C₁-C₁₂烷基或保护基团。前述各BNA包括多种立体化学糖构型,包括,例如, α -L-呋喃核糖和 β -D-呋喃核糖(参见,1999年3月25日作为W099/14226公布的PCT国际申请PCT/DK98/00393)

[0234] 在某些实施方式中,通过使用糖替代物取代核糖基环来修饰核苷。这样的修饰包括但不限于,将核糖基环用替代环系统(有时也称为DNA类似物)取代,例如吗啉环、环己烯基环、环己基环或诸如具有下列式中的一种的四氢吡喃基环:



[0236] 本领域已知许多其他的双环和三环糖替代物环系统,其可用于掺入反义化合物而修饰核苷(参见例如review article:Leumann,Christian J.,Bioorg.Med.Chem.,2002,10,841-854)。这样的环系统可进行其他不同的取代以增强活性。

[0237] 修饰糖的制备方法均为本领域的公知常识。

[0238] 在具有修饰的糖基的核苷酸中,保持核碱基部分(天然的、修饰的或其组合)与合适的核酸靶点杂交。

[0239] 在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物包括一种或多种具有修饰糖基的核苷酸。在某些实施方式中,修饰的糖基是2'-MOE。在某些实施方式中,2'-MOE修饰的核苷酸排列于gapmer基序中。

[0240] 修饰的核碱基

[0241] 与天然存在的或合成的未修饰的核碱基相比,核碱基(或碱基)修饰或取代在结构上有区别,但功能上可与之互换。天然和修饰的核碱基能够参与氢键键合。这样的核碱基修饰可使反义化合物具有核酸酶稳定性、结合亲和力或某些其他有益的生物特性。修饰的核碱基包括合成的和天然的核碱基,例如5-甲基胞嘧啶(5-me-C)。某些核碱基取代,包括5-甲基胞嘧啶取代,特别适用于增加反义化合物对于靶核酸的结合亲和力。例如,5-甲基胞嘧啶取代可使核酸双螺旋的稳定性提高0.6-1.2°C(Sanghvi,Y.S.,Crooke,S.T.and Lebleu,B.,eds.,Antisense Research and Applications,CRC Press,Boca Raton,1993,pp.276-278)。

[0242] 其他未修饰的核碱基包括：5-羟甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、腺嘌呤和鸟嘌呤的6-甲基以及其他烷基衍生物、腺嘌呤和鸟嘌呤的2-丙基以及其他烷基衍生物、2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶以及2-硫胞嘧啶、5-卤素尿嘧啶以及5-卤素胞嘧啶、5-丙炔基(-C≡C-CH₃)尿嘧啶和5-丙炔基胞嘧啶以及嘧啶碱基的其他炔基衍生物、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶以及6-偶氮胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-卤素、8-氨基、8-巯基、8-巯基烷基、8-羟基以及其他8-取代的腺嘌呤和鸟嘌呤、5-卤素特别是5-溴、5-三氟甲基和其他5-取代的尿嘧啶和胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤和7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-氨基腺嘌呤、8-氮杂鸟嘌呤和8-氮杂腺嘌呤、7-去氮鸟嘌呤和7-去氮腺嘌呤以及3-去氮鸟嘌呤和3-去氮腺嘌呤。

[0243] 杂环碱基部分还可包括那些嘌呤或嘧啶碱基被其他杂环取代的杂环碱基部分，例如，7-去氮杂-腺嘌呤、7-去氮杂鸟嘌呤、2-氨基吡啶以及2-吡啶酮。特别适用于增强反义化合物的结合亲和力的核碱基包括，5-取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶以及N-2、N-6以及O-6取代的嘌呤、包括2-氨基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶、以及5-丙炔基胞嘧啶。

[0244] 在某些实施方式中，靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物包括一种或多种修饰的核碱基。在某些实施方式中，间隔加宽的靶向作用于亨廷顿核酸的反义寡核苷酸包括一种或多种修饰的核碱基。在某些实施方式中，修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。在某些实施方式中，各胞嘧啶都是5-甲基胞嘧啶。

[0245] 用于制备药物组合物的组分和方法

[0246] 可将反义寡核苷酸与药学上可接受的活性或惰性物质混合，用于制备药物组合物或制剂。用于制备药物组合物的组分和方法取决于多个标准，包括但不限于，给药途径、病变程度或待给药的剂量。

[0247] 靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物可以以药物组合物的形式使用，将反义化合物与合适的药学上可接受的稀释剂或载体组合。药学上可接受的稀释剂包括磷酸盐缓冲液(PBS)。PBS是一种适用于胃肠外递送组合物的稀释剂。相应地，在一个实施方式中，在本申请所述的方法中使用的是药物组合物，其包含靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物和药学上可接受稀释剂。在某些实施方式中，药学上可接受的稀释剂为PBS。在某些实施方式中，反义化合物为反义寡核苷酸。

[0248] 包含反义化合物的药物组合物包括任何药学上可接受的盐、酯或所述酯的盐，或任何其他寡核苷酸，当所述寡核苷酸给药至动物包括人类时，能够提供(直接地或间接地)生物活性代谢物或其残基。因此，例如，本申请还涉及药学上可接受的反义化合物的盐、前药、所述前药的药学上可接受的盐，以及其他生物等价物。合适的药学上可接受的盐包括，但不限于钠盐和钾盐。

[0249] 前药可以包括在反义化合物的一端或两端掺入其他核苷，其在体内可被内源性核酸酶裂解，以形成活性反义化合物。

[0250] 缀合的反义化合物

[0251] 反义化合物可共价连接于一个或多个基团或缀合物，其使得生成的反义寡核苷酸能够增强活性、细胞分布或细胞摄取。典型的缀合基团包括胆固醇基团和脂质基团。其他的缀合基团包括碳水化合物、磷脂、生物素、吩嗪、叶酸酯、菲啶、葱醌、吡啶、荧光素、罗丹明、香豆素以及染料。

[0252] 还可对反义化合物修饰,以使其具有一个或多个稳定基团,所述稳定基团通常与反义化合物的一端或两端连接,从而提高诸如核酸酶稳定性的特性。稳定基团中包括帽结构。这些末端修饰能保护有末端核酸的反义化合物,使之免受外切核酸酶的降解,且可有助于在细胞内的递送和/或定位。帽可存在于5'-端(5'-帽),或3'-端(3'-帽),或可存在于两端。帽结构为本领域公知,包括,例如反向的脱氧无碱基帽。可用于在反义化合物的一端或两端形成帽,从而引入核酸酶稳定性的其他3'和5'稳定基团包括,公开于2003年1月16日公布的WO 03/004602中的那些基团。

[0253] 细胞培养和反义化合物处理

[0254] 可在多种细胞类型中,对反义化合物对于亨廷顿核酸的水平、活性或表达的影响进行体外检测。用于此类分析的细胞类型可来自商业供应商(例如,美国模式培养物保藏中心,Manassus,VA;Zen-Bio,Inc.,Research Triangle Park,NC;Clonetics Corporation,Walkersville,MD),根据供应商的说明书使用商品化的试剂(例如,Invitrogen Life Technologies,Carlsbad,CA)培养细胞。细胞类型举例包括,但不限于,HepG2细胞、HepB3细胞、原代肝细胞、A549细胞、GM04281成纤维细胞和LLC-MK2细胞。

[0255] 反义寡核苷酸的体外检测

[0256] 本申请描述了使用反义寡核苷酸处理细胞的方法,可对方法进行适当修改以适用于其他反义化合物的处理。

[0257] 通常,当细胞在培养基中达到约60-80%汇合时,使用反义寡核苷酸处理细胞。

[0258] 通常用于将反义寡核苷酸引入培养细胞中的试剂包括阳离子脂质转染试剂 LIPOFECTIN® (Invitrogen,Carlsbad,CA)。将反义寡核苷酸与溶于 OPTI-MEM® 1 (Invitrogen,Carlsbad,CA) 中的 LIPOFECTIN® 一起混合,以达到所需反义寡核苷酸的最终浓度,和 LIPOFECTIN® 的浓度,其范围通常为每100nM反义寡核苷酸2-12µg/mL。

[0259] 另一种用于将反义寡核苷酸引入培养细胞中的试剂包括 LIPOFECTAMINE2000® (Invitrogen,Carlsbad,CA)。将反义寡核苷酸与溶于 OPTI-MEM® 1 的减少血清培养基 (Invitrogen,Carlsbad,CA) 中的 LIPOFECTAMINE2000® 一起混合,以达到所需的反义寡核苷酸的最终浓度,和 LIPOFECTAMINE® 的浓度,其范围通常为每100nM反义寡核苷酸2-12µg/mL。

[0260] 另一种用于将反义寡核苷酸引入培养细胞中的试剂包括 Cytofectin® (Invitrogen,Carlsbad,CA)。将反义寡核苷酸与溶于 OPTI-MEM® 1 的少血清培养基 (Invitrogen,Carlsbad,CA) 中的 Cytofectin® 一起混合,以达到所需的反义寡核苷酸的最终浓度,和 Cytofectin® 的浓度,其范围通常为每100nM反义寡核苷酸2-12µg/mL。

[0261] 另一种用于将反义寡核苷酸引入培养细胞中的技术包括电穿孔。

[0262] 通过常规方法使用反义寡核苷酸处理细胞。通常在反义寡核苷酸处理之后16-24小时收集细胞,此时通过本领域已知和本申请描述的方法,测量靶核酸的RNA或蛋白质水平。通常,以多个重复进行处理时,将数据表示为重复处理的平均值。

[0263] 所使用的反义寡核苷酸的浓度因细胞系不同而不同。本领域公知用于对特定细胞系确定最佳反义寡核苷酸浓度的方法。当使用 LIPOFECTAMINE2000®、Lipofectin或

Cytofectin转染时,反义寡核苷酸的使用浓度通常为1nM至300nM的范围。当使用电穿孔转染时,反义寡核苷酸的使用浓度通常为625nM至20,000nM的范围。

[0264] RNA分离

[0265] 可对细胞总RNA或poly (A) +mRNA进行RNA分析。RNA分离的方法为本领域公知。使用本领域公知的方法制备RNA,例如,根据生产厂商的推荐试验方案使用 **TRIZOL®** 试剂 (Invitrogen,Carlsbad,CA)。

[0266] 靶水平或表达抑制的分析

[0267] 可使用本领域已知的多种方式来测定亨廷顿核酸的水平或表达的抑制。例如,可通过,例如Northern印迹分析、竞争性聚合酶链式反应 (PCR) 或定量实时PCR,来对靶核酸水平进行定量。可对细胞总RNA或poly (A) +mRNA进行RNA分析。RNA分离的方法为本领域公知。Northern印迹分析也是本领域常规方法。使用商品化的ABI **PRISM®7600**、7700或7900序列检测系统(购自PE-Applied Biosystems,Foster City,CA),根据生产厂商的说明书,可以方便地进行定量实时PCR。

[0268] 靶RNA水平的定量实时PCR分析

[0269] 使用 **ABI PRISM®7600**、7700或7900序列检测系统 (PE-Applied Biosystems, Foster City,CA),根据生产厂商的说明书,可通过定量实时PCR完成靶RNA水平的定量。定量实时PCR的方法为本领域公知的。

[0270] 在实时PCR之前,用分离的RNA进行逆转录 (RT) 反应,产生互补的DNA (cDNA),并将其用作实时PCR扩增的底物。RT和实时PCR反应在相同样品孔中顺序进行。RT和实时PCR试剂购自Invitrogen (Carlsbad,CA)。通过本领域的技术人员公知的方法进行RT和实时PCR反应。

[0271] 对实时PCR获得的基因 (或RNA) 靶点的量进行标准化,可使用表达恒定的基因的表达水平,例如亲环素A,或使用 **RIBOGREEN®** (Invitrogen,Inc.Carlsbad,CA) 对总RNA进行定量。使用实时RT-PCR对亲环素A的表达进行定量,可通过与靶点同时检测、复式检测或分开检测。使用 **RIBOGREEN®** RNA定量试剂 (Invetrogen,Inc.Eugene,OR) 对总RNA进行定量。通过 **RIBOGREEN®** 进行RNA定量的方法在Jones,L.J.et al. (Analytical Biochemistry,1998,265,368-374) 中有指导。使用 **CYTOFLUOR®4000**型仪器 (PE Applied Biosystems) 测定 **RIBOGREEN®** 荧光素。

[0272] 设计探针和引物,以与亨廷顿核酸杂交。设计实时PCR的探针和引物的方法为本领域公知的,可以包括使用诸如**PRIMEREXPRESS®** 软件 (Applied Biosystems,Foster City, CA) 的软件。

[0273] 蛋白质水平的分析

[0274] 可通过测量亨廷顿蛋白水平来评价亨廷顿核酸的反义抑制。可以以本领域公知的多种方式来评价或定量亨廷顿的蛋白水平,例如免疫沉淀、Western印迹分析 (免疫印迹)、酶联免疫吸附测定 (ELISA)、定量蛋白检测、蛋白活性检测 (例如,级联活性检测)、免疫组织化学、免疫细胞化学或荧光激活细胞分选术 (FACS)。针对靶点的抗体可被鉴定并从多种来源获得,例如MSRS抗体目录 (Aerie Corporation,Birmingham,MI),或可通过本领域公知的

单克隆或多克隆抗体的常规生产方法来制备。用于检测人和大鼠亨廷顿的抗体可通过市售获得。

[0275] 反义化合物的体内检测

[0276] 可在动物中测试反义化合物,例如反义寡核苷酸,以评估其抑制亨廷顿的表达和产生表型改变的能力。可在正常动物中或在实验性疾病模型中进行检测。对于对动物的给药,将反义寡核苷酸在药学上可接受的稀释剂中配制,例如磷酸盐缓冲盐溶液。给药包括胃肠外途径给药。在使用反义寡核苷酸处理一段时间之后,从组织分离RNA,并测量亨廷顿核酸表达的改变。还可对亨廷顿蛋白水平的变化情况进行检测。

[0277] 一些化合物

[0278] 新设计了大约1700种具有不同长度、基序和骨架的反义化合物,在若干细胞类型中检测了其对人亨廷顿mRNA的体外作用效果。将新化合物与约250种此前设计的化合物进行比较,包括ISIS 387916,其在此前已被确定为体外最有效的反义化合物之一(参见,例如美国专利申请2008/0039418和2007/0299027)。在约1700种新设计的反义化合物中,基于与ISIS 387916比较的体外效果,选择约六种化合物进行进一步的研究。检测了选定化合物的全身耐受性(参见实施例3),以及在BACHD小鼠脑内的活性和耐受性(参见实施例4),将其与此前设计的ISIS 388241和ISIS 387916进行比较。根据这些研究,选择具有SEQ ID NO:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22或32中所示序列的核碱基序列的化合物,所述化合物具有较高的耐受性和较高的体内效果。借助其互补的序列,这些化合物互补于SEQ ID NO:1的以下区域:4384-4403、4605-4624、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4617-4636、4622-4639、4813-4832、4814-4833、4823-4842、4860-4877、4868-4887、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4931-4948、4955-4974、4960-4977、5801-5820、5809-5828、5809-5826、101088-101105、115066-115085、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4813-4832、4862-4881、5809-5828或4928-4947。在某些实施方式中,靶向作用于所列区域的化合物,如本申请进一步所描述,包含修饰的寡核苷酸,其具有如本申请进一步所描述的SEQ ID NOs所示序列的某些核碱基部分。在某些实施方式中,靶向作用于所列区域的化合物或具有SEQ ID NOs所示序列的核碱基部分的化合物可以是不同长度,如本申请进一步所描述,可以具有多种基序之一,如本申请进一步所描述。在某些实施方式中,靶向作用于某区域或具有SEQ ID NOs所示序列的核碱基部分的化合物具有如ISIS NOs:ISIS 419628、ISIS 419637、ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 451541、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436671、ISIS 436684、ISIS 436689、ISIS 436754、ISIS 437168、ISIS 437175、ISIS 437441、ISIS 437442、ISIS 437507、ISIS 437527、ISIS 443139、ISIS 444578、ISIS 444584、ISIS 444591、ISIS 444607、ISIS 444608、ISIS 444615、ISIS 444618、ISIS 444627、ISIS 444652、ISIS 444658、ISIS 444659、ISIS 444660、ISIS 444661或ISIS 444663所示的特定长度和基序。

[0279] 由于上文所描述的化合物具有较高的体内效果和耐受性,因而随后在大鼠内通过CNS推注以进一步评估神经毒性(参见实施例5),同时测试具有SEQ ID NO:7、8、11、16、17所示序列的核碱基序列的若干其他化合物。从中选出10个具有较高耐受性的化合物,所述化合物具有SEQ ID NO:24、25、26、6、12、28、21、22、32或13所示序列的核碱基序列。借助于其

互补的序列,这些化合物互补于SEQ ID NO:1中的以下区域4384-4403、4609-4628、4610-4629、4860-4877、4862-4881、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4955-4974或5809-5829。在某些实施方式中,靶向作用于所列区域的化合物,如本申请进一步所描述,包含修饰的寡核苷酸,其具有SEQ ID NOs所示序列的某些核碱基部分,如本申请进一步所描述。在某些实施方式中,靶向作用于所列区域或具有SEQ ID NOs所示序列的核碱基部分的化合物可以具有不同长度,如本申请进一步所描述,可以具有多种基序之一,如本申请进一步所描述。在某些实施方式中,靶向作用于某区域或具有SEQ ID NOs所示序列的核碱基部分的化合物具有如ISIS编号:ISIS419640、ISIS419641、ISIS419642、ISIS436665、ISIS436671、ISIS436689、ISIS437507、ISIS 443139、ISIS444591和ISIS444661所示的特定长度和基序。在BACHD小鼠中,通过脑室内给药,对选定的化合物与此前设计的化合物ISIS388241进行比较。

[0280] 随后对上文所述的具有较高体内效果和耐受性的化合物进行了附加研究。设计附加研究以进一步评估神经毒性。研究包括在野生型小鼠中进行脑室内给药(参见实施例16)和在大鼠中推注给药(参见实施例17)。选出了具有较高的神经耐受性的SEQ ID NOs:12、22、28、30、32和33。借助其互补的序列,这些化合物互补于SEQ ID NO:1中的以下区域:4862-4881、4609-4628、5809-5828、5809-5826、5801-5820和4955-4974。在某些实施方式中,靶向作用于所列区域的化合物,如本申请进一步所描述,包含修饰的寡核苷酸,其具有SEQ ID NOs所示序列的某些核碱基部分,如本申请进一步所描述。在某些实施方式中,靶向作用于所列区域或具有SEQ ID NOs所示序列的核碱基部分的化合物可以具有多种长度,如本申请进一步所描述,可以具有多种基序之一,如本申请进一步所描述。在某些实施方式中,靶向作用于某区域或具有SEQ ID NOs所示序列的核碱基部分的化合物具有如ISIS 388241、ISIS 443139、ISIS 436671、ISIS 444591、ISIS 437527、ISIS 444584、ISIS 444652和ISIS 436689所示的特定长度和基序。

[0281] 因此,本申请提供了具有改进特性的反义化合物。在某些实施方式中,本申请提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,如本申请进一步所描述,所述修饰的寡核苷酸靶向作用于或与SEQ ID NO:1的核苷酸区域特异性杂交。

[0282] 在某些实施方式中,本申请所述的化合物是有效的,当递送至如本申请所述的人成纤维细胞系时,其具有至少一个体外IC₅₀低于7μM、低于6μM、低于5μM、低于4μM、低于3μM、低于2μM、低于1μM,或推注时,ED₅₀低于10μg、低于9μg、低于8μg、低于7.5μg、低于7.0μg、低于6μg、低于5μg、低于4μg、低于3μg或低于2μg。如本申请所描述,脑室内输注可使本申请所述化合物的ED₅₀值提高3至4倍。在某些实施方式中,本申请所述的化合物具有较高的耐受性,其至少具有下述中的一项:与给药生理盐水的动物相比,ALT或AST增加不超过4倍、3倍或2倍;肝、脾或肾重量增加不超过30%、20%、15%、12%、10%、5%或2%;或者与对照相比AIF1水平增加不超过350%、300%、275%、250%、200%、150%或100%。

[0283] 一些适应症

[0284] 在某些实施方式中,本申请提供了处理个体的方法,包括给药本申请所述的一种或多种药物组合物。在某些实施方式中,个体患有亨廷顿氏病。

[0285] 如下文中的实施例所示,已证明本申请所述的靶向作用于亨廷顿的化合物能减轻亨廷顿氏病的生理症状的严重程度。在某些实验中,化合物减慢退行的速率,例如动物仍持

续出现症状,但与未经处理的动物相比症状的严重程度减轻。然而,在其他实验中,随着使用时间的延长,化合物表现出使功能恢复的结果,例如与较短时间给药化合物相比,向动物更长时间给药后,其症状的严重程度减轻。如上文所讨论的,亨廷顿氏病是一种典型的退行性疾病,其疾病的进展表现为症状随着时间的延长而加重。在下文中举例说明了化合物具有使功能恢复的能力,这表明使用如本申请所述的化合物处理后,疾病的症状可以被逆转。

[0286] 因此,本申请提供了用于在所需主体中改善亨廷顿氏病相关症状的方法。在某些实施方式中,提供了用于降低亨廷顿氏病相关症状的发病率的方法。在某些实施方式中,提供了减轻亨廷顿氏病相关症状严重程度的方法。在某些实施方式中,提供了使神经功能再生的方法,其表现为改善亨廷顿氏病相关症状。在这些实施方式中,该方法包含给药所需个体治疗有效量的靶向作用于亨廷顿核酸的化合物。

[0287] 亨廷顿氏病表现出多种身体的、神经的、精神的和/或外周症状。上文所述的方法可以改善或以其他方式调节本领域公知的与亨廷顿氏病相关的任何症状。在某些实施方式中,症状选自以下身体症状:烦躁、缺乏协调性、无意识开始运动、无意识无法完成运动、步态不稳、舞蹈病、强直、扭动、异常姿势、不安、面部表情异常、咀嚼困难、吞咽困难、讲话困难、癫痫、和睡眠障碍。在某些实施方式中,症状选自以下认知症状:计划能力受损、灵活性受损、抽象思维受损、规则获得受损、适宜行为起始受损、不适宜行为抑制受损、短期记忆受损、长期记忆受损、偏执、定向障碍、意识混乱、幻觉和痴呆。在某些实施方式中,症状选自以下精神症状:焦虑、抑郁、感情迟钝、自我中心、攻击性、强迫行为、易怒和自杀意念。在某些实施方式中,症状选自以下外周症状:脑重减轻、肌肉萎缩、心力衰竭、糖耐量降低、体重减轻、骨质疏松、和睾丸萎缩。

[0288] 在某些实施方式中,症状为烦躁。在某些实施方式中,症状为缺乏协调性。在某些实施方式中,症状为无意识开始运动。在某些实施方式中,症状为无意识无法完成运动。在某些实施方式中,症状为步态不稳。在某些实施方式中,症状为舞蹈病。在某些实施方式中,症状为强直。在某些实施方式中,症状为扭动。在某些实施方式中,症状为异常姿势。在某些实施方式中,症状为不安。在某些实施方式中,症状为面部表情异常。在某些实施方式中,症状为咀嚼困难。在某些实施方式中,症状为吞咽困难。在某些实施方式中,症状为讲话困难。在某些实施方式中,症状为癫痫。在某些实施方式中,症状为睡眠障碍。

[0289] 在某些实施方式中,症状为计划能力受损。在某些实施方式中,症状为灵活性受损。在某些实施方式中,症状为抽象思维受损。在某些实施方式中,症状为规则获得受损。在某些实施方式中,症状为适宜行为起始受损。在某些实施方式中,症状为不适宜行为抑制受损。在某些实施方式中,症状为短期记忆受损。在某些实施方式中,症状为长期记忆受损。在某些实施方式中,症状为偏执。在某些实施方式中,症状为定向障碍。在某些实施方式中,症状为意识混乱。在某些实施方式中,症状为幻觉。在某些实施方式中,症状为痴呆。

[0290] 在某些实施方式中,症状为焦虑。在某些实施方式中,症状为抑郁。在某些实施方式中,症状为感情迟钝。在某些实施方式中,症状为自我中心。在某些实施方式中,症状为攻击性。在某些实施方式中,症状为强迫行为。在某些实施方式中,症状为易怒。在某些实施方式中,症状为自杀意念。

[0291] 在某些实施方式中,症状为脑重减轻。在某些实施方式中,症状为肌肉萎缩。在某些实施方式中,症状为心力衰竭。在某些实施方式中,症状为糖耐量降低。在某些实施方式

中,症状为体重减轻。在某些实施方式中,症状为骨质疏松。在某些实施方式中,症状为睾丸萎缩。

[0292] 在某些实施方式中,亨廷顿氏病的症状可以被量化。例如,可以对骨质疏松进行检测和定量,通过例如骨密度扫描。对于这些症状,在某些实施方式中,症状可以减轻约15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或99%,或这些值中的任意两个所定义的范围。

[0293] 在某些实施方式中,提供处理个体的方法,包括给药本申请所述的一种或多种药物组合物。在某些实施方式中,个体患有亨廷顿氏病。

[0294] 在某些实施方式中,给药靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物,使得亨廷顿表达降低至少约15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或99%,或这些值中的任意两个所定义的范围。

[0295] 在某些实施方式中,包含靶向作用于亨廷顿的反义化合物的药物组合物用于制备药物,所述药物是用于处理患有或易患亨廷顿氏病的患者。

[0296] 在某些实施方式中,本申请所述的方法包括给药包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸具有如本申请所述的SEQ ID NO:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22或32中所示序列的连续核碱基部分。在某些实施方式中,本申请所述的方法包括给药包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸具有如本申请所述的SEQ ID NO:12、22、28、30、32和33中所示序列的连续核碱基部分。

[0297] 给药

[0298] 在某些实施方式中,本申请所述的化合物和组合物通过胃肠外给药。

[0299] 在某些实施方式中,胃肠外给药通过输注给药。输注可以是长期的或连续的或短期的或间歇性的。在某些实施方式中,待输注的药物通过泵递送。在某些实施方式中,胃肠外给药通过注射给药。

[0300] 在某些实施方式中,化合物和组合物被递送至CNS。在某些实施方式中,化合物和组合物被递送至脑脊液。在某些实施方式中,化合物和组合物给药至脑实质。在某些实施方式中,通过鞘内给药或脑室内给药将化合物和组合物递送至动物。可以通过脑实质内给药、鞘内给药、或脑室内给药使本申请所述的化合物和组合物在中枢神经系统广泛分布。

[0301] 在某些实施方式中,胃肠外给药通过注射给药。注射剂可以通过注射器或泵递送。在某些实施方式中,注射为推注。在某些实施方式中,将注射剂直接给药至组织,如纹状体、尾状核、皮质、海马和小脑。

[0302] 脑室内输注或推注后,计算反义化合物抑制亨廷顿mRNA表达的半数有效浓度(EC₅₀) (参见实施例9和10)。纹状体内注射化合物的EC₅₀为0.45μg/g。脑室内给药后的EC₅₀为26.4μg/g。

[0303] 因此,在某些实施方式中,本申请所述的化合物或组合物的递送可影响化合物或组合物的药代动力学性质。在某些实施方式中,与输注化合物或组合物相比,将本申请所述的化合物或组合物注射给药至靶组织可以改善化合物或组合物的药代动力学性质。在某些实施方式中,与广泛扩散相比,注射给药化合物或组合物可以改善效果,其需要更少的化合物或组合物即可达到相近的药理学作用。在某些实施方式中,相近的药理学作用是指,靶

mRNA和/或靶蛋白被下调的时间(例如,作用持续时间)。在某些实施方式中,特异性定位药物的方法,如推注,使半数有效浓度(EC50)的降低约50倍(例如,达到相同或相近的药效学作用所需的组织浓度降低50倍)。在某些实施方式中,特异性定位药物的方法,如推注,使半数有效浓度(EC50)降低20、25、30、35、40、45或50倍。在某些实施方式中,本申请进一步描述了反义化合物中的药物。在某些实施方式中,靶组织是脑组织。在某些实施方式中,靶组织是纹状体组织。在某些实施方式中,需要降低EC50,是因为这样可降低在所需患者中达到药理学效果的所需剂量。

[0304] MOE gapmer寡核苷酸在脑组织中的半衰期为约20天(参见实施例9-11)。通过亨廷顿mRNA的抑制检测得到在脑内的作用持续时间延长(参见实施例9和10)。连续2周脑室内输注反义寡核苷酸,使得末次给药后至少91天内BACHD小鼠纹状体组织中亨廷顿mRNA的抑制至少为50%。推注给药具有类似的作用持续时间。

[0305] 在某些实施方式中,如本申请所述,化合物或组合物向CNS递送使得靶mRNA和/或靶蛋白下降47%,并持续至少91天。在某些实施方式中,化合物或组合物递送使得靶mRNA和/或靶蛋白下降至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或至少75%,并持续至少20天、至少30天、至少40天、至少50天、至少60天、至少70天、至少80天、至少85天、至少90天、至少95天、至少100天、至少110天、至少120天。在某些实施方式中,通过脑实质内给药、鞘内给药、或脑室内给药,递送至CNS。

[0306] 在某些实施方式中,反义寡核苷酸通过每月一次、每两个月一次、每90天一次、每3个月一次、每6个月一次、每年两次或每年一次注射或输注递送。

[0307] 一些联合疗法

[0308] 在某些实施方式中,将一种或多种药物组合物与一种或多种其他药学物质联合给药。在某些实施方式中,这样的一种或多种其他药物旨在用于处理如本申请所述的一种或多种药物组合物相同的疾病、异常或状况。在某些实施方式中,这样的一种或多种其他药物旨在用于处理如本申请所述的一种或多种药物组合物不同的疾病、异常或状况。在某些实施方式中,这样的一种或多种其他药物旨在用于处理如本申请所述的一种或多种药物组合物不需要的副作用。在某些实施方式中,将本申请所述的一种或多种药物组合物与另一种药学物质共同给药,以处理其他药物不需要的副作用。在某些实施方式中,将本申请所述的一种或多种药物组合物与另一种药学物质共同给药,以产生组合作用。在某些实施方式中,将本申请所述的一种或多种药物组合物与另一种药学物质联合给药,以产生协同作用。

[0309] 在某些实施方式中,将一种或多种药物组合物与一种或多种其他药物在相同时间给药。在某些实施方式中,将一种或多种药物组合物与一种或多种其他药物在不同时间给药。在某些实施方式中,将一种或多种药物组合物与一种或多种其他药物一起制备在单一制剂中。在某些实施方式中,将一种或多种药物组合物与一种或多种其他药物分开制备。

[0310] 在某些实施方式中,可与药物组合物联合给药的药物包括,抗精神病药,例如,氟哌啶醇、氯丙嗪、氯氮平、喹硫平和奥氮平;抗抑郁药,例如,氟西汀、盐酸舍曲林、文拉法辛和去甲替林;镇静剂,例如,苯二氮卓类、氯硝西洋、帕罗西汀、万拉法星和 β -阻断剂;情绪稳定剂,例如,锂、丙戊酸钠、拉莫三嗪和卡马西平;麻醉剂,例如,肉毒素;和/或实验性试剂包括,但不限于,四苯嗪(丁苯那嗪)、肌酸、辅酶Q10、海藻糖、二十二碳六烯酸、ACR16、乙基-

EPA、阿托西汀、西酞普兰、dimebon、美金刚、苯丁酸钠、拉米替隆、熊二醇、再普乐、丁苯那嗪、泰必利、利鲁唑、金刚烷胺、[123I]MNI-420、托莫西汀、四苯嗪、地高辛、右美沙芬、华法林、安宁神、酮康唑、奥美拉唑和米诺环素。

实施例

[0311] 非限制性声明和以引用的方式并入

[0312] 尽管已经根据一些实施方式专门描述了本申请所述的一些化合物、组合物以及方法,下列实施例仅用以描述本申请所述化合物且非旨在对其限制。本申请中所引用的各参考文献通过引用整体并入。

[0313] 实施例1:靶向作用于人亨廷顿基因序列的反义寡核苷酸

[0314] 新设计了大约1700种靶向作用于人亨廷顿基因序列的反义化合物,所述反义化合物具有多种长度、基序和骨架,在若干细胞类型中检测了其对人亨廷顿mRNA的体外作用效果。对这些gapmer进行了进一步设计,使其核苷间连接仅为硫代磷酸酯键(在表1中描述)或为硫代磷酸酯和磷酸二酯键(在表5中描述)。若干新设计的寡核苷酸和两个基准寡核苷酸(此前设计和公开)参见表1和5。

[0315] 完全为硫代磷酸酯核苷间连接的gapmer

[0316] 表1中的某些化合物具有基序5-10-5MOE、6-8-6MOE或5-8-5MOE。5-10-5gapmer具有20个连接的核苷,其中中间的间隔区具有10个2'-脱氧核苷,在其两侧(在5'和3'方向)分别侧接有具有5个核苷的侧翼区。6-8-6gapmer具有20个连接的核苷,其中中间的间隔区具有8个2'-脱氧核苷,在其两侧(在5'和3'方向)分别侧接有具有6个核苷的侧翼区。5-8-5gapmer具有18个连接的核苷,其中中间的间隔区具有8个2'-脱氧核苷,在其两侧(在5'和3'方向)分别侧接有具有5个核苷的侧翼区。对于表1中列出的所有gapmer,5'侧翼区的每个核苷和3'侧翼区的每个核苷都具有2'-MOE修饰。贯穿每个gapmer的核苷间连接都是硫代磷酸酯(P=S)核苷间连接。贯穿每个gapmer的所有胞嘧啶都是5-甲基胞嘧啶。表1中所列的每个gapmer都靶向作用于SEQ ID NO:1 (GENBANK登录号NM_002111.6)或SEQ ID NO:2 (GENBANK登录号NT_006081.17中截取的核苷酸462000至634000)。“起始位点”表示gapmer靶向作用的人基因序列的最5'端核苷酸。“终止位点”表示gapmer靶向作用的人基因序列的最3'端核苷酸。

[0317] 表1

[0318] 靶向作用于人亨廷顿基因序列(SEQ ID NOs:1和2)的带有硫代磷酸酯键核苷间连接的嵌合反义寡核苷酸

[0319]

起始位点	终止位点	靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	序列 (5'至 3')	基序	SEQ ID NO.
4384	4403	1	436665	TAGCATTCTTATCTGCACGG	5-10-5	6
4511	4530	1	436668	ACCCGTAAGTGAACCAGCTG	5-10-5	7
4599	4618	1	419627	TTCCCTGAACTGGCCCACTT	5-10-5	8
4605	4624	1	419628	CTCTGATTCCCTGAACTGGC	5-10-5	9
4607	4626	1	444607	GCCTCTGATTCCCTGAACTG	5-10-5	10
4608	4627	1	419629	TGCCTCTGATTCCCTGAACT	5-10-5	11
4608	4627	1	444578	TGCCTCTGATTCCCTGAACT	6-8-6	11
4609	4628	1	436671	TTGCCTCTGATTCCCTGAAC	5-10-5	12
4610	4629	1	444608	ATTGCCTCTGATTCCCTGAA	5-10-5	13
4617	4636	1	444615	TGGAATGATTGCCTCTGATT	5-10-5	14
4622	4639	1	437168	GTTTGAATGATTGCCTC	5-8-5	15
4679	4698	1	419630	CCAATGATCTGTTTGAATG	5-10-5	16
4733	4752	1	419636	GCCTTCCTTCCACTGGCCAT	5-10-5	17
4813	4832	1	444618	CTGCATCAGCTTTATTTGTT	5-10-5	18
4814	4833	1	419637	CCTGCATCAGCTTTATTTGT	5-10-5	19
4823	4842	1	444627	AGCTCTTTTCCTGCATCAGC	5-10-5	20
4860	4877	1	437507	GTAACATTGACACCACCA	5-8-5	21
4862	4881	1	388241	CTCAGTAACATTGACACCAC	5-10-5	22
4868	4887	1	436684	ATGAGTCTCAGTAACATTGA	5-10-5	23
4925	4944	1	419640	TCCTTGTGGCACTGCTGCAG	5-10-5	24
4928	4947	1	419641	TTCTCCTTGTGGCACTGCTG	5-10-5	25
4931	4950	1	419642	TCATTCTCCTTGTGGCACTG	5-10-5	26
4931	4948	1	437442	ATTCTCCTTGTGGCACTG	5-8-5	27
4955	4974	1	436689	CGAGACAGTCGCTTCCACTT	5-8-5	28
4960	4977	1	437175	TGTCGAGACAGTCGCTTC	5-8-5	29
5801	5820	1	444584	TTGCACATTCCAAGTTTGGC	5-10-5	30
5807	5826	1	387916	TCTCTATTGCACATTCCAAG	5-10-5	31
5809	5828	1	444591	TTTCTCTATTGCACATTCCA	5-10-5	32
5809	5826	1	437527	TCTCTATTGCACATTCCA	5-8-5	33
1446	1465	2	388817	GCAGGGTTACCGCCATCCCC	5-10-5	34
101088	101105	2	437441	ACCTTATCTGCACGGTTC	5-8-5	35
115066	115085	2	436754	CTCTCTGTGTATCACCTTCC	5-10-5	36

[0320] 表1中的gapmer与小鼠、恒河猴和大鼠的亨廷顿基因序列间的互补性进一步在表2、3和4中描述。

[0321] 表2的gapmer与小鼠亨廷顿mRNA互补 (GENBANK登录号NM_010414.1, 本申请中命名为SEQ ID NO:3)。“小鼠靶向起始位点”表示gapmer靶向作用的小鼠mRNA的最5'端核苷酸。“小鼠靶向终止位点”表示gapmer靶向作用的小鼠mRNA的最3'端核苷酸。“人靶向起始位点”表示gapmer靶向作用的人基因序列的最5'端核苷酸。“人靶向终止位点”表示gapmer靶向作用的人基因序列的最3'端核苷酸。“错配数”表示人寡核苷酸与小鼠mRNA序列之间的错配数。

[0322] 表2

[0323] 带有硫代磷酸酯键的反义寡核苷酸与鼠mRNA (SEQ ID NO:3) 间的互补性

人起始位点	人终止位点	人靶SEQ ID NO.	ISIS 编号	小鼠起始位点	小鼠终止位点	错配数	SEQ ID NO.
4384	4403	1	436665	4343	4362	0	6
4511	4530	1	436668	4470	4489	1	7
4599	4618	1	419627	4558	4577	0	8
4605	4624	1	419628	4564	4583	0	9
4607	4626	1	444607	4566	4585	0	10
4608	4627	1	419629	4567	4586	0	11
4608	4627	1	444578	4567	4586	0	11
4609	4628	1	436671	4568	4587	0	12
4610	4629	1	444608	4569	4588	0	13
4617	4636	1	444615	4576	4595	1	14
4622	4639	1	437168	4581	4598	2	15
4679	4698	1	419630	4638	4657	0	16
4733	4752	1	419636	4692	4711	0	17
4813	4832	1	444618	4772	4791	0	18
4814	4833	1	419637	4773	4792	0	19
4823	4842	1	444627	4782	4801	1	20
4925	4944	1	419640	4884	4903	0	24
4928	4947	1	419641	4887	4906	0	25
4931	4950	1	419642	4890	4909	0	26
4931	4948	1	437442	4890	4907	0	27
4955	4974	1	436689	4914	4933	3	28
5807	5826	1	387916	5763	5782	1	31
5809	5826	1	437527	5765	5782	1	33
5809	5828	1	444591	5765	5784	1	32
101088	101105	2	437441	4340	4357	2	35

[0326] 表3的gapmer互补于恒河猴亨廷顿基因组序列 (GENBANK登录号NW_001109716.1中截取的核苷酸698000至866000的互补序列, 本申请中命名为SEQ ID NO:4)。“恒河猴靶向起始位点”表示gapmer靶向作用的恒河猴基因序列中最5'端核苷酸。“恒河猴靶向终止位点”表示gapmer靶向作用的恒河猴基因序列中最3'端核苷酸。“人靶向起始位点”表示gapmer靶向作用的人基因序列中最5'端核苷酸。“人靶向终止位点”表示gapmer靶向作用的人基因序列中最3'端核苷酸。“错配数”表示人寡核苷酸与恒河猴基因序列之间的错配数。

[0327] 表3

[0328] 带有硫代磷酸酯键的反义寡核苷酸与恒河猴基因序列 (SEQ ID NO:4) 间的互补性

	人起始位点	人终止位点	人靶SEQ ID NO.	ISIS 编号	恒河猴起始位点	恒河猴终止位点	错配数	SEQ ID NO.
[0329]	4511	4530	1	436665	98182	98201	0	6
	4599	4618	1	419627	101353	101372	1	8
	4609	4628	1	436671	102256	102275	3	12
	4610	4629	1	444608	102257	102276	2	13
	4617	4636	1	444615	102264	102283	0	14
	4622	4639	1	437168	102269	102286	0	15
	4679	4698	1	419630	102326	102345	0	16
	4733	4752	1	419636	102380	102399	0	17
	4813	4832	1	444618	105030	105049	0	18
	4814	4833	1	419637	105031	105050	0	19
	4823	4842	1	444627	105040	105059	0	20
	4860	4877	1	437507	105077	105094	1	21
	4862	4881	1	388241	105079	105098	1	22
	4868	4887	1	436684	105085	105104	0	23
	4925	4944	1	419640	106844	106863	0	24
	4928	4947	1	419641	106847	106866	0	25
	4931	4950	1	419642	106850	106869	0	26
	4931	4948	1	437442	106850	106867	0	27
	4955	4974	1	436689	106874	106893	0	28
[0330]	4960	4977	1	437175	106879	106896	0	29
	5801	5820	1	444584	125331	125350	0	30
	5807	5826	1	387916	125337	125356	0	31
	5809	5826	1	437527	125339	125356	0	33
	5809	5828	1	444591	125339	125358	0	32
	101088	101105	2	437441	97904	97921	0	35
	115066	115085	2	436754	110518	110537	0	36

[0331] 表4的gapmer互补于大鼠的亨廷顿mRNA (GENBANK登录号NM_024357.2, 本申请中命名为SEQ ID NO:5)。“大鼠靶向起始位点”表示gapmer靶向作用的大鼠mRNA中的最5'端核苷酸。“大鼠靶向终止位点”表示gapmer靶向作用的大鼠mRNA中的最3'端核苷酸。“人靶向起始位点”表示gapmer靶向作用的人基因序列中的最5'端核苷酸。“人靶向终止位点”表示gapmer靶向作用的人基因序列中的最3'端核苷酸。“错配数”表示人寡核苷酸与大鼠mRNA序列之间的错配数。

[0332] 表4

[0333] 带有硫代磷酸酯键的反义寡核苷酸与大鼠mRNA (SEQ ID NO:5) 间的互补性

[0334]

人起始位点	人终止位点	人靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	大鼠起始位点	大鼠终止位点	错配数	SEQ ID NO.
4384	4403	1	436665	4343	4362	1	6
4511	4530	1	436668	4470	4489	1	7
4599	4618	1	419627	4558	4577	0	8
4605	4624	1	419628	4564	4583	0	9
4607	4626	1	444607	4566	4585	0	10
4608	4627	1	419629	4567	4586	0	11
4608	4627	1	444578	4567	4586	0	11
4609	4628	1	436671	4568	4587	0	12
4610	4629	1	444608	4569	4588	0	13
4617	4636	1	444615	4576	4595	1	14
4622	4639	1	437168	4581	4598	2	15
4679	4698	1	419630	4638	4657	0	16
4733	4752	1	419636	4692	4711	0	17
4813	4832	1	444618	4772	4791	0	18
4814	4833	1	419637	4773	4792	0	19
4823	4842	1	444627	4782	4801	1	20
4925	4944	1	419640	4884	4903	1	24

[0335]

4928	4947	1	419641	4887	4906	1	25
4931	4950	1	419642	4890	4909	1	26
4931	4948	1	437442	4890	4907	1	27
4955	4974	1	436689	4914	4933	3	28
5801	5820	1	444584	5757	5776	3	30
5807	5826	1	387916	5763	5782	0	31
5809	5826	1	437527	5765	5782	0	33
5809	5828	1	444591	5765	5784	0	32
101088	101105	2	437441	4340	4357	2	35

[0336] 带有硫代磷酸酯和磷酸二酯混合核苷间连接的gapmer

[0337] 表5中的嵌合反义寡核苷酸设计为5-10-5MOE gapmer。5-10-5gapmer具有20个连接的核苷,其中中间的间隔区具有10个2'-脱氧核苷酸,其两侧(在5'和3'方向)分别侧接有具有5个核苷的侧翼区。5'侧翼区的每个核苷和3'侧翼区的每个核苷都具有2'-MOE修饰。在中间间隔区内的核苷间连接,连接间隔区与5'或3'侧翼区的连接,以及各侧翼区最5'和最3'核苷的连接均为硫代磷酸酯(P=S)连接;连接5'和3'侧翼区的其余核苷间连接均为磷酸二酯连接;即gapmer具有混合骨架。贯穿每个gapmer的所有胞嘧啶都是5-甲基胞嘧啶。表5中的各gapmer均靶向作用于人mRNA序列(GENBANK登录号NM_002111.6,本申请中命名为SEQ ID NO:1)。“起始位点”表示gapmer靶向作用的人mRNA中的最5'端核苷酸。“终止位点”表示gapmer靶向作用的人mRNA中的最3'端核苷酸。

[0338] 表5

[0339] 靶向作用于人亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:1)的带有硫代磷酸酯和磷酸核苷间连接的

嵌合反义寡核苷酸 (SEQ ID NO:1)

	起始位点	终止位点	靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	序列 (5'至3')	基序	SEQ ID NO.
[0340]	4607	4626	1	444658	GCCTCTGATTCCCTGAACTG	5-10-5	10
	4608	4627	1	444659	TGCCTCTGATTCCCTGAACT	5-10-5	11
	4609	4628	1	444660	TTGCCTCTGATTCCCTGAAC	5-10-5	12
	4610	4629	1	444661	ATTGCCTCTGATTCCCTGAA	5-10-5	13
	4813	4832	1	444663	CTGCATCAGCTTTATTTGTT	5-10-5	18
[0341]	4862	4881	1	443139	CTCAGTAACATTGACACCAC	5-10-5	22
	5809	5828	1	444652	TTTCTCTATTGCACATTCCA	5-10-5	32
	4928	4947	1	451541	TTCTCCTTGTGGCACTGCTG	5-10-5	25

[0342] 表5中的gapmer与小鼠、恒河猴和大鼠的亨廷顿基因序列间的互补性进一步在表6、7和8中描述。

[0343] 表6的gapmer互补于小鼠亨廷顿mRNA (GENBANK登录号NM_010414.1,本申请中命名为SEQ ID NO:3)。“小鼠靶向起始位点”表示gapmer靶向作用的小鼠mRNA中的最5'端核苷酸。“小鼠靶向终止位点”表示gapmer靶向作用的小鼠mRNA中的最3'端核苷酸。“人靶向起始位点”表示gapmer靶向作用的人mRNA中的最5'端核苷酸 (GENBANK登录号NM_002111.6)。“人靶向终止位点”表示gapmer靶向作用的人mRNA中的最3'端核苷酸 (GENBANK登录号NM_002111.6)。“错配数”表示人寡核苷酸与小鼠mRNA序列之间的错配数。

[0344] 表6

[0345] 带有混合硫代磷酸酯和磷酸键的反义寡核苷酸与小鼠mRNA (SEQ ID NO:3) 间的互补性

	人起始位点	人终止位点	人靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	小鼠起始位点	小鼠终止位点	错配数	SEQ ID NO.
[0346]	4607	4626	1	444658	4566	4585	0	10
	4608	4627	1	444659	4567	4586	0	11
	4609	4628	1	444660	4568	4587	0	12
	4610	4629	1	444661	4569	4588	0	13
	4813	4832	1	444663	4772	4791	0	18
	5809	5828	1	444652	5765	5784	1	32

[0347] 表7的gapmer互补于恒河猴亨廷顿基因组序列 (GENBANK登录号NW_001109716.1中截取的核苷酸698000至866000的互补序列;SEQ ID NO:4)。“恒河猴靶向起始位点”表示gapmer靶向作用的恒河猴基因序列中的最5'端核苷酸。“恒河猴靶向终止位点”表示gapmer靶向作用的恒河猴基因序列中的最3'端核苷酸。“人靶向起始位点”表示gapmer靶向作用的人mRNA中的最5'端核苷酸 (GENBANK登录号NM_002111.6)。“人靶向终止位点”表示gapmer靶向作用的人mRNA中的最3'端核苷酸 (GENBANK登录号NM_002111.6)。“错配数”表示人寡核苷酸与恒河猴基因序列之间的错配数。

[0348] 表7

[0349] 带有混合硫代磷酸酯和磷酸键的反义寡核苷酸与恒河猴基因序列 (SEQ ID NO:4) 间的互补性

	人起始位点	人终止位点	人靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	恒河猴起始位点	恒河猴终止位点	错配数	SEQ ID NO.
[0350]	4609	4628	1	444660	102256	102275	3	12
	4610	4629	1	444661	102257	102276	2	13
	4813	4832	1	444663	105030	105049	0	18
	4862	4881	1	443139	105079	105098	1	22
	5809	5828	1	444652	125339	125358	0	32

[0351] 表8的gapmer互补于大鼠亨廷顿mRNA (GENBANK登录号NM_024357.2; SEQ ID NO:5)。“大鼠靶向起始位点”表示gapmer靶向作用的大鼠mRNA中的最5'端核苷酸。“大鼠靶向终止位点”表示gapmer靶向作用的大鼠mRNA中的最3'端核苷酸。“人靶向起始位点”表示gapmer靶向作用的人mRNA中的最5'端核苷酸 (GENBANK登录号NM_002111.6)。“人靶向终止位点”表示gapmer靶向作用的人mRNA中的最3'端核苷酸 (GENBANK登录号NM_002111.6)。“错配数”表示人寡核苷酸与大鼠mRNA序列之间的错配数。

[0352] 表8

[0353] 带有混合硫代磷酸酯和磷酸键的反义寡核苷酸与大鼠mRNA (SEQ ID NO:5) 间的互补性

	人起始位点	人终止位点	人靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	大鼠起始位点	大鼠终止位点	错配数	SEQ ID NO.
[0354]	4607	4626	1	444658	4566	4585	0	10
	4608	4627	1	444659	4567	4586	0	11
	4609	4628	1	444660	4568	4587	0	12
[0355]	4610	4629	1	444661	4569	4588	0	13
	4813	4832	1	444663	4772	4791	0	18
	5809	5828	1	444652	5765	5784	0	32

[0356] 实施例2:人亨廷顿mRNA的体外剂量依赖性反义抑制

[0357] 新设计了大约1700种具有多种长度、基序和骨架的人亨廷顿基因序列的反义化合物,在若干细胞类型中检测了其对亨廷顿mRNA的体外作用效果。将这些化合物与约250种此前设计的化合物包括ISIS 387916进行比较,所述ISIS 387916为此前已确定的在体内非常有效的化合物。如本实施例所示,与基准化合物ISIS 387916相比,ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436671、ISIS 436689、ISIS 437507、ISIS 443139、ISIS 444591、ISIS 444661、ISIS 437527、ISIS 444584和ISIS 444652以及此前设计的ISIS 388241在体外具有相似的或更好的效果。

[0358] A.GM04281成纤维细胞

[0359] 将培养密度为每孔25,000个细胞的GM04281成纤维细胞用500nM、1000nM、2000nM、4000nM或8000nM的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约16小时后,从细胞分离RNA,

用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用人引物探针RTS2617(正向序列CTCCGTCCGGTAGACATGCT,本申请中命名为SEQ ID NO:37;反向序列:GGAAATCAGAACCCTCAAAATGG,本申请中命名为SEQ ID NO:38;探针序列TGAGCACTGTTCAACTGTGGATATCGGGAX,本申请中命名为SEQ ID NO:39)测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据RIBOGREEN®测量的总RNA含量进行调整。表9中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。

[0360] 各寡核苷酸的半数最大抑制浓度(IC₅₀)也见于表9,将所采用的寡核苷酸浓度对各浓度对应的亨廷顿mRNA表达抑制百分率绘制曲线,由此计算IC₅₀,并标出与对照相比,亨廷顿mRNA表达达到50%抑制时的寡核苷酸的浓度。IC₅₀以μM表示。

[0361] 表9

[0362] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	500 nM	1000 nM	2000 nM	4000 nM	8000 nM	IC ₅₀ (μM)
387916	33	73	90	96	97	1.00
388241	44	70	82	95	97	0.61
419641	26	32	71	90	93	1.06
436665	56	67	87	95	96	0.32
436671	12	35	68	82	91	1.55
436689	10	34	61	80	91	1.89

[0364] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241和ISIS 437507在体外对人亨廷顿mRNA的作用。采用与上文所述相似的方式,对培养的GM04281成纤维细胞进行检测。表10中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表10,以μM表示。

[0365] 表10

[0366] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	500 nM	1000 nM	2000 nM	4000 nM	8000 nM	IC ₅₀ (μM)
387916	56	84	94	98	99	0.34
388241	58	75	94	98	99	0.23
437507	61	74	85	93	93	0.22

[0368] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241和ISIS 437507在体外对人亨廷顿mRNA的作用。采用与上文所述相似的方式,对培养的GM04281成纤维细胞进行检测。表11中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表11,以μM表示。

[0369] 表11

[0370] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	500 nM	1000 nM	2000 nM	4000 nM	8000 nM	IC ₅₀ (μM)
[0371] 387916	40	61	85	94	97	0.70
388241	51	72	86	94	98	0.41
437507	30	55	71	79	82	1.07

[0372] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 419641和ISIS 436754在体外对人亨廷顿mRNA的作用。采用与上文所述相似的方式,对培养的GM04281成纤维细胞进行检测。表12中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表12,以μM表示。

[0373] 表12

[0374] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	500 nM	1000 nM	2000 nM	4000 nM	8000 nM	IC ₅₀ (μM)
[0375] 387916	58	75	93	98	98	0.22
388241	40	68	85	95	98	0.73
419641	37	58	86	92	95	0.80
436754	44	62	63	84	93	0.59

[0376] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241和ISIS 437507在体外对人亨廷顿mRNA的作用。将培养密度为每孔25,000个细胞的GM04281成纤维细胞,用250nM、500nM、1000nM、2000nM、4000nM或8000nM的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约16小时后,从细胞分离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用人引物探针RTS2617测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据RIBOGREEN®测量的总RNA含量进行调整。表13中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表13,以μM表示。

[0377] 表13

[0378] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA剂量依赖性降低

ISIS 编号	250 nM	500 nM	1000 nM	2000 nM	4000 nM	8000 nM	IC ₅₀ (μM)
[0379] 387916	10	9	61	85	97	99	0.79
388241	0	18	42	90	98	99	1.08
437507	1	0	32	71	92	98	1.30

[0380] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 419628、ISIS 419629、ISIS 419637、ISIS 436684、ISIS 443139、ISIS 444584、ISIS 444615、ISIS 444627、ISIS 444652、ISIS 444658、ISIS 444659、ISIS 444660和ISIS 444661在体外对人亨廷顿mRNA的作用。将培养密度为每孔25,000个细胞的GM04281成纤维细胞,用156.25nM、312.5nM、625nM、1250nM或2500nM的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约16小时后,从细胞分

离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用人引物探针RTS2617测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据RIBOGREEN®测量的总RNA含量进行调整。表14中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率的形式表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。数据为两次实验的平均值。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表14,以μM表示。

[0381] 表14

[0382] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	156.25 nM	312.5 nM	625 nM	1250 nM	2500 nM	IC ₅₀ (μM)
387916	19	22	44	62	85	0.73
388241	3	13	24	42	71	1.42
419628	56	45	59	71	83	0.20
419629	42	38	67	70	89	0.33
419637	24	17	32	61	77	0.91
436684	15	28	55	73	85	0.59
443139	13	45	50	64	81	0.61
444584	0	0	25	50	74	1.28
444615	36	35	37	38	70	0.12
444627	40	38	48	73	87	0.43
444652	15	28	55	73	85	0.59
444658	50	54	75	84	96	0.18
444659	47	61	69	79	93	0.18
444660	41	61	65	84	95	0.22
444661	47	59	72	84	96	0.19

[0385] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 436671、ISIS 444661、ISIS 419641和ISIS 436665在体外对人亨廷顿mRNA的作用。将培养密度为每孔25,000个细胞的GM04281成纤维细胞,用13.6719nM、27.3438nM、54.6875nM、109.375nM、218.75nM、437.5nM、875nM、1750nM、3500nM或7000nM的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约16小时后,从细胞分离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用人引物探针RTS2617测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据RIBOGREEN®测量的总RNA含量进行调整。表15中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表15,以μM表示。

[0386] 表15

[0387] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	13.6719 nM	27.3438 nM	54.6875 nM	109.375 nM	218.75 nM	437.5 nM	875 nM	1750 nM	3500 nM	7000 nM	IC ₅₀ (μM)
387916	0	31	14	43	44	68	86	89	97	97	0.31
436671	0	0	21	31	54	73	77	83	88	97	0.31
444661	0	10	25	53	66	73	87	96	99	99	0.16
419641	5	23	33	48	44	75	79	90	94	98	0.17
436665	26	37	47	44	65	83	89	94	98	98	0.07

[0389] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 437168和ISIS 437175在体外对人亨廷顿mRNA的作用。将培养的密度为每孔25,000个细胞的GM04281成纤维细胞用250nM、500nM、1000nM、2000nM、4000nM和8000nM的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约16小时后,从细胞分离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用人引物探针RTS2617测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据 RIBOGREEN®则量的总RNA含量进行调整。表15.1中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表15.1,以μM表示。

[0390] 表15.1

[0391] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	250.0 nM	500.0 nM	1000.0 nM	2000.0 nM	4000.0 nM	8000.0 nM	IC ₅₀
387916	22	63	70	83	95	96	0.62
388241	17	45	65	87	96	97	0.56
437175	47	31	56	60	79	91	1.19
437168	32	46	64	81	89	95	0.59

[0393] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 437441和ISIS 437442在体外对人亨廷顿mRNA的作用。采用与上文所述相似的方式,对培养的GM04281成纤维细胞进行检测。表15.2中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表15.2,以μM表示。

[0394] 表15.2

[0395] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	250.0 nM	500.0 nM	1000.0 nM	2000.0 nM	4000.0 nM	8000.0 nM	IC ₅₀
387916	26	47	58	79	91	95	0.65
388241	30	52	60	81	94	97	0.55
437441	25	37	56	69	86	47	0.81
437442	39	43	47	70	85	50	0.59

[0397] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 437175和ISIS 437527在体外对人亨廷顿mRNA的作用。采用与上文所述相似的方式,对培养的GM04281成纤维细胞进行检测。表15.3中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表15.3,以μM表示。

[0398] 表15.3

[0399] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA剂量依赖性降低

[0400]

ISIS 编号	250.0 nM	500.0 nM	1000.0 nM	2000.0 nM	4000.0 nM	8000.0 nM	IC ₅₀
387916	40	45	47	76	92	96	0.50
388241	40	37	50	90	96	97	0.80
437175	48	55	55	63	80	93	0.37
437527	33	52	61	80	86	95	0.52

[0401] B.A549细胞

[0402] 检测了实施例1所述的某些反义寡核苷酸在体外对人亨廷顿mRNA的作用。将培养的密度为每孔4,000个细胞的A549细胞用lipofectin转染试剂和7.4074nM、22.222nM、66.667nM或200nM的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约16小时后,从细胞分离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用人引物探针RTS2617测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据RIBOGREEN®测量的总RNA含量进行调整。表16中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表16,以nM表示。

[0403] 表16

[0404] A549细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0405]

ISIS 编号	7.4074 nM	22.222 nM	66.667 nM	200.00 nM	IC ₅₀ (nM)
387916	12	37	76	92	33
419640	21	45	73	93	27
419641	34	60	83	96	15
419642	30	58	85	95	16

[0406] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241和ISIS 437507在体外对人亨廷顿mRNA的作用。将培养的密度为每孔20,000个细胞的A549细胞用250nM、500nM、1000nM、2000nM、4000nM或8000nM的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约16小时后,从细胞分离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用人引物探针RTS2617测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据RIBOGREEN®测量的总RNA含量进行调整。表17中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表17,以μM表示。

[0407] 表17

[0408] A549细胞中亨廷顿mRNA剂量依赖性降低

[0409]

ISIS 编号	250 nM	500 nM	1000 nM	2000 nM	4000 nM	8000 nM	IC ₅₀ (μM)
387916	15	17	25	36	52	75	3.09
388241	12	22	38	58	77	91	1.43
437507	25	28	38	57	58	76	1.84

[0410] C.LLC-MK2细胞

[0411] 检测了实施例1所述的靶向作用于人亨廷顿核酸的某些反义寡核苷酸在体外对恒河猴亨廷顿mRNA的作用。将培养的密度为每孔25,000个细胞的LLC-MK2细胞用625nM、

1250nM、2500nM、5000nM、10,000nM或20,000nM的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约16小时后,从细胞分离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用人引物探针RTS2686(正向序列GTCTGAGCCTCTCTCGGTCAA,本申请中命名为SEQ ID NO:40;反向序列AAGGGATGCTGGGCTCTGT,本申请中命名为SEQ ID NO:41;探针序列AGCAAAGCTTGGTGTCTTGGCACTGTTAGTX,本申请中命名为SEQ ID NO:42)测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据RIBOGREEN®测量的总RNA含量进行调整。表18中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表18,以μM表示。

[0412] 表18

[0413] LLC-MK2细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0414]

ISIS 编号	625 nM	1250 nM	2500 nM	5000 nM	10000 nM	20000 nM	IC ₅₀ (μM)
388241	21	12	35	46	46	94	4.1
444591	37	46	51	52	82	96	1.9
419641	32	52	69	87	94	97	1.2
444661	45	59	66	85	91	95	0.8
419642	6	3	56	81	91	98	2.9
436665	40	43	70	73	84	89	1.2
436671	31	51	68	82	90	97	1.2
436689	24	37	59	74	89	98	1.9
437507	21	15	11	33	55	92	6.4
443139	31	36	37	56	76	97	2.6

[0415]

[0416] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 436684、ISIS 437168、ISIS 437175、ISIS 437441、ISIS 437507、ISIS 437527、ISIS 444578、ISIS 444584、ISIS 444591和ISIS 444607在体外对恒河猴亨廷顿mRNA的作用。采用与上文所述相似的方式对培养的LLC-MK2细胞进行检测。表19中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表19,以μM表示。

[0417] 表19

[0418] LLC-MK2细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0419]

ISIS 编号	625.0 nM	1250.0 nM	2500.0 nM	5000.0 nM	10000.0 nM	20000.0 nM	IC ₅₀
387916	23	42	57	81	88	96	1.95
388241	6	12	37	43	62	84	5.32
437168	72	47	60	78	83	92	1.43
437175	27	48	36	56	68	78	3.58
437441	29	34	50	67	56	85	2.43
437507	18	29	18	33	45	66	6.12
437527	36	36	48	57	81	90	2.71
436684	0	12	24	29	36	49	n.d.
444578	34	40	65	74	82	87	1.70
444584	28	38	68	75	90	94	1.69
444591	25	45	55	74	85	94	1.84
444607	41	54	76	87	92	94	0.96

[0420] n.d. = 该化合物的IC₅₀无法检测

[0421] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 444608、ISIS 444615、ISIS 444618、ISIS 444627、ISIS 444652、ISIS 444658、ISIS 444659、ISIS 444660和ISIS 444661在体外对恒河猴亨廷顿mRNA的作用。采用与上文所述相似的方式对培养的LLC-MK2细胞进行检测。表20中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表20,以μM表示。

[0422] 表20

[0423] LLC-MK2细胞中亨廷顿mRNA剂量依赖性降低

[0424]

ISIS 编号	625.0 nM	1250.0 nM	2500.0 nM	5000.0 nM	10000.0 nM	20000.0 nM	IC ₅₀
387916	35	44	68	74	90	96	1.35
388241	23	37	54	56	68	89	2.64
444608	43	50	64	83	90	95	1.07
444615	29	45	55	76	90	97	1.67
444618	30	34	57	73	89	95	1.66
444627	35	56	76	90	97	98	1.00
444652	32	55	66	55	92	98	1.23
444658	50	62	80	90	95	97	0.55
444659	31	56	68	86	95	97	1.17
444660	38	49	62	86	89	96	1.26
444661	41	50	75	68	95	97	0.95

[0425] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 419627、ISIS 419628、ISIS 419629、ISIS 419630、ISIS 419636、ISIS 419637、ISIS 419640、ISIS 419641和ISIS 419642在体外对恒河猴亨廷顿mRNA的作用。将培养的密度为每孔3,000个细胞的LLC-MK2细胞用lipofectin转染试剂和6.25nM、12.5nM、25nM、50nM、100nM或200nM的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约16小时后,从细胞分离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用人引物探针RTS2686测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据RIBOGREEN®测量的总RNA含量进行调整。

表21中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表21,以nM表示。

[0426] 表21

[0427] LLC-MK2细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	6.25 nM	12.5 nM	25.0 nM	50.0 nM	100.0 nM	200.0 nM	IC ₅₀
387916	1	37	37	53	84	90	35
419627	0	9	18	45	58	72	75
419628	9	30	49	63	73	77	31
419629	9	16	40	56	80	85	36
419630	17	8	43	58	71	81	40
419636	23	25	38	55	72	78	37
419637	10	35	31	62	78	76	33
419640	3	28	39	59	74	87	36
419641	11	34	51	65	85	87	26
419642	25	30	49	65	85	88	24

[0429] 进一步检测了ISIS387916、ISIS419641和ISIS436689在体外对恒河猴亨廷顿mRNA的作用。将培养的密度为每孔3,000个细胞的LLC-MK2细胞用LipofectAMINE2000转染试剂和6.25nM、12.5nM、25nM、50nM、100nM或200nM的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约16小时后,从细胞分离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用人引物探针RTS2686测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据RIBOGREEN®测量的总RNA含量进行调整。表22中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表22,以nM表示。

[0430] 表22

[0431] LLC-MK2细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	6.25 nM	12.5 nM	25 nM	50 nM	100 nM	200 nM	IC ₅₀ (nM)
387916	0	50	31	68	83	90	47
419641	28	23	28	51	65	81	74
436689	16	30	29	48	67	83	69

[0433] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 436665、ISIS 436671和ISIS 436689在体外对恒河猴亨廷顿mRNA的作用。将培养的密度为每孔3,000个细胞的LLC-MK2细胞用lipofectin转染试剂和4.6875nM、9.375nM、18.75nM、37.5nM、75nM和150nM的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约16小时后,从细胞分离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用人引物探针RTS2686测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据RIBOGREEN®测量的总RNA含量进行调整。表23中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表23,以nM表示。

[0434] 表23

[0435] LLC-MK2细胞中亨廷顿mRNA剂量依赖性降低

ISIS 编号	4.6875 nM	9.375 nM	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM	IC ₅₀ (nM)
387916	7	6	38	59	82	91	32
388241	0	0	5	35	62	81	60
436665	7	0	36	59	64	69	37
436671	21	7	35	59	80	86	31
436689	38	45	45	59	76	86	15

[0437] D.BACHD转基因小鼠肝细胞

[0438] 检测了实施例1所述的靶向作用于人亨廷顿核酸的某些反义寡核苷酸在体外对人亨廷顿mRNA的作用。将培养的密度为每孔10,000个细胞的BACHD小鼠肝细胞用cytofectin转染试剂和7.4074nM、22.222nM、66.667nM或200nM的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约16小时后,从细胞分离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用人引物探针RTS2617测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据 RIBOGREEN®则量的总RNA含量进行调整。表24中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。数据为两次实验的平均值。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表24,以nM表示。

[0439] 表24

[0440] BACHD转基因鼠肝细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	7.4074 nM	22.222 nM	66.667 nM	200.00 nM	IC ₅₀ (nM)
387916	8	19	58	89	40
419640	15	30	64	93	33
419641	20	35	73	97	31
419642	3	29	70	96	43

[0442] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241和ISIS 419641在体外对人亨廷顿mRNA的作用。将培养的密度为每孔10,000个细胞的BACHD小鼠肝细胞用cytofectin转染试剂和12.5nM、25nM、50nM、100nM或200nM的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约16小时后,从细胞分离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用人引物探针RTS2617测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据RIBOGREEN®测量的总RNA含量进行调整。表25中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表25,以nM表示。

[0443] 表25

[0444] BACHD转基因鼠肝细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	12.5 nM	25 nM	50 nM	100 nM	200 nM	IC ₅₀ (nM)
387916	0	37	51	78	91	51
388241	0	10	45	70	92	68
419641	17	38	70	88	96	34

[0446] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 419641、ISIS 436665、ISIS 436671和ISIS 436689在体外对人亨廷顿mRNA的作用。采用与上文所述相似的方式对培养的BACHD小鼠肝细胞进行检测。表26中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表26,以nM表示。

[0447] 表26

[0448] BACHD转基因鼠肝细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	12.5 nM	25 nM	50 nM	100 nM	200 nM	IC ₅₀ (nM)
387916	19	48	64	86	93	32
388241	20	34	54	81	93	38
419641	38	54	70	85	95	21
436665	32	40	67	84	93	29
436671	32	42	58	78	91	32
436689	35	44	70	88	96	25

[0450] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 419640、ISIS 419641和ISIS 419642在体外对小鼠亨廷顿mRNA的作用。将培养的密度为每孔20,000个细胞的BACHD小鼠肝细胞用cytofectin转染试剂和6.667nM、20nM、60nM或180nM的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约16小时后,从细胞分离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的水平。采用小鼠引物探针RTS2633(正向序列CAGAGCTGGTCAACCGTATCC,本申请中命名为SEQ ID NO:43;反向序列GGCTTAAACAGGGAGCCAAAA,本申请中命名为SEQ ID NO:44;探针序列ACTTCATGATGAGCTCGGAGTTCAACX,本申请中命名为SEQ ID NO:45)测定mRNA水平。亨廷顿mRNA的水平根据RIBOGREEN®测量的总RNA含量进行调整。表27中的结果以亨廷顿mRNA的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿mRNA水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的IC₅₀也见于表27,以nM表示。

[0451] 表27

[0452] BACHD转基因鼠肝细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

ISIS 编号	6.667 nM	20 nM	60 nM	180 nM	IC ₅₀ (nM)
387916	15	15	68	94	37
419640	4	39	73	94	32
419641	16	45	81	96	24
419642	23	39	75	93	25

[0454] 实施例3:向BACHD小鼠全身给药针对亨廷顿mRNA的反义寡核苷酸

[0455] 在约1700种新设计的反义化合物中,选择了66种化合物用于全身耐受性筛选检测,所述66种化合物的选择基于与ISIS 387916比较的体外效果结果。

[0456] 用ISIS寡核苷酸处理BACHD小鼠,评价多种代谢标记物水平的变化以及对肝中亨廷顿mRNA的抑制情况。如反义寡核苷酸导致体重、器官重量或代谢标记物水平不良改变,则被视为不适合用于进一步的研究中。

[0457] 研究1

[0458] 处理

[0459] 连续2周,每周2次向19组BACHD小鼠,每组4只,腹腔注射给药12.5mg/kg ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 419629、ISIS 419637、ISIS 436684、ISIS 444578、ISIS 444584、ISIS 444591、ISIS 444607、ISIS 444608、ISIS 444615、ISIS 444618、ISIS 444627、ISIS 444652、ISIS 444658、ISIS 444659、ISIS 444660、ISIS 444661或ISIS 444663。连续2周,每周2次向对照组小鼠,每组4只,腹腔注射给药PBS。末次给药2天后,使用异氟烷将小鼠麻醉,抽血收集血浆,之后对小鼠进行颈椎脱臼和收集器官。

[0460] RNA分析

[0461] 从肝脏组织中提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用人引物探针RTS2617测定人突变亨廷顿mRNA水平。采用小鼠引物探针RTS2633测定小鼠正常亨廷顿mRNA水平。结果见表28和29,与PBS对照组相比,分别计算人和小鼠亨廷顿mRNA表达水平的抑制百分率。所有反义寡核苷酸均能够显著抑制人亨廷顿mRNA水平。ISIS 388241与鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有三个以上错配,因此与对照相比其未显示出对鼠mRNA水平的显著抑制。

[0462] 表28

[0463] BACHD小鼠中人亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0464]	ISIS 编号	抑制%
	387916	82
	388241	52
	419629	80
	419637	83

[0465]	436684	55
	444578	70
	444584	62
	444591	54
	444607	76
	444608	61
	444615	89
	444618	91
	444627	92
	444652	79
	444658	62
	444659	74
	444660	66
	444661	72
	444663	77

[0466] 表29

[0467] BACHD小鼠中小鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0468]

ISIS 编号	抑制%
387916	77
419629	75
419637	87
436684	32
444578	64
444584	20
444591	32
444607	76
444608	66
444615	60
444618	88
444627	58
444652	66
444658	53
444659	62
444660	47
444661	67
444663	60

- [0469] 器官重量测量
- [0470] 在研究结束时测量肝、脾和肾的重量，在表30中表示为相对于生理盐水对照的百分率，用体重进行标准化。
- [0471] 表30
- [0472] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠器官重量的变化百分率

[0473]

ISIS 编号	肝	脾	肾
387916	-5	-13	+6
388241	-1	+14	-5
419629	+5	+13	-12
419637	-6	-17	-25
436684	-2	-3	+6
444578	+11	+18	+1
444584	+8	+54	+1
444591	+4	-4	-3
444607	+3	+22	-8
444608	+6	+18	-3
444615	+6	+1	+3
444618	+11	+0	-2
444627	+3	-14	+14
444652	-11	-4	-18
444658	-1	0	-16
444659	+1	+15	-2
444660	-5	+4	-6
444661	-1	+7	-1
444663	+7	+10	+8

[0474] 肝功能评价

[0475] 为评价ISIS寡核苷酸对上文所述小鼠肝功能的作用,采用自动临床生化分析仪 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) 对转氨酶的血浆浓度进行检测。丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 的检测结果显示以IU/L表示,结果见表31。

[0476] 表31

[0477] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0478]

	ALT	AST
PBS	40	69
387916	69	84
388241	42	76

[0479]

419629	51	71
419637	59	86
436684	60	87
444578	62	93
444584	48	76
444591	39	53
444607	51	111
444608	48	75
444615	74	95
444618	687	908
444627	105	127
444652	54	64
444658	46	59
444659	90	138
444660	34	64
444661	49	99
444663	90	164

[0480] 研究2

[0481] 处理

[0482] 连续2周,每周2次向14组BACHD小鼠,每组4只,腹腔注射给药12.5mg/kg或50mg/kg ISIS 419581、ISIS 419602、ISIS 419628、ISIS 419629、ISIS 419640、ISIS 419641或ISIS 419642。连续2周,每周2次向一组4只BACHD小鼠腹腔注射给药12.5mg/kg ISIS 387916。连续2周,每周2次向对照组4只小鼠腹腔注射给药PBS。末次给药2天后,使用异氟烷麻醉小鼠,抽血收集血浆,之后对小鼠进行颈椎脱臼并收集器官。

[0483] RNA分析

[0484] 从肝脏组织中提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用人引物探针RTS2617测定人突变亨廷顿mRNA水平。采用小鼠引物探针RTS2633测定小鼠正常亨廷顿mRNA水平。结果见表32和33,与PBS对照组相比,分别计算人和小鼠亨廷顿表达水平的抑制百分率。

[0485] 表32

[0486] BACHD小鼠中人亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0487]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	抑制%
387916	12.5	71
419581	12.5	54
	50	68
419602	12.5	72
	50	77
419628	12.5	65
	50	76
419629	12.5	87
	50	93
419640	12.5	69
	50	79
419641	12.5	61
	50	80
419642	12.5	76
	50	83

[0488] 表33

[0489] BACHD小鼠中小鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0490]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	抑制%
387916	12.5	70
419581	12.5	42
	50	86
419602	12.5	77
	50	85
419628	12.5	67
	50	86
419629	12.5	90
	50	93
419640	12.5	63
	50	84
419641	12.5	52
	50	81
419642	12.5	56
	50	83

[0491] 器官重量测量

[0492] 在研究结束时测量肝、脾和肾的重量,在表34中表示为相对于生理盐水对照的百分率,以体重进行标准化。

[0493] 表34

[0494] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠器官重量的变化百分率

[0495]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	肝	脾	肾
387916	12.5	-9	3	-4
419581	12.5	-2	-6	-1
	50	14	-1	-11
419602	12.5	10	1	-2
	50	28	9	-3
419628	12.5	-2	-7	-2
	50	-3	7	-9
419629	12.5	-7	-5	-10
	50	16	0	-8
419640	12.5	-5	-2	-8
	50	1	-20	-4
419641	12.5	-7	-10	-11
	50	-2	-13	-9
419642	12.5	-11	-21	-19
	50	-1	-8	-9

[0496] 肝功能评价

[0497] 为评价ISIS寡核苷酸对上文所述小鼠肝功能的作用,采用自动临床生化分析仪(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)对转氨酶的血浆浓度进行检测。ALT和AST的检测结果以IU/L表示,结果见表35。

[0498] 表35

[0499] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0500]

	剂量 (mg/kg)	ALT	AST
PBS		44	80
387916	12.5	44	75
419581	12.5	56	101
	50	390	281
419602	12.5	86	108

[0501]

	50	240	229
419628	12.5	52	110
	50	51	73
419629	12.5	104	118
	50	1262	1150
419640	12.5	36	65
	50	38	55
419641	12.5	56	103
	50	57	172
419642	12.5	40	64
	50	47	101

[0502] 研究3

[0503] 处理

[0504] 连续2周,每周2次向18组BACHD小鼠,每组4只,腹腔注射给药12.5mg/kg或50mg/kg ISIS 388250、ISIS 388251、ISIS 388263、ISIS 388264、ISIS 419641、ISIS 436645、ISIS 436649、ISIS 436668或ISIS 436689。连续2周,每周2次向一组4只BACHD小鼠腹腔注射给药12.5mg/kg ISIS 388241。连续2周,每周2次向一组4只对照组小鼠腹腔注射给药PBS。末次给药2天后,使用异氟烷麻醉小鼠,抽血收集血浆,之后对小鼠进行颈椎脱臼并收集器官。

[0505] RNA分析

[0506] 从肝脏组织中提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用人引物探针RTS2617测定人突变亨廷顿mRNA水平。采用小鼠引物探针RTS2633测定小鼠正常亨廷顿mRNA水平。结果见表36和37,分别以人和小鼠亨廷顿表达水平的抑制百分率计算,以PBS对照组作对照。所有反义寡核苷酸均能够显著抑制人亨廷顿mRNA水平。ISIS 388241、ISIS 388250、ISIS 388251、ISIS 388263、ISIS 388264和ISIS 436645与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有三个以上错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠mRNA水平的显著抑制。ISIS 436649和ISIS 436689与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有三个错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠mRNA水平的显著抑制。

[0507] 表36

[0508] BACHD小鼠中人亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0509]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	抑制%
388241	12.5	32
388250	12.5	21
	50	45
388251	12.5	30
	50	34
388263	12.5	29
	50	35
388264	12.5	35
	50	42
419641	12.5	71
	50	73
436645	12.5	43
	50	48
436649	12.5	40
	50	38
436668	12.5	45
	50	69
436689	12.5	62
	50	78

[0510] 表37

[0511] BACHD小鼠对小鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0512]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	抑制%
419641	12.5	68
	50	77
436668	12.5	41
	50	62

[0513] 器官重量测量

[0514] 在研究结束时测量肝、脾和肾的重量,在表38中表示为相对于生理盐水对照的百分率,以体重进行标准化。与PBS对照相比,以50mg/kg剂量的ISIS 388263和ISIS 436645处理小鼠后,其肝脏重量增加。

[0515] 表38

[0516] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠器官重量的变化百分率

[0517]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	肝	脾	肾
388241	12.5	1	6	9
388250	12.5	2	1	-2
	50	1	30	3
388251	12.5	4	-8	1
	50	19	19	2
388263	12.5	4	8	9
	50	23	52	1
388264	12.5	2	-2	3
	50	12	9	6
419641	12.5	-1	-9	3
	50	2	-4	3
436645	12.5	8	6	5
	50	26	25	9
436649	12.5	1	0	6
	50	0	1	3
436668	12.5	1	5	10
	50	-2	3	11
436689	12.5	-3	-5	4
	50	6	11	5

[0518] 肝功能评价

[0519] 为评价ISIS寡核苷酸对上文所述小鼠肝功能的作用,采用自动临床生化分析仪(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)对转氨酶的血浆浓度进行检测。丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)的检测结果显示以IU/L表示,结果见表39。

[0520] 表39

[0521] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

	剂量 (mg/kg)	ALT	AST
PBS		43	76
[0522] 388241	12.5	43	88
388250	12.5	37	55
	50	44	89
388251	12.5	42	98

	50	67	91
388263	12.5	51	90
	50	55	93
388264	12.5	31	59
	50	65	90
419641	12.5	39	70
	50	42	83
[0523] 436645	12.5	43	82
	50	179	143
436649	12.5	35	47
	50	38	76
436668	12.5	36	73
	50	28	57
436689	12.5	31	52
	50	49	164

[0524] 研究4

[0525] 处理

[0526] 连续2周,每周2次向18组BACHD小鼠,每组4只,腹腔注射给药12.5mg/kg或50mg/kg ISIS 388241、ISIS 437123、ISIS 437132、ISIS 437140、ISIS 437442、ISIS 437446、ISIS 437477、ISIS 437478或ISIS 437490。连续2周,每周2次向一组4只BACHD小鼠腹腔注射给药12.5mg/kg ISIS 387916。连续2周,每周2次向一组对照组小鼠,每组4只,腹腔注射给药PBS。末次给药2天后,使用异氟烷麻醉小鼠,抽血收集血浆,之后对小鼠进行颈椎脱臼并收集器官。

[0527] RNA分析

[0528] 从肝脏组织中提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用人引物探针RTS2617测定人突变亨廷顿mRNA水平。采用小鼠引物探针RTS2633测定小鼠正常亨廷顿mRNA水平。结果见表40和41,与PBS对照组相比,分别计算人和小鼠亨廷顿mRNA表达水平的抑制百分率。ISIS 388241和ISIS 437490与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有三个以上错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠mRNA水平的显著抑制。ISIS 437132与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有三个错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠mRNA水平的显著抑制。ISIS 437123和ISIS 437140与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有两个错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠mRNA水平的显著抑制。

[0529] 表40

[0530] BACHD小鼠中人亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0531]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	抑制%
387916	12.5	51
388241	12.5	47
	50	67
437123	12.5	0
	50	21
437132	12.5	31
	50	33
437140	12.5	7
	50	32
437442	12.5	42
	50	85
437446	12.5	39
	50	70
437477	12.5	52
	50	75
437478	12.5	54
	50	78
437490	12.5	42
	50	44

[0532] 表41

[0533] 在BACHD小鼠中对小鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0534]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	抑制%
387916	12.5	48
437442	12.5	27
	50	76
437446	12.5	38
	50	71
437477	12.5	63
	50	87

[0535]

437478	12.5	60
	50	89

[0536] 器官重量测量

[0537] 在研究结束时测量肝、脾和肾的重量,在表42中表示为相对于生理盐水对照的百分率,以体重进行标准化。

[0538] 表42

[0539] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠器官重量的变化百分率

[0540]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	肝	脾	肾
387916	12.5	1	6	12
388241	12.5	-3	16	-2
	50	-6	10	0
437123	12.5	-4	0	4
	50	4	0	-4
437132	12.5	-2	-3	-5
	50	2	-6	-2
437140	12.5	-4	11	-3
	50	4	5	-5
437442	12.5	-10	9	3
	50	-3	-20	-10
437446	12.5	-6	7	2
	50	-4	1	-1
437477	12.5	1	-2	0
	50	25	-9	-6
437478	12.5	-7	-4	-9
	50	22	4	3
437490	12.5	-5	0	-5
	50	-7	3	-9

[0541] 肝功能评价

[0542] 为评价ISIS寡核苷酸对上文所述小鼠肝功能的作用,采用自动临床生化分析仪 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) 对转氨酶的血浆浓度进行检测。丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 的检测结果显示以IU/L表示,结果见表43。

[0543] 表43

[0544] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0545]

	剂量 (mg/kg)	ALT	AST
PBS		32	58
387916	12.5	40	122
388241	12.5	39	93
	50	28	62
437123	12.5	38	88
	50	34	66
437132	12.5	34	52
	50	30	52
437140	12.5	30	62
	50	40	63
437442	12.5	40	106
	50	63	119
437446	12.5	35	119
	50	35	89
437477	12.5	39	68
	50	52	162
437478	12.5	37	53
	50	55	71
437490	12.5	48	71
	50	34	59

[0546] 研究5

[0547] 处理

[0548] 连续2周,每周2次向11组BACHD小鼠,每组4只,腹腔注射给药12.5mg/kg ISIS 388241、ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436671、ISIS 436689、ISIS 437507、ISIS 443139、ISIS 444591或ISIS 444661。连续2周,每周2次向一组4只对照组小鼠腹腔注射给药磷酸盐缓冲液(PBS)。末次给药2天后,使用异氟烷麻醉小鼠,抽血收集血浆,之后对小鼠进行颈椎脱臼并收集器官。

[0549] RNA分析

[0550] 从肝脏组织中提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用人引物探针RTS2617测定人突变亨廷顿mRNA水平。采用小鼠引物探针RTS2633测定小鼠正常亨廷顿mRNA水平。结果见表44和45,与PBS对照组相比,分别计算人和小鼠亨廷顿mRNA表达水平的抑制百分率。所有反义寡核苷酸均能够显著抑制人亨廷顿mRNA水平。ISIS 388241、ISIS 437507和ISIS 443139与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有三个以上错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠mRNA水平的显著抑制。ISIS 436689与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有三个错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠mRNA水平的显著抑制。

[0551] 表44

[0552] BACHD小鼠中人亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0553]

ISIS 编号	抑制%
388241	53
419640	34
419641	63
419642	55
436665	63
436671	66
436689	57
437507	54
443139	39
444591	48
444661	50

[0554] 表45

[0555] BACHD小鼠中小鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0556]

ISIS 编号	抑制%
419640	24
419641	51
419642	34
436665	49
436671	63
444591	41
444661	46

[0557] 体重和器官重量测量

[0558] 在研究开始时和此后每周两次测量小鼠的体重。小鼠的体重见表46,以相对于研究开始时体重的变化百分率表示。结果表明在研究期间这些寡核苷酸的处理不会导致小鼠体重出现任何不良改变。

[0559] 表46

[0560] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠体重的变化百分率

	第 4 天	第 7 天	第 10 天	第 12 天
PBS	-3	0	+2	+1
ISIS 388241	-2	-1	-1	+1
ISIS 419640	+1	0	+3	+4
ISIS 419641	+1	+1	+2	0
ISIS 419642	-3	-2	+1	-5
ISIS 436665	+1	+4	+5	+1
ISIS 436671	+1	+2	+5	+4
ISIS 436689	+1	+3	0	-1
ISIS 437507	-1	-2	+2	-2
ISIS 443139	-2	+6	+4	+1
ISIS 444591	-1	+1	+2	0
ISIS 444661	+1	+3	+2	0

[0562] 在研究结束时测定肝、脾和肾的重量,在表47中表示为相对于生理盐水对照的百分率,以体重进行标准化。

[0563] 表47

[0564] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠器官重量的变化百分率

ISIS 编号	肝	脾	肾
388241	+2	+13	-7

419640	-2	+12	-12
419641	+4	+3	-13
419642	+5	+19	-8
436665	-3	+3	-13
436671	0	+1	-18
436689	-6	-10	-12
437507	-5	-5	-14
443139	-2	-9	-13
444591	-2	-10	-12
444661	0	-16	-12

[0567] 肝功能评价

[0568] 为评价ISIS寡核苷酸对上文所述小鼠肝功能的作用,采用自动临床生化分析仪(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)对转氨酶的血浆浓度进行检测。ALT和AST的检测

结果均以IU/L表示。还采用相同的临床生化分析仪对胆红素和白蛋白的血浆水平进行检测,以g/dL表示。结果见表48。

[0569] 表48

[0570] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0571]

	ALT	AST	胆红素	白蛋白
PBS	42.5	86.5	0.2	3.1
ISIS 388241	39.3	54.5	0.3	3.0
ISIS 419640	36.8	85.8	0.2	2.9
ISIS 419641	50.0	71.8	0.2	3.0
ISIS 419642	42.8	77.0	0.1	3.0
ISIS 436665	51.5	123.0	0.2	3.0
ISIS 436671	52.0	71.0	0.1	3.0
ISIS 436689	38.3	75.3	0.2	3.1
ISIS 437507	37.0	77.5	0.1	3.0
ISIS 443139	41.3	124.8	0.2	3.0
ISIS 444591	46.5	61.3	0.2	3.0
ISIS 444661	67.5	109.8	0.2	3.1

[0572] 肾功能检测

[0573] 为评价ISIS寡核苷酸对上文所述小鼠肾功能的作用,采用自动临床生化分析仪(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)对血液尿素氮(BUN)和肌酸酐的血浆浓度进行检测。结果见表49,以mg/dL表示。

[0574] 表49

[0575] 给药反义寡核苷酸对肾功能标记物的作用

[0576]

	BUN	肌酸酐
PBS	24.0	0.17
ISIS 388241	22.6	0.17
ISIS 419640	21.4	0.16
ISIS 419641	19.9	0.16
ISIS 419642	23.6	0.18
ISIS 436665	20.2	0.17
ISIS 436671	22.6	0.17
ISIS 436689	19.2	0.18
ISIS 437507	19.9	0.16
ISIS 443139	23.3	0.16
ISIS 444591	23.5	0.18
ISIS 444661	25.4	0.18

[0577] 其他代谢参数检测

[0578] 为评价ISIS寡核苷酸对上文所述小鼠其他代谢功能的作用,采用自动临床生化分析仪(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)对葡萄糖、胆固醇和甘油三酯的血浆浓度进

行检测。结果见表50,以mg/dL表示,结果表明这些寡核苷酸的处理不会导致这些代谢标记物的水平在对照组和给药组之间发生任何不良改变。

[0579] 表50

[0580] 反义寡核苷酸处理对代谢标记物的作用

	葡萄糖	胆固醇	甘油三酯
PBS	198	142	225
ISIS 388241	197	133	185
ISIS 419640	198	132	189
ISIS 419641	188	140	219
ISIS 419642	184	128	192
ISIS 436665	199	134	152
ISIS 436671	196	148	174
ISIS 436689	194	132	174
ISIS 437507	198	139	155
ISIS 443139	178	122	239
ISIS 444591	202	145	263
ISIS 444661	180	140	247

[0583] 实施例4:向BACHD小鼠纹状体推注给药针对亨廷顿mRNA的反义寡核苷酸

[0584] 向BACHD小鼠特定脑区纹状体推注给药ISIS寡核苷酸,其目的为在脑组织中筛选寡核苷酸针对人和小鼠亨廷顿mRNA表达的活性。

[0585] 处理和手术

[0586] 向各组BACHD小鼠,每组4只,给药ISIS 388241、ISIS 419628、ISIS 419637、ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436671、ISIS 436684、ISIS 436689、ISIS 436754、ISIS 437168、ISIS 437175、ISIS 437441、ISIS 437442、ISIS 437507、ISIS 437527、ISIS443139、ISIS444578、ISIS444584、ISIS444591、ISIS 444607、ISIS444608、ISIS444615、ISIS444618、ISIS444627、ISIS444652、ISIS 444658、ISIS444659、ISIS444660、ISIS444661或ISIS 444663,以3 μ g、10 μ g或25 μ g浓度向纹状体单次推注递送。

[0587] 4只对照组BACHD小鼠类似地给药PBS。向7组小鼠,每组4只,给药ISIS 388241,结果以28只小鼠的平均数据表示。向2组BACHD小鼠,每组4只,给药ISIS 419628,结果以8只小鼠的平均数据表示。推注7天后,使用异氟烷将小鼠安乐死并收集器官。将动物断头并从脑中分离出纹状体组织。

[0588] RNA分析

[0589] 从纹状体组织中提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用人引物探针RTS2617测定人突变亨廷顿mRNA水平。采用小鼠引物探针RTS2633测定小鼠正常亨廷顿mRNA水平。人亨廷顿mRNA水平的结果见表51,以相对于PBS对照组的抑制百分率表示。所有反义寡核苷酸均能剂量依赖性的抑制人亨廷顿mRNA水平。小鼠亨廷顿mRNA水平的结果见表52,以相对于PBS对照组的抑制百分率表示。

[0590] 将使用的寡核苷酸浓度对各种属亨廷顿mRNA表达水平绘制抑制百分率曲线,通过

上述曲线计算各寡核苷酸对人亨廷顿mRNA和小鼠亨廷顿mRNA的有效剂量 (ED₅₀)，记录与相应的对照值相比，各种属亨廷顿mRNA的表达达到50%抑制时的浓度。各反义寡核苷酸对人和小鼠亨廷顿mRNA的ED₅₀ (μg) 参见于表51和52。

[0591] ISIS 388241、ISIS 436684、ISIS 436754、ISIS 437175、ISIS 437507、ISIS 443139和ISIS 444584均与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有8个或以上碱基对错配，因此与对照相比其未显示对小鼠mRNA水平的显著抑制。ISIS 437168和ISIS 43744均与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有2个错配，因此与对照相比其未显示对小鼠mRNA水平的显著抑制。ISIS 436689与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有3个错配，因此与对照相比其未显示出对小鼠mRNA水平的显著抑制。

[0592] 表51

[0593] 反义寡核苷酸对体内人亨廷顿mRNA水平的抑制百分率和ED₅₀

[0594]

ISIS 编号	3 mg	10 mg	25 mg	ED ₅₀
388241	33	55	68	7.4
419628	49	58	83	5.1
419637	40	62	79	6.1
419640	52	64	77	4.8
419641	71	77	89	2.2
419642	67	70	83	3.0
436665	52	71	60	5.8
436671	68	80	84	2.4
436684	2	18	37	36.9
436689	27	63	81	7.0
436754	31	54	61	10.5
437168	2	49	60	15.2
437175	0	53	64	12.9
437441	3	32	38	35.3
437442	38	50	56	11.9
437507	38	59	79	6.6
437527	37	47	59	11.9
443139	39	61	70	6.7
444578	51	66	75	4.6
444584	30	63	71	7.8
444591	60	54	70	5.6

[0595]

444607	57	69	75	3.2
444608	67	68	82	3.1
444615	47	55	91	5.2
444618	57	64	83	4.0
444627	47	70	61	5.0
444652	36	62	66	7.8
444658	60	66	79	3.6
444659	61	67	84	3.4
444660	55	62	66	4.2
444661	48	57	70	6.4
444663	42	60	80	5.5

[0596] 表52

[0597] 反义寡核苷酸对体内小鼠亨廷顿mRNA水平的抑制百分率和ED₅₀

[0598]

ISIS 编号	3 mg	10 mg	25 mg	ED ₅₀
419628	50	55	83	5.1
419637	63	79	86	2.6
419640	51	60	86	4.9
419641	65	80	87	2.7
419642	69	73	88	2.5
436665	68	82	66	2.7
436671	75	87	90	2
437442	30	53	82	9
437527	67	73	90	2.7
444578	50	65	74	4.9
444591	69	69	81	2.8
444607	57	70	75	3.8
444608	70	72	90	2.5
444615	30	37	88	9.5
444618	66	71	90	2.8
444627	41	60	57	8.8
444652	47	62	66	4.7
444658	60	62	85	3.9
444659	54	62	85	4.2
444660	42	48	64	9.5
444661	49	57	74	5.9
444663	42	65	84	5.1

[0599] 以星号标注的十个化合物与ISIS 388241相比具有更好的ED₅₀。

[0600] 实施例5:检测向大鼠纹状体组织推注反义寡核苷酸的神经毒性作用

[0601] 选择了约30种具有较高耐受性和较高效果的化合物。随后,对大鼠CNS推注给药化合物后对其进行检测,以进一步评价其神经毒性。

[0602] 向Sprague-Dawley大鼠特定脑区纹状体推注给药ISIS寡核苷酸,其目的为以对小

神经胶质标记物AIF1诱导作用的筛选作为CNS毒性检测指标。

[0603] 处理和手术

[0604] 向各组Sprague-Dawley大鼠,每组4只,给药ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS419627、ISIS 419628、ISIS 419629、ISIS 419630、ISIS 419636、ISIS 419637、ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436668、ISIS 4196671、ISIS 436684、ISIS 436689、ISIS 436754、ISIS 443168、ISIS 437175、ISIS 437441、ISIS 437442、ISIS 437507、ISIS 437527、ISIS 443139、ISIS 444578、ISIS 444584、ISIS 444591、ISIS 444607、ISIS 444608、ISIS 444615、ISIS 444618、ISIS444627、ISIS 444652、ISIS444658、ISIS444659、ISIS 444660、ISIS 444661或ISIS 444663,以50 μ g浓度向纹状体单次推注递送。

[0605] 一组4只对照组大鼠类似地用PBS处理。一组4只大鼠类似地用ISIS 104838处理作为阴性对照组,所述ISIS 104838为针对TNF- α 的反义寡核苷酸。向4组大鼠,每组4只,给药ISIS 387916,结果以16只大鼠的平均数据表示。向2组大鼠,每组4只,给药ISIS 419628,结果以8只大鼠的平均数据表示。在本研究中还检测了在全身给药研究中具有毒性指示作用的ISIS 419629、ISIS 444584和ISIS 444618(实施例3)。推注7天后,使用异氟烷将大鼠安乐死并收集器官。将动物断头并从脑中分离出纹状体组织。

[0606] AIF1表达水平的RNA分析

[0607] 从纹状体组织中提取RNA,用于对AIF1 mRNA水平进行实时PCR分析。采用大鼠引物探针rAif1_LTS00219(正向序列AGGAGAAAAACAAAGAACACCAGAA,本申请中命名为SEQ ID NO:46;反向序列CAATTAGGGCAACTCAGAAATAGCT,本申请中命名为SEQ ID NO:47;探针序列CCAAGTCCCTCCAGCAAGAX,本申请中命名为SEQ ID NO:48)测定大鼠AIF1水平。结果以相对于PBS对照的AIF1表达百分率计算,见表53。在全身给药研究中(实施例3)具有毒性指示作用的ISIS 419629、ISIS 444584和ISIS 444618在本研究中仍具有毒性指示作用(比生理盐水对照高300%)。后续研究的结果显示ISIS 444584具有神经耐受性且其毒性指示作用可以忽略(参见实施例16和17)。

[0608] 表53

[0609] 作为神经毒性检测指标的体内AIF1 mRNA水平的表达百分率

[0610]

ISIS 编号	表达%
104838	111
387916	870
388241	236
419627	168
419628	497
419629	247
419630	227
419636	464
419637	275
419640	305
419641	206
419642	173
436665	217
436668	447
436671	239
436684	700
436689	149
436754	125
437168	130
437175	131
437441	158
437442	157
437507	133
437527	184
443139	143
444578	352
444584	317
444591	194

[0611]

444607	362
444608	476
444615	645
444618	547
444627	377
444652	336
444658	364
444659	319
444660	411
444661	249
444663	448

[0612] 亨廷顿mRNA表达水平的RNA分析

[0613] 从纹状体组织中提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用大鼠引物探针rHtt_LTS00343(正向序列CAGAGCTGGTGAACCGTATCC,本申请中命名为SEQ ID NO:49;

反向序列GGCTTAAGCAGGGAGCCAAAA,本申请中命名为SEQ ID NO:50;探针序列ACTTCATGATGAGCTCGGAGTTCAACX,本申请中命名为SEQ ID NO:51)测定大鼠亨廷顿mRNA水平。结果以相对于PBS对照的亨廷顿mRNA表达降低百分率计算,见表54。ISIS 388241、ISIS 436684、ISIS 436754、ISIS 437175、ISIS 437507和ISIS 443139均与大鼠亨廷顿基因序列(SEQ ID NO:5)之间具有6个碱基对或以上错配,因此与对照相比其未显示出对大鼠mRNA水平的显著抑制。ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436668、ISIS 437442、ISIS 444615和ISIS 444627均与大鼠亨廷顿基因序列(SEQ ID NO:5)之间具有1个碱基对错配,因此与对照相比其未显示出对大鼠mRNA水平的显著抑制。ISIS 437168和ISIS 437441均与大鼠亨廷顿基因序列(SEQ ID NO:5)之间具有2个碱基对错配,因此与对照相比其未显示出对大鼠mRNA水平的显著抑制。ISIS 436689和ISIS 444584均与大鼠亨廷顿基因序列(SEQ ID NO:5)之间具有3个碱基对错配,因此与对照相比其未显示出对大鼠mRNA水平的显著抑制。

[0614] 表54

[0615] 大鼠中大鼠亨廷顿mRNA水平的降低百分率

[0616]	ISIS 编号	降低%
[0617]	387916	70
	419627	67
	419628	57
	419629	85
	419630	11
	419636	53
	419637	84
	436671	77
	437527	86
	444578	72
	444591	35
	444607	57
	444608	68
	444618	56
	444652	75
	444658	61
	444659	55
	444660	63
	444661	52
	444663	59

[0618] 实施例6:脑室内给药针对亨廷顿mRNA的反义寡核苷酸——BACHD小鼠中的耐受性研究

[0619] 通过BACHD小鼠脑室内给药,对所选化合物与此前设计的化合物ISIS 388241进行比较。

[0620] 根据体外效果、全身效果和全身耐受性以及CNS效果和耐受性的结果,选择了所选化合物及基准388241。

[0621] 向BACHD小鼠特定脑区,右侧脑室,进行脑室内给药ISIS寡核苷酸,其目的为评价小鼠脑室内给药的耐受性。

[0622] 处理和手术

[0623] 向各组BACHD小鼠,每组5只,给药ISIS 388241、ISIS 437507、ISIS 443139、ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 444591、ISIS 436665、ISIS 436671、ISIS 444661或ISIS 436689,采用Alzet 2002泵以12 μ L/天的速率向脑室内递送,连续2周,150 μ g/天。4只对照组BACHD小鼠类似地给药PBS。按照下述方法为小鼠手术植入泵:使用3%的异氟烷将小鼠逐一麻醉以植入泵。两周后,再次将小鼠麻醉并手术将泵取出。让动物恢复两周以上后处死。

[0624] 在处理期和恢复期每周测定一次小鼠的体重。4周后,使用异氟烷将小鼠安乐死并断头。从前部和后部采集脑组织。

[0625] RNA分析

[0626] 从插管部位前皮质和后脑部分的右侧半球中提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用人引物探针RTS2617测定人突变亨廷顿mRNA水平。采用小鼠引物探针RTS2633测定小鼠正常亨廷顿mRNA水平。结果以人和小鼠亨廷顿mRNA表达水平相对于对照的抑制百分率计算,分别见表56和57。所有反义寡核苷酸均能够显著抑制人亨廷顿mRNA水平。ISIS 388241、ISIS 437507和ISIS 443139均与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有8个碱基对或以上错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠mRNA水平的显著抑制。ISIS 444591与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有1个错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠mRNA水平的显著抑制。ISIS 436689与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:3) 之间具有3个错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠mRNA水平的显著抑制。

[0627] 表56

[0628] BACHD小鼠脑室内给药反义寡核苷酸后人亨廷顿mRNA水平的降低百分率

[0629]	ISIS 编号	小鼠数	前皮质	后皮质
	388241	3	82	70
	419640	1	60	46
	419641	2	75	66
	419642	3	29	42
	436665	5	62	38
	436671	3	69	77
	436689	3	49	40
	437507	3	77	66
	443139	5	93	90
	444591	5	79	78

[0630] 表57

[0631] BACHD小鼠脑室内给药反义寡核苷酸后小鼠亨廷顿mRNA水平的降低百分率

[0632]

ISIS 编号	小鼠数	前皮质	后皮质
419640	1	22	34
419641	2	40	26
419642	3	63	71
436665	5	72	56
436671	3	80	71

[0633] 体重测量

[0634] 在研究开始时测定小鼠的体重,此后每周测一次。小鼠的体重见表58,表示为相对于研究开始时体重的变化百分率。将体重作为小鼠对反义寡核苷酸脑室内给药耐受性的检测指标。“n.d.”表示在这一时间段未获得数据。

[0635] 表58

[0636] 在反义寡核苷酸处理期间BACHD小鼠的体重变化百分率

[0637]

	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
PBS	-1	+2	+6	+6
ISIS 388241	+3	+11	+15	+7
ISIS 437507	+21	+10	+13	-4
ISIS 443139	+10	+10	+16	+12
ISIS 419640	+21	+11	-10	+9
ISIS 419641	+24	+3	-5	-12
ISIS 419642	+45	+39	+12	+1
ISIS 444591	+18	+38	+27	+17
ISIS 436665	+34	+43	+23	+9
ISIS 436671	+19	+17	+11	0
ISIS	+19	-10	-21	n.d.

[0638]

444661				
ISIS 436689	+49	+40	+2	-17

[0639] 小鼠存活情况

[0640] 在整个研究期间评价小鼠的存活情况。下表59列出了ISIS寡核苷酸处理的各组小鼠和对照组的存活情况。

[0641] 表59

[0642] 反义寡核苷酸处理期间的存活数

	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
PBS	5	5	5	5
ISIS 388241	4	3	3	3
ISIS 437507	5	5	4	4
ISIS 443139	5	5	5	5
ISIS 419640	5	5	4	1
ISIS 419641	5	5	4	2
ISIS 419642	5	5	4	2
ISIS 444591	5	5	5	5
ISIS 436665	5	5	5	5
ISIS 436671	4	4	3	3
ISIS 444661	5	5	1	0
ISIS 436689	4	4	4	3

[0643] 实施例7:C57/BL6小鼠脑室内给药针对亨廷顿的反义寡核苷酸

[0645] 向野生型C57/BL6小鼠选定脑区,右侧脑室,进行脑室内给药ISIS寡核苷酸,其目的为评价寡核苷酸对这些小鼠亨廷顿mRNA的效果。

[0646] 处理和手术

[0647] 向各组C57/BL6小鼠,每组10只,给药ISIS 408737 (5' TCCTAGTGTTACATTACCGC3' (SEQ ID NO:52),SEQ ID NO:3的起始位点为5263),采用Alzet 2002泵以0.5μL/天的速率向脑室内递送,连续7天或14天,50μg/天。6只对照组C57/BL6小鼠类似地给药PBS。按照下述方法为小鼠手术植入泵:简而言之,按照生产厂商的说明书组装Alzet渗透泵(2002型)。植入前24小时,在泵中加入含有反义寡核苷酸的溶液,37℃孵育过夜。使用3%的异氟烷麻醉动物并将其置于立体定位仪上。对手术部位进行消毒后,沿颅骨中线切开,并在后部形成皮下袋,在其中植入已灌装好的渗透泵。在右侧脑室上方的颅骨上钻一个小孔。将一个套管通过塑料导管与渗透泵连接,随后将其置于脑室中并用乐泰胶固定。缝合切口。连续7或14天输注反义寡核苷酸或PBS,随后按照经动物保护和使用委员会批准的人道方案对动物进行安乐死。收集脑和脊髓组织并在液氮中速冻。冷冻前,使用小鼠脑模板将脑组织横切为5部分(S1、S2、S3、S4和S5)。1至5部分之间各间隔约2mm,S1为最前部,S5为最后部。

[0648] RNA和蛋白分析

[0649] 使用RNeasy Protect Mini试剂盒(Qiagen, Mississauga, ON, Canada)从小鼠脑和脊髓中提取总RNA,用于使用RNeasy Mini prep试剂盒(Qiagen)对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。在ABI Prism 7700序列检测仪(Applied Biosystems)上进行Q-PCR反应和分析。采用小鼠引物探针ABI#Mm01213820_ml(Applied Biosystems)测定小鼠亨廷顿mRNA水

平,并肽酰脯氨酰异构酶A mRNA的水平进行标准化。按照此前描述的方法,利用小鼠脑片制备蛋白裂解产物(Li S.H.and Li X.J.,Methods in Molecular Biology(2008),217:1940-6029)。在3-8%tris-醋酸盐凝胶中将裂解产物电泳,并使用iBlot干印记系统转印(Invitrogen)。使用抗- β 微管蛋白(Chemicon)和与小鼠亨廷顿蛋白特异性反应的单克隆MAB2166抗体(Millipore)检测印记。使用Odyssey V3.0软件对免疫印记进行定量。结果见表60,表示为与PBS对照相比的降低百分率,结果表明在第7天和第14天反义寡核苷酸能够显著抑制亨廷顿mRNA和蛋白水平。

[0650] 表60

[0651] C57/BL6小鼠中小鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0652]		第 7 天	第 14 天
	mRNA	66	68
	蛋白	21	49

[0653] 实施例8:向恒河猴脑室内给药针对亨廷顿mRNA的反义寡核苷酸

[0654] 向恒河猴选定脑区,侧脑室,进行脑室内给药ISIS寡核苷酸,其目的为筛选寡核苷酸在脑组织中针对亨廷顿mRNA表达的活性。

[0655] 处理和手术

[0656] 分别向两组恒河猴,每组3只,给药0.635mg/ml (1.5mg/天) 或1.67mg/ml (4mg/天) ISIS 436689,连续4周采用独立的携带式泵(Pegasus Vario)以0.05ml/hr的速率向脑室内递送。2只对照组恒河猴以类似方式给药PBS。各组双侧给药ISIS 436689。一只动物仅单侧(右侧脑室)给药4mg/天剂量的ISIS 436689。

[0657] 动物术后恢复10天后开始输注。在术后恢复期,持续以0.05mL/h的流速向动物脑室内输注PBS,每个脑室使用一个携带式输液泵。在恢复期结束时,将各套管与置于灵长类护套(Lomir,PJ-02NB)中的独立携带式泵(Pegasus Vario)相连。泵保持连接直至输注期结束。给药4周后,将动物安乐死,收集脑、肝和肾。

[0658] htt mRNA的RNA分析

[0659] 从前尾状核、后尾状核、颞叶皮质、顶叶皮质、下丘脑、中脑、海马和脊髓,以及肝和肾中提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用人引物探针RTS2617测定亨廷顿mRNA水平,并用猴环亲素A水平进行标准化。结果以相对于PBS对照的亨廷顿mRNA表达抑制百分率计算,见表61。ISIS 436689显著抑制CNS中的人亨廷顿mRNA水平。

[0660] 表61

[0661] 向恒河猴脑室内给药反义寡核苷酸后亨廷顿mRNA水平的降低百分率

组织	剂量 (mg/天)			
	1.5 (双侧)	4 (双侧)	4 (右单侧)	4 (左单侧)
前尾状核	59	49	85	12
后尾状核	52	81	63	0
颞叶皮质	10	34	41	31
顶叶皮质	22	38	46	24
下丘脑	59	71	35	100
中脑	32	38	2	0
海马	18	18	28	10
颈髓	58	65	n.d.	n.d.
胸髓	50	67	n.d.	n.d.
腰髓	49	62	n.d.	n.d.
肝脏	0	13	n.d.	n.d.
肾脏	0	13	n.d.	n.d.

[0662] n.d. = 无数据

[0664] 实施例9: 向C57/BL6小鼠单次推注给药ISIS 387898后, 其在纹状体中的半衰期检测

[0665] 向C57/BL6小鼠纹状体单次推注给药ISIS 387898, 其目的为测定反义寡核苷酸在该组织中的半衰期和作用持续时间, 所述反义寡核苷酸针对亨廷顿mRNA表达。

[0666] 处理

[0667] 向40只C57/BL6小鼠给药ISIS 387898 (5' CTCGACTAAAGCAGGATTTC 3' (SEQ ID NO: 53); SEQ ID NO:1的起始位点4042和SEQ ID NO:3的起始位点4001), 以与实施例5所述的相似方式单次推注递送50 μ g。以类似方式向对照C57/BL6小鼠 (8只) 给药PBS。在不同时间点将各组小鼠, 每次4只, 安乐死, 以与实施例5所述的相似方式提取纹状体组织。

[0668] RNA分析

[0669] 从纹状体组织中提取RNA, 用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用小鼠引物探针RTS2633测定小鼠正常亨廷顿mRNA水平。结果见表62, 表示为相对于第7天时的PBS对照组的抑制百分率。可以观察到ISIS 387898的抑制作用持续至少91天。

[0670] 表62

[0671] 单次推注给药ISIS 387898后在不同时间点对C57/BL6纹状体中鼠亨廷顿mRNA表达的作用

[0672]

给药	给药后的天数	抑制%
ISIS 387898	1	66
	7	74
	14	68
	21	77
	28	75
	50	63
	73	55
	91	48
PBS	50	5

[0673] 脑内反义寡核苷酸浓度分析：

[0674] 将脑组织切碎、称重、匀浆并采用酚/氯仿液-液提取法提取。随后在苯基键合柱中对上清液进行固相提取，然后进行毛细管凝胶电泳电动力学进样。凝胶填充毛细管电泳分析使用A P/ACE MDQ毛细管电泳仪(Beckman Coulter, Fullerton, CA)。通过260nm处的UV吸收检测寡核苷酸峰。

[0675] 将ISIS 387898在脑中的浓度($\mu\text{g/g}$)对人亨廷顿mRNA表达情况绘图(表63和图1)，所述人亨廷顿表达为相对于PBS对照的百分率。计算使亨廷顿mRNA表达达到50%抑制的ISIS 387898浓度(EC_{50})。测定 EC_{50} 为 $0.45\mu\text{g/g}$ 。同样将ISIS 387898在脑组织中的时间依赖性浓度和相应的亨廷顿mRNA表达百分率绘图(表64和图2)，计算得到寡核苷酸的半衰期为21天。

[0676] 表63

[0677] ISIS 387898在脑组织中的浓度及其对htt mRNA表达的作用(以相对于对照的百分率来表示)

[0678]

浓度	mRNA
----	------

[0679]

($\mu\text{g/g}$)	表达%
0	105.0
25	28.8
50	28.2
75	27.9
100	27.8
125	27.8

[0680] 表64

[0681] ISIS 387898在脑组织中的时间依赖性浓度及其对htt mRNA表达的作用(以相对于对照的百分率来表示)

[0682]

时间 (天)	浓度 ($\mu\text{g/g}$)	mRNA 表达%
1	116	35
7	65.7	27
14	30	32
23	34.9	24
30	12.2	26
51	2.1	38
73	1.4	47
92	1.1	53

[0683] 实施例10:脑室内给药ISIS 387898后在BACHD小鼠侧脑室内的半衰期检测

[0684] 向BACHD小鼠侧脑室进行脑室内给药ISIS 387898,其目的为测定针对亨廷顿mRNA表达的反义寡核苷酸在该组织中的半衰期和作用持续时间。

[0685] 处理

[0686] 向28只BACHD小鼠给药ISIS 387898,连续2周以与实施例9所述的相似方式脑室内递送,75 μg /天。以实施例9所述的相似方式向28只对照BACHD小鼠给药PBS。在每2周时间点,将各处理组和对照组中的每组4只小鼠安乐死,以与实施例9所述相似的方式提取前皮质组织。

[0687] RNA分析

[0688] 从右半球前侧和后侧至套管插入位点,提取RNA用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用人引物探针RTS2617测定人突变亨廷顿mRNA水平。采用小鼠引物探针RTS2633测定小鼠正常亨廷顿mRNA水平。人突变亨廷顿mRNA表达水平见表65,以相对于PBS对照组测得平均值的抑制百分率表示。小鼠正常亨廷顿mRNA表达水平见表66,以相对于PBS对照组测得平均值的抑制百分率表示。可以观察到ISIS 387898的抑制作用持续91天。

[0689] 表65脑室内给药ISIS 387898在不同时间点对人亨廷顿mRNA表达的作用

[0690]

给药	给药 后天 数	前侧	后侧
ISIS 387898	14	74	65
	28	67	61
	42	70	61
	56	57	52
	70	57	43
	91	41	61
	127	28	16
PBS	14	0	0
	28	0	0
	42	1	0
	56	9	10
	70	13	10
	91	13	25
	127	11	0

[0691] 表66

[0692] 脑室内给药ISIS 387898在不同时间点对小鼠亨廷顿mRNA表达的作用

[0693]

给药	给药 后天 数	前侧	后侧
ISIS 387898	14	85	81
	28	81	69
	42	86	79

[0694]

	56	74	69
	70	73	58
	91	39	63
	127	39	0
PBS	14	0	0
	28	0	0
	42	0	0
	56	17	14
	70	5	24
	91	9	17
	127	32	0

[0695] 脑内反义寡核苷酸浓度分析：

[0696] 采用与实施例9相似的方法处理脑组织。将ISIS 387898在脑前皮质中的浓度($\mu\text{g/g}$)对人亨廷顿mRNA的抑制绘图(表67和图3)，所述人亨廷顿mRNA的抑制为相对于PBS对照的百分率，经计算 EC_{50} 为 $26.4\mu\text{g/g}$ 。同样将ISIS 387898在脑组织中的时间依赖性浓度绘图(表

68和图4),寡核苷酸的半衰期经计算为21天。

[0697] 表67

[0698] ISIS 387898在脑组织中的浓度及其对htt mRNA表达的作用(以相对于对照的百分率表示)

[0699]	浓度 ($\mu\text{g/g}$)	mRNA 表达%
	0	105
	10	90.7
	100	19.3
	200	14.3
	300	13.2
	400	12.7
	500	12.5
	600	12.4

[0700] 表68

[0701] ISIS 387898在脑组织中的时间依赖性浓度及其对htt mRNA表达的作用(以相对于对照的百分率表示)

[0702]	末次给药后天数	浓度 (mg/g)	mRNA 表达%
	14	554.3	12
	28	219.8	15
	42	154	13
	56	146.9	32
	70	48.3	28
	91	46.1	66
	127	11.8	90

[0703] 实施例11:脑室内给药ISIS 388241和ISIS 443139后在BACHD小鼠侧脑室内的半衰期检测

[0704] 向BACHD小鼠侧脑室内给药ISIS 388241或ISIS 443139,其目的为测定针对亨廷顿mRNA表达的反义寡核苷酸在该组织中的半衰期和作用持续时间。

[0705] 处理

[0706] 向20只BACHD小鼠给药ISIS 38241,连续2周以与实施例9所述相似的方式脑室内递送,50 μg /天。向20只BACHD小鼠给药ISIS 443139,连续2周以与实施例9所述相似的方式脑室内递送,50 μg /天。以实施例9所述相似的方式向20只对照BACHD小鼠给药PBS。在每2周时间点,将各处理组和对照组小鼠中的每组4只安乐死,以与实施例9所述相似的方式提取组织。

[0707] RNA分析

[0708] 从右半球前侧和后侧至套管插入位点提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用人引物探针RTS2617测定人突变亨廷顿mRNA水平。结果见表69,以相对于PBS对照组测得的平均值的抑制百分率表示。可以观察到ISIS 388241和ISIS 443139的抑制作

用持续至少16周。

[0709] ISIS 388241及其混合骨架等效物ISIS 443139与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO:5) 之间具有3个以上错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠mRNA水平的显著抑制。

[0710] 表69

[0711] 脑室内给药ISIS 388241和ISIS 443139后在不同时间点对人亨廷顿mRNA表达的作用

[0712]

给药	给药后周数	前侧	后侧
ISIS 388241	0	63	64
	4	79	56
	8	67	51
	12	76	68
	16	35	34
ISIS 443139	0	35	55
	4	20	62
	8	61	59
	12	67	53
	16	46	37
PBS	0	15	10
	4	0	2
	8	5	0
	12	32	4
	16	6	2

[0713] 脑内反义寡核苷酸浓度分析:

[0714] 采用与实施例9相似的方法处理脑组织。将ISIS 388241在后脑组织中的时间依赖性浓度绘图(表70和图5),根据20天的结果计算寡核苷酸的半衰期。将ISIS 443139在后脑组织中的时间依赖性浓度绘图(表71和图6),根据20天的结果计算寡核苷酸的半衰期。

[0715] 表70

[0716] ISIS 384241在脑组织中的浓度及其对htt mRNA表达的作用(以相对于对照的百分率表示)

[0717]

末次给药后天数	浓度(μg/g)	mRNA表达%
0	170.3	36
28	65.2	43
56	13	49
84	8.2	32

[0718]

112	6.9	66
-----	-----	----

[0719] 表71

[0720] ISIS 443139在脑组织中的浓度及其对htt mRNA表达的作用(以相对于对照的百分率表示)

[0721]	末次给药后天数	浓度(μg/g)	mRNA表达%
	0	71.3	45
	28	47.4	38
	56	11.3	41
	84	11.1	46
	112	5.6	63

[0722] 实施例12:突变人亨廷顿的反义抑制对BACHD小鼠运动能力的影响

[0723] 通过脑室内给药用ISIS寡核苷酸处理BACHD小鼠,其目的为评价针对亨廷顿mRNA表达的寡核苷酸对运动能力的影响,所述评价通过转棒试验进行。

[0724] 处理

[0725] 加速转棒试验在Ugo Basile转棒上进行。将动物置于转速为2RPM的转棒上,5分钟后将转棒加速至40RPM。记录掉落时间。将掉落时间定义为动物从转棒上掉落,或停止奔跑、挂在转棒上以及随之转动的的时间。给药前一周,在转棒上训练六月龄BACHD小鼠及其非转基因的同窝小鼠。其由三次连续训练组成,每次5分钟,各次训练之间间隔20分钟的休息期。随后对一组BACHD小鼠(15只)给药ISIS 388241,连续2周以12μL/天的速率通过Alzet 2002泵递送,50μg/天。小鼠手术植入泵的方式与实施例6所述的方式相似。以相似方式给药对照组BACHD小鼠(14只)PBS。以相似方式对对照组非转基因同窝小鼠(9只)给药PBS。

[0726] 转棒能力试验

[0727] 处理期结束后,将泵除去,并在两周后,进行首次处理后的转棒试验。每月分析一次转棒行为直到小鼠11月龄为止。每月将动物置于转棒上一天,进行3轮试验,共进行2天。结果见图7和表72,以秒数表示掉落时间。处理前测定6月龄的基线值,选择的时间点即为试验进行时小鼠的月龄数。数据表明与未处理的BACHD小鼠相比,ISIS 388241处理的BACHD小鼠掉落时间延长。

[0728] 表72

[0729] 突变亨廷顿mRNA的反义抑制对掉落时间(秒)的影响

[0730]		6个月	7个月	8个月	9个月	10个月	11个月
	ISIS 388241	97	108	154	148	144	159
	PBS 对照	94	117	115	104	99	92
	非转基因对照	197	198	215	207	198	199

[0731] 实施例13:突变人亨廷顿和野生型小鼠亨廷顿mRNA的反义抑制对BACHD小鼠运动能力的影响

[0732] 将ISIS寡核苷酸通过脑室内给药,以处理BACHD小鼠,其目的为通过转棒试验评价寡核苷酸对运动能力的影响,所述寡核苷酸针对亨廷顿mRNA表达。

[0733] 处理

[0734] 加速转棒试验在Ugo Basile转棒上进行。将动物置于转速为2RPM的转棒上,5分钟后将转棒加速至40RPM。记录掉落时间。将掉落时间定义为动物从转棒上掉落,或停止奔跑、挂在转棒上以及随之转动的时间。给药前一周,在转棒上训练二月龄BACHD小鼠及其非转基因同窝小鼠。其由三次连续训练组成,每次5分钟,各次训练之间间隔20分钟的休息期。随后分别向各组BACHD小鼠(每组17-21只)给药ISIS 388241 (50 μ g/天)、ISIS 408737 (75 μ g/天)或ISIS 387898 (75 μ g/天),连续2周以0.5 μ L/小时的速率通过Alzet 2002泵递送。小鼠手术植入泵的方式与实施例6所述的方式相似。以相似方式用PBS处理对照组BACHD小鼠(20只)。还以相似方式用ISIS寡核苷酸或PBS处理各组非转基因对照小鼠。

[0735] 转棒能力试验

[0736] 处理期结束后,将泵除去,并在两周后,进行首次处理后的转棒试验。每月分析一次转棒行为,直到小鼠10月龄为止。每月将动物置于转棒上一天进行3-5轮试验,连续进行3天。结果见表73,掉落时间以秒表示。处理前测定2月龄的基线值,选择的时间点即为试验进行时小鼠的月龄数。ISIS 387898(在表中命名为人-小鼠ASO)与小鼠和人亨廷顿mRNA均具有交叉反应性,因此其对人突变亨廷顿mRNA和在小鼠中的野生型小鼠亨廷顿mRNA均具有抑制作用。ISIS 388241(在表中命名为人ASO)对人亨廷顿mRNA具有特定靶向性,其与小鼠亨廷顿mRNA之间具有8个错配的碱基对。因此,ISIS 388241仅能够特定抑制人突变亨廷顿mRNA,而不能抑制小鼠中的野生型小鼠亨廷顿mRNA。ISIS 408737(在表中命名为小鼠ASO)仅能够特定抑制小鼠亨廷顿mRNA,其与人亨廷顿mRNA之间具有7个错配的碱基对。因此,ISIS 408737仅能够特定抑制野生型小鼠亨廷顿mRNA,而不能抑制小鼠中的人突变亨廷顿mRNA。“Tg”表示BACHD小鼠,“非-Tg”表示非转基因对照小鼠。

[0737] 研究表明与对照(Tg-PBS)相比ISIS 388241(Tg-人ASO)对人突变亨廷顿mRNA的抑制显著改善小鼠在转棒试验中的能力。结果还表明用ISIS 387898(Tg-人-小鼠ASO)处理小鼠不会对小鼠的运动能力造成任何有害影响,所述ISIS 387898同时靶向作用于小鼠中突变和野生型亨廷顿mRNA。事实上与对照(Tg-PBS)相比,其还能够显著改善转棒能力。由于寡核苷酸对突变亨廷顿mRNA不具有靶向性,因此如预期的那样,与PBS对照相比,ISIS 408737(Tg-小鼠ASO)处理的小鼠未表现出改善的转棒能力。在本试验中将非转基因对照作为阳性对照。

[0738] 表73

[0739] 亨廷顿mRNA的反义抑制对掉落时间(秒)的影响

[0740]

	2个月	3个月	4个月	5个月	6个月	7个月	8个月	9个月	10个月
Tg-人 ASO	146	167	190	192	190	188	181	191	191
Tg-小鼠 ASO	151	142	152	143	139	144	139	123	130
Tg-人-小鼠 ASO	149	187	203	199	196	194	189	194	171
Tg-PBS	152	164	169	160	159	155	148	135	136
非-Tg-人 ASO	212	223	234	236	247	248	245	247	235
非-Tg-小鼠 ASO	201	212	215	213	231	243	244	250	247
非-Tg-人-小鼠	220	240	239	224	243	244	246	229	235

[0741]	ASO									
	非-Tg-PBS	193	220	228	227	228	216	220	208	208

[0742] 实施例14: 亨廷顿mRNA的反义抑制对R6/2小鼠脑重量的影响

[0743] 通过脑室内给药用ISIS寡核苷酸处理R6/2小鼠,其目的为评价针对亨廷顿mRNA表达的寡核苷酸对脑重量和体积的影响。

[0744] 处理

[0745] 分组饲养R6/2小鼠,每笼至多5只(混合基因型,单一性别),将所有小鼠饲养在底部铺有无菌木屑垫料的鞋盒笼中,视需要确定垫料的更换频率以便为动物提供干爽的垫料。可以通过加入玩耍隧道、碎布条的小巢、和所有小鼠适用的塑料骨头,以优化基本环境,即环境优化笼包含小鼠隧道(琥珀色、经检验合格、透明的,BioServ产品号K3323)、Petite Green Gumabone(BioServ产品号K3214)和小巢(Hockley et al.,Ann Neurol.2002,51:235-242)。小鼠可以在其居住笼内自由摄食和饮水。

[0746] 向一组10只六月龄R6/2小鼠给药ISIS 388817,连续4周采用Alzet 1004泵以0.12 μ L/hr的速率脑室内递送,50 μ g/天。以类似方式向一组2只非转基因同窝小鼠给药ISIS 388817,50 μ g/天。以类似方式向5只对照组R6/2小鼠给药ISIS 141923,50 μ g/天。以类似方式向9只对照组R6/2小鼠给药PBS。以类似方式向一组8只非转基因同窝给药PBS。在研究中还包括了一组未处理的4只八周龄已出现症状的R6/2小鼠。

[0747] 脑重量测量

[0748] 使用异氟烷将动物麻醉,然后经颈动脉灌入冰冷的Sorenson氏磷酸盐缓冲液(SPB),使用含4%对甲醛的SPB固定。将脑取出,冠状切割修剪,立即切下前脑端部(除去嗅球)和小脑尾部(除去脊髓)。将剩余的脑称重,以mg计。结果见图8和表74,结果表明与PBS对照相比用ISIS 388817处理后R6/2小鼠脑重量增加。

[0749] 表74

[0750] 突变亨廷顿mRNA的反义抑制对脑重量(mg)的影响

[0751]	小鼠模型	给药	脑重量
	R6/2	PBS	367
		ISIS 141923	375

[0752]		ISIS 388817	394
	R6/2 (8周龄)	无	402
	非-转基因	ISIS 141923	452
		ISIS 388817	436

[0753] 实施例15: 亨廷顿mRNA的反义抑制对YAC128小鼠焦虑行为的影响

[0754] 将ISIS寡核苷酸通过脑室内给药,以处理YAC128小鼠,其目的为评价针对亨廷顿mRNA表达的寡核苷酸对这些小鼠的焦虑情况的影响,所述评价通过小鼠在旷场试验和高架十字迷宫实验中的行为进行。

[0755] 处理

[0756] 向一组7只五月龄大的YAC128小鼠给药ISIS 388241,连续14天通过ALzet 1004泵以0.5 μ L/hr的速率递送,50 μ g/天。对4只对照组YAC128小鼠相似地给药PBS。研究中包含一组8只对照组非-转基因FVB/NJ同窝小鼠,未给予其任何处理。按照下述方法为小鼠手术植

入泵:简而言之,按照生产厂商的说明书组装Alzet渗透泵(2002型)。植入前24小时,在泵中加入含有反义寡核苷酸的溶液,37℃孵育过夜。使用3%的异氟烷麻醉动物并将其置于立体定位仪上。对手术部位进行消毒后,沿颅骨中线切开,并在后部形成皮下袋,在其中植入已灌装好的渗透泵。在右侧脑室上方的颅骨上钻一个小孔。将一个套管通过塑料导管与渗透泵连接,随后将其置于脑室中并用乐泰胶固定。缝合切口。连续14天输注反义寡核苷酸或PBS,随后将泵取出。允许动物恢复2周,之后进行行为学分析,最后按照经动物保护和使用委员会批准的人道方案将小鼠安乐死。收集脑和脊髓组织并在液氮中速冻。冷冻前,使用小鼠脑模板将脑组织横切为5部分(S1、S2、S3、S4和S5)。1至5部分之间各间隔约2mm,S1为最前部,S5为最后部。

[0757] 旷场试验

[0758] 将小鼠置于旷场台(Med Associates)上,通过光束切断情况测定30分钟检测期内的水平和垂直运动情况。使用活动监控软件考察在台上的总移动情况及在台中心区域的运动情况,作为焦虑检测指标。与其非转基因、焦虑倾向较低的FVB/NJ同窝小鼠相比,预计YAC128对照小鼠在中心区域停留时间较短。结果见图9和表75,根据旷场试验的参数,结果表明用反义寡核苷酸处理YAC128小鼠使这些小鼠的焦虑减轻。

[0759] 表75

[0760] 突变htt mRNA的反义抑制对YAC128小鼠旷场行为的影响

[0761]	小鼠模型	在中心的时间 (秒)
	FVB 对照	1326
	YAC128 对照	964
	给予 ISIS 388241 的 YAC128	1433

[0762] 高架十字迷宫

[0763] 该仪器由两个开臂和两个闭臂组成,各臂均为65x 6.25cm且高于地面50cm。将小鼠置于仪器中心,在5分钟检测期内记录其位置。与其非转基因、焦虑倾向较低的FVB/NJ同窝小鼠相比,预计YAC128对照小鼠在设备开臂停留时间较短。结果见图10和表76,根据高架十字迷宫的参数,结果表明用反义寡核苷酸处理YAC128小鼠使这些小鼠的焦虑减轻。

[0764] 表76

[0765] 突变htt mRNA的反义抑制对YAC128小鼠的架十字迷宫行为的影响

[0766]	小鼠模型	处于开臂的 时间%
	FVB 对照	32
	YAC128 对照	18
	给予 ISIS 388241 的 YAC128	27

[0767] RNA和蛋白分析

[0768] 使用RNeasy Protect Mini试剂盒(Qiagen, Mississauga, ON, Canada)从小鼠脑和脊髓中提取总RNA,利用RNeasy Mini prep试剂盒(Qiagen)对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR

分析。用ABI Prism 7700序列检测仪 (Applied Biosystems) 进行Q-PCR反应和分析。采用人引物探针RTS2686测定人亨廷顿mRNA水平,并用肽酰脯氨酰异构酶AmRNA的水平进行标准化。

[0769] 按照此前描述的方法,利用小鼠脑片制备蛋白裂解产物 (Li S.H.and Li X.J., Methods in Molecular Biology (2008), 217:1940-6029)。在3-8%tris-醋酸盐凝胶中将裂解产物电泳,并使用iBlot干印记系统转印 (Invitrogen)。使用抗-β微管蛋白 (Chemicon) 和鼠单克隆EM48抗体 (Millipore) 检测印记,所述鼠单克隆EM48抗体与人亨廷顿蛋白特异性反应。使用Odyssey V3.0软件对免疫印记进行定量。

[0770] 结果见表77,以与PBS对照相比的降低百分率表示,结果表明反义寡核苷酸能够显著抑制亨廷顿mRNA和蛋白水平。

[0771] 表77

[0772] YAC小鼠中亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0773]		抑制%
	mRNA	85
	蛋白	86

[0774] 实施例16:向C57/BL6小鼠脑室内给药针对亨廷顿的反义寡核苷酸

[0775] 将ISIS寡核苷酸通过右侧脑室进行脑室内给药,以处理C57/BL6小鼠,其目的为评价寡核苷酸在这些小鼠中的耐受性。

[0776] 处理和手术

[0777] 分别向各组C57/BL6小鼠 (每组5只) 给药ISIS 387916、ISIS 437527、ISIS 444578、ISIS 444584、ISIS 444607、ISIS 444608、ISIS 444627、ISIS 444652、ISIS 444659、ISIS 444660或ISIS 444661,连续2周通过Alazet 2002泵以0.5°C/天的速率脑室内递送,150μg/天。对照组C57/BL6小鼠 (6只) 类似地给药PBS。泵植入和寡核苷酸给药的方法如实施例6所述。

[0778] 在使用异氟烷将动物安乐死前,允许其恢复两周。收集脑和脊髓组织并在液氮中速冻。冷冻前,使用小鼠脑模板将脑组织横切为5部分 (S1、S2、S3、S4和S5)。1至5部分之间各间隔约2mm,S1为最前部,S5为最后部。

[0779] RNA分析

[0780] 从脑的前皮质和后皮质中提取提取总RNA,利用RNeasy Mini prep试剂盒 (Qiagen) 对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。用ABI Prism 7700序列检测仪 (Applied Biosystems) 进行Q-PCR反应和分析。采用小鼠引物探针RTS2633测定小鼠亨廷顿mRNA水平,并用环亲素mRNA的水平进行标准化。结果见表78,以相对于PBS对照的降低百分率表示。ISIS 387916、ISIS 437527、ISIS 444627和ISIS 444652均与小鼠亨廷顿mRNA (SEQ ID NO: 3) 之间具有一个错配,因此与对照相比,其未显示出显著的小鼠mRNA水平抑制。

[0781] 在RT-PCR分析中还使用小鼠引物探针mAIF1_LTS00328 (正向序列 TGGTCCCCCAGCCAAGA,本申请中命名为SEQ ID NO:54;反向序列 CCCACCGTGTGACATCCA,本申请中命名为SEQ ID NO:55;探针序列 AGCTATCTCCGAGCTGCCCTGATTGG,本申请中命名为SEQ ID NO:56) 对小神经胶质标记物AIF1进行了检测。结果见表79,结果表明已检测的ISIS寡核苷酸不会诱导炎症应答。

[0782] 表78

[0783] 与对照相比C57/BL6小鼠中鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0784]	ISIS No	前侧	后侧
	387916	72	74
	437527	59	62
	444578	69	69
	444584	0	9
	444607	59	79
	444608	41	66
	444627	41	45
	444652	61	64
	444660	35	33
	444661	72	69

[0785] 表79

[0786] 与对照相比C57/BL6小鼠中AIF1 mRNA表达的增加百分率

[0788]	ISIS No	前侧	后侧
	387916	159	67
	437527	102	77
	444578	22	7
	444584	33	37
	444607	34	58
	444608	29	1
	444627	46	22
	444652	59	50
	444660	-3	11
	444661	67	62

[0789] 体重测量

[0790] 在研究期间每隔一定时间测定体重,结果见表80。这些体重结果用于指示耐受性。研究期间用ISIS 437527、ISIS 444584和ISIS 444652处理的小鼠体重保持一致,因此认为本研究中的所有ISIS寡核苷酸均具最佳耐受性。“n/a”表示无该组小鼠的数据。

[0791] 表80

[0792] 反义寡核苷酸处理后C57/BL6小鼠的体重

	第 0 天	第 4 天	第 8 天	第 12 天	第 16 天	第 19 天	第 23 天	第 26 天	第 29 天
PBS	105	108	111	114	111	111	113	114	112
ISIS 387916	107	108	106	111	106	104	101	101	97
ISIS 437527	105	116	116	120	111	112	112	108	108
ISIS 444578	105	116	112	115	103	98	83	81	87
ISIS 444584	105	117	115	111	105	105	103	104	102
ISIS 444607	105	115	112	110	101	98	106	109	106
ISIS 444608	102	111	112	112	97	91	78	75	87
ISIS 444627	105	116	124	126	105	104	93	94	91
ISIS 444652	106	122	124	126	119	113	111	111	108
ISIS 444659	105	118	123	116	92	89	68	n/a	n/a
ISIS	104	115	120	118	103	93	89	84	90
444660									
ISIS 444661	107	125	120	106	76	86	89	86	91

[0795] 实施例17:推注给药反义寡核苷酸对大鼠纹状体组织的神经毒性作用检测

[0796] 将ISIS寡核苷酸通过纹状体推注给药,以处理Sprague-Dawley大鼠,其目的为筛选小神经胶质标记物AIF1的诱导作用,以此作为CNS毒性检测指标。

[0797] 处理和手术

[0798] 向各组Sprague-Dawley大鼠,每组4只,给药ISIS 388241、ISIS 443139、ISIS 436671、ISIS 437527、ISIS 444584、ISIS 444591或ISIS 444652,以25 μ g、50 μ g、75 μ g或100 μ g浓度单次推注递送。

[0799] 类似地向一组4只大鼠给药ISIS 387916,以25 μ g、50 μ g或75 μ g浓度单次推注。对照组4只大鼠类似地给药PBS。推注7天后,使用异氟烷将大鼠安乐死并收集器官。将动物断头并从脑中分离出纹状体组织。将一副精密弯咀镊子直接插入脑前部至海马之间的区域,在皮质中形成一个横向切口,并钝性分离下面的组织。将另外一副精密弯咀镊子的尖端直接沿海马和嗅球之间的中央矢状窦中点插入,形成一个纵向切口,钝性分离切去胼胝体。随后将第一副镊子返回皮质角暴露纹状体及其内囊,然后从纹状体中切除内囊。放入第二副镊子,使其弯头位于纹状体两侧,并且向下紧压分离该组织。使用第一副镊子夹断纹状体的后部,将其从脑内取出。

[0800] AIF1表达水平的RNA分析

[0801] 从纹状体组织中提取RNA,用于对AIF1 mRNA水平进行实时PCR分析。采用大鼠引物探针rAif1 LTS00219测定大鼠AIF1水平。结果以相对于PBS对照的AIF1表达百分率计算,见表81。结果表明ISIS 388241、ISIS 443139、ISIS 436671、ISIS 444591、ISIS 437527、ISIS 444584和ISIS 444652在大鼠脑内均具有良好的耐受性。

[0802] 表81

[0803] 作为神经毒性检测指标的体内AIF1 mRNA水平的表达百分率

[0804]

ISIS 编号	剂量 (μg)	增加%
---------	---------	-----

387916	10	145
	25	157
	50	247
	75	316
388241	25	29
	50	12
	75	30
	100	41
436671	25	37
	50	2
	75	13
	100	50
443139	25	0
	50	7
	75	167
	100	26
444591	25	18
	50	80
	75	50
	100	207
437527	25	98
	50	45
	75	23
	100	126
444584	25	-1
	50	10
	75	35
	100	31
444652	25	17
	50	46
	75	39
	100	48

[0805]

[0806] 亨廷顿表达水平的RNA分析

[0807] 从纹状体组织中提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用大鼠引物探针rHtt LTS00343测定大鼠亨廷顿mRNA水平。结果以相对于PBS对照的亨廷顿mRNA表达降低百分率计算,见表82。ISIS 388241和ISIS 443139均与大鼠亨廷顿基因序列 (SEQ ID NO:5) 之间具有6个碱基对或以上错配,因此与对照相比其未显示出显著的大鼠mRNA水平的抑制。ISIS 444584与大鼠亨廷顿基因序列 (SEQ ID NO:5) 之间具有3个错配,因此与对照相比其未显示出显著的大鼠mRNA水平抑制。

[0808] 表82

[0809] 大鼠中大鼠亨廷顿mRNA水平的降低百分率

[0810]

ISIS 编号	剂量 (μg)	抑制%
387916	10	6
	25	39
	50	55
	75	60
388241	25	8
	50	23
	75	27
	100	19
436671	25	52
	50	57
	75	57
	100	70
443139	25	35
	50	29
	75	28
	100	27
444591	25	26
	50	57
	75	68
	100	69
437527	25	40
	50	55
	75	60
	100	74
444584	25	43
	50	38
	75	38
	100	41
444652	25	49
	50	70
	75	55
	100	59

[0811] 实施例18:恒河猴原代肝细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性反义抑制

[0812] 在恒河猴原代肝细胞中对不同剂量的ISIS 437527、ISIS 444584和ISIS 444652进行检测。同样包括了基准寡核苷酸ISIS 387916和ISIS 388241作为对照。以每孔35,000个细胞的密度将细胞接种于培养板,用浓度为39.0625nM、78.125nM、156.25nM、312.5nM、625nM、1,250nM、2,500nM、5,000nM、10,000nM和20,000nM的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在大约16小时后,从细胞分离RNA,用定量实时PCR测定亨廷顿mRNA的转录水平,使用RTS2686作为引物探针。根据RIBOGREEN®测量的总RNA含量调整亨廷顿mRNA的水平。结果

见表83,以亨廷顿mRNA的抑制百分率形式表示,以未处理的对照细胞作对照。在该检测中包括对照寡核苷酸ISIS 141923,与预期结果一致,其未对亨廷顿mRNA产生抑制作用。

[0813] 与基准寡核苷酸ISIS 388241相比,ISIS 437527、ISIS 444584和ISIS 444652具有更低的IC₅₀值。与基准寡核苷酸ISIS 387916相比,ISIS 437527和ISIS 444652具有一样低或更低的IC₅₀值。

[0814] 表83

[0815] 恒河猴原代肝细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性反义抑制

[0816]

	ISIS 387916	ISIS 388241	ISIS 437527	ISIS 444584	ISIS 444652	ISIS 141923
39.0625 nM	0	6	0	0	0	0
78.125 nM	17	4	19	0	16	0
156.25 nM	6	0	27	11	12	3
312.5 nM	19	0	23	16	35	0
625.0 nM	31	0	37	30	50	0
1250.0 nM	45	0	28	23	52	0
2500.0 nM	62	4	33	47	74	0
5000.0 nM	78	54	55	42	86	0
10000.0 nM	82	80	68	77	91	0
20000.0 nM	84	75	70	69	92	0
IC ₅₀ (μM)	1.4	5.4	2.0	4.0	0.8	>20

[0817] 实施例19:单次纹状体内推注给药ISIS寡核苷酸在BACHD小鼠中的半衰期检测

[0818] 向BACHD小鼠纹状体内单次推注给药ISIS寡核苷酸,其目的为在该组织中检测针对亨廷顿mRNA表达的反义寡核苷酸的作用持续时间,或其半衰期。

[0819] 处理和手术

[0820] 用ISIS 388241、ISIS 436689、ISIS 436671或ISIS 444591处理各组BACHD小鼠(每组25只),采用与实施例4所述相似的方法单次推注递送40μg。采用相似方法向对照组25只BACHD小鼠给药PBS。在不同时间点,将各组小鼠(每次5只)安乐死并提取纹状体组织。将一副精密弯咀镊子直接插入脑前部至海马之间的区域,在皮质中形成一个横向切口,并钝性分离下面的组织。将另外一副精密弯咀镊子的尖端直接沿海马和嗅球之间的中央矢状窦中点插入,形成一个纵向切口,钝性分离切去胼胝体。随后将第一副镊子返回皮质角暴露纹状体及其内囊,然后从纹状体中切除内囊。放入第二副镊子,使其弯头位于纹状体两侧,并且向下紧压分离该组织。使用第一副镊子夹断纹状体的后部,将其从脑内取出。

[0821] RNA分析

[0822] 从纹状体组织的前部和后部提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用RTS2617测定人突变亨廷顿mRNA水平。采用小鼠引物探针RTS2633测定小鼠正常亨廷顿mRNA水平。结果见表84和85,结果以第1周、第10周和第20周时相对于PBS对照组平均值的抑制百分率表示。ISIS寡核苷酸在脑前部的半衰期通过表86中的抑制数据计算。

[0823] 表84

[0824] 不同时间点人亨廷顿mRNA表达的抑制百分率

[0825]	ISIS 编号	时间 (周)	后部	前部
	388241	1	72	91
		5	65	86
		10	52	73
		15	26	56
		20	14	53

[0826]	436671	1	82	92
		5	78	89
		10	68	82
		15	61	77
		20	30	77
	444591	1	60	85
		5	58	76
		10	48	60
		15	27	43
		20	27	36
	436689	1	72	83
		5	72	87
		10	60	74
		15	50	74
		20	44	59

[0827] 表85

[0828] 不同时间点小鼠亨廷顿mRNA表达的抑制百分率

[0829]

ISIS 编号	时间 (周)	后部	前部
388241	1	1	12
	5	22	36
	10	17	14
	15	7	18
	20	9	38
436671	1	84	96
	5	77	80
	10	64	86
	15	51	78
	20	19	75
444591	1	74	95
	5	70	90
	10	57	67
	15	34	47
	20	33	38
436689	1	40	32
	5	47	40
	10	35	18
	15	34	22
	20	36	5

[0830] 表86

[0831] 纹状体内推注后ISIS寡核苷酸在BACHD小鼠脑前部的半衰期

[0832]

ISIS 编号	半衰期 (天数)
436671	46.6
436689	39.4
444591	24.3
388241	25.8

[0833] 体重测量

[0834] 于规定间隔测量体重,见表80,以相对于研究开始时小鼠体重的百分率表示。这些体重结果用于指示耐受性。用ISIS寡核苷酸处理的所有小鼠的体重均未出现不良改变。

[0835] 表87

[0836] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠的体重变化百分率

[0837]

	第 5 周	第 10 周	第 15 周	第 20 周
PBS	8	19	26	28
ISIS 388241	9	22	29	26
ISIS 436671	5	19	35	38
ISIS 444591	7	21	30	43
ISIS 436689	3	18	31	38

[0838] 实施例20:鞘内给药ISIS 437527在Sprague Dawley大鼠中的作用

[0839] Sprague Dawley大鼠鞘内给药ISIS 437527,可以单次给药、重复给药或连续输注。

[0840] 处理和手术

[0841] 使用异氟烷麻醉大鼠,在各只大鼠的IT腰椎间插入28号聚氨基甲酸酯导管。导管近末端与延伸至各组接受推注动物皮肤的给药支架相连。连续输注组动物的导管与ALZET泵(2ML1型)连接,其置于各只动物背部的皮下袋中。手术后,单次肌肉给药动物头孢噻夫管(5mg/kg)和酒石酸布托啡诺(0.05mg/kg)。接受连续输注的大鼠立即给药寡核苷酸。接受推注的大鼠允许经过至少五天的术后恢复期,此后评估导管是否畅通。

[0842] 向一组Sprague Dawley大鼠(5只)单次推注给药350 μ g ISIS 437427,所述给药通过鞘内递送。向另外一组Sprague Dawley大鼠(5只)推注给药120 μ g ISIS 437427,1周3次通过鞘内递送。向另外一组Sprague Dawley大鼠(5只)推注给药350 μ g ISIS 437427,1周3次通过鞘内递送。向另外一组Sprague Dawley大鼠(5只)给药50 μ g ISIS 437427,连续7天以0.01mL/hr的速率连续输注递送。向对照组Sprague Dawley大鼠(5只)推注给药PBS,1周3次通过鞘内递送。给予各组7天的恢复期,之后将大鼠安乐死。收集各组的脑和脊髓并对其进行分析。

[0843] 亨廷顿表达水-平的RNA分析

[0844] 从前皮质、颞叶皮质、和颈髓中提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析。采用大鼠引物探针rHtt_LTS00343测定大鼠亨廷顿mRNA水平,并用环亲素水平进行标准化。结果见表88,以相对于PBS对照组平均值的抑制百分率表示。

[0845] 表88

[0846] Sprague Dawley大鼠中亨廷顿mRNA表达的抑制百分率

[0847]

组织	给药方案	剂量	抑制%
前皮质	IT 输注	50 μ g/天	11
	单次 IT 推注	350 μ g	28
	重复 IT 推注	120 μ g $\times$ 3	21
	重复 IT 推注	350 μ g $\times$ 3	0
颞叶皮质	IT 输注	50 μ g/天	0
	单次 IT 推注	350 μ g	34
	重复 IT 推注	120 μ g $\times$ 3	44
	重复 IT 推注	350 μ g $\times$ 3	48

[0848]	颈髓	IT 输注	50 $\mu\text{g}/\text{天}$	22
		单次 IT 推注	350 μg	45
		重复 IT 推注	120 $\mu\text{g} \times 3$	58
		重复 IT 推注	350 $\mu\text{g} \times 3$	46

[0849] AIF1表达水-平的RNA分析

[0850] 从前皮质、颞叶皮质和颈髓中提取RNA,用于对AIF1 mRNA水平进行实时PCR分析。采用大鼠引物探针rAif1_LTS00219测定大鼠AIF1 mRNA水平。结果以相对于PBS对照的AIF1表达百分率计算,见表89。结果表明,重复鞘内推注给药会导致颈髓组织炎症。连续鞘内给药和单次鞘内推注在大鼠中均具有良好的耐受性。

[0851] 表89

[0852] Sprague Dawley大鼠中AIF1 mRNA水平的表达百分率(作为神经毒性检测指标)

	组织	给药方案	剂量	抑制%
[0853]	前皮质	IT 输注	50 $\mu\text{g}/\text{天}$	-36
		单次 IT 推注	350 μg	-4
		重复 IT 推注	120 $\mu\text{g} \times 3$	41
		重复 IT 推注	350 $\mu\text{g} \times 3$	-7
	颞叶皮质	IT 输注	50 $\mu\text{g}/\text{天}$	15
		单次 IT 推注	350 μg	22
		重复 IT 推注	120 $\mu\text{g} \times 3$	25
		重复 IT 推注	350 $\mu\text{g} \times 3$	76
	颈髓	IT 输注	50 $\mu\text{g}/\text{天}$	108
		单次 IT 推注	350 μg	72
		重复 IT 推注	120 $\mu\text{g} \times 3$	473
[0854]		重复 IT 推注	350 $\mu\text{g} \times 3$	268

[0855] 实施例21:通过鞘内给药后ISIS 436689在恒河猴鞘CNS组织中的半衰期检测

[0856] 向恒河猴鞘内给药ISIS 436689,其目的为在不同CNS组织中测定针对亨廷顿mRNA表达的反义寡核苷酸的半衰期和作用持续时间。

[0857] 处理

[0858] 研究在Northern Biomedical Research,MI进行。研究开始前,对猴进行为期4周

的隔离,在此期间进行标准血清生化和血液学检测、粪便样品中的虫卵和寄生虫检查以及结核病检测,以筛选出异常或患病的猴子。在猴体内植入鞘内腰椎导管,使用与皮下钛端口相连的聚氨基甲酯导管(P.A.S. PORT®Elite塑料/带卡锁连接钛端口)。对于使用外接泵进行的连续输注而言,麻醉动物后将给药设备与端口相连。通过皮下注射预先给予动物剂量为0.04mg/kg的硫酸阿托品。约15分钟后,肌肉注射剂量为8mg/kg的氯胺酮盐酸盐诱导镇静。将动物置于麻醉用手术台上、插管并持续通入约1L/分钟氧气和2%氟烷或异氟烷。单次肌肉给药动物5mg/kg头孢噻夫钠抗生素。在接近端口处形成一个切口用于放置改良的针头支架。将改良的针头插入口中并缝合固定。在术后恢复期,在动物身上穿着保护罩。

[0859] 连续21天向15只恒河猴给药ISIS 436689(4mg/天),浓度为1.67mg/mL,流速为2.4mL/天。以相似方式在相同时间段向对照组3只恒河猴给药PBS。允许各组猴经过1天、2周、4周或8周的恢复期,此后将其安乐死(每次3只)。在研究期间,每日观察猴的疾病或不适体征。

[0860] 通过肌肉注射0.8mg/kg氯胺酮盐酸盐对所有动物镇静,持续供给氟烷或异氟烷/氧气混合物,并静脉推注200IU/kg肝素钠。使用溶于生理盐水中的0.001%亚硝酸钠对动物的左心室进行灌注。

[0861] 在处死时,使用脑模板将脑切成3mm厚的冠状面切片。使用4mm组织活检钳对若干脑结构取样。各结构均取一份直径4mm的样品放入盛有1.0mL RNeasy lysis buffer RNA稳定溶液(Qiagen,CA)的2mL螺盖试管中,在室温条件下孵育1小时后冷冻。将直径接近6mm的样品放入2mL螺盖试管中并冷冻用于药代动力学分析。

[0862] 将脊髓切成颈段、胸段和腰段,再将脊髓各区域切成约3mm厚的切片用于进行RNA和药代动力学分析。采用与处理脑样品相似的方式对这些样品进行处理。

[0863] 收集用于RNA和药代动力学分析的肝脏样品。采用与上文所述的处理脑和脊髓样品相似的方法对这些样品进行处理。

[0864] RNA分析

[0865] 从腰段脊髓、胸段脊髓、颈段脊髓、额叶皮质、枕叶皮质、小脑皮质、尾状核组织、海马、中脑和脑桥中提取RNA,用于对亨廷顿mRNA水平进行实时PCR分析,采用引物探针RTS2617。脊髓不同切片的检测结果见表90,结果以在第8周时相对于PBS对照组检测结果的抑制百分率表示。脑不同切片的检测结果见表91,结果以在第8周时相对于PBS对照组检测结果的抑制百分率表示。

[0866] 表90

[0867] 不同时间点鞘内给药ISIS 436689对脊髓中亨廷顿mRNA表达的影响

[0868]	恢复期	腰段脊髓	胸段脊髓	颈段脊髓
	第1天	36	66	65
	第2周	56	55	54
	第4周	0	63	65
	第8周	48	48	44

[0869] 表91

[0870] 不同时间点鞘内给药ISIS 436689对不同脑组织中亨廷顿mRNA表达的影响

[0871]

恢复期	额叶皮质	枕叶皮质	小脑皮质	尾状核	海马	中脑	脑桥
第 1 天	53	37	8	21	19	24	22
第 2 周	42	28	16	3	28	0	32
第 4 周	47	32	25	7	22	2	43
第 8 周	33	34	11	17	27	5	22

[0872] ELISA测定寡核苷酸的浓度

[0873] 使用酚/氯仿进行液/液提取前,将组织(20mg)切碎、称重和匀浆。在采用杂交ELISA法进行分析前除去上清液、冻干,并在人EDTA血浆(1mL)中复溶。

[0874] 通过与标记互补切割探针(5'末端地高辛C18间隔物3'末端BioTEG)的杂交检测组织中的ISIS 436689。随后该复合物在亲和素包被的板上被捕获,加入S1核酸酶消化未杂交的切割探针。由于ISIS 436689的保护使切割探针免于被消化,因而将未被消化的切割探针作为寡核苷酸浓度的检测指标。采用抗地高辛抗体检测未被消化的切割探针,所述抗地高辛抗体缀合有可被荧光底物检测的碱性磷酸酶。在恢复期第7天、第20天、第34天、和第62天检测脊髓的颈段、胸段、和腰段以及肝脏中寡核苷酸的浓度,见表92。利用该数据计算ISIS 436689在这些组织中的半衰期,见表93。该数据表明寡核苷酸主要富集在CNS中,其在全身组织中的浓度可忽略不计。

[0875] 表92

[0876] 鞘内给药后在不同时间点不同组织中针对亨廷顿mRNA表达的ISIS 436689浓度(μ g/g组织)

[0877]

器官	第 7 天	第 20 天	第 34 天	第 62 天
颈髓	118.9	78.7	79.8	42.8
胸髓	503.5	215.8	101.6	61.4
腰髓	557.1	409.5	143.3	49.5
肝脏	33.6	10.3	2.0	0.2

[0878] 表93

[0879] 鞘内给药后在不同组织中针对亨廷顿mRNA表达的ISIS 436689的半衰期

[0880]

器官	半衰期
颈髓	4.0
胸髓	15.1
腰髓	18.7
肝脏	7.6

序列表

<110> IONIS制药公司

G·洪

C·F·贝内特

S·M·弗赖尔

H·柯达赛维茨

L·斯坦尼克

D·W·克利夫兰

L·史哈布丁

S·H·程

<120> 亨廷顿表达的调节

<130> BIOL0113W0

<150> 61/241,853

<151> 2009-09-11

<160> 58

<170> Windows用FastSEQ 4.0版

<210> 1

<211> 13481

<212> DNA

<213> 人

<400> 1

```

gctgccggga cgggtccaag atggacggcc gctcaggttc tgcttttacc tgcggcccag 60
agccccattc attgccccgg tgctgagcgg cgccgcgagt cggccccagg cctccgggga 120
ctgccgtgcc gggcgggaga ccgccatggc gaccctggaa aagctgatga aggccttcga 180
gtccctcaag tccttccagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca 240
gcagcagcag cagcagcagc aacagccgcc accgccgccg ccgccgccgc cgcctcctca 300
gcttcctcag ccgccgccgc aggcacagcc gctgctgcct cagccgcagc cgccccgcc 360
gccgcccccg ccgccaccgc gcccggtgt ggctgaggag ccgctgcacc gaccaaagaa 420
agaactttca gctaccaaga aagaccgtgt gaatcattgt ctgacaatat gtgaaaacat 480
agtggcacag tctgtcagaa attctccaga atttcagaaa cttctgggca tcgctatgga 540
actttttctg ctgtgcagtg atgacgcaga gtcagatgtc aggatggttg ctgacgaatg 600
cctcaacaaa gttatcaaag ctttgatgga ttctaattctt ccaaggttac agctcgagct 660
ctataaggaa attaaaaaga atggtgcccc tcggagtttg cgtgctgccc tgtggaggtt 720
tgctgagctg gctcacctgg ttcggcctca gaaatgcagg ccttacctgg tgaaccttct 780
gccgtgcctg actcgaacaa gcaagagacc cgaagaatca gtccaggaga ctttggtgc 840
agctgttccc aaaattatgg cttcttttgg caattttgca aatgacaatg aaattaaggt 900
tttgttaaag gccttcatag cgaacctgaa gtcaagctcc cccaccattc ggcggacagc 960
ggctggatca gcagtgcagc tctgccagca ctcaagaagg acacaatatt tctatagttg 1020

```

gctactaaat gtgctcttag gcttactcgt tcctgtcgag gatgaacact ccactctgct 1080
 gattcttggc gtgctgctca ccctgaggta tttggtgccc ttgctgcagc agcaggtcaa 1140
 ggacacaagc ctgaaaggca gcttcggagt gacaaggaaa gaaatggaag tctctccttc 1200
 tgcagagcag cttgtccagg tttatgaact gacgttacat catacacagc accaagacca 1260
 caatgtttgtg accggagccc tggagctgtt gcagcagctc ttcagaacgc ctccacccga 1320
 gcttctgcaa accctgaccg cagtcggggg cattgggcag ctcaccgctg ctaaggagga 1380
 gtctgggtggc cgaagccgta gtgggagtat tgtggaactt atagctggag ggggttcctc 1440
 atgcagccct gtcctttcaa gaaaacaaaa aggcaaagt ctcttaggag aagaagaagc 1500
 cttggaggat gactctgaat cgagatcgga tgtcagcagc tctgccttaa cagcctcagt 1560
 gaaggatgag atcagtggag agctggctgc ttcttcaggg gtttccactc cagggtcagc 1620
 aggtcatgac atcatcacag aacagccacg gtcacagcac aactgcagg cggactcagt 1680
 ggatctggcc agctgtgact tgacaagctc tgccactgat ggggatgagg aggatatctt 1740
 gagccacagc tccagccagg tcagcgccgt cccatctgac cctgccatgg acctgaatga 1800
 tgggaccag gcctcgtcgc ccatcagcga cagctcccag accaccaccg aagggcctga 1860
 ttcagctgtt accccttcag acagttctga aattgtgtta gacggtaccg acaaccagta 1920
 tttgggcctg cagattggac agccccagga tgaagatgag gaagccacag gtattcttcc 1980
 tgatgaagcc tcggaggcct tcaggaactc ttccatggcc cttcaacagg cacatttatt 2040
 gaaaaacatg agtcaactgca ggcagccttc tgacagcagt gttgataaat ttgtgttgag 2100
 agatgaagct actgaaccgg gtgatcaaga aaacaagcct tgccgcatca aaggtgacat 2160
 tggacagtcc actgatgatg actctgcacc tcttgtccat tgtgtccgcc ttttatctgc 2220
 ttcgtttttg ctaacagggg gaaaaaatgt gctggttccg gacagggatg tgagggtcag 2280
 cgtgaaggcc ctggccctca gctgtgtggg agcagctgtg gccctccacc cggaatcttt 2340
 cttcagcaaa ctctataaag ttcctcttga caccacggaa taccctgagg aacagtatgt 2400
 ctcagacatc ttgaactaca tcgatcatgg agaccacag gttcgaggag ccactgccat 2460
 tctctgtggg accctcatct gctccatcct cagcaggtcc cgcttccacg tgggagattg 2520
 gatgggcacc attagaacct tcacaggaaa tacattttct ttggcggatt gcattccttt 2580
 gctgcggaaa aactgaagg atgagtcttc tgttacttgc aagttagctt gtacagctgt 2640
 gaggaactgt gtcatgagtc tctgcagcag cagctacagt gagttaggac tgcagctgat 2700
 catcgatgtg ctgactctga ggaacagttc ctattggctg gtgaggacag agcttctgga 2760
 aacccttgca gagattgact tcaggctggg gagctttttg gaggcaaaag cagaaaactt 2820
 acacagaggg gctcatcatt atacagggtt tttaaaactg caagaacgag tgctcaataa 2880
 tgttgtcatc catttgcttg gagatgaaga cccagggtg cgacatgttg ccgcagcatc 2940
 actaattagg cttgtcccaa agctgtttta taaatgtgac caaggacaag ctgatccagt 3000
 agtggccgtg gcaagagatc aaagcagtgt ttacctgaaa cttctcatgc atgagacgca 3060
 gcctccatct catctctccg tcagcacaat aaccagaata tatagaggct ataacctact 3120
 accaagcata acagacgtca ctatggaaaa taacctttca agagttattg cagcagtttc 3180
 tcatgaacta atcacatcaa ccaccagagc actcacattt ggatgctgtg aagctttgtg 3240
 tcttctttcc actgccttcc cagtttgcac ttggagttta ggttggcact gtggagtgcc 3300
 tccactgagt gcctcagatg agtctaggaa gagctgtacc gttgggatgg ccacaatgat 3360

```

tctgaccctg ctctcgtcag cttggttccc attggatctc tcagcccatc aagatgcttt 3420
gattttggcc ggaaacttgc ttgcagccag tgctcccaaa tctctgagaa gttcatgggc 3480
ctctgaagaa gaagccaacc cagcagccac caagcaagag gaggtctggc cagccctggg 3540
ggaccgggcc ctggtgcccc tggaggagca gctcttctct cacctgctga aggtgattaa 3600
catttgtgcc cacgtcctgg atgacgtggc tcctggacct gcaataaagg cagccttgcc 3660
ttctctaaca aacccccctt ctctaagtcc catccgacga aaggggaagg agaaagaacc 3720
aggagaacaa gcatctgtac cgttgagtcc caagaaaggc agtgaggcca gtgcagcttc 3780
tagacaatct gataacctag gtccgtgtac aacaagtaaa tcctcatcac tggggagttt 3840
ctatcatctt ccttcatacc tcaaactgca tgatgtcctg aaagctacac acgctaacta 3900
caaggtcacg ctggatcttc agaacagcac ggaaaagttt ggagggtttc tccgctcagc 3960
cttgatgtt ctttctcaga tactagagct ggccacactg caggacattg ggaagtgtgt 4020
tgaagagatc ctaggatacc tgaaatcctg ctttagtcga gaaccaatga tggcaactgt 4080
ttgtgttcaa caattgttga agactctctt tggcacaac ttggcctccc agttttagtg 4140
cttatcttcc aaccccagca agtcacaagg ccgagcacag cgccttggtt cctccagtgt 4200
gaggccaggc ttgtaccact actgcttcat ggccccgtac acccacttca cccaggccct 4260
cgctgacgcc agcctgagga acatggtgca ggcgagcag gagaacgaca cctcgggatg 4320
gtttgatgtc ctccagaaaag tgtctacca gttgaagaca aacctcacga gtgtcacaaa 4380
gaaccgtgca gataagaatg ctattcataa tcacattcgt ttgtttgaac ctcttgttat 4440
aaaagcttta aaacagtaca cgactacaac atgtgtgcag ttacagaagc aggttttaga 4500
tttgctggcg cagctggttc agttacgggt taattactgt cttctggatt cagatcaggt 4560
gtttattggc tttgtattga aacagtttga atacattgaa gtgggccagt tcagggaatc 4620
agaggcaatc attccaaaca tcttttctt cttggtatta ctatcttatg aacgctatca 4680
ttcaaaacag atcattggaa ttctaaaat cattcagctc tgtgatggca tcatggccag 4740
tggaaggaag gctgtgacac atgccatacc ggctctgcag cccatagtcc acgacctctt 4800
tgtattaaga ggaacaaata aagctgatgc agggaaagag cttgaaacct aaaaagaggt 4860
ggtggtgtca atgttactga gactcatcca gtaccatcag gtgttgaga tgttcattct 4920
tgtcctgcag cagtgccaca aggagaatga agacaagtgg aagcgactgt ctgcacagat 4980
agctgacatc atcctcccaa tgtagccaa acagcagatg cacattgact ctcatgaagc 5040
ccttgagtg ttaaatacat tatttgagat ttggccctt tcctccctcc gtccggtaga 5100
catgctttta cggagtatgt tcgtcactcc aaacacaatg gcgtccgtga gcaactgtca 5160
actgtggata tcgggaattc tggccatttt gagggttctg atttcccagt caactgaaga 5220
tattgttctt tctcgtattc aggagctctc cttctctccg tatttaatct cctgtacagt 5280
aattaatagg ttaagagatg gggacagtac ttcaacgcta gaagaacaca gtgaaggga 5340
acaaataaag aatttgccag aagaaacatt ttcaaggttt ctattacaac tggttggtat 5400
tcttttagaa gacattgtta caaaacagct gaaggtggaa atgagtgagc agcaacatac 5460
tttctattgc caggaaactag gcacactgct aatgtgtctg atccacatct tcaagtctgg 5520
aatgttccgg agaatacacag cagctgccac taggctgttc cgcagtgatg gctgtggcgg 5580
cagtttctac accctggaca gcttgaactt gcgggctcgt tccatgatca ccaccaccc 5640
ggccctggtg ctgctctggt gtcagatact gctgcttgtc aaccacaccg actaccgctg 5700

```

gtgggcagaa gtgcagcaga ccccgaaaag acacagtctg tccagcacia agttacttag 5760
 tccccagatg tctggagaag aggaggattc tgacttggca gccaaacttg gaatgtgcaa 5820
 tagagaaata gtacgaagag gggctctcat tctcttctgt gattatgtct gtcagaacct 5880
 ccatgactcc gagcacttaa cgtggctcat tgtaaatac attcaagatc tgatcagcct 5940
 ttccccagag cctccagtac aggacttcat cagtgccgtt catcggaact ctgctgccag 6000
 cggcctgttc atccaggcaa ttcagtctcg ttgtgaaaac ctttcaactc caaccatgct 6060
 gaagaaaaact cttcagtgtc tggaggggat ccatctcagc cagtcgggag ctgtgctcac 6120
 gctgtatgtg gacaggcttc tgtgcacccc tttccgtgtg ctggctcgca tggctgacat 6180
 ccttgcttgt cgccgggtag aaatgcttct ggctgcaaat ttacagagca gcatggccca 6240
 gttgccaatg gaagaactca acagaatcca ggaatacctt cagagcagcg ggctcgctca 6300
 gagacaccaa aggtctctatt cctgctgtga caggtttcgt ctctccacca tgcaagactc 6360
 acttagtccc tctcctccag tctcttccca cccgctggac ggggatgggc acgtgtcact 6420
 ggaaacagtg agtccggaca aagactggta cgttcatctt gtcaaataccc agtggttgac 6480
 caggtcagat tctgcactgc tggaggtgc agagctgggt aatcggattc ctgctgaaga 6540
 tatgaatgcc ttcatgatga actcggagtt caacctaaag ctgctagctc catgcttaag 6600
 cctagggatg agtgaaattt ctggtggcca gaagagtgc ctttttgaag cagcccgtga 6660
 ggtgactctg gcccgtgtga gcggcaccgt gcagcagctc cctgctgtcc atcatgtctt 6720
 ccagcccag ctgcctgcag agccggcggc ctactggagc aagttgaatg atctgtttgg 6780
 ggatgctgca ctgtatcagt cctgcccac tctggcccgg gccctggcac agtacctggt 6840
 ggtggtctcc aaactgccc gtcatttgca cttctctct gagaaagaga aggacattgt 6900
 gaaattcgtg gtggcaaccc ttgaggccct gtcttggeat ttgatccatg agcagatccc 6960
 gctgagtctg gatctccagg cagggtctga ctgctgctgc ctggccctgc agctgcctgg 7020
 cctctggagc gtggtctctc ccacagagtt tgtgaccac gcctgctccc tcatctactg 7080
 tgtgcacttc atcctggagg ccgttgcatg gcagcctgga gagcagcttc ttagtccaga 7140
 aagaaggaca aatacccaa aagccatcag cgaggaggag gaggaagtag atccaaacac 7200
 acagaatcct aagtatatca ctgcagcctg tgagatgggt gcagaaatgg tggagtctct 7260
 gcagtcggtg ttggccttgg gtcataaaa gaatagcggc gtgccggcgt ttctcacgcc 7320
 attgctaagg aacatcatca tcagcctggc ccgctgccc cttgtcaaca gctacacacg 7380
 tgtgccccca ctggtgtgga agcttggtat gtcacccaaa ccgggagggg attttggcac 7440
 agcattccct gagatccccg tggagttcct ccaggaaaag gaagtcttta aggagttcat 7500
 ctaccgcac aacacactag gctggaccag tcgtactcag tttgaagaaa cttgggccac 7560
 cctccttggg gtccgtgtga gcagcccct cgtgatggag caggaggaga gccaccaga 7620
 agaagacaca gagaggaccc agatcaacgt cctggccgtg caggccatca cctcactggt 7680
 gctcagtgc atgactgtgc ctgtggccgg caaccagct gtaagctgct tggagcagca 7740
 gccccggaac aagcctctga aagctctcga caccaggttt gggaggaagc tgagcattat 7800
 cagagggatt gtggagcaag agattcaagc aatggtttca aagagagaga atattgccac 7860
 ccatcattta tatcaggcat gggatcctgt ccttctctg tctccggcta ctacaggtgc 7920
 cctcatcagc cagagaagc tgctgtaca gatcaacccc gagcgggagc tggggagcat 7980
 gagctacaaa ctcggccagg tgtccataca ctccgtgtgg ctggggaaca gcatcacacc 8040

cctgagggag gaggaatggg acgaggaaga ggaggaggag gccgacgccc ctgcaccttc 8100
 gtcaccaccc acgtctccag tcaactccag gaaacaccgg gctggagttg acatccactc 8160
 ctgttcgcag tttttgcttg agttgtacag ccgctggatc ctgccgtcca gctcagccag 8220
 gaggaccccc gccatcctga tcagttaggt ggtcagatcc cttctagtgg tctcagactt 8280
 gttcaccgag cgcaaccagt ttgagctgat gtatgtgacg ctgacagAAC tgcgaagggt 8340
 gcacccttca gaagacgaga tcctcgtca gtacctgggt cctgccacct gcaaggcagc 8400
 tgccgtcctt ggcatggaca aggccgtggc ggagcctgtc agccgcctgc tggagagcac 8460
 gctcaggagc agccacctgc ccagcagggt tggagccctg cacggcgtcc tctatgtgct 8520
 ggagtgcgac ctgctggacg aactgccaa gcagctcatc ccggtcatca gcgactatct 8580
 cctctccaac ctgaaaggga tcgcccactg cgtgaacatt cacagccagc agcacgtact 8640
 ggtcatgtgt gccactgcgt tttacctcat tgagaactat cctctggacg tagggccgga 8700
 attttcagca tcaataatac agatgtgtgg ggtgatgctg tctggaagtg aggagtccac 8760
 cccctccatc atttaccact gtgcctcag aggctggag cgctctctgc tctctgagca 8820
 gctctcccg cctggatgcag aatcgttgt caagctgagt gtggacagag tgaacgtgca 8880
 cagcccgac cgggccatgg cggtctggg cctgatgctc acctgcatgt acacaggaaa 8940
 ggagaaagtc agtccgggta gaacttcaga ccctaactc gcagccccg acagcgagtc 9000
 agtgattgtt gctatggagc gggtatctgt tctttttgat aggatcagga aaggctttcc 9060
 ttgtgaagcc agagtgggtg ccaggatcct gcccagttt ctagacgact tcttcccacc 9120
 ccaggacatc atgaacaaag tcacggaga gtttctgtcc aaccagcagc cataccccca 9180
 gttcatggcc accgtgggtg ataagggtgt tcagactctg cacagcaccg ggcagtcgtc 9240
 catggtccgg gactgggtca tgctgtccct ctccaacttc acgagaggg ccccggtcgc 9300
 catggccacg tggagcctct cctgttctt tgtcagcgcg tccaccagcc cgtgggtcgc 9360
 ggcgatcctc ccacatgtca tcagcaggat gggcaagctg gagcagggtg acgtgaacct 9420
 tttctgcctg gtcgccacag acttctacag acaccagata gaggaggagc tcgaccgcag 9480
 ggccttccag tctgtgcttg agtggtgtgc agcccagga agccatata accggctgct 9540
 gacttgttta cgaaatgtcc acaagggtcac cacctgctga gcgcatggt gggagagact 9600
 gtgaggcggc agctggggcc ggagccttg gaagtctgcg cccttggtg cctcctccac 9660
 cgagccagct tggctccctat gggcttccgc acatgccgcg ggcggccagg caacgtgcgt 9720
 gtctctgcca tgtggcagaa gtgctctttg tggcagtggt caggcaggga gtgtctgcag 9780
 tcctgggtgg gctgagcctg aggccttcca gaaagcagga gcagctgtgc tgcaccccat 9840
 gtgggtgacc aggtccttct tcctgatagt cacctgctgg ttgttgccag gttgcagctg 9900
 ctcttgcatc tgggccagaa gtctcctc ctgcaggctg gctgttggt cctctgctgt 9960
 cctgcagtag aagggtccgt gagcaggctt tgggaacact ggctgggtc tcctggtgg 10020
 ggtgtgcatg ccacgccccg tgtctggatg cacagatgcc atggcctgtg ctgggccagt 10080
 ggctgggggt gctagacacc cggcaccatt ctcccttctc tcttttctc tcaggattta 10140
 aaatttaatt atatcagtaa agagattaat tttaacgtaa ctctttctat gccctgttaa 10200
 agtatgtgaa tcgaaggcc tgtgtgcat gcgacagcgt ccggggtggt ggacagggcc 10260
 cccggccacg ctccctctcc ttagccact ggcatagccc tcctgagcac ccgctgacat 10320
 ttccgttgta catgttctg tttatgcatt cacaaggtga ctgggatgta gagaggcgtt 10380

```

agtgggcagg tggccacagc aggactgagg acaggccccc attatcctag gggtgcgctc 10440
acctgcagcc cctcctcctc gggcacagac gactgtcggt ctccaccac cagtcaggga 10500
cagcagcctc cctgtcactc agctgagaag gccagccctc cctggctgtg agcagcctcc 10560
actgtgtcca gagacatggg cctcccactc ctgttccttg ctagccctgg ggtggcgctc 10620
gcctaggagc tggctggcag gtgttgggac ctgctgctcc atggatgcat gccctaagag 10680
tgtcactgag ctgtgttttg tctgagcctc tctcggtcaa cagcaaagct tgggtgtctg 10740
gcaactgttag tgacagagcc cagcatccct tctgcccccg ttccagctga catcttgac 10800
ggtgacccct tttagtcagg agagtgcaga tctgtgctca tcggagactg cccacaggcc 10860
ctgtcagagc cgccactcct atccccaggc caggtccctg gaccagcctc ctgtttgcag 10920
gccagagga gccaagtcat taaaatggaa gtggattctg gatggccggg ctgctgctga 10980
tgtaggagct ggatttggga gctctgctt cgcactggct gtgagacgag gcaggggctc 11040
tgcttcctca gccctagagg cgagccaggc aaggttggcg actgtcatgt ggcttggttt 11100
ggtcatgccc gtcgatgttt tgggtattga atgttgtaag tggaggaaat gttggaactc 11160
tgtgcagggt ctgccttgag accccaagc ttccacctgt ccctctccta tgtggcagct 11220
ggggagcagc tgagatgtgg acttgtatgc tgccacata cgtgaggggg agctgaaagg 11280
gagccccctc tctgagcagc ctctgccagg cctgtatgag gcttttccca ccagctccca 11340
acagaggcct cccccagcca ggaccacctc gtccctcggt cggggcagca ggagcggtag 11400
aaaggggtcc gatgtttgag gaggccctta agggaagcta ctgaattata acacgtaaga 11460
aaatcaccat tccgtattgg ttgggggctc ctgtttctca tcctagcttt ttcttgaaa 11520
gcccgcctaga aggtttggga acgaggggaa agttctcaga actgttggt gctccccacc 11580
cgctcccgct ccccccgca ggttatgtca gcagctctga gacagcagta tcacaggcca 11640
gatgttggtc ctggctagat gtttacattt gtaagaaata aactgtgaa tgtaaacag 11700
agccattccc ttggaatgca tatcgctggg ctcaacatag agtttgtctt cctcttggtt 11760
acgacgtgat ctaaaccagt ccttagcaag gggctcagaa caccgcgctc tggcagtagg 11820
tgtccccac ccccaaagac ctgcctgtgt gctccggaga tgaatatgag ctcatagta 11880
aaaatgactt caccacgca tatacataaa gtatccatgc atgtgcatat agacacatct 11940
ataattttac acacacacct ctcaagacgg agatgcatgg cctctaagag tgcccgtgtc 12000
ggttcttcct ggaagttgac tttccttaga cccgccaggc caagttagcc gcgtgacgga 12060
catccaggcg tgggacgtgg tcagggcagg gctcattcat tgcccactag gatccactg 12120
gcgaagatgg tctccatata agctctctgc agaaggagg aagactttat catgttccta 12180
aaaatctgtg gcaagcacc atcgtattat ccaaattttg ttgcaaagt gattaatttg 12240
gttgtcaagt tttgggggtg ggctgtgggg agattgcttt tgttttctg ctggtaatat 12300
cgggaaaagat tttaatgaaa ccagggtaga attgtttggc aatgactga agcgtgtttc 12360
tttcccaaaa tgtgcctccc ttccgtgcg ggcccagctg agtctatgta ggtgatgttt 12420
ccagctgcca agtgctcttt gttactgtcc accctcattt ctgccagcgc atgtgtcctt 12480
tcaaggggaa aatgtgaagc tgaacccct ccagacacc agaatgtagc atctgagaag 12540
gccctgtgcc ctaaaggaca cccctcgccc ccatcttcat ggagggggtc atttcagagc 12600
cctcgagacc aatgaacagc tcctcctctt ggagctgaga tgagccccac gtggagctcg 12660
ggacggatag tagacagcaa taactcggtg tgtggccgcc tggcaggtgg aacttcctcc 12720

```

cgttgcgggg tggagtgagg ttagttctgt gtgtctggtg ggtggagtca ggcttctctt 12780
 gctacctgtg agcatccttc ccagcagaca tcctcatcgg gctttgtccc tcccccgctt 12840
 cctccctctg cggggaggac ccgggaccac agctgctggc cagggtagac ttggagctgt 12900
 cctccagagg ggtcacgtgt aggagtgaga agaaggaaga tcttgagagc tgctgaggga 12960
 ccttggagag ctcaggatgg ctcagacgag gacactcgct tgccgggcct gggcctcctg 13020
 ggaaggaggg agctgctcag aatgccgcat gacaactgaa ggcaacctgg aaggttcagg 13080
 ggccgctctt ccccatgtg cctgtcacgc tctggtgcag tcaaaggaac gccttccctt 13140
 cagttgtttc taagagcaga gtctcccgct gcaatctggg tggtaactgc cagccttgga 13200
 ggatcgtggc caacgtggac ctgcctacgg aggggtgggt ctgaccaag tggggcctcc 13260
 ttgtccaggt ctcactgctt tgcaccgtgg tcagagggac tgtcagctga gcttgagctc 13320
 ccctggagcc agcagggtg tgatgggcca gtcccgagc cccaccaga cctgaatgct 13380
 tctgagagca aaggggaagga ctgacgagag atgtatat ttttttttaa ctgctgcaaa 13440
 cattgtacat ccaaattaaa ggaaaaaat ggaaaccatc a 13481

<210> 2

<211> 172001

<212> DNA

<213> 人

<400> 2

cctgcagggg cctctccagc tcactggggg tggggtgggg gtcacacttg gggtcctcag 60
 gtcgtgccga ccacgcgat tctctgcgct ctgcgcagga gctcgccac cctctccccg 120
 tgcagagagc cccgcagctg gctccccgca gggctgtccg ggtgagtatg gctctggcca 180
 cgggccagtg tggcgggagg gcaaaccaca aggccacctc ggctcagagt ccacggccgg 240
 ctgtcgcccc gctccaggcg tcggcggggg atcctttccg catgggcctg cgccccgct 300
 cggcgcccc tccacggccc cgccccgtcc atggccccgt cttcatggg cgagccccctc 360
 catggccctg cccctccgcg cccaccct cctcgcccc acctctcacc ttcctgcccc 420
 gccccagcc tcccaaccc tcaccggcca gtccccctcc ctatcccgtc cgccccctag 480
 ccgccccgcc cctcagccgg cctgcctaata gtccccgtcc ccagcatcgc cccgccccgc 540
 ccccgctctg ccccgcccc caggcggcct cctgctgtg ccccgccccg gcctcgccac 600
 gccctacct caccacgccc cccgcacgc cagcccccc gcacgcccac gcctccctta 660
 ccatgcagtc ccgccccgtc cttctctgt cccgctcgc cgcgacactt cacacacagc 720
 ttcgcctcac ccattacag tctcaccag ccccgctccc tctccgttga gccccgccc 780
 ttcgccccgg tggggcgctg cgtgtcagc ggcttctgt tgtgaggcag aacctgcggg 840
 ggcaggggcg ggctggttcc ctggccagcc attggcagag tccgcaggct agggctgtca 900
 atcatgctgg ccggcgtggc cccgcctccg ccggcgcggc cccgcctccg ccggcgccgc 960
 gtctgggacg caaggcgccg tgggggctgc cgggacgggt ccaagatgga cgcccgctca 1020
 ggttctgctt ttacctgcgg ccagagccc cattcattgc cccggtgctg agcggcgccc 1080
 cgagtcggcc cgaggcctcc ggggactgcc gtgccggcg ggagaccgcc atggcgaccc 1140
 tggaaaagct gatgaaggcc ttcgagtc tcaagtcctt ccagcagcag cagcagcagc 1200
 agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca acagccgcca ccgcccgcgc 1260

cgccgcccgc gcctcctcag cttcctcagc cgccgcccga ggcacagccg ctgctgcctc 1320
 agccgcagcc gccccgcgc cgcgcgcgc cgccaccggg cccggctgtg gctgaggagc 1380
 cgctgcaccg accgtgagtt tgggcccgc gcagctccct gtcccggcgg gtcccaggct 1440
 acggcgggga tggcggtaac cctgcagcct gcggggccggc gacacgaacc cccggccccg 1500
 cagagacaga gtgaccacag aaccacagag ccatgaggga caccgcgggc ctctctgggc 1560
 gaggccttcc cccacttcag ccccgcctcc tcacttgggt cttcccttgt cctctcgca 1620
 ggggaggcag agccttggtt gggcctgtcc tgaattcacc gaggggagtc acggcctcag 1680
 cctctcgcc cttcgcagga tgcgaagagt tggggcgaga acttgtttct ttttatttgc 1740
 gaaaaaccag ggcgggggtt cttttaactg cgttgtaag agaacttgga ggagccgaga 1800
 tttgctcagt gccacttccc tcttctagtc tgagaggga gagggctggg ggcgcgggac 1860
 acttcgagag gaggcggggt ttggagctgg agagatgtgg gggcagtgga tgacataatg 1920
 cttttaggac gcctcggcgg gagtggcggg gcaggggggg ggcggggagt gagggcgct 1980
 ccaatgggag atttcttttc ctagtggcac ttaaacagc ctgagatttg aggtcttccc 2040
 tacattgtca ggacatttca tttagttcat gatcacggtg gtagtaacac gattttaagc 2100
 accacctaag agatctgctc atctaagcct aagttggtct gcaggcgttt gaatgagttg 2160
 tggttgcaa gtaaagtgtt gaacttacgt ggtgattaat gaaattatct taaatattag 2220
 gaagagtga ttgaagtttt ttgcctatgt gtgttggaa taaaaccaac acgttgctga 2280
 tggggagggt aattgccgag ggatgaatga ggtgtacatt ttaccagtat tccagtcagg 2340
 cttgccagaa tacggggggt ccgcagactc cgtgggcac tcagatgtgc cagtgaagg 2400
 gtttctgttt gcttcattgc tgacagcttg ttactttttg gaagctaggg gtttctgttg 2460
 cttgttcttg gggagaattt ttgaaacagg aaaagagaga ccattaaaac atctagcgga 2520
 accccaggac tttccctgga agtctgtgtg tcgagtgtac agtaggagtt aggaagtact 2580
 ctggtgcagt tcaggccttt ctcttacctc tcagtattct atttccgatc tggatgtgtc 2640
 ccagatggca tttggtaaga atatctctgt taagactgat taatttttag taatatttct 2700
 tgttctttgt ttctgttatg atccttgtct cgtcttcaa gttaattag aaaatgattc 2760
 ggagagcagt gttagcttat ttgttggaat aaaatttagg aataaattat tctaaaggat 2820
 ggaaaaactt tttggatatt tggagaaatt ttaaaacaat ttggcttata tcttcagtaa 2880
 gtaatttctc atccagaaat ttactgtagt gttttctag gaggtagggt tcataaaagt 2940
 tcacacattg catgtatctt gtgtaaacac taaacagggc tcctgatggg aaggaagacc 3000
 tttctgctgg gctgcttcag acacttgatc attctaaaaa tatgccttct ctttcttatg 3060
 ctgatttgac agaacctgca tttgcttata ttcaaatat gggtatcaag aaatttcctt 3120
 tgctgccttg acaaaggaga tagattttgt ttacttactt taaggtaata tatgattacc 3180
 ttatttaaaa aatttaataca ggactggcaa ggtggcttac acctttaatc cgagcacttt 3240
 gggaggccta ggtggacgaa tcacctgagg tcaggagttt gagaccagcc tggctaacat 3300
 ggtgaaaccc tgtctctact aaaaatacaa aaattagctg gtcattggtg cacgtgcctg 3360
 taatccaagc tacctgggag gctgaggcag gaaaatcgct tgaaccggg aggcagagtc 3420
 tgcagtgagt tgagatcacg ccactgcact ccagcctggg tgacagagcg agactctatc 3480
 tcaaaaaaaa ttttttttaa tgtattattt ttgcataagt aatacattga catgatacaa 3540
 attctgtaat taaaaaggg caataattaa aatatcttcc ttccaccctt ttcctctgag 3600

tacctaactt tgtccccaag aacaagcact atttcagttc ctcatgtatc ctgccagata 3660
 taacctgttc atattgtaag atagatttaa aatgctctaa aaacaaaagt agtttagaat 3720
 aatataatc tatatatatt ttgagatgta gtctcacatt gtcaccagg ctggagtga 3780
 gtgatacaat ctcggtcac tgcagtctct gcctcccagg ttcaaagtct tctcctgcct 3840
 cagccttctg agtagctggg attacaggcg cccaccacca tgtccagcta atttttgtat 3900
 ttttagtaga gatgggggtt caccatgttg gccaggctgg tcttgaactc ctgacctgt 3960
 gatctgtcca cctcggcctc ccaaagtgtc gggattacag gtgtgagcca ccatgcctgg 4020
 ctagaataat aactttttaa ggttcttagc atgctctgaa atcaactgca ttaggtttat 4080
 ttatagtttt atagttattt taaataaaat gcatatttgt catatttctc tgtattttgc 4140
 tgttgagaaa ggaggtattc actaattttg agtaacaaac actgctcaca aagtttgat 4200
 tttggcagtt ctgttcacgt gcttcagcca aaaaatctc ttctcaaagt aagattgatg 4260
 aaagcaattt agaaagtatc tgttctgttt ttatggctct tgctctttgg tgtggaactg 4320
 tgggtgcacg ccatgcatgg gcctcagttt atgagtgttt gtgctctgct cagcatacag 4380
 gatgcaggag ttcttatgg ggctggctgc aggctcagca aatctagcat gcttgggagg 4440
 gtcctcacag taattaggag gcaattaata cttgcttctg gcagtttctt attctccttc 4500
 agattcctat ctggtgtttc cctgacttta ttcatctac agtaaattt tactaaacat 4560
 gtactatgtg cctggcactg ttataggtgc agggctcagc agtgagcaga caaagctctg 4620
 ccctcgtgaa gctttcattc taatgaagga catagacagt aagcaagata gataagtaaa 4680
 atatacagta cgtaataacg tggaggaact tcaaagcagg gaaggggata gggaaatgtc 4740
 aggggttaatc gagtgtaac ttatttttat ttttaaaaaa attgttaagg gctttccagc 4800
 aaaaccaga aagcctgcta gacaaattcc aaaagagctg tagcactaag tgttgacatt 4860
 tttattttat tttgtttgt tttgtttttt ttgagacagt tcttgctcta tcagccaggc 4920
 tggagtgcac tagtgtgatc ttggctcact gcaacctctg cctcttgggt tcaagtgatt 4980
 ctcatgcctc agcctcctgt ttagctggga ttatagacat gcactgcat gcctgggtaa 5040
 tttttttttt ttccccgag acggagtctt gctctgtcgc ccaggctgga gtgcagtggc 5100
 gcgatctcag ctactgcaa gctccgctc ccgagttcac gccattctcc tgcctcagtc 5160
 tccaagtag ctgggactac aggcgcctgc caccagctc agctaatttt tttgtatttt 5220
 taatagagac ggggtttcac cgtgttagcc aggatgatct tgatctcctg acctcgtcat 5280
 ccgccgacct tgtgatccgc ccacctcggc ctcccaaagt gctgggatta caggcatgag 5340
 ccatgtgcc cgccacgcc tgggtaattt ttgtattttt agtagagatg gggttttgcc 5400
 atgatgagca ggctggctc gaactcccgg cctcatgtga tctgcctgcc ttggcctccc 5460
 aaagtgctag gattacaggc atgagccacc atacctggcc agtgttgata ttttaatac 5520
 ggtgttcagg gaaggtccac tgagaagaca gctttttttt tttttttttt tggggttggg 5580
 gggcaaggtc ttgctcttta acccagctg gaatgcagta tcaactatct agctcacttc 5640
 agccttgaac tcctgggctc aagtgatcct cccacctcaa cctcacaatg tgttgggact 5700
 ataggtgtga gccatcacac ctggccagat gatggctttt gagtaaagac ctcaagcgag 5760
 ttaagagtct agtgaaggg tgtatgaagt agtggtattc cagatggggg gaacaggtcc 5820
 aaaatcttcc tgtttcagga atagcaagga tgtcatttta gttgggtgaa ttgagtgagg 5880
 gggacatttg tagtaagaag taaggtccaa gaggtcaagg gagtgcata tcagaccaat 5940

actacttgcc ttgtagatgg aataaagata ttggcattta tgtgagttag atgggatgtc 6000
actggaggat tagagcagag gagtagcatg atctgaattt caatcttaag tgaactctgg 6060
ctgacaacag agtgaagggg aacaccggca aaagcagaaa ccagtttaga agccactgca 6120
gtgctcagat aagcatgggtg ggttctgtca gggtagcggc tgtcggctgt gggcagtgtg 6180
aggaatgact gactggattt tgaatgcgga accaactgca cttgttgaac tctgctaagt 6240
ataacaattt agcagtagct tgcgttatca ggtttgtatt cagctgcaag taacagaaaa 6300
tcctgctgca atagcttaaa ctggtaacaa gcaagagctt atcagaagac aaaaataagt 6360
ctggggaaat tcaacaataa gttaaggaac ccaggtcttt tctttttttt ttttttgaaa 6420
cggagtttcg ctcttgtcac ccgggctgga gtgcaatgat gtgatctcag ctactaaaa 6480
cctctacctc ctgggttcaa gtgattcttc tgcctcagcc tccaagtaa ctgggattac 6540
aggcgatac caccatgccc agctaatttt tgtgttttta gtagagatgg ggtttcacca 6600
tgtttggccag gctgggtctcg aacttctgac ctgaggtgat ccactcgctt cagcctgcca 6660
aagtgtctggg attacaggtt tgggccactg caccgggtca gaaccaggc tctttcttat 6720
acttaccttg caaaccttg ttctcatttt ttccctttgt atttttattg ttgaattgta 6780
atagtctttt atatatctg gatactggat tcttatcaga tagatgattt gtaaaaactc 6840
tcccttcctt tggattgtct ttttactttc ttgatagtgt cttttgaagt gtaaaagttt 6900
ttaattttga tgaagtcgag tttatctatt ttgtctttgg ttgctgtgct tcaagtgtca 6960
tatctaagaa atcattgtct aatccaaagt caaaaaggtt tactcctatg ttttcttcta 7020
agaatttttag agttttacat ttaagtctga tccattttga gttaattttt atatatggtt 7080
caggtagaag tccaacttta ttcttttcca tgtggttatt cagttgtccc agcactgttt 7140
gttgaagaga ctattctttc cccatggaat tatcttagta cccttggtga aaattaatcg 7200
tccttaattg tataaattta tttctagact gtcagttcta cctgttggtc tttatgtcga 7260
tcctgtgcca gtaccataca gtcttgatta ctgaagtttg tgtcacagtt taaattcatg 7320
aaatgtgagt tctccaactt tgttcctttt caagattgat ttggccatgc tgggtccctt 7380
gcatttccgt acgaattgta ggatcagctt gtcagtttca acaaagaagc caagtaggat 7440
tctgagaggg attgtgttga atctgtagat caacttgggg agtattcgca tcttaacaat 7500
attgtcttcc acctatgaac atgggcaaac tttgtgtaaa tggtcagatt gtaagtattt 7560
cgggctgtgt gggcacagtg tctctgtcac agctacgagg ctctgccatt gtagcatgaa 7620
agtagccata agcaatatgt atgagtgtct gtgttccaat agaattttat taatgacaag 7680
gaagtttgaa tttcatataa ttttcacctg tcatgagata gtatttgatt attttggtca 7740
accattttaa aatgtaaaaa ctttcttag cttgtgaact agccaaaaat atgcaggtta 7800
tagttttccc actcctaggt taaaatatga taggaccaca tttggaaagc atttcttttt 7860
tttttttttt tttttttttt gagacggagt ttactcttg ttgccaggc tggagtgcag 7920
tggcgcgatc tcggctcact gcaacctctg cctcccaggt tcaagacatt ctctgcacg 7980
gcctccctag tagctgggat tacaggcatg cgccaccaca cccagctaatt tttgtatttt 8040
tagtagagac ggggtttctc catgttggtc aggtgtgtct tgaactctg acctcaggtg 8100
atccacccgc ctgcacctcc caaagtgtg ggattacagg gtgtgagcca ccacacctg 8160
ctggaaagca tttctttttt ggctgttttt gttttttttt taaactagtt ttgaaaatta 8220
taaaagttac acatatacat tataaaaaata tcttcaagca gcacagatga aaaacaaagc 8280

ccttcttgca agtctgtcat ctttgtctaa cttcctaaga acaaaagtgt ttcttgtgtc 8340
 ttcttccagc attttaatat gcatatacaa gcatttaaat gtgtcatttt ttgtttgctt 8400
 gactgagatc acattacata tgtatttttt tacttaacaa tgtgtcatag atattgttcc 8460
 atagcagtac ctgtaattct tattaattgc tatgtaatat tttagaattt ctttttaaaa 8520
 gaggactttt ggagatgtaa aggcaaaggt ctcacatttt tgtggctgta gaatgtgctg 8580
 gtgacatatt ctctctacct tgagaagtcc ccatcccat cactccatt tcctgtaaat 8640
 aagtcaacca cttgataaac tacctttgaa tggatccaca ctcaaaacat ttagtcttat 8700
 tcagacaaca aggaggaaaa ataaaatacc ttataaagca ctgtttaata ttgtattaaa 8760
 ttggatcaat ttgggggcta gaatgtatgt tagagacatg atatgtccat aggtccttgc 8820
 tatcacagtg aggtctcagg gacagtcgtt tggatcatt tgggatctca taagcagact 8880
 ctctctgctt gacctgacaa atcagagtct gtgttttaac aggttcagtg agtgacttac 8940
 atgcacattg gagtttggga agtccactg taggtgctta gacctacct ttgttgttgc 9000
 taataacaat gcaagcattt gggaggaaga cctgtgttgc tcatatgtgt ccagggtgtag 9060
 ctgagggtggc cttgcttatt tgctgtaggg ccgttgagca tttctgtagc tgtgatgagt 9120
 gagctgaggt gagcctgcgg agagctcca gccattggtg gtgggactcg cttagatgaa 9180
 ctggaaggac cctttcatct gagcagccac tatggagaaa aacaaccgaa tgaggggaga 9240
 gacaatgtgc aattttattt agggcacaaa ggagagctgt ggttagaagg tgacatttga 9300
 gtggaaaggg ggcaagccat gtgtatagcg ggagaagaga ggtccaggca gagttaacag 9360
 aaggcagaaa tgctttccat gtttgagaac cagtaaggag gccagtggct gaagtaaggt 9420
 gaagggcaga aataaggatg aggctgcgag agatgagagg ttagagacga gcgtcttgtg 9480
 caccaagata agcttgtgtg gtcaaaacaa gtagtttaat ttatgttttt aaaagatcat 9540
 tttggctggg cacaatggtt catgcctgta ataccagtag tttgagacgg tgtggtggga 9600
 ggattgcctg aggccagacg accagcatag ccaacatagc agcacctata aggtctctac 9660
 aaaaaacttt aaaaaattag ctgggcatag tgggtgtgtg ctgtagtccc agctactcag 9720
 gaggctgagg aggttgagg attgcttgag tccaggagtt tgaggctgca gtgagctatg 9780
 attatgccac tacactacaa cctgggcaag agagtgcgac cctgtctcta aatatacaca 9840
 cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca catatatatg 9900
 tatatatatg catttagatg aaaagatcac ttgacaata ccacatgctg gtgaggattt 9960
 agaaaaacta ggtcacttat tgctggtggg aatataatat agtacggcca ctctggaaaa 10020
 cagtttggca gtttgtcata aaactgaaca taccgttagt atacagcca gcagcaacta 10080
 caatcctggg cattaatcct agagaaatga aaccttaatg ttcacataaa aacctatact 10140
 caagtatgca tagcagcttt acccataata tctaagaact ggaatcagct cagatgtcct 10200
 tcaacaggtg aatggttaaa ctactcagta ataaaaagga atgagctact gatagcatgc 10260
 aacagtttag gtgaagtat gctaagtaaa aaagccaatc ccaaaaggtt atacatactg 10320
 tatgattcta tgtttttttg caatggcaca gtttttagga tggagaatag attagtggtt 10380
 gcctgggggt agagatgggg tagtagagta ggttagtggt ggcagaggag agaaaagaga 10440
 gggaggtgaa tgtggttata aaaggacaac acagggaat acttgtaatg gaaatgcttt 10500
 gtcttttttt tttttttttt ttttttggcg acagagtctt gctctgttgc ccaggctgga 10560
 gtgcagtggc atgatctttt ctactgcaa cctctgcctc ctgggttcaa gtgatacttg 10620

```

tgtctcagtc tcccatgttc agagtgaac aaaccagagg taatgttcat ccaaataatc 10680
caacacacat gacattaaaa catcaagatc aggtcggacg tgggtggctca tgcctgtaat 10740
cccagcactt ttgggaggcc aaggtgggca gatcacttga ggtcaggagt tcgagaccag 10800
ccgggccaac atgatgaaac cccatcttga ctaaaaatac aaaaattagc cgggcatggt 10860
ggtgtgcacc tgtagtccca gctacttggg aggctgaggc aagagaactg cttgaacccg 10920
aggggcagag gttgcagtga gctgagagtg cgccattgca cttcagcctg tgtgacagag 10980
taagactcca tctccaaaaa aaaaaaacca agatcaatta aaatacagca ttactgggcc 11040
gggtgtggtg gctcacacct gtaatcccag cactttggga ggccgagatg ggcagatcac 11100
gaggtcagga gatccagacc atcccggcta acacggtgaa acccgtctc tactaaaaaa 11160
tacaaaaaat tagccgggta tagtggtggg tgctgtagt cccagctact tgggaggctg 11220
aagcaggaga atggtgtgaa cccgggaggc agagctggca gtgagctgag atcgcgccac 11280
tgcactccag cctgggcgac agagcaagac tccgtctcgg gggaaaaaaa aaaataaata 11340
aatagaatgc tgtagtgtcc ttgagtttac atgcccctcc ttacgcttgt gtgcccgtgc 11400
agattgcttg attacacaat tagaggaggc tggcggagga ttgttttaatt tttttttttt 11460
ttgagacagt ctggctctgt tccccaggct agagtgcaat ggcgcaatct tgggtgactg 11520
caacctctgc ctctggggtt caagcagttc ttctgccga gcctcccag tagctgggat 11580
tataggcgcc cgccaccacg cccaactatt ttttgtattt ttagtagagc agcgtttcac 11640
catgctggcc aggctggtct cgaactcctg acctcagatg atctgctgcc ccagcctccc 11700
aaagtgctgg gattacaggc gtgagccaca cctggccggt tgttttaatt ttgaaggtga 11760
agtgaaagtg actacattta ccaaaagtga ttgaaaagcc aggactgttc ttaccctgtt 11820
tttccagttc ttgctcagag caagtggtt tctttttcac ttaatcacca tacttacttt 11880
tcatgtagaa caagtcagtt tgagttatca gttcatcatc ttaactaaat tccatggggg 11940
aaggaattag ttttagtttc ttaaacttcc aggtttgctt attggacaaa atgagatagc 12000
aaggcagtgt ttttaagtta gattttttat ttctttggta atacaatttt ctcaaaaact 12060
tagtagtctt ttagtttagt tgtttttagt tggctctatg ttttgatca cccctctcta 12120
ctttattttg atagtgccaa ctgtgaagac atctgaagcc ataggtttg atgggaagga 12180
ggcatcttta gcctgatcat cttcgccagg ctgtttatct ccttttgctt ggctgagaag 12240
tcttaatagg aggcttattc ccagctattt ggggacatag aagcagttag ccattgctta 12300
tattttactg aggtctgtgt ggtatgttga ttgtagtcag ttaacgattt tgagaactga 12360
aggcagcctg gtatatatag agtaggtatt agactgtgtt tcttctaatt gaatttccca 12420
tctcttgtaa tctatgcat catcttctgt actgctgaga aagaaagaaa gtttctaata 12480
aaactatacc actggttgta agatgcagtt tggctttagt gatgttaaca catgattcaa 12540
acgtgaaatt gattgagtat tggtgaaata cagaggagat ttaaagccag aagacctggg 12600
tttaaattgct ggctgtatga cttcatatct gtgtgatctt gggcatgtca tggttggcac 12660
ttcaatttct tctctctata atgggggaag tgaggccagt catggtggct catacctata 12720
atcccagtc tttgggaggc caagatggga agatcgcttg aggccaggag tttgagcaat 12780
tgggcaacat cgtgaggccc cgtctctaca aaatattttg aaaaattag ccaggcccag 12840
tgggtcgctgc ctgtggtccg cgccactcag gaggtgaga cgggaggatc ctttcagcct 12900
aggagttaa ggctaaagt agccatgatt gtgctatcgt actccagcct gggcagcaga 12960

```

gcaagatcct gactctaaaa aaaagtaaaa taaagtaaaa tgggggaaat gaactgcttt 13020
agtaacatca tctgtttttt ctgtgagcag cgtagcttga cagccattgg tgaactcgtg 13080
ccctgtgctt ccctgtccag atccccattc tgcccgaac atggagtata acggtttatt 13140
catagtagtc gagaaacact cactgaatga atgaatgagg tgtagaacta agtggagtgg 13200
gtaattcaac acatattaat ttccttcttt tttttatfff tagaaagaaa gaactttcag 13260
ctaccaagaa agaccgtgtg aatcattgtc tgacaatatg tgaaaacata gtggcacagt 13320
ctgtcaggta attgcacttt gaactgtcta gagaaaataa gaactttgta tattttcagt 13380
cttaatgggc tagaatattc tttgtgtccc agctatffta aatggattca gaaatccatt 13440
taagatgaag aaggaccctt ttcccatatt tctggctata tacaaggata tccagacact 13500
gaaatgaata atgttccctt tttgtaatct tttatgcaaa aattaaaacc attatggtaa 13560
ttgaacaaca tgtttatgtt tagttaacac ctttagcaac tatagtttatt ttaaaacat 13620
ctatggtttg atatttttgc atttgttgca atagtaggaa cagcacaaga cagttcagtt 13680
tgtctctctt atttgcffff tcttggcagt ttgtcttctt attgtacctc tgctcctagc 13740
agtggctgga gcccactcct ctgtgcttcg ggattagtgg ggatcgtggg gcattgactg 13800
taggtcagct ttccttgctt gatctttctc actgggatga actagcagca cttctttttg 13860
tagctgcttt gcttttgact atctttctga ccgttgttcc tagtagctgt agatggtaaa 13920
tatatttagg cctgtttcca atggctcagt aggagacata ttcacctatg atatctgaat 13980
tctgttacct acatgggcat gcgtgaaata gttgccttgc cttactttcc cttggaataa 14040
ataattcatg ttattctcct ggtagaagct agaaaaagcc tttatagtca gtcagaaaaa 14100
aatttttaga caaataatct tgattttagt actgacaaaa acgtgtggtg attctttttt 14160
taattttttt ttgagacgga gtttactctt tgttgccag gctggagtgc aatggcgtga 14220
tctcggtca ctgcaacctc tgcctcctgg gttcaagtga ttctcctgcc tcagcctccc 14280
aagtagctgg agttacaggc atgtgctact gtgccagct aattttgtat ttttagtaga 14340
gatgttggtc aggtgatct cgaactccca acctagggtg atctgcccgc ctcagcctcc 14400
caaagtgtg ggattacagg cgtgagccag ggcgcccgtt gattcatttg ttttttcaa 14460
aaatttcctc ttggccattg cttttcactt ttgtttttt ttttttttg agacggagtc 14520
acgatctgtc acccaggctg gagtgcagt gcatgatctt ggcttactgc aagctctgcc 14580
tcccaggttc acgccattct cctgcttcag cctggcgagt agctgggact acaggtgctc 14640
gccaccacac ccggctaatt tttgtatff ttagtagaga tggggtttca ccgtggtctt 14700
gatctcctga cctcatgacc cgctcaactc agcctcccaa agtgctggga ttacaggcgt 14760
gagccaccgc gcccggccct ctcttgtctt tttattgtgg taaaatgcac ataaaattga 14820
ctgtcttaac catttttagg ggtacagttc agtatatata ttcgtaatgt tgtacagcca 14880
tcaactgcat ctacttcata agtttttctt ctgtcaaaac tgaacatctg tcttcattaa 14940
actccctatc atccattctt tcctgtagtc cttttctact ttctgtctgt atgagtgtaa 15000
ctgctctgga gacctcatgt aagtggattc ctacaggatt tgtgtttttt ttttggtgat 15060
ctgcttatff ttaatgcctc tgtgcatttg tattatatac tttcaaagtg atttcacaaa 15120
accgtttcat tttagggtaa ctcatctctg ttgtttgtga aatactgtgt atgattctgt 15180
tctgtttctg tctaatttgt ggaaatgttg tgggaagaaa atgaaataac aaatgagcat 15240
atgtcctgaa aataaaaaata taaaaattct aagttagcat gctattgtag aatacaacgc 15300

tatgataaaa gtaggaaaaa aaaaggtttg aattctatct ctgctacctg tgtaagctgg 15360
 gtgacttttag ataagctgta acgtgtttga gccttactgg ctcatTTTTT aaatgtaatc 15420
 cctagttaca cagttcttgt gggatcagat ggtacatgtg aaacactgtg aaaaagcaac 15480
 tgcatagata tgttcattag ccacctgagc gggaagcgta tcccattgcg atgccccatca 15540
 tccaaagcta tatgttatct ttactTTTTT tttttgaga cagagtcttg ctctgttgcc 15600
 caggctagag tgcagtgggt caatctcagc tctactgcaag ctccacctcc cgggttcacg 15660
 ctattctcct gccccagcct cccaagtagc tgggactaca ggcacccgcc accatgcctg 15720
 gctaaatttt tgtattttta gtagagatgg ggtttcacgg tgtagccag gatggctctg 15780
 atctcctgac ctctgatcc gcccgctcg gcctcccaa gtgctgggat tacaggcgtg 15840
 agccactgcc cctggccatc tttactTTTT ttgtgaaatg actttaata cttggcaaac 15900
 atttggatcat tgttcactg atctccacca tccaggtctc agagaacata atttctctct 15960
 gaaagcttat tgaccagga aataagatct ctttcaatct gagtgcgtca ggctttattc 16020
 ttgtcatTTT gtcttttgat aattttcaaa tggaattcat ggaatgttg cttatatcca 16080
 tatattagta aagtatgtt agacatctta agattgattt gtggttctat atgcatatt 16140
 aaatcaaaat aatagctgtt aatggttttc acattagtct gtctcttggt tttatggagt 16200
 aatgctgaga gttcattatg cttgttctac agaagagcat gttaaaagga gtttttgag 16260
 tcagagaggt tattcttggt ttcataggat acactctata ctttttaggg atttcagagt 16320
 atatagctga aggtgatatt ttatgtaa atgttttatg gaaacttatt gctcatcgct 16380
 gtttcctggt aactctccta aaatataatt aaacttttgg aactttttta tagcttttgt 16440
 gctagactaa tttttgtctc taatgagggt atataaatgg cagcttctga cgttttcaat 16500
 gtaggaagtc atttaaaact tcatgtatat tgtgaaaatg tagtctgctt taagctctct 16560
 aaagtggctc aagtactgg ttcctaagta tggatgagca tcaaaatcat ctggaatt 16620
 tgttaaaaat acagtaatga aggcacctca ctgtcctttt tcccaaact acttctgcat 16680
 tctgtttgag taggtaggga ctacacattt ttcacaagta tcctcttggg aatacccagg 16740
 aatgcttact tgagcaacct ctactaata tgtacctga taaggtggct aggtaaacat 16800
 aaatatacaa aaatccatag atctcccata tattagcata aatcagctag aaaatataac 16860
 gtttaagat ctagttcaca gtagcaccaa tatatcgaa tctaaggaa cgataaatat 16920
 gcaaaaactt tataaaaact tctgttaatg tttctgaaag atataggtga ccactttcta 16980
 gataggaaga ttttatatta ctaagttgaa tttctctaa attaacacag aaatttaaaa 17040
 taatcttgat caaaattcta gtagaggtat tttgaaact gttcactgca agaataaata 17100
 cataattgca aagaatatct caaaatcatc accaggcctg gtgtgggtggc ccatgcctgt 17160
 aatcccagca ctttgggagg ctgaggcagg cagatcacct gaggtcaaga gtttgagacc 17220
 agctggacca gtgcggtgaa aactgcctc tactaaaaat acaaaaatta gctgggtgtg 17280
 gtggtgcatg cctgtagtcc cagctacttg ggaggctgag gcaggagaat tgcttgaacc 17340
 caggaggtag aggttgcgt gagcctagat cgcaccactg cattccagcc tgggcgacaa 17400
 gagcaaaatt ctgtctcaag aaaaaagaga aaaaagaaaa agaaatcaac actaatatgg 17460
 tgagacttaa tgtatgtgac attaaaatag tgattggatg ttaaacagg tatagaacag 17520
 aaagaagagt gtatgtgtgt atctgtatga atttatgat ggtgtaacat atatgtatta 17580
 gggaaatgag ggaaatgata catttctctg actttgggag aacattatat ctctacctca 17640

tattgcaaac aaacataaag ttcagattaa ttacctaaat gtgaaaaaat gaaataatTT 17700
ctttaaaaaa tgtaatctta gtttgaggaa ggtaacatt ataaaggaaa aaactgtttt 17760
gagtggaaata tagttcaata tgtcaaaatc caccttcaac aaaattgaaa gtaaattgaa 17820
cttggggaaa gtattgacag catatagatc aaaggttact agcctgtgta aagagcagtt 17880
ataaatatcg ttaagaaaaa cactgtcgac ctgtcggcac cttgttctcc gactcccagc 17940
ctccagaact gtgacgagta agtgcttatt gtttaacca cccagtctgt atgtggtatt 18000
ttgttataga aactcaagct gattaggaca ctagtaatca gtagactgaa actgaaacaa 18060
aaataagaac cttttttacc tgtcaaattg gcaaacatta agaattattca gatttttgtc 18120
agaggtgata caaccttcta agaaggcaat ttgggaaaat ataaagcttt agattattat 18180
atgtctgacc tagcagtttt acctctaggg tgcttacct taggaaagtg tgtaatgata 18240
ttggtgcagt gcccttcac ccatagaaa attaaaaata accttaattg cctaccacta 18300
aaaggggatt gaaaatttaa gatataatta tttatgtgtt tattgagatg gagtcttgca 18360
ctgtccgcct gggccagagt gcaatggtgc gatctcggt cactgcaacc tctgttccc 18420
gggttcatgt gattctcctg cctcagcctc ctgagtagct gggattacag gctcacacca 18480
ccgcacccgg ctaatttttt gtatttttag tagagatggg gtttactgt gttggccaga 18540
ctggtctcga actcctgacc tcatgatccg cgcccctcg cctcccagtg ttgggattac 18600
agggtgagc cactgcgcct ggccagatac atttatacaa gagaatgtta gttaacattc 18660
atagatatTT atattttgtt tactttttat taaaaaatt ttttttagag acaggatctt 18720
actctgtcac ccaggcagga tgcagttgca caatcatagc cactgcagc ctgaactcct 18780
gggcttaagt gatccttctg cctcagcctt ttgagtacct gggggacttt aggcagtgt 18840
actatacctg gctaattttt aaatgtttta tagatgagat cttgtctgtat tgcccaggct 18900
ggtctagaat tcctgggccc aagtgatcct cccaccttg cctcccaaag cgctgagatt 18960
acaggcatga gccaccactt ctgaccaata gatatttata tttgtgactg gaaaatatat 19020
taacaatgtg ttaaaaaatt cagttaaaaa ataataaag atttttgctt ctggctaaga 19080
tagaataaca aggacagcat ttatcttctt gccttgaaat agttgaaaac ggaagaaata 19140
tatgtaacag tggttttcaa gttattgggc atcaggcaaa gaagaatagt tatcccagga 19200
aaatgaatgt ggagagccct acaatttcct tacattactg cctgggtcatg gcaagaggaa 19260
aaactgagag gagactgagg ctgagccagt ggtttgctgg gttgaggagg cagagctggg 19320
agtgcagaga tgcaaggtgg tgagagccca tatggaagaa taccaggga gagagctgca 19380
gaggagctc cggagacctg cacctgccc tctcagtacc ctgtcatgtg tgtagctgag 19440
tactgacgag cacttgcttg tgcggaaatg acccagggt ggaggtagag ccacctgaaa 19500
ggattagaag gaacagttgc tgaaagtcac acagggccag gaagaatttc taatcacacc 19560
agttggagtg gaaaacctca gctctcatag agcaggtagg gtactcagaa gggtttgccc 19620
acctagcccc agactaagtt tcgttactct gacctacct aatattaaaa agagattaat 19680
taaattgttc gcaacaaaaa taatatattt cagtgtttgt aacacgtaga agtgaattgt 19740
atgacaatag cataaaggct ggaagagcag aaattgacat gtatttgccg tgggcagaat 19800
aatgctcccc tctttcccca aaagatatca agtcctaate cctggagcct gtaaatatta 19860
ctttatatgg aaaattgttt tatgatgtga ttaaattcag gatcttgaga tgagggggct 19920
atcttgatg atctgggtag gcactaaatg caatcacata tatataaaaa ggaggcagag 19980

```

ggagatttta cacacagaga gaaggccctg tgaagatgga acagaaagat ttgaaggtgc 20040
tggccttgaa aattggagtg atgaagctat aagccaagga atgcagcagc caccaaagct 20100
ggaagaggca cggagcagtt ctcathtagc gcctactcca gagggaatgt ggtgctgcca 20160
attccttttt tttttttttt ttttaagatat catttacctt ttttaagttgg tttttttttt 20220
tttttttttt ttttagtatt tattgatcat tcttgggtgt ttcttggaga gggggatttg 20280
gcagggtcat aggacaatag tggagggaag gtcagcagat aaacatgtaa acaaaggtct 20340
ctggttttcc taggcagagg gccctgccac gttctgcagt gtttgtgtcc ctgggtactt 20400
gagattaggg agtgggtgatg actcttaacg agtatgctgc cttcaagcat ctgtttaaca 20460
aagcacatct tgcaccgccc ttaatccatt taacccttag tggacacagc acatgtttca 20520
gagagcacgg ggttgggggt aaggttatag attaacagca tcccaaggca gaagaatttt 20580
tcttagtaca gaacaaaatg gagtgtccta tgtctacttc tttctacgca gacacagtaa 20640
caatctgatc tctctttctt ttcccacatt tctctctttt ctattcgaca aaactgccac 20700
cgtcatcatg gactgttctc aatgagctat tgggtacacc tcccagatgg ggtggcggcc 20760
gggcagaggg gctcctcact tcccagatgg ggcgccggg cagaggcgcc ccccaacctc 20820
ccagacgggg cgggcggtgg gcgggggctg cccccacct cccggacggg gcgggtggcc 20880
gggcgggggg tgcccaccac ctcccggacg gggcggtgg cggggcgggg gctgcccccc 20940
acctcccga cgggcggggt ggccgggcgg gggctgcccc ccacctcccg gacggggcgg 21000
ctggccgggc gggggctgcc cccacctcc cggacggagc ggctgccggg cggaggggct 21060
cctcacttcc cggacggggc ggctgctggg cggaggggct cctcacttct cagacggggc 21120
ggctggtcag agacgtcctt cacctcccag acgggggtgg agtggggcag agacattctt 21180
aagttcccag acggagtcac ggccgggcag aggtgctctt cacatctcag acggggcggc 21240
ggggcagagg tgctccccac ttcccagacg atgggcggcc gggcagagat gctcctcact 21300
tcctagatgg gatgacagcc gggaagaggc gctcctcact tcccagactg ggcagccagg 21360
cagaggggct cctcacatcc cagacgatgg gcggccaggc agaaacgctc ctacttctt 21420
agacgggggt gcggctgggc agaggccgca atcttggcac tttgggaggc caaggcaggc 21480
ggctgggagg tgaaggttgt agtgaccga gatcacgcca ctgcactcca gcctgggcaa 21540
cactgagcac tgagtgagcg agactccgtc tgcaatcccc gcacctcggg aggccaggc 21600
tggcagatca cttgcagtca ggagctggag accagcccgg ccaacacggc gaaacccgt 21660
ctccacaaaa aaacacgaaa accagtcaga catggcggtg cgtgcctgca atcccaggca 21720
cttggcaggc tgaggcagga gaatcaggta gggaggttgc agtgagtaga gatggtggca 21780
gtacagtcca gccttggctc ggcatcagag ggagactgtg cgagggcgag ggcgagggcg 21840
agggaattcc ttaatttcag tttagtata ctaattttgg actctggcct ctaaaactgt 21900
gaaagaaaaa attttttgtt tgtttgttct ttttaagcca catagtttgt ggtaatttgt 21960
tacagcagct gcaggaaaact aatttatgct gcatgtgaaa tgggtgtaata aggtagattg 22020
tgatgaagat acatagtata aacaattaag caacaactaa aagcacaaca aggaattata 22080
gctaatgaac caaaaaagga gattagaata ataaaaatgg tgaatcccaa agaagccaga 22140
aataggggaa gaggcaaata aaggaaagaa agagcttgat ggtagatttc aacctaacta 22200
tgtcaaaaag gacattacat gtaaaaggca gcgatttttc agattgaatg gaaaagtaag 22260
actcggtata tgctgctgcc tgcaagaaac acattctaaa tataaaggca aaaataacct 22320

```

```

acaggtaaca gaacggaaag aagttcactg tgcttacaag aattagatgc aagctagact 22380
ggttctgtta atatcagaca aagtggattt caaagcaaag gctcttgccc aggatgagat 22440
ggtcatttca taatgatgaa ggggattcgt tcatcagcct ggcatagcaa gctgaaatgt 22500
ttatgcaccg gactacagag ctaaaataca tgaagcaaag cctgacagaa ctacaagtag 22560
aaacagacaa atccacagtg atagagattt cagtagccgc tctcaatgat ttgtagaaca 22620
cgtagccata atatctggat ctagaacact tgaccaacac tgtcccctgt gcaacctcat 22680
tggcatttac aggacactcc acccagcacc agcagaagag acactctctc aagtgtcac 22740
agaatgtttg ccaagataga gcagatgctg ggccataaaa caagtctcta aattaaagc 22800
attcaaatta ttcagagtat gttttctgac ctcagtatca ttaagttgga atatattata 22860
ggaagataac ctggaaaagc ctcagatatg tggaaaaacc catttccaca tggcccatgg 22920
gtcagaagtg aagtcaaaaag ggaaatttga aagtcttttg gattgactga tataaaaaca 22980
atagattttct aaacttgtgg ggtgctgtta cagcatagta aatggaaatt tctagcatta 23040
aatgcctgtt ttaggaaaga aagatttcaa atcaatgacc tcagcttcta cttttggaaa 23100
cttgaanaatg acaagcaaat ggaatccaga gttaccagaa gggccaggta cgggtggctta 23160
tgctgcagt tctgccactt tgggaggccg aggaggtgg attgtttgag actggcagtt 23220
gaagaccagc ctgggcagcc tagggagacc ccatatctac aaaaaacaaa aaaattagcc 23280
agggtgtggtg gcatgtgcct gtagtcccag ctaaccagga gtctaagggt ggaggattgc 23340
ttgagtctgg gaggttgagg ctgcagtga ctgtgattgt gccactgtgt tccatcctgg 23400
gcaacagaat gagaccctgt ctcaaaaaca aaaacagtta ctagaagaat ggacatcata 23460
aagataggag cagaagtcag taaaatagaa aacaaaaata cataggaaat caataaaacc 23520
aaaagctggt tcatcaagaa catcaataaa ttggtaaagc tgataggaaa aacagtgaag 23580
tcacaaatta gcaatatcag gaatgaggga gatgacagta gtatagatta tatagatatt 23640
aaaaggactg tatgaggcag gtgtggtggt tcacgcctgt aatcccagca cttgggagg 23700
ccgagggtgga cagatcacct gaggtcagga gtttgggacc agcctggcca acatggtgaa 23760
actctgtctc tactaaaaat acaaaaatta gttggtcgtg gtgctgtgtg cctgtaatcc 23820
cagctacttg ggaggctgag gcaggagaat tgcttgaacc tgggaggcgg aggttgcagt 23880
gagctgagat tgtgccgttg cactccagcc tgggtgacag agcaagactc catctcaaaa 23940
caaataaata aataaaaagg actatatggt aatattatga acaactttat gccataaat 24000
ttgacaactt atagatgaaa tggatgagtt cttgaaaga cacagaaact attaaagctc 24060
tctcaagaag atatagataa gctgattagc cctatatcta ttttattgaa tttaaatgta 24120
aaaatcaata tttagtact ggaaaacttt taagtgtggt tggaaatggt atacgaactt 24180
tttcaactga attttatgaa gtctaatacac aggtaaaggt tttctgatga aaatttagtg 24240
tctgaattga gatatactgt aaaaaatggt atatatctta attatttctt cacattaatt 24300
acatgttgaa ataatacttt ggggtgtatt ggtaaatta aatattatga aaatcttgcc 24360
tgttttcttt ttacttttga tgcgtcagct aggaaatata aaagtgtagc tcacattctg 24420
tttctgttga cagtactgct ttggagcaca gtgtttgaat gatctatcat ttcaaagacc 24480
tttcctcagt tcgttattca tggctgtctg tattccacat agataaggct tgaaatactg 24540
ctaagtggca tgttttgttt tatgctttta taagtttgtt gatcattact gatgtggact 24600
tttggtgcct cttaggctca ttgctatctt ccaaccattg tttgcaattt ttacctagag 24660

```

ataaagagaa agagacattt ggtttcagag tagttagatt gggatcatga aagagcaacc 24720
 tcattttgat gcttcaaaaa tagcacatcc cccgtattac tgggatttgc tattcttggg 24780
 attacttcaa gaacatcctt gtgttactgg tttggatgct tctgaatgct gtgaagtcag 24840
 tttcatgtac atggctcatc agtttagctc tctcttggct ttgttttagac agttggagca 24900
 tgatggccta aacagcttct ttcaattaaa cattttaaaa tagttttacaa atagtaaaca 24960
 aactccagtt tttgtgactc tttgtctcgc acaacaaaaa cacaatctga ccatgatcat 25020
 ctggcatctt agggtgaaat atggttatac tttggcccat accgaaagca agattaaaaa 25080
 ggggcaggag agatagactg ctgaactgat tttcaaggtt ccaagaatat tgtaggttaa 25140
 gagtaaaagt aaacttttgg tagaaagcag tgggttgtct aggattgaag tatctgaagt 25200
 ttttaaacga aaatttaaaa agaaaaatga gaattgcctt acaagtacaa tctcttcttt 25260
 tttaaaaaat aaactttatt ttgaaatagt tttagattta tagaaaaaaa ttagataggg 25320
 taggaagttt tcatataccc tacatccagt taccacagtt attatcatcc taatttagtg 25380
 tgagacattt tcatgtttaa tgaatcaata ttgatatgct attaacttaa gtccagactt 25440
 tattcagatt ttcttaattt ctatgtaatg tcctttttct gttccagaat tccatgcagg 25500
 acaccgata cctcattaca tttcattgtc atgtcacctt aggctcctct tgacagtttc 25560
 tcttcttttt ttgcttagaa attctccaga atttcagaaa cttctgggca tcgctatgga 25620
 actttttctg ctgtgcagtg atgacgcaga gtcagatgtc aggatggtgg ctgacgaatg 25680
 cctcaacaaa gtatcaaaag taagaaccgt gtggatgatg ttctcctcag agctatcatt 25740
 gttgtaggct gagagaagaa gcgatcattg agtgttcttc tgttttgagt ccctgaggat 25800
 gtctgcactt ttttcctttc tgatgtatgg tttggaggtg ctctgttgta tggtttggag 25860
 gtgctctgtt gtatggtttg gaggtgctct attgtatggt ttggaggtgc tctgttgtat 25920
 ggtttggagg tgctcttgta tggtttggag gtgctcttgt atggtttgga ggtgctctgt 25980
 tgtatggttt ggaggtggtc ttgtatggtt tgcaggtgct ctattgcatg gtttgcaggt 26040
 gctctattgt atggtttggg agtgctcttg tatggtttgg aggtgctctt gtatggtttg 26100
 gagatgctct attgtatggt ttgcaggtgc tctattgtat ggtttggaag tgctcttgta 26160
 tggtttggag gtgctcttgt atggtttgga ggtgctctgt tgtatggttt ggaggtgctc 26220
 tgttgtatgg tttggaggtg ctcttgatg gtttggaggt gctctattgt atggtttgga 26280
 gatgctctgg tatctgcctg cattgcttgc cacacctgcc cggtcagaag gcgctatgtt 26340
 gacaattgtg cctgcacggt gcctaggtca atgaaggga ccatggttag ccactggatg 26400
 ctcttgaggaa aatgtcacta caggcaccag agaagccaga gctatgccca aatttctatg 26460
 agtctcagtt ttcttaacca taaaatggga tcaatgtttt tgtggcatgt gtatgagtgt 26520
 gtgtctgtgt atgtgtgagg attaaattgt gtatgtgtga ggactaattg ccactactgg 26580
 atcctcaaag tggtagaag tgttcttatt aataatgaca tccttacact cttaccagc 26640
 aagattgatg ggtgtggcac tgcttctctt tttccatcac atggtttcca tggatatcctt 26700
 ttgcccaggg aatctttgct ttgtggctag cactttgttg tttggctaata cacgctttct 26760
 gtggtcagga cgctggcttc tctggagcca tgggattcta gctccctgtc ttgtccctag 26820
 agtggtcact gtcttctctc tccgcttgca attcctgctt tgctcgcac tcacttatgc 26880
 agtgacgtat atcagtttca ccttgttctc cgtgcctgct gatcattggc accacttgca 26940
 tggtgccatt tagggcctgc ttccagttaa gcttgcttct ccacaggcct aaatatcctt 27000

gcttgcttct tttattctca ctggcaggac cagggcggtc tgtctttgca tgagacaggg 27060
tctcgctcag tcaccaggc tggagtgcag tggctgatca cggctcattg cagccttgag 27120
ctaccgggct caagctatcc tcctggcttg gcccttgag tagctgggac tacaggcgtg 27180
caccaccatg cccagctaatt ttttaaaatt atttgtagag atgggatctc gccaggttgc 27240
ccaggctggg cttgaacgcc tgggctcaag tgatcctccc tccttggttt cccaaagtgc 27300
tgggatcaca ggtgtgagcc actgtgcctg gcccttgatg tttcagttct tgatatttga 27360
tcctcagagt cagaaaaatct aaaaagaggg ctatcccagg ttgccttggg tcatggcaaa 27420
tgggacgtta agagggcaga gagaatatga acagaaactg ttctaataatt ggtcatttaa 27480
tgtgtaagta ttgttctttt ttaaacctcc ttcatttttt ttccaggaat tgctggacac 27540
agtggcttgg tgtgtgtctg aggactgtag gccatggccc taggttgtgg ttttaggtct 27600
cagggtgctct tcctggctgt ctcttgcctt ctttcccatg tcctcttctt tgtttccagc 27660
catttctccc ttatgcttaa gtttggtgca gcagggttg gctgctctca gattcctgct 27720
tcctcagatg ctgtagttgt caggcccagc gggctggcag cgggatcagg atctggctag 27780
gtttgctctc actgtggcag agtaggggga ggcgtgggag agcacgtgtg accccaggcc 27840
agctgtaggg agcataggca tggtcacgta gccttcagggt cctagacttt gtcttctcat 27900
gagtatggct gtgtgtgtat ggtgaaaact aggttctact tagcccaaga aaatgggcac 27960
attttgcagtg tggtttctgt agagaaatgc actgggtatc tgacatagcc tggcagcatg 28020
cctccctcag gtaggttagt ctgaggcggg gaagcacgtg tgtccagcaa gaacttcata 28080
tgtggcataa agtctccgtt ctgtgaggtg ctggcaaate accaccaccg tcaagaggct 28140
gaagtgattt ttgtctaggg aggcaggaaa ggcttctctg agtcagcagc cagtaggtga 28200
aagagtagat tggagacctt cttaatcatc accgcctctt gtctcaaggg gtgccaggaa 28260
gctgtggagg ctgaacccat cttatgctgc cagagagtgg gacaccatga gggtcaggtc 28320
aaggggttgt acctgtttg gtagagaatt aggggctctt gaagactttg gatgtgtgca 28380
ggggagtgtg tcatttagga agagtaccc ggtgaggacg tggggtagag gaggacagg 28440
gggagggagt ccagggtgga gtgagtagac ccagcaggag tgcagggcct cgagccagga 28500
tgggtggcagg gctgtgagga gaggcagcca cctgtgtgtc tgcggaagca ggggcaagag 28560
ggaagaggcc agcagcgtgc tgccatcacc cagcgactgg cgtagattgt gagagaccat 28620
tcctgctct taggaggggc tgagttttag ttttctcttg ttatacaata agcttggat 28680
ttgtttacaa aacatttgta aagctaaatc aaggtttgat aaggcttcta gttttattta 28740
agaagtaatg ttgaaaataa tgtttgtcca attcgctttg ctcatttaag gactttcagt 28800
acaaactgca acaacaggat taggatttaa acgtttctga gatgttttta ctctcagaa 28860
tttcccagaa tgtgatctgg ttttgatttt caagcttgcg gaccaatag gttaaccac 28920
aagttttacg aagaccatct cagtccactt acatcaactg cccatgccac ggttaaagag 28980
atcatcgact gatgtttggc acagcttctt cctcttggg tgggcaagca tttggaagag 29040
aaggctccta tgggtgagag tggggcacca aagtcttccc tgtcccatcc cctagcttga 29100
gaagcccttc tctaattgtg actttgtgcc gtagcatcg ttactagctt gaagttgacc 29160
atctggacgt actttctggt ttagcctcac aagtgagcaa ggagggttga gagatgtgct 29220
gtgaggaatg tggggcccca gctggcagca ggctctgggt caggggggca gggaccacgg 29280
gcataacctga cagtgaggag gggccacacc tgcagaaaag gatgcaggac tccgccttgg 29340

gaagtgttct aggccagagc gagggctctgt ggtttataag tacaccacaca gtgctcggga 29400
ccctgcagat gtccaggggtg ccgtctgagc ccgtatcatc caacagaatg ttctgctagt 29460
gaagattaaa gatttactcc aggggcttta ggatttatta tatatatata aatcctatat 29520
atataatttt tttttttttt ttttttgaga tggagtttcg ctcttggtgc ccaggctgga 29580
gtgcaatggc gtgatcttgg ctcaactgcaa cctccgcctc ccgggttcaa actattctcc 29640
tgcctcagcc tctcagtag ctgggattac aggcgcccac caccacaccc ggctaatttt 29700
tgtatttttt agtagagacg gagtttctcc atgttggtca ggctgggtctt gaactcctga 29760
cctcagggtga tctgcccgcc ttggcctccc aaagtgcctg gattacaggc atgagccacc 29820
ccacctggcc aggatttatt gtatttgaac catctacat ttttaattttg atgttatgta 29880
gtattttgatg ataataaaaag ttaaattgtt tttctttcca tttttctgtt taagtgaatg 29940
acctgtatct agtttattca gtaacttctt gcataatatt gtttctttca ttcttaatga 30000
atatattctt aatttagttg ctattatgtt ttgctttgcc ccaaaattga aatcttagtt 30060
tccttttagc tcgttttaga actagtgat ggatgtgtct tccataaatc tcttgtagatt 30120
tgttgtaggc tttgatggat tctaactctc caaggttaca gctcgagctc tataaggaaa 30180
ttaaaaaggt gggccttgc tttctttttt aaaaatgttt taaattttta atttttatag 30240
gtacacgtat tttgtaggta catgtaaatg tatatattta tggggtacat gagatatttt 30300
gatacaggta tacaatacat aataatcaca ccatggaaag ttggatatcc atgccctcaa 30360
gcatttatcc tttgtgttac aaacaatcca gttacatgct ttacttattt tattttattt 30420
ttgagacaga gtcttgcttt caccatgct agagtacagt ggcatgacct tggctcactg 30480
caacctccgc ctcccgggtt caaccgaact ttgggctggt ctggaactcc tgacctcagg 30540
tgatccgccc gcctcggcct cccaaagtgt tgggattaca ggcgtgagcc actgtgccgg 30600
gcctgattgt acattttaaa ataactaaaa cagtcagggc acagtggctc atgcctgtaa 30660
tcccagcatt ttgggaggct gaggcagggt atcacctgag atcaggagtt cgagaccagc 30720
ctggccaaca tggagaaacc ctgtctctac taaaaataca aaaattagcc aagtgtggtg 30780
gcgggcgcct gtaatcctgg ctactcggga ggctgaggta ggggaatcgc ttgaacctgg 30840
gggtggagggt tgcagtgagc cgagatcacg ccaactgcatt ccagcctgag cgacagagtg 30900
agactttgtc tcaaaaaata aaaatgaaat aaaattgggc cgggtgtggt ggctcacacc 30960
ttagtcccag cactttggga acctgaggca ggtggatgct tgagaccagg agtttgagac 31020
cagcatgggc aacatggcaa aacgctgtct gtacagaaat tagctgggtg tgggtggtgca 31080
caactatagt ctcaactact tgggagattg aggtgggagg attaattgag cctggaagggt 31140
tgaatctata ggtagctgag attgtgccac tgcccttcag cctgggagac caagtgagac 31200
cctgtctcaa aagaaaaaca aaaaaacaaa aaacaaacca ctattatcga ctatatatta 31260
ttgtctatga tccctctgct gtgctgtcga ataccaggctc ttgggccctt atttccatca 31320
ctgagcaaac ttactctgt taagcagcag gtgtgggatt tcatcgttat tcagtaattc 31380
acaatgtag aaggaaatgc tgtttggtag acgattgctt tacttttctt caaaaggtta 31440
ctctttatta gatgagatga gaattaaaaa tggtaactta ctttatatct ttataattga 31500
agcccactag acctaaaagt agttaccaga tgttttatgc atttaaattg ctttttctct 31560
aaaattagaa agtaacaagg aaagaaaatg cttcgtttct atgcaaccct cttggtgact 31620
agtatgtgac tcttaatgca accctcattg caccctccta gaatggtgcc cctcggagtt 31680

```

tgcgtgctgc cctgtggagg tttgctgagc tggctcacct ggttcggcct cagaaatgca 31740
ggtaagtgtt acactctgga tgttggtttt tgctgggggc cagctgctac tgatccttta 31800
tgtctcagct cagatgtcat ttcaaaagtc tgctctgccc tctccaaatt gcagtcgacc 31860
ttgccctggt tatgtttccc tcatagcact aatccatgtc agaaattgtc acgtacagtc 31920
tatctgtgtg cttgtttatt ttctatccca cccttccgca agagacttat gggatgtgtg 31980
ccccaggaca gcaggggtct tactgtctta tgctctgttg cagcccagca gcgataacag 32040
tgtctgcaca tagtacttgc ttaaaagata cttgccaaat tggtgaaggt tgaggtacca 32100
atttcattat tgctgactat aggagttata gcaaaatata ctttgtctg ttacatgagt 32160
taaaaaatat gttgttgcac tgtgaatagt ttggtttagt caaaacagtt gtatcttaac 32220
ggattgagaa acaaaaagcag gaccactttt catcagctcc ctcttctcc ttaaccagca 32280
atacatgctg atgctgatat cccatagacc ctgagctcca tcttgagtca ctgggaatgt 32340
ggtctaaacc ctactatta atatgaactg agtttcaata agaactttat atgggtcggg 32400
catagtggct catacctttg atcccagcac ttcaggaggc caaggcaggt ggattgcttg 32460
accagacta ggcaacatgg tgaaacgccg cctctacaaa aaatacaaaa cttagccagg 32520
catggtgggt cgtgcctgtg gtcacagcca ctgagaggc tgaggtggga ggatcacttg 32580
agcctgggag gtggaggctg tgttgagcca agatcgcacc actgcactcc agcctgggca 32640
acagagttag acctgtctca aaaaaaccaa aatccagaaa agaacttata tggctgcaga 32700
ggtataatca ctaaggaaat ttcttttgtg ataacttttt ttcttttact atcatttaaa 32760
aaaatgtgtt atatttctga agcaacacat ccaggttctg cacatagcag ccaaagtgac 32820
cttaaagaat ataactgggt cttgtcattc cttattttaa actcttgtag ccatttccca 32880
gtgccgttta gatagagatt ccagactcgt caatggctct gtcacctcag acaccctgca 32940
ttgactcatt agtctgatta gagtcagggt tttcttctc ctgatggttt ttttttcccc 33000
cttagttctc agcgggaacag tcacttcctt agggagggtt ccccagccac cctctgaggc 33060
cgtgcttggt gccagactct gccactagag ggcagggtg caccactcct ggcacctcgc 33120
acccggcctg ccctgtcact ctgtgtgttg ggtgaattcc tgtgatctgt gactactgc 33180
tctgtgtcct acacattcgg cttttcttct ctccccacaa cccattttta taattctcct 33240
ttttcaggaa agctttattc ccatttaaaa atttttgttt ttaaaatggt attttcttac 33300
acttattttc taattaaaaa tgagtgtttt aagaagtatt atgatttact gcaataaatt 33360
tttaaaccce gccttttaga tcctctgtga tcataagaga aatgaaggat gtctcccaac 33420
acttgagctt catccacatt tcactctcct gttctttcag ctgagttttc cccatcccat 33480
tagggactgt tggaatataa aactggcttt tcctaacag ggaatgaatt gcttctgttt 33540
ctcctgaagg agagctggaa gaatgacttg cgttcttttg catacacagg ctttacctgg 33600
tgaaccttct gccgtgcctg actcgaacaa gcaagagacc cgaagaatca gtccaggaga 33660
ccttggtgct agctgttccc aaaattatgg cttcttttgg caattttgca aatgacaatg 33720
aaattaaggt atgattgttg cctcaggtca caaacatgcg agtgatgctg tgagtgagtc 33780
tgtggagggt gagggcttct gaacaggagc tcctgtggga gtgcttcttg gggatgtgtg 33840
tatgtcgtaa tttagactac catcatttgt gttatttttg aggcacctaa ggacttcttt 33900
ccacttctca tttcttactg tggggatgaag agttgaattg ggagatgggt tctagatgca 33960
aattgaaaag gcatttttcc agagcagatt tgttttcggc gtactagagt gactctttta 34020

```

```

cctagctgcg ggaagatgac tgtgccaaga ctgcaggtag gagaaagctc actgacgagg 34080
ccttgtgggt ctgaacgtcc tgcagctatc agagcctggt ggcttcctgt tgtgcattcc 34140
aacaaatcat cttcaaaccc actttagtgt tttgtttata atgtccagaa atagtgaccc 34200
tgtcacatgc tctacagatt acaggattct tagcctcttc ctttttggtg ggtcagtcct 34260
gggtttgagc ccaagtgacc ctctgaggag gtgatgatac aactgggta gagggaatc 34320
agatggactt ggattagaat tctgtcctct ttactagtta ttttcctcta ggcaaactgc 34380
ccaacagctc taagctatct ctttcgtatt ctgaaaaata agccttaatg ggacccatat 34440
agggcaactc tgagagtaaa ataaaggaat atgtgttaga gtgtagcata gtcaccacg 34500
ggaagggtct agatgttagc tgctactgct cttattagct gaatgatttg gaataaactg 34560
ttagcctctc tcatgttttt tctcttgagc ttcgaagttt tcttgttaat actaaggaga 34620
tattcaaact agtcatgggg ttttggaatg acgaaggag atgatgaatc taaagaattt 34680
agtgtaatat ttcttcatgc tcagtaaag gtagtttctg ctgctgttat ttttattacc 34740
atctcttttg aatgggagta ggtgtcctt tgtggtcaga ggctgtgaga gctccacagc 34800
gccagtttgc ccatctgtac actggggtct gttgaaggca gtccctctg tgatatctct 34860
ggctgtcaga gctcagatga tagatggtat tttgtactc ttagttctca tcatcttcat 34920
gatttcgatc accatttgag tatgatgat ctaacacttt gttgaacgta gaatccgtta 34980
attacttctt tctgaacct ttggcattaa aaaaaatcta ttctgctacc tctctgctca 35040
tttatgggta ttcaaattta ttatcaagag cctggtacag tggcttgtgc ctataattgt 35100
agctacttgg gaggctgagg taggaggatt gcttgaggcc aggagtttga gaccagcctg 35160
ggcaagatag tgagacccta tctctaaaaa aactgaaaaa aaattagctg gacatgatgg 35220
catgtgcctg tggctcctagc tactcaggag gctgagacag gaggctcggt tgagcccagg 35280
agttggagtt cgaggctaca ctgagctgtg attgtgccac cacactccag catgggtggt 35340
aaaacaagat gccatttctt aaaaaaaaaa aatatatata tatatattat caatgaaatt 35400
cagtagtacc aacaggatta taaacaaaga tagtagttcc ctctctactt tttctcttaa 35460
tccttgtgtc tcacaggcaa acataactct tagtatttct tccaatattt actttcatgt 35520
ttctttcttt ctttcttttt ttttctttga gatggagttt tgctcttggt gccaggctg 35580
gagtgaatg acgcaatctt ggctcaccac aacctctgtc tcccgggttc aagcgattct 35640
cctgcctcag cctcctagta gctgggatta caggcatgca tcaccacgct cggctaattt 35700
tgtactttta gtagagatgg ggtttctccg ggttggtcag gctggtctcg aactcctgac 35760
ctcaggtgat cctccacact cagctccca aagtgtgagg attacaggcg tgagccactg 35820
cgcccagcaa cttccacatt tctaaataac atgcttctac tgctattttt tttttcaatt 35880
ttagacattt ttttacttct actatagttc tatcagaatt cagtgtgtac gttattatgc 35940
ctaagtaaat agtcatggtt gcttacgtat tatatttctt tgattgtgtt tcttatttga 36000
tgagaaaagc gtgttttttg ctctgggttg aaactggaga gaggacctgg ggaggaggag 36060
gaggacagat gaagtgtgtg actgtacctt catggccata gctgggttct cagcaccggg 36120
ggatctgctg atcacctact cataggccag gccctatcg aagttctagg tgaccagtg 36180
ctggggacgg gggggccacc tgcaaggtct aatcatggag gtgggggcta cagtgttggc 36240
ttgtgctggg gccagcatcc ttaggaaggc atcttgaggg tggaggagac agccggccac 36300
ttcttgattg gggccttcag cagcaccagc ttcttgggca ggctggtgct ggctttcatc 36360

```

accatgtcgt gttcaatctt cttccagatc ctgacttcta ggttcagctt tcctcagacc 36420
ctgggttcctt tcagaggcca ttgctgctgc cttgctcttt gctggcttgt gccttgatta 36480
tatgtctttg tacaactttt tgttttcctg gagttaatct tcacatctgt tttcttgag 36540
ttaatcgta cctctatata gcttgcttat tattctttgg cttttttgtc ttctcacacc 36600
ttccaacttc tttgtaatat gtgttttagta caatttttca tgacaggtag tttactgaat 36660
cagtttttcc ccagtgtggt catccaactt gagttatcca gctctctgcc ccagtctggg 36720
caggttgatc ttcaggctctg tagtacactt gtatcctagg acttctcttt gccattagcc 36780
tggaatttcc tttgcagttc tcccgttgga tgcccagttc ctagatgcca tatgtttttc 36840
tatcgtctag tagcttccctg agagaagatg aatgggaggg aaattgtatg aggttttgca 36900
ttcataaaaa tgccattttt tttcctgtac acttggtctg gtatggtgtt ctggggtaga 36960
aatcattttc cctcagaaat gcaaagtctt tgccctgttg tcttaaaatc tccaacgtga 37020
cccgattcct taacctatga atgtactttt ctttggaagc tttccatttt tggggaggtg 37080
aagtgctagg tacttagtag gccttttaat ttggaaactt acatcccttc agttctggga 37140
aaattttctt aacatttctc tgagaagttc ttgcctttta ttttctgtgt tctctcctga 37200
aattggttag ttggatgttg gtccctcctag attgactcac atcttacctt tttcttttct 37260
ttttctggta ctttttagat atccatctca aactcttcta ttcattgtta tgtttttaac 37320
ttctttcttt tctttgtctc ttgatggggt cttgccctgt tgcccaggtt gtggtgcagt 37380
ggtgcgatca tagctcactg cagcctcaaa ttcttgggt caagcagctg ttctgcctca 37440
ccctcccaag tagttgggac tacaggtatg caccaccacg tccagctatt ttctttactt 37500
tttttttttt ttttttgaga tggagtccta ctctgtcgcc caggctagag tgcggtggtg 37560
ggattttggc tcaactaagc ctctgcctcc caggttcaag cagttctcct gcctcagcct 37620
ctcaagtagc tgggattaca ggtgtgcacc accatgcccg gctaattttt gtatttttag 37680
tagagccaga gtttcaccat gttggccagg ctggtctcga acgcctgacc tcaggtgatc 37740
cgctgcctt ggccctccga agtgccggga ttacaggcgt gagcccatca ttagatcttt 37800
aaataccagt atctataagt cttttcctct tgagtcagct agtatccctg gaaggaaatt 37860
actcattttc ctgcttgag gctataagct tggctatgtt tatcctgcaa ccggggactg 37920
gaaggaggagg gactgacagt gttgctggtc aggggtgccct cttacttttt gttttctgtg 37980
tgcatctcac gtctgtcctc agcctatgta aacacctctt gagattatcc ctctcaatct 38040
ttgccggagg tgggggagg gctgcttctt gggtgcctt ggattggagg gaagacctca 38100
ggtgagtggg tgggaatttg cccaaggagc catgagacca gccactattt caccctctcc 38160
atccctccac tttcagatgt atgtggcgcc tccaaagccc gagctcttct tggcgtctgt 38220
ggcttcaata agcttgcttt ttgctggtat cctctctacc ctccctgtc ccagcaaag 38280
cttgcatttg aacttcttcc tacgggctaa caaatcagtc agttatgtag ctcttgttac 38340
tttttagctt ccgaagtttt gttgacacce gtagtctgct aatgtccctg ttctgttctt 38400
tctgttcgtg taaatatatg ctttatacaa cttctttaca tgatttttgt ggggtttctg 38460
ggtagcagag cttcacaagt tcaatccagc gtgttggtt agaaatctcc caccctctgg 38520
tttattctta ttctcaaaat tacctgccaa aactgatac tcccttgttt ttcttttcc 38580
tgacaggaaa tgtacatacc atacaggaca gaaatcatta gtgtatccct tggatgaata 38640
ccacaaagtg aacttaaccc ttgtaaccgc caccaggtc aagacagaat attaccaagc 38700

actcagaagc ctctcccccta ttcccccgctc actgctcctg ccttcctccc caaggtcatg 38760
actgctggct tctaattcca gagtctgttt ttaaattctg tgtacataga ccatggatta 38820
agtgttcttt ttgtctgggt tattttgggtc gacattaagt tcatgagagt cttctatatt 38880
atcgtgtgta ttagtattcc ttagtattta ggagcttcat agcattccat tgtagggata 38940
taccacagtt tattcattgt attatcactg ggttggttct agttcttggc tattgcgagc 39000
agtgtactg tgaccactct taggtgtgtc ttttgagta catgtgcagg tttccatctt 39060
gcacagctag aggtggagtt gttgggtgat aggggtgtgt catctcagct gcagtagaaa 39120
ctgccaaata gctttccttg agtgcttgta ccagctcacc cttttgccac tgtgtatggg 39180
gattccagga gctctgggtc tcgctagcac ttggaattgc tgatgctttt actcttagcc 39240
ttcctgatgg gtgttttctg gaatcacatt atgattttaa tttccattcc ttaaagtacc 39300
cttggtctctg aagtttaatg attcatgcat ctcttccctt ttgaagtact cttacaggtg 39360
tgttgtgcat gtgttgaaaa gtggcactat ctattctaaa atacagtatg cctcctctgt 39420
gtttgaacag ttgtagcgtg gccttggggc ctctgttag ctggcttgga gaagggattc 39480
ttgggattgt agagattaga cctgaggagg ccccttgag ctctctgact aaattttatt 39540
ctttattatt ccaaactatt taagctcacc gtgtgctgac tcatcataat aatgagtagc 39600
tctcattgtg cttgtctatt tggactcata caatgatttt ttttttttct ttgagacaga 39660
gtcttgtctt gttgcctagg ctggagtgc gtggcacaat ctcggtcac tgcagcctcc 39720
acctcccagg ttcaagtgat tcttgtgcct cagcttctca agtagctgag actgcaggtg 39780
cgtaccacca tgctggcta atgtttgtat ttttagtaga gacggggttt caccatgttg 39840
gccaggttgg tctcaaacct ctgacctcaa gtgatctgcc ttcttcagcc tcccaaagtg 39900
ctgggattac aggtgtgagc cactgagctt ggccaaagta gttttttaag atgttagtat 39960
cttttcttgc agctaaaaaa gttgtcaga gatgattcta ctttgttctc caggtgtttt 40020
ctcagggaga aattggaggc agtaagccac tgggggagtc ctgtggctgg ggggtgggt 40080
agtctgttg ctccttgtca gggagtcctg tggctggcaa ggagagaagt cctgtggctg 40140
ggttgggagg gagtcctgtg gctgggtct catcctgtgc ctaacagtgt ccagaggtgc 40200
cgagaccagc tcagtcgggg agaccctaac ccagcagcgc tagaggaatt aaagacacac 40260
acacagaaat atagaggtgt gaagtgggaa atcaggggtc tcacagcctt tagagctgag 40320
agccctgaac agagatttac ccacatattt attaatagca aaccagtcatt tagcattgtt 40380
tctatagatg ttaaattaac taaaagtatc cttatggga aacgaggga tgggccgaat 40440
taaaagaaga ggttgggcta gttaaccgca gcaggagcat gtccttaagg cacagatcgc 40500
tcatgctatt gtttgtggct taagaatgcc ttttagcgtt tttccaccct ggggtggcca 40560
ggtgttcctt gccctcattc ctgtcaaccc acaaccttc agtgtgggca ttagggccat 40620
tatgaacatg ttacagtgtc tcagagattt tgtttatggc cagttttggg gccagtttat 40680
ggcagattt tggggggcct gctcccaata cagaggtctc gtgtaaattc cttgggaggc 40740
gataagcctc tgagaaacag actatgctaa ccacgccatg aaagagaaac ttatttataa 40800
atcagatgcc agttactagt ttactgttta tttgccagg cgtagctctg acagagtccc 40860
cgactcatag tgcttgcctc gtgcatgtg aacaatgatt ggaatcaagt catggctcag 40920
agcatagttt tgaataatgg gaaatggatg ttcttaagta acatagtcac caagataatg 40980
cgactagctg ggtcaccctt tttcaatttt aggatatttt tatcaagatt taaatggcca 41040

```

tcattagagt tatagcactt tctcctttgg attgtcctag aggcccatga gaaagtattc 41100
cctaattttct taggagaaca gtttgtgggt agtatgcggt catgtccagt taaattgcag 41160
atattttccga tcgaagatgt tccagtcctg agaacttcgt gacattagca ggacttctac 41220
aagccatctc ttaggggtggg gcatttactg cagttggcta gtactctttt ctccttaact 41280
ttgtcatttg ttgatttttt tttaactgtc cccaaatact gtgggcagag tgtatctaga 41340
attgaggcct ccaccattgc ggagaggaca tggatgctga gcagtcccct gagtgaaggt 41400
tataaagaag caaatagact acacatgtct gtaaactgct cttgagtgtc ccaaatttgg 41460
ggtacttcag ttcagctgta ggaaaagcct caaactgttt atactttgca agaattggaa 41520
acttctaatt cacgttaagt tttatgtaat acatgataag cttcatagga gcttcatctt 41580
ttatctactt ggacttttgc ttccgtaggt tttgttaaag gccttcatag cgaacctgaa 41640
gtcaagctcc cccaccattc ggcgacagc ggctggatca gcagtgcagca tctgccagca 41700
ctcaagaagg acacaatatt tctatagttg gctactaaat gtgctcttag gtaagggtga 41760
ggcatatgag tggaagagtc tccagcatgt actcaagata gacctttgaa ataaataaaa 41820
ccagatgata cctcagcttc tagaccaggc tatttggcac tggttgattg aatgtgaact 41880
gcactggggc tgctgtgagc ccgcatgggt ctctgtgacc ctgcagatgc agccgtgccc 41940
agggactggg cagtgggtgt gggctgggtg gagccctgtc tgccaccagc ggccctggccc 42000
tctgtctgtg tcggccatga ctatggtgag tctttagaggc ttgagactgt gcctcgggtt 42060
cctgcgggtt ctctgtaggt cagttgacag tttctcctgt tgtttgggta actgtggaaa 42120
cgaacactgg caagtgtgta agcgagcatg tggacgtgcg atatgaaata acgacctggc 42180
tttcaaaggc agtgaggctc tctggaaagg accttgctga gctagggatg tgggtgtgta 42240
gccattccca gtgggcctca tggcgtactc gttcatgata atgtttgtgc catcttgatc 42300
tctcaggatc tcttcttttt taacagatta agccgggaat ctccaaacag tgagtcagat 42360
gttaagatgt cttgcttcca ccccccagc cttactcggt cctgtcgagg atgaacactc 42420
cactctgctg attcttggcg tgctgctcac cctgaggtat ttggtgccct tgctgcagca 42480
gcaggatcaag gacacaagcc tgaaaggcag cttcgagatg acaaggaaag aaatggaagt 42540
ctctccttct gcagagcagc ttgtccaggt aggagcacag ggtttactct aggccctgca 42600
tgtgaatgac tgacattcaa agaaccgatt aatttggaa agaaagcggca gaaccgagag 42660
ttagagggtg ggactctgga gctgcgctgc tcgtttccaa ccctagggtg tgacctctag 42720
ctgtcttccc tctgtatgtc cctgtcaccg tgagtcaaat gcgggtgatg cctcctcagg 42780
tgccgtgtta cctaagcctc tcagagacca ctgtaccct gtttctaaaa ccagaggtca 42840
cgatatgtgt tcatccaccc agtaaatact gattgagcac ccactgtgtg ctaggctctg 42900
ggataggggc tgggtataca atggtgagta tttcagctgc agcttctgcc ccgtggaggc 42960
tgtggcctag cacactggtc taggcacggg ggtatatgct cactcaagga gatagggacg 43020
tggtcgtttg ggggtgtcga acaaaatgtc ggaacttctc tttccaatgc agagaaacct 43080
tgcagtaatt ctaatgtact gtgattggca gttgacttca gttctttgta gcacgcttac 43140
tcaggttatt tcactaacta tgtaaccatg cagcctcatt ttaagcaatt ggattttttg 43200
aactttactt aaaatgttat gtcagggttt ttattgtgct taatgtgtgc catttagcta 43260
agttttgtag gatacgaaat tgtaagtggc ttaaaatgat tcttaataga atcatgaatt 43320
gaagataatg ctaataatth aagcactgag ttaggtagtg tttgtaaaat gcttagaatg 43380

```

```

cttcctggca catgttaagg ccatgtaagt gctgcgtggt gataaacagc tgagcaaaag 43440
tggaactctta agaaagtatt ggggctgaga gttctgttcc aaccagctgc cttttggtta 43500
tttttcagaa taaaagcaga gtctcatggg atatgacatt tatatttcct tcacaaaaaa 43560
cactgctgag tgttttgttg agtaaaaagg gtgtagccat ggtaataata catttaaaat 43620
atagtttatt tcatctttac cttgccttgt tttttttta agctagcttt ttattgagaa 43680
ttccacacat acaaaagtat caactcatga ccagttatat ttcatttata atcctacttc 43740
tccctttttt tattatttga aagcaaacc ccaattatcct cttatttcat ctataagtat 43800
ttcagtatct ctatagatga ggactcttct ttatttttaa aactttatth ttaaaatgat 43860
ggtcagatgc agtgttcatg cctgtaatcc cagaactttg ggaggccaag ctgggcggat 43920
cacttgaacc tgggagtttg agaccagccc gggaaacatg gcgaaacccc atgtcttaaa 43980
gaaaaaaatc agccaagtgt ggtgatgcat gcctgtagtc ccagctactt gggaggctga 44040
gatgggaggg tcacatgagc ctggaagatc aaggctgcag tgatccatga ttgtaccact 44100
gcactccatc ctgggtgatg gagcaagatt ctgtctcaa aaaacaaaac tgcaaaacaa 44160
cgtcacaaaa cagtgccatt gttagacctg aaaatattaa acatttccta catcaaatac 44220
ccaccaactc attatcaatt tttctctcta ctcttttga atcagcatct aaataaaatt 44280
ggtcgataag gattgtaaat ctctttgatg aactggttcc cctccatccc agtttttttc 44340
ccttagagtt catttattga gaaaccagat tgtttgtctt ctaagttttc ctgtggtctg 44400
atatactgct tccatctcca ctgtgtaaat taacaccttt ttctcttctc tgtatttcct 44460
gtaaatcaat aattggagga aaagccttgt cagatttagt gtatatttta tatctgagtc 44520
cagtatttct tatataatat tttaagataa gtgtactctt ttaaaaagta ttgaaactat 44580
atgctcaatt ttttttaact gatgctttta agaaggctgc ttgatcataa aagtttagag 44640
atcattgggtc tgatgggaaa agcaaataat tactaaaccg tttagcaagg ttgaggtgca 44700
catggtgggg cctggagaag ttcagtcatg agccgtcact tatgggcacg tggaatctga 44760
cccggcacag agttgggaga agacaggagc tttatagaca gaaaatgtgg tctttgctaa 44820
gtcccaggag tgaaaggggtg agacagtgtc cacagcacac gagtgtgggt gcgtagacag 44880
agcaagggtg ggtcctgaaa aggcctgcag gctttctcat agattagcaa gagtgtggt 44940
tacggaggtt tctaacattt gtgaacagat cgaaactgtg ttaaattggg attgcagtaa 45000
tcctggaagg acagggatag aggggtgaagg ggaaaaaagg gtatggatgt gagacttaat 45060
tgctgatttt cttaagacct ttctccaaag taaataaatg atgtggcaca tttttgaact 45120
ggcaaattct aaactctaga tatgattatc tctataacat atcttactcc atcttctttt 45180
gactaaaaaac tgttcttaat taaattacca tgagacgttc aattcagcaa atgtagtttg 45240
gctaaccata tttaattaga atttaataata atcctagacc tggccaaact attaagcaag 45300
tgtgggcaaa atattgataa ttttagatat gcaggaactt agtttgcttt ccatgtgtgc 45360
ttttcgaaaa aggaataaat tgaaaaatag aggaagccct gaaatccaag aagcaaacctc 45420
tctcacctag gcatgcagta aaagcaattc taggatgatt gctgtttggc gcgtagttcg 45480
tattagaac cattcttctt gaataaatag tatgtttaag aagctgggca gagggaaggc 45540
atatgcataat attatcaaca aggagggaga aaaaggcaat tagtaacat ccataggagg 45600
gtcagcaaga tttataaagg aaatttgtga tccaagtatg aagcaaaata aggtgcagaa 45660
taaattttta gcaagtaata gattagagta agagaacca tttgaccatt aaccttgga 45720

```

cattctcttt caaatgacat ggagtagtac tgaaatcttt ctttctttct gagtctaggt 45780
tattgtgact ggactcagaa agaaatattt cattattgca gtgaataaca tttgtgaaca 45840
ttattgttca taaattatgc agtgaataac atttatgaac acgtgatgtg taagatacat 45900
actgtttatt tttagttaag ttttttggct caacttctag gcagagaaca ttaaagttaa 45960
atagtgttac ctaggagcat gtaaattggaa atctccatag tatgaaagca gtgctgttgc 46020
taacagaatt taggaggggg cagatgaggt gaaggaaatg tgggtgctga tttccttatt 46080
acattgagag gagccaggag attctttgtt caaaatggat ggcttaagaa gtcaaagtat 46140
aagctgatta cgtagagcag gtacccaaaa atgttttgtg taaggggcca gatagtaaatt 46200
attttccagtc ttgcaggcca tcccaagtct gtggcagcta ctcaacacta cttttgtagc 46260
atgaaagcag ccacaggcag ccataaatg tggctctgtt ccggtgaaac tttaggtaca 46320
aaagcaggtg caggccagac ctgacctgtg cactgtggtt tgctgacctg ggattcaggg 46380
gtatagaagt taccatcaga agagctaaaa gtgagacttt ttactttata ctcttctaca 46440
ctgtctgatt ttgaaaaaaa gaaacatgta ttttataata ttaaagatag ggttggaaca 46500
tagcaaataa aaatacagaa taccagtga atttgaactt cagatacatt atgagtaatt 46560
ttatgggtga agtatattcc aaatcatgtg ggacatactt aactacaaa attatttgtt 46620
gtttgtttac agtttaaatt tgagtgcctt gtattttatc tggcaactgt aattaaagg 46680
aaaaagaata aattcattat gttcatataa tgtgatatag cagggtccc caacccccag 46740
gctgcagagt ggtactggc catgggtccc caacccccag gctgcagagc ggtattggc 46800
catggcctgt taggaaccag gctgccagc aggaagttag cagcaggtga gctggcattc 46860
ccacctgagc accgcctcct gtcagatcag tggcagcatt agattcccat aggagtgcaa 46920
accctattgt gaactgcaca tgtgaggggt ctaggttgtg cgctccttat gagaatctaa 46980
tgctgatga tctgaggtgg aacagtctcg tcttgaaacc atccctggc cctgtgga 47040
aattgtctcc catgaaacca gtctctggtg ccagaaaggt tgggtagcac tgtgatatag 47100
tattaaaagt gctaataaat atggcatact gcctttaaaa tgtctggtag ctctttctca 47160
gtggcactca taatagtgtt ttttgatttt taaatgtgtg tcaagctgac tctcccctcc 47220
gtgtatgctg ggctttattt tccctttcct agtcaccagt tttgggaaat agagatcttc 47280
attctcatgc tgctcctcta gtgcaagtgc tccatttatt ttaaggaat taatataaca 47340
aaaaatcatg ggaatttaga aaacaacatg gaagctaattg atcacattgg tggaagtgat 47400
agggaaatat ttagggggag aagttaaggt ataaactttg tcaatgaagt cctattaaaa 47460
acaacaaaaa agtgaagctt aggatgcatt ttataaactc tgaccagaac acctgtgttt 47520
ctctgtttct aggtttatga actgacgtta catcatacac agcaccaaga ccacaatgtt 47580
gtgaccggag ccctggagct gttgcagcag ctcttcagaa cgctccacc cgagcttctg 47640
caaaccctga ccgcagtcgg gggcattggg cagctcaccg ctgctaagga ggagtctggt 47700
ggccgaagcc gtagtgggag tattgtggaa cttataggca agttattagc aaggtctact 47760
cttacaatta actttgcagt aatactagtt acactctatt gattatgggc ctgccctgtg 47820
ctaagcagtc tgcatccat cttccttgcc aaaacttata atacaaattt catctttatt 47880
ttataaatag gggagtggg ctgggtgtgg tggctcacgc ctgtaatttc agcactttgg 47940
aaggatcgct tcagcccagg agtttgagac aacctggcca agtgagacc tgtctctaca 48000
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa attagctggg catggtggca catgcctgta gtcccagctg 48060

ctttggaggc tgagggtggta ggattgctta agcccaagag gttgaggctg cagtgaatct 48120
tgatggcagc tgcactgagc ctggtgacag agcaagatgc tgtctcaaaa taaatttaaa 48180
aataaaataa gagaattaaa gtttagcagg ttgggtggca aaatgaggcc acacatttaa 48240
agccccctcct cctgattcctt ttctctgcct tggctgcctc ctgtggcatt ttaggtgctg 48300
agaaatgaaa acagtaggga aaatagtcc aggatcctca tgtaatttg ccagaaatgg 48360
catcttcaag tcgtcagagg gatctgagag ttcttctctg gcctgacttg agaaaatccg 48420
tctgtcccca gctctgcgtc tgcctccact gccagtcac ctctctcca tgctcttggg 48480
gctgggccct accccaccat gcagtgtctc cctggagcag tgagcttggt gggctcctgtc 48540
tggtcatgaga gctgcccttg ggagctggat cccagcctct accactgggt ctggtgccta 48600
gcaggctatg gataaaactt tgctgactcc ggctctcct aagccactgc aacgtggtcg 48660
gtgtagtgca cagtgtgtgt gcagcgtggc ctactcaca gcctccacat tagagagaat 48720
ctgactgaag tcttactgct gcctcgtgtg aacataaatg tttgccagaa ccatgagcag 48780
gaaatgttaa tctgccctgt ttctgtcct ttacacggaa gaattttttt ctgtatggaa 48840
tgcgtgcctt acaaataatg agtggaaata cccatcgcta atgaaaagt atacttgact 48900
gttagtcagc taaataatct gagatttcta atacttttaa tttggctttt acaatgcaat 48960
ttatcttagc ttttttgatt tcttaggtca tatctttaga actatatatt tgaatgttaa 49020
tgtaattttc atattgaaat taaaatgttg aactgcgatg ttaagtgtt cctgtggaaa 49080
aacgttcaca ttttctctag ttttaaagt gaatcaagct gtttgaagat tttcacattt 49140
cttctagatt ttatcagctt gttactttat ctgtcacttt ctgtgatttg cagctggagg 49200
gggttcctca tgcagccctg tcctttcaag aaaacaaaaa ggtgattatt tcagaaatca 49260
gagtcttggt ttgaatctta ctgattttct tgtatttctg taatgtaatg tatcttgat 49320
ttcttgtaat actgtattgg actctgtgta tatcttctc cagatgagtg attatatgtg 49380
tgaatgttgc tggaatctga taaccaggcc tgaatagttt tgtaggggtg cttttaaaaa 49440
ttactttcat atcagaattg ctttgtcata aattttgaac gcatcataaa tttctaattg 49500
tcggggctcag cagacttttt ttgtaaaggg acagagtgt aacatcttag ctttatgggc 49560
catatggtct cttttgcaac attcagctct gccctgtgac aggaatgcag ttgtaaagac 49620
atgagctact ggccagctat gttccagtag aactttactt acagaaacag acaggctgta 49680
gtttgccaat acctgcctta gggaatgtgt tgttatattt tgtgagttac cttctcagta 49740
aattttattt agtattagtc aggaatatta ttaagtagct tcttttccag cctggtcaac 49800
atagtgagac ccggtctcta ccaaaacaaa acaaaacaaa aaaacagcca cgcagtgtggc 49860
atgtgcctgt agcctcagct gctgctcagg gggctgaggc aagaggattg tttgagccca 49920
ggagtttgag gtcacagtga gctgtagtca tgccactgca ctccagccta ggcaacagaa 49980
tgagaccttg tgtcttaaaa aaaaaaagt tctttgttg ggttatttta atttgacct 50040
ggttatcatt tttcagccat atttaacttt gtacatatca gaatgttctg ataaaactta 50100
acttttatta aagtgttgt gatataatct gctagttttg gtacacatta tcttttgcaa 50160
tgccagttat tttcttttcc agtgtgggtt tgcataggaa aagaattgct gtcactttct 50220
attttgaaat cttaaaagac tgatcctttt ttgtgtcatg atttgagtat ttaattgaga 50280
gcctaagcc taatatattt tgcagtatta aatgggatct taacaggaat agcattctag 50340
ccttcattga attaagtaaa catttcttaa gagaacttg aatctataat atttgctca 50400

```

tcatagtatg agataacttaa tcaagtttga gatttttagtg aaacattgtt tagaagccaa 50460
aaggattcta ggaaaaatta atgtctatat tcttgaatta ggagagattt tgggacgtgt 50520
gactaagtta cgctgacact tgtttgtttc ttagtcgctt tttccagtgg cggtgagaac 50580
gaagatgact gattcacatt gctcagatga gtttatcctc ttctggctgg gacatgggat 50640
atatcctgtc tcttttaagc ctttttggtt tttttccccc attgagagct gtgtcttcaa 50700
actcttctgt tatagctgga aaatcctttt taagtgaat ctgcccacaaat tataagacag 50760
atgaaggtag agttgtgttg gatataggat tagggtgaaa gtagtggggg tgtcctggag 50820
cctctcttct ggtggcagcc tagctcttgt gcctttgagg aaattaccct ggggacggct 50880
ctgtggaaca tatttgcaaa ccactgattt ggaagataga gatggctttt gttaagatct 50940
gaattcacct ttttggcatt ttatttgatt tctcaaggta aagaacttat tttgtaataa 51000
agtttccctat tatttagtag ataggccaag ttgctgtgtt aattccatgt agatttttggg 51060
tttccctttgc tcattttttc actcttaatc tcacatcatt gtaagtttat ggaagttatc 51120
atacttctga ctttttcttt gaagagcaga aattagaaat tcccaataat tattttgata 51180
gtgtcattta atgacactca catgtgatgt agccacaaag atttaatgag ttcagtttta 51240
aatcatatta agactgttgg tttcatttgt tctcattaat gtaattctga agatgaacaa 51300
taaaatgtat ttttagaact ttcaaatgaa atattatttc atccttccag atcatataat 51360
gcttaagttc tgattgttaa tcataaagtc tagaaaatta aaagataata aaatgaaagt 51420
gacttttagg tattagagtt ttattataaa ttctggtgtg tcattggagc tatgacatga 51480
atatttcaaa ggccaatagc attggatctt tacagttata acttaccatt ttttaagttta 51540
agtagtaata tagattatth aataatcaaa atcaataaat attaattatt aaaatgtttt 51600
gtggtatagt ttgagaatca ttgcttttaa ctttttccat ataggtttat tgactttaat 51660
agcattctaa acataacatc tctacattct ttgtgtttta tactgtggag gtataaaaaat 51720
acttatatat gatgataaac tatattagag taaattaaat attcttatga gtttcatttt 51780
agagtgcatt tacttaattt tgaagtcctt attttttagca aactaaaagg aatgtttgta 51840
cattatttac taggcaaagt gctcttagga gaagaagaag ccttggagga tgactctgaa 51900
tcgagatcgg atgtcagcag ctctgcctta acaggtagtt ctactagtt agccgctggg 51960
gtggaccctc actgtctgcc ttccaccctt tgcccttctt gctcgtcccc ctgcacctgg 52020
tggacagcac gactgggggc agcagtggag ccaggttgct taaatggggc atattcgggc 52080
ttcttttata atacttactc tgaagcttgt gtgtctgtgg tgtttgcac atatatthgt 52140
tgttttccat ggttttaggt gttttaaaat taggtttatg gcttgagcat agggctthgt 52200
gagtagggga tggcaggtcg aaacatctca tgagttggat gggttatgct gggggttggg 52260
aaatgggatg aaaaattatg ggatgaaaaa ttgcctatgg atagtttaac ttgaaagaat 52320
ctgcctthgt ttacagatag ttatctthtt tctthtttga gatagagtct cactgtca 52380
cccagtgcag ataccagtg tcactggagt gcagtgtgt gctcttggtg cactgcagcc 52440
tccgccttct gggttccagc gattctctg cctcagctc ccaagtagct gggactacag 52500
gtgcccgcga ccacgcttgg ctaattthttg taththtttg tggagacggg tthttgcat 52560
gttggtcagg ctggtcttga actcctgacc tcaagtgat tgctgcctc agctccac 52620
agtgcggga ttacaggagt gagccactgt gcccgccag ttacagatac ttatctaatg 52680
aaattctctg tgtacttht aaaagatgag gattaactga aggtactaat aactggatta 52740

```

tatgaggggtg gttttggttg tataatccta tctaaaagaa tatttttagct ataactgaaa 52800
gtaagactta aatatattaga gaggaaaatc tgaataattc tagtagtaat tattttattta 52860
caaaaataaaa atagatttttt ttttgattac acaaattaaa caacaataaa acatcacagc 52920
aatccggata ctataaagct cacatgctta ccgacccaac tgccccagga gtgaccactg 52980
ccaacagctt catgtcgacc tttttgccat aatttttata tagccttttt tgttttttaa 53040
tggtaattta gaaagtcaac taggaaaatg tgttacaggt ttatcttcca ggagaatagg 53100
actggagtcg agatcttgaa tgtggcttgg aagaaggcaa gccacccca gagagatgag 53160
ttgacagttg tttctgacca ctgcttgctt agagggcctg cgtgtctgtg accgcctagc 53220
tttgcgcccc tgactaggct gccccttaat tacaaatgtc tttatatatt gctccagcta 53280
aggcttggag tagtcggtta agaacttgaa cttcggtttt tgcaagtgaag cagcatttga 53340
gaatatcacc ttctgataag ccttatttta taaggtgggt actgtagtgg gaggcagtgt 53400
gagagatgct tgaaggatgc actgctgtcc tgcatttcag catcttcagg atgctgtgca 53460
gctgaaacat ttgataacgg tggaactgtt cgttattttg caagcctgtg attccctatt 53520
gaatgttttc tctcgccatt tgacaaatga gtgtttctct gtcttcagcc tcagtgaagg 53580
atgagatcag tggagagctg gctgcttctt caggggtttc cactccaggg tcagcaggtc 53640
atgacatcat cacagaacag ccacggtcac agcacacact gcaggcggac tcagtggatc 53700
tgGCCagctg tgacttgaca agctctgcca ctgatgggga tgaggaggat atcttgagcc 53760
acagctccag ccaggtcagc gccgtcccat ctgaccctgc catggacctg aatgatggga 53820
cccaggcctc gtcgcccac agcgacagct cccagaccac caccgaaggg cctgattcag 53880
ctgttaccac ttccagacagt tctgaaattg taagtgggca gaggggcctg acatcttttt 53940
ttttattttt tatttgagac agagtctcac tccatagtgc agtggaggcc gggcacaggg 54000
gctcatgcct gtaatcccag cactttggga gactgaggca ggcggatcac ttgaggtcag 54060
gagttcgaga ccagcctggc caacatggtg aaaccctgtc tctactaaa atacaaaaat 54120
tagttgggCG tgggtggcaca tgtctgtagt cccagctgtt agggaggctg aggcaggaga 54180
attgcttgag cctgggaggc agaggttgca atgagccgag atcgtgacac tgactccag 54240
cccgggcaac agagcaagac tccatttcaa aaaaaataaa aaaataaagt gcagtggctc 54300
gttctcagcc cactgcaact tctgcctccc aggtctgagc gattctccc cctcagcctc 54360
ctgagtaggt gggattacag gtgggcacca ccacactcag ctaatgtttg tattttcagt 54420
agagacaggg tttcaccatg ttggccaggc tgggtctcaa ctctgacct tagatgatcc 54480
accacacctg gcctcctaaa gtattgggat tatagtgtg agccaccatg cccggccctg 54540
ccacctgcca tcttttgagt tcttccctgg agacctagac ctgaaccctc ctgcttgttc 54600
tcttggtatc taatacccct attgacagc cagcttagat cattaatgga gagcttgacc 54660
tcatctgata ccttcaactg aggaacaac ttagtgtctt ttgtgttgaa cactgaggta 54720
aaaaattgga atagttgatt atatgaactc tgctaaaatt gagtgcattt tacatttttt 54780
aaggccttgt tgggccctgg ttaaaataatt atttttaaaa atccttaagg agcctattat 54840
aaacagatct gtggtcttaa tgaaatgtga ttaatactgt gcattatttt aagaactttt 54900
gacttttcaa aaaactttta caacatttcc catttgatag cggcataggt ttaagcactt 54960
ctcatctcta agttagtga caaaaaacc tcatggatag tctaataatg tttgctacaa 55020
gtccatgttg agttttatac tccattttat tttcagtttt aaaaactgtg gttaaataatg 55080

```

tgtaacataa aatztatgtt cttaccatt ttttgcgtat acagttcgct ggtattaaat 55140
acatttaaat aatgtcatgg aatcattgct accaccatc tctgtaacct tttgatcatg 55200
taacactgaa gctctgttcc cattgaactc tttcctcct tccccgcaa gtccctggca 55260
accacgattc tttttctgt cttctgaatt tgactacttt gggttctcat atactttagg 55320
agtcacacag tatttgtttt acttagcata atgtcccaa agctcatgca tgtttagacc 55380
tatgttagaa cttcctaatt tttcaggcca aatactattc cattgtatgg ataggccaca 55440
ttttgctttt ccattcctct gtccatggac acttgattg cttcatgttt tagccattgt 55500
gaatcatgct gttatgaacg tgggtgtaca gatagctcct ggagactctg ctttccattt 55560
ttttggctaa ataccagaa atggagtgc tttacattc caattttaat taaaacatt 55620
catatcattg agtgttttac ttaatagtat agtagttaac aaacttaata aaatagtatt 55680
ttggaataa tttgctggtg gtccattgtt cagttttttt aggtaaatta cacaggacat 55740
ttcaagtgga catgaaacat cttgtgatgt ggaatcatgc cccaagctga tggctaaaca 55800
tatgaaatac cataccctaa atttagtaga tttagtcttt gcaatttagg agataacctg 55860
ttatattgtt aggtttttgt cgaaaagctt tgcctcata tttccaactt gctgtaaaat 55920
ttgtttgtga agacaaatat ttttgatgg gtttttctt tttcatatta aaaagaaatg 55980
tccacattgg aatttttttg gagtttttag agctaataga gcttttcata atgtagtggg 56040
aatgagtgat cagtaagctc ttagcagttt ccatgcgtgc atttctgtgc cttgaaataa 56100
atgacagatg agtacatttg tgttctgtgt gtaaaatgtg ctctttcctc attgcacttc 56160
catgttggag ggcttgtctc ttggtgatca cacttcaaaa ttctcacagc ccccttgaa 56220
ccgttttaggt gttagacggt accgacaacc agtatttggg cctgcagatt ggacagcccc 56280
aggatgaaga tgaggaagcc acaggtattc ttctgatga agcctcggag gccttcagga 56340
actcttccat gggatgttg actacaggtg atgcgctaca aagtggtttg tattcagacc 56400
tggacatctt aattatatct ttgcttcaa gaagaagtc tttgatactg ttttctgagt 56460
tctgaatagc tgatgaaaat gaccaattga ggaataatca tacttttctt tgatctaaat 56520
cttatacttt tgagttatct tagcataaat gtataattgt attttaagtg gaaatttgct 56580
acttaatctt gatttctctg tttttaagc cttcaacag gcacatttat tgaaaaacat 56640
gagtcactgc aggcagcctt ctgacagcag tgttgataaa tttgtgttga gagatgaagc 56700
tactgaaccg ggtgatcaag aaaacaaggt gagggacata ggcttgagac gacttggtgt 56760
ttctgagctt gtgtgaggat taaaatcgc cctggetact gtctacttta ttgctttccc 56820
atccctgggc ctttaaattt cccctttaa taccagctct tcccaggcct gttgttttct 56880
gcctttccag gtactacca cagccttgag aattgcctga gttctgcctc ctttgagagt 56940
gtgccccaga caaatctatt ctgtactgaa tgtttccttg tctgatttct tggatcattc 57000
atttgatggg tgcgtatggc ctgcaacgtt tcttgttttg gttctactga actgttctaa 57060
aagtctctct tcataattat tttttacatg taaatgtaac tgtcttcaact tttaatcctt 57120
caaggacaag gaatagcgtt tcacagtctg tcccatcaat cagaattata gcctttggca 57180
tctccctatc taccagcccc acttctctt agatttgggc tccccaggc tgttgctttt 57240
ccccaagtag cttctgcttg tcctgtagaa gaccttctat gctttgcttc tgcagcagcc 57300
gttctgaat gcctagtgtc aactgccttc ttaccagcc caccctcctt gcatgctgca 57360
tttatccctt gccacagccc tgtgacctg tgtcctgctg cctctgactt gtctgtttct 57420

```

```

gcttggccat ggtctctgtg aggtcaggtg tgcatatggg cacaaccag ggcattctctt 57480
tatccccagc acctggctta agtgctgctc tggaactatc tgttgaatga actaatgcat 57540
gaatgtattg ttgagtatga gacaaacaag tgtcattgtc tcctttctag ccttgccgca 57600
tcaaaggatga cattggacag tccactgatg atgactctgc acctcttgtc catttgtgtcc 57660
gcctttttatc tgcttcgttt ttgctaacag ggggaaaaaa tggtagtac aaaaggggat 57720
gtgcacagtt gaaggaaata actaggtttc agaggtcagc ttggtggcct gtttttgcct 57780
tgcgtgcagc agaggaagta gaatctgagg atgagtttgg ttttactag ccgaggggag 57840
ggaggaaatg atgggagcag gtaggttatt gggctctggtt ttgttcattt gaaaacaatc 57900
tgttgtttga ggctgaagggt ggcttgggtg atttcttggc agtgctggtt ccggacaggg 57960
atgtgagggt cagcgtgaag gccctggccc tcagctgtgt gggagcagct gtggccctcc 58020
accggaatc tttcttcagc aaactctata aagtctctct tgacaccag gaataccctg 58080
gtatgttaaa agttcacatc ttattttctc agatttaatc attattgtaa aaactatttc 58140
agtattgact attttagttt tagagcagta agtgttttga gttcatttgg gatatttgac 58200
ctgcgttgta gctcttcaga aaacacatga atagtgaagt tctttgtttc atgggttccc 58260
tttagatgaa acccatagag gagaaaagta gaaacctcag cacgtaagag ccaacatata 58320
tacacatcgg atttaaacct aaagcacaaa ttgtgcctgg tcgcagtggc gctgagtcgc 58380
actcagccag gccaggcatt cacactcagg gtgagtggga accaggactg gctgaggcag 58440
cagtggaccc aagtctccat cgcgcccatt cttactatgg agccttctcg ttctctcttt 58500
ttctttgggt gagagggtac acttgtgttt ttgaatttat atgaggtgag tgtgtaatat 58560
ggttttttct aatctttttt aagtggaatc tggaatttta atcagattta ttatctgaca 58620
acctagaatt ataatccaga aagtctgtgg tattgaggac atattggcaa tatgatgaat 58680
ctctaattct taaatcctga aacttttttt tttttaatca cttagggtta ttatagtga 58740
gtcatttctg aatttgatc ttctcttcac acctcttttt ctctttcctg agaattaagc 58800
ttttgtttcg agttagaaag ttgatatag ggaattgttc catggctgag caatttatct 58860
ccacagagga acagtatgtc tcagacatct tgaactacat cgatcatgga gaccacagg 58920
ttcgaggagc cactgccatt ctctgtggga ccctcatctg ctccatcctc agcaggtccc 58980
gcttccacgt gggagattgg atgggcacca ttagaaccct cacaggtaac ggccagtttt 59040
tcagctgtgt tttttctagt tatgcttact aaggtttaag tttagatgat gatgtttgtt 59100
gcttgttctt ctggttagga aatacatatt ctttggcgga ttgcattcct ttgctgcgga 59160
aaacactgaa ggatgagtct tctgttactt gcaagtttagc ttgtacagct gtgagggtga 59220
gcataatctt ctgtggaacc atttcttcac ttagtggaca ttttatcatt gctacaatta 59280
aaattggagc ttaataggaa atatttccat gcactctaaa gctgtaacca gtaataccca 59340
ccatgtatcc atctctcagc tttagaaaga aaacgttgcc agtaaagtta atgcttcata 59400
aacttcagtt taagttctaa ttctcagaat atttgtttga aatagacctc ttctaaagg 59460
atataattag aaataacctc tcattaagtg taaagtctgt tgaatatgct gggcacggtg 59520
actcacacct gtaatctgac cactttggga ggccaagggt gaaggattgc ttgagcccag 59580
gagttcaaga ctatgggcaa catagttgac cctgtcccta cagaaaatta aaaaaaaaaa 59640
aaaaaaaaag agctgggtat ggtggtgcat acctgtagtc tcagctactc gggaagctga 59700
ggtggagggg ggattgcttg agccccagag atcaaggctg cagtaaggcg tggttacacc 59760

```

actgccctct agcctgggca acagagtgag actgtctcaa aaataatagt aataataatc 59820
agttgaatta aaaaaaaaaa aaaaaaaccc actgtgctag gcccatagta tggtaagagt 59880
taaagtgagc cttagggatt atttactcaa cctctgtttc tgtataaagt ggaataggct 59940
caattcttta agtgatagca tgttgaacct ttccatacca actggctcat aagtcacaac 60000
tgGCCagtc acaagagtaa aaattaactg gtaaaaatca aagcaaaaaa cctacaattg 60060
tcaaatTTgt gggataactc ccccttttaa aatgtcatgc ctgacagtaa tttctctcta 60120
gtttccaggt tttcagtcag ttgtgtcttt tttgagcaga aggaagcatg ctaagagctc 60180
aatcttTgtg ctagctgggg gtctttgtgt cagccatgca tgtgatgggtg cccctgggtg 60240
cttggggctg caggggaggg gtacagcagt aggggcctgt tctgttctct cgtgctgtgg 60300
agtacatagt gacatagtgg ggtggTcctt ggtgtaggtc ccttgTtctt acccctgggt 60360
ctgagattta tttagaagtg gtgttggggc tgtgcggcag gcccctctgt aactgatcaa 60420
tgTttgtgaa gttgctgttt gagagttgaa accatgacat aagcagaaat ggaaggaaga 60480
aagaaccagt tatgtgaaag ggacacattt acttttaagc ttgtatttac tgagataaag 60540
tattcttaat caatgttctt gagaggtgtg ggaaaaatgc aacatcctgg ttgcagttaa 60600
accagaaca ttgtgtgtt aagagtgacg gttctcaaac cgtcaagacg cgggtactga 60660
gtgggactaa cctgctgtcc tcttgcttg gaccttTgtt tccagaactg tgtcatgagt 60720
ctctgcagca gcagctacag tgagttagga ctgcagctga tcatcgatgt gctgactctg 60780
aggaacagtt cctattggct ggtgaggaca gagcttctgg aaacccttgc agagattgac 60840
ttcaggtaa tgagtcacat ccattagatt tcatgaacta agctcaattg aaagtTctgg 60900
gatcacttga tgcaaggaat gatgttatca agtaccctgt ccatcagaaa tccgagtggT 60960
ttaggtagat gacagtgatt ttctcctccc agtggtcttt tgctgaactt tgccctatgc 61020
ttggaatttt attttatttt attatttatt tagagacaag atcttgctct gtcgccag 61080
cttgaatgca gtagcacaat catagctcac tgaagcttg aactctagga ctcaagtggT 61140
cctcctgcct cagcctcccg attagctagg agaataggTg tgtgccgtca cactggctaa 61200
tattttttgt agaaatgggg tcttgctatg ttgccaggc tggTctcaa ctcctgggt 61260
tgattgatcc tccatcttgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcatga gccactgtgc 61320
ctggcctaga attttaaaat ataagtagaa gagtagattt tttttttgg tagtcctcgt 61380
catttaagta ttctggatag tgggaataaa agagcttaga atttttcatc tttgtcttaa 61440
acttttaaaa aaatgtagct tatattaatt ctgcttgttt aaaaagaata tactcttcat 61500
tatactgaac ctaggtaaga cagctggTtt atattttgtt gcaattaaaa aacgtgagct 61560
gtggttgCag tgagccaaga ttgtggccat tgcacttcag cctggcaaca gagtgagact 61620
tgccctcaaa aaaaaaaaaa taacatgagc tgtgttggca ctttcatttt ctaagagtag 61680
ttttggctgg agaagtTtct tttcagtact ttcttttaga agggaaattt tcctttataa 61740
tttaggttt gtttttttt tttccaagcc accttttata gagcccttgt gggTtatttc 61800
atttaatcct tagaatgttt ataaatctgg gcttgttctc ggctccacc acagatagg 61860
acgtgagcg tgcatgagt ggcagcaaga tagcaggtta tggagggcc agctcacc 61920
ttctgtggct tgagccaatt ttataggga cttacagagt cttttgaaat agtatttatt 61980
ttgaagaaaa agaaaaacag tttactgagt actgtcttat tgagtctgga attgtgagag 62040
gaatgccacc tctatttatt taaagccatt ggcctttttt gttgttttga gtaagtgtg 62100

cccaaggtcc ttccagggca cctggatgag cctgctctgg agcaagctgg cggttaagtgt 62160
ttactgagta actaaatgat ttcatgttta aatgtgctct tttgttaggc tggtagagctt 62220
tttggaggca aaagcagaaa acttacacag aggggctcat cattatacag gggtaagcgg 62280
tttatttttg tgagatgctg ttttaccttc aagaaggtga aagtgaggct ttccttgtgg 62340
aatttctcta aatgcattcg tcatgtttta gatgtttatt tcacagttta tatcatgaaa 62400
gttataatct tgtcatatgg atttaagtct agtaatgttg agttctttct cactagcttt 62460
ccaaaatatac ttacctaaaa tttagtcaaa tacaagatta tgtttatttt tattatcctt 62520
ctctctaaaag cttttaaaac tgcaagaacg agtgcataat aatgttgtca tccatttgct 62580
tgagatgaa gaccccaggg tgcgacatgt tgccgcagca tctaataa ggtatttacc 62640
aatattttat ctcttttcct tttttggtg aagtactaaa agatacaga atggaaagag 62700
agggaagaat tcaaaggatg tagagcagta ttctgaatc tgagctcatt tcagccattc 62760
tattcttaaa ctataatgaa aaaaaaatcc aaaaaagtct aaaattataa ttaaaaaaac 62820
aacaaaatac taactgtcca ttgtaaaaag taatgcattt tcattgtaaa aattttggac 62880
tatagagaat agtactaaga agaaaaaaaa aatcaccttc aattctgctg ccacctggag 62940
gtaatcactg ttaatatattt gctatatact ctatgagttt cttgttcaaa atcaggtcaa 63000
aattacatgc aattttgtaa tctgacaatt tccacttaat attttattag cattttcctg 63060
ttatgaaaca gtaattttag ttatgggtcg ttgttttgct atgcggttg gataaaattt 63120
tatatacttt ttttggaat tacttattat acataaatgt ttgtgtatag ttttcttttt 63180
ctgagaattc ctggaagttg agttaccagg cccggctttg aatttttttt tttatttttt 63240
ttttgagaca gagtcctgct ctattgtcca ggtgctatct cggctcactg caacctctgt 63300
ctccctgggt caagcgattc tcctgcctca gcctcccag tagctgggat tacaggggca 63360
caccaccacg cccaattaat tttgtattt ttagtagaga cagggtttca cgatattggc 63420
caggctggtc tcgaacttct gaccccgta tccacctgca ttggcctccc aaagtgtgg 63480
gattacaggc gtgagccatg gcgcctggcc aggctttaa ttaaaacaa atcttctaata 63540
agctttatgg aggttataat ttacatttct tgaaatgtac tcactttgag tgtatagtaa 63600
actccaattt tatcacattt ctgtcacccc aaatgtatcc ttgtgcccatt ttgctgtaac 63660
ctccggttcc tgccccaact cctaggcagc cactcatcta ttttctgtcc cttaagattt 63720
gtgttttcgc caggcgtca tgccgtgtaat ccagcactt tgggaggccg aggttggtgg 63780
atcacttgag gtcaggagtt cgagaccagc ctggccaaca tggtgaaacc ttgtctctac 63840
taaaaaataca aaaaattagtc ggatgtggtg gcacacgcct gtaatcccag ctactcgga 63900
ggctgaggca ggagaatcac ttgaacctgg gaggcggagg ttgcagttag cagagatcgc 63960
gccactgcct tccaacctgg gcaacagaga gagactgtct caaaacaaac aaagatttgt 64020
attttctgga cattttatag tactggggtc atagtataga tggacttttg catttggtctt 64080
cttttactta attgtgagat tggttcttgt tgtagcatgt atcagtagtt tgttcatttt 64140
tattggcgaa agtattctat tatatgaata ataccatatt ttatctatcc atcagatgga 64200
tattatagag ttcatgtttt ggctaattta tgaattatgg tactgtgaac atttgcctgc 64260
aagattttgt gtagacatgt cttcatttct cttgagtaga tcacctagaa gtggattttt 64320
aaataatttt ggtacttact gtgaaactgc tcttcaaaaa cataccattg ttccttcctt 64380
ccttccttcc ttccttcctt ccttctttcc ttcctccctt cctccctccc ttcctactt 64440

ccctctccct ttccctttcc cttccccctt tcccttcccc ttcccgccctg cctgcctgcc 64500
tgccttcctt ccttccttcc ttcgtttctt tctacatata cacatttttt taaatttcaa 64560
tggtttttgg ggtacaagtg gtttttgggtt acatggctga attttggtta catggtgaag 64620
tctgagattt tagtacacct gtcacccgag tagtgtacct tgtaccaat atgtagtttt 64680
ttgtccctca ccttccagcc ttccgccttg tgagtctcca atgtccatta taccacactg 64740
tatgcccttg cgtacccaca gctcagctcc cacttctgag aacatatagc agaaacatgc 64800
caaagtatac tcccactacc agaattgtgat tgtgcctgat tcttctcacc agtacaaata 64860
tttcaaaaaa agttaaatat gtatcagttt tttgggcaga agttgatact tctctttatt 64920
tattttattt ttttgagata ggggtctcatt ctatgatgcc caggctggag tgtggtggtg 64980
cgatctcggc tcaactgcagt ctctgcctcc caggttcaag tgattccac gtcagcctcc 65040
caggaagctg gaattacagg cgagggccac cactgccage taatttttgt attttttgggt 65100
agagatgggg tttcaccatg ttggccagac tgggtctcaag ctctgacct caagtgatcc 65160
acctgccttg gccttccaaa gtgctgggat tacaggcgtg agctaccaca cccggtgat 65220
atttcttttt aaaataactt accttctttt gaaagtaata catgtttaat gaacagaatt 65280
taaggaaaat ataaaaaac gaaataatct ttgtaatcaa actactgaaa agaaaacca 65340
agttacattt tgggtcatat tctttttcat tttcatcatt gtaatttgca tttctttgat 65400
tacttgtgag acactccttt catttactta ataggtttat atgacttgcc tattcagaga 65460
ttttgcagct ttaccatttt ctgcaaatga tagcaacttc tttttgtttg tttgtttgtg 65520
gagacagagt ctcgctctgt cactcaggca ggaatgcagt ggtggaatct tggctcattg 65580
caactattgc ctctggggtt caagcgattt tcctgcctca gcctcccaag tagctgggat 65640
tacaggagtg tgccaccatg cccggctaatt tttgtatct ttagtagaga tggggttttg 65700
ccatgttggc cgggctgac ttgaactcct ggctcaagc ggtccccctg tctcggcctc 65760
ccaaagtgtt gggattacag gcgtgagcac cgtaccagc cagtagttac ttcttatatt 65820
ctagaaaaaa ttctactcat gatcaagtct ccatgaggaa agagacttta attgaagatc 65880
atggggcttg cagaccaata tgataaaata gttcattggt tctaaaagta ttactgagt 65940
ttgatggcag atatgaacct tttgttttt gtaggaaaat gttaccgta ttctccattt 66000
gaattcagtt tagatttgtt aggaatcgca gcttaagctt tgccatctgg gagtgtttg 66060
gacagttttg cagacaaaat tgcaaaagt cctaaggaat gcagctggca ttcagacctg 66120
ctctgtgctc agtactctgt ggacagacac tgttcagcac ttgttgatca gaaggtttag 66180
aaagagaact ttcaaagttg gtttttaatt aaagcattta atagtgtaaa tagaaaggga 66240
ttaaatttta tgacagacaa aagaaagtac agcaccagc tgggcgtggg ggctcacgcc 66300
tgtaatccag cactatgggg ggctgaggtg ggtggatcac gaggtcagga gttcaagagt 66360
tcaagaacag cctggccaag gtgatgaaac cctgtctcta ctaaaactac aaaaattagc 66420
cgggcgcggt ggcaggcgcc tgtaatccca gctactcagg aggctgaggc aggagaatca 66480
cttgaacctg gacggcagag gttgcagtga gccaaagattg caccattgta ctccggcctg 66540
ggccacagag tgacattctg tctcaaaaaa aaaaaaaaaa gaaaaaaaga aagtacagca 66600
cccagttatg tccgagtggg tgcatgagag tgaccctgag attggagaca acgctgtcac 66660
gtgcttgaag aacgccacct gagaaagggg gcgagaagt gtgtccgctg gtaaccagag 66720
gtgttggctt agccatctgc agggaggagg gtggtctatc acaggtgagt ttcacttact 66780

ttcttaagca aattaacctt acttttgtgt taggcttgct ccaaagctgt tttataaatg 66840
tgaccaagga caagctgac cagtagtggc cgtggcaaga gatcaaagca gtgtttacct 66900
gaaacttctc atgcatgaga cgcagcctcc atctcatttc tccgtcagca caataaccag 66960
gtatgctgac ccagtggcat cttcacattg tcgggaaaat gccctttcct gatgcctttc 67020
tttaggcttt aattgaaaac attttatatt ctagaaaaa gcttcagctc aggatgtttg 67080
agtgtaggtc agtcctttga taggatatta tcattttgag gattgaccac accacctctg 67140
tatttaagct ctgccacaat cactcagctg tgacactgta aatctcttaa tagtttatta 67200
cattccatgt gctgacagtt gtatttttgt ttgtgacact tacgtattat ctgttaaaac 67260
attttctact tagttgtgtt acctttaaa aggattgtat tctatcatgc ctgttgattt 67320
tttggtgagc gggctattaa agtcagtgtt atttagggtt atccactagt tcagtgtattt 67380
gcgagattat cattcacatt tattgtggag cttttgaata tcgtgtcaaa tggccacata 67440
tatcccatc ttatctgctt cttaggtgag tgggacacag tgctttaatg aagctataat 67500
cttcagaatt ctagcttgca gagaagattg cagaagtgat aagacttggt ctttttaatt 67560
ttgtctttta aatgttattt taaaaattgg ctttatatga tactctttt ttctgctgag 67620
taacagtgtt ttacaaaact tggactaaat gacttctaag cttaaagat cacttgatgc 67680
tttttttctg aattaggaac tcagcttatc aaatatcaa gtcataattc ctgaataaat 67740
aacgtctttt ttcatgtaaa gactgcttta aaaaacacat ggaaggctgg gtgcggtggc 67800
tcacgcctgt aatcctaaca ctttgggagg cccaggtggg caggtcgctt gagctcaggg 67860
gttcaagacc acccaggga acatggcaaa acccacctct actcaaatac aaaaaattag 67920
ccaggcgtgg tggcgggccc ctgtaatccc agctactcgg gaggtgagg gatgagaatc 67980
acttgagccc cggaggcaga ggttgacgtg agccaagatt gtgccattgc actcccagct 68040
tgggctacag agtgagactc tgtctcaaaa aaagacacac acacaaacaa aaaaaacatg 68100
gagacatttt tttggccacc ttaatatctt cctcagata atttcctttg tttaaactca 68160
gaactggcat tttctctctt ggagaagatt caggacaaat actccttta gataagtaga 68220
agcagtgaat gaggatttga ttatcaggaa tttgataagc ttagaataaa ttgttgcttc 68280
ttaatgtcat ttcagaagat gaatatttat taatagatgc caactgagat atcattaaaa 68340
ttgattacta actactactt ggaaaagtct cccagttcca aacttcagca ggcctcttga 68400
caattcagct gtggtcaatt gggctcttgc tgatagatac aatgaccaat tgtgcagcag 68460
agtgtgctgc ttagctgcct attctgttag cattcatgtg ttaacttaaa atcataatct 68520
ccttagtttt gttgagtgtc tccgtggaca agacactgtg agggatacaa aatcagattg 68580
gctttattca aaccactggg gtattataat tcatttataa tttattttat tttttgcctt 68640
ttttccatgt gttctaaaagg aattagagtt tgtatataac tataatgggg gatagaaatt 68700
gacatgtgcc atgaaggga tgcaaaaaag tgccgtggga gatgagaagt ggagaaagga 68760
atttcttttt tcttgggaagc aggaataact tcatgaagca tgtatttcaa cttaaacaga 68820
tagtaggcaa cgctgtaagg ggagtatggc tgcagcaaaa gtgttcgggg cagactggga 68880
ggaaggagg gaataaattc agccattgtt atggaataat gatcaaaatt tattttcagc 68940
ccgtttcact taaaagtga gactgcttaa ctttttttaa tctttaatct taaactttta 69000
aatgccattt gatctttaa aatatatgtt ttaatagtgt attttaagtc tctatatattt 69060
tgttattaga atatatagag gctataacct actaccaagc ataacagacg tcactatgga 69120

```

aaataacctt tcaagagtta ttgcagcagt ttctcatgaa ctaatcacat caaccaccag 69180
agcactcaca gtaagtctct ttcttgatcg gtcttactga cattgtaata gtttttggtta 69240
gcttgtagtg ccagttagtt gtatggatcat cttacggatga ggtgcttggtc ttacagctct 69300
tacttatcca tgaggcttgc taagaaattg tgcttctgtg aaaagaatct cagcttactc 69360
caggaatgta aatgactatg ttttttctga ttattaaagt aatacacgcc caaaataaaa 69420
aaattcagcc aatttaggaa gacacaacaa ttaaaataag ccaggcatgg tggctcatgc 69480
ctgtaatccc agcacttttg gaggccaagg ttggggggtc acttgagggtc aggagtgcga 69540
taccagcctg gccaacgtgg tgaaaccca tctctactaa aaatacaaaa attagctggg 69600
cgtgggtggcg ggcgccgtga atcccagcta ctcaggaggc tgaggcagga gaatcgcttg 69660
aacctgggag gtagaggttg cagtgcagct aggtcaagcc actgcactcc agcctgtgca 69720
atagagcgag actctgtctc aaaaaaaaaa aaaaaaaag aaaagaaaaa agtaaactac 69780
tgtcacctgc attggtaatg tatcagaagt ttaaaatgtc tagattataa ttaactcagt 69840
gacctggtta tatatactaa gggaaaaata tttataattt acattttttac atttttattt 69900
ttttaatttt attatttttt ttttgagaca gagttttgct cttgttgccc aggtctggagt 69960
gcaatggcat gatctcagct caccacaacc tccacctccc gggttcaagc aattctcctg 70020
cctcagcctc ctgagtagct gggattacag gcatgcacca ccatgcccgg ctaattttgt 70080
attttttagta gagacagggt ttctccatgt tggtcaggct ggtctcaaac tccaacctc 70140
aggatgatccg cctcctcga ccccccaaag tgctgggatt acaggtgtga gccaccatgc 70200
ctggccttac atttttataa taagaattta tgttgctgac attagaaaag aaccataata 70260
tccaagaatc caagaataat taaattatgt acatatgcta gtatatagtg tgatgctttg 70320
gagaattttt aacaatatgg agatgtataa tctggattgt aatattgagt gaaaaaaggc 70380
agaatacaaaa cctgggtggg gtatagtcgg atttcagtta agaaaaataa tatttacata 70440
tatacatttc tcacactggc agataatcac caagataaat tttgggattg tggatgattt 70500
ttttcttctt tatatttttc agatattctc aaattttcta aatgagcaa gtataacttt 70560
tgttatcaga aaaaaataat atacaaaagt aatgttaatt tgctggtgac caggttaaac 70620
ctttttattt ttattttttg agatggaatc tctctgtgt gcccaggcta gagcacagt 70680
gcatgatctt ggctcactgc agcctccgct tctgggttc aatgattct ctggccccag 70740
cctcctgagt ggctggaatt acaggcgtgt ggcaccacac ctggctaatt tttgtatttt 70800
tagtagaggt agggtttcac caggttggtc aggtggtct cgaactcctg acctcgtgat 70860
ccaccacct cggcctccca aagtgtggg attacaggcg tgagctactg cgcccagcca 70920
gaccttttta ttttatttga caaaagaaat acttccatgt tatagaagac taaatattgt 70980
ttgggctgtc tgcagtatgg tcttcccttg atttgttcaa aatatcgtaa actttgctta 71040
tttattttta ttgtggccga ctgtgtcggg cactgttgta ggcttgggat ggaaaaacag 71100
gattcctgcc cttagggttt ctgcaggtg gtcagggaga cgatgtggtg agctggagct 71160
cagctcctaa ggatgtgcag gggcagttga gaggcggaag ggtgggagat cattccaggg 71220
tgtgggcagc acaggaacct ctcttcattg ggatataatt gccattctga taacacgtgt 71280
ttgaggtgtc taaagtagga agttgtacca tgggtgggaca gatatcctgt ggttatcata 71340
cacagatctc agttttcttc tcattgtttg tactttttat aaagggtaac aggagatata 71400
attcaataaa cctttgtggt gtttgggtgt gattttattg tttctttctt ctcagtttgg 71460

```

atgctgtgaa gctttgtgtc ttctttccac tgccttccca gtttgcattt ggagtttagg 71520
ttggcactgt gggatatgat tttcctcagt atatattaat agttgtctac aacagtatga 71580
cataaacata gttattagga tgcccttttt ctttcttttt aagtctttta tcaatttggc 71640
tttttggaaa aatatctgat ggaatacttg tttctgctat attagctgtg tgagactagt 71700
gacaggagct gtgggaaatg aatgccaaat gttcttaggc attgatggga atttcagggt 71760
gtggctcttca agttcattta agggaatttt catatgctgg caaaaggctt ttctcattag 71820
cttgactctt tccaaaatta tttgctgtga attagaagtt taggaacctt ttttcactta 71880
attgtgacct agcatacgaa atgggtgatga tttaggaact actgttcttg tattaacagc 71940
ttttattttaa aaatgatttt cctccagtag atggccctac tagcatctgg gaaataattt 72000
caagtcttct ccagcattca ggaataggct ttcattttgt gtatcaatta ctgagaatga 72060
ttttggtgac tcacatcaca tttgagaagt aaacctgcag atttcttgtg tgtgtcagca 72120
aatgaccaac tgatatttgc ttgaagtgga ttacattatc tgctctagaa tgattgcttt 72180
cccaccttcc tcacatacag actgagcagc tacggtttct aatcataggt ctggcactag 72240
acttcacttc tgggcaactt tggcattgga gtaaaatgta ttaatttaaa gaaagttaaa 72300
aatccgttca agtaaacata cagttctaata actttttaca atttaaaata tagatttaaa 72360
tgataaaata aaaaagaaaa tatgggtaga caccataatc ctcgtttctg catctgttca 72420
caaggggttg atatttatga gttctattct ccatatccat tctatgttct cttaatgctc 72480
agtcagcacc tcagggtggt ggagttcaat gcttggtagt ttgacttaca ctgtcttttc 72540
taggggattg agccctgggt agtcctgctt atttgaggtt gcaatttgtc tttcaataac 72600
ttttactaca agatatggcg tgtaaagga taccattggg gaaccaacat aataatatca 72660
ggaaaactaa ccacgtcaga cctgccccat tgtgtatcaa gtacactatt tttccatagt 72720
aataaagagt tcaccccagc caattctctt ttattttgtg cctgtttact caatggcatt 72780
aacatgcca aatgtctggg tagctgtctc atctccagtt cagcagaacc attgtcatat 72840
gccctagtaa aagcattcct tcattggaca cttaggcccc aatactttca ttcagatcta 72900
ctacctgatt tcatttctca aatgattttt atggagctct gatttatagg aaagatgtta 72960
gttgattaaa aataaaacaa tttctgagct ggtataaaat gtattgtgac atgccttcct 73020
cttggaattg caagagaaag gaagactgtt gtttgcttaa aaattgtcta taatttgact 73080
ttgcaaatgt ctgcttccag agtgcccca ctgagtgcct cagatgagtc taggaagagc 73140
tgtaccgttg ggatggccac aatgattctg acctgctct cgtcagcttg gttccattg 73200
gatctctcag cccatcaaga tgctttgatt ttggccggaa acttgcttgc aggtactggt 73260
actgagttga aacagggact ccaggacttg gattttgatt tccttagggg gaatgggggt 73320
ggtgagcata tgaggggaaa atactataag gtcattgcca gtgatggctt gtcccttttag 73380
tcaaatttca gatgttacct atatgcataa acacatgcag ttggcagctg ttctgtgctg 73440
agtattttta agtagcctct tcccaatata gccctcagt taactacaag taaactcatt 73500
ttgaatttca ttttaatggg caccatatgc cagtactccc tcgggcactg ggatgttaag 73560
aaagtataat gtatggactt cattctcaag ttagtttttag attagagggg gatacacgta 73620
aacaaaagtg cagtggtcac acagagtggc cctaatact ctccttgggc agatttatgg 73680
gctggttaga aagagcacia cacggagagg gtgtagcacc ttggcgatga taatggagga 73740
tgtggccagc aaggaagacg gagtccattg aaattgattt tgggagaagt tgccaatctc 73800

```

catgaaagaa ttggggcctg tgctatttgc ttcagggggc tataggagag tttcgtgaaa 73860
gggactaaaa gatgagtatt ttaataagat cattcatcca acttgaacat gggctggagg 73920
agaaggtagg gagactcagg agattaatgt tgatgctaag gcaagataat ggctttggga 73980
ctgtagggaa gacactgatt gtaagagaat gaaggaggca gaattgccag gcctggttca 74040
ccaactgaac ttcggttgtg aagacaaaga aacctgggat gacttcacat cctgggcagg 74100
tgtgtgggtg tgacagtcac ggaaattggg aacacagatt tgtgcgggaa acatcagttt 74160
cagtttgagt ttggcttata agttgaatat caggcacaga tgtctggcca actctcaaca 74220
tagggtctta aatgacttca gttccccaag caatttgtcc ttcccatgct attgggggtg 74280
agaggtaatg tctgtgcccc tatcacagcc agtgctccca aatctctgag aagttcatgg 74340
gcctctgaag aagaagccaa ccagcagcc accaagcaag aggaggtctg gccagccctg 74400
ggggaccggg ccctgggtcc catggtggag cagctcttct ctcacctgct gaaggtgatt 74460
aacatttgtg cccacgtcct ggatgacgtg gctcctggac ccgcaataaa ggtaatgtcc 74520
cacttgggtg ctggattcat acagccttaa tgactatggg tttccagact acctttgttt 74580
agtaatctgt cccttcttta ttctcttttt gctttaaatg aacaaaattg ctcagattgt 74640
gacactaaat ttaacatcaa aatgtgacca tgtggatggg tgcagtggct cgtgcctgtt 74700
attccagcac tttgggagac tgaggcaagt ggatcacttg aggccaagag ttcgagacca 74760
gcctgggcaa catcacgaaa cccctctctc actaaaaata caaaaaatta gatgggttgg 74820
gccgggcgtg gtggctcaag cctgtaatcc cagcactttg ggaggccgag gtgggcggat 74880
cacgaggtca agagatcaag accatcctgg ctaacacagt gaaacccctg ctctactaaa 74940
aatacaaaaa aattatctga gcatggtggc gggcgctgt agtcccagct gctcgggagg 75000
ctgaggcagg agaattggcg gaatccggga ggcgagctt gcagtgagcc gagatcgtgc 75060
cactgcactc cagcctgggt gacagagcga gactccgtct caaaaaaaaa attagatggg 75120
catggtgggt cgtgcctgta atcccagcta cttgggaggc tgaggcaaga gagttgcttg 75180
aacctgggag gcggagtttg cagtaagcct tgattgtgcc gctgcactcc agcctgggtg 75240
acagagtcag actctttcca aaagaagaaa aaaatgtgac catgtgtttt atagctcttt 75300
tagtatcatc agtcactgtt atccctaaga gggaaatacc tagctttagt tttaggtttc 75360
cagcattagc caagaaagct cagaattgat gttcctggcc aagtacctca ttgctgtctc 75420
cttaaatctt ggtaaatggc tactgtcctg gctagcatag ttatggagca tttccatggt 75480
tgtagaatgt tctgccaatc tcaggacag ttttgccttt ctgtgaagca ataaaatcaa 75540
cttcaaaaaca aatgttaact atttgtacaa tggatttaag atagaccagt tcacatactt 75600
tttttttttt ttttttttga gatggagttt cattcttgtt gcctgggctg gagtgcaatg 75660
gtgtgatctc agtcactgc aacttctgcc tctgggttc aaacgattct tctgcctcag 75720
cctctcgagg cagattacag ctgggattac aggcatgcac caccacacc agctaatttt 75780
ttttagtatt tagtagagac ggggtttcac catgttggtc aggttggtct caaactcctg 75840
acctgaagtg atctatccgc ttcggcctcc caaagtgttg ggattacggg catgagccac 75900
cacgcccagc ctaagataga ccagttcact tactgtttat atctgattac tctctctttg 75960
ccttgtcttc tacctttaa aatctcccta ctaactccc attctccttt agctgccatc 76020
agtcttctcc ctctctgca aacatctctg gagagtccca gcctcagccc acagagcttc 76080
ccactgctct gaggtggacc ttgtttgcaa ggcttctttg gctctcttgg cctggaccct 76140

```

```

gtctactact tcagccatcc ttccttaacc cctgctgggtg gtttctgttg ccacactcca 76200
tagcagcggtt tcccgcccag atcatgtctt tacatctctg ggcactgctc tggctcctgcc 76260
tgcctttccc tctttgtatc ctgcaggctg ctacccccat cttgagtgtc ctcttcagtt 76320
ggctttcaga gggcctcctg ggtgttcctt taccacttg ccactcccca gtcactgggt 76380
tcagtccctt ctgcccacca gcacatgctt tctaggctct gtcctaggcc gtcttctctc 76440
tttgtagtct ctgggccagt gctgttctag agagtggcag aattttctat aaccatggca 76500
gtgctccata gctatgccag gcaagacagt agccactaaa cacatatagc tgttgagccc 76560
ttgaaatgca gctagtgtga ctgaagaact gaaccccgat tcggtttaat tttcattaaa 76620
tttaaattta aataacctta tgtgggtagt ggctccagta ttgggcaggg cagcctgaga 76680
gtcggggctg ttctcctgtc ttcagtgtct agatgaggga cctcagagga cctgtctctg 76740
gagctgcagt tcaatgtagc cagctgcccc gtgacactta catatagctg atttgtggat 76800
atgtcagaca cgggtgtgat agctcagctt tctgtctctc tccccacatc tgccccctgcc 76860
ccatttacc cactttgtgt cttatcaagc tagaaacagg tcaccacaag tcttcatttc 76920
cactcaccaa gtcttttgtt tcccctacta aatattttgc gagaagaaag tgtgtacctt 76980
tgtattcaca tacatgtaca tgcacatata catgcacata tgcaggggtc cccaacctct 77040
gttaaaaacc ggactgcagg ccgtgcgtgg tggctcacgc ctgtaattcc agaactttgg 77100
gaggccgaga ccagtgcac acaaggtcag gagatcgaga ccattccggc tcacacggtg 77160
aaaccccgct tctactaaaa atacaaaaaa aaattagccg ggtgtggtgg cgggcgcccc 77220
tagtcccagc tacctgggag gctgatgcag gagaacggcg tgaacctggg aggcggagct 77280
tgcagtgagc cgagattgtg ccattgcact ccagcctggg cgacagagcg agactctgtc 77340
tcaaaaacaa aacaaaacaa aaaaaaaaaa aaccaggctg cacaggaaga agtgagcaag 77400
cattaccatc tgagctctat ctctctcag gccagtgggt gcattagatt ctcataggag 77460
cgtgtatgag ttcgttctca cacttctgta aagacatacc tgagacatat aaagaaaaga 77520
ggtttaattg gctcacagtt ctgcaggctg tacaggcttc tgtttctggg aaggcctcag 77580
gaaacttgca gtcatggcag aaggtgaagg ggaagtaggc acatcttcac atggcccaca 77640
ggaaaaagag agaaggagag agagagagag acagagagag agagagaaaa agaaagattg 77700
agagggagag aggagggaga aaggagagt cctgtagggg gagttgctac acaaaggagc 77760
accaggggga tgggtgctca ccattagaaa ctacccccat gatccaatca cctcccacca 77820
ggccccacct ccgacactgg agattacaat tcagcatgag atttgggtgg ggacacagag 77880
ccaaaccata tcagagcatg aacctattg tgaactgcac atttgaggga tctaggttgc 77940
atgctcctta tgagaatcta atgctgatg atgatttgag gtggaacagt ttcatccga 78000
aaccatcccc cgccaacctt ggtttgtgga aaaattgtct tccacagaac cggctccctgg 78060
tgccaaaaag tttggggacc tctgcacata tgcatgcacc tgtacatgga cacataatac 78120
atgtacatat gcatacttta tattctctgc cacttctggt ccagactgat atactatctc 78180
atttgatta ctgcactagc cttttgtttt ggaaacagca ttttttaaaa aatttaattt 78240
aatttttttg agatagggtg tcattctgtt gccagcttg gagtgcagtg tcatgatcat 78300
agctcactgc ggctcgatc tcccaggtc aagtatcct tctgcctcag cttctcagt 78360
agttgggact acaggcatac ccacatgcc cagctaattt tttgattttt tttttttttt 78420
gagacagagt ctcagcctgt cgcccaggct ggagtgggtt ggcgcgatct cagctcactg 78480

```

```

caacttctgc ctcccagggt caagtgattc tcctgcctca gcctccccgag tagttgggat 78540
tacaggcgcc tgccaccaca cccagctaac tttttgtatt tttagtagag acgggggttc 78600
accatgttgg ccaggctggg ctcgaaactg tgacctcgtg attagccccg ctcggcctcc 78660
caaagtgctg ggattacagg cgtgagctac cgctcccagc caggaaacag cattcttgag 78720
ataattcata taattcacc ctttaaagta tataattcat tctctttagt atgcccacag 78780
agttgtacag ccatcaccag aatcagtttt agaaccata aaggaactct gtactcttta 78840
cccaaaacct ccatgcctcc agctgcaggc agccactaac ctgccttctg tctctgtgac 78900
tctacgtctt ctggacatta ctgtggatgg gtcatacag tcagtgagct tgtgactggg 78960
gccttctacc aagcagggtt ttcagtgtag cagcctctct gtttttcttt tttttttaa 79020
ttgtgacgga acttctgcct cccgggttca agcgattctc ctgcctcagc ctcccagtg 79080
gctgggacta caggcccatg tcacccatgc tggctaattt tttttttttt tttttttagt 79140
agagatgggt ttcaacatgt tagccagggt ggtctcgatc tcctgacttc atgatccgcc 79200
tgctcggcc tcccaaagt ctgggattac aggcgtgagc cccatgccc ggctaacctt 79260
tcatttactg tctgcatttc ttccctgatg ccttccagtc catgcacccg attgtagcca 79320
ttcatcctat tatggtttaa ggtgactgtc ttagtcagca tgggttgcca taacaaaata 79380
ccatagcctg ggtggcttca acaacagaat ttacttctca cacttctgga ggttggaag 79440
tccaagatcc aggactttcg ccttgccctc atgtggtgag ggggtgagga agctctgtgg 79500
ggcctcttat atatggatgc taatctcatt catgagggtt ctgccctcat gaccagtc 79560
cctcccaaag gccccacct ctaataccat caccctggta attaagttt agtgtataaa 79620
tttgggggac tatagacatt gaaaccataa caagcacttt tctaagatca gggagtgagt 79680
aagtagcaga gctaggacct caattccaca tgcagtcatt ctgccttca ctctgtcca 79740
tgatggctgc ctccatagagc attgggagtc tcgatgttct atatgctctc atgtgttggtg 79800
tattggagat agttgaggct ttatgaatac atctggattt gttgacttct agctttgctg 79860
gtaaccagct gtgacctga ataagttact tcatctctga gcctgtttcc tcttttagaa 79920
acaggagttt aaaatgctgc tttgggttgg gcacgggtggc tcatgcctgt aattccagca 79980
ctttgggagg ctgagatggg aggatcactg gagcttggag ttcgagacca gcctgggcat 80040
catagtgtga gatcctgtct cctcaagaaa ttaaaaaatt agctgggtga tgtggcgtgt 80100
gcctgtggtc ccatctactc tggaggtga ggtgggagga ttgcttgagc ccaggaggtt 80160
gaggctacaa tgaaatatga ttgcaccca tcctgggtga cgagtgagac cctgtctcaa 80220
aaaagaaaaa aaaaatgctg ctttgtacc ctttcatgtc atggcgtcat ggccaacata 80280
gaatgccctg gttgtttgct gttggagggc atgggcctgg gggctccctg agggctcctt 80340
ccatcttcaa ctcatctct gtgcacctgt taggaagttg tgggccagtc cctaccatgt 80400
atcattgtgt gggtaaaaagt aaataaaatg tgtacagtgt ctgaactgta catatcaggg 80460
tccaagaaca aaatgagtga catgggttag ctctttttta taaatggtaa aaccaaatat 80520
tctaattttc agttttgtta tacttccatc acatgttttt gtttttttgt tttttgtttt 80580
tgtttttcta ttttaggcag ccttgcttcc tctaacaac ccccttctc taagtcccat 80640
ccgacgaaag gggaaggaga aagaaccagg agaacaagca tctgtaccgt tgagtcccaa 80700
gaaaggcagt gaggccagt caggtaggaa acagcgtggg gaaggaggg acatgagtgc 80760
agcatctgtc atgtagaaac ataggattta agtaacttgg tgttttagag aaataaatat 80820

```

```

aatacacatc agtaaagtga gagaaagttt ctccaggtgc ggttcaagat attagaaact 80880
aatgactgat gtacacagac caccttttgg tctgaagcat ttctaagtgc cactggctga 80940
catgcagccc ctacagcctc caggcttcca gccctagcat ggagcatcac tctcctatgc 81000
ttccctgggt gcaggatgat gctggagagg cctcctgatt ttcagtaagg gaagtgggtg 81060
agatgcttag gaatagatgt agtgagtga aaaactgatt ctgatatgtc aaaaattctg 81120
attggaaatg gaatatattac atttgaaga gctaaaggcg agagaaagtg gggataaagt 81180
catctgagtt ggaggagctt aaaccattca caagtttga ggacctttt ttacctatga 81240
aaaggtcaga acagaagggg ctaggattta ggtgtgactg cagtttattg aattcccatc 81300
catactgctc tcggtgggca gtggcagggg caggagagga gcctggcaaa gcatgaagtg 81360
actgctgctg cctctgctat ctgggacgcc tggccactg tctgtacagt ctccctccag 81420
acctattctc acgctgtctc ttggcaccca ggggccagt atggttctcc catttgtttt 81480
gtgtatatag catttatatc aaggtatatt atttatttat ttattttatt tattttattt 81540
tttgagacag agtctcactc tgtcaccag gctggagtgc agtggtgcaa tctcggtca 81600
gtgcaagctc tgctcctgg gttcaagcaa ttctcctgcc tcagcctcct gagtagctgg 81660
gactacaggt gtgcaccacc acacctggct aattttttgt attttttatt agtggagacg 81720
gggtttcacc ttgttgcca ggatggtctt gatctcctga cctcgtgatc cgtccacctc 81780
agcctctcaa agtgctggga ttacaggcat gagtcactgt acccgcccta tttattttatt 81840
tttaattgac aaaattgtat atatctgtaa tataacaat gatgtttgaa atatgtgtac 81900
attggccagg cgtgggtggc cacacctttt atcccagcac tttgggaggc tgagggtgggc 81960
ggattacgag gtcggggggt taaggccaaa ctggccagca tgggtgaagag gtgcccctac 82020
taaaaaatac ccaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagccgg gcatggtggc tcgcgccagt 82080
cgtcccagct acttgggagg ctgaggcagg agaattgctt gaatctggca ggtggaggtt 82140
gcagtgagct gagttcatgc cactgcactc tagcctgggc gatagagcga gactccgtct 82200
caaaaaaaaa aaaaaaagaa gaaatacata tgcatgtgg aatggctaataaacctgtgc 82260
atcacctcac gtatcattgt tttgtgggtga gaacacttaa aatctactct ttcagtgatt 82320
ttcttgcata tgggtacattg ctattaactg cagtcacat gctatacagt agatctcttg 82380
aactcattcc tcctgtctat aaatgaaatt ttgtatcctt gaccaacaca ttcaaggttt 82440
tttttgagat ggagtccttct tcacccaggc tggagtacca tggcacgatc tcatctcact 82500
gcaacctccg cctcccaggt tcaagcaatt ctctgcctc agcctcctga gtagctggga 82560
ttacaggcac atgctactgc acctggctaa tttttgtatt tttagtagaa gtggagtttc 82620
accatgttgg ccaggctggc ctcgaactcc tgacctcaag tgatccgcct gccttggcct 82680
gccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc actgcacccg gcctcaagcg ttttaaaaga 82740
tgctcttttc taaggattga ctgtagtaca ggaggaagat tgacctgttg aaaagcctca 82800
gcctttacaa gtgtaaaatt atcagtatat tactatcatc tttctgatga attaaataaa 82860
ctaaggactc caagtcaaaa gtcttcaaac tgaagtagaa tagttgtata tagtgcttgg 82920
cactttaata tttagtatcg gtttaatgat aatgtttgtg cttttgccgt ctttaaaaca 82980
tttttacatc atccctgttt gattacttgg tgtgctcatg aagttgttgg ccactaagga 83040
atcttaggct cagagaggtt ctggaattgg ccagtgttcc ttgaatcagc tgctcctatg 83100
attctctaac tgatttctca caaagcaaac aagcaatcat aacaaaacaa ctgtgcacac 83160

```

tgctcttctt attttgttat ttaaaaagta cttaggctct acttatgttt gttagtcaat 83220
ttctcattac ttctagttaa tcaaaaggct agaggaaata cttgaatatt ttcatactag 83280
aatactttta aaaaatcatga tttccagtaa tctctttaaa acttggcaag ttattttgat 83340
ctaaaagttt atcttttgtg tgcataatct taaagcttct agacaatctg atacctcagg 83400
tcctgttaca acaagtaa at cctcatcact ggggagtttc tatcatcttc cttcatacct 83460
caaactgcat gatgtcctga aagctacaca cgctaactac aaggtatggg cctctgcatc 83520
ttttaaaaat atatatgcac acatacttac gtctaattga tagttgatgt ttttcttatg 83580
atgttagga tgtataagcc ctttgagata tgagttacat ttagtttttt caagtttgtt 83640
tgtctttcag ctttgtttat gatagcttct atcatacagg tgttttggat tttcatattg 83700
tttgtactca cagctaagat tgattacagt gacagagcta ggatgtgcag ccaggttata 83760
gggggaagtg gccctgggtg agtctggagg gatccgtgta caggcttctt tccctccctg 83820
gaggctcaca caaaaaataca gcaacatgct ggtcctgcag gtaccctctg cctaacaatga 83880
gccacaattc cagactcaca gaagaaaagc aggtgttcgg cataaacat gtgtttcaaa 83940
tagtctgggc atggtgagcc acttgttatc agctaggga agtttatgtc agcgtaagaa 84000
actgttcacc agataccccc aagagccagc ctttctgtct agggatgttt tagtttttta 84060
gttcattttt ttttttaact ttaaaatctt ctgttcatct gcaatttgtt agatatgaag 84120
tatgtgtcta atttaatttt tgtttttggt tgtccccaat aatgtttaca gaagaatttt 84180
tctgcactaa ttggcttgag ttacttacat tctcatagtt ctctagtttc agtagtttca 84240
tttattattt tgttatatca atctatctgt ctgctcatct attagaagca tccttgtttt 84300
ttttttttct tttttagaca gagtcttgct ctgtccccag gttggagtgc agtggtgcaa 84360
ccatgcctcc ctgcagctc agggctcaag tgatcctccc acctcagctc ctgagtacct 84420
gggactaccg gcatgtgcca ccacaccag ctaattttta cttttttgt agagacaggg 84480
tctccctaag ttgcctgggc tggctcaag ctctggctt aagtaatcct ccctccttgg 84540
cctcccaaag tgctgggatt acaggtgtga gcaactgcac ccggctacaa gtatacttct 84600
taattattgt agcttaattg ttttatgag gggatcagtt cccctgttgt tctttagaat 84660
tttctggata ttcttcttta ttgattttgg gatgtgaaca atagaatcaa cttctacttg 84720
tagattgatt tagggagaac ttataacctca gatgttaagt caccctgtcc agaattgtgg 84780
atgctttcct atttgttcag aacttttta attacctcag aagcacatga aatttaaagg 84840
attttaaaaa aaacttaaag attatttcac atagctcttg cacatttctt gataaatgaa 84900
tcctcaggta ttcctctgtt tttgttacta atagttactt cttatgggtt tttttcccc 84960
tgaaaatcat ttatcaaacg tatgtggctt attttctgaa ggatgtttga taattttgga 85020
agatatgaaa gtcttcatat tttaaacggt ttgaggtctc ttttaagctgc atggtttctca 85080
tgtcagctcc caaagcagaa gacggcatgt tgaaaaatgc cgtagagaag atacttcttt 85140
tccacctgtt ttcaactcat atcatcttga atttcagggc acctttccat gctcctagt 85200
cttgetatct gtttattatt ttccttctg aataacctga actccagcat gttctgctgt 85260
aattctggcc tccctggcat cttggactcc tgtttctttt gctctgtcat ccccgcggtc 85320
agctcctgct gcgcagcttc tcagctgaag tgcgtttgga gtgcctggcg tgtcttgctg 85380
gatctttgag tattgcctct ggtttccttg gttccttctg ctgagttgct cagcgtctcc 85440
actccccatt tcttgtgtgg cccttctgc actcctctga ttccttttgt cttccctggt 85500

ttcttgcttt ggtttcgagt ctccacagaa cttttgcage tcttctgaag acctggaagc 85560
tttttcatct taatttctcat ctcatgacct cttttccctt ctttgagagc tagaacttcc 85620
catggtgaac ttctctttcc agaattccat gccttctttt ccctcccaact tacctgttgt 85680
ccaggagagg tcagattgct gtgcatattg gaggagaacc ctttcttccc tgggctcttc 85740
atctcacatg acatcaccac atcacctcgt tccttgacc ctcagtgggtg tcaactgtgg 85800
atttttcttt cctttggctg gccttagggc acaccaggt tgactagcgt agtcatggta 85860
tttagatcca ctacatttt cagtttctgt gtctgtctct tgcctgcttc tgacttcgcc 85920
cagagaaaagc ttctctttca caagggttct tagatttatg ttcactgagc accttctttt 85980
ctgaggcagt gttttaccaaa tatttatttt ctagtcagt ctgccttac ctttcttgtt 86040
atgcatgtct ttggtcctga cccattctct gagtctgtaa aatagaattg ctgtataatt 86100
taattacatg aaatccttta gaattttaac acatcttaca cctgatttaa tattttattg 86160
tatccaaatt gaaccaaccc tatgtgaatt tgacagtgat ttctcccagg gatcctagt 86220
tataaggaat aggacttagt attttctatt ttttgatata ccacatacca gatactgatt 86280
atgatggaca ttttaaccctt ttttctcatt atgaaagaaa gttaggaatt atttcttcca 86340
gtagcgccag tgtaacctga aagcctttga aagagtagtt tttgtatagc tatctgaaag 86400
gaatttcttt ccaaaaatatt tttccagtgc tgacaacaaa cacgcagaca caccctgcaa 86460
ggtagtgta cggcgccgca cagtggaggc atctgctgca gccgtcgatg tttgtgtctt 86520
tggttgtaca ttatgagatc gtgacagggc cagtaaccgt gtgttctctc cttcaccttc 86580
ccaaggtcac gctggatctt cagaacagca cggaaaagtt tggagggttt ctccgctcag 86640
ccttggaatg tctttctcag atactagagc tggccacact gcaggacatt gggaagggtt 86700
gtgtcttgtt ttttctcctt gggttgtggc tggcacactt gatgtgcgtc ttctgggctg 86760
agttcatcta ggatggagcc tggttctcca gggtgcctcc gggagactcc tccctgcccc 86820
acgtgcttgc gtcacaggac ccaagtctga ctctgcctta gccatgaagt ttagggggaa 86880
gtttctattt gtattctatt tttgtctgtt atcatgtatt agcttagacc cagtttagtt 86940
tggaataatca gtgggtttca aaatgtgttt gtagagtcct ttatttctta acttgacctt 87000
ttcaagtgga aaggggcaaa acagacgggt aagggggcgg ggcgggaggt gtgacttgct 87060
cttttgtgcc tgaggaagta acagagctgg ggttgacagt catattctct gacacagata 87120
gtctctgact tatctcacag aaagtcagcg gcagagcctg agttaaaagt ctctagatt 87180
ttctttttct tttttttggt ggctaatttc agttttattt atatttggtt atttatttat 87240
tatactttaa gttctgggtt acatgtgcag aatgtgcagt tttgttacat aggtatacac 87300
gtgcatgat ggtttgctgc acccatcaac ccatcaccta cattaggtat ttctcctaat 87360
gttatccctc cccagtcct ctcactcccc atgggccccg gtgtgtgatg ttctcctccc 87420
tgtgcccag tgttctcatt gttcaatttc cacttgtgag tgagaacatg cgggtgtttgg 87480
ttttctgatc ttgtgatagt ttgtgagaa tgatggtttc cagcatcatc catgtgcctg 87540
caaaggacat gaactcatcc ttttttatgg ctgtatagta ttccatggtg tataatgtgc 87600
acattttctt aatccagtct atcattgatg gacattcggg ttggttccaa gtctttgcta 87660
ttgtgactag tgccacaata aacatacatg tgcatgtgtc tttatcgtag aatgatttat 87720
aatcctttgg gtatatgccc agtaatggga ttgctgggtc aaatggtatt tctagttcta 87780
gacctttgag gaatcgccag actgtcttcc acaatagttg aactaattta cactcccacc 87840

aacagtgtaa aagtgttcct atttttccac aacctctcca gcatctgttg tttcgtgact 87900
ttttaacgat cgccatccta actggcgtga gatggtatct cattgtgatt ttgatctgca 87960
tttctctaata gaccagtggg gatgagcatt ttttcgtatg tctgttggct gcataaatgt 88020
cttcttttgc gaagtgtctg ttcataatcct ttgtccattt tttgatgggg ttgtttgctt 88080
ttttttcgta aatttgttta agttctttgt agattctgga tgtaaatctt ttgtcagatg 88140
ggtagattgc aaaaaatttta tcccattctg taggttgcct gttcactctg atgatagttt 88200
cttttgctat gcagaagctc tttagtttaa ttagatcccc tttgtcaatt ttggcttttg 88260
ttgccattgc ttttggtgtt ttagacatga agtctttgcc tatgcctatg tcctgaatgt 88320
tatggcccag gttttcttct aggattttta tggctcctagg tcttatgttt aagtctttga 88380
tccatcttga gttgattttt gtgtaaggta taaggaaggg gtccagtttc agttttctgc 88440
atgtggctag ccagttttcc caacaccatt tattaaatag ggaatctttt cccattgtct 88500
tatgtgtgtc aggtttgtca aagatcagat gattgtagat gtgtggtggg atttctgagg 88560
cctctgttct gttccattgg tctatataatc tgttttggtta ccagtacat gcagttttgg 88620
ttactgtagt gttgtagtat agtttgaagt caggtagtgt gatgcctcca gctttgttct 88680
tctagcccag gattgtcttg gctatgcagg ctcttttttg gttccatatg aagtttaaaa 88740
tagttttttc caattctgtg aagaaagtca gtgatagctt gatgggggga tagcattgaa 88800
tctataaatt actttgggca gcaaggccat tttcacgata ttgattcgtc ctatccatga 88860
acatggaatg tttttctatt tgtttgtgtc ctctcttatt tccttgagca gtggtttgta 88920
gttctccttg aagaggctct tcacatccct tgtaagttgt cttcctaggt gtttcattcc 88980
cttagtagca tttgtgaatg ggagttcact catgatttgg ctctctgttt gtctgttatt 89040
gggtgtatagg aatgcttgtg atttttgcac attgatttgg tatcctgaga ctttgctgaa 89100
gttgctaatac agcttaagga gattttgagc tgaaccaata gggttttcta aatatacaat 89160
catgtcatct gcaaacaggg acagttttac ttctctctct cctatttgaa taccctttat 89220
tgctttctct tgccgtattg cgctggccag aacttccaat actatgttga ataggagtgg 89280
tgagagaggg catccttgtc ttgtgccggg tttcgaaggg aatgcttcca gttttgccc 89340
attcagtatg atattagctg tgggtttgtc ataaatagct ctactatgt tgagatacgt 89400
tccatcgata cctagtttat tgagagtttt tagcatgaaa ggctgttgaa ttttgtcaaa 89460
ggccttttct gcatctgttg agataatcat atggtttttg ttgttggttc tgtttatgtg 89520
atggattacg tttattgatt tgcgtatgtt gaaccagcct tgcattccag ggatgaagct 89580
gacttgattg tgggtgataa gctttttgat gtgctgctgg attcagtttg ccagtatttt 89640
attgaggatt ttcacatcga tgttcacatg ggatattggc ctaaaattct ctttttttgt 89700
tgtgtctctg ccaggctttg gtatcaggat gatgctggcc tcataaaatg agttaggag 89760
gattctctct ttttctattg attggaatag tttcagaagg aatggtacca tctcctcttt 89820
gtacctctgg tagaattcgg ctgtgaatcc atcctggact ttttttggtt agtaggctat 89880
taactattgc ctcaagtta gaacctgtta tcagtctatt cagagattca gcttttttct 89940
ggtttagtct tgggaggggt tatgtgtcca ggaatttatc catttcttct agattttcta 90000
gtttatttgg gtagagatgt ttatagtatt ctctgatggg agtttgtatt tctgtgggat 90060
cggtgggtgat atccccctta tcgtttttat tgagtctatt tgattcttct ctcttttctt 90120
ctttattagt cttgctagcg gtctacctat tttattgatc ttttcaaaa accagcacct 90180

ggattcattg attttttttg gagggttttt tttcgtgtct ctatctcctt cagttctgct 90240
ctgatcttag ttattttttg tcttctgcta gcttttgaat ttgtttgctc ttgcttttct 90300
agttctttta attgtgatgt taggggtgta attttagatc ttttctgctt tctcttgtgg 90360
gcatttagtg ctataaattt ccctctacac actgctttaa atgtgtccca gagattctgg 90420
tatgttgtgt cttcgttctc attggtttcc aagaaaattt ttatttctgc cttcatttcg 90480
ttattttacc agtagtcatt caagagcagg ttgttcagtt tccatgtagt tgtgtggttt 90540
tgagtgagat tctcaatcct gagttctaatt ttgattgcac tgtgggtctga cagacagttt 90600
gttgtgattt ctgttctttt acatttgctg aggagtgttt tacttccaac tatgtggtca 90660
gttttagaat aagtgcaatg tgggtctgag aagaatgtat gttctgttga tttgggggtgc 90720
agagtctgt agatgtctat taggtccgct tgggtccagt ctgagttcaa gtcctggata 90780
tccttggtta ttttctggct cattgatctg cctaataattg acagtgggggt gttaaagtct 90840
cccactatta ccgggtggga gtctctttgt aggtctctaa gaacttgctt catgaatctg 90900
gggtgtcctg tattgggggc gtgtatattt aggatagtta gctcttcttg ttgaattgat 90960
ccctttacca ttatgtaatg gccttctttg tctcctttga actttgttga tttaaagtct 91020
gttttatcag agactaggat tgcaatccct gctttttttt tgctttccat ttgcttgtaa 91080
gatcttcctc catcccttta ttttgagcca atgagtgtct ttgcatgtga gatgggtctc 91140
ctgaatacag cacaccaatg ggtcttgact ctttatccaa tttgccagtc tgtgtctttt 91200
aattggggca tttagcccat ttacatttaa ggttaatatt gctatgtgtg aatttgatcc 91260
tgtcattatg atcctagtgt gttattttgc ccgttaactg atgcagtttc ttcatagcgt 91320
cagtagtctt tacaatttgg catgtttttg cagtggctgg tactggttgt tcctttccat 91380
gtttagtgtc tccttcagga gctcttgtaa ggcaggcctg gtggtgacaa aatctctgca 91440
tttgcttgtc tgtaaaggat tttatttctc gttcacttat gaagcttagt ttggctggat 91500
atgaaattct ggggtgaaaa tactttttt aaagaatgtt gaatattggc tcccactctt 91560
ttctggcttg taggatttct gcagagagat ctgctgtagt tctgatgggc ttccctttgt 91620
gggtaacccg accttctct ctggctgcc tttccttcat ttcaatcttg gtggatctga 91680
tgattatgtg tcttgggggt gctcttctcg aggagtatct ttgtggtgtt ctctgtattt 91740
cctgaatttg aatgttggtc tgccttgcta ggttggggaa gttctcctgg ataatacct 91800
gaagagtgtt ttctaacttg gttctattct cccatcact ttcaggtaca ccaatcaaac 91860
gtagatttgg tcttttcaca tagtcccata tttcttgagg gcttggttca tttcttttca 91920
ctcttttttc tctaactctg tcttctcgct ttatttcatt aatttgatct tcaatcactg 91980
atatcctttc ttctgcttga ttgaatcggc tgtcgaagct tgtgtatact tcacaaaatt 92040
ctcgttctgt ggtttttagc tccatcaggt catttaagct cttctctaca ctggttattc 92100
tagccattag tctaacattt ttttcaagg ttttagcttc cttgtgatgg gttagaacat 92160
gctcctttag ctcggagaag tttgttatta ccgaccttct gaagcctact tctgtcaatt 92220
catcaaactc attctccatc cagttttgtt cccttgctgg tgaggagtgt tgatcctttg 92280
gaggagaaga ggtgttctgg tttttggaat tttcagcctt tctgctatgg tttctcccca 92340
tcattgttgt tttatctacc tttggtcttt gatgttggtg acctacgat ggggttttgg 92400
tgtgggtgtc ctttttgttg atgttgatgc tattccttct tgtttgttag ttttcttct 92460
aacagacagg cccctcagct gcaggtctgt tggagtttgc tggaggtcca ctccaggccc 92520

tgtttgcctg ggcatcacca gcagaggctg cagaacagca aatattgctg cctgatacctt 92580
 cctctggaaa catcgtccca gagcacgaag gtgtctgcct gtatgaggtg tttgttggcc 92640
 cctactggga ggtgtctccc agtcaggcta catgggggtc agggaccacac ttgaggcagt 92700
 ctgttcatta tcggagcttg aatgccgtac cgggagaacc actgctctct tcagagctgt 92760
 caggcacgta tgtttaaatc tggagaagct gtctgctgcc ttttgttcag atgtgccctt 92820
 cccccagagg tggaatctag agaggcagta ggcttgcctg agctgcagtg ggctctgccc 92880
 agttcgagct tccctgctgc tttgtttaca ctgtgagcat agaaccacct actctagcct 92940
 cagcagtggt ggacaccctt cccccagcca agctcctgca tcccaggctg atttcagagt 93000
 gctgcgctag cagtgcagca ggccccatgg gcgtgggacc cgctgagcca ggcacaggag 93060
 agaatctcct ggtctgctgg ttgtgaagac tgtgggaaaa gtgcagtatt tgggcaggag 93120
 tgtactgctc cttcaggtac agtcactcat ggcttccctt ggcttggaaa gggaagtccc 93180
 ccgaccctt gtgcttccca ggtgaggcaa cccccgcc tgcttcggct tgccctccgt 93240
 gggctgcacc cactgtccag caagtcccag tgagatgaac taggtacctc agttggaaat 93300
 gcagaaatca cctgtcttct gtgtcgatct cactgggagc tgtagactgg agctgttctt 93360
 attcggccat tttggaagca tcccttgttt tttgaggtgg agtcttgctc tgtcgcccag 93420
 gctgacgtgc atcggcacaa tctcgccca ctgcaacctt tgccctcctg tttcaagcga 93480
 ttctcctacc tcagcctccg gagtagctgg gattacaggc acctgccacc atgcctggct 93540
 aatTTTTTgt atttttagtg gagatgggggt ttcaccacat tggccaggct agtctcgaac 93600
 tctgacctt gtgatccacc cacctcagcc tcctagagtg ctgggatcac aggtgtcagc 93660
 caccacgccc agccataatt tcagatctcc ctctctttgc cctaaaccac tgtgcttaat 93720
 aagtagtttt tagtggccag cagtctccat gtataacaca ttttagcaaa atggaaaata 93780
 ctatatgttt taaatttgaa cgtgagatta tactgaaata aaaatcatct aactgggatt 93840
 ctttaaatag taagattttc tttttgtat gtgggttttt ttttaacctt attattatga 93900
 ctgtcatata tagaaatggc tgtttttcag ttacagtcag tgaatgtatc aaatgctgcc 93960
 ttatccaaat aataaaagta aattattaat aagtcacaat ttaatgaaga ttgatgttag 94020
 ttgatcttta tattcttgaa atcagccata tggttgtgtg tgtatgtata tatttttaaa 94080
 ggtacataaa gataataagc tcatctctga aaatttttac atttggcata agaataactg 94140
 gataattaag catcttattc tctggcctgt gtctttacag ttaaaggtag atttactcac 94200
 ctctcctttt ttgtttttct aagttcatct tttttgctgt ttcaagacag aggccattt 94260
 tagctttctc gcatatcctt ttgtttgtac tttggaagcc tcacctgctt aattgttgag 94320
 tttttatccg tggcttttta gagggggata tgtagggtag aagctttcac aggttcttgt 94380
 ttgcacttgg cccctgactg ttttgaggaa tctccctcac tgactcacag catggcaagg 94440
 tttcagatct ctttctgcca cacagcagtt ctgaggcagc tggaaagata tccagatgct 94500
 tagattgtca ggccaggctt gagatataca aactatttag ccttatctgt gaccttgctt 94560
 aggtgaaggc atcagagccc ctgcaccaac atgcataggc ctctgcatgt gtgcggggct 94620
 ggggtgttgag gtctgagcac aagtgtagct ggagaggtga gcttgatgtg gcgacgggta 94680
 tgagcagggt ttcttcagac ttctgtgagt ttacctagtt ccaggattta aaggcacaga 94740
 gacttttagaa ttaaaataga atcattttct ttttctaaat agcaacacta ggaataaaaa 94800
 ataataattc cacattcttg acaggtaatg tttttcttg tcttctaate cttattttatt 94860

ccatactcat ttttatacat aattgaaatg tattatgcat tggatttttc ttttgcatta 94920
tattatagac gatttttcat gtaactcctt actgttccat tttatatgtt ttgtctgggt 94980
taagacttta tctgcaaacc gggaaactgt ctctacaaaa agaaaaacaa aaatagttgg 95040
ccgcagtggc atgcgtctgt ggtcccagct actcggggct gaggtgggag gattgcttga 95100
gccttgggag gttgaggctg caaagagcca tgatcatgcc attgcactcc agcatgggtg 95160
acagacttta tactgtctgt tttgggtgat ttgataatga tatgccctga ttagtttttt 95220
ttatatcttg tgtttcttgt gcctggggtt attgaggttg ggtctgtggc ttcatagtat 95280
ttttaaagtt tggaaaattt taggccattc tttctttctt tctttctttt tttttttttt 95340
gagacagtgt ctgcctctgt cgctgcgtt ggagtgcagt gacactatct tggctcactg 95400
caagctctgc ctctgggtt cagccattc tctgcctca gcctcctgag tagctgggac 95460
tacaggcgcc tgccaccacg cctggctaatt tttttgtatt tttagtagag acgaggtttc 95520
actgtgttag ccaggatggt ctcaatctcc tgacctcgtg atctgcccgc ctgggcctcc 95580
caaagtgtg ggattacagg cgtgagccac tgcaccacgc taggccatta tttcttcaaa 95640
gatttttttt ctgccctgcc tccctccttt tttccctctc ttaaaggggc tgtgatttcc 95700
tgaatgattg cttagtgtt tcccatagct tactgatgct cttttcagtg tttgattgtt 95760
ttatgtgttt tctgttttgt atagtttcta ttattgtgtt ttcaagttct ctgatctttt 95820
cttctacagt gtctactctg ttgttaatct gttaatctgt tgttaatcct gtccagcgta 95880
tttttttttt tgtttttgaa acagtctcac tctgttgccc aggctggagt ttagtggtgc 95940
gatatcagct cactgcaacc tccacctccc aggtcaagc aattcttctg cctcagcctc 96000
ccgagtagct gggactatag gcacgtgcca ccacacctgg ctaatttgtg tattttttatt 96060
agagatgggg tttcaccatg ttggccaaac tggccttgaa ctctgacct caggtgattc 96120
atccgcctcg gtctcccaaa gtgttgggat tataggcatg agccaccgtg tctggccctt 96180
gttcagtgtg tatcactaat tttgttttta tctctagaag tttgatttag gtcttttaaa 96240
aatgtctccc tgtgtttctg tttagctttg tgaacacaat tgtaataact gttttaatat 96300
ccttctctgc tagttctaag atcttctaatt aacttcccag ttcttggtgt ttctcattgg 96360
ttgattgata ctctcgttt tgggttgat tttctgcct ctttgatagg ctgccaattt 96420
tttattggat gcccacctt gtgaatttta cttgttgga tgctatatat tttgtgttc 96480
ccatagatct tcttgagctt tgttctgagg ttagttgagt tacatataga tggtttactc 96540
ttttgggtct tgctttataa tttgtcagat gggttggagc agtgcttagt ttaggactaa 96600
tttttttttt ggactaatta ttctcttta ggaataatta ggtaccatgc ttaggaggca 96660
agaccatcct gagtactcta cctaataaac cagaaagttt gggttttcca gtccgcctgc 96720
tgagaacagt gactttctag ccctgtgtga gcgtgagct ctgctccttc taatcctttc 96780
caatgcttct ttcctggcc tcaggaggtt ttctcacaca catatctctg ctgagtactc 96840
gagagggacc tccccagat ctccagagct ctctctgtct tgttttctct tctctggtgc 96900
tctgtcttat gaactgtggc tgtcttggtc tccttagatt ctccagacct cttcaattca 96960
gaggggtgcc tgtccctcct ccttggtcca cagcctagga actctctcaa agcagcgagt 97020
tggggcagcc atagggtga cttagtctct cgtctcccag ggatcactgt cttcattgc 97080
tcatgtccag tgtctgagg actctgggtt ttgtctgttt tgttttttgg tttgctttgg 97140
ttgtctcagg caggagggtg aaccagctc ctccacctca ttgtgctcag tagtggaagt 97200

```

ctcactctat tacattagat attagtattt gtagcagagc cctggttccc tggtagttgg 97260
ggagctcttg aaaggccaga aacagcatgc tttctcacct tttccagggc ttcagtttct 97320
ggtgcacatc aagcattcca tacacatttg ttaaagtcct ttgtagaca agtagtgatt 97380
cacaggttct atttgtaatt ttttcagtta acatgtattg ggtatctgct gggagctagt 97440
aaaaacaaaa agtgggtgtg gacaaattca attctgacaa gaacaacctt aaacacttag 97500
aatatacttt gagcatatca gaattttaaa aatgtgtggc ccttgagtat ttgaaaccaa 97560
caagaatcta ttgcttatta gtagaggata ttttgttaaa caagtggaga gagaggcatt 97620
ttcagtctaa ttgggtgttg cttttagcag ctgatggaaa ccagttcgtg attagccagg 97680
cagtggtgaa acaggctgtg cattctgaat gcctaggtat ctaggcattc agaatggtgg 97740
cgctctttga gttagcatct tcttctttct tgattctttt tttttttttt ttgagatgga 97800
ctttcgctct tgttgcccag gtaacaactc cagtgcattg gcgccatctc ggctcactgt 97860
aacctctgcc tccctgggtc aagcgattct cctgcctcag cctctcaagt agctgggatt 97920
acagggtgtg gccaccacgc ctggctaatt ttgtattttt ggtagagatg gggtttctact 97980
atattggtea ggctggctct gaactcctga cctcaagtga tgcacctgcc tcgatctccc 98040
aaaatgctgg gattacaggc gtgagccacc actcccagcc ccttcttgat tcttgaaaag 98100
gacattgggt gctgtacatc tcgttataga tgttgataaa aatgcttggt agaagagtaa 98160
cattaaggta gttatttggt cttttttgca gattatttta agacaattct aggactgatt 98220
tgtggtaaata cacacattgc tgtatcatag ttgtgttcac tgaacatatt caggggctct 98280
acagatgcag ggctcttagc tgctttgcac acttctgaat tcctgccctg cgaacaggac 98340
tggtacaccta atagacaaca ggtacttgat aacagtttat tgaattaatg agtgaatgaa 98400
cagatacata aatgcatgaa agaattggtg taatgtatat aacttgattt tcaagacttt 98460
ttactgactg ttcaaaataa gaaattgaaa actttcctct gattttctct tactatttac 98520
acaatttaaa tggaagtatt ctgtacatt caatttctgt ctaggattcg tacaataacg 98580
ggctcatctct gagtcgctta atgtctcact tgtctttcta cagtgtgttg aagagatcct 98640
aggatacctg aaatcctgct ttagtcgaga accaatgatg gcaactgttt gtgttcaaca 98700
agtaagagct tcattctttt cctcttctgt taagacgttc gggtagaca gcaaaacgct 98760
gctactcctt aagaggcagg cgctgttggt ataactcagct gggaggattg tggggtccag 98820
cgcagcactt tttggctcag tccatgattg agccaagagg ccatccttcc cttactccc 98880
caggaggacg aggtctgtca ctgtggaggg cagaggacac cagaagctcc tctgcaacct 98940
cgctagttaa cttccagtc ctcggagttt ctgtttagaa tgctcaatct catttagaat 99000
tgcaaggaaa cccaaaacgc ctatttaagg tacaacacgc acttcataca atatctcatg 99060
aggtattaat agtgattcac aggaagaatt tcacgctgtg agtctttgct aacatatcca 99120
gttattttaca gatggatttg atatttgtgt gggagattct taaaagtgtt gttcacgcca 99180
cattgttgat gcctcatttt tttcactgta gttgttgaag actctctttg gcacaaactt 99240
ggcctcccag tttgatggct tatcttccaa cccagcaag tcacaaggcc gagcacagcg 99300
ccttggtccc tccagtgtga ggccaggett gtaccactac tgcttcatgg ccccgtaac 99360
ccacttcacc caggccctcg ctgacgccag cctgaggaa atggtgcagg cggagcagga 99420
gaacgacacc tcggggtaac agttgtggca agaattgtgt cgttggtgga agcacgaaag 99480
agcaagcagg aaatactttg taaaagaata aaaacgaaaa atgttagcga acatcttcta 99540

```

```

atagtctgct gtattcagag aactctagga gatatatatg gttgatgcaa agatgattta 99600
aggcatagcc cggccttcca agaagtgtgt ggccagttag tgagatgggc ttgggactta 99660
cacatctcag aggtgggggt agaggaggag gaacactgag tgggctgaga agcagccagc 99720
tctcattgcc aaagtgtgtc agcaaaccag aatgcagttc ataatgtccc caccattca 99780
aagcacagga cctgtagagt ggtgtggcat gtgttggtgg cacttttcag gcctgtaaca 99840
aggatgaaaag aacagcttca tagcagcaca gtagtgctgg tgttcagagg tgtgtgaagg 99900
ccatagaagc atcttggata tattaccttg tgttttgtca gctttatgac tagaagtctc 99960
ttttcactta aatttgtttt tttttttttt gagacggagt cttgctctgt cgcccaggct 100020
ggagtgcagt ggtgcaatct cagctcactg caagctctgc atcctgggtt catgccattc 100080
tcctgcctca gcctcccag tagctgggac tacaggcgcc tgccatcacg cctggctaac 100140
ttttttttgt atttttagta gagacggggt ttcacatgt tagccaggat ggtctcgatc 100200
tcctgacctc gtgatctgcc cgtcccggcc tcccaaagtg ctgggattac aggcgtgagc 100260
caccgcgccc ggctcttttt cacttaaatt tatgtttgtg tttttaatgc ctagtataca 100320
ggacttctta aattgcctta agtatgaaca ggtatttgag ttgctaattc gtatagtagc 100380
aataatagaa tcccttgttt ttccttttat aaatttagcg attaaatagc tacaattaaa 100440
acactagagt caggagtcaa ggaaaatacc catgttcag gctgtatgtt agtgatgtac 100500
ttactatata ttggagtttc aggagtaagt ctgtttcaat gctttctgta accatttggg 100560
gtattaataa gcatgtgagt gtgtgcatgt ttgggttaat ttcatatatg tttcttagaa 100620
gggatatcat tgatgtaaat attttaagg cttgtcctcc aaaaaaatca tgtaatttct 100680
tctaaattac tgatctttta aatgacctc acctttctct caaatctcac ttaagactgg 100740
gctgagtagt cagtttcctg tagcagaaaa aagctcagac ttgagtagcc ttctgcgagt 100800
gaggagactt gatggctgtc aggcagctgt aaactctaaa tagagtgtca ttatctgaag 100860
agggcgatgc tgccacactg agtggccttt caagttgttt ctcaatctga cacgttctga 100920
tcgtgtgaat gtgaaattgg tttgagcagg agtatatctg agtgcagagg agattattta 100980
aagatattct cattctctgc ttccctttta ttcccatttg gcagatgggt tgatgtcctc 101040
cagaaagtgt ctaccagtt gaagacaaac ctacagagtg tcacaaagaa ccgtgcagat 101100
aaggtaaattg gtgccgtttg tggcatgtga actcaggcgt gtcagtgcata gagaggaaac 101160
tgagctgag actttccagg tattttgctt gaagctttta gttgaaggct tacttatgga 101220
ttctttcttt ctttttttct tttttataga atgctattca taatcacatt cgtttgtttg 101280
aacctcttgt tataaaagct ttaaaacagt acacgactac aacatgtgtg cagttacaga 101340
agcaggtttt agatttgctg gcgcagctgg ttcagttacg ggttaattac tgtcttctgg 101400
attcagatca ggtttgctac ttttatcttt catccatcat acctgttctt aatttagtac 101460
aaattaccct aaaagacact gaaatctact ttaaagaaat gtggtctgca tgtttccctc 101520
atcagttgct gctgcttata tttttcatgc acctagctgg tgcagaaggc ctggggcata 101580
gccagcctca gcaagtcagc atccttgccc cagctccctg gactcaaggc taacctgggg 101640
ttggctgtta gggatttcca aaggtttgtc ccatccactt gcctcccctc caaataagt 101700
ttgaatttaa attgtgagat acaattaaga tttattgttt ggggaacatt tttgcaaat 101760
ctagagttag tttaaacaga ttatcaatta ttaccataat tgatcatctg cagtttcaag 101820
ctatctaaca ggttcactta cctctttaa aaggaatgga atttagcagg acagtaactg 101880

```

agacccgtgc tcctggagtc catgtgggag ctgtgtggct ctgcacaagc atttgcacgc 101940
ttccccctctt gactgcatta ccttcctcct atagtgtgctg tgggcaccag attctggcta 102000
gtcctgtccc ttcatgatgc acattttcct caagattcgt cccagttaaa tcaactgcaga 102060
tgaaactgcc ttttcatcgt caaaatttaa ctgtcatttt tgagccgtga tcttgggcta 102120
ctttcttatg tggggtagga atatttgtga gttagaaata ttacacttct ctatttcctt 102180
ctagacgtaa atctgttaat cctgtcagca ctgttactca cctgaaaggg tctgtttccc 102240
taggagaact gagggcactc ggtcaacact gattttccac agtgggtatt ggggtggtat 102300
ctgcttgttt tttttgttgt tgttgtttgt tttttttgt ttttttttg agatggagtc 102360
tcgctctgtc acccaggctg gagtgcaggg gtgcgatctc ggctcactgc cagctccgcc 102420
tcagaggttc acgccattct cctgcctcag cctcccaggt agctgggact acaggcacc 102480
accactacgc caggctaatt ttttgtattt ttagtagaga cgaggtttca ctgtgttagc 102540
caggatggtc tccatctcct gacctcgtga tctgcccgc tcggcctccc aaagtgttg 102600
gatgacaggc gtgagccacc gcgcccggcc tggggtctgc ttttaatgaa ggaggcatca 102660
aggggtgggc tttgcgttgg cctgatgctt tcacttttct ttcacaaaac ctgtccgaag 102720
aaaatccgtc taaatgggcc attgctctcc tcaggaaata gtcattggga acttcttttc 102780
ctttcctttg acactaggag gctgactggg gagaagccct ggtctatggc tgtgggcagc 102840
aggggctgag aggagcaggc tctcagggg gcacgggtac cccaaggga gccagagccc 102900
tgatttgctc cattctagta agaacaaaga ctgctctggt ttcatgtttg ttctgattgc 102960
ctttcatcaa ccggtcccct ttctcccagt tcttaagatt cagtacagt acagttttat 103020
gaacaagaat agaacactag aacagacaaa ccattgaact ctatgctgat aaagatttat 103080
tgagctcctg ctgtatgttt gcattctgcc cagaggtct gagaaaacca ggccatatgc 103140
tccatgcttt atccatggaa gctccccgtc aggttgggaa agctgacagc tgcaggaat 103200
acagtgtgac acaaaactgg ctcccatgca gcccttacgt gtcgcctctc agatggttgg 103260
gggacgaagg tcgactcctt tgggtatctt attactaaac cagtttcagg gaatctgtgc 103320
caccttatct gccattaacg tgaacagatg agtcccgaag gtgtaatttt gggatattgtc 103380
tgatgtctct tggaatttat tatttgtttt tccaatgaga tttcacctca gggatatagta 103440
aagtgtttga ggggattcct ggatgtgttc tgcaattatc taggctgatt tcagaataga 103500
gttatgctta tagtcaaatt tatcagctgt caagaatttt atttaaaatt tatgcagata 103560
agcaggagga aaagaagcct ggtttttaca ttttaatcct attattgatg tgaaatttta 103620
ttttccttcc ttaggtgtt tattggcttt gtattgaaac agtttgaata cattgaagtg 103680
ggccagtcca ggtaatagca ttttattatt ttagattttt ttcttcttct tgtgtactta 103740
catgtaattt aggttattaa gtgaatgttt aaactactgt taggcatttt tgctgttttc 103800
tttaaatgga aatctgacta acatactgtg catttttgc tctcttaaaa attaatgtat 103860
atctcaagac ttgtttggaa gtagttatgt atctgaaat tccatatgtt gtcagtattc 103920
attgcacatt tcaaagcatt taattgtgtt gacagatggt ggaatgaaat cttgtggtgg 103980
agcactagtt tttaaatcct cttagagaaa gcagttttat ataattgtgt ctttagtaat 104040
tattatgcat ttgtattctc tgcagctttt tcttgctaga tgttgagggt ttaatacttc 104100
ttgctagtcc attacaggtt tataattatt aaaagttaaa attcttttag tacctaaaat 104160
gcttaataaa cattgtaatt aggaaaattt agtgcagaag gaaagtgttc ccagattccc 104220

```

tggggctctgg aaacatagtg tttattctaa ttacatgaca cctccactgt gttttggggc 104280
aagttactgt ttctcttttg agtttcaatt tcttcaagag caaagaggca gaggagagct 104340
aggaagatcg tagctgctgt gcccctgtgc cgtcgggtgc cttctacctg ctgcctccga 104400
acctttacac atgtccctgc tctgcgcgag ggcacagatg ggatgcactg tggcaggggt 104460
ggggttagag tagatcacgg acacctgtta gcttgatgtg tgcttgctgt caaggttgaa 104520
tcatgaatta ttttatgttg cttatatatga tatgtatctt aattttaaaa gaaaggtcta 104580
aatggatggt tttgttttta gggaatcaga ggcaatcatt ccaaacatct ttttcttctt 104640
ggtattacta tcttatgaac gctatcattc aaaacagatc attggaattc ctaaaatcat 104700
tcagctctgt gatggcatca tggccagtgg aaggaaggct gtgacacatg gtaacgggac 104760
acacctttca ctgtcgtctt cgggtgtcgtg atgtgcttgg cagtgttcgt tttcatatac 104820
ccactttgaa cgttgtcagt ggccagccatg tgcttctcag gctctgcatg tgtgtctgtg 104880
tatgtgaagg tactggttag agacgtttca aaagagaaga gagcatattc tttactctca 104940
gcaatttgta atcttctcag ggaaaaaaat tcaagaaaca gtaagataac ctaaggtaca 105000
gatagattct gaatataaag ttcctgttca ttcacatgaa acgctaaaag ttcttcaatt 105060
gatcttagcc aaaaggccaa gaagcgatgc aacactaaaa attcttaaat cgaacttgcc 105120
gtgaattaaa ttttgatctc tcatccagtg gtattggaga tatagtttga cttgggttca 105180
gggctttctg ttttgccctga tgattttgct ggagcttaaa taaggaaccc aggagatggc 105240
cagctgtgca agcccccagc ctgtggaagg agctagtgtg gttttatgaa tgagttgcaa 105300
atctttcttt gagctttttg aactgatctt ccagcattgc cctattgacc cctccctgac 105360
tcctttgctg gaatctgtag gcttttgaac tttgacaggg acacatccta agacccttgc 105420
aaactccag atgtgagaat ggcaactacta cttagagtct tttcgactca gcgtgtgtgc 105480
agaagagcat caaccgggct gtgttgcgag gcagggcctt ggctgacctc tcagtgttta 105540
catagctaag ccagftagtg tttgccacgg cctcacaagg gcttcagatt cacacagcca 105600
aagtatagat tattaaaggc ataggtgttt ggtttcttgg acttgagggg tctttggaca 105660
gaaaatcagt aggcaaccac acccagtact ttgtgctggg aagcttggtc atctgtgaga 105720
gggtcagaga gtatacccat gcgtgcatgc caccgaaggg tcagtgagta ttcctgtgtg 105780
tgcatgtctc agggccggag agagtatgtg tcaactgagag gtcagagtgt ttgtgtgtgt 105840
gtcaaagagg gttgcattgt gcccttcaact gaggggtcag aggggtgcctc gcgtgtgtgt 105900
gtgtgtacgt gtgtgtgtgt cactgagggg tcagagtgtg cctgtgtgtg tgcttgtgtg 105960
tgcgtacatg tcaactgagg gtcagagtgt gcctctgtgt gtgtgctcat gtgtgtgcat 106020
acgtgtcact gaggggtcag agtgtgcctc tgtgtgtgtc ctttgtgag cgtatgtgtc 106080
actgaggggg tcagagtgtg cctctgtgtg tgtgctcatg tgtgagcgta tgtgtcactg 106140
aggggggtcag agtgtgcctc tgtgtgtgtg ctcagtgtgt agcgtatgtg tcaactgagg 106200
gtcagtgttc ctatgtgctc atgacattga gggtcagagt gtgcctgtgt gccaatgaaa 106260
ggcatttctt atattttttt atatgtggtc atagtagacc agttaattta ttttgactcc 106320
tgtgttagac caaaataaga cttgggggaa agtcccttat ctatctaata acagagttag 106380
tttacttaaa aaagcataat aatccagtgg ctttgactaa atgtattatg tggaagtctt 106440
tattgtcttt tcagatgaat caagtagatt attcttgaga ccaggaatgt tgctgttttg 106500
gttatttgga aagttttatc attttcaaat tgacttttga atttgagtca ctttttttca 106560

```

gaagtgggtgt taaattatag gagccctagg ttttttttct ttttttagaa gtcatacaca 106620
aatgatcagt gttcagagga agagctttga cttccacat ggtataatga ttgataacct 106680
taattcatct cttaccataa accaagtatg tgtaagggtt ttctttatct cttgaaagca 106740
ttttgtagat gttgagagca gttttccaaa tgtaatttcc atgaaatgcc tgataagggt 106800
acccttttgt cccacagcc ataccggctc tgcagcccat agtccacgac ctctttgtat 106860
taagaggaac aaataaagct gatgcaggaa aagagcttga aacccaaaaa gaggtgggtg 106920
tgtcaatgtt actgagactc atccagtacc atcaggtaag aggaatgtat gttggaactg 106980
tcgtggatac tttattgacc cgtgcagatg gaaggaagt ccatgtggta acgctcactg 107040
ttaactgtgt tactttgaac caggtttggg ctttctgggg cctgggtaga tgccgggtga 107100
gggggatggg gagggaggcg ggggtgggg ggggtgtggtg gagttgggga ggtgcagtgg 107160
caggaggtgt tgttgggtgt tatccttttt ttttttttga gatggagtct ctctccgtcg 107220
cccaggctgg agtgtgggtg cacgatcttg gtcattgca agtccacct cccgggttta 107280
agcaattctc ctgcctccac ctcccgagta gctgggatta caggcatgca ccaccatgcc 107340
cagcaaatct ttttttttgt attttttagta gagatgggtt ttcaccatga tggccaagct 107400
gtttcgaact cctgacctca agtgatctc ctgccttggc ctcccaaagt gctaggatta 107460
caggcgtgag ccaccatgcc cagcctggtg tttatcttta aagtgggcac agccacagga 107520
gttcacctga ctctggtct gagagtcacg agatcgttca agatagttag gccctctttt 107580
ccaaaacgag gacaaaaaat caattgacag tgttgggtcaa gatggtagaa accttaaaat 107640
gatagaaatc tcaactctga aataaaaaact ttatttgtat atttatttac cactattttg 107700
acatagggct aaggctcttt tctttgagct gatttctggt tttgttttct taaagtggca 107760
taagaattca aagacatttt gaggaaggct gagtgcagaa atctctcttt ttaaagtact 107820
tctcttttct ttttaactgc actgttgtct agccctcact tattttgtca attcttttta 107880
gctgtttgtc tttgaatctt cataaagcca tagcttttct cataagaagc agcactttct 107940
ttgttcattc atattttaat gaaccctgt agtatttaat taaatactta atgcctaatt 108000
aaatcacata attgcaatgc aaaagtacat gtatcataaa gaggtctgaa aatgagcaac 108060
tggaagcag gtgggtggcag gcagagctgc ttgggtgggt ggggtgcatg gagaggagtt 108120
catcagccac atgttcagt agctctggat atgtctgttt agaaatgatc actaataaac 108180
ttgtgctcaa ccatgtatac ctctgggaag cagggtctct tcagtagatt gcctctgcag 108240
agaacacaga attgaagtga atgtccacaa aggcaatgag ccacctgcag aatagtttag 108300
tcaaggctgt gtttgaagtt tgccaaagat taatatacat ttgattttca tgttgtgcct 108360
tttctctgat tgtgaaatat tacaaattct atacaaataa caatgatggc aaatcctcct 108420
gagcaaagtg tgcacctgt atgtgccta gaggaacttg tgtttcgttc tgattccctt 108480
acatttctca tgtcatagag tgggggttgc attagtgtcc cctgtcctc gctgggatca 108540
catctgtttg gatcctagag tcttcagct gaactgggac aagtataaca gacggacacg 108600
taggggtgga aaggcgtctc ttggcagcag actttctaat tgtgcacgct cttataggtg 108660
ttggagatgt tcattcttgt cctgcagcag tgccacaagg agaataaga caagtgaag 108720
cgactgtctc gacagatagc tgacatcatc ctcccaatgt tagccaaaca gcaggtttgt 108780
ccccgcagcc ttggcttgtt gttgcatagt gatggtagct taaggtcctt gtgaaaggtg 108840
gggtggctgga atcagctctt ccttcagtcc taatctgtgc cttgatagca gttctccgtg 108900

```

ctagtcatgg gacagctgac ttcatattctt ctcacaatgc catctcaggt tggatttggc 108960
cacctacttt acagggggga tcccacagct ccgagaggtt atggaggtga tcaggcagca 109020
cacagcttta gagtgtctggg gtgagggcgg gccaaaggcta actctaaagc ccgaaccctt 109080
acctcctaca ctgcctcctg cattctggtc aaccagtggt tttatttggg ggttagattt 109140
ttgtttttgt taccttactg cttgtaattt agcagttttc ctttcctttc ctttcctttc 109200
ctttccgaca ggggtctcact ctgtcaccca ggctagagtg cagtcgtgta atctcactgc 109260
aacaacctct gcctcccagg ttcaaccaat tctcccacct cagcctcctg agtagcaagg 109320
accacaggtg tgcaccacta cgcctggcta gttttttgta ttttttagtag agatgaggtc 109380
tcgctgtggt gccacaggtg gttttaaaact cctgggcgca agtgatccac caaccttggc 109440
ctgccaaaagt gctggcatta caggtgtgag ccacctcgcc tggcctattc atcactaatc 109500
agaattttcta tgatcaaatg acatgaatca ttgtttccac aactgcagtg gaaggaaatg 109560
gcctggcagt gccagtttca gaagcagcct gccccagtc aggcacaggc cactgtgccc 109620
ccagtgtagc agcacctctg tagctcacag agaagggtgg tggggacctc cttgaggcag 109680
ctctgccaga aaatctcatg agctgcctgg cacagcttga ggttgccctt taagtggact 109740
cagcaaatac atgtttgttc atcttgatta tacacaataa acaactactc tgtatagtac 109800
gagtagtccg tggtttttgg catttgattt aaacttagag gcatgtgata ttgatgttac 109860
tgccttcatg actgcacccc cattctgatt tcataatgga atgttatctt gagaccagtt 109920
agacaacagg acagggatct tggcttctgg tgagattgac agcagtttta gtgtggtcag 109980
ggctctccctg cctacagatg gttttagaat ggtgccctgg aagctttatc ccattctttt 110040
ctgtgcgtaa tctgagtaga gtggagatcg aaggcctgaa tacatagtaa atacctgact 110100
taatatctgc cgcaatggaa attgtgtgat acaacattta tgaaacgctt agtgcagcac 110160
ctgccaggta gctcaccaca ggtgcatgtt gcattcagaa gtagtgctag atactatcct 110220
gttactggca gtgcatacat cagtgatcaa agcagattaa agaaagacct cctgccttct 110280
tggagtgaag attttgttgg gatgcgggta aggggacaga caatagaaaa gcaagtgagt 110340
gaagtctata ccatggcggc tgatcaggaa caccgtacag aagaatccag gaggaagag 110400
agttaggtgg tgtctgcggt gggagtggca ttgttcagct ggtgatgaga agaagctttg 110460
gtgatctggt gacatttgag tgaatttgca gaaaggaaag atacaagcct aggagatacc 110520
tggggaagga acattccagg cagagcaaat agcagtgcaa aggccctggc ggggggcgga 110580
catgctgtta gggatcaagc aatgagggtg gaggagtggg gcagccatgg ggagggaagg 110640
gagtgaggcc tgggtggggtg aggccagtggt ggaggagcct tgagagggtt tgcgctgatg 110700
tgggttaggt tttagcagga tcattcttat tctgagttg agaatagcct tgagggggag 110760
gtgagggcag agcagggcc aacatgtgag acccggcact ggagtggaat ggcccaagtc 110820
agcatccctt ggcagcatga aagcaaaacc agcaaggttt gctgggtggc tagatgtggc 110880
atgtgagaga gagcagggtt ttgggggtga ttccagggtg aggacagggt ggctgtggac 110940
aaggtagggc agacattggg ggcagcagga ggtcagagcc tgtctggatg tagcagttga 111000
gaccccatag gtgcctaat aggtgaggcc agcatcaggt gtatgagcct ggagttgtcg 111060
agagactgtg gggcaggggg tcagcatctg agatgtccac tcacagtga cccagactgg 111120
ctggagagga ggaggagctt gaataccgag cctgctgagt cccagctcca aggtcaggt 111180
ggtgagggga gccagtgtg gggcaggggg agtaggcagg tgtggggttc ctaaagccaa 111240

```

gatttttttt aaggcatttt gtgcaggagg gcgacatctg ctgtcagcac cttgggaact 111300
tggtccagggt ttggcagcac cgagggcact gatgagtgtt tttggaggag caaaggagac 111360
caaaccctaa tgggaatgtg ttcctgaaag gacaggagag agacttggga aaaggtttta 111420
cttgaagagg gaacggagaa atagggcagt agccagagga ggagaggagt cggcaatggg 111480
ttaagtgtgc agaaatgaag gcctgtttac gcaactgagg cagaagcaac agggaggatc 111540
agttcatgac acaggagaca caaatcgccg ttgtggtgtt cacagacatg ggttaggatt 111600
ggctgcatgg atgacagagc actgtgggtt ctcccagagt tgctggggag gaggcagagt 111660
tggtgagcac aggcgagggt ccaggatgca ggaatcctgg agctcaagtc agttgttccc 111720
ttgttgaag atgtggccag tgttgtgagc ttcacatctg tgccttgaaa aacaccacat 111780
ctgtttgcag agttgtttac tatgtataca cactcagtag aaacaaaaat tggaaacagt 111840
cagtgtccac catcaataag taatggttga acacactgtg gtataagctt agactatttt 111900
agcttgggtt attttgcagt attaaaaatg ttctggccag gtgtggtggc tcatgcctgt 111960
aatcccagca ctttgggagg ccaaggcagg cagattgtt gagctcagga gtttgagacc 112020
agcctgggca acatggtgaa accctgtctc tactagaaat acaaaaagta gctgggtgtg 112080
gtggtgtgag cctgtagtcc tggctaactc aggaggctga ggtgggagga tcacttgagc 112140
ccattcgtgc gccactgcac tcctggggca cagagtgaga ctctgttaga aagagagaga 112200
gagaaagaag agagaggag ggaggaagga aggaaggaaa taaatggaag aaatggaagg 112260
gaggaagggg agggaggaag gaagaaagga agttcagcca gttgccttgg gagttctcca 112320
ttgcaactgg ttaagtgaag agagcagaga cgtttatgat ttttcaaac aactaaaaca 112380
aaacctctgt gggtagggg gcaaggatat ggctatagga acatggggca gattaagaaa 112440
gggatataca cacaccactt agcatttgtt acaactgttg tgggagggat ggagtgcaga 112500
aaaagaaaaa aaaaagtga caccatccca tgtatgtgta taaaaggga cgcttgaag 112560
actggtcccc aaaaagtgtg taatgattgt gtcagggtgc tgcagtgtta gttgattttt 112620
tttcacactt ttgtatattt gagtctttta cagaaagcat ttattattta tgtaataaaa 112680
atctaaatga caagatttct gttatgggaa aaatgtagct atacagtgtt gttgtaaaaa 112740
tgtttgcttg gttcaccact gaacttaaaa tgcttttaaa tgagggaagg tgacgatgag 112800
atgattatga tgatttggcc ttgagttaca tagctggtgt acaggaagct gtcgtttctt 112860
ttggcttacg tagaaatgtt tgtggtgtct aattccacag atgcacattg actctcatga 112920
agcccttgga gtgttaaata cattatttga gatatttgcc ctttctccc tccgtccgtt 112980
agacatgctt ttacggagta tgctcgtcac tccaaacaca atggtgagtc tctgcctgg 113040
ctcagcagat gaatctggac ggcttgttca ggctctgatt actgggacca cccccagaat 113100
gtctgagtca gtcagtttgg gtagggcttc ttgagagttt gctttttttt tttttttttt 113160
ttttggtgtg ggggtggtgc ggaacagagt ctactctgt cggccaggct ggagtacagt 113220
gtcatgatct cggctcactg caagctctgc cttccagctt cacaccattc tctgcctca 113280
gcctcccagag ttgctgggac tacaagcgcc caccaccag cccggctaatt tttttgtat 113340
ttttagtaga gatggggttt caccgtgtta gccaggatgg tcttgatctc ctgacctcgt 113400
gacccgcca tctcagctc ccaaagtgtt gggattacag gcgtgagcca ccgcacccgg 113460
cctttttatt ttttttgag atggagcctt gctctgtcac ccaggctgga gtacagtggc 113520
gctacctga ctactgcaa cctccgctc ccgggttcaa gcaattttcc tgcctcagcc 113580

```

tcccagtag ctgggactac aggtgcgtgc cactgtgccc ggctaatttt ttgtattttt 113640
agtagagacg gggtttcact gtgttagcca ggatggctgc gatctcctga cttgtgatc 113700
cgcccgccctc ggccctcccaa agtgttggga ttacaggtgg ctctcgcacc aagccaagag 113760
tttgcatttt tagcaaattc ccaggtgaaa ctaatgcctg cttttctggg agcacacttt 113820
gggactcagt gatagagagg tttattggta ggatagtaaa ataggagtta ttttctttca 113880
caaaattggc aattggggga aatttaatat tcttttttc ttcagctgtg acttatgtat 113940
tatgttttatt ttaggcgtcc gtgagcactg ttcaactgtg gatatcgga attctggcca 114000
ttttgagggt tctgatttcc cagtcaactg aagatattgt tctttctcgt attcaggagc 114060
tctccttctc tccgtattta atctcctgta cagtaattaa taggttaaga gatggggaca 114120
gtacttcaac gctagaagaa cacagtgaag ggaaacaaat aaagaatttg ccagaagaaa 114180
cattttcaag gtatgcttcc tatctgagcc tataactaac ccatgccttt tgggaagtca 114240
cgtgatgttt cacagtcagt aagtctggaa taatacctgg tcttgcttca cttctgagtt 114300
gggtaaagaa gtctgtatca gtgtaatttt ctaatccgtc ctgcattatc tatggctctt 114360
ggttcatacc tgtcttgaag ttctgtcatg ttctgtctct tgtcctcagt agagatgcta 114420
cagcagtggc tcgcctcagg cagggcaggg cagtggggtg gctgtcctgg gggcaggcag 114480
taggggcacg ctgacgtcag ggaagttgaa acccaagaga agccagtaaa agtgagtctc 114540
agattgtcac catgtgctgg cagttttaca cgctgtcagt aataaaagtc ttctccctgc 114600
agggcagcct gcctccaata aatacgtgta gtatcaaacc ctgtcttccc tcataaattg 114660
tttggaagct ccccaaggac agtgatgagg cactcgtaag tgcttgctgc ctagatgggt 114720
ccctctccac ctttgctaga ttctgagcat tctactgagtt agagctgctt ctgcaaattg 114780
gctgcttctg ctaagtggct gtgacttcat gcagccttca cttggtttgt catcagtgga 114840
gatgccctgt gttgtcgaag gagataagcc cagtaagcct gctgggcacc ttttggtttg 114900
caggttcagc aggcagccca tggctttccc tgtgtcgcct tgaagcagct ggctaaaatt 114960
gatgatacat taaattcctg tgacagatga tcagcttgta tttgtgtaat ggtgtacagt 115020
tcacaaagct taaaaaaatg ctacctgcca tttcatcctc agtgaggaag gtgatacaca 115080
gagagaccaa gtgactgtgt ccacggcgac ggcgctctgc atttcacttt agcggttaat 115140
gtactctacc tataattttta ctttatattt accatatatc ttttcatgta tacttggcgt 115200
aagtgcttta tagtagtcac ctaattcact gtcacttttt ttgtttcttg gaaggtttct 115260
attacaactg gttggtattc ttttagaaga cattgttaca aaacagctga aggtggaaat 115320
gagtgagcag caacataactt tctattgcca ggaactaggc aactgctaa tgtgtctgat 115380
ccacatcttc aagtctggta ggtgaatcac attagtcttc ctggagtgtc tcgttcccca 115440
ttctgcaacta tacactctca gagtgtagga gctgtgctgc ccggtagaaa ctctgccttg 115500
cccagtgtgc cagttgaaaa ttttgttgc tgtaagagta cacctgatac catgtgacct 115560
agcagttcca ctcttgggta tatacccaaa agaattgaaa gcagggtggg gaaaagatat 115620
ttgcatgcca gcattcatag cagcattatt cacgatagct aaaatgtgga accaactgaa 115680
gtgtccctcg atggatgaat ggataagcaa aatctggtgt atatttacag tggaatatta 115740
ttcagcctta aaaaaaggac attctgacac atgctacaac atgggtgacc ctttaaggaca 115800
ttatgctaaa tgaaataagc cagtcacaaa aggacaaata ctatgtgatt ccacttacat 115860
gagggacctg gagtagttaa ttcatagata tagaaagtag aatggtggtt gccaggggct 115920

```

gcaggggagg ggagttatTT ttacaagatg aagagagtta ttctagaaat gaatggtggt 115980
gatggttgta taacattatg aatgtactta atgctactga actgtacagt taaaaatagt 116040
taagaggacc aggtgtcatg gctcatgcct gaaatccaag cactttgaga ggccaaggca 116100
ggaggattgc ttgagccaag gagtttgaga ccagcctcag caacatggta ggaccccatc 116160
tgtacaaaca aactagccgg ggatagtggg gtgcatgtgg tcccagctac tcaggagact 116220
gaggctggag gatcgcttga gcccaggagg ttaagtctct agtgagatgt gttcatgcca 116280
ctgcactcca gcctcggcta tagagtaaga ccctgcctca aaaaaacaaa aaaaaacaag 116340
acaagagcca aaaatgggta agatgggcca atcacagtgg cttatgcctg taatcccaac 116400
actttgggag gtcaaggtaa aaggatcact tgaagccagg agcttgggac cagcctgagc 116460
aacatatcga gacccctatc tctacaaaga aaatcaaaaa ctagctagat atggtgggca 116520
catgcctgta gtcccagcta cttggggaggc tgaggtggga ggatctcttg agctcaggag 116580
ttcgaggctg cagggagcta ttattgcact ccagcctggg ctacagaatg ataccctgcc 116640
tcttattaaa aaaaaatcca aaaaaaaaaa aaagtaaacc tgagagcttc ctctctctgt 116700
gttaaatttg gaggccaaga tgtttttgtt actttttaca atgatcaagg acggtgaagg 116760
ttgggcatgg tagctcacac ctgaaatccc agcactttgg gaggctgagg cggggtgatc 116820
gcttgagctt gagaccagcc tggacaacat agcaagagac cccatctcca caaaaataaa 116880
aaaataaaaa aaaatagcca ggagtagtgg catgagcctg agcccaggag gtcaagctgt 116940
agtgagccat gatcatgcca ctgcactcca gcctgggcga gatcgagacc atgtctctag 117000
agaaagaaaa tgacaaggac agtgaacca agaaagtcat aagatgccag ctgtgcagca 117060
agcatggaaa gcagccagtc caaattagga cagtgtgttt tccaagaaga acgatcgttt 117120
gtaatgagaa tgctttgctt taaataaatg actaaatagc tagaagccta gttctagggg 117180
ataggcacgt ctttcttctc tcaagaaaat agaaaggcaa ttctaatttc tagtaacagc 117240
aaacagcatt aagtcatggt ccaaatatga ggcaaacca aatgtggctt gattgttcag 117300
cagttgatct gttggaagcc cttgatatta aaaagttct cttttaagcg gcttaggagt 117360
cacgatcaaa gacctataga aagagatgcc atccttctag gatccttggc tctcttggga 117420
actagattca gatagtcata atgtaaatac tgcttgagct ttctttcttt ctttctttct 117480
ttcttttttt ttttgagaca gagtttact cttgttgccc atcctggagt gcaatggtgc 117540
catctcggct caccgcaacc tctgcctccc aggttcaagc aattctcctg cctcagcctc 117600
ccgagtagct gggattacgg gcatgcacca ccacgcctgg ctaatttttt gtatttttag 117660
tagagacagg gtttctccat gttgaggctg gtctcgaact cctgacctca ggtgatccac 117720
ccgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta caggtgtgag ccaccgcacc cggcccgagc 117780
tttcatTTTT gaaatcaatg tatgactgaa aactgaaga cttactgact taattatggt 117840
ttcagaacag aatgaaaaatg tcttcgggtc tgatgaatat aaaaggaaaa ctaaccaagt 117900
taatttggca agtagatggt agagatagag gtggggagtg gaagggaac taaaatcttc 117960
acctagcatt gttgggatta tatggttaca tcatctgaag ttgacagacc aaaatataga 118020
ggcttcagag gtctccaaat agaactaaac atgtaattca gattgttagg aggtagtata 118080
aatgagctaa atctcatctt tattacggta gagttaatgg gtgatgtcta aagttgtctg 118140
aagtctataa atcatgacaa attatgatgt ggtgattgta ttcaacagtc tttcagttgc 118200
agggataaaa cccagttta aactagagta agagaaagaa tgtgttggtt taagctcctg 118260

gaaagtgcag gcaagggtag ttggtaggac tgcattctagt gttgtaattc tgtggtctgc 118320
attgtatatatt tatgcatctc agctctgctt tcttcttttc atttatataa tttttaaaatt 118380
ttatttttaaa gataggggtct cactttgtcg cctaggctga agtgcagtgg catgaagtgc 118440
agtgcgagggc tcactctagc ctggaactcc tgggctctag agttcttcct gcctcagcct 118500
tctaagtagc tgagacaata ggcatgtacc aacatgcctg gataggtttt aaaattttttt 118560
tgtagaaaatg gaagtcttgc tgtgttgccc aggcgggtct ttaactctta gcttcaggcg 118620
atcctcctgc ctctgcctcc caaaatgctg aggttatagg tgtcacccac cagcccgagt 118680
ctcatctctg cttcctgtgt tagttttgtt ctctgggtggg ctgttttcac atgaccgaag 118740
atgacctcta gcaggctgtg ttctcagccc ctcaagtagg cctatgtgat tggccttgca 118800
tgagtaatat gggtgaccat aaacctctga atgctctggt ccacatgggc caaatgggag 118860
actggacagc attccattga tgaggaggtg gggctggtct ccgggagtaa gggagaggag 118920
cacatgcagt aactgatggt ctgctgcaag ggatagcagc acagcagtta gaattttgga 118980
ggtaactacc agaactgaaa acagaaatga taacaagtag ttgccttaaa aagggatggg 119040
agcaggggtgc ttttgtgatc aaagctcctt tctcttactg gatttttgta cacattttgc 119100
atacatatct tagagtaaaa gatagcattt tcagccttgg tccatttgag gatactcttg 119160
gcgtggccccg cctccatgct agcaggctct gtttgtgcca agttcagttg agcatcctgg 119220
ctcttgccctg cacggaactt ccagtcagtg cgtcagtatc acaagtcttg atatttccta 119280
tgaagaagaa cagtagtgca gtgacagacg aaatgggtgg gcaggcagag gcaggatttc 119340
tgagggagag aagtagctag ctttttgtag agaagagttc cggcacccaa gagagcagct 119400
gagagtacag gcaggcaggc aggatgccgg tagggccccg ccgcacggcg ccacagaatc 119460
ctggagaaaag gggcctcttc atggcctctg cattcagctg ctgtcacctt ccgcacaggc 119520
catggccaaa atttaatttt catagtggac tctagttttt gagccttact tgctattatt 119580
gaaataattt tcttgtttct ttttaaagat ctteggatta tgcttactg accactgtaa 119640
taagtttaaa gttgagaaaa tatggcttgt taatgaatga taggtcaatt ttagtatgtt 119700
ggatcatttta atattttgcc accagttggt ttggatttga tgccaggagg agacagcctc 119760
atttctaagg actagtcttg cttttgtggg ataagggtgg tgtgttctgt gtccttctac 119820
atgtccgagc gatctctgtg cagctcaaat gtggctactg tcttattgag ctgatttcct 119880
ctccttccat ctcaaatg aggcaaaata ttgttactgt tgaagtgtt tccaatagga 119940
cttccagcag agacaggatg tctgcaactg ctaatttagt tgccttttagc cacatgtggt 120000
gttctgtacc tgaaatgtgg ctggtctgat tggatagctt aatttataat tttatttaat 120060
tttaattaac ttaaatttaa acagctctgt gtggatagtg gctcctgtat gagacagtgc 120120
aggctctgtg agaagcagct ttactgggtg gagtggaggg cttggagagg gcacgtgggt 120180
ttcctgctgg tatcttttga cttattttaa tctgcccac atttgcaagt aagttgtgtg 120240
tgtgtgtata tataaatgtg tgtttctgtc ttcttgtttc ctttgactgc atttatttga 120300
aagacactag gtggcagaat tactgtattt gattggtttc aagataagag ttgaaataat 120360
tcatctcgtg tttttatata agtaaggtgt gtttagcatg taaaattggt aatatgtatt 120420
cacgtactgc ttaaacaaaag gctatgaatt ccaccataa accgaaaatg aagaccttta 120480
aatttgtcca tttcaggcgt ggggtacttct taaataatac ctggttcagg aactagtcag 120540
aatggcaccc ttgacttttt gtttctgtct tttcctcttg ttgggagagg agggatttca 120600

tcccaaagtg gtttgcctat ttcacattcc atctaggata agcagaatag ccaagaaaga 120660
tagctgtcct cctgtttaca acatttgggg taaccagcat ccctctcttt tggtccaaga 120720
tagactgggt tagaaacaga tgatggcacc agaggcccag gaggtgaaa catcagcttt 120780
gtttgttgct catgtggctg aattagagct gtctggcctt gtagcctcaa cacggccttc 120840
cagctttgct caccgtgatt ttcaaggaca catcttgtgc tcttccctgc ctgccatcca 120900
gactataccc agtcagggtg gcaggagctg ctgccccttc ctccctgagt cctggtcgtg 120960
ggtggtggag atgtgccatg acgctcacgg aggcattgct accccttcct ctgtggcaga 121020
ggggatggct gcacgacagc tcttccctgt cttttccaaa gcgtctgtgg ttccactttt 121080
tggggcaaag caggaatact ggaagagaga gaaagtggct ctttctatag taataaagtt 121140
gacattgatt caagttcatg cttggggaaa ggacagggtc actaacaatt ataatgctgg 121200
gagcaatgga attttctcat gggatatgtg taggtttaat ttttaattatc ccagttaatt 121260
cttagaactg ctctgtgaag tatttcccgc tttgtgctta agttctaaaa gatcctgtgc 121320
caaaaccaag aatgaaaacc caagcattct ttcttgccta tcgattcttc tctcatcagg 121380
ccacttcttg ggttgatagt ggtgagtgtg gccgtgccca ctttcagaat acccaccatg 121440
ggccccagtc actgtgtggc gtggagaaga gatggttctc tctgtgtcat agctgaacaa 121500
gcccagccca gagaggtttc tgccctagga gctctcgatg gtggaattgg gatgcgatcc 121560
cacatcctgc ctgttttgaa aacagcattc tttatttcca attcctgctt ccattgttcc 121620
ttttaatatt tctttgttta gctcacaaaa acacggcttg cggagctgct gcgtgcagct 121680
gtagctgttt ctctgggtgc agcctgcata cgccttcctg cccgcctcct ttctgcact 121740
gccatcgtgg tctccgggca cttggtccct ttctcttccc ctgagtcctt ttggctcccc 121800
tgtgccacc ttgtgatcca caggctctgc cttctttctg tctcagactg ctgctcatca 121860
ctactcggga ccctaggaag ggaggttcca ccgagaagca tcttctcatc tcagccacgt 121920
tctcagtgcc actgttgtct ttgttaggta atggtagcta ctgtaacaaa taaaccaaca 121980
tttccatggc ttcacaccag agaaggttgt ttcttggttt tatgacaatg tattgagggt 122040
gttcttggtt cacggatggt tttcctccat gtgggaattc ggggaccag gtccttttc 122100
ttcttttggt tctgttctcc aggccttcac atcctctgtg tctggttggg gacaaggaga 122160
gggaaggtaa agaaggcttt gtggccttgg ataagtgaca ggcatgcctt tgctggtgtt 122220
ctctcgtggg gacaggtcac agccccaccc tgtaaaaggg gactgagaga cgtcgtcctg 122280
ctgcttccca gcagcagcac tgtggtctct gatgtgtttt ctgtgaggat aaaaacaggt 122340
gattccagga tgaggaaaagt cagggaacc cttggaagga ggggaccagg cgggtgtcac 122400
catgggatta gtggtggctt cagaatgagc tgcagcgagt gccatgcctt ctaaagcttt 122460
tgctattctg atatgcccac accatgcccga gcagggtgtc gccttgctct ccgcagagag 122520
agtgatgaat ccttctcatg agcctctgtc cagttgttcc tccctccacc tggaaggagc 122580
cctgggttcc tcataacatc ccagcggaac aggggacctt ctatcctgtc cccaagtcca 122640
tcctcatcct cctgccggtt tcctggcccc tcttatgtct gcttctgac gccacatcct 122700
tctggattct ctggaattga attttgctt tgatgcttat ttaaaaatat ccattgcagg 122760
ccagggtgtg tggtcacac ctgtaatcct gtgcactttg ggaagccaag gtgggcagat 122820
tgcttgagcc caggagtgtg agattagcct gagcaacatg ttgaaatcct gtttctatag 122880
aaaatacaaa aattagctgg gcatggtggc gcacacctat actcccagct actcaggaac 122940

```

ctgagacagg aggatcaatt gagccccgga ggccaaagct acagtgggct gtgatcgtgc 123000
cactgtactc cagtctggtc aaacagagtg agaccctgtc tgaaaaaaa aaaaaaatcc 123060
attgcatact tcaccgtagc gaaacatgta tgtcttacct ttcctttcct gcctgtagct 123120
gctcttttac acttaacagc cacactaagc cagccttaaa tgaaaaaaca accagcactt 123180
cctgtgccct cctgcttcct tcatgagggg tccctccctc tgtgtacact ccatttctcat 123240
tgcccatggt ggtttgttc cctcttggtt ctcaagccat ggcagcctgc ctcttgccct 123300
ctttactaaa aaggcctttg cagaggetgc ctgtgttctt tctttctagg tctctctcat 123360
cctaggccct ccagcttgat tctgtggagc tgccctcttg tcaactcagta gcttgtgggg 123420
tcttctctgt ctagccactt aattgattgt gttcctcgag ttgctgtcca tggctctctg 123480
ttactgtttt ctctgtgttt ctgcctctct ccttggcctt ggtaggtcca tcccctttgt 123540
gaccttggtt gttgctctca tggacaactt tctcttgctg gtccttgtag tcttggcatc 123600
cagcttctcg acacgggact tgtcctgcca gtacctcaga cttgcactta aaattgaact 123660
agcaccactg tcaactctcca gggcctcttc ttgttaatta gatcattagg gatgttcaga 123720
atcccagcat catagtatgt tcctcctccc gctaccccag gaaccctaac cttacctcct 123780
cctctctatc tactaggagg tggccctcag agtccgtctc atcttccacc tgaacttccc 123840
taataggctc cagcagctgc cccccgggg gctgagtact tcctccatgc cttgtgcagt 123900
gctgagccct ttacctgggt tctcctgttt gctccttatt acagccctgc gaacagatac 123960
tgctcttaat tccatcttac acctaaaggaa gctgaggccc caggtaaggt gcatccaagg 124020
tcaccaggt agtagacagt agagccacga tctgaaccag gcagtctgat tcagagcctg 124080
tgttgacact cagccaccta gaacacagct tggattgtgg gtttctatta cctgttcaaa 124140
accctacat cccgggtctg tccctgcacg tgctctgtgg cctggctgca tcttcttga 124200
aggcagtgca tgcctcttca ctgagggggc ccatgcagga acagagggcc ccacagaagg 124260
atgaggccag tgcagaatgg gctggagggg acaatgctga ccaggaagca agtgtagaga 124320
aatcccagga aacctggagg agccagagac aaggcattag aactcctcgt cgtgacctgg 124380
tctgcattct ctgagtgtgc tgcttctgtt agctcgcttc cttggtctca ggttatagtt 124440
taaggcattg tggagcccta aaaagcctgt actctgtttt tacctgtttt aggacccttt 124500
cactttgggg atgtgttgat ttttttttt ttttttttt tttttttgag atagagtctc 124560
gctccattgc ccaggctaga gtgcagtggc acgatcttgg ccactgctgc ccctgcctcc 124620
tggtttcaag caattcttgt gctcccgcct cccaaatacc tgggattaca ggcacccgcc 124680
accacactcg gccaatTTTT gtatttttag tggagacagg gttttaccat gttggtcagg 124740
ctgggtctga actcctgacc tcaagtgatc tgcccacctt ggccctccaa agtgctgtga 124800
ttataggcgt gagccaccac acccggcctg aaattttaa cagaaataaa attttgatcc 124860
caacagtgat gccaggcagc ccagatctgg gggagagggt ggcccttgcc agctgggcct 124920
ttctctgttt cccaagtctt gctgcctctc cctgctgggc tttgcagcct gtgcatgtct 124980
ctgtgccttt gacctgttt atccaaagga gaggatagaa tgaagtcatg attcctggag 125040
ccctgagaag gatgctgtgg agaaatttgc cggtagaatc tagctgagtg tgttgctgag 125100
gtgccagcat tgttgttggg gaggtgacc gcttggcctg cctaggccca ggatgctcca 125160
tggccgggca cagaggccac ttggctgtca ggtgtcagga gcctgcagag ggcacacaga 125220
gcctggaccg caggggggtc ctgctttctc acctggcctc cttcagcatt tctgtccctc 125280

```

```

agtccttagc aagcccagga gctgttgagt ttggcaggtg ccgagtgctg ttcctgcctg 125340
tgtagctgtg gctcagtcct gtggggggccc cgctgtggcc cgagtgcagt gattcagaggc 125400
gctgagtggt ccctgactcc ttctccagga gctgtgttca gactttcgca gctcttggt 125460
tgagagctcct ggagggcttg gcattgccga ccaatgtgga ggtcgacagt gagagaggag 125520
gaatgctagc tttcttgacc agtccattaa ataagtggga tattggccag gcacggcggc 125580
tcacgcctta atcccagcac tttgggaggc tgaggcgggt ggatcacgag ctcaggagtt 125640
caagaccagc ctggccaaca tggtgaaacc ccctctatac taaaaatata aatattagct 125700
gggcgtgggt gcaggcgcct gtaatcctag ctacttggga ggctgaggca ggagaacagc 125760
ttgaaaccgg aaggtggagt ttgcagttag ccaagattgc gccactgcac tccaacctgg 125820
gcaacaagag caaaactcta tctcaaaaaa aaaaaaaaaa gtaggatatc tgtttctgct 125880
tagaaaaatc agaattttct aaatgccagg tgttctgaat acgtaagtat gggagacgac 125940
tcagcctgtt tcatttttat gtaaaatctt cgcgtagcca tgtggcactg gaccgagatg 126000
aaagcaaaga catttctcct taactttgtt tctaggaatg ttccggagaa tcacagcagc 126060
tgccactagg ctgttccgca gtgatggctg tggcggcagt ttctacacc tggacagctt 126120
gaacttgcgg gctcgttcca tgatcaccac ccacccggcc ctggtgctgc tctggtgtca 126180
gatactgctg cttgtcaacc acaccgacta ccgctggtgg gcagaagtgc agcagacccc 126240
gaagtaggtt cataatgccc cacagcccag ggcgccagcc cagcacctg tcctgagact 126300
cccagtaacc tgagctttgg ccaccgttaa agcattttca ttttccattt tttgtgaggg 126360
cttgtgaaat ttctgctgca tattaatatt cttttcatgg acagcatatt attgggacaa 126420
acatgcggtc cagctaaagg cattcaaaat agcagttgct ttctaaatgc gattttcttt 126480
ggcaggttct ttgacaccat tgcatttctt gggatatgct tgtcatgctc tgtggctcct 126540
actaagttct agtccttaaa ttggttccat agccagacat gttgcaatgt cttaacctca 126600
ttataaagta aatgtggttc tggttatcct tagataatga agtaacagt tagcaaattt 126660
caaaacctct tggaaatgtt attttaccat tcaaaaaggc ttactaaggt tctcgttatg 126720
gggtggccctc tttttgcaa aggttttcag gcttaagctc catttctagg tgctccaaca 126780
ctccattatt tgtatatgta tggaaataaa agctgtgacc accccaacc ctggcccccg 126840
cccagctgaa tcctcagcac agtatttctg gaaggtctca gatcccacgc tggggaaaag 126900
aagttctgga gacaaaagag ggcaggtgct gccgtgcctc tctgctcagt atggatactg 126960
gaccttgtgc tgccagggtc cccagtaggg ccagttcatg gcactcagct ggaaagtcca 127020
ctgttgggag gcattcttaa ccatccactc tgtgccgtat gtagtggggg ctggtcattc 127080
tggttgaggga gacagaccag tgacgacatt tgaaatgctt ggtggatgtc ttaggcctgt 127140
tacgatgact gagcactgtg ggggcaggag acagaaagtc agtgtctcct agttctgtgc 127200
tgctttaacg tgcatagaaa tcagctgcgg attcagcaga tcaactcctt tctgacagat 127260
gggcctgctt actctgatgt tatatcagaa agctctgaat ctgggaattg tgtccctga 127320
attggagtaa cagaaatgct tagatgatga gtgtttaaaa gaaataaacc aaaggtaaat 127380
ttagtttgga attcagcaag cgtcttcatt cagecctctg agggcaaact acagcttttt 127440
gtaaatgtag gtaaatctg tgactgtttc gtgacccct ctgatccagt tttcctttat 127500
aaccttctgt attgttcctt ctattatcct gaaataacat taatagatta ggctgggcgt 127560
gggtggctcat gcctataatc ccagcacctt gggaagccaa ggcgggcaga tcacctgagg 127620

```

ccaggacttc gagaccagcc tggccaacat gatgaaatgc tgtctctact gaaaataaca 127680
aaaattagcc gagcatgggtg acagggtgcct gtagtccctg ctactcagaa ggctgaggcg 127740
ggagaatcgc ttgaacctag gaggaaaagg ttgcagttag ctgagatcgc gccactgcac 127800
tctagcctgg gtgacagagt gagactccat ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaatta 127860
atggatcaat ggatttttaa cctaataatt aaatttcaaa aaatatcggt ctttaatgggt 127920
aatgtaaagg taaaattaag ataatatgta acaagcatgt gagtgtctaa ggtgtccccg 127980
tggtggaagg aaaaaataaa tccccataag tgtccaagat gcccatagag agcagagctg 128040
ttctggttta aaccctgct cttagcactg tgtttttcca gctgtgggtg gtgggggatg 128100
agtatctttt tatttccatg agatgagaaa aatgaattac tagaagtgtg aaatacaaaa 128160
cacagctgct ctttttttag ccatagactc agcagccata aaattgctgt atccagttgc 128220
agaaattcct gctgcttact cttgaccctc tctcggtttg tgtgcattct ctctcaggct 128280
ggctcccaga tgggagctgg ctccaggcga cactgggtgc tctgctccag gaggtcctta 128340
tgtgggtcct gccctagcct agccctctc ttatggactc tgtcactgtg ggtttatgat 128400
tcactctcaa tctgtcttac ctcttggtga actgttagag tcctgcctat actttggcgc 128460
tttggggtgt gttgtggtac acatgatgtg ttggtcactt ccagctcat cttgtttctga 128520
gtcaccctag atttgggaca ttcatcgc accagtaccg ggcggtgtat ggcctgagat 128580
ttgggggggc ttgtgctgct acaaattggg gctgaatttg agttgacagt ggaccttctt 128640
tatgtctact gctcataatt gaattgcaaa tactgcctct tctctttcag aggctcatta 128700
ccctatagct gtattattgc aaagtgcaca attacagctt gagtgtaagt cactgcgc 128760
tggcaggacg gccactgag aaagggcacg tttcctgttc gttagttttc acattgacac 128820
ataatttaca atacagtaaa atgtactttt ctatcaactg tagtcagtaa cagccccct 128880
cccccaacca catcaagata tagaggagtg ctgtcacttc aaacagttcc ctcttctct 128940
gccacatcct gccctcccc aggtctaacc accaatccgt gctctgtccc tctgttcage 129000
ccattgcaga aggccataga aatagaatct ataggctagg tgtggtggct catgcctgta 129060
atcccagtat tttgagaggc tgaagtggga ggatgacttg aggctgggag ttcaagacta 129120
gcctgggctg cctagcaaga ccccatctcc agaaaaaaaa aatttaaaaa ttacaatcac 129180
gtccctgtag ttcagctgct tgggaggtg aggcaggagg atcacttgag ctgaggagt 129240
agaggttaca gtgagctatg atcgtgccac tgtgctccag cctaggtgac acagcaagac 129300
gttgtctctg gggaaaaaag aaagaaacgg aaccacgcgg tgtgcagcct tctgagtctg 129360
gcccctttcg gtgagcagtg tctaaagtgc tgtcgcgtgt tgcccacgcg tcggtggctc 129420
gctccttgca actgctgagc attgtatggc taggctgtag tttgttttca cttcaccagt 129480
tgggaaacag agaaaaggca ctttttaaaa agtttaaatc tgtagaattt tggtttttac 129540
cagttctctt ctaaattcctg agggattaca ggaaaagtgt ttgtatttca gaatattctt 129600
agcttgatgt gacctctgtc ccgttaagg ccctttgccg caatgggaag gacgtcgtc 129660
ggtcagaccc tgaaggtcag aggggcagtt tgggagtgtg tcaacatttt aactgtatgg 129720
actagagcca agagtctcaa ggtttataat tcccacgtat tcaaaaagaa aaaaacaata 129780
aagtgagaag tcagtgtaga gtgaaataac ctgtgttagt ggggaagaag tgttttttaa 129840
caggatttcc ataacgtata acatcaacat gtttagagtgt gtgatgtttc attgggaaac 129900
gaacagtaaa acatgaaagc agggaggttt tcattctggc agttggcaac tttcacggca 129960

gatggagaat ttcaaaagca attgctcaat tatcaaacat agccagtgtg agttctgaaa 130020
 taaaggtgct gattgaatgt gcagctttat ggtggatttt gctattcagg caagcatttt 130080
 aattttctgc ctgttaaatt ctgttttctt tagtttttca tatgtggttt attgtagctt 130140
 aggaatagat aactgagagt atatattaca catacaacat tctgatatgg caatatttaa 130200
 aacaacttgt ctgttttaga actagaatta aacataatca tcttcagtat tttgcaaata 130260
 agctcactgc catccagaaa cattgtcaat gcactctgtt ctccttctag aagacacagt 130320
 ctgtccagca caaagttact tagtccccag atgtctggag aagaggagga ttctgacttg 130380
 gcagccaaac ttggaatgtg caatagagaa atagtacgaa gaggggctct cattctcttc 130440
 tgtgattatg tcgtaagttt gaaatgctg taaacggggt tgaggagggt ggggaccagg 130500
 agaacatcct gtgtagatga cacttgcagt gacctctgg aacctcagacc gcccggtgtc 130560
 ctgccaaagt ccatcgaaac taaatctaga atgaatgttt acttctgctg tgacataata 130620
 ttggagacca ggcttggcct tccagtcact ggattctaag ttggactgtg agagtttttg 130680
 cagctgactc atttatcaaa tgccccgcta ttggctcacg cctacatgat gctgggtatg 130740
 tttgttaatt tgagggaagc aatggaataa taataactaa tgatttaaaa aacaaagtaa 130800
 gtgcattgac tgtagtgggg ttctgatttt aaattttttt aaaaattaat accaggagca 130860
 gtggcttatg cctaaattcc agcaactcga gaggtgagg taggaagatc acttgagccc 130920
 aggagtttga gacaagcctg ggctatggtg tgagacaccc atctctaaaa aaataaaaaa 130980
 taaaaaatta tccaagtgtg gtggctcgtg cctgtaatca cagctctttg agaagctgag 131040
 ggcggaggat ggcttgagcc tgggagttcg agaccagcct ggcaacacag agaaaccctg 131100
 cctctaccaa aaaaagaaag agaggaagaa agaaaaatta gcctggcgtg gtggtgcatg 131160
 cctgtggtcc cagccacctg agagactgag aaggaggat tgcttgagcc cagaagtttg 131220
 aggctgcagt gagctgtgac tgtgtcactg cactccggcc tgggtgacaa ggcgagaccc 131280
 ctgctctaaa ataattttt taagttaatt tgtagaaaag gtgtagatg ttctttgtca 131340
 cattttatga tggattcctg tttaaatgcc gttctcttta aagaaaaaa aataacttgt 131400
 gggagttttt aaccataaaa ctagcatcac atatttacca tggagaattt acaaaaaaac 131460
 aaataaacgg aggaaaataa aacctcctgt aatcatacta ctacagagata acttgctgtt 131520
 agatttttgt ctagatttaa tactttttct atatttatat taaaaatatt taaaacatat 131580
 gcatttcttt gtcacaaaca tggatatcta tagatactac tgtcacatag caaacagtg 131640
 ttaaatattc tgaatcagaa aaggaagccg actctccaac tgaaagaggt gttatcctag 131700
 agactttttc tggatgatgac aatttattaa tagtcacttt ttgctttact ttctctattg 131760
 aagtagtttt tctattttgt tctactttta aggataatat aatttataat gctgtttttc 131820
 acagaaaata aagaaaaaag atactaattt tataagttaa taaagtttga tcatcccaaa 131880
 tccaaaaatc tgaaatccaa aatgtcctaa attctgaagc tttttgagtg ctgacattat 131940
 gttcaaagga aatgttcatt ggaaggtttc agattttcgg atttagggag ctcaacaaat 132000
 aagtataatg cacatatctc aaaacctgaa aaaaatccta aattcagaat acttctgac 132060
 ccaaacattt cagataaggg ttattcaacc tgtactgtca gatgatccca aatgaaaaat 132120
 attaatacgt aaccaaatat caaggaattg atcacatttt acagtttctg cctaggatta 132180
 tgaatcaaga tgaaaaggct ctgcatgttt aaaaatatat atttttattt tcttataaat 132240
 cttaaataatc tacacttaag atttatttga tatgtgggat ccattcatat tttgattca 132300

```

acagttctgt caaaactgtg gcagtgatag gggattcttt ttttcccact gaactatcac 132360
aaaattggaa aaagagtaat tggagaaccc cactggctta gccggcccga agccccggag 132420
agggcaggca gtgctgtgga tggggtcac ccagcgcac gctgcccctg ctacctgcgg 132480
atctcgtga ggcctgcctt tgtcctttga cccttggcca tttgttagtg tctctgagag 132540
ctggactgct gtaccctact tccccagggg gcctaacttc acacagcctc tgccgcagt 132600
cgtggttgga ggtgacggcc ttggtaaate gagtttccta cctcctcaat tatttgtgct 132660
catacactgt atatttttag tgaggtttat atttgggatg tgttttctcc ttcttacct 132720
ttctggcctt tctatggcat taatacctgg tctctcttg tgtacttgaa aatgaatctc 132780
tcatcatatt tttccttagt gtcagaacct ccatgactcc gagcacttaa cgtggctcat 132840
tgtaaatacac attcaagatc tgatcagcct ttcccacgag cctccagtac aggacttcat 132900
cagtgccgtt catcggaact ctgctgccag cggcctgttc atccaggcaa ttcagtctcg 132960
ttgtgaaaac ctttcaactg tacgtcttca tctgcccac tattgccagt tgcagttttc 133020
cctgccttaa aaatggagta ttgaaatttt taactttaat ttctgatttg caaaatagtc 133080
atcttttgtt cttttccttc ttgctgttag ccaacatgc tgaagaaaac tcttcagtgc 133140
ttggagggga tccatctcag ccagtcggga gctgtgctca cgctgtatgt ggacaggctt 133200
ctgtgcaccc ctttccgtgt gctggctcgc atggctgaca tccttgcttg tcgccgggta 133260
gaaatgcttc tggctgcaaa tttacaggtt ttgggaagag aaaccctgat attgatttat 133320
attgaaaatt tagcaggcca agcaaaacag gtggctggct ttttctccg taagtatggt 133380
cttgacatgg tcaccgatag aaacatggaa acatctgcaa acttgccgtt actcgtgtgt 133440
ccgatctgac tgtttcttgt attttttct agtctgcctt tactaggatg aactgtacac 133500
atcagttcat cttttttaa tgagcatgag gttattttgg gttgttaggt gttacaaaca 133560
cactaatgtg tttttgtcta ttagagcagc atggcccagt tgccaatgga agaactcaac 133620
agaatccagg aataccttca gagcagcggg ctgctcaga ggtaatgctg gaaacacagg 133680
tcgtccttgt gttaggacaa cccaggatat aaaggatata gatttgtacg ggaataaatt 133740
cacaggacaa gaaatcgatg tgccttatag gtgggtttac tgcagaagtg ccataataga 133800
accttctac ttttaaaaca accagatctc actttctaaa gagtaaagga tgaccggcag 133860
gatcacgtct gtgacgtgag tggaggcagt ttgcactcct ggtggctgtt tgagaggtag 133920
catttagaat gcctgtattc actgtcctgt gatgagtggg aaaatagggt atcaggttta 133980
tcttagcaaa atcaaaagcat gtcactaat tgctaaacaa gagttggcaa atctgagaga 134040
cattactcaa tccttggcat gcaggactta catctgcac ctgttgccat tttatgtctt 134100
caaagcattt aatcatttag ttgtgtttgc aaagtctttg agaagccttt gtcagaaatc 134160
cctacatctc ctatgtgagt gtatttccat gactgcagaa taagttaaac ttttaccttt 134220
ttccttccct tgcggggcgg ggtggggggc agggattgtg tgtgtgagag ggagagagag 134280
acagcagaga aggagaatat aattatcatg ctgtgtactt tgagctgaaa ctgcaaaaaa 134340
ggaaaaacac acaaaaatta ttatgctttt cagtcttttag agtaccttgt ctattatgct 134400
tttcagtctt tagagtacct tgttgatggt gtttttaaat gggattgggc acaattagggt 134460
ggacagtttg ggatgatttt tcagtctgta gggccaagct cttttgtaat ttgcattatg 134520
aagttgtcac tctcatagca gatggcggga gataaactat tattactttt tgaccctaga 134580
cttagtcttc agtccagatg agggagatta aaagattata aatatcttgt gccagatgag 134640

```

```

gtgattttat tttgaaatga ccatgaattc ctatcagttg tcttactggg atatttgata 134700
gtggaatttg tgcatTTgag tcttagatga tctgttttac atttattaag aaagccttta 134760
ttagctttta tactgtgtat tgcctgttgc agtgTTtgag tataaatgaa atttctggaa 134820
aatattaatg gagtacaaac tgtgatactt aaaagtaaac tagggcctgc atttgtatca 134880
tgacctgttt gagtattgat gagaagatag ctgtgaagaa aaaggTTtaa acaagtgtat 134940
tttcctttta gaagccacta atagtgcac tccttagagt gtatatttct agaatcctag 135000
tgtgcagagt ttagactaag actaaaaaaaa aaaaaaaaca aattatactg taatttcatt 135060
tttatttgta ttttagacac caaaggctct attccctgct ggacaggTTT cgtctctcca 135120
ccatgcaaga ctcacttagt ccctctctc cagtctcttc ccacccgctg gacggggatg 135180
ggcacgtgtc actggaaaca gtgagtcagg acaaagtaag tgtccagcgt gtctgcatgg 135240
gaggcacagg gcgctgagtg cctctgtcac ctgtggcaga tacagagagt gcagaggagg 135300
tgccgtggac ccaaggagtt ctggcgctcg gctcggtca gtgaagctgt ggttagagac 135360
gtggggggcc atcaaggTct gagggagcca agcagtgtg atgtgggacc cttttggtag 135420
gagtgtgggg tgagtagtta gtgggtgaat caaggaatag tcggccgtgg cctgcaggcc 135480
cctgactgca caggccttca agcacatgtc aatgccgta gcctccctcc atctcctcat 135540
accttctggc cacctgtgag ttgactgcc actgccagcc attctggtat gttgtcagca 135600
cctccactgc tcatacctca tggttaggga ccacctggag ccttggtaga gccttggtag 135660
agccttggtc ctctactttc ctggacaaaag ttcagcttat gaatatgaat ttagatttca 135720
aaaaccagca gccaagtat aagaaagcga aggttcagtc ctgccttctt aggctctatt 135780
cgctaagcac ctgccctgcc ctggttgctg gggagagatg agtaaagcag acaaccagg 135840
agaggatggc aaaggggccc ctaaccctta gtggtttagc tatatttgga aggcctattg 135900
gaagttcacc aggtgaaggg ggaggctgtg agggtgccca ggcaggtaac agaagtccaa 135960
aggggaaaac ctgtggtgtg gtgagccgta tagccacagc ctgccggccg gcagccctct 136020
cagcctagtg cgggtgtccc aagcactggc ctaggcctgt agctccaggg atgtgaagtc 136080
cccttgaacg ccgcccacatca tgttccccctt atccattttt ttcttcccag gactggtacg 136140
ttcatcttgt caaatcccag tgttgacca ggtcagattc tgcactgctg gaaggtgcag 136200
agctggtgaa tcggattcct gctgaagata tgaatgcctt catgatgaac tcggtacggg 136260
gggagcagtg gaggcaagga atcctcagct tttcttgtga cttccaagtg ggatttgtct 136320
catcatcatg tgaccactt gttgacaaca catgttgggg actccagtct gggcaggac 136380
gggatgtcgg agagactcca ctctgaatgg ggccgggaag tggggaggac tccatttcag 136440
atggggtcgg gacatggggg ttatgctgat cgagacagaa aagcacattg tttcagccac 136500
attagaatcc acggaggTgt tgttttgaat tccagctggc cccaaggctg ggtgtatggt 136560
ttgggatgag aactatctgg cctccactgg aggaacaaac acaggatgtt atcatctaag 136620
ctccatggcc aagacagaat ggaagtcaag gttgcgtatt tgccgtagac ttcaacacag 136680
tgtcgtaatg cgtgacgtca ataacttgtt tctagtgtct tggaagtTga tcttttagtcg 136740
taaaagagac ccttgatgc agcgagattt cctctactca cacctctgtt agatgtagt 136800
aggttcttca cccccaacc ccagatgtca gagggcacc tgccgagagc taggaggcca 136860
tgcaaagcct tgggtgccct gtccctcacc cgtgggcagg tcctgtgagc agtggggggg 136920
ccacctcttg ggtatggtgc agccatggcc caagcagggc ttcttctcag acctactagg 136980

```

acgggagaaa cctcctgggtg ctttagccct gcgttgatat gcagcaaagt ggagggaagt 137040
 gggcacctgg gaggacaaat gcctgtagag gccgggagtg acggcaggtg ttcatgaaaa 137100
 gagaccttgt ggggagggca acacaacagt gtgttctgat gtactgaaga gctcaactga 137160
 aaacaacagg agaattagcc caaaatccat ttactaaaat tgtttatctt tttttttttt 137220
 tttgagacaa agtctcgtg ttgtcccca ggctggagtg caatggcgct atcttggctc 137280
 actgcaacct ccgcctcctg ggttcatacg attctcctgc ctcagcctcc caaatagctg 137340
 gtattaacag gcatgcacca ccacgcccg ctaatttttg ttttttagt agagacggga 137400
 tttcaccatg ttggccaggc tggctctcaa ctctgacct caggtgatcc gccacctcg 137460
 gcctcccaaa gtgctgggat tataggcctg agccaccacg cccggcctaa aattgtttat 137520
 cttaagattc atgcagtga agctaactta ctgagtata aatttgctta gtgatctgtt 137580
 tattaggttt tccaaatttg ctaattgggc tttgaacagc tgtaaaagt ctgactgtaa 137640
 aagaaagctt caacttttgg cattcatgat gcttttctga gtattaaact aagatagatg 137700
 ttttacctga aggatcgcc accaatcttt aaatggctaa acaaaagggt tgctaaaaca 137760
 taatccaaat tgacataaga aataccattt ttccaaccaa aattttggca ttcatatggc 137820
 tacttttacg tatctcagct gcatttgaac atctttttca aactttaggg tggttggtgt 137880
 atcactgagg tcttgatga cactttagct ttgattttgt ttttatgaat taaaattgtc 137940
 atacaaaaat ttttatctca agcaaatcca agagcataaa aaattaaaat attacttaaa 138000
 atactaagag agaacagata tatattttac taagcatatg ttgaatgaaa ttgttcaaat 138060
 atttataaca ggcatagagt agaattttct taaaaatatt tttgatggtat taccaatttg 138120
 tattttctca gaaacatttg ccttattctt ttttctgttg tgtttttctt acctgattga 138180
 aagctcataa tctgttgta ttgtttgta acctttaatg ctctgatttc aggagttaa 138240
 cctaagcctg ctagctccat gcttaagcct agggatgagt gaaatttctg gtggccagaa 138300
 gagtgccctt tttgaagcag cccgtgaggt gactctggcc cgtgtgagcg gcaccgtgca 138360
 gcagctccct gctgtccatc atgtcttcca gcccgagctg cctgcagagc cggcgcccta 138420
 ctggagcaag ttgaatgatc tgtttggtta ttaaaattaa aatttatctt atttttaaaa 138480
 agcattccag ggccagtata gtactttgca ccaagtaaat gtacaataaa ggcagtggat 138540
 ctaatacatt gaaagcgttt acagaggtag ctaaagagca gcacgggtgt cctcggtca 138600
 gaatttcttc ctgtgtgtt gccactttgc cattcattga catggtcatg gacatagggc 138660
 tctaagccct tgaggaaggc tgggccagac ctcaggggag atgcagcccc aaaccacgtg 138720
 cagtcctgtg gacggatgtg tagatgtgcc actgaggaac aatgtcttga gctttcatca 138780
 gattctcaga gaattgcttg actgcctttc gaagttgatg catctgtgct cacgtttgca 138840
 cccacccacg aggtccttct gtttcagggg atgtctgact gtatcagtc cgtccactc 138900
 tggccccggc cctggcacag tacctggttg tggctctcaa actgcccagt catttgcacc 138960
 ttctcctga gaaagagaag gacattgtga aattcgtggt ggcaaccctt gaggtaagag 139020
 gcagctcggg agctcagtgt tgctgtggg agggggcatg gggctgacac tgaagagggt 139080
 aaagcagttt tatttgaaaa gcaagatctc tgaccagtc agtcactttt ccatctcagc 139140
 ctggcagtaa gtcttgtcac cgtcaagtta ttgtagccat ccttcacct cacctcgcca 139200
 ctctcatggt tggcctgtga ggtcagccag gtccccctt catctgcacc taccatgtta 139260
 ggtggatcct aatttttagag acatgaaaaa taatcatctg gaagtacttt atgtcttaag 139320

ttggcctgga catgtcagcc aaggaatact tacttggttt gtgttagtgc ttgtaattcg 139380
ccccagaat gtgtacacgt tctggatgca ttaaagtcgt gcctgtatcc ttaaagggcc 139440
atcgctgtgc tgcctgccct cagcaaggac acactttgca gaccacaga ggctccgcct 139500
ccacctcaca ccaaagaaag ggaggagtcc aaagggcatc agtgccatta ctcacaaaat 139560
gataaataca cccttattct gaaccacgtg gagtcatatg gtttgtgatc cctgtccttc 139620
aggtttcagc ttagtgggga agtgggaaag tcagcgtgtg atcacagcac aggggtgattg 139680
ctgctgatta tattatgtgc ctgctgtatg caggatgaaa tactttatat gcgtcatctt 139740
atttgactct cacaaccccc tgtgagatag gctctgttac tcccatttga cagggtagga 139800
aagcaaggct tagagaatth cagtgacttg cccaggtcct ctgagctagg aagtagccat 139860
tctggcattt gaacccaagg cctgctatcc ctagaacca cgctctcaaa ttcaacctat 139920
gacagaggca agccctggtg ctgtgggagc cccaaggaag agcctctggc ctggtggcca 139980
cgtagcccag gagagatttc tacaggagcc cacagcgtg aaggagagag aggcagcaga 140040
gtaagggggc tttgtggcag agaggggact ggcactttgg ggaatagggtg ggtcaggact 140100
gaatgtaatg gagccatgtc agagctgtcc ttctggaagg gcaagggcac ctggacgcgc 140160
tgcccctcag tgctttggac ggttccacaa ctgtgattca cacggcttcc ccaaacgaag 140220
gtacacgagt gggcattctg tgactcggtc cttcccttta ggccctgtcc tggcatttga 140280
tccatgagca gatcccgctg agtctggatc tccaggcagg gctggactgc tgctgcctgg 140340
ccctgcagct gcctggcctc tggagcgtgg tctcctccac agagtttgtg acccacgcct 140400
gctccctcat ctactgtgtg cacttcatcc tggaggccgg tgagtccccg tccatgaacg 140460
gtgggttcct atcatagtgc ctgtctgctt caccatgttt ttattttgtg ctgcctgttt 140520
gccaggctact aagctaggaa ttggggatgg agaggtagat aaaatatgca tcaggaaggg 140580
ctgggccccca tctcttactc tccaatatat tggagtctac actggaattt aactggaatt 140640
tgctttttta gtcatthttat ttagattttg aagtttcagc tttcatcaaa aataacctta 140700
aactttatgt ctctgtgatc tttggtctta gctgttttat gtatttagtc ttatatgatc 140760
ataagattaa taacattaca ttcagaagat tatttgtttt ctgtcagagt taaaatgttt 140820
gtttttatac tgcatthtaa tattaacgta ctgtaaaata aaagtggctt gttcttttca 140880
aggaacagta tcctcaacaa gggtcattag ccacaatttt taaaaaattg gacgtcatag 140940
tttacatgtt agagggcgtt ttgaagcttt gtatttttaa attaaatgtt atagagtgat 141000
gttttcatgt ttcataattg ttttcatctg tgcatttga gccaaactga aaacaaagat 141060
ccagggatta ctacttaaaa gccagacttc ttggagggtta tagtgatgat tttgatagta 141120
tcttgagccg tctcataata acctcagggt gagagatggc caacaggaga cagtcgaggg 141180
acttagaaaat ctgaatgaaa tctgaagttc aaatcttcag acatatacca ctaaccaaga 141240
gattgggtacc tcagtctagt attgtctgtt tgtctaaaat tggttctaag gaatctaggc 141300
tagtctgtct atccctttca acttttgtga ggctgcacaa atgtaaaatg ttgaataaaa 141360
agcactgatg gaagtgtgta gaaattcttc tctttgttct gttgtaattt tagttgcagt 141420
gcagcctgga gagcagcttc ttagtccaga aagaaggaca aataccccaa aagccatcag 141480
cgaggaggag gaggaagtag atccaaacac acagagtaag tctcaggacc catttttttc 141540
ttacatgttg ttcctccagg acttaaaaaat cattcacaga gacgtgcacc gcggtgagt 141600
tggactcctg gaagcgcacc gtagctccgc tgtgtcctgc tgctcctccc tagctgtcag 141660

ggaggctgta gtccattgct ttgccagctc ttttgtttcc gagtgaacac cttatccgta 141720
cacatgcggc tgtctctgac cctacagacc agctgggatg ccactggggg agcgctccct 141780
tccccccgca cttcccacac tctgcagtta ttctgagatc cttgagggca gggaacaggt 141840
ttgtcttctt tgtgttctca gaaattaatg ctcggcctct ggtagcaag caacaacctt 141900
ttgttgagtg ataataaata aataaatgtt tcccacatga gtattcagta acctcagtgt 141960
caggttcagc catctgtttt ggtggatatt taaaagaaaa ttccgctttt cctacagaaa 142020
aaaaaaaaaa tccaaatccc agtgatttaa gccagttata gacttagaca tatactacgg 142080
cttttcatgc actttcctcc caattctaga gtaggtattht tactaggaaa atggtggcag 142140
tgctgttgagg gaggaagatt ctttggccaa gtgtcttttg ttcttgccag ggcccctagg 142200
ctgctggggg gcttcagctt ctttagccca gtgtctgggt gggaatggcc cctgttgccct 142260
gtccacacaga ggtgggggtg cctcacctgg agcctgtcca cacattttac acagcacgct 142320
tacctggagc atcaggcatc ttttccatgc tctgtggctc aggaacacg ctttttcaat 142380
catgagtga ccaagtgttt tgggtttttt ctccccgctt ttgtgcaatc ctggttgagg 142440
atggagtttt cctgtcttta gtcttctgca tagtactttt ctcttctggt tcccgtttca 142500
aggttttgta attagagaat gaccagaaag caatggcatt ttaatgcaca gccaaaggact 142560
tctctgaatt tgtatctcaa acctctgtgg gtccttcagg cttcagtttg tgatttcatg 142620
atttcttggt gctacctaa gaaatgaaa acaccacct ccctactctg catcttccag 142680
ccgagtggca cctcaggctg tggatcctgt gcttctgtgg tgaggataag aatagtcca 142740
accgtgtgga ttgaaatcaa tcagttaatc cctccatgta aagcacctgg aacggatgac 142800
agtcttggt tgaatactca acaaatgcta tcatgatttt tagttagatt tccattgctt 142860
taaacaggt gagacatctt ggcgttttga gtagagcaa cgggccctga agtgggttct 142920
gtttgggtga agatgattat gcttattccc catggccctc tttaggcaag agtgggaagc 142980
tttctttgtt tttttaatca cctcgatagg acgttacttc ttaaaggcca tccaataaat 143040
attaataggc cgggcgcggt ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg aggccgaggc 143100
gggcggatca cgaggctcagg agatcgagac catcccagct aaaacgggtga aaccccgctt 143160
ctactaaaaa tacaaaaaat tagccgggag tagtgaggag cgcctgtagt cccagctact 143220
tgaggaggctg aggcaggaga atggcgtgaa cccgggaggc ggagcttgca gtgagccgag 143280
atccccccac tgcactccag cctgggcgac agagcaagac tccgtctcaa aaaaaaaaaa 143340
aaatatataat aaagccaact cgttagcgtg gggttaatt gcttaagtcc aatgagaagt 143400
ccttctctat cctaggaagt tgcccaaat gtagaatctc gtggcctgtg ggtaatagcc 143460
acgtaataca cactcactgc ctcaacaaat catattttag taggtatgat attctagact 143520
caagacacca ttctgtggat cttcccaagg gtgtgaagt tccacagcgt ctgccttggg 143580
agtttccatg cccaccagaa ccatgcccc agccctcaa gcactctgac ctaggaaagc 143640
cagtgaagca aggatgacaa catggccctt tgatactagc tgagggacag acacaggtcc 143700
tgaggagacca gagaaagac aggggcagag gaggtgtcct aaaggaagtc tgaggctgag 143760
gagccacagg atggcttcca gctgtcacag gctgtgctg gccttatcac agagagtggg 143820
ccagagggtt gggaaccaag gccagagctc aggttcagga ccattccagc aatcccagca 143880
gaaaatgggg agaattgtat ggtataggcg gatatgaagg tagaatctgc aggccttcag 143940
tgcccaactc agagtctaag tggattccac agttacagct tgagcagctg gttgtaggtc 144000

atgcttttcta cactgggcat ataggatgtg ttttttaaaa agtcctctct taaccgttgc 144060
ttgttttagat cctaagtata tctactgcagc ctgtgagatg gtggcagaaa tgggtggagtc 144120
tctgcagtcg gtgttggcct tgggtcataa aaggaatagc ggcgtgccgg cgtttctcac 144180
gccattgcta aggaacatca tcatcagcct ggccccgctg ccccttgtca acagctacac 144240
acgtgtgccc ccactgggtga gtctgctcgt tccttgacaga agaccaagta cggtgaaagg 144300
caccggtagg ccctgggctg ggcacacgtg agagggcggg acagaatccc cgcagcccag 144360
aggctgcctg ctgtgggttct ggtgcccact gtggttcttg tgccaggctg ctttcctcag 144420
gcaccacgtg tggaggtcgc tagtagaaat actggggttt ctaaaatgaa ctgaggccct 144480
acatccccta gagattagt ttagacctga ttctagagca actagaccac tttgcttaat 144540
agcagaccag aaaccacacc cctcagatg agtgagattt tcctttggag ataattcatg 144600
tttttctaca cagttttgca gttgtcttca gaattggtt aaagtaggtg ttattgccag 144660
gcgcagtagc tcatgcctgt aatcccagca ctttggaag ccaaggtggg cggatcactt 144720
gaggtcagga tttcgagacc agcctggcca acatggtgaa accccatctc tactaaaaat 144780
ataaaaaatta gccaggtgtg gtggtgtacg cctgtaatcc cagctactca ggagactgag 144840
acaggagaat cgcttgaacc caggaggcga aggttgcagt aagccgagat cgcgccactg 144900
cactctagcc tgggcaacag agcaagactc cgtctcaaaa aaaaaaagg taggtgttat 144960
tgatcagaac ccttgtttca gataacatga ggagcttagc ttgaggagag tgagggttga 145020
tggaggggga ctgacttctg cccagtgaag tggcatcatc tcccaccagc ccgctgaaat 145080
aagatgatgg ggctgttcc ttagggcctg cagcatctc aggcaggaaa gaaaggccga 145140
cctggcaggg tgtgagccag caggtgtagg tcaggagaaa tggagccagg tcccagggaa 145200
gaggcttgtg gctgcctgag aagggtgcgt gcctgcctgt gtgtgtgtgt gcacgtgtgt 145260
gtatgtatgc tggagagtct agggaggctt gctccaagga cgcagtattg tttgatcctg 145320
agagataagg attctgccgc agggaaatgaa ggtattccag atggcgggct tattccgaag 145380
aagaggccag tgcctggcgg tgctggaagc agttgcagaa caggagattg taggctttcc 145440
tgggaagaga gcagcagggg tgctggagaa gcaggccaca cttgctgcat ggggttgctc 145500
tcggccccac tcttgggtga cagcgagtca ctgtgggttc attagcatct ggttatgaga 145560
cagtaactgc tcctttggag gggctcgtgg agaccatgca ggagggcacg gtcttgaggt 145620
catgccgtcc agagcacacc tgaggatagg ccaggacggg ctgcacgctg taggtaaaat 145680
tcctccagca agctcttcac tggcattgag gattccctg agtgcggtca tctggaaggc 145740
agctgtaaca ggcaactgcag tctctccctg ggtgggtacc agagaggagc ataggggagc 145800
ataaccgatt taaagagagg gctttcctgt ggtgaggtaa gagattagct ggtcattatc 145860
atagagcccc ctctgccttt gtgcagatgg gctgtgggaa tcctgggggt ccgttgggtc 145920
ctttgtcacc tcaactgaagg catgtaagct gagctggcca gaccgtgagc tgatcctgcc 145980
acttgaacag catcaagcct gcctctggat tcttctgtgc atggcacttg tctgagcacc 146040
tcacgcacag agaactggac ttcagagttt acagaaataa gctgtatggt tcattttcat 146100
gcctgcttgc caataaacat atctgagctg aacctcattg aacgcctgcc tttattctag 146160
cacagcacct gctgtttgtg ggcgaggggt gctgtctcta actcctgcct gcttctccca 146220
gcactccctg agtgggggtg gccagcagcc tcaggatgag gacaggaagt gggagggcag 146280
agcagatttg ggagggccac ttgatgggga aggaagtccc aggaagcagt tggagctgtt 146340

ttctggggga gaaggtgcca gctctgggac agtggtgggg tagtgaggag ggagcccagt 146400
ggagagaagt cgggcttcct gcttcctcac agtatgtctg tcctgactca actcgatga 146460
tgtcacttcc ttttcatctt ctcagggtgtg gaagcttga tggtcaccca aaccgggagg 146520
ggattttggc acagcattcc ctgagatccc cgtggagttc ctccaggaaa aggaagtctt 146580
taaggagttc atctaccgca tcaacacact aggtactctt ggggcctctc cttcagggtca 146640
ccattgtcgg acatctaccg ggaggaaatc cagagccccc agtactggga tcttctcatt 146700
tgactccaga aaagatttaa gcatgataat aatacaaacc tatgtgaata cattttgcag 146760
tgtttggcaaa actcctttta tactgagaaa atagatccca gttcctgtgt tttgtggctt 146820
gaatcccagc tttgtgtatt ccgggcttgt ttgaagtcag gaaaggttca tgtgtagtgg 146880
acaacgtgag accaaattct gccttagatt ttgcatttag gctaaacagt ggcagcactt 146940
gtctcagaat gttttcttgt gttcaccagt ctgatectgt tgtgtctcag tggtcatttt 147000
tctcatatgg gaacaagcag acgggagcag atggagtcag gtttcttggc actcgccttc 147060
cccagagcct agaggcagca tggggagaaa gcaggcttgg ggctcagaca gtctgtgtct 147120
gcttccagcc ctctacctg agcagcgcag ggcaagtccg tctaacctct agagaccctc 147180
agttttgtca tatgtaaaat gggggtcgtg tctatttcat agaattgttg cagatttaga 147240
aattacattt ctaaacaaat gttaccctt atttctaaat aagtgtctaa atgaataagt 147300
caccactttt gcccctattt gatggcaaga ggtgtgatct tgttgtggga ctgtaatcag 147360
tcagttctca gtgactgtgc cctgctgtgg tgtttcctgg aatgttctg tcttgtccta 147420
gaaagtctgg caggggcacc ctgactccac tgtccagtcc tctccccagt ccctcgggct 147480
tctgcagatt tgaggcttgt ttggatccca gaaggttgtg gcaggagaca cettgcctct 147540
actttccctt ttataattca atgtccaaag agagccctga gcaggtaacct cacgccagct 147600
gcctcacgga gctcctcctc ttcttggtg tgaggatcgg tatcagtggc ctctgtctct 147660
ctcccccttg cctaacacga gcaccttgc ttacttgggt gcccttgctc ttgaactgcc 147720
catcggaagt gcgtgaccca agactgtgcc gcagtccttg ccttgtctgt gctcattttc 147780
tttgttcatt tttttccctg taacgtaaat tgttatattt gtctgtatct gtgtctgaat 147840
cagtcctgca cgctctcctt ctctctgtct cttgttcttt ctttaccctg tttatcacgg 147900
ggaccccgat gtccattgct ctagtctctc tgtcctaagc accccatccc gtctctctgg 147960
ccttaccaca agtggcgtgg ctgcctcaga catcatgatg gggacatgaa gcacagctgt 148020
cagaaacaac tgttcgtag atacactcga atgcagctca tcaataggga tggagggtct 148080
gtcggatgta ttttactga atccccgtc ctaccttgat aactctttt taatctattc 148140
ttctagacag gtcagaggaa ccattacttt gacttttaaa tttttagcag ctttattgag 148200
gtagaattca catactacag atttcacca ctctaagcgg acagcttggg ggccattagt 148260
tttatccaca gatttgtgca gccagctgca cagtctcagg gctggactcc aggggaagatt 148320
ttagcccat tagtgagtgg ggcagaagtg gccctggccc tgcacagagt tgctgtcatg 148380
ggcgtccctg ccctgtccct gtgtctgctc cactgggggt tgaccaggct gccagggccg 148440
acttgggcct gtgccacctg cctctcatgt gtctcggaca gtgcagccga tgtctatact 148500
tcggtttcct caatgatgaa atggagggga tagtgttccc cgcacatag aactgtgtga 148560
ggtttaaggg actcactgcc cttggcgtgg agccttctcc aggggccgtg ctgtgtcggc 148620
gtagctgtca gctctccgtt acaggcttga gaagggttga cactctctca tgtaacattt 148680

atattttctag gctggaccag tcgtactcag tttgaagaaa cttggggccac cctccttggt 148740
gtcctgggtga cgcagcccct cgtgatggag caggaggaga gcccaccaga agtaaggcca 148800
cacccctgtgc tggttggcac atgggcagtt atggccgctt gcaggccttt ggtggggaat 148860
aaaataaggc agcaagctgg tgttcttttt ttctcttacc ttatTTTTga aagagtagct 148920
gaatgggtgtc ttgactgata ttccagagca gggacaaaagc ctgctgaggt ctgggggctg 148980
cgattaccaa tggctggaat gcattttatt acgggtgcatt ccatgttaag gatcaatacg 149040
attgtgccct ttctggaaaa tatcttttag tttatcaata ttcagaggag tgtaggttga 149100
attaaaaatga aaaggcactt tataaaggcc atgagtagta cctggtttca tttttctaata 149160
gtcttgcaga gattttatca ggcttcttga agtgttcacg tacattacgc taacacgata 149220
ttaataataa ctgtgctctg gtacagcgga gccagcagaa tgggaagttg tggaatgcag 149280
gcccttgatt ctgatagaag gtgtggtttg aactcacaga aatgacagtt tggagggtag 149340
acatatgtca caagtcatca agattgtctt taaattcatg catagaagct aacagggtgt 149400
cataagcaag gcctgtaaaa tgtatgaggg aattcaaaga taatttatta aaaagtaatt 149460
catgtttgga gttttgtgcc caaaggagtc cttgatttga aaaatgggct tttgcccatc 149520
agattgtttc agggcccgtg tgtgcggagg ccctgccttg tgccccgtga gctcagcctg 149580
acagaaatcc tttggtagca cttaaaggctc ctcttctcc cattgaggca gggaagactc 149640
tggtttctgc aggcagaggt ggttgtgggt gtcttgtctg tcttgttgac atgtgggctc 149700
tccttccagg aagacacaga gaggaccag atcaacgtcc tggccgtgca ggccatcacc 149760
tcaactggtc tcagtgaat gactgtgcct gtggccggca acccagctgt aagctgcttg 149820
gagcagcagc cccggaacaa gcctctgaaa gctctcgaca ccaggtttgc ttgagttccc 149880
acgtgtctct gggacatagc aggtgctggg gacagtgggt tccccgtga agcgtccagc 149940
agcttcaacc aggccgtttt cttcattgc tagaattgaa aacaccgtcc gtgtggcctg 150000
tgcaggagat gcagacccaa aggtggcctc ctggtcagtg agaagctgga aacgtgacag 150060
gaactgacgt ggggttattg agcatttagg ggaagacgtt agcagagcag gaatgagcag 150120
gcaactagta gaacaccac ttaagggtc acggacaggt gctcacttag gaagtgaatt 150180
tcatttggtg ttacaccagg ttcttttagg caaagcggag ggaaagttct ggtgtttttc 150240
acttgtaaga ttttgaagga aacaaaacac tctttacctt ttttctaaaa tgtaggtttg 150300
ggaggaagct gagcattatc agagggattg tggagcaaga gattcaagca atggtttcaa 150360
agagagagaa tattgccacc catcatttat atcaggcatg ggatcctgtc ctttctctgt 150420
ctccggctac tacaggtacc tgagggaaag ggtgcggggg agcggttgta cttgggctag 150480
aatgagagaa gactggcatg ctaccacac cagtgtgcg ggaagacctg agtgtggtct 150540
gagttggagg ctgtggtgct aaatacgtg cccctttcat aagcaggagt cttagtcagg 150600
cccaggagg aagtaaaatc tggaaatgaa tgagaagcat tctctctgc cagtcaagaa 150660
atgagaagcg aaagaattct cacgggtgtt aagaccagca ggatttaaaa gttgaattag 150720
ttgcttatgt taagaactca accaagtcca tctacacaag ctgaatctcc agcttttctc 150780
aagaaaccat gtgtggcagt ggctgcaggg cagggcacag ctgggcctga gcaccccgct 150840
ccctgcacct ctccccctcc tgggccctgc ctgtcactgc ccactctccc accaagcctt 150900
ccggttgtgt gcctgcccta tcacaggcat cggagcttgt cacctggttt aaaagaagag 150960
agttgtgtgg ggatttgga tgcacgtttt tcaactcaaaa gtatttttagc gtagagctct 151020

gtgattccgt agctattttag gagtttaagc accttgaagg ctttaattgc agaaagttct 151080
atgtggacgt gcaatgtgtt atacgcagtg tctatgagac tcaaagtgtt attagggcgt 151140
tgaagtaaac tgagcacttg gagggccatg gatccagcct tcaaggagct cataagtcag 151200
gaggacccag gagcaatgac ctgtcataga aggcagaaaa gaggggcaca gaggtgggtg 151260
ggaggcatac acaggcagct cctggagctc caaggggagc aagtgttcc aggggaagggg 151320
gcgtggaggc ccctttggag gaggcaagtt gatctggggt ctggcagagg gttagctggg 151380
gacatttagc gggaggctgg tgcccgggaa ttggggggat gccagcaga aagacatgag 151440
gaggctggcc tggggcgtgg gggggtgtga aaggttaagt gggggcatta tcctgtctcc 151500
gctcctgccg gctgtatctg gtcagcctgg gcaccgaggt ggggttctgg aaggcactgt 151560
tcacaaaaat gcttatctgg gtccccaga gagcttgcc tgcctggactg tcggctcgcc 151620
tgcaactgct gactcctaag cttttgcagc tcagcccaca accagttcct attcacagag 151680
gtgggagctg aggggtgaca agtgactgct gcagtcttat ttgtcataga gaaaaagtga 151740
cagagtccag ctgtcccact ggccctgcca gcttaactgg ttataaagtg acaaatcccc 151800
aagaccacaca gggctctgca caacctgggc cctcctgcca gtggcggcga gggcaggtgg 151860
ctcacggctg ggtgcctgtc tgggcaggag ctgggctggt atggggtggg cctgcggccc 151920
tgccccctg tgcagatcaa gactcagggt gctggtgttc acaggtgcc tcacagcca 151980
cgagaagctg ctgtacaga tcaaccccga gcgggagctg gggagcatga gctacaaact 152040
cggccaggctc agtctcgcg ccccgccgc tggcctctgt ccgtttctgt cctcagactt 152100
tggcgcttga cacaccagg agaaaagctc agtgcacttt ttaaataaaa ggaagttttc 152160
ctttttttta aaaaaaatt taatgttcat tgtttttatc tgttttatc ctaggtcccg 152220
caagcagagg aagcattagt tttgtttta tttatgttct gtattccaga aagtagttaa 152280
gagacctcac atgtagcgat agagatgtgt gtaagagaca gtgagagggc gtgacttgga 152340
cttaagcaag gaccgtgaga cacaaaaagg ggggtgagga cagagtggag tcagctgaaa 152400
tgctcaggag gaagtagacg ccatgaaggg ccatggtatg gggggccgca ggcgtggccg 152460
tgagtgtccc tggggccagc tcttgggggg ctccctgagt gtccctgtcc ctgtggccag 152520
ttctgggtgg gagccccgtg tgcaggcaga cagctcggcc acttcctagc aggtcacatt 152580
ggtctgtgct tctgtttcct cctcagataa gtgaagggt tcaagggtct ggggtgtggtg 152640
gctaacacct gtaatctata acattttagg aggtgaggc agaggctta cctgagctca 152700
ggaggttgag gctgcagtga gccatgattg caccactgca ctccagcctg ggcaacagac 152760
cagtactctg tcccttaaaa aaaaatgtaa acagaaacgt agggccattt gcatatgatg 152820
gcacatggcg tggagcccta caggtgtatg ctgggcgggg cccggctgtg ctggccgact 152880
tgcacctttc cctccacccc ggtgctgtgt ctttcgctca ccgggttcct gatttagtga 152940
aagcagttgt gcaggacagt tctctttgta gcttttgtt ctgtggaaat gggtcagaat 153000
atggtgttta gaaacactta tgagctctga gagtttctc ttctgagttc ctggcctgca 153060
gccttcacag cagaaaccct gtgatgtcac aagcctgttt ctgttcctg ctctctgcct 153120
gtactgtcct gttttgtgcc tgccggtttc agtgacagga agcagggagc tactggacca 153180
gcctgtattt ttctagacat agttggaaaa agaagtccca ctcttctgtc ctttcacctt 153240
tgacagatgt ttccaccca agataagtga aaatgaccaa taggatgcac tgtatttttc 153300
atgaaagtgt ttctgaaggg caggctgaga gtgagaggcc tggggctcac tgggtgcctc 153360

```

tggccttgct ctgggcccag ggacactggt ctgtgcccga ggtattccct atccccccaa 153420
ccccgctgca tttggccaca tccttcaatg tttgcgttgt gtccagcgtc cgcaaaccac 153480
ctgtcatggg atcatactgg ggctgaagta cggctcccacc cctgccctgt ctggggctga 153540
agtacagtgc caccctgcc ctgtctgggg ctgaaggaca gtgccacccc tgccctgtct 153600
ggggctgaag tacagtgcc cccctgccct gtctggggct gaaggacagt gccaccctt 153660
ccctgtctgg ggctgaagga cagtgccacc cctgccctgt ctggggctga aggacagtgc 153720
caccctgcc ctgtctgggg ctgaaggaca gtgccacccc tgccctgtct ggggctgaag 153780
gacagtgcc cccctgccct gtctggggct gaaggacagt gccaccctg ccctgtctgg 153840
ggctgaagga cagtgccacc cctgccctgt ctggggctga aggacagtgc caccctgcc 153900
ctgtctgggg ctgaaggaca gtgccacccc tgccctgtct ggggctgaag gacagtgcc 153960
cccctgccct gtctggggct gaaggacagt gccaccctg ccctgtctgg ggctgaagga 154020
cagtgccacc cctgccctgt ctggggctga aggacagtgc caccctgcc ctgtctgggg 154080
ctgaaggaca gtgccacccc tgccctgtct gggatgttta gcccctagat gccactggac 154140
tgagccgcta cttgcttttg ggaaagagg gtgggggtta ggggtctggg cgaggggagt 154200
gcaggggctc tccttggcc tgagagctgt tcatcacagac tcctcgcca ctccctgcag 154260
ggtgctgggt ccagggggg aaatggccct tggtgccaag aacgtgagtt ggggctagt 154320
ccagtgatga tggagaacag ctttttatgg gcacacagcc cacagcactg tgccaagtgc 154380
tcgaggcttc ccgagaacca ggcagaaagg aggacagtcg aggtgtgctg actgcgtggt 154440
ggctgcgtga tctagagcgc gggtcacaaa ggcgcgagg agctctggcc ttgggtttac 154500
cgcaatgact gccagtgcgg gagactggaa aaggaatctc acgtattggt tccgtgtttt 154560
ggggactcca ttcagatgtc acttaggagt gaaagcatcc ctctgtagag cctctttctg 154620
tgtcacctc ctcagctgct cctgggggtg actggccctt gattcatgcc tttagcatgt 154680
gctggagctt ccagcagct gtccagcccc tgccccacc tctctgtggg ctcccttgcc 154740
cgtaacctgg ggtgtctgaa cgacccttg taaggggcag actgttagac ggtaggcatg 154800
tgctgagtc cagtggccac acccaccac caggagcctg gcactgtggc cgcagcactg 154860
agcagtgcgc cgtttctgtg gcaggtgtcc atacactccg tgtggctggg gaacagcatc 154920
acaccctga gggaggagga atgggacgag gaagaggagg aggaggcca cgccctgca 154980
ccttcgtcac caccacgtc tccagtcaac tccagtttt ccaatggcct tttcttttt 155040
aacagaaatt tgaaatttct tatcagtcac ttgatttgtt tgaggtgctt cttgaaatga 155100
gcctctcatc tcatgtactt ggaaaatacc catctcgcat attccacagg aaacaccggg 155160
ctggagttga catccactcc tgttcgcagt ttttgcttga gttgtacagc cgctggatcc 155220
tgccgtccag ctcagccagg aggaccccg ccactctgat cagtgaggtg gtcagatccg 155280
taagttagcc ttccattcc cctcacacct gcacgtgcc cagcaccac acacgccaca 155340
caccacacac acacacaccg ccacacaca tgccacttgc acacacacc ctcatgcatg 155400
caacacacac acaggccaca cgcacatag acaccacaca cacatgccac atgcacacac 155460
atacaggca tgcaccatac acacaacaca cacagcacac atgccacaca cacagccac 155520
accacatgca ccacacacat gccacatgca cacacactcc acatgcatgc accacacaca 155580
cacacacaca ccacacacac cacatgcacc acaccacaca ggttacatgc acacaacaca 155640
cacatgccac gtgcacacac ccacacacc acatgtatgt gccacacaca gcacacaacc 155700

```

acacacatgc accacacaca tgccacatgt gcatgcacca gacacatggc acacactaca 155760
 cacacgccac gtgcacacac cccacacaca tgtacgcacc acacacatgc cacacacaca 155820
 tgcaccacac acatgccaca tgtacacaca tgtatataca caccacacac cacacacaca 155880
 ccacttgcac accacgcaca cacaccacat gcgcacacac acaccacata cgccacatgt 155940
 acacaccata cacacaccat acatgcacca cgtgtaccac gcaccacac agacacagca 156000
 cacgcataca ccacacacac acgcacacat gcgtcccgcga cagtaatgtc tcttgggtgt 156060
 aagaacacga cttgccagta gtagcgttct ggatgcgttg cctggattct aacagcgcga 156120
 ttctcccctt gccctcctgg tttccacat ctccagcttc tagtgggtctc agacttggtc 156180
 accgagcgca accagtttga gctgatgtat gtgacgtga cagaactgcg aagggtgcac 156240
 ccttcagaag acgagatcct cgctcagtag ctggtgcctg ccacctgcaa ggcagctgcc 156300
 gtccttggga tggtaagtga caggtggcac agaggtttct gtgctgaagc cacgggggcc 156360
 catctgcctt gggacctggt gttggccaga ggtgccgggt gcggtgcct ccttccaaga 156420
 gttgaccga accggactcc acggcccacg tgagctgcag tgcttctcag atggaggggg 156480
 ttcagcgacg gtcagtgcc ttcacaggtc actgtgatgt gggttgtggc ggccaagcca 156540
 tggtttgggg tcccgtatcc ctgggcttat gacatcattg tagtagcca tccccacaga 156600
 accacggtgt gtggtggcgc tgaggcatcg tagatggtgg aatgctact ggcttcccca 156660
 tgctctgccc tgaggcctga ctgcctcact ccccttctca gttatgttcc agggcccccg 156720
 agcttctctg ctggacagct tctctcctgg gggccgtttt gtcacagtga ccctgtgttt 156780
 ctagtcccaa atctgggtgc tatagtctct ttttagcgtg gtggttgtct tagtcttttt 156840
 tggctgctac cacaagttac cttagactgg gtaatttata aacagtggaa atttacttct 156900
 caccgttctg ggggctggaa gttttcatgg tcaaggtgcc agcagatttg gtgtgtgatg 156960
 agggctgctc tctgcttcat agatggcatc ttctggctgg gtcctcacgg tggaaggagt 157020
 gaacaagctc cctcaggcct tttagaaggg cccaatcca caagggtct cccatcatga 157080
 cctcatcacc tccaaggcc ccaccttct gtactgtggc actgcaaatt aggtgtcagt 157140
 gtaggagttt caggagggat agaaacattc agaccatccc agcgggtcaag tgttcatcct 157200
 cttgagttcc tccttattct gcttctggtt tatcaggatt cagccagtgc agcatggtac 157260
 ctgtattctg tggcacatca ccacatggta tttgccaagt atccatcacc tgcacacgtg 157320
 aaatcattgc ccgtgggtcc cgacatctgg cgaagcatat tcaaggatgg cagaactgtc 157380
 agagctggca cctctggttc cttgtcatgt ggcattacct agtaatccat tttatgatag 157440
 caatggaaac tcatttcttc aacaaacacc tgagtggctg ccgtgtgcca gccgtctggg 157500
 gcccttgggtg agaatggcat ggtggtgccc atcagggcct gcctagcccg tgctctggac 157560
 gggctcctgt gtgtcaggaa cgacaatgct gtcatgacgg tgaatgattt ttttttttgc 157620
 catcactcca gccgctaaca tttgcggagc tcttctccc gcacccccac ctgacaaggc 157680
 caagggtgac cttggcccca ccctaggcgg ccaaggtcag aggttagctg gcttgtctgg 157740
 gtcacacaaa atgcagcaga ggttgaggtg agcacatgtc cgtgacctgg agcctgactc 157800
 cctctctgcg agtcttgact gctcttgctt agactctgtc ctccccgagc ccaaagccca 157860
 gtcactctcc cttgtgggtg tccttcagcc tggtgccatg ctggtgactc agcagccgtc 157920
 cagggagtggt aaacaattga gtgtgtgggt tccctgtgtg ggcattctctc ttcacggcga 157980
 acaccctctg ggtgttggcc acacgatgtc aaagcggctc ttggaagggg tccttctcct 158040

```

ttgtgggaag tttcagctgc tgggctaact tgaattgtaa ctgtggtttt gtgctcaggc 158100
ccagatcccc ctaggcaagt gttgtgccat cagtaatcaa atgagaaata atcattttga 158160
aaagcagatc ctaaggcagg atggtcattg acactcactc ccagctcttt gtgcactcat 158220
gctttctgga agatggccat cctctgtgaa ggttttcagc gcgtcatgct tggtagccac 158280
gtatccagag catgtcgttt tgaggtatit gccaccgtt gtgaaatccg tgccaccga 158340
gagcagggtcc tgatgtgggg ctttcagaag tgggacctgg ggccgtacgc agtccttagg 158400
gaggggccgt gtggcgttgt gcgtgtgagg ggatagcaca ggggtgagggt ggggcccag 158460
aaggaagtga cccacaaaaga acagcctcct cttttgtgct ttgttcctgg gatggctggg 158520
agtggcttct gtgtcgtccg gccatttccc ctgcggagag gctcctacca ctgccagaa 158580
cctcatcatt ccacaaaaac aagaggccgc ctggccatcc agcgtccat gggaattctg 158640
tgtccccata gtcttgggct gaaggagggt gacattcctt gctgacttct gcagggtct 158700
cctcactgtt aaagagcaga ttgaaagtga agaactggg ctaagtgttt aggtcgatat 158760
ttaacctgct taggttttgg atactaagt aaattgaggc cttttgtgt gaagttgaca 158820
gaaaccacta tcagggatcc ccaagactac cccaggcttt tctagaaaga ctctcagcta 158880
agatgtgtta tggtaaaagc acacaaaaca aaatcagcaa agaaaattag caagggcaga 158940
ggcccatggg gcgatgtccc gaggacacca ggcttgagct tccagaatcc tctcccagcg 159000
gggtcgtgca ggacgcactt aactccccgc acagtgagcc gtgacagcgc gtgtgcagt 159060
tcgtcgccag gaaagcacac tagagactcg gtgccagggt ttttactggg ggctgggcac 159120
atgggcaccc tctgcctgcc tcgtgcccag actctggact cccggaggga aggcaagttc 159180
tcagcaccaa ccctggtgcc cacacaagca gctgagcaca gggagcccc cctcagttag 159240
gatggtgggc accgtcccaa caccagccag gggccagcct tgcacacagg cctctcagga 159300
tggtctccgg cctgctgtgt agtctcttct gcacacaagc gtgagggcag cggccccgcc 159360
tcggctgtgg ggaggagcca ctgggacgtg agctctgggt gcatgcagca gcttttgtct 159420
gtgtgtgcct aggacaaggc cgtggcggag cctgtcagcc gcctgctgga gagcacgctc 159480
aggagcagcc acctgcccag cagggttggg gccctgcagc gcgtcctcta tgtgtggag 159540
tgcgacctgc tggacgacac tgccaagcag ctcatcccgg tcatcagcga ctatctctc 159600
tccaacctga aagggatcgc ccagttagtg ggagcctggc tggggctggg gcgggggtct 159660
cagaatgagc tgtgaaggaa gcagcatcac cctctccaag tgcccaggct cctggccaga 159720
tggcaggcca ggtatcagt ggaaccagg tgggtgcat ggctgaggtc agtgagacgc 159780
aagagcacag gtgcgtccta gaggttctc cgggcacctc cagcgagctg gagctctcgc 159840
ctctgctgct gtctcatgtg gcgttagca cactctccca cgtgcccatt cctgactctg 159900
ctctcaggc catcggtctt cattctctgc tcccagaacc ctgttattac ccaggctagc 159960
ctcctctctg caccttcccc gccctggccc agtacctccc tcttgtttcc actgtgattc 160020
cgacctcacc ttatcttaaa gctgtggac ggcaggttct gtacacacgt gtccttgaca 160080
aagcacggct ggtgccgcaa cccctcagcg agcaagtcaa gctcttcaca gcgatgtctt 160140
acaagcgcag agggctctgt gacacctggt tctcaccgcc actcttccaa agtcgcagag 160200
gcttttagcag agatgggccc agcctctctg agtcataggc ttctgcacac gggagctgtc 160260
tttagaggga ggggtggaatt tcatcagcca cccacatggg ggagttgagg gcaagaatta 160320
ggagcaaaga tgggaagggg tctgggagga atggccagt atcccccttg acaagtgggc 160380

```

```

aggaaacggg ggctaggtca aagttgagtg gaagacctgg agggagacgg gaaggtctct 160440
gtaggcacag ttcagacagg agggaggtgt gagccagggc acatgccggt ggccgtctgg 160500
caggatttgg gacatgctgg agcagggaaca gcggctcatc aggggccatt gccctcatcc 160560
aggccagagt gtcacaagcc cgtggggagg cccttctcgc ctgtcatcct tgctgggcag 160620
tgggtgctgt gctagcagga caggcggacg gctggcaact gtctctgcat ccctggagcc 160680
tggcataggg ccaagtcaca cggggcacag gcctgcaaat caggcacata tgttgggtga 160740
gtgacgtgat tttggggggc agccccagaa caggccccag acacaggcca aagccctgcc 160800
tgtgctggtg tgttgggctg ttctatggct cttgctgtgg gcatggagga ctcagggaag 160860
gagagttgag gtgttccagg agttgcgttt gggatgcaga gagcttgtgg catccaggta 160920
gaaatggtgc gtggggctga cctcagcacc atgggcagag gggccgtgtc acgtgcctcc 160980
gaggtggagg tgggaccacg tggtagaca tatacgcac actgggcacg tttttgtggg 161040
tgttgggggg catcgtattg gctcctctgt tcacagtggc cactcattca gtccctggct 161100
accagtcct cactgtgcca tggggaaggc cggcgtgtc gggggatcac agaaggcagc 161160
acgtcatgat ggcatgtgcc atgaaggaaa agcacagggc actcaggaag tagaggggac 161220
tggcctgggg tgtgggaatc tagggcctcg ttgagggaaca gagagaggaa gtgtgtggtg 161280
gccagcatgg aggtggccac aggggaggct gagttaggcc gagagggcag ggcgttgggg 161340
aggtagacgg gctcagccac tcaggagtg gtcaagcaga ggctgaaggg tcaggccagg 161400
ttgcaggggc ctgggggagc cactcagggt aggcgtccc gggagcccgc ctggcccata 161460
gctctacact cccgcgtggg gccggacatg ctgtgaagcc ctctccacgt tggatggggg 161520
tggctgagcc tggatgctgt ctcccgtttt cagctgcgtg aacattcaca gccagcagca 161580
cgtactggtc atgtgtgcca ctgcgtttta cctcattgag aactatctc tggacgtagg 161640
gccggaattt tcagcatcaa taatacagg gtgtgggccc tggctgtctt cctctgcaca 161700
cggggagtg gcttccctc tcttttctt gcaggatcat accagtgggc cagttttgac 161760
ttggctcggga ggaggcatga acacctgaga ctgtgcagcg attctttgac acagaggcct 161820
ttctccctgt gcagatgtgt ggggtgatgc tgtctggaag tgaggagtcc accccctcca 161880
tcatttacca ctgtgccctc agaggcctgg agcgctcct gctctctgag cagctctccc 161940
gcctggatgc agaatcgctg gtcaagctga gtgtggacag agtgaacgtg cacagcccgc 162000
accgggcat ggcggtctg gccctgatgc tcacctgcat gtacacagg gagcatgtac 162060
acgggtgcca taaggccagc ccaagtctg ttcaaggag gcaggagcat gctcactcaa 162120
gggacctga ctaggtgccc tctgatttca cacttctggt gttgccccaa gccggcccca 162180
tcaccttgca agaaaaggctc tggagcccc agggctggag tacctgggtca gggttgaccg 162240
tccctgtggt cactcatccc atgtggtgta gctgggctgg gtccctgggca agcaaggggc 162300
tgatatcacc tgctttcaga tctccaggga ctactggac ccctgtgtac aaagcactgt 162360
ctacagagcc tattgggtt tatagaggta accttcgtac tgaacacttt tgttacagga 162420
aaggagaaa tcagtccggg tagaacttca gaccctaac ctgcagcccc cgacagcgag 162480
tcagtgattg ttgctatgga gcgggtatct gttctttttg ataggtaaga agcgaagccc 162540
catccctcag ccgttagctt ccctagaact ttggcctgaa gctgtgcttt tgtgtgtgtc 162600
tgctgatccc ctggcgtgt tgctggagtc ctgccagtga ttccccacca cagcctgacc 162660
atgggctgcc ttggctcagg gttccactgg cgagctggtg gtccttgga cccagcactc 162720

```

aggtgtagcg ttgaccagtt ccaaggttgt cccagtgcct gccatctct cctgagggct 162780
cagggacagt acctggcagt tgggggtgtg gcagggggca ggaatgacca gcctctggga 162840
gggtggggca gaagcctgta cagtgaggag gagctggctc agcctggctg cctatcgtga 162900
gaggggagcc cacggggctg tgggaggggg gccgtggtgc ctgtgagcag ggtgaggagc 162960
agcggcagga ggatgaaggt ggaaccaca catgcatctt tgagaccctg gtggtcagtg 163020
gcttctgccc cccaccaccc cccactgctg tgcgtgcata gaattggctt ccctcacctg 163080
ctctggaagt gggttaggag cttggtaggg ctttttctca aggacaaggg cccctgattt 163140
gctctcaggc ctgagtcctg gcgacatggt ggatctggag ccttgttgca ctgccttgcc 163200
tgtgtctctc aatcaggggt gccagtgggg agccatttgg ctttttctca gagcatactc 163260
aggtggacct tgctccactg tttgaccaga tgaggcattc tgaacagcca agcctgtgct 163320
ggctctgttt catgttgatt tttttttt ttttctttt gagatggagt ttttcccttg 163380
tcaccaggc tggagtcaa tgggtgtgat tcggctcact gcaacctcg cctcccgggt 163440
tcaagtgatt ctctgcctc agcctcccta gtagctggga ttacaggcac acaccacat 163500
gccagctaa tttttgtgtt tttagtagag acggggtttc accgtgttg ctgggctggt 163560
ctcgaactcc tgaactcaag tgatccaccc tccttgacct cccaaagtgc tgggattgca 163620
ggcgtgagcc actgcgccc gccccatgt cgatttttaa atgcacctc gcacgttct 163680
tcagtccca tatgtcact gagcaccact gcgactggca gacgggcaca gggaggcgcc 163740
acgaccagtc ctggccttca aggggcttgt ggtctagtgg gcccaatgct aggtggcgag 163800
tgctccaaag agtgtggtgc acgccttcg cttgacctc ctccagacgc cacagggagg 163860
cacctcgag ctgaccacag atttctctc gtggagcagt gtcttcagag cggctgcat 163920
gccactgctg ggcgagggtc tgcgggcggg tagagccagg agcacctgtg aggaagtgca 163980
ctgccatttt cgtagctgct tcccgtgtgt ctgattaca cacggctggc atgtgtgcac 164040
tgatgagacg ggaactgat ggttgctttt cagcactgaa agggatactg ctgagggggc 164100
gtgtttcagg atctgggttag ggaagaagca gcgagagcac agatggggcc ctgtgtggta 164160
acaagaaaaa agtcctggtt gacaacagt ccacgaagcg ttagaacaca taggatgtt 164220
tgtggagcat ttgcatgtg aaagcagcaa aaacataatg ggaacgggtt cttttgttat 164280
gattttttaa aatctctttt gtaacatcct tcccgtgcg ccgtttctgc atattccttt 164340
atgtagcttt caaactcctc ttaggagttc tggtcctac agggcgtggg agcccaggct 164400
ttacgtagct ttcaaactcc tcttaggagt tctggtccct acagggtgtg ggagcccagg 164460
gcctgtgccg agcagcctgc ctccacgagc tagacagagg aagggtggg gttttgcctt 164520
tttagtctca aaattcgtac tccagttgct taggctctga ctttccccac ttggaaagtc 164580
cctcacggcc gaggttcct cccagccctg atttcacatc ggcattttcc ccagtattag 164640
agccaaggcc ctccgcgggc aggtggggca gctgtgggag ctggtgccag tctctgacct 164700
gcgtccctcc tcccaggatc aggaaaggt ttccttgta agccagagt gtggccagga 164760
tcctgcccc gtttctagac gacttttcc caccacagga catcatgaac aaagtcacg 164820
gagagtttct gtccaaccag cagccatacc cccagttcat ggccaccgtg gtgtataagg 164880
tgaggttgca tgtgggatgg ggatggagt ggaaagcctg gaggtggagt tgctccgac 164940
ttcccagcag attcgccagc agagcccagc tcctccgctt taaagcagca atgcctctgg 165000
ccccacccc acccccgcca cccaggcgca gcaggtgctt cccgtcccc cagccctgac 165060

actcaggcac ctgcttgctc cttgcaggtg tttcagactc tgcacagcac cgggcagtcg 165120
tccatggtcc gggactgggt catgctgtcc ctctccaact tcacgcagag ggccccggtc 165180
gccatggcca cgtggagcct ctcttgcttc tttgtcagcg cgtccaccag cccgtgggtc 165240
gcggcgatgt atcctctctg ggtccctgggt gctggccccg tttcccttgt caacaccgag 165300
gctcatgttt catgataagg ttttgaacc taacctttgc aaaaacccca cagatgccag 165360
ggtagacagg cctcagcccc aggggaagtaa aatgctgaca ggggtacaga aaggagcacg 165420
tccagacatt tgctgaccag ggcctctcag agggggccggt gtatggcagg agggtcgcag 165480
ctgaggggcc tttctgtgga gggcctgggt gaggggagcg aggggtggcg gtggtctctg 165540
cagacgtccc gccactcgc gggctctgtg tggtggggt tctcctgaca ctgcttctca 165600
ttagctttgg tcattgtgcc tcgatcgccc tctcggggaa aggccttaagt aaagatccag 165660
ttcccccccc cagatgctgg ctgccaggag tttcccttcc cacagccctt cccaagaca 165720
gaccacaaga gcctccaagc agcacagttg tcttgggtgt gacagcacag ccttgcccgg 165780
cgtgcctggc acggctctgc cctcactgca ttggagcagg gctagtggag gccagcgga 165840
gcaccggcca ccagcgctgc acaggagcca ggccaggatga gtgctgccga gtgggtgccc 165900
tgctgcagg gcatccagcc agccaagggt tgcaggaatg gaggtggagg cgctgatgca 165960
gctggaggca tccagggtggc ccttccgggg ctctgctcgc tctccaggct ccctggacct 166020
ctttgtagac tgtttcagga gaggaactcc caggtgagga caggaggca gcattccctt 166080
catttgccgg cctttttcct taactcctgc accagcctcc cacatgtcat cagcaggatg 166140
ggcaagctgg agcagggtga cgtgaacctt ttctgcctgg tcgccacaga cttctacaga 166200
caccagatag aggaggagct cgaccgcagg gccttccagt ctgtgcttga ggtggttgca 166260
gccccaggaa gccatatca ccggctgctg acttgtttac gaaatgtcca caaggtcacc 166320
acctgctgag cgccatgggt ggagagactg tgaggcggca gctggggccg gagcctttgg 166380
aagtctgcgc ccttgtgccc tgcctccacc gagccagctt ggtccctatg ggcttccgca 166440
catgccgcgg gcggccaggc aacgtgcgtg tctctgccat gtggcagaag tgctctttgt 166500
ggcagtgccc aggcaggag tgtctgcagt cctgggtggg ctgagcctga ggccttccag 166560
aaagcaggag cagctgtgct gcaccccatg tgggtgacca ggtcctttct cctgatagtc 166620
acctgctggt tgttgccagg ttgcagctgc tcttgcatct gggccagaag tccctccctc 166680
tgcaggctgg ctgttgcccc ctctgctgtc ctgcagtaga aggtgccgtg agcaggcttt 166740
gggaacactg gcctgggtct cctgggtggg gtgtgcatgc cacgccccgt gtctggatgc 166800
acagatgcca tggcctgtgc tgggccagtg gctgggggtg ctagacacct ggcaccattc 166860
tcccttctct cttttcttct caggatttaa aatttaatta tatcagtaaa gagattaatt 166920
ttaacgtaac tctttctatg cccgtgtaaa gtatgtgaat cgcaaggcct gtgctgcatg 166980
cgacagcgtc cggggtgggt gacaggggcc ccggccacgc tccctctcct gtagccactg 167040
gcatagccct cctgagcacc cgtgacatt tccgttgtac atgttctgt ttatgcattc 167100
acaaggtagc tgggatgtag agaggcgta gtgggcaggt ggccacagca ggactgagga 167160
caggccccca ttatcctagg ggtgcgtca cctgcagccc ctctctctcg ggcacagacg 167220
actgtcgttc tccaccacc agtcaggac agcagcctcc ctgtcactca gctgagaagg 167280
ccagccctcc ctggctgtga gcagcctcca ctgtgtccag agacatgggc ctccactcc 167340
tgttccttgc tagccctggg gtggcgtctg cctaggagct ggctggcagg tgttgggacc 167400

tgctgctcca tggatgcatg ccctaagagt gtcactgagc tgtgttttgt ctgagcctct 167460
ctcgggtcaac agcaaagctt ggtgtcttgg cactgttagt gacagagccc agcatccctt 167520
ctgcccccggt tccagctgac atcttgcacg gtgaccctt ttagtcagga gagtgcagat 167580
ctgtgctcat cggagactgc cccacggccc tgtcagagcc gccactccta tccccaggcc 167640
aggctccctgg accagcctcc tgtttgcagg cccagaggag ccaagtcatt aaaatggaag 167700
tggattcttg atggccgggc tgctgctgat gtaggagctg gatttgggag ctctgcttgc 167760
cgactggctg tgagacgagg caggggctct gcttcctcag ccctagaggc gagccaggca 167820
aggttggcga ctgtcatgtg gcttggtttg gtcatgcccc tcgatgtttt gggatttgaa 167880
tgtggtaagt ggaggaaatg ttggaactct gtgcaggtgc tgccttgaga ccccaagct 167940
tccacctgtc cctctcctat gtggcagctg gggagcagct gagatgtgga cttgtatgct 168000
gcccacatac gtgaggggga gctgaaaggg agccctcct ctgagcagcc tctgccaggc 168060
ctgtatgagg cttttccac cagctccca cagaggctc cccagccag gaccacctcg 168120
tcctcgtggc ggggcagcag gagcggtaga aaggggtccg atgtttgagg aggcccttaa 168180
gggaagctac tgaattataa cacgtaagaa aatcaccatt ccgtattggt tgggggctcc 168240
tgtttctcat cctagctttt tcctggaaag cccgctagaa ggtttgggaa cgaggggaaa 168300
gttctcagaa ctgttggtg ctccccacc gcctccgcc tccccgcag gttatgtcag 168360
cagctctgag acagcagtat cacaggccag atgttgctc tggctagatg ttacatttg 168420
taagaaataa cactgtgaat gtaaaacaga gccattcct tggaatgcat atcgtgggc 168480
tcaacataga gtttgtctt ctctgttta cgacgtgatc taaaccagtc cttagcaagg 168540
ggctcagaac acccgcctt ggtagtagt gtccccacc cccaagacc tgcctgtgtg 168600
ctccggagat gaatatgagc tcattagtaa aaatgactc acccagcat atacataaag 168660
tatccatgca tgtgcatata gacacatcta taattttaca cacacacctc tcaagacgga 168720
gatgcatggc ctctaagagt gccgtgtcg gttcttctg gaagttgact ttccttagac 168780
ccgccaggct aagttagccg cgtgacggac atccaggcgt gggacgtggt cagggcaggg 168840
ctcattcatt gccactagg atccactgg cgaagatggt ctccatatca gctctctgca 168900
gaaggaggga agactttatc atgttcctaa aaatctgtgg caagcaccca tcgtattatc 168960
caaattttgt tgcaaatgtg attaatgttg ttgtcaagtt ttgggggtgg gctgtgggga 169020
gattgctttt gttttcctgc tggtaatatc gggaaagatt ttaatgaaac cagggtagaa 169080
ttgtttggca atgcaactgaa gcgtgtttct ttccaaaat gtgcctcct tccgtgcgg 169140
gccagctga gtctatgtag gtgatgttcc cagctgcaa gtgctctttg ttactgtcca 169200
ccctcatctt tgccagcgca tgtgtcctt caaggggaaa atgtgaagct gaacccctc 169260
cagacacca gaatgtagca tctgagaagg cctgtgccc taaaggacac cctcgcccc 169320
catcttcatg gaggggtca tttcagagcc ctccgagcca atgaacagct cctcctcttg 169380
gagctgagat gagccccacg tggagctcgg gacggatagt agacagcaat aactcggtgt 169440
gtggccgcct ggcaggtgga acttcctccc gttgcgggt ggagtgaggt tagttctgtg 169500
tgtctggtgg gtggagtcag gcttctcttg ctacctgtga gcactcttc cagcagacat 169560
cctcatcggg ctttgtccct cccccgttc ctccctctgc gggaggacc cgggaccaca 169620
gctgctggcc agggtagact tggagctgtc ctccagagg gtcacgtgta ggagtgagaa 169680
gaaggaagat cttgagagct gctgaggac cttggagagc tcaggatggc tcagacgagg 169740

acactcgctt gccgggcctg ggcctcctgg gaaggaggga gctgctcaga atgccgcatg 169800
acaactgaag gcaacctgga aggttcaggg gccgctcttc ccccatgtgc ctgtcacgct 169860
ctgggtgcagt caaaggaacg ccttcccctc agttgtttct aagagcagag tctcccgtg 169920
caatctgggt ggtaactgcc agccttggag gatcgtggcc aacgtggacc tgcctacgga 169980
gggtgggctc tgacccaagt ggggcctcct tgtccaggtc tctactgcttt gcaccgtggt 170040
cagagggact gtcagctgag cttgagctcc cctggagcca gcagggctgt gatgggag 170100
tcccggagcc ccacccagac ctgaatgctt ctgagagcaa agggaaggac tgacgagaga 170160
tgtatatatta attttttaac tgctgcaaac attgtacatc caaattaaag gaaaaaatg 170220
gaaaccatca gttgttgctg tgtgaggctt gctttgcttc atgagaacct agaccttgct 170280
gagctggagt cttaggaagc agtctcctaa gtgcttctcc agcaggggca gaaactgtcc 170340
caccagctaa catctggcat tatggagggt cccccaggca gctgccagca gggacaggcc 170400
ccgtgttttc ttagaccagg gatgaggaag tggccccagg gcatgggcct ggctgggtgc 170460
ttctgcaagg gccttcccaa accacagtac aggtggtctt cctgccctgc agatgggagc 170520
tgtgggagct gctggagctg ctggagcctt catggtcaag tgacatcata agcttatatg 170580
acatacacia gcctcaggac ttggcccatg gcaactgaag aggtcatcag gccagcaca 170640
gagactagag ctgtgttctc acagggccca ccacccttc acctccttg ccattgacac 170700
ctgcgtccct ggcccagctg ctcccaggta acccccaaag cagctggcac atcccacctc 170760
tggtgtggcc ggggctgctg tgtgtccgca gggcctgccc cgtctattct agcttggttg 170820
tcctgtctga accagcgcct actccaagaa gcctctgctc agcccagcgg ggatgcttct 170880
aagctccgga cgagcctctc ggaagccttg gtgattggtg gtgtagtcat cttgggatgc 170940
agatgtctta ccaacctgca agaacaaaaa ccctgtggct tcctctggtg cagggtatatt 171000
agtcaatggt tgctgaggtc ccgtctggtt ctggctaatt ggcaggggtc gtccacccat 171060
tctttccctg ctctgctgctc tgtgccagga gagacggggg ccagtcggcc aaggggccag 171120
ctcctgctgc ctgctcctct tgggcacgtg cgggggcccc ctttctctga gcaggatag 171180
ggatcagtct gccggaggga tgtggtggac aggcctaaag ctttggggc ggggcatgcc 171240
acttgagctc cctaaatctg tctcctcata ggtgacaccg ctccagggcc cccagtggc 171300
ctctcctttc agagctacct aaattctggt cacttcagag aaatggagca ccccttctc 171360
cctggtccag gtgtggacag cctggcacac tgagcacacc tggcatggct ggtaatttca 171420
gaaagaagag gggccggggt ccagtgggaa gcagcgggtg acccctcgtg agtgggcttt 171480
gcagtcctc cccatgccac ggcagagctg ccctcaacac agccttctc ttctcatcg 171540
gagagcacac cctgtcccct tgccgagctg tgccctgtgc cttcggtggt atttgatttt 171600
ggctgctact ggctttgtt ggatctggaa gtcgttccc ctgctggtg cgtggagcac 171660
tgtaagtcag atgagggaag tagccagggt gaggtgagta ccgggtggag ccgccactga 171720
agggactggg taggggggcc ttgcctctac atgatgtgac acagccaacc gaggacagag 171780
gaagccccgt tcctgggggt gtggggtgca cccctcaggg aagcctgcag tggggcctga 171840
ggaaaggcat cctccgcgag cccacgagtc tggatcatga gcaccgtgac agtgtctgtg 171900
ggtagagggt gacccggcct tgtgtcatca ccaggacctc ttttgggaaa ccatgtggac 171960
atcgcttgcg ggtccccag gctctgcagc cccagcagcc t 172001

<210> 3

<211> 10081

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 3

```

gcactcgccg cgaggggtgc cgggacgggc ccaagatggc tgagcgcctt ggttccgctt 60
ctgcctgccg cgcagagccc cattcattgc cttgctgcta agtggcgccg cgtagtgcca 120
gtaggctcca agtcttcagg gtctgtccca tcgggcagga agccgtcatg gcaaccctgg 180
aaaagctgat gaaggctttc gagtcgctca agtcgtttca gcagcaacag cagcagcagc 240
caccgccgca ggcgccgccg ccaccgccgc cgccgcctcc gcctcaaccc cctcagccgc 300
cgccctcaggg gcagccgccg ccgccaccac cgccgctgcc aggtccggca gaggaaccgc 360
tgcaccgacc aaagaaggaa ctctcagcca ccaagaaaga ccgtgtgaat cattgtctaa 420
caatatgtga aaacattgtg gcacagtctc tcagaaattc tccagaattt cagaaactct 480
tgggcatcgc tatggaactg tttctgctgt gcagtacga tgcggagtca gatgtcagaa 540
tggtggctga tgagtgcctc aacaaagtca tcaaagcttt gatggattct aatcttccaa 600
ggctacagtt agaactctat aaggaaatta aaaagaatgg tgctcctcga agtttgcgtg 660
ctgccctgtg gaggtttgct gagctggctc acctggttcg acctcagaag tgcaggcctt 720
acctggtgaa tcttcttcca tgcctgacct gaacaagcaa aagaccggag gaatcagttc 780
aggagacctt ggctgcagct gttcctaaaa ttatggcttc ttttggcaat ttcgcaaattg 840
acaatgaaat taaggttctg ttgaaagctt tcatagcaaa tctgaagtca agctctccca 900
ccgtgcggcg gacagcagcc ggctcagccg tgagcatctg ccaacattct aggaggacac 960
agtacttcta caactggctc cttaatgtcc tcctaggtct gctggttccc atggaagaag 1020
agcactccac tctcctgac ctcgggtgtg tgctcacatt gaggtgtcta gtgcccttgc 1080
tccagcagca ggtcaaggac acaagtctaa aaggcagctt tggggtgaca cggaagaaa 1140
tggaagtctc tccttctaca gagcagcttg tccaggttta tgaactgact ttgcatcata 1200
ctcagcacca agaccacaat gtggtgacag gggcactgga gctcctgcag cagctcttcc 1260
gtacccctcc acctgaactc ctgcaagcac tgaccacacc aggagggtt gggcagctca 1320
ctctggttca agaagaggcc cggggccgag gccgcagcgg gagcatcgtg gagcttttag 1380
ctggaggggg ttcctcgtgc agccctgtcc tctcaagaaa gcagaaaggc aaagtgtctt 1440
taggagagga agaagccttg gaagatgact cggagtccag gtcagatgtc agcagctcag 1500
cctttgcagc ctctgtgaag agtgagattg gtggagagct cgctgcttct tcaggtgttt 1560
ccactcctgg ttctgttggg cacgacatca tcaactgagca gcctagatcc cagcacacac 1620
ttcaagcaga ctctgtggat ttgtccggct gtgacctgac cagtgtgtct actgatgggg 1680
atgaggagga catcttgagc cacagctcca gccagttcag tgctgtccca tccgaccctg 1740
ccatggacct gaatgatggg acccaggcct cctcacccat cagtgcagct tctcagacca 1800
ccactgaagg acctgattca gctgtgactc cttcggacag ttctgaaatt gtgttagatg 1860
gtgccgatag ccagtattta ggcatgcaga taggacagcc acaggaggac gatgaggagg 1920
gagctgcagg tgttctttct ggtgaagtct cagatgtttt cagaaactct tctctggccc 1980
ttcaacaggc acacttgttg gaaagaatgg gccatagcag gcagccttcc gacagcagta 2040
tagataagta tgtaacaaga gatgaggttg ctgaagccag tgatccagaa agcaagcctt 2100

```

gccgaatcaa aggtgacata ggacagccta atgatgatga ttctgctcct ctggtacatt 2160
gtgtccgtct tttatctgct tcctttttgt taactggtga aaagaaagca ctggttccag 2220
acagagacgt gagagtcagt gtgaaggccc tggccctcag ctgcattggt gcggctgtgg 2280
cccttcatcc agagtcgttc ttcagcagac tgtacaaagt acctcttaat accacggaaa 2340
gtactgagga acagtatgtt tctgacatct tgaactacat cgatcatgga gaccacagg 2400
tccgaggagc tactgccatt ctctgtggga cccttgtcta ctccatcctc agtaggtccc 2460
gtctccgtgt tggtgactgg ctgggcaaca tcagaacctt gacaggaaat acattttctc 2520
tggtggactg cattccttta ctgcagaaaa cgttgaagga tgaatcttct gttacttgca 2580
agttggccttg tacagctgtg aggcactgtg tcctgagtct ttgcagcagc agctacagtg 2640
acttgggatt acaactgctt attgatatgc tgccctctgaa gaacagctcc tactggctgg 2700
tgaggaccga actgctggac actctggcag agattgactt caggctcgtg agtttttttg 2760
aggcaaaagc agaaagtta caccgagggg ctcatcatta tacagggttt ctaaaactac 2820
aagaacgagt actcaataat gtggtcattt atttgcttgg agatgaagac cccagggttc 2880
gacatgttgc tgcaacatca ttaacaaggc ttgtcccaaa gctgttttac aagtgtgacc 2940
aaggacaagc tgatccagtt gtggctgtag cgagggatca gagcagtgtc tacctgaagc 3000
tcctcatgca tgagaccag ccaccatcac acttttctgt cagcaccatc accagaatct 3060
atagaggcta tagcttactg ccaagtataa cagatgtcac catggaaaac aatctctcaa 3120
gagttgttgc cgcagtttct catgaactca ttacgtcaac aacacgggca ctcacatttg 3180
gatgctgtga agccttgtgt cttctctcag cagcctttcc agtttgact tggagtttag 3240
gatggcactg tggagtgcc ccactgagtg cctctgatga gtccaggaag agctgcactg 3300
ttgggatggc ctccatgatt ctacacttgc tttcatcagc ttggttccca ctgatctct 3360
cagcccatca ggatgccttg attttgctg gaaacttgc agcagcgagt gcccccaagt 3420
ctctgagaag ttcattggacc tctgaagaag aagccaactc agcagccacc agacaggagg 3480
aaatctggcc tgctctgggg gatcggactc tagtgccctt ggtggagcag cttttctccc 3540
acctgctgaa ggtgatcaat atctgtgctc atgtcttggc cgatgtgact cctggaccag 3600
caatcaaggc agccttgcct tctctaaca acccccttc tctaagtcct attcgacgga 3660
aaggaagga gaaagaacct ggagaacaag cttctactcc aatgagtccc aagaaagtgt 3720
gtgaggccag tgcagcctct cgacaatcag acacctcagg acctgtcaca gcaagtaaat 3780
catcctcact ggggagtttc taccatctcc cctcctacct caaactgcat gatgtcctga 3840
aagccactca cgccaactat aaggtcacct tagatcttca gaacagcact gaaaagtgtg 3900
gggggttcct gcgctctgcc ttggacgtcc tttctcagat tctagagctg gcgacactgc 3960
aggacattgg aaagtgtgtt gaagaggtcc ttggatacct gaaatcctgc tttagtgcag 4020
aaccaatgat ggcaactgtc tgtgtgcagc agctattgaa gactctcttt gggacaaact 4080
tagcctcaca gtttgatggc ttatcttcca accccagcaa gtctcagtgc cgagctcagc 4140
gccttggctc ttcaagtgtg aggcccggct tatatcacta ctgcttcatg gcaccataca 4200
cgcacttcac acaggccttg gctgacgcaa gcctgaggaa catggtgcag gcggagcagg 4260
agcgtgatgc ctcggggtgg tttgatgtac tccagaaagt gtctgccc aa ttgaagacga 4320
acctaacaa cgtcacaaag aaccgtgcag ataagaatgc tattcataat cacattaggt 4380
tatttgagcc tcttgttata aaagcattga agcagtacac cacgacaaca tctgtacaat 4440

tgcagaagca ggTTTTGGAT ttGctggcac agctggttca gctacgggtc aattactgtc 4500
 tactggattc agaccagggtg ttcatcgggt ttgtgctgaa gcagtttgag tacattgaag 4560
 tgggccagtt cagggaatca gaggcaatta ttccaaatat atttttcttc ctggtattac 4620
 tgtcttatga gcgtaccat tcaaaacaga tcattggaat tcctaaaatc atccagctgt 4680
 gtgatggcat catggccagt ggaaggaagg ccgttacaca tgctatacct gctctgcagc 4740
 ccattgtcca tgacctcttt gtgttacgag gaacaaataa agctgatgca gggaaagagc 4800
 ttgagacaca gaaggagggtg gtggtctcca tgctgttacg actcatccag taccatcagg 4860
 tgctggagat gttcatcctt gtccctgcagc agtgccacaa ggagaatgag gacaagtgga 4920
 aacggctctc tcggcagggtc gcagacatca tcctgcccatt gttggccaag cagcagatgc 4980
 atattgactc tcatgaagcc cttggagtgt taaatacctt gtttgagatt ttggctcctt 5040
 cctccctacg tcctgtggac atgcttttgc ggagtatgtt catcactcca agcacaatgg 5100
 catctgtaag cactgtgcag ctgtggatat ctggaatcct cgccattctg agggttctca 5160
 tttcccagtc aaccgaggac attgttcttt gtcgtattca ggagctctcc ttctctccac 5220
 acttgctctc ctgtccagtg attaacaggt taaggggtgg aggcggtaat gtaacactag 5280
 gagaatgcag cgaagggaac caaaagagtt tgccagaaga tacattctca aggtttcttt 5340
 tacagctggg ttgtattctt ctagaagaca tcgttacaaa acagctcaaa gtggacatga 5400
 gtgaacagca gcatacgttc tactgccaag agctaggcac actgctcatg tgtctgatcc 5460
 acatattcaa atctggaatg ttccggagaa tcacagcagc tgccactaga ctcttcacca 5520
 gtgatggctg tgaaggcagc ttctatactc tagagagcct gaatgcacgg gtccgatcca 5580
 tgggtgcccac gcaccagcc ctggtactgc tctggtgtca gatcctactt ctcatcaacc 5640
 acactgacca ccggtgggtg gcagagggtc agcagacacc caagagacac agtctgtcct 5700
 gcacgaagtc acttaacccc cagaagtctg gcgaagagga ggattctggc tcggcagctc 5760
 agctgggaat gtgcaataga gaaatagtgc gaagaggggc cttattctc ttctgtgatt 5820
 atgtctgtca gaatctccat gactcagaac acttaacatg gctcattgtg aatcacattc 5880
 aagatctgat cagcttgtct catgagcctc cagtacaaga ctttattagt gccattcatc 5940
 gtaattctgc agctagtggg ctttttatcc aggcaattca gtctcgctgt gaaaatcttt 6000
 caacgccaac cactctgaag aaaacacttc agtgcttggg aggcattccat ctgagccagt 6060
 ctggtgtgtg gctcacacta tatgtggaca ggctcctggg caccctcttc cgtgcgtgg 6120
 ctgcgatggg cgacaccctg gctgtctgcc gggtagaaat gcttttggct gcaaatttac 6180
 agagcagcat ggcccagttg ccagaggagg aactaaacag aatccaagaa cacctccaga 6240
 acagtgggct tgcacaaaaga caccaaaggc tctattcact gctggacaga ttccgactct 6300
 ctactgtgca ggactcactt agcccttgc cccagtcac ttcccacca ctggatgggg 6360
 atgggcacac atctctggaa acagtgagtc cagacaaaga ctggtacctc cagcttgtca 6420
 gatcccagtg ttggaccaga tcagattctg cactgctgga aggtgcagag ctggtcaacc 6480
 gtatccctgc tgaagatatg aatgacttca tgatgagctc ggagttcaac ctaagccttt 6540
 tggtccctg tttaagcctt ggcatgagcg agattgctaa tggccaaaag agtccctct 6600
 ttgaagcagc ccgtggggtg attctgaacc gggtgaccag tgttgttcag cagcttctctg 6660
 ctgtccatca agtcttccag ccttctctgc ctatagagcc cacggcctac tggaacaagt 6720
 tgaatgatct gcttgggtgat accacatcat accagtctct gaccatactt gcccggtgcc 6780

```

tggcacagta cctgggtggtg ctctccaaag tgcctgctca tttgcacctt cctcctgaga 6840
aggaggggga cacggtgaag tttgtggtaa tgacagttga ggccctgtca tggcatttga 6900
tccatgagca gatcccactg agtctggacc tccaagccgg gctagactgc tgctgcctgg 6960
cactacaggt gcctggcctc tgggggggtgc tgtcctcccc agagtacgtg actcatgcct 7020
gctccctcat ccattgtgtg cgattcatcc tggaagccat tgcagtacaa cctggagacc 7080
agcttctcgg tcctgaaagc aggtcacata ctccaagagc tgtcagaaag gaggaagtag 7140
actcagatat acaaaaacctc agtcatgtca cttcggcctg cgagatgggtg gcagacatgg 7200
tggaatccct gcagtcagtg ctggccttgg gccacaagag gaacagcacc ctgccttcat 7260
ttctcacagc tgtgctgaag aacattgtta tcagtctggc ccgactcccc ctagttaaca 7320
gctatactcg tgtcctcct ctggtatgga aactcgggtg gtcacccaag cctggagggg 7380
attttggcac agtgtttcct gagatccctg tagagtctct ccaggagaag gagatcctca 7440
aggagttcac ctaccgcac aacaccctag ggtggacca tegtaccag ttccaagaaa 7500
cttgggccac cctccttgggt gtcttggtga ctacgcccc ggtgatggaa caggaagaga 7560
gcccaccaga ggaagacaca gaaagaacct agatccatgt cctggctgtg caggccatca 7620
cctctctagt gctcagtga atgaccgtgc ctgtggctgg caatccagct gtaagctgct 7680
tgagcaaca gccccggaac aagccactga aggctctcga taccagattt ggaagaaagc 7740
tgagcatgat cagagggatt gtagaacaag aaatccaaga gatggtttcc cagagagaga 7800
atactgccac tcaccattct caccaggcgt gggatcctgt cccttctctg ttaccagcta 7860
ctacaggtgc tcttatcagc catgacaagc tgctgctgca gatcaacca gagcgggagc 7920
caggcaacat gagctacaag ctgggccagg tgtccataca ctccgtgtgg ctgggaaata 7980
acatcacacc cctgagagag gaggaatggg atgaggaaga agaggaagaa agtgatgtcc 8040
ctgcaccaac gtcaccacct gtgtctccag tcaattccag aaaacaccgt gccggggttg 8100
atattcactc ctgttcgcag tttctgcttg aattgtacag ccgatggatc ctgccatcca 8160
gtgcagccag aaggaccccc gtcctcctga tcagtgaagt ggttcgatct cttctttag 8220
tgtcagactt attcaccgaa cgtaccctgt ttgaaatgat gtatctgacg ctgacagaac 8280
tacggagagt gcacccttca gaagatgaga tcctcattca gtacctgtg cctgccacct 8340
gtaaggcagc tgctgtcctt ggaatggaca aaactgtggc agagccagtc agccgcctac 8400
tgagagcac actgaggagc agccacctgc ccagccagat cggagccctg cacggcatcc 8460
tctatgtgtt ggagtgtgac ctcttggtg aactgcaaa gcagctcatt ccagttgtta 8520
gtgactatct gctgtccaac ctcaaaggaa tagccactg cgtgaacatt cacagccagc 8580
agcatgtgct ggtaatgtgt gccactgctt tctacctgat ggaaaactac cctctggatg 8640
tgggaccaga attttcagca tctgtgatac agatgtgtgg agtaatgctg tctggaagtg 8700
aggagtccac cccctccatc atttaccact gtgcctccg gggctctggag cggctcctgc 8760
tgtctgagca gctatctcgg ctagacacag agtccttggc caagctaagt gtggacagag 8820
tgaatgtaca aagcccacac agggccatgg cagccctagg cctgatgctc acctgcatgt 8880
acacaggaaa ggaaaaagcc agtccaggca gagcttctga cccagccct gctacacctg 8940
acagcgagtc tgtgattgta gctatggagc gagtgtctgt tctctttgat aggatccgca 9000
agggatttcc ctgtgaagcc agggttgtgg caaggatcct gcctcagttc ctagatgact 9060
tctttccacc tcaagatgtc atgaacaaa tcattggaga gttcctgtcc aatcagcagc 9120

```

catacccaca gttcatggcc actgtagttt acaaggtttt tcagactctg cacagtgtctg 9180
 ggcagtcatt catgggtccg gactgggtca tgctgtccct gtccaacttc acacaaagaa 9240
 ctccagttgc catggccatg tggagcctct cctgcttctt tgtagcgca tctaccagcc 9300
 catgggtttc tgcgattcct ccacatgtca tcagcaggat gggcaaactg gaacaggtgg 9360
 atgtgaacct tttctgcctg gttgccacag acttctacag acaccagata gaggaggaat 9420
 tcgaccgcag ggctttccag tctgtgtttg aggtgggtggc tgcaccagga agtccatacc 9480
 acaggctgct tgcttgtttg caaaatgttc acaaggtcac cacctgctga gtagtgcctg 9540
 tgggacaaaa ggctgaaaga aggcagctgc tggggcctga gcctccagga gcctgtctca 9600
 agcttctgct ggggctgcct tggccgtgca ggcttccact tgtgtcaagt ggacagccag 9660
 gcaatggcag gagtgtttg caatgagggc tatgcaggga acatgcacta tggtggggtt 9720
 gagcctgagt cctgggtcct ggctcgtg cagctggtga cagtgttagg ttgaccaggt 9780
 gtttgtcttt ttctagtgt tccccggcc atagtcgcca ggttgacgt gcctgtgtat 9840
 gtggatcaga agtcctagct cttgccagat ggttctgagc ccgctgctc cactgggctg 9900
 gagagctccc tcccacattt acccagtagg catacctgcc acaccagtgt ctggacacaa 9960
 aatgaatggg gtgtggggct ggggaactgg gctgccaggt gtccagcacc attttcttt 10020
 ctgtgttttc ttctcaggag ttaaaattta attatatcag taaagagatt aattttaatg 10080
 t 10081

<210> 4

<211> 168001

<212> DNA

<213> 恒河猴

<220>

<221> misc_feature

<222> (1) ... (168001)

<223> n = A,T,C or G

<400> 4

tacaggcgtg agccaccgca cccagctgga acttaatttt tttaaagatc gtgttgctct 60
 atcgcccaag ctggagtga gtggtgcaac catagctcac ttgcagccac aaattcctgg 120
 tttcaggtga ttctcctaca tcagcctccc aagaactggg aactaacggc tgtttctctg 180
 ctgtccttct caagagaagg gagggagaca atgctgggtt tccctttggg acaggctctg 240
 agacaagggt gaggtgctgc ttgtggccac agagcagggg actctgggtt gcagggtgtg 300
 cctggcttga gtaggttcta gtgggttct ctctgctgc accacccccg ggctgggtgg 360
 ttgtctctga ggccaaccct actccctaact gggcaggctg gacagctgcc ctctctgttt 420
 gccctctac caccctaaag gcgggaggtc ctggagacca ggacctgcc tgcgccggcc 480
 tgtgccccag gcgtgagggg gtgccccaca gatctctgct gagctgaggc tgaatggcac 540
 cccttggggg ttctgccagg tcagagcagg gtgttttccc atacagaaac gccccaggt 600
 cgggactcat ttctgtggga ggcgtcttgt ggccacaact gcttctcgt gcactaatca 660
 cagtgcctct gtgggcagcg ggcgtgacc atccgggctt gcctcagacc ctctctctcc 720
 ttccggggcg ctgcgtggg accgatgggg ggcgccaggc ctgtgggcac cgccctgcag 780

```

gggccgctcc agctcactgg ggggtgggga gggtcacact tggggtcttc agatggcgcc 840
gaccacgcgc aatctctgcg ctctgcgcag gggctcgccc accctctccc cgtgcagcga 900
gtccccagca ggctccccgc agggctgtcc aggtgagcct ggctctggcc gcgggccagt 960
gtggcgggcg ggcaagcccc gagggcacct cggctcagag ccacaggccg gctctcgccc 1020
agctccagac gtctgcgagg gttccattcc gcttggggcg gcgccccgcg cgccgcgccc 1080
tggccccgcc cctccctcat cccgccccct ctgcacccca cccctccctg gccccgccct 1140
ccgcgccccca cctctcatct tccccccccg cccccagcca cggccctcac ggtcagcccc 1200
ctccccctatc cgccccgcct ctcatcgtct cgctcgtctc cgccctcag ccgtcccgc 1260
cctcagccgc cctgcctaata gtccccgccc ccagcctcgc cccgctccgc ccagcctcg 1320
ccccgccccg cccctcaggc gccctgcctg ctgtgccccg cccagcctc gccacgcccc 1380
tcgttaccat gtagtccccg cccgtccctt ccgcgtcccg cctcgccctt accccttcac 1440
agcttcgccc caccaccatta cagtcttgcc acgccccgtc cctgtccgt tgagccctgc 1500
tccttcgccc aggtggggcg ctgcgtgtc agaggctttg gtggctctgt gaggcagaac 1560
atgcgggcgc agggactggc tggtccctg gccagtcatt ggcagagtc gcaggctagg 1620
gctgtcaatc atgttgccg gcgtggcccc gcctccgccc gcgcagcgtc ttgagacga 1680
aggcgccgcg ggggctgccg ggacgggtcc aagatggacg gccgcttcgg ttccgctttt 1740
accgcgggcc cagagcccca ttcatcgccc cggctgtgag cggcgctgcg agtcggcccc 1800
aggcctccgg ggactgccta gccgggcggg agaccgcat ggcgaccctg gaaaagctga 1860
tgaaggcctt cgagtctctc aagtccttcc agcagcagca gcagcagcag cagcaacagc 1920
cgccgccgcc gccgccgcc cctcctctc ctctcagct tcctcagccg ccgcaggcac 1980
agccgatgct gcctcagccg cagccgcccc cgccgccgcc cccgccacca cccggccccg 2040
ctgtggctga ggagccgctg caccgaccgt gagtttgggc ccgctgcagc tccctgtccc 2100
ggcgggtccc agcctacggc ggggatggcg gaatcctgca gcctgcgggc cggcgacacg 2160
aacccccccg gccccgcagc gacagagtga ccagcaacc cagagccaat gagggacacc 2220
cgccccctcc tcgggcgaga cttccccca cttcagcccc ggtcccgcac ttgggtcttg 2280
tcctcccgcg aggggaggca gaacctcgtt gggacctgtc ctgaattcac ggaggggagt 2340
cacggcctca gccctctcgc ctttccagg gtgcgaagag ttggggcgaa aacttgtttc 2400
tttttatattg cgagaaacta gggcgggggt ttaactgtgt tctgaagaga acttggaaga 2460
gccgagattt gctcagggcc acttccctca tctagtcaga gaggaagag ggctgggggc 2520
gcgggacacc tcgagaggag gcgggggttg gagctagaga gatgtggggg cagtggatga 2580
cataatgctt ttaggacgcc tcggcgggag tggctggagt ggggggcggg gagtgagggc 2640
gcgtccaatg ggagatttat tttccaagt gcatttaaaa cagcctgaga tttgaggctc 2700
ttcctacatt ctcaggcat ttcatttagt tcatgatcgc ggtggtagta acacgatttt 2760
aagcaccacc taagagacct gctcatctaa gcgcaagtta gtgtgcaggc atttgaatga 2820
gttgtggtcg ccaaataagt ggtgaactta cgtggtatta ataaaattat cttaaattat 2880
aggaagagtt gattgaagtt tattgcctgt ttgtgttggg aataaaacta acacgttgct 2940
gagggggagg ttaattgccg agggatgaat gaggtataca ttttaccagt attgcagtca 3000
ggcttgccag aatatgggag gtctgcagac tccgtggaca tctcatgtgc cagtgaagag 3060
gtttctgttc gcctcattgc tgacagcttg ttactttttg gaagctagag gtctctgttg 3120

```

ctgtgtcttg gggagaatth ttgaaacaga aaaagagacc attaaaacat ctagcggaac 3180
 cccaggacgt gggagtgtgt gctgagtgtt tagcaggatt taggaagtac tccgctgcag 3240
 ttcaggcctt tctcttacct ctgagtgtt tatttccgat ctggacgtgt atcagatggc 3300
 atttgataag aatatctcta ttaagactga ttaattttta gtaatatthc ttgttctttg 3360
 tttctgttat gatccttgcc ttgtcttgaa agtttaatta gaagaggagg atttgagag 3420
 cagtgttagc ttatttgta gagtaaaatt taggaataaa ttcttctaaa ggatggaaaa 3480
 actttttgga tatttagaga aatttttaaa caatttggt tatctcttca gtaagtaatt 3540
 tctcatcctt ccagaaaatt aatgtagtgc ctttctagga ggtaggtgtc atagaagttc 3600
 acacattgca tgtatcttgt gtaaacacta aactgggctc ctgatgggaa ggaagacctt 3660
 tctgctgggc tgcttcagac acttgatcat tctgaaaata tgccgtctct ttctgtgtct 3720
 gatttgatag aacctgcgtt tgcttatctt caaaatatgg gtatcaagaa atttcttttg 3780
 ctgcctttac aaaggagata gattttgttt cttacttta ttttaaggta atatatgatt 3840
 acctattttt aaaaatttaa tcaggcctgg caaggtggct catgccttta atccgagcac 3900
 tttgggaggc ttaggcggat gaatcacctg aggtcaggag ttcgagacca gtctggctaa 3960
 catggtgaaa ccccatctct actaaaagta caaaaattag ttggtcatgg tggcacgtgc 4020
 ctgtaatgcc agctacctgg gaggtgagg caggaaaatc gctggaacc gggaggcaga 4080
 ggctgcagtg agctgagact gcgccactgc actccagcct gggtgacaga gcgagactct 4140
 tgtctcaaaa aaaaaaaaaat tattattttt gcataagtaa tacattaaca tgacacaaat 4200
 tccgtaatta caaaagagca atacttaaaa tatcttcctt ccacccttt catctgagta 4260
 cctaactttg tcccaagaa caagcactat tacagttcct cctgtatcct gccagatata 4320
 atctatgcat attgtaagat agatttaaaa tgctgtaaaa ataaaagtag tttacagtaa 4380
 taattttttt tctttatttt ttttgagatg tagtctcaca ttgtcaccca ggctggagtg 4440
 cggtggatat atcttggtc actgcaacct ccacctcca ggttcaaacg attctcctgc 4500
 ctgagcctcc agagtagctg ggattacagg tgctcaccac catgtccagc tgatttttgt 4560
 atttttagta gagatggggg ttccacctgt tggccaggct ggtcttgaac tcctgacctc 4620
 ggaatccatc cacctcggcc tcccaaagt ctgggggttac aggtgtgagc cactgcccct 4680
 ggctagaata ataactttta aaggttctta gcattctctg aaatcaactg cattaggttt 4740
 atttatagtt attttaaata aaatgcata ttgtcatatt tgtatgtatt ttgctgttga 4800
 gaaaggagg attcgtaat tttgagtaac aaactgct caciaagttt ggattttggc 4860
 atttctgttc atgtgcttca gccaaaaaat cctcttctca aagtaagatt gactaaagca 4920
 atttagaaaag tatctgtttt tatggctctt gctcttttgt gtggaactgt ggtgtcatgc 4980
 catgcatggg cctcagtcta agtatgagc tatgtgtct gctcagcata caggatgtgg 5040
 gagttccgtg tggggctggc cacagtctca gcaaatctag catgcttggg agggctctca 5100
 cagtaattag gaggcaactg atacttgct ctggcaattc cttattctcc ttcagattcc 5160
 tatccggtgt ttccctgact ttattcattc atcagtaaat atttactaaa catgtactat 5220
 gtacctagca ctgttctaga tgcagggtc agcagtgagc agacaaagct gtgccctcat 5280
 gaagctttca ttctaataa ggacatagac aataagcaag atagataagt aaaatataca 5340
 gtatgttaat aagtggagga atgtcaaagc aggggaaggg atagggaat gtcagggtta 5400
 atcaattgtt aacttatttt tattaataaaa aaattttttt aagggtttc cagcaaaacc 5460

cagaaagcct gctggacaac ttccaaaaaa actgtagcac taagtgttga cattttttatt 5520
 ttatttttatt ttatttttggt ttgttttggt ttttgaggca gtcttgcttt gtcagccagg 5580
 ctgcagtgc ctgggtgat cttagctcac tgcaacctct gcctgttggg ttcaagcgat 5640
 tcttatgcct cagcctcctg attagctggg attatagaca tgcaccgtcc cgcctgggta 5700
 attttttttt ttccccctg agacagagtc ttgctctgtc gccaggctg gaggcagtg 5760
 gcacaatctt ggctcactgc aagctccgcc tcccagggtc atgccattct cctgcctcag 5820
 cctcccagggt agctgggact acaggcgcct gccaccacgc ccagctaatt ttttgatttt 5880
 ttagtagaga tgggggttca ctgtgtcagc caggatgggtc ttgatctcct cacctcgtag 5940
 tccgcccccc ttggcctccc aaagtgtctg gattacaggc gtgagccacc gcgcccggcc 6000
 tgtaattttt tttttttttt tttgagacag agtcttgctt ttttgctagg ctggactgca 6060
 gtggtgtgat cttggcacac tgcaacctct gcctcccggg ttcaagcgat tctcctgcct 6120
 cagcttcccc agtagctggg actacaggca cgtgccatca cgcttggtta ctttttgat 6180
 atttagtaga aacgggggtt caccatgtta gctgagatga tctcgatctc ttgacctcgt 6240
 gatccgcccc cctcggcctc ccagagtgtc gggattacag gtgtgagcca ctgtgcctga 6300
 ccacgcctgg gtaatttttg tatttttagt agagacggga tttcaccacg atggccagac 6360
 tgggtctgaa ctcccagcct catgtgatct gcctgcctag gcctcccaa gtgctaggat 6420
 tacaggcatg agccaccatg actggccagt gttgatattt taaatagggt gttcagggaa 6480
 ggtccactga ggtgacagct gtttttttgg ggggagtggg gggacagggc cttgctcttt 6540
 aaccaggct ggaatacagc atcacaatcg tagcttactg cagccttgaa ctctaggct 6600
 caagtgatct tcccacctg acctcacaac gtgttgggac tgtaggtgtg agtcaccatg 6660
 cctggccaga tgatggcttt gagtaaagac ctgaggcgag ttaagagtct agcgtaaagg 6720
 tgtatggagt aggggtattc cagatagggg gaacagggtc aaagtcttcc tgtttgagga 6780
 atagcaaggg tgccatttta gttgggtgaa ttgagtgagg gcgacatttg tagtaagagg 6840
 taaagtccaa gaggtcaagg gagtgccata tcagaccaat actacttgcc ttgtagatgg 6900
 aataaagata ttggcattta tgtagtgtg atgggatgtc actggaggat tagaggagag 6960
 gagtagcatg atctgaattt cattcttaag tgaactctgg ctgacaacag agtgaagggg 7020
 aacatggaca aaagcagaaa ccagtttaga agccactgca gtgctcagat aagcgtgggt 7080
 ggttctgtca ggggtaccgc tgtgggcagt gtgaggatg actggatttt gaatgcagaa 7140
 gcaactgtac ttgttgaaact ctgctaagta taactattta gcagtagctg gcattatcag 7200
 ttaggtttgt attcagctgc aagtaacaga aaattctgct gcaatagctt aaactggtta 7260
 caagaaagag cttatcagaa gacaaaaata agtctgtttg gggaaattca acaataagtt 7320
 aaggaacca ggctctttct tttttttttt gaaatggagt tttgctcttg tccccaggc 7380
 cggagtgcaa tgatgcgatc ttggtcact ataacctccg cctcctagggt tccagtgatt 7440
 cttctgcctc agccttccag gtatctggga ttagaggcgc acgcacacca ccatgccag 7500
 ctaatttttg tatttttagt aggcacgggg tttcatcatg ttggccaggc tgggtctgaa 7560
 ctctgacct tagtgatca acccgctca gcctgccaaa gtgctgagat tacaggtgtg 7620
 agccactgca ctcggtcaga acccaggctc ttttttacac ttagcttgca aaccttggt 7680
 ctcatcttt tcccttgta tttttattgt cgaattgtta cagttctttg tgtattctgg 7740
 atactggatt cttatcagat agatgatttg tgaaaacatt ctctcttcct ttggattgtc 7800

```

tttttacttt ctgatcatg tcttttgaag tgtgaaagtt ttttaattttg atgaagtcta 7860
gtttatctag ttgttccttg gttgctatgc tttagagtgc atatctaaga aatcattgtc 7920
taatccaaag tcaaaaaggt ttacccgtat gttttcttct aagaatttta gagttttaca 7980
tttaggtctg atccattttg agttaatttt tatatgtggg tcaggtagaa gtccaacttc 8040
attcttttgc atgtggttat tcagttgtcc cagcacagtt tgttgaagag actgtacttt 8100
ccccatggaa ttgtcttagc atccttggtg aaaattcatt gtccttgatt gtatagattt 8160
atttcttgac tctcagttct acctattggt ctttatgttg atcctgtgcc agtaccatac 8220
agtcttgatt actgaagttt gtgtcacaat ttaaattcat gaaatgtgag ttctccaact 8280
ttgttctttc tcaagattga tttggccatg ctgggtccct tgcatttcca tatggattgt 8340
aggatcaact tgtcagtttc taaaaagaag ccaaggagga ttctgagagg gattgtgttg 8400
aatctgtaga tcaacttggg gagtattacc atcttaacag tattgtcttc catctctgaa 8460
ctgggcaaac tttgtgtaaa tggtcagatt taggtatttc aggctgtgtg ggcacaatgt 8520
ctctgtcaca gctactcagc tctgccattg tagcgtgaaa tagccataag caatatgtat 8580
gagtgtctgt gttccagtat aattttatta atgacaagga aatttgaatt tcgtgtaatt 8640
ttcacctgtc atgaaatatt atttggtttt tttggtcaat catttaaaaa tgtaaaaact 8700
tttcttagct ttggaactgg ccaaacatat gcaggttata attttccac tcctagatta 8760
aaatatgata ggaccacctt tgaaaagcat gtnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 8820
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnaac actttgggag gccgagccag gtggatcact 8880
tgaggccagg agttcgagac cagcctaacc aacatggtga aaccccatct ctactaaaaa 8940
taaaaaaatt agctgggggt ggtggtgggt gtagggtcca gccctatggg gcttagcggg 9000
tgttctcccc gtgcggggag acgagagatc ttaagaaata aagacacggc cgggcgcggt 9060
ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg aggccgaggc gggcggatca caaggtcagg 9120
agatcgagac cacggtgaaa cccgtcttt actaaaaata caaaaaatta gcggggcgcg 9180
gttgtgggcg cctgtagtcc cagctactcg ggaggctgag gcaggagaat ggcgtgaacc 9240
cgggaggagg agcttgcagt gagccgagat cgcgccactg cactccagac ggggcgacag 9300
agcgagactc ctgtctcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gaaaagcatg tttttttttt 9360
tttgagatgg agtttcgctt ttgttgccca ggctggagtg cagtggcgcg atctcgggtc 9420
accacaacct ctgcctccca ggttcaagcg attctctgc ctcagcctcc cttgtagctg 9480
ggattacagg catgtgccac catgcccggc taattttgta tttttagtag agacgggggt 9540
tctccagggt ggtcaggctg gtctcgaact cctgacctca ggtgatctgc ctgcctcggc 9600
ctcccgaagt gctgggatta caggcgtgag ccactctgcc cagccagaaa gcatttcttt 9660
tttggtgtgt tttttgttgt tttttttaat taactagttt tgaaaattat agaagttaca 9720
catatatgtt ataaaaacat ctccaagcag cacagaagat gaaaaacaaa gcccttcttg 9780
caagtctgtc atctttgtct aatttcctaa gaacaaaagt atttcttgtg tcttcttccc 9840
agattttaat atgcatatac aagcatttaa atatgtcatt ttttgttggc ttgactgaga 9900
tcacattaca tacgtatttt tttacttaac aatttgagta caatgtgtca tggaaattgt 9960
tccatagcag tatctgtaat tcttattaat tgctgtgtaa tattgtagaa tttcttttta 10020
aaagaggact tttggagatg taaaggcaaa ggtctcccat tattctggct gtacaacgtt 10080
ctggtgacat attctctcta ccctgagagg tccccatacc catcacctcc atttctgtga 10140

```

```

aataagtcaa ccacttggta aactaccttt gaatggatcc acactcaaaa catttagtct 10200
tattcagaca acaaggagga aaaataaaat acctataaa gcactgtttc atatgtatta 10260
aattggatca atttgcgtgc tagaatgtat gttagagaca tgatatgccc ataggtcctt 10320
gctatcacgg tgagggtctca gggacagcag tttggtatca tttggtatct cataagcaga 10380
ctctgtctgc ctgacttaac aaatcagagt ctgcgtttta acaggttcag tgagtgactt 10440
acatgcacat tggagtttgg gaagctccac tataggtgct tagaccttac ctttgttggt 10500
gctaataaca atgcaagcat ttgggaggaa gacctgtgtt gctcgtatgt gtccagggtg 10560
agctgaggtg gccttgcttg tctgctgtag ggccattgag ctttgcgta gctgtgatga 10620
atgagctgag gtgagcctgc ggagagctcc cagccattgg tagtgggact tgcttagatg 10680
aactagaagg acctgagcat ccactttggg gaaaaacaac cgaatgaagg gagaggcaac 10740
atgcagtttt atttagggta cgaaggagag ctgtggttag aaggtgacat ttgagtggaa 10800
agggggcaac ccatgtgtgg agcgggagaa gagcgggtcca ggcagagtta acagaaggca 10860
gaaatgcttt ccatctttga aaactaggaa ggatgccagt ggctgaagta agatgaagga 10920
cagaaatagg ggatgaggct tcgagagatg agaggttaga gacgagggtc ttgtgcacca 10980
agataagctt gtgtggtcaa aacaagtagt ttcgtttttg tttttaaaag atcactttgg 11040
ctgggtgcaa tggttcatgc ctgtaatacc agtactttga gaggctgtgg tgggaggatt 11100
gcctgaagcc aggggaccag cgtagccaac atagcagcac ctataaggtc tctacaaaaa 11160
acttttaaaa agtagctggg tgtagtgtg tgtgcctgta gtcccagcca cccaggaggc 11220
tgaggaggct ggagggttgc ttgagtccag cagtttgagg ctgcagcgag caatgattgt 11280
gccactgcac tacagcctgg gcatgagagt gagaccctgt ctctaaatat atgtgtatat 11340
ataaaagaaa agatcacttt gacaacacca catgctggtg aggatttaga aaaactaggt 11400
cacttattgc tgggtgggaat ataatatagt acggccactc tggaaaacag tttggcagtt 11460
tctcataaaa ctgaatgtac aattagtata caaccagca actcctgcaa tcctgcgcat 11520
taatcctaga gaaatgaagc cttcatgttc acataaaaac ctatactcaa gcgtgcatag 11580
cagctttacc cataatatct aagaactgga atcagctcag atgtccttct gcaggatgaat 11640
ggttaaacta ctcagtaata aaaaggaatg atctactgat agcatgcaac agtgtaggtg 11700
aagttatgct aatgaaaaaa gccaatccca aaaggttaca tattatatga ttctatgtat 11760
ataacgtttt ggcagtgaca cagttttagg gatggagaat agattagtgg ttgcctgggg 11820
ttagagatgg ggtttagag taggttaggg gtggcagagg agagaaaaga gagggaggcg 11880
agtgtggtta taaaaggaca acacaggggg atacttgtaa cagaaatgct ttgtcttttt 11940
tttttttttt nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 12000
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 12060
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 12120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnngctcac tgcagcctct gcctctgggg 12180
ttcaagcgat tcttctgcct cagcctcctg agtagctggg actacaggtg cacgccacca 12240
tgcccggcta atttttgtat ttttagtaga gacagggttt catcatgttg gccaggctgg 12300
tcttgatctc ctcacctcat gatccgcca cctcgccac ctcggcctcc cagagtgtctg 12360
ggattacagg cttgagccac cgcgctccggc ctattttatt ttttttgaga cagagtctca 12420
ctctgtatcc cagactggag tacagtggcg cgatcttggc tcaactgcagc ctctgcctct 12480

```

```

ggggttcaag cgattctcct gcctcagcct cctgagtagc tgggactaca ggtgcacgcc 12540
accatgcccc gctaattttt gtatttttag tagagacggg gtttcacat gttggccagg 12600
gtgggtcttga tctcctcacc tcatgatccg cccacctcgg cctcccaaag tgctgggatt 12660
acagggatatt ttgtgttttt cgtagagaca gggtttcatt atgatggcca ggttggtttt 12720
gaactcctga cctcctgtga tctgctggcc tcgcctccca aagtgttggg attatagacg 12780
ttgagccact gcactcggcc aaggaaagag atgctttgtc ttgagtgtgg tgggtgtatag 12840
aaattgtata gaactaaggc tgggcacggg ggctcactcc tgtaatccca gcattttggg 12900
agaacgaggt gggcagatcg tgagttcagg agattgagac catcctggct aacatggtga 12960
aaccctgtcc ctgctaaaaa taccaaaaat tggccggggc tgggtggctca cgcctataat 13020
cccagcactt tgggaggtcg aggcgggtgg atcacgaggt caggagatcg agaccatcct 13080
ggctaacaca gtgaaaccct gtctctacta aaaatacaaa agcaaaatta gccgggcgtg 13140
gtggcggggc cctgtagtcc cagctacttg ggaggtgag acaggagaat ggcgtgaacc 13200
tgggaggtgg aggttgcagt gagctgagat cgcgccactg cactccagcc tgggcaacag 13260
agtgagactc tgtctcaaaa aaaaaaaaaa aaaagaaatt gtatagaact aaatacacia 13320
atgaacaaca ataaaacttg aaactctaag taagatcact ggattgtatc agtgtcaata 13380
ttctggttgt gataatgtag tatattaaat agttttgcaa agtgttacca ttggggaaaa 13440
ctggataaag ggcacactgg atctctgtta tttcttacia ctgcacgtga accaataatt 13500
atcttaaaaa aacttcaatt caaaaaagtc tgccctgatc cagttgggag gctactgaag 13560
taatcaaagc tagacatgct ggtgtcttgt gactggtagc agtggtgatg gtaagtggtc 13620
agattcttga tctcttggag aaagatctga caagatttgc agattcttta aaaaaaatga 13680
gattaggctg ggcacgggtg ctcacgcttg ggaggtgag gagggcgat cnnnnnnnnn 13740
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 13800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 13860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 13920
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 13980
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 14040
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 14100
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnttga taatttataa aatgtgatta 14160
tagaatgctg tagtgtcctt gagtttacat gcccttcctt acacttgtgt gcctgtgcag 14220
atgccttgat ttcacaatta gaggaggtg actgagattt gtttaatttt tttttttttt 14280
gaggcagagt cttgttatgt cccccaggct agagtacagt agcgcaatct tgggtgactg 14340
caacatccgc ctctgggtt caagcaatc ttctgctca gcctcccgag tgctgggat 14400
aacagtgcc agccccacg cccagctatt ttttgtattt ttagtagaga cgggatttca 14460
ccatgttgac tgggctggtc tcaaactcct gacctcagat atctgccgcc ccagcctccc 14520
aaagtgtgg gattacaggc gtagccacac ctggccgttt gttttaattt ttaagtgac 14580
gttaaagtga ctgcatttac caaaagtggg tgagaagcca ggactgttct tctctgttt 14640
ttccagttct tgctcagagc aaggtggttt atttttcact taattacat acttactttt 14700
catgtagaac aagtcagttt gagttatcag ttcacatct aactaaatc catgggggaa 14760
ggaatagttt tagtttctta aacttccaag gttgcttatt ggacaaaatg agatagcaag 14820

```

gcgggtgtttt taagtttagat tttttatttc ttttgtaata taattttctc aaaaacttag 14880
 tagtcttttta gtttagttgt ttttagttgg tcctatgttt tgcacccccc ctctctactt 14940
 ttatttttgat agtgccaatt gcgaagacat ctgaagccat aggtttgggt gggaaggcgg 15000
 caccttttagc ctgattatct ttgccaggct gtttatctcc ttttgcttgg ctgagaagtc 15060
 ttaataggag gcttattccc agctacttgg ggacatagaa gcggttagct attgttcatg 15120
 ttttactgag gtctgtgtgg tatgttgact gcagtcagtt actggttttg agaattgaag 15180
 gcagcctggg atatatagta ggtattatat tgtgtttctt tgaattgaat ttctatctc 15240
 ttgtaatctt tgccatcatc ttctgtgaaa gaaaaaaagt ttctatcaaa ctataccatt 15300
 ggttgtaaga tgcagttcgg ctttagtgat gctaacacat gatccaaacg tgaaactgag 15360
 tattggtgaa atacagagga gatttaaagc cagaagacct gggtttaaat gctggctcta 15420
 tgacttcaaa tctgtgtgtt cttgggcacg tcatggttgg cacttcaatt tcttctctct 15480
 gtaatggggg aaatgaggcc agtcatggtg gtcatacct atgatcccag cactttgggg 15540
 gccaatgagg gaagatcgct tgaggccagg aggttgagca attgggcaac atagttaggc 15600
 cccgtctcta caaaacattt aaaaaaaatt agccaggccc agtgggtgcat gcctgtggtc 15660
 cccaccactc aggaggctga gatgggagga tcctttcagc ccaggagttt aaggctaaag 15720
 tgagccatga ttgtgctact gtactctagc ctgggcagta gagcaagatc ctgactctaa 15780
 aaaaaagtaa aatgaaataa aatgggggaa atgaactgct ttagtaacat catctgtttt 15840
 ttctgtgagc agtgtagctt gaaagccatt ggtgaactca tgcactgtgc ttccctgtcc 15900
 agatccccat tctgccccca gcatggagta taacagttta ttagtagtag tcgagaaacc 15960
 ctcatatgaat gaatgaatga gatgtagaag taagtggagt gggtaattga acacatatc 16020
 atttcctttt cttttttctt atttttagaa agaaagaact ttcagctacc aagaaagacc 16080
 gtgtgaatca ttgtctgaca atatgtgaaa acatagtggc acagtctgtc aggttaattgc 16140
 actttgaact gtctagagaa aataagaact ttgtatattt tcagtcttaa tgggctagaa 16200
 tattctgtgt cccagttatt ttaaattgat tcaaaaatcc ttgaagaagg acccttttcc 16260
 catatttctg gctatataca aggatatcca gacactaaaa tgaataatgt tcccttttcc 16320
 taatctttta tgcaaaaatt aaaaccatta tggtaattga acaacatgtt tatgtttagt 16380
 taacaccctt agcaactata gttattttta aatcctgtgt ggtttgatat ttttgcgttt 16440
 attgtaacag tgggaacagc acaaggcggg ccactttgtc tctctcattt tgcagtttgc 16500
 tgtcctgttg tgctgggtg cctagcagtg gctggagccc acttctctgt gctttgggat 16560
 tagtgggggtc atggggcatt gactggaggt cagctttcct tgcttgatct ttctcactgg 16620
 ggtgaactag cagcaccttc tttttagctt gctttgcttt tggctatctt tctgaccgtt 16680
 gttcctagca gctgtagatg gtaaataatgt ttaggcctgt ttccaatggc tgagtaggag 16740
 acatatgcac ctatgatatc tgaattctgt taccagatg ggcgtgtgtg aaatagttac 16800
 cttgctttac tttcccttgg aataaataat tcatgttatt ctctggtag aagctagaaa 16860
 aagctcttta tagtcagtca gaaaaaaatt tttagacaaa taatcttgat tttagtactg 16920
 acaaaaatgt gtggtgattc ttttttttag ttttttttga gatggagttt cactcttggt 16980
 gccaggctg gagtgcaatg gtgcgatctc ggctcactgc aacctccgcc tctgggttc 17040
 aagcgattct cctgccttag tctcctgagt agctgggggt acaggcatgt gccaccacgc 17100
 ccagctaatt ttgtattttt agtagagaca gggtttctcc atgttgggtc ggctgatctc 17160

```

aaactcccaa cctcagggtga tccgccccgcc tcagcctctc aaagtgtctgg gattacaggc 17220
gtgagccatg gcacctgggtg attcatttgt ttttttaaaa atttcctctt ggccattgct 17280
tttctactgtt ttctttttnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 17340
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 17400
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 17460
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnntgta gaaatattgt gggaagaaaa 17520
tgaaataaca aatgagcatg tgtcctgaaa ataaaaatat aaaaattcta agtttagcatg 17580
ctattgtaga atacaacact atgataaaaag tagggaaaaa aaagtttgaa ttccacgtct 17640
gctgcctgtg taagctgggt gacttttagat aagctttaac gtgtttgagc cttactggct 17700
catgtttgaa gtgtaatccc tcgttacaca gttcttgtgg gatcagacga tgcattgtgaa 17760
acactgtgaa gaagtaactg cgatagatgt gttcattagc cgcctgaacg ggaagcacat 17820
cccattgcga tgcccatcat ccaaagctat atgttatctt tacttttttt gtttttttga 17880
gacagagtct cactctgtcg cccagactgg agtgcagtgg cgccatctcg gctcactgca 17940
gtttctgcct cctgggttca cgccattctc ctgcctcagc ctcccaagta gctgggacta 18000
caggtgcccc ccaccacacc tggccaaatt tttgtatttt tagtagagac agggtttcac 18060
tgtgttagcc aggatggtct cgatctcctg acctcgtgat ccgcccacct cagcctctca 18120
aagtgtctggg attacaggcg tgagacactg tgcccagcca tcttcacttt tcttgtgaaa 18180
tgatgactct aaatgtttgg caaacatttg gtgattgttc atctgatttc cactatccag 18240
gtctcagaga atataattta tctctgaaag cttattgacc caggaaacaa gatctcttcc 18300
aatctgagta catcaggctt tattcttgtc attttgtctt ttgagaattt tcaaattggaa 18360
ttcatggaat gttggctcat attcacatat tagtaaagta cgctgagaca tcttaagatt 18420
gatttgtggg tctatttgcc atattaaatc aaaataataa ctgttaatgg ttttcttttt 18480
tttttttttt ttttttgaga cggagtcttg ctctgtcgcc caggccggag tgcagtggcc 18540
cgatctcagc tcaactgcaag ctccgcctcc cgggtttatg ccattctcct ccctcagcct 18600
cccagtagtc tgggactaca ggcgccccgt acctcgccca gctagttttt ttgtattttt 18660
tttagtagag acgggggttc gcccgtgtta gccaggatgg tctcgatctc ctgagctcgt 18720
gatccgcccc tctcggcctc ccaaagtgtc gggattgagc caccgcgccc ggcctgttaa 18780
tggttttcac attagtctgt ctcttgtttt tatggagtaa tgctgagagt tcattatgct 18840
tcttgttcta cagaagagca tgttaaaagg attttttggg atcagagagg ttatccatgg 18900
tttcatagga tactctgtac tttgcaggga tttcagggta tatagccaaa ggtgatattt 18960
tatataaata tgttttatgg aaacttactg annnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 19020
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 19080
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 19140
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 19200
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 19260
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnncctgta gtcccagcta ctcagaaggc 19380
tgaggcagga gaatagcgtg aacccgggag gcagagcttg cagtgagccg agatcgcccc 19440
actgcactcc agcctagggtg acagagttag actctgtctc aaaaaaaaaa aaaaacaaaa 19500

```

```

aaacaaaaaa accaaaacct tatgtatatt gtgaaaatgt agtctgcttt aagctctcta 19560
aagaggtcta agttactggc tcctaagtat ggatgagcat caaaatcatc tggaaaattt 19620
gttaaaaaata caataatgaa ggtacctcac tgtccttttt cccaaacaca cttctgcatt 19680
ctgtttgagt aggtagggcc tacacatttt tcacaagtat tctcttgga ataccagga 19740
atgctcactt gagcaacctc ttactaatac catatacttt gataaagtgg ctaggtaaaa 19800
ataaatatat aaaaatccat caatctccca tatattagca taaatcagct agaaaacagt 19860
aatgtttaaa gatctagttc acagtagcac tgaagtattg aattccaaga aattgataag 19920
aaatatgcag aaactttata aaaacttctg ttaatgtttc tgaaagatat aggtgaccac 19980
tttctagaca ggaagatfff atatcattaa gttgactttt ctctaaatta acacagaaat 20040
ttaaaataat cttgattaaa attctagtag aggtatffff gaacttgttc actgtaagaa 20100
taaatacata actgcaaaga atatcttaaa atcatcata ggcccggtgt ggtggccac 20160
gcctgtaatc ccagcacttt tggaggccaa ggcaagcgga tcacctgagg tcaggagttt 20220
gagccagcc tgaccaatgt ggtgaaaccc tgtctctact aaaaatacaa aaattagctg 20280
ggtgtggtgg tgcatgcctg tagtcccagc tacttgggag gctgaggcag gagaatcgct 20340
tgaatccagg aggtggaggt tgtggtaagc ctagatggca ccactgcacc actgcctggg 20400
tgacgagcaa aattgtgtct caaaaaaaaa aaaaaaaag aaaaaagaa aaagaaatca 20460
acgctaatat ggtgagactt gatatatgtg acattaaaat agtgattgga cattagaaca 20520
ggtatagaac agaaagaaga gtgtgtgtat ctgtgtggat ttatgatggg tgtagcatat 20580
tgtattagta gggaaatgag ggaaatgata tatttctttg actttgggac aacattatat 20640
ctctacctca tattgcaaac aagcataaaa ttctgattaa ttacctaat gtgaaaaaat 20700
gaaatacttt cttcaaaaaa tgtaatctta gtttgaggaa gactaacatt atgaaggaaa 20760
aacctgtttt gactggaata tagttcaata tgtcaaaatc caccttcaac aaaattgaaa 20820
gtaaatgaa cttggggaaa gtattgatag catgtagatc aaaggttact agcctgtgta 20880
aagagcaatt ataaatcatt aagaaaagac tgtcaaccgc tcggcacctt gttctccgac 20940
tcccagcctc cagaactgtg acgagtaagt gcctgttgtt taaaacacct agtctatatg 21000
tactatffff ttatagcaac tcaagctgat taggacccta gtaatcagta gactgagact 21060
aaaacaaaaa taagaacctt ttttacctgt caagttggca aacattaaga atatgcagat 21120
ttttgtcaga ggtgatacaa ctttaagaa ggcaatttgg gaaaacataa agctttagat 21180
tattaatgtg tctgatctag ggcacttacc ctaggaaagt gtgtaatgat attggtgcac 21240
tgctgttcat cccattagaa aataaaaaata accttaatag cttaccacta aaagggggat 21300
tgaaaaatta agatacattt atttatttat ttattgagac agagtcttgc actgttgcct 21360
gggccggaat gcaatggtgc gatctcagct cactgctacc tccgctcct gggttcacat 21420
gattctcctg cctcagcctc ccgagtagct gggaatacag gctcacacct ccacaccag 21480
ctaattffff gtatfffftag tagagatggg gtttactgtg gttgaccaga ctggtctcga 21540
actcctgacc ttgtgatcca tccccctcgg cctcccaaag tgtcaggatt agaggcgtga 21600
gccattgtac ctggccagat acatttatac aagagagtgt tagttaacat tcatagattt 21660
tttttttctt gtttactttt tattaaaaaa attttttttt agagacaggg tcttactctg 21720
tcaccaggc tgaatgcagt tgcacaatcg tagccactg cagcctgaac tcctgggcgg 21780
aagtgatcct tctgcctcag ctttttgagt acctggggga ctttaggcag tgctgctata 21840

```

tataacctggc	taagtttttaa	atgtttttata	gatgggatct	tgctatgttg	cccaggctgg	21900
tctagaattc	ctgggcccaa	gcaatcctcc	caccttggcc	tcccaaagca	ctgagattac	21960
aggcattgag	ccaccacttc	tgatcaatag	atattttatat	ttgtgactgg	aaaatatatt	22020
aacaatgtgt	taaaaaattc	agttaaaaaa	taatgaaaga	tttttgcttc	tagctaagat	22080
agaataacaa	ggacagcatt	tatcttcttg	ccttgaaata	gttgaaaatg	gataaaatat	22140
atgtaacagt	ggttttcaag	ttattgggca	ttaggcaaag	aagagtagtt	atcacaggaa	22200
aattaatgtg	gagagccccta	caatttcctt	acattgctgc	ctggccatgg	caagaggaaa	22260
aactgaaagg	aaactgaggc	tgagccagtg	gtttgctggg	ttgaggaggc	agagctggga	22320
gtccagagat	gcaaggtggc	tagagcccgt	atggaaaaat	accagggaag	agagctgcag	22380
agggagctcc	ggagaactgc	acagtaccct	ctcatgtgtg	tagctgagta	ttgatgagca	22440
catgctggtg	aggaaatgac	ccagggtgc	aggtagaacc	acttaaaagg	attagaagga	22500
acaattgctg	caactcacac	agggccagga	agaatttctt	tttttttttt	tttttttttg	22560
tatttttagt	agagatgggg	tttcccatg	ttagccagga	tggtctcgat	ctcctgacct	22620
cgtgatccgc	ccgtctcggc	ctcccaaagt	gctgggatta	caggcttgag	ccaccgcgcc	22680
cggccaaagg	gccaggaaga	atttctaate	acacaagtcg	gagtggaaaa	cctcggtctt	22740
catagagcag	caggtagagt	actcagaagg	gtttgcctgc	ctagccccag	actaagtttc	22800
gttactctga	ccccgcctaa	tattaaaaaa	agattaatta	aattaattgt	ttgcaacaaa	22860
agtaatatat	ttcagtgttt	ataacgtgta	gaagtgaatt	gtatgacaat	agcataaagg	22920
ctggaagagc	agaaattgac	atgtatttgt	gctggacaga	ataatgttcc	cctcttttcc	22980
caaaagatat	cgagtcctaa	tccctggaac	ctgtaaatgt	tactttataa	ggaaaatggg	23040
ttcatggtgt	gattaaattc	aggatcttga	gatgaggggg	ctgtcttgga	tgatttggtg	23100
aggcactaaa	tgcaatcaca	tgtgtatgca	aaggaggcag	agggagattt	tacatacaca	23160
gagaaggcca	tgtgaagata	gaacagaaag	atttgaaggt	gctggccttg	aaaattggag	23220
tgatgaagct	ataagccaag	gaatgcagta	gccaccaaag	ctggaagagg	taggagcaat	23280
tctccttcag	agcctactcc	agagggaacg	tggtgctgcc	agttccttaa	tttcagctca	23340
gtgatactaa	ttttggactc	tggtctctga	aactgtgaaa	gaataaattt	tttttgtttg	23400
tttgtttaag	ccacacagtt	tgttgtaatt	gtttacagca	gctgcaggaa	actaatttat	23460
gctgcatgtg	aaatggcata	atatcattaa	gatagattgt	gataaaggta	catagtataa	23520
acaattaagc	aacaactaaa	agcacaacaa	ggagttatag	ctaatgaacc	aaaaaaggag	23580
attagaatca	taaaaaatag	gaatcccaaa	gaagccagaa	ataggggaag	aggcaataaa	23640
aggaaagaaa	gagcttgatg	gtagatttaa	acctagttat	gtcaaaaagg	acattaaatg	23700
taaaagatat	ttttcggatt	gaatggaaaa	gtaagacca	gtatatgctg	ctgcctgcaa	23760
gaaacatatt	ctaaatgtaa	aggcaaaaat	agcctacaag	taacagaaca	gaaagaagtt	23820
caccgtgctt	acaagaatta	gatgcaagct	agactggttc	tgttaatatc	agacaaagtg	23880
gatttcagag	caaaggctat	tgccataggat	gagatggtcg	tttcataata	acgaagggga	23940
ttcgttcac	agccgcacat	aacaaactga	aatattttat	cacctgacta	cggagctaaa	24000
atacacgaag	caaagcctaa	caactacgag	tagacacagg	caaatccaca	gtgagagaga	24060
tttcagtggc	ttctctcagt	gattttaga	acacgtagcc	ataatatctg	gatctagaac	24120
agttgaacaa	cactgtccct	atgcaacctg	attggctttt	acaggacact	ccaccgggca	24180

```

ccagcagaag agacactctc tcaagtgtc acagaatgtc tgccaagata gagcagatgc 24240
tgggccataa aacaagtctc taaattaaac gcattcaa attcagagt acgttttccg 24300
acctcagtat cattaagttg gaatatatta taggaagata acctggaaaa gcctcagata 24360
tgtggaaaaa ctcatcttcta agtggcccat gggtcagaag tgaagtcaaa agggaaaact 24420
gaaaaatcttt tggattgact gatatgaaaa caatagatgt ctatacttgt ggggtgctgt 24480
tacagtatag taaagggaaa tttctagcat taaatgcctg ttttagtaaa gaaagatttc 24540
aaatcaatga cctcagcttc taccttggga aacttgaaaa tgacaagcaa atggaatcca 24600
gagttaccag aaaggccagg tacagtggct catgcctgca attctgccac tttgggaggc 24660
caaggcaggc ggattgtttg agactggcag ttcaagacca gcctgggcag catagggaga 24720
ctccatatct acaaaaaaca cagaaaatta gccaggtgtg gtggcatgtg cctgtagtcc 24780
cagctaacca ggagtctaag gtgggaggat tgcttgagcc tgggaggttg aggctgcagt 24840
gaactgtgat tgtgccactg cgtccaccc tgggcaacag aatgagacc tgtctcaaaa 24900
acaaaaacag ttactagaag aatggacatc atagagataa gagcagaagt cagtaaaata 24960
gaaaacaaaa atacatagaa aatcaataaa accaaaagct agttcatcaa gaacatcaat 25020
aaattgggtg gactaatagg aaaaaaagtg aagtcacata ttatcaatat caggaatgag 25080
ggagatgaca gtagtataga ttatatagat attaaaagg ctatatgagg caggtgcggt 25140
ggctcacgcc tgtaatccca gcactttgga aggccgaggt ggacagatca cctgaggtca 25200
ggagtttgag accagcctgc ccaacatggt gaaactccgt ctctactaaa aatacaaaaa 25260
ttagctggtc atggtgccat gcgcctgtag tcccagctac tcgggaggct gaggcaggag 25320
aattgcttga acctgagagg cagaggttgc agtgagctga gatggcgcca ttgtgctcca 25380
gcctgggtga cagagtga ctcgtctca aaaaataata ataataaaaa ggactatatg 25440
ggaatattat gaacaacttt atgccaataa atttgataac ttatagatta aatggataag 25500
ttccttgaaa gacacacaaa ctattaaagc tctctcaaga agaaatagat aaactgatta 25560
gccctatatc tattttatta aatttaa atgtaaaatca ttttagtta ctggaaaact 25620
tttaagtgtg gttggaaatg gtatatgaac ttttcaact gaattttatg aaggctaate 25680
acaggtaaag gttttctgat gaaaatttag tgtctgaatt gagatgtgct gtaaaaaatg 25740
ttgttatgta tcttaatcat ttcttcacat taattacatg ttgaaataat actttgggtg 25800
tattgggtta aatgaaatat tatgaaatc ttgcctgttt tctttttact tttgatgtgt 25860
cacctgggaa ataaaaaagt gtgacttaca ttctgtttct gttgacagta ctgctttgga 25920
gtgcagtgtt ggaatgatct agcatttcga agaccttcc tcccttcgtt attcagggtc 25980
gtattccaca tagataagtc tgaaatactg ctaagtggca cgttttgttt tgtgcttttg 26040
taagtttggt gatcgttact gatgtggacc tttggtgctt cttaggctca tggctatctt 26100
ccaaccattg tttgcaattt ttacctagag ataaagagaa aaagagattt ggtttcagag 26160
taagttagat tgagatcatg aaagagcaat ctcatcttga tgcttcaaaa atagcacatc 26220
ccccgtatta ctgggatttg ctattcttgg gcttacttca agaacatcct tgtgttgctg 26280
gtttggatgc ttccgaatgc tgtgaagtca gtttcatgga cgtggctcat cagtttagct 26340
ctcttggctt tgtttaggca gttggagcat gatagcctga acagcttctc tcaattaaac 26400
atttacaaat cgtttacgaa tagtaaaca actccaggtt ttgtgactct ttgatagttc 26460
atctagcaca acaaaaacac aatgtgacca tgatcacctg gcatcttagg gtgaaatact 26520

```

```

ttggcccaga ctgaaagcaa aattaaaaag gggcaagaga gatatactgc tgaactgatt 26580
ttcaaggttc caagaatatc ataggttaag agtaaaagta aacttttgac agagagcagc 26640
gggttttctg ggattgaagt atctgaagtt ttcaaacgaa aatttaaaaa gaaaaaatga 26700
gaattgcctt ataagtacaa tctcttcttt tttaaaaaat aaactttatt ttggaatagt 26760
tttaggttta tcgaaaaaaa ttagggtaga gagttttcat ataccctaca tccggttacc 26820
ccagttatta tcttaattaa gtgtgagaca ttttcatggt taatgaatca gtatcgatat 26880
gctgttaact aaagtgcaga ctttattaag attttcttaa tttctatgta atgtcctttt 26940
tctgttccag aattccgtgc aggacaccgg atacctcatt acatttcatt gtcatgtcac 27000
cttaggctcc tcttgacagt ttctcttctt ttttgcttag aaattctcca gaatttcaga 27060
aacttctggg catcgctatg gaactttttc tgctgtgcag tgatgacgca gagtcggatg 27120
tcagaatggt ggctgatgaa tgcctcaaca agttatcaa agtaagagcc gtgtggatgg 27180
tgttctcaga aatgtcattg ttgtaggcta agagaagcag ccatcgttga gtgttcttct 27240
gtttggagcc cctgaggatg tctgcacttt tttcttttct ggtgtgtggt ttggaggtgc 27300
tctggtatct gcccgcattg cttgccacac ctgcctggtc agaaggaact gtgttgaccc 27360
ttgtgcctgc atggtgccta ggtcaatgaa gggaaccaat ggtgaccact ggatgtctct 27420
gggaaaatgt cactacaggt accagagaag ccagagctat gccacattt tttttttttt 27480
ttttttgaga cggagtctca ctctgtcgcc caggctggag tgcagtggcg cgatctcagc 27540
tactgcaag ctccgcctcc tgggttcacg ccattctctt gcctcagcct cccgagcagg 27600
tgggactaca ggcacctgcc accgcgcccc gttaattttt tgtattttta gtagagacag 27660
ggtttcacta tggctctgat ctctgacct cgtgatccgc ccgcctcagc ctcccaaagt 27720
gctgggatta caggcgtgag ccaccgcgcc cggcgctatg cccacatttc tatgagtctc 27780
agttttctta actataaaat gggatcaaag tttttgtggc atgcgtatga gtgtgtgtct 27840
gtgtgaggat taaatgcact aattgccact accggatcct caaagtggta agaagtattc 27900
ttattaatca tgacatcctc acactcttat gcagcaagat tgatgggtgt ggcactgctt 27960
ctctttttcc atcacatgga ttccatgcta tccttttgcc cagggaatct ttcctttgtg 28020
gccagcactt tgttgtttgg ctcatcacgc tttctgtggg caggacgctg gcttctctgg 28080
agtcttggga ttctagctcc ctctcttgtc ctagagtgg tcaactgtct ctctctctgc 28140
ttgcaattct tgctttgtc gcactcact catgcggtga cctgtatcag tttcaccttg 28200
ttctccgtgc ctgctggctg ttggcaccac ttgcctgtgg atggcatccc atagcgtatt 28260
tagggcctgc ttccccagtt aagcttgctt ttccacaggc ctgaatatcc ttgcttgctt 28320
ctgttattcc cactggcagg accacggcgg tcttttttgg atgagacagg gtcttgctca 28380
gtcaccagg ctggagtgca gtggctgatc acggctcact gcagccttga gctactgggc 28440
tcaagctatc atcctggcct ggcttcttga gtagctggga ctacaggcgt gcaccacat 28500
gccagctaa ttttaaaaaat tttttaga tatgggatct cgccaggttg cccaggtgg 28560
tcttgaacac ctgggctcaa gtaatcctcc ctcttggtt tcacaaagt cgggatcac 28620
agggtgagc cactgtgcct ggcccttgat gtttcagttc ttgatatttg atcctcagag 28680
tcagaaagtc taaaaagagg actatcccag gttgccttgg ttcacggcaa atgggacgtt 28740
aagagggcag agaaaacaat atgaccagaa acgcttctaa tattggtcat ttaacgtgta 28800
agtattgttc ttttttaaac ctcttcatc ttttctagg gattgctgga cacagtggct 28860

```

tggtgtgtct gagggctgta ggccatggcc ctgggttggtg gtttttaggtc tcaggtgctc 28920
ttcctgggtg tctccttgct tctttcccat ttctcttctt ttgtttccag ccattttctcc 28980
cttttgctta agtttggtgc agcagggttt ggctgctctc agattgctgc ttcctcagat 29040
gatgcagttg ccaggcccag tgggctggca gtgggatcag gatctgacta ggtttgctct 29100
cactgtggca gaggaggggc aggcgtggga gagcacgtgt gaccccaggc caggtgtagg 29160
gagcccaggc atggtcactt agccttcagg tcctagactt tgtcttctca tgagtgtggc 29220
tgtgtgtgta tggtgagaac caggttctac gtagcccaag aaaatgtaga gaaatgcact 29280
gggtatctga catagcctgg cagcacgcct ccctcaagta ggtagtctc aggcggtgaa 29340
gcatgtatgt ccagcaagaa cttcatatgt ggcataaagt ctccgttctg tgcggcactg 29400
acaaatcacc accgtcagga ggctgaagta atttctgtct agggaggcag ggaaggcttc 29460
ctggagacag tagccaatag gtgaaagggt agattggaga ctttcttaat catcacccgc 29520
tcttggttcg aggggtgcca ggaagctgtg gaggtgaga ggagggggaa cccatcttat 29580
gctgccagag agtgggacac cctgagggtc aggtcaagg gttgtacctt gttgggtgga 29640
gaattagggg ctcttgaaga cttttgatgt ggtcagggga gtgtatcatt taggaagagt 29700
gacctggtaa ggacgtggga tagaggagga cagaggtggg agggagtcta ggtgggagtg 29760
agtgggcca gcaggagtgc aggcctcga gccaggatgg tggcagggtc gtgaggagag 29820
gcagccacct gtgtgtctgc ggaagcagg gcaagagaga agaggccagc ggcgcgccgc 29880
catcacccag caactggcgt agattgtgag agcccattcc ctgcttttag gaggggccga 29940
gttttagttt tctcttataa aataaacttg gtatttgttt acaaaacatt tgtaaagcta 30000
aatcaagggt tgataaggct tctagtttta tttaagaagt aatgtttaaa taaatgtcca 30060
attcgctttg cttatttaag gactttcagt acaaaactca acaacaggat caggatttaa 30120
acatttctga gatgttatta cccctcagaa tttccagaa cgtgatctgg ttttgatttt 30180
caagcttgct gaccagtag gtaaccac aaattttact aagatacacc tcagtccatt 30240
tatatcgact gccatgtca cggtaaaga gatcatcgac tgatgtttgg cacagcttcc 30300
tccctcttgg gtgggcaagc atttgaaga gaaggctccc atgggtgaga gtggggcacc 30360
agagtcttcc ccgtcctgtc ccctggcttg agaaaccctt ctctaattgtg gactttgtgc 30420
cgtttagcatc gttactggct tgaagttgac catgtggaca taatttctgg ttagcctca 30480
caagttagca aggagggttg agagatgtgc tgtgaggaac atggggcccc cgctggccgt 30540
gggctctggg tcaggggggc aggggacat gggcatacct gacagtgagg aggggccaca 30600
cctgcagaaa gcatgcggga ctcggcnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 30660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 30720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 30780
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 30840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 30900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 30960
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 31020
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 31080
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 31140
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 31200

nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31260
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31320
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31380
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31440
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31500
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31560
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31620
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31680
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31740
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31800
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31860
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31920
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31980
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32040
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32100
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnggtggga	gaatcacttg	32160
aacctgggcg	gtggaggttg	ccttgagccg	tgatcacgcc	actgcactcc	agcctgggca	32220
acaaagtgag	acttcgtctc	aaaaaataaa	aataaaaatg	aaataaaatc	agtccgggtg	32280
tggtggctcg	tacctgtagc	cccagcactt	caggaaagctg	aggcaggtgg	attgcttgag	32340
accaggagtt	tgagaccagc	ataggcacca	tggcaaaacg	ctgtctgtac	agaaatgagc	32400
taggtgcggt	ggtgcacaac	tatagtccca	gttacttgcg	aggtggaggt	gggaggataa	32460
atggagcctg	gaaggttgaa	tctacagtga	gctgagattg	taccactgcc	cttcagcctg	32520
ggcgagcaag	taagaccctg	tctcaaaaaa	aaaaattatt	gactatatct	tattgtctat	32580
aatccctcct	ctgtgctatt	gaataccagg	ttttgggccc	ttatttccat	cactgaacaa	32640
acttcactct	attgagcagc	atgtgtggaa	tttcatcttt	attcaataat	taacagctag	32700
gaggaaatgc	tgtttgctag	actattgctt	tacttttctt	caaaaggtta	ctctttatta	32760
gatgagatgg	gaattaaaaa	tggtaaactta	ctttatgtct	ttataattga	agcccgcctag	32820
atcttaaagt	agttaccaga	tgttttatgc	atttaaattg	ccttttctct	aaaaatagaa	32880
agtaacaatg	aaagaaaaatg	cttcgtttct	atgcaaccct	cttggtgact	agtgtgtgtg	32940
actcttaatg	tgacactcat	tgcaccccct	cagaatgggtg	cccctcgag	tttgcgtgct	33000
gccctgtgga	ggtttgccga	gctggctcac	ctggttcggc	ctcagaaatg	caggtaagtt	33060
gtacattctg	gatgttgatt	tttgttgggg	gccagctgct	actgatecct	tatgtctcag	33120
ctcagatgtc	atttcagaaa	tctgctctgc	cccttccaaa	ttgcagtcga	ccttgccctg	33180
tttatgtttc	cgtcatagca	ctaatecgtg	tcagaaagtg	tcacgtacag	tctgtgtgct	33240
tgttcatttt	ctatcccacc	ctcccccaag	agacttatgg	gatgtgtgcc	ccaggacagc	33300
aggggtctta	ctgtcttatg	ctctgttgca	gcctaaacag	cagtaacagt	gtctgcacat	33360
agtacttgct	taaatgattc	ttgccaaatt	gttgaagggt	gaggtaccag	tttcattatt	33420
gctgactata	ggagttacag	caaaaatatcc	atttgtctat	tacatgagtt	aaaaatatgg	33480
ttgtttcact	atgaatagtt	ttgtctagtc	aaaacagttg	tgtcttaacg	gattgagaaa	33540

```

caaaagcagg accacttttc atcagctccc tcctccttaa cctgcagtat acgctgatgc 33600
tgatgtcctg tagaccctca gctccatcct gagtactggt gaacgtgggtc taaaccctca 33660
ttattagtat gaactgagtt tcaataagaa tctcacatgg gtcgggtgta gtggctgata 33720
cctgtaaccc cagcacttca ggaggccaag gcagggtgaat ggcttgatcc agactaggca 33780
atatgggtgaa accccgcctc tacaaaaaat acaaaaatta gctgggcatg gtgggtgcgtg 33840
cctgtaatca cagctactgg agaggctgag gtgggaggat cagttgagcc tgggaggtgg 33900
aggctcgtgtt gagccaagat cacatcactg cactccagcc tgggcaacag agtgagacct 33960
gtctcaaaaa aacaaaaaac aaagaaacaa aaaaaagctt atatgggtgc agaggtataa 34020
tactaagga aatttctttt tgtgtagtct tttttctttt actgtcattt caaaaaatgt 34080
gttatatttc tgaagtaaca catccaggtt ctccacatag cagccaaagt gaccttaaag 34140
aacataattg ggtcttgtca ttcccttatt taaactcttg tgcccgtttc ccagtgcctg 34200
ttagattgat tccagactgg taactggctc cgtcacctca gacactctgc attgactcat 34260
tagcctgatc agttcttcag atgagtcagg tttttcttcc tcctgatggt ttgtttgttt 34320
tgtttattcc cctcagttct cagcaaaaca gtcatttctt tagggaggtt tccctagcct 34380
ccctgtcttt ccctgtccca ggagcctggt ggtgtggtca ctgccctctg aggccctgct 34440
tgttgccagg ctctgccact agagggcagg gctgcaccac tcctggcacc tcacacctgg 34500
cctgccctgt cagtgtttgt tgggtgaatt cctgtgatct gtgactcact gctctgtgtc 34560
ctacacattc tgcttttctt ctcccctcac aataccattt ataattctcc tttttcagga 34620
aagctttatt tccattaaaa catttttgtt tttaaaatgg tattttctta cactattatt 34680
ttctaattaa aaatgagtggt tttggcaggc cgtgggtggct caccctgtga atcctagcac 34740
tttgggaggc ccagatgggc ggatcacaag gtcaggagat agagaccatc ctggctaaca 34800
tggtgaaacc ccgtctctac taaaaataca aaaaaaatt aggcgagtggt ggtggtgggc 34860
gcctgtagtc ccagctacgt gggaggctga agcaggagaa tgggtgtgaac ccgggaggtg 34920
gagcttgacg tgagccgaga tcacgccact gcactccagc ctgggcgaca gagcgagact 34980
ccgtctcaaa aaaaaataaa aataaaaaaa aaaaaataaa taaaaagtaa aaaaaaaaaa 35040
gagtatttta agaagtatta cgatttactg caaataattt ttaaaccag ctttttagat 35100
cctctgtgat cataagagaa atgaaggatg tctcccgaca cttgagcttc atccacattt 35160
cattctctcg ttctttcagc tgagctttgc ccatcccat tagggaccgt ttggcatatg 35220
aaactggctt ttccctaaca gggaatgaat tgcttctatt tctcctgaag gagagctgga 35280
ggaatgactt gcgttctttt gcatacacag gccttacctg gtgaaccttc tgccgtgcct 35340
aagtcgaaca agcaagagac ccgaggaatc agtccaggag accttggtg cagctgttcc 35400
caaaattatg gcttctttcg gcaattttgc aaatgacaat gaaattaagg tacgattatt 35460
gcctcagatc acaaacatgt gagtgcgct gtgagtgagt ctgtggaggg ttacggcttc 35520
tgagcaggga gtcatgtggg agcgcttctt agagtatggt gtatgtcgta atttagacta 35580
ccgtcatttg tgtattttt gaggcaccta aagacttctt tccacttctg atttcttact 35640
gtgggggtgaa gaggttgaatt gggagatggt ttatagatgc acattcaaaa ggcataatttc 35700
cagagcagat tggttttcag tgtattagag tgactgttta acctagctgt ggaaagatgg 35760
ctgtgccagg actgcaggta ggagaaagct cactgacgag gccttggtggg tctgaacatc 35820
ctgcagctat cagggcctgt tggctccctg ttgtgcattc caacaaacca ctttcaaacc 35880

```

cacttttagtg tttgtttata atgtccagaa atagtgagec tgtcacatgc tctacagatt 35940
acaggattcc tagcctcttc ctttttgggtg ggtcagtcct gggtttgagc ccaagtggcc 36000
ctcttggaag gtgatgatac acagtgggta gagtggaaac agatggactt ggattagaat 36060
tctgtccgct ttactgggtc ttttcctcta ggcaaactat ccaacagctc taagctatatt 36120
ccttcgtatt ctgaaaacta agccttaatg ggacccatat cgggcaattc tgagagtga 36180
ataaatgaat atgtgttagc gtgtagcata gtcgcccaca ggaagggtt agatgttagc 36240
tgctactgct cttatttagct gaatgacttg gaataaagt ttagcctctc tcatgttttt 36300
ttctctgagc tttgaagttt tcttgtaaat actaaggaga tattcaaact agtcatgggg 36360
ttttggaatg acgaaggag atcatgaatc taaagaattt agtgtggtaa ttcattcatgc 36420
tcagtaaatg gtagctgctg cttgtgttta tttttattac catctctttg gagtgggagt 36480
aggctcctt tgtggtcaga ggctgtgaga gctccgcagc gccagtctgc ccgtcagtag 36540
accgggctct gatgaaggca gttccctctg tggatctctt ggctgtcaga gctcagatga 36600
tagatgggtt tttgtactc tcagttctca tcatcttcat gatttcgac actatttgag 36660
tatgatgatg ctaacacttt gttgaacata gagtccatta attacttctt tctgaacct 36720
taggtattta aaaaaatcta ttctgtacc tctctgtcga tttatgatta ttcagattta 36780
ttatcaagag cctggtacag tggtttgtgc ctataattgt agctacatgg gaagctgagg 36840
taggaggatt gctggaggcc aggagtttga gaccagcctg ggtaacatgg tgagacccta 36900
tcgctaaaaa atgaaaaaag ttagctgggc atgatggcac gtgcctgtgg tcttagctac 36960
tcaggagact gaggcaggag gattgcttga gccaggagt tggagttcga ggctatactg 37020
agctgtgatt gtgccaccac actctgggat ggggtggcaa agaagatgcc atttcttcaa 37080
aacaaaacaa aacaaaaaaa ggtattatcg gtgaaattca atagtaccaa caggattata 37140
aacaagata gttctcttcc tactttttct cttaatcctt gtgtctcaga ggcaaacata 37200
actcttagtg tttcttccaa tatttacttc gannnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 37260
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 37320
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 37380
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 37440
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 37500
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 37560
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 37620
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn ggagtacaat gacatgatct tggctcacca caacctccgc 37680
ctcccgggtt caagcgattc tctgctca atctctgag tagctgggat tacaggcacg 37740
caccaccatg ctcggttaat tttgtatttt tagtagagac ggggtttctc cagattgggtc 37800
aggctggtct caaactcctg acctcaggtt atccaccac ttcagctcc caaagtgtctg 37860
ggattacagg catgagccac tgcacccggc aacttcaca tttctcagta acatgttctt 37920
actgtttttt tttttttttt tttttcaatt ttagacattt tttactttca cactataatt 37980
ctatcagaat tcagtatgta cattattata cctaagtaaa tagtcatggt tggttgtgta 38040
ttatatcttct ttgtatttct tatttgatga gagagctgtg ttttttgctg tgggttgaaa 38100
ctgtggagag aggacatggg gaggggaagg aagacagatg aagttggtga ctgtaccttc 38160
ctggccatag ctgggttctc agcaccctgg gatctgtctga tcacctgctc gtaggccaag 38220

cccctagcga agttctaggt gaccagtg c tggggatggg ggggtcacct gcaaggtcta 38280
gtcatggagg tgggggctac agtggtggct tgtgctgggg ccagcatcct taggaatgca 38340
tcttgaggga ggaggagaca gccaccact tcttgactgg ggccttcagc agtgccagct 38400
tcttgggcag actgggtgctg gctttcatca ccacatcgtg ttcaatcttc ttccagatcc 38460
tgacttctag gttcaccttt ccttagaccc cggttccttt cagaggctgt cgctctgcct 38520
tgctctttgc tggcttgtgc cttgattata tgtctttgta caactttttg ttttcctgga 38580
gttaatcctc acatctgttt tcctagagtg aattgttacc tttatatcac ttgcttatta 38640
ttctttgacc tttttttctt ctcacacctt ccaacttctt tgtaaaatgt gtttagtaca 38700
atttttcatg acaggtaatt taccaaatca gtttttcccc agtgcagtca tccatcttga 38760
gttaccacagc tcgctgcccc agtctgggag gattgctctt caggctctgtt gtacacttgt 38820
atcctaggac ttctctttgc catcagcctg gaatttctt tgcagttctc ctgttggatg 38880
cccagttcct acatgccata tgtttatctt tctatcctct agtagctttg tgagagaaga 38940
tgaatgggag gtaaatgtt tggagttttg cattcataaa aatgccattt tttctcgcgt 39000
acacttggct gagtatagt ttctggggta gaaatcattt ttcctcagaa atgtgaagtc 39060
tttccccgtt gtcttaaaagt ctccaacata acccaattcc ttaacccatg aatgtgcttt 39120
tctctggaag ctttccattt ttggggaggt gaagtgctag gtacttagta ggccttttat 39180
tttttatttt tatttgtttt ttgaggcgga gtctcacttt gtcgccgagg ctggagtgca 39240
gtggcatgat ctcggtcac tacaagctct gcctcccagg ttcacgcat tctcctgcct 39300
cagcctcaa gtagctggga ctacaggcgc acaccaccac gcccggtag tttttttttt 39360
gtattttttag tggagacggg gtttcaccgt gttagccagg atggtctcga tctcctgacc 39420
tcgtaatccg cctgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccaccgcgc 39480
ccagccagta ggccttttaa tttggaaact tatatacttc agttctggga aaattttctt 39540
acatttctct gataaattct tgccttttat tttctgtgtt ctctccttct gaaattagtt 39600
agttggatgt tggctctcct gggttgactc acatcttacc tttttctttt tctggtactt 39660
tttagatata catctcaaac tcttctattc agtgttatgt ttttaacttc tttcttttct 39720
ttgtctcttg atggggtctt gctttgttgc ccaggttgag gtgcagtggg gcaatcatag 39780
ctcactgcag cctccaactc ctgggctcaa gcaaccgttc tgccttagcc tccaagtag 39840
ttgggactac aggtatgcac caccatgtcc agctattttc tttactttct tttttttttt 39900
tttttttttt tgagatggag tgctgctctg ttaccaggc tggagtgcag tgatgcgatt 39960
ttggctcact taagcctctg cctcccaggt tcaagcaatt ctctgcctc agcctcctaa 40020
gtagctggga ttataggtgt gcaccaccac gcccggttaa tttttgtatt tttagtagag 40080
acggggtttc gccatgttgg ccaggtgggt ctcaaaccac tgacctcagg tgatccacct 40140
gcctcagcct cccacagttc tgggattaca ggcgtgagcc catcattaaa tctttaaata 40200
ctagtatctg taagcttttt cctcttgagt cagccagtat ccctggaagg aaattcctca 40260
ttttcctgct tggagactat aagcttggct gtgtttatcc tgcaaccggg gactggaagg 40320
ggatggaagg ggactgacac tgttgctggg cagggcgcct tctttttgtt ttctgtatgc 40380
atctcacatc tgcctcagt tatgtaaaca cctcttgaga ttatccctct cagtctttgc 40440
tggaggtggg gaaggggctg cttcctgggc tgccttggat tggaggggag acctcaggcg 40500
agtgggtggg aatttgccca aggagccatg agacaagcca ctgttccacc ctctccgtcc 40560

ctccactttc agatgtatgt ggtgcctcca aagccccagat gcttcttgga gttctgtggc 40620
ttgaataagc ttgcttttca ctggtatccc tcataccttc tccccatcc ccagcaaagc 40680
ttgcatttga acttcttccc atgggctaac aaatcagtca gttatgtagc ccttgttact 40740
tttttagcttc cgaagttttg ttgacacacg tagtctgcta gtgtccctgt tctgttcttt 40800
ctgtccgtgt acatttatgc ttataacaac ttctttacat gattttcgtg gggtttctgg 40860
gtagcagagc ttcacatggt caatccagca tggtggatta gaagtctccc accctctggt 40920
gtattctcat tctcagaatt acctgcaaaa caccgatact cccttgtttt tccttttctt 40980
gacaggaaat gtacatacca gacaggacag aaatcattag tgtatccctt ggtgaataac 41040
cacaaagtga tcttaccctc gtaaccacca cccaggtcaa gacagagtat taccagcact 41100
cagaagcctc acccccatcc tcccatcact gcttcttctt tcctcccaa ggtcatgact 41160
gtcctggctt ctaatgccag agtctgtttt taaattctgt gtacatagac catatagtat 41220
gtattctttt tgtctggttt cttttgctcg acagtaattt ctttaagagtc ttctatatta 41280
tcgtgtgtat tagtagttcc tgtagtttta ggagcttcat agcattccat tgtaggtata 41340
taccacagtt tattcattgt gttatcactg ggttgtttct agttcttggc tattgtgagc 41400
aatgctactg tgaccactct caggtgtttt ttttgagca catgtgcagg tttccatcat 41460
gcgcagctag aggtggagtt gttgggtgat aggggtgatg catgtcagct gcagcagaaa 41520
ctgcaaaata gctttcctga gtgcttgtag cagctcacc cttggttgct gcgtatgggg 41580
actccgggag ctctggtcct cgctagcact tggaattgct gatgctttta cttttagcct 41640
tcctgatggg tattttctgg aatcacatta tgattttaat ttccgttctt taaagtacc 41700
ttgactctga agtttaatga ttaatgcac tcttcctttt tgaagtactc tgaaggtat 41760
gttgtgcatg tgttgaaaac tggagctatc tagtctaaaa tacagtgtac ctctccctg 41820
tttgaagagt ttagcatgg cctcggggcc tcctgttagg tgccttgag aagggattct 41880
tgggattgta gagattagac ctgaggaggc cccttgagc tctcagacta aattttgttc 41940
tttattattc caaactatth aagctcaccg tgtgctgact catcataata atgagtagct 42000
ctcattgtgc ttgtatattt ggaccaatag aatgattttt ttttttgag acatagtctt 42060
gctctgtcac ctaggctgga gtgcaatggc acaatcttgg ctactgcag cctctgcctc 42120
ccaggttcaa gcgattcttg tgcctcagct tctcgagtag ctgggactgc aggtgtgtac 42180
caccatgcct ggctaattgt tgtattttta gtagaaacgg ggtttcacca tgttgccaa 42240
gttggtctca aactcctgac ctcaagtgat ctaccgctt aagcctccca aagtgtggg 42300
attacaggcg tgagccgctg cgcttgcca aagtagtttt ttaagatgtg aatatctttt 42360
cttgagcta aaaaagtttg tcagagataa ttctacttta ttctccaggt ggtttttcag 42420
ggagaaattg gaggcagtaa accacggggg gagtctgtg gcttggtggg tgggtggggg 42480
aggtgtggct ggggtgggga gaagtctgt ggctcgttg gtttggggg agctgtggct 42540
gggtggggga gaagtctagt ggctggggtg gggagaagtc ctatggctcg gtgggtggtg 42600
ggggagctgt ggctggggtg gggagaagtc ctgtggctcg gtgggtggtg ggggagctgt 42660
ggctggggtg gggagaagtc ctgtggctcg gtgggtggtg ggggagctgt ggctggggtg 42720
gggagaagtc ctgtggctcg gtgggtggtg ggggagctgt ggctggggtg gggagaagtc 42780
ttgtggctgg ggtggggggc agtcctgttg ctggtgtctc atcatgtgcc taacagtgtc 42840
cagaggcttc gtgtaaatc cctgggagtc gataagcctc tgagaaacag atgatgctaa 42900

ccacgctgtg gaagagaaac ttgtttataa atcagatgtc cgttactggg ttactgcttg 42960
tttggccagg catagctccg acagagtccc cgactcatag tgattgctca gtgcgtgctg 43020
aacaatgatt ggaatcaagt catggctcag agcatagttt tgaataatgg gaaattgatg 43080
ttcttaagta acatagtcac caagataatg caactagatg agtcaccctt tttcaatttt 43140
aggatatatt tatcaagatt taagtgggtc tcattagaat tatagcagtt tctcctttgg 43200
attgttctag aggcccagtg agaaagtatt ccctaatttc tcaggagaac agttgtgggt 43260
agtgtgctgt catgtccagt taaattgcag acgtttccgg ttgaagatat tccagtcctg 43320
agaactttgt gacattagca ggacttttac aagccatctc ttaggggtggg gcattactgt 43380
agttggctgg tactcttttc tccttaactt tgtcatttgt tgattttttt tttttaactg 43440
tccccaaaca ctgtgggcag acagtatcta gaattgaggc ctccaccctt gcagagagga 43500
cgtggatgct gagcagtcac cgagtgaaga ttataaagaa gcaaataagag tacacgtgtc 43560
tgtgaactgt tcttgagtct cccaaattcg gggacttctt gttcagctat aggaaaagcc 43620
tcaaactgtt tatactttgc aagaattgga aacttctaata tcaagttaag ttttacggaa 43680
tgcattgtaa gcttcatagg agcttcatct tttatctgct tggacttttg cttctatagg 43740
ttttgttaaa ggcttcata gcgaacctga agtcaagctc cccactatt cggcggacag 43800
ctgctggatc agcagtgagc atctgccagc actcaagaag gacacagtat ttctatagct 43860
ggctactaaa tgtgctctta ggtaagggtg aggcatagc gtggaagggt ctccagcatg 43920
tattcatgat agaccttga aataattaaa atcagatgat ccctcagctt ctagaccagg 43980
ctatttggca ctgggtgact gaattgtgaa tgcatgtgga ctgctgtgag cacgcatggg 44040
tctctgtgac cctgcagatg cagccatgcc caggacacc tagctgggca gtgggtgtgg 44100
gctgggtgta gccctgcctg ccaccagggt cctggctctc cgtctgtgcc ggccctgact 44160
acgggtgagtc tgtgaggctt gagactgtgc cttgggtccc tgtgggttct ctgtaggtca 44220
gttgacagtt tctcctgttg tttgggtaac tgtggaaatg aacactggca agtgcgtgaa 44280
tgagcactgg acgcgtgata tggaccctgc caagccagggt atatgggtgt gtagccactc 44340
ccagtgggcc tcatggtgta ctctgtcacg gtcatgtttg tgccatattg atctcttggg 44400
atctcttctt ttttaacaaa ttaagcgggg aatctccaaa cagtgagttg gatgttaaga 44460
tatcttgcct ctgccccac aggttactg gttcctgtcg aggaggagca ctccaccctg 44520
ctgattcttg gcgtgctgct caccctgagg tatttggtgc ccttgctgca gcagcaggtc 44580
aaggatacaa gcctgaaagg cagcttcgga gtgacacgga aagaaatgga ggtctctcct 44640
tctgcagagc agcttgtcca ggtaggagca cagggtttac tctaggcctg gcatgtgaac 44700
aactgacatt tgaagaactg attactttgg aagagaagcg gcagaaccga gggtagagg 44760
tgtggactct ggagctgtgc tgctcggttc cgaccctagg tgctgacctc tagctgcctt 44820
ccttctgtat gccattgtca ccgtgagtca gatgcaggtg atgcctcttc aggtgccact 44880
ctgtttctaa aaccagaggt cacgatatgt gttcatacac ccagtaaata ctgattgagc 44940
accactgtg tgctcgggtc tggggtagggt gctgggggtc ctgtggtgaa tatttccgct 45000
gcagcctctg ccctgtggag cctgtggcct ggtgcactgg tcgaggcagg gtggtatgcc 45060
ccctcaggga ggtggggacg tggtccttcg ggtgtcaga acaaaatgtt ggaacttctc 45120
tttccaatgc agagaaaccc tgcagtaatt ctaatgtact gtgattggca gttgacttca 45180
gttctttgta gcgtgcttac tcaggttatt ttcactaact gtgtaacagt gcagcctcat 45240

tttaagcaat tgaatttttt gaactttact taaaatatta ggtcagggtt tttattgtgc 45300
ttaacatgtg ccatttagct aaattttgta ggatataaaa ttgtaagtga cttaaaatga 45360
ttcttgcata gaatcatgaa ttgaagataa tgctaataat ttaagcactg agttaggtag 45420
tgtttgtgaa gtgcttagaa tgcttcctgg cacatgtgaa ggccatgtaa gtgctgctta 45480
ttgataaaca gctgagcaag agtgaactct aagaaatgaa tggggctgag agttctattc 45540
caccagctg ccctttgggt attttacaga ataaaagcag agtctcatgg gatatgacat 45600
ttaattatat ttccttcaca aaaaacactg ctgaatattt tgtggagtaa aaagggtgta 45660
gccatggcaa taatacatattt aaaatatagt ttatttcac tttaccttac ctgttttttt 45720
tttttaagct agctttatat tgagaattgc atacatgcaa aagtatcaag tcatgaccag 45780
ttacatttca tttataatcc tacttctccc tttttttttt tattatttgg aagcaaacca 45840
caatcatcct ctacttcat ctataggtat ttcagtatct ctatagatga ggactctttt 45900
ttatttttta aacttaatga tggtcaggcg cagtggctca tgctgtagt cccagaactt 45960
tgaggagcca aggcgggcag atcacttgag ctaggaggtt tgagaccaac ctgggaaaca 46020
tggtgaaacc ccatgtcttt aaaaaaaaaa aacaaagtca gccaaagtgt gtgatgcatg 46080
cctgtagtcc cagctacttg ggaggctgag atgggaggat cacatgagcc tggaaggtcg 46140
aggctgcagt aagccatgat tgtaccactg cactccagcc tggttgatgg agcaagattc 46200
tgtctcaaga aaacaaaacg aaactccaaa acaatgtcac aaaacagtgc cattgttaga 46260
cctgaaaata ttaaacattt cctacatcaa ataccacta actcattgtc aatttttctc 46320
tctactcttt tggaatcagc atataaataa aattggttga taaggattgt aaatctcttt 46380
gatcaactgg ttctcctcca tccgaatttt ttttccctt tagagttcat ttattgagaa 46440
accagattat ttgtcttcta agttttcctg tggctgata tactgcttac atctccattg 46500
tgtaaattaa caccttttct tgttctctgt atttctgta catcaataat tggaggaaaa 46560
acctggctcag atttagtgta tattttatat ctgagttcag tatttcgtat ataataattt 46620
aaggtaagag tatactcttt taaaaagtgt tgagactata tgctcaattt tttttaacag 46680
atgcttttga aaaggctgct tgatcataaa agtttagaga ccattggtct gttgggagaa 46740
gcaaataatt acgaaacagt ttagcaaggt taagggtcac atggtagggc ctggagaggt 46800
tcagtcgtga gccgtcactg atgggcacgt ggaatctgac ccggcacaga gagctgggag 46860
aagacaggag ctttatagac agaaaacgtg gtctttgcc agtcccggga gtgaaagagt 46920
gagagaatgc tcacagcaca tgagtgtggg tgcgtagaca gagcaacggg gggctcctgaa 46980
aaggcctcca ggctttctca tagattagca agagtgttgg ttatggaggt cagaaggagg 47040
tcgaaactgt gttaaattgg gattgcagta atcctggaag gacagagata gagggatgaag 47100
gggaaaaaag ggtagtgat tgagacttaa ttgctgattt tcttaatacc tttctccaaa 47160
gtaataaaat gatatggcac atttttgaac tagcaaaact tagatatgat tatctgtata 47220
acatatctta ctccatcttc ttttgactaa taactgttct taattaaatt actgtgagat 47280
gttcaattca gcaaatgtag tttggctaac tatatttaat tagaatttaa tataatccta 47340
ggcctggcca aactattaag caagtgtggg caaaatattg ataattttag atatgcagga 47400
gctcagtttc tttctatgtg tgctttttga aaaagaaaga aattgaaaaa tagaggaagc 47460
cctgaaatcc aagaaacaaa gtctctcatc taggcatgca ataaaagcaa ttctaggatg 47520
attgttggtc ggcatgtagt ttgtagaaa acattcttct tgaataaata gtatgcctaa 47580

gaaagtgggc agaggggaagg catatgcata tattattaac aaggaggag aaaaaggcaa 47640
 ttagtaacca tccataggag agccagcaag atttataaag gaaatttgtg atccaagtat 47700
 gaagcaaaat aagatgcata ataaatttta agcaagtaat agattacagt aagagaaccc 47760
 atttgaccat taattttggg gcattttctt tcaaatgaca tggagtagta atgaaatatt 47820
 tctttctttc tgagtctagg ttattgtgac tggactcaga aagaaagatt tcattattgc 47880
 agtgaataac atttttgaac attattcata aattatgcag tgaataacat ttatgaacac 47940
 atgatacata agatacacac tgtttatatt taattaagtt tttcagctca acttctcggc 48000
 aggggaacatt aaatgtaaat agtgttacct agtagcatgt aaatggaaat ctccatagta 48060
 tgaaagcagt gctgttgcta acagaattta ggaggcgaca gatgagggtga aggaaatgtg 48120
 ggtgccgatt tccttattac attgagagga gccaggagat tctttgttca aaatagatgg 48180
 cttaagaagt caaggtataa gctgattacc tagagcaggt acccacaat gttttgtgta 48240
 aggggccaga tagtaaatat tttcagtctt gcaggccatt ccaagtctgt ggcaactagg 48300
 cccactacc ttcgtagcac gaaagcagcc acaggcagcc cataaacgtg gctgtgttcc 48360
 agtgaaactt tatgtacaaa agcaggtgcg ggccagacct gacctgtgta ctgtggtttg 48420
 atgacctggg attcaggggt ataggagtta ccatcagagg agctgaaagt gagacttttt 48480
 actttatact cttctacact gtctgatttt ttaaaaaaga aacatatgta ttttataata 48540
 ttgaagatgg ggttgcaaaa tagcaaataa aaatacagga tgccagtga atttgaactt 48600
 cagataaatt atgagtaatt ttatgatgta agtatattcc aaatcctgtg ggacatacac 48660
 taaaaatta tttgttgttt ctttacaatt taaatttaac tgggtgccct tgtcttttat 48720
 ctggcaactc taattaaagg gaaaaagaat aaattcatta tgttcatata atgtgataca 48780
 gcaggggtcc ccagcccca cgctgcggag cggtattggt ccatggcctg ttaggaacta 48840
 ggctgcccag caggagggtga gcagcaggtg agctggcatt cccacctgag ctccgcctcc 48900
 tgtcagatca gtggcagcat ttgattctca tagtgcaaac cctattgtga acagcacatg 48960
 taagggatct agattgtgtg ctcttatga gagtctactg cctgatgatc tgaggtagaa 49020
 cagtctcatc ttgaaacat cccctggccc tgtggaaaaa ttgtctcca tgaaccagt 49080
 ctctgggtgcc agaaagggtg gggagcactg tgatatagta ttgaaagtgc tgataaatgt 49140
 ggctactgcc tttaaaatgt ctggtagctc tttctcagt gcaactcata tagtgttttt 49200
 tgatttttaa atgtgtgtca agctaactct cccctcagt tatgctggac tttattttcc 49260
 ctttcctagt caccagtttt gggaaataga gatcttcatt ctcatgctgc ttctctagt 49320
 gaagtgtcc atttattttt aaggaatgaa tataacaatg aaaaaatcat gggaattcag 49380
 aaaacaacat ggaaggtaac gatcacattg gtagaagtga tagggaaata tttaggggga 49440
 gaaattaagg tgtaaaactt gccaacgaag tcctgttaaa aaaaaaaaag tgaagcttag 49500
 gatgcatttt ataaactctg accagaacac ctgtgtttct ctgtttctag gtttatgaac 49560
 tgacgttaca tcatacacag caccaagacc acaatgttgt gaccggagcc ctggagctgt 49620
 tgcagcagct cttcagaacg cctccccccg agcttctgca agccctgacc acagtggggg 49680
 gcattgggca gctcaccgcc gctaaggagg agtctggtgg ccgaagccgt agtgggagta 49740
 ttgtggaact tataggcaag ttattagtaa ggtctactct tacagttaac ttttcagtga 49800
 tactagttag cctctattga tgatgggcct gccctgtgct aagcagtctg cattgcatct 49860
 tccttgccaa aacttataat acagatttca tctttatttt ataaataggg gagttgggct 49920

```

gggtgtggtg gctcaggcct gaaatttcag cacttttgaa ggatcacttc agcccaggag 49980
ttttagacag cctggccaag tgagaccctg tctctccaaa aaaaaaaaaa aaaacaaaaa 50040
ctgggcatgg cggcacgtgc ctgtagtccc agctgctttg gaggctgagg tggtaggatt 50100
gcttaagccc aaaagggtga ggctgcagtg agttgtgatg gcagctgcac tgcagcctgg 50160
tgaccgagca agatgctgtc tcaacaaaat ttaaaaatca aagaagagaa ttaaagttta 50220
gaaggttagg tggcaaaaatg aggccacaca tttaaagccc ctctctctga ttctttctct 50280
accttgactg cctcctgtgg tggttcagtt gctgagaaat gaaaacagta gggaaggccg 50340
ggtgcggtgg ctcaagcctg taatcccagc actttgggag gccgagacgg gcggatcacg 50400
aggtcaggag atcgagacca tcctggctaa caccgtgaaa ccccgctctct actaaaaaat 50460
acaaaaaact agccgggcgc cgtggcgggc gcctgtagtc ccagctactc gggaggctga 50520
ggcaggagaa tggcgtaaac ctgggaggcg gagcttgcat tgagctgaga tccggccact 50580
gcactccagc cggggcaaca gagcgagact ccgtctcaaa aaaataaaaa caaaacaaaa 50640
caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaatccatct gtccccagct ctgcatctgc ctccactgcc 50700
cagtctgctc ctctccatgc gcttggggct gggccctgtc ccaccatgca gtgctgccct 50760
ggagcagtga gcttagtggg tcctttctgg catgagagct gcctttggga gctggagtgg 50820
gtgggaatct ctgaatccca gcctctaccg ctgggtctgg tgcctagcag gctatggata 50880
agcttttgct gactctagcc tcccctaggc cactgcagcg tggtcggtgt agtgcactgc 50940
gtgtgcagca tggcctttac tcacagcctc cacattagag agaatctgac tgaagtctcg 51000
ttgctgcctc gtgtgagcat aaatgtttgc cggaaccatg agcaggaaat attaactctgc 51060
cttgtttcct gtccctttaca ctgaagaatc tttttctgta tgggatgcat gccttacaaa 51120
taatgagtgg aaataactcat cgctaataaa aagttatacc tgattgttag tctacaaaat 51180
aatctgagat ttctaatact ttaatttgg cttttaaaat gcaatttatc ttagcttttt 51240
tgacttctta ggtcataatc ttagaactat gtatttgaat gttaatgtaa ttttcatatt 51300
gaaattaaaa tgttgaactg tgatgttaag tgcttctgtt ggaaatacat tcacatttga 51360
ttcaactttg aatcaagctg tttgaagatt ttcacatttc ttctagattt tatcagcttg 51420
ttactttatc tgtcactttc tgtgatttac agctggaggg ggttcctcat gcagccctgt 51480
cctttcaaga aaacaaaaag gtgattattt cagaaatcag agtcttgtgt tgaatcttac 51540
tgatttcctt gtatttctgt aatgtaagt atcttgtatt tcttgtaata ctgtattgga 51600
ctctgtgtat gtatatatct tctcagtgga gtgattgtat gtgtgaatgt tgctggaatc 51660
tgataacaag gcctgaatag ttttataggg tggcttttaa cagttacttt catatcagaa 51720
ttgctttgtc atacattttg aatgcatcat aaatttctaa tgttcggggg cagcagactt 51780
tttctgtaaa gggacagagt gcaaacatct tagctttatg agccatatgg tctcttttgc 51840
aaccattcag ctctgccctg tggcaggaat gcagttgcag acaatacacg agctactggc 51900
cagccatgtt ccagtagaac tttacttaca ggaacaggca ggctgtagtt tgcccatacc 51960
tgccttaggg aatgtgttgt tatattttat gaagttaact taccttccca gtgaattttg 52020
tttagcatta gtcaggaata ttattaagta gcttcttttc cagcctgggc aatgtcatga 52080
gacccggtct ctacaaaaac aagaccaaac aaaaaaacag ccaggcatgg tggcatgtgc 52140
ctgtagcctc agctgctgtt ctggaggctg aggcaagagg attgtttgag cccaggagtt 52200
tgaggtcaca gtgagctgtg atcatgccac tgcactccag cctgggcaac agaattgagac 52260

```

```

ctcgtgtcgt taaaaaaaaac aacaaaaaaaaa gtttcctttg ttggactggt ttaatttgga 52320
cctggttatc atttttcagc catatctaac tttgtacata tcagaatggt ctgataaagc 52380
ttaactttta ttaaagtgtt tctgatatgt ttggtacaca ttatcatttg caatgccagt 52440
tattttcttt tccagtgggg atttgcatag gaaaaaaaaatt gctgtcactt tctattttga 52500
aatcttaaaa gactgacctt tttttgtgtc atgatttgag tgtttaattg agagcctaata 52560
gcctaataatt atttgacagta ttgaatggga tcttaacagg aataacattc tagccttcat 52620
tgaattaagt aaacatttct tgaaagaact tggaatctat aatatttggg tcatcacagt 52680
atgagatact taatcaaatt tgagatttta gtgaaacatt gttgaaaagc caaaaagatt 52740
ctaggaaaaa ttcatctcta tattcttgaa ttaggagaga ttttcggacc tgtgactaag 52800
ttactctgac acttgtttgt ttcttagtca ctcttccag tggcagtga aaagaagatg 52860
actggttcac attgttgaga ttagtttata ctcttctggc taggacatgg gatatactct 52920
gtctctttta agcccttttg gtattttttc cccatttag agctgtgtct tcaaactgtt 52980
ttgttatagc tggaaaatcc tttttttaag tgaaatctgc ccaaattata agacagatga 53040
aagtagagtt gtgttgata taggattagg gtgcaagtgg cgggggtgtc ctggagcctc 53100
tcttctgagg gcagcctagc gcttgtgcct ttgaggaaat taccctgggg atggtctatg 53160
gaacataatt gcaaaccact gatttgaaag atagagatgg cttttgttaa gatctgaatt 53220
cacctttttg gcattttatt tgatttctca agggaaagaa cttattttgt aataaagttt 53280
ccttttatatt agtagatagg ccaagttgct gtgttaattt aacctagagt ttgggtttcc 53340
tttgctaatt tttttcacct ttaatgtcac atcattgtaa atttgtggaa gttatacttc 53400
tgacttattc tttgaagagc agaaattaga aatttccaat aattattttg atagtgtcat 53460
ttaatgacat taatatgtaa tgtagccaca aagatttaat gagttcagtt aagtcatatt 53520
aagactgttg gtttcatttg tttcattaa tgtaattctg aagatgaaca ataaaatgta 53580
tttttagaac tttcaagtga aatattattt catccttcca gatcatataa tgcttgagtt 53640
ctgattgtta atcataaagt caagaaaatt aaaagataat aaaatgaaag tgacttttag 53700
gtgttagagt tttatgtaca aattctggtg tgtcattgga gctatcacat gaatatttca 53760
aaggccaata gcattgggtc tttacagtta aaacttacta tttttaagtt taagtagtac 53820
tatagattat ttaataatcg aaatcaataa atattaatta ttaaaatggt ttgtggtata 53880
ctttgagaat cattgctttt aactttttcc atatagggtt attaacttta atagcattct 53940
aaacataaca tctctacatt ctttgtgttt aatactgtag aggtataaaa atacctatat 54000
atgatgataa accatattag agtaaattaa atattcttat gagtttcatt ttagagtga 54060
tttacttaat tttgaaatcc ttatttttag caaactaaag gaatgttggt acattattta 54120
ctaggcaaag tgctcttagg agaagaagaa gccttggagg atgactctga atcgagatcg 54180
gatgtcagca gctctgcctt tgcaggtagt tctcactagt tagccactga tgtggacctt 54240
cactctctgc cgtccacccc atgcccttcc tgctgtccc cctgcacctg gtggacagca 54300
caactggggg cagcagtga cccaggttgc ttaaatgggg gatatttggg cttctttcat 54360
aatacttact ctgaagcttg tgtgtctgtg gtgtttgcat catatatttg ctgttttctg 54420
tggttttagac tgttttaaaa ttaggtttat gtccttgag catagggtt tgtgagtagg 54480
gatggcacgt tgaaacgtct catgagttgg atgggttatg ctgggggttg gaaatgggat 54540
gaaaaattgt gggatgaaaa attgcctatg gatagtttaa cttgaaagaa tctgcctttg 54600

```

tttacagata gttatctttt tttttttttt ttgagataaa gagtctcact ctgtcaccca 54660
gtgccgatac ccaatgtcac tggcatggag tgggtgtgctc ttggcgact gcagcctccg 54720
ccttctgggt tccagccgtt ctctacctc agcctcccaa gtagctggga ctacaggtgc 54780
ccgtcaccac ggctggctaa gttttgtatt tttttagag acgaggtttt accatgttga 54840
ccaggctggg cttgaagtcc tgacttcaag tgatccgcct gtctcagcct cccacagtgc 54900
tgggattaca ggcgtgagcc actgtgcctg gccagttaca gacagttatc taatgaaatt 54960
ctctgtgtac ttataaaaag ataaggatta acttaaggta ctaataactg gattatatga 55020
gggtggtttt ggttgataa tcctatctaa aagaatattt tagctgtaac tgaaagtaag 55080
acttaaatat ttagggagga aaatctgaat aattctagta gtaattattt aaaaaataa 55140
aatagatttt atttttgatt acacaaatta aacaacaata aaacatcaca gcgatctaga 55200
ctagtataaa ggtcacacgc ttaccaaccc aaccgcccc ggagtgacca ctgccaacag 55260
cttcgtgttg acctttttgc catgatttct atatagtctt ttttgtttt aaatggtaat 55320
taaaaaagtc aactaggaaa atgtgttaga agtttatctt ccaggagaat aataggactg 55380
gagtcgagat cttgaacgtg gcttggaga aggcaagccc accccagaga gattacagtt 55440
gttcgggacc actgcttgct tagaggacct gcgtgtctgg gaccgcctag ttttgtgccc 55500
ctgactaggc tgccccctaa ttacgaacgt cttataaat tgccctagcc agggttgga 55560
gtagttgggt aagaacttga acttcagttt ttgcagtga acaccgtttg agaataattac 55620
cttctgataa gccttatttt attaagatgg gtactgtagc gagaggcagt gtgagtggta 55680
catgagggat gcactgctgt cctgcatttc actgtcttca ggatgctatg cagtgatgac 55740
atttggaac atttcatcaa acattccatc aaatggaaac attgatgac agtggaaactt 55800
tgtgttattt tgcaagcctt tgattccata ttgaatgttt tctctcgcca ttgacaaat 55860
gagtgtttct ctgtcttcag cctcagtga ggatgatatc agtggagagc tggctacttc 55920
ttcaggggtt tccactccag ggtcagcagg tcacgacatc atcacggagc agccacggtc 55980
acagcacacg ctgcaggcgg actcagtga tctggccagc tgtgacttga caagctctgc 56040
cacgatggg gatgaggagg atatcttgag ccacagctcc agccaggtca gcgccgtccc 56100
atctgaccct gccatggacc tgaatgatgg gaccaggcc tcctcgcca tcagcgacag 56160
ctcccagacc accaccgaag ggcctgattc agctgtcacc cttcagaca gttctgaaat 56220
tgtaagtgtg cggaggggcc tgccatctt tattttttat ttgagacaga gtctcactct 56280
atagtgcagt ggaggccggg cacagtggct cagcctgta atcctagcac tttgggaggc 56340
cgaggtgggc agatcnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 56400
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 56460
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 56520
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 56580
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nccaccatc ttggctctct aaagtattgg gattatatatt 56640
gtgagctacc atgccaacc ctactgtctg ccactttttg agctcttccc tggagacca 56700
gacctgaacc ctctgcttg ttctcttctt gtctaatacc cctaatagaca gcgcagctta 56760
gatcactagt ggagagcttg acctcatctg ataccttcac tgaagggaac agcttagtgt 56820
cttttccact gaacactgag gtaaaaaatt ggaatagttg attatgtgaa ctctgctaaa 56880
attgagtgca ttttacattt tttaaggcct ttttaggcc tggttaaata attattttta 56940

aaaatcctga aggagcctat tataaacaga tctgtgtgtct taatgaaatg tgattaatac 57000
tgtgcattat ttttaagaact tttgactttt caaaaaactt ttacaacatt tcccatttta 57060
tagcagcata ggtgtaagta cctctcatcc ctgagttagt ggacaagaaa ccctcatgga 57120
tagtctaata acgtttggta caagtctatg ttgttttata ctccatttta ttttcagttt 57180
taaaaactgg ttaaataatgt gtaacataaa atctaccttc ttaaccattt tttacgtatg 57240
cagcttgctg gaataaataa ttaaataatg tcatggaatc atcgctccac ccatctgtgt 57300
aaccttttga tcatgtgaca ctgaagctct gtccccattg aactctctat tcctccttcc 57360
ccgccaagtc cctggcaacc accattcttc tttctgtctt ctgaatttga ctactttagg 57420
ttctcatata ctttagggtc acaccgtatt tgttttagtt agcataacgt ccgcaaagct 57480
catgcatatt gtagcctgtg ttgaacttcc taatgtttca ggccaaatgc tattccattg 57540
tatggatagg ccacattttg cttttccatt tctctgtcca tggacacttg tattgctttc 57600
atgcttttagc tattgtgaat cgtgctgtta tgaacatgcg tgtacaaatg tctcctggag 57660
actctgcttt ccattttttt ggctaaatac ccagaattgg agttgctttt acattctgat 57720
tttaatttaa aacatttata tcattgagtg ttttacttaa tagtataata gttagcaaac 57780
taatattttg gtaataatth gctggtagtt ttagagtcca ttgctcagtt tttttaggtta 57840
aattacacag gacatttcaa gtggacgtgg aacaacttgt gatatggaat catgccccaa 57900
gctgatggct aaacatacga aataccatgc cctaaattta gtagatttag tctttgcaat 57960
ttaggagata acctgttata ttgttaggtt tttgtctaaa agctttgtcc tcatatttcc 58020
aacttgctgt aaaatttggt cgtgaagaca aatatttttg tatgggtttt ttctttttta 58080
tattaaaaag aaatgtccac attggaattt ttttgaggtt tttagagcta atagagcttt 58140
tcataatgta gtgggaatga gtgatcagta agctcttagc agtttccatg cacacatttc 58200
tgtgcattga aataaatgac agatgagtac atttgtgttc tgtgtgtaaa acgtgctctt 58260
tcttcgttgc atttccatgt tggagggtt gtctcttggt gatcacactt caaaattctc 58320
acagcccccc ttgaaccgtt taggtgttag acggtaccga caaccagtat ttgggcctgc 58380
agattggaca gccccaggat gaagatgagg aagccacagg tgttcttcct gacaaagcct 58440
cggaggcctt caggaactct tccatgggta tgtggaccac aggtgacgcg ctacaaagtg 58500
gtcttgtatt caggcctgga catcttaatt atatctttgc tctcaagaag aaatcctttg 58560
atattgtttt ctgagttctg aatagctgat gaaaatgacc aattgaggaa taatcatact 58620
ttttcttcat ctaaatctta cgcttttgag ttatcttagc ataaatgtat aattgtattt 58680
taagtggaaa tttgtcactt aatcttgatt tctctgtttt taaagccctt caacaagcac 58740
atttattgaa aaacatgagt cacagcaggc agccttctga cagcagtgtt gataaatttg 58800
tgttgagaga tgaagctact gaaccgggtg atcaagaaaa caaggtgagg gacataggct 58860
tgagacaact tgggttttct gagcttgtgt gaggatttaa aatcgccctg gctactatct 58920
actttattgc tttcccatcc ctgggccttt aaatttcccc tttaaatacc agctcttccc 58980
aggcctgttg ttttccgcct ttcaggtgct actgacagcg ttaagaattg cctgagttct 59040
gcctcctttg agagtgtgcc ccagagaaat ctattctgta ctgagtgttt cttgtctgta 59100
tttcttgggc cattcatttg atggctgcgt atggccttgc accatgtttt ggttctattg 59160
aactgtttta aaagtctctg tttatattac ctttttacat gtaaagttaa ctgtcttcac 59220
ttttaattgc tcaagggcaa ggaatagcgt ttcacagttt ctcccagcaa tcagaattac 59280

agcctttggc atctccctgt ctaccaggcc cagttcgtct tagctttggg cttccccagg 59340
ctgttacctt tccctgagta gcttctgctt gtccgttaga agaccactca tgctttgctt 59400
ccagagcagc cttttctgaa tgcctgggtg cagggtgcctt cttactgtgc ccaccctccc 59460
tgcatgctgc atttatcccc tgccacagcc ctgggaccct gtgtccagct gcctctgact 59520
tgtctgtttc tgcttgggtca tgggtctctgt gaggtcaggt gtgcatatga gcacagacca 59580
gggcatctct ttatccccag caccagtggt aagtgtctact ctaggactat ttgttgaatg 59640
aactaatgca tgaatgtatt gggtgagtat gagacaaaca agtgtcactg tctcctttct 59700
agccttgccg catcaaaggt gacatcggac agtccactga tgatgattct gcacctcttg 59760
tccatttgtgt ccgcctttta tctgcttcgt ttttgctaac agggggaaaa aatggtgagt 59820
acaaaagggg acgtgcagag ttgaaggaaa taactaggtt tcagagggtca acttgggtgcc 59880
cgtttagtac tgtgtgtagc agaggcagta gaatctgagg atgagtttgg ttttactag 59940
ccaaggggaa gggaggaaat gatgggagca ggtaggttac tgggtctgggt tttgttcatt 60000
tgaaaacaat ctgttgtttg aggtgaagg tggcttgggt gatttctttg cagtgtctgg 60060
tccggaccgg gatgtgaggg tcagcgtgaa ggccctggcc ctcagctgtg tgggagcagc 60120
tgtggctctc caccagaat ctttcttcag caaactctat aaagtctctc ttgacaccac 60180
agaataccct ggtatgttaa aagttcacat cttattttct cagatttaat cattattgta 60240
aaaacgattt cagtattgac tattttagtt ttagagcgtt gttttgagtt tatttgggat 60300
tttttttttt ttttgagacg gagtctcacg ctgttgccca ggctggagtg cagtggcgcg 60360
atctcggtct actgcaagct ccgcctcctg ggttcacgcc attctcctgc ctcagcctcc 60420
tgagtagcta ggactacagg cgcccgccac tgcgcccggc taattttttg tatttttagt 60480
agagatgggg tttcactgtg gtctcgatct cctgacctg tgatccgccc gccttggcct 60540
cccaaagtgc tgggattaca ggcttgagcc accgcaccg gcctatttgg gatatttgac 60600
ccgcgttgta gctcttcaga aaacacatga atagtgaagt tctttgtttc atggtttctc 60660
tttagatgaa atccgtagag gaaaaaata gaaacctcag cacgtaagag ccaacttata 60720
tacgcatcgg atttaaacct aaagcacaaa ttgtgcatgg tcacggtggc gctgagtcac 60780
actcagccag gccaggcatt cacactcagg gtgagtgggc accaggactg gctgaggcag 60840
cagtggaccc gtgtctgcac cctgcccctg cttattgtgg agccttctcg ctcgctctct 60900
ttctttgggt gagagggtac acttgtgttt ttgaatttat atgaggtaag ggtttatata 60960
taggggtttt tctaattctt ttttaagtgg aatctggaat tttaatcaga ttactatct 61020
gacagcctag aattataatc cagaaagtct gtggtattga ggacatattg gcaatatgat 61080
gaatctgtaa tccttaaate ctgaaacttt tttttttttt taatcactta gggttattat 61140
agtgaagtca tttctgaatt tggatcttct cttcatacct ctttttctct ttcttgagaa 61200
ttaagctttt gttttgagtt agaaagtga tagtaggaaa ttgttccatg gctgggcaat 61260
ttatctccac agaggaacaa tatgtctcag atatcttgaa ctacatcgat catggagacc 61320
cacaggttcg aggagccact gccattctct gtgggaccct catctgctcc atcctcagca 61380
gggtccgctt ccacgtggga gattggatgg gcgccattag aacctgaca ggtagtggcc 61440
agtttttcag ctgtgttttt tctagatata cttactaagg tttccgtttc catgacgatg 61500
tttgtttctg ttcttctgtc aggaaacaca ttttctttgg cggattgcat tcctttgctg 61560
cggaaaacac tgaaggacga gtcttctgtc acttgcaagc tggcctgtac agctgtgagg 61620

```

gtgagcgcga tctctgtgga gccattgctt cacttagtgg gcattttatc attgctgcaa 61680
ttacaattgg agcttaatag gaaatatttc catacactct aaagctgtaa ccagtaatat 61740
ccaccatgta tccatctctt agctttagaa agaaaacatt gccagtaaag ttaatgcttc 61800
ataaacttca gtttaagttt taattctcag aatatttggt tgaaatagac ttcttcctaa 61860
aggatatatt tagaaataac ctatcattac atgtaaagtc tgttgaatat gctgggcacg 61920
gtgactcatg cctgtaaaact gagcactttg ggaggccaag gtggaaggat tgcttgagcc 61980
caggagtcca agactatggg caacatgggt gatcctgtct ctacagaaaa ttaaaaagaa 62040
aaaaaaaaat taactgggcg tgggtgtgca tacctgtagt ctcagctact cgggaggctg 62100
agggtggggg attacttgag ccccgagat gaaggtgca gtgaggcatg gctgcatcac 62160
tgccctctag cctgggcaac agagtggagc tgtctcaaaa ataatagtaa taataatccg 62220
ttgaattaaa aaaaacccca aaaaccactg tgtaggccc atggtgtagt aagagttaaa 62280
gtgagcctta gggattatct actcaacctc tgtgtttgta tgaagtggaa tggccccagt 62340
tctttaagtg atagcatgtt gaacctttcc ataccagctg gctcgtaagt cacaactggc 62400
cagtcaacaa gagtcaaaat taactagtaa aaatcaaagc aaaaaactta gaattgtcga 62460
atttgtgcga tacctcccc ttttaaaatg tcatgcctga cagtaatttt tcctagttt 62520
ccaggttttg tttcagtcaa ttgtgtctgt cttgagcaga aggaagcgtg ctaacagctc 62580
agtctcatgg ctagctgggg gtctatgtgt cagccatgca tgtgatgggt cccctgggtg 62640
cctgaggctg caggggaggg gtacagcagt aggggcctgt tctgttctcc cgtgccttgg 62700
agtacatagt gatatagtg ggtgtcctt ggtgtaggtc cctcgttcct accctgggtc 62760
tgcgatttat ttagaagtgg tgttgagct gtgcggcagg cccctttgta actgatcaat 62820
gtttgtgaag ttgccgtttg agaattgaaa ccatgacata agcagaaatg gaagaaaaga 62880
accagttatt tgaaagggac acattcactt ttaagcttgt atttactgag ataaaatata 62940
taccatcagt gttcttgaga ggtgtgggaa aagtgaaca tcctggttgc agttaaaccc 63000
agaacgttgt gtgttgaaga ctgacagttc tcaaaccgtc aagacgcggg tactgagtgg 63060
gactaacctg ctgccctctt gcctcggacc ttgtgttcca gcattgtgtc atgagtctct 63120
gcagcagcag ctacagtggg ttaggactgc agctgatcat cgatgtgctg actctgagga 63180
acagttccta ttggctgggt aggacagagc ttctggaaac ccttgcgag attgacttca 63240
ggtaagtggg tcacgtccat tagatttcat gaactaagct caattgaaag tcctgggggtc 63300
acttggtata agaatgatg ttatcaagta ccctgcccac cagaaatctg agcggtttag 63360
gtagatgaca gtgattttct ccccccagtg gctttttgct gaacctgcc ctatgcgtgg 63420
attttatttt attttattat ttatttagag acatgatctt gctctgttgc ccaggcttgg 63480
atgcagtagc acagtcatag ctcaactgtag ctttgaactc caggactcga gtggctctcc 63540
tgccctcagac tcccggttag ctaggacaat aggtgtgtgc catcacactg gctaataattt 63600
tattttttgt agaaatgggg tcttgcctg ttgccaggc tagtctcctc tcctgagctc 63660
aattgatcct ccaatcatgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcatga gccactgtgc 63720
ctggcctaga attttaaaag ataaatagaa gagtagtttt tttttttttt ttggatagtc 63780
ctagtcatct aagtgttctg gatagtagga ataaaagagc ttagaatttt tcatctttgt 63840
cttaaacctt ttaaaaaatg tagcttatgt taattctgct tgttttaaaa gaataactc 63900
atcattatac tgaacctagg taagacagct ggtttatatt ttgttgcaat taaaaaatgt 63960

```

gagctgtggt tgcagtgagc caagatcgtg gccattgcac ttcagcctgg cgacagagcg 64020
agactccgtc tcaaaaaaaaa aacaaaccaa aaaacgtgag ctgtgttgga actttcattt 64080
tctaagagta aagttttggc aggagaagtt ttctgtcagt actttatttt agaagggaaa 64140
tttttataat tcagggtgtt tgtttttgtt tttgttttc cccccaagcc accttttata 64200
gagcccttgt gggttatttt atttaatcct tagaatgttt ataaatctgg gactgttctc 64260
ggctccaccc acagataggg gcgctgagca tgcgtgagtg ggcagcaaga tagcaggtta 64320
tggagggccc agctcgcccc ttctgtgggt tgagccagtt ctgtacggga cttacagagt 64380
gttttgaaat agtatattatt ttgaagaaaa agaaaaacag tttactgagt gctatcttat 64440
tgagtctgga gttgtgagag gaatgccacc cctatttgtt tgaagccatc ggccttttct 64500
gttgtcttga gtaagtgtg cccaagggcc ttccagggcg cctgactgag cctgctctga 64560
agcaagctgg cgaaaagtgt ttactgagta actaaatgat ttcattgtta aatgtgtctt 64620
tttgttaggc tggtagctt tttggaggca aaagcagaaa acttacacag aggggctcat 64680
cattatacag gggtaaagcg cttatttttg tgagatactg ttttacctta aggaggtgaa 64740
agtgaggctt tccttgtgga atttctctaa atgcattcat cgtattttag atctgtttat 64800
ttcacagttt atatcatgaa agttataatt gtgtcacatg gatttaagtc tagcaatgtt 64860
gagttctttc tcactagctt tccaaaatat cttacctaaa atttagtcaa atacaagatt 64920
atgtttattt ttattatcct tctctctaaa gcttttaaag ctgcaagaac gagtgtctcaa 64980
taatgttgtc atccatttgc ttggggatga agaccccagg gtgcgacatg ttgctgcagc 65040
atcattaatt aggtatttac cagtatttta tctcttttac ttttttggtt gaagtactaa 65100
aaggtatgaa catggaaaga gaggaagaa ttcaaaggat gtagagcagt attcctgaat 65160
ctgagctcat ttcagctatt ctgttcttaa actatcaaga aaaaaaatc caaaaaagtc 65220
taaaattata attaaaaaaa caaaatacta accatccatt gtaaaaagta atgcattttc 65280
attgtaaaaa tttggactat agagaatagc actaagaaga aaaaaaatca cttcaattc 65340
tgctaccacc tggaagtaat cgctgttaat attttgctgt atacttttta tgagtttctt 65400
attcaaaatg gggtcaaaat tacatgcaat tgtgtaacct aattttcact gaatatttta 65460
ttagcatttt tctgttatga aacagtaatt ttagttatgg gtcattgttt tactatgtga 65520
ttgtgataaa attttacata aatttttttt ggaaattaac tattgtacat aaatgtgtat 65580
aattttcttt ttccgagaat tcctggaagt tgagttagca gccaggctt tgaatttttt 65640
tttttttttg agacagagtc ttgttcgttt gcctaagcgc gatctcggct cactgcaacc 65700
tccgcctccc aagctattct cctgcctcag ccccccagat agccgggatt acaggtgcac 65760
accaccacac ccagctaatt tttgtatttt tagtagagac agggtttcac cagattggcc 65820
aggctggtct caaactcctg acccatgat ccacctgctt cggcctccca aagtgtctggg 65880
attacaggtg tgaaccacca tgcttgcca ggctttgaat ttaaaaaaaaa ttttctaata 65940
gctttatggc ggtataattt acattttctg aaacctactc gttttgagtg tatagtaaac 66000
ttcaatttta tcacatttct atcaccccaa aggtccttgg gccattgca gtaacctccg 66060
gttcccgccc ccattcctag gcagccactc atctattttc tgtcccttaa gatttgtgtt 66120
ttcgtcaggc acggtggctc acgcctttac tcccaccact ttgggaggcc gaggcaggtg 66180
gatcatgggg tcaggagttt gagaccnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 66240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnaccctg tctgtactaa caatacaaaa 66300

attagtcagg tgtgggtggcg ggcattctgta atcctagcta cttggggaggc tgaggcagga 66360
gaatcgcttg aacgtgggag gcgaagtga cagtgcagc agatcggtcc actgcattcc 66420
agcctgggca gcagagagag actctgtctg aaaacaaaga tttgtatttt ctggacattt 66480
tatagaactg gggtcatagt ataaatggac ttttgcatth ggcttctttc acttaatttt 66540
gagattgggt cttgtagcat gtatcggtag tttgttcatt tttattgggt agagtattat 66600
atgaataata ccatatttta tctatccatc agatggatat tattgagttc atgttttggc 66660
caatttatga attatggtac tgtgaacatt tgcctacaag atttgtatag gcatgttttc 66720
atttctcttg agtggataac ctagaagtgg atttttaaat aatttttggg acttactgtg 66780
aaactgctct tcagaaacat accatcgttt gtcttttctt tcttgtcttt ctcttttctt 66840
ctttctttct ttttttcttt ctttctttct ttttttcttt ctttctttct ttttttcttt 66900
ctttctacat agacacattt taagaaaaat ttcagtagtt tttggggtag aagtggtttt 66960
tggttacatg gctgaatttt ggttgcatgg tgaagtctga gatttttagt tacttgtcac 67020
ccaagtagtg tatctgtac ccaatatgta gttttctgtc cctcacctc ctccagcct 67080
cccgccttg gagtctccaa tgtgcattat accactctgt atgcccttgc gtactcacag 67140
cccagctccc acttctgaga acatactgca gaaacatacc aaaggatact cccactgcca 67200
gaatgtgatt gtgcctgatt cttctcacca ataaatattt caaaaaagt taaatatata 67260
tcagtttttt gggcagaagt tgatacttct ctttattttt tttttttttt tgagataggg 67320
tctcactcta tgatgccag actggagtgc ggtggtgcca tctagcttac tgcagtctct 67380
gcctcccagg ttcaagtgat tctcccacct cagcctccca agaagctgga attacagggg 67440
agagccacta ctgccagcta atttttgtat tttttgtag agatggggtt tcaccatgtt 67500
ggccagactg gtctcaaact cctgacctca agtgatctac ctgccttggc cttccaaagt 67560
gctgggatta caggcgtgag ctaccacacc cggctgatat ttttttttaa aataacttac 67620
cttcttttga aagtaataca tgtaaatga acaaaattt aggaaaatat aaaaaaggaa 67680
ataatcttta taatgaaact actgaaagaa aacaaaaatt acattttggg gcatattctt 67740
tttcgttttc atcattgtaa tttgcatttc tttgattact tgtgagacac acttttcatt 67800
tacttaaagg ttcgtatgac ttgcctgttc agaaattttg cagctttacc attttctgca 67860
aatgatagca acttcttttt atttttttat ttttattttt atttttattt ttttttttga 67920
gacggagtct cgctctgtcg cccaggttgg agtgcagtgg ctggatctca gctcactgca 67980
agctccgcct gctgggttca cgccattctc ctgcctcagc ctcccagta gctgggacta 68040
caggcggcgc cacctcgccc ggctagtttt tgtatttttt agtagagacg gggtttcacc 68100
gtgttagcca ggatggtctc gatctctga cctcgtgatc caaccgtctc agcctcccaa 68160
agtgcctggg ttacaggctt gagccaccgc gcccgccgc aacttctttt ttttgtttg 68220
tttgtggtga cagagtctcg ctctgtcacc caggctggag tgcagtgggt gaatcttggc 68280
tcattgcaac tattgcctcc tgggttcaag cgattttctt gcctcagccc cccaggtagc 68340
tggtgattaca ggaatgtacc accatgcccc gccaattttt atatcttttag tagagatggg 68400
gtttcgccat gttggccagg ctggtcttga actcctggtc tcaagcggtt cccctgtctc 68460
ggcttcccaa agtgctggga ttacaggtgt gagccacct acccagccaa tagttacttc 68520
ttatattcca gaaaaaattg tactcatgat caagtctcca tgaggaaaa gactttaatt 68580
aaagatatgg cagtttgcag accaatatga taaaatagtt gattgtttct aaaagtatta 68640

```

ctgagtaatg atggcagata taagcccttt tgtttttgta ggaaaatgtt acccatgttc 68700
tgcatTTTgaa ttcagTTtag atttgTTtagg aatctcagct taagctttgc catctgggag 68760
tgTTTgggac aattTTgcag acagaattgc aaaagtgcct aagggatgca actggcactc 68820
agacctgctc cttgctcagt actctgtgga cagatgttca gcgcttgTTg atgttgatta 68880
aaaggTTtag aaagagaact ttcaaagTTg gTTTTaatt aaagcattta atagtgtgaa 68940
taaaaaggga cttaattTTa tgacagacaa aagaaagtac agcacctggc ggggcgcggg 69000
ggctcacgcc tgtaatccca gcactTTggg aggctgaggc aggtggatca tgaagtcagg 69060
agttcaagag ttcaagacca gcctggccaa gttggtgaaa ccccgTctct actaaaacta 69120
caaaaattag ccaggTgcgt tggcaggcac ctgtaatccc gctactcagg aggctgagac 69180
aggagaatca cttgaacctg gatggcagag gttgcagtga gccaagattg tgccactgca 69240
ctccagcctg ggcaacagag tgagagtcta tctcaaaaaa agaaaaaaga aaatacagca 69300
cccagttatg tcagagtggg tgcacagag agtgacctg agattggaga cgatgctgtc 69360
acgtgcttga agaattgctac ctgagaaagg gggcgagaag tggTgtttgc tggtaaccag 69420
aggTgttggc ttagccacct gcagggaggg tggTctatca caggTgagtt tcatctactt 69480
tcttaagcaa atcaacctta cTTTTgtgtt aggcttgtcc caaagctgtt ttataaatgt 69540
gaccaaggac aagctgacct agtagtgGCC gtggcaagag atcaaagcag tgtttacctg 69600
aaacttctca tgcattgagac gcagcctcca tctcatttct ccgtcagcac aataaccagg 69660
tatgctgacc cagtggcgtc ctcacattgt tgggaaaatg ccctttcctg atgcctttct 69720
ttaggctTTa attgaaaaca ttttattttc tagaaaaaag ctttagctca ggatgtttga 69780
gtgtaggtca ttcctttgat aggatattgt cattctgagg attgaccaca ccacctctgt 69840
atttaagccc tgccacaatc acacagctgt gacactataa atcttttaat cgttttattac 69900
atttaatgtg ctgacagtta tatttttTgt tgtgacactt acgtattatc tgttaaaaaa 69960
ttttcacttt agttgtgtta cttttaaga ggattgtatt ctatcatgcc tgttgatttg 70020
taggtgagcg ggctattaaa gtcagtgtta tttagggcta tccactagtt ctgtgatttg 70080
caatgactct ccttcacatt tgttgtggag cttttgaata tagcgtcaaa tggccacata 70140
tatcccatgc ttacctgatt cttaggTgag taggacagag tgctTTaatg aagctataat 70200
cttcagaatt ctagcttgca aaggagattg cagaaggata agacttgtgc ttttcaattt 70260
tgtcttttaa atgttatTTT aaaaattggc tttatatgat actctttttc tgctgagtaa 70320
cggtattTTa cagaactTgg actagatgac ttctaagctt aaatgatcac ttgatgcttt 70380
ttttctgaat taggaactca gcttacacat ttcaaagtca taattcctga atacataaca 70440
tctttttttc atgtaaaagac tgctTTaaaa aacacatgga aggtcgggcg tggcggctca 70500
cacctgtaat cctagcactt tgggaggccc aggcgggcag gttgcctgag ttcaagagtt 70560
caagaccacc ctggacaaca tggcaaaacc tgctctact aaaacataaa aaattagccg 70620
ggcgtggtgg tgggcacctg taatcccagc tacttgggaa gctgggggat gagaatcact 70680
tgagccctgg aggcagaggt tgcagtgagc caagatggtg ccattgcact ccagcttggg 70740
ctacagagtg agactgtgtc tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaagc cacaaaacaa 70800
caacaacaaa aacacacgga aacattttat ttggccacct tagtatttcc ctttcagata 70860
attcctttgt ttaaactcag aactggcatt ttctctcttt gaaaagattc aggacaaata 70920
ctcctttaag ataagcagaa acagtgaaag agtattttgat tatcaggaat ttgataggct 70980

```

```

tagaataaat tgttgcttct taatgtcatt tcagaagatg aatattaata gatgccaaact 71040
gagatatcat taaaattggg tactactact ttgaaaagtt tcccagttcc aaacttcagc 71100
aggcctcttc acaattcaac agtgcttaat tgggacttgt gtgatagata cgattcccaa 71160
ttgtgtagca gagtgtgctg cttagctacc tattctgtta gcattcgtgt gttaacttaa 71220
aatcataatc tccttagttt tgttgagtgt ctctgtggat gagacactgt gagggataca 71280
aaatcagatt ggctttattc aaaccattgg ggtattatit ttatitititg cttitititcc 71340
atgtgttcta aaggaattag agtttgaata taactataat gggggataga aattttacatg 71400
tgccatgaag ggaatgcaga aaagtgccat gggagctcag aagtggagaa aggaatitit 71460
tttcttgga gaggagtaa cttcatgaag catttatitc aacttagaga tagtaggcaa 71520
tgctgtaagg ggagtgtggc tgcagcgaaa gtgtitgggg cagactggga ggaaggagg 71580
gaataaatc agccattgtt atggcataat gatcaaat ttatitcagc cctctitca 71640
cttaaaagt gagactgctt aactctitit aatctttaat cttaactit taaatgcat 71700
ttgatcttta aaaagatatg ttttaatagt atatitaa tctctgtatt tttctatta 71760
gaatatacag aggctataac ctactgcaa gcataacaga tgtcactatg gaaaataacc 71820
tttcaagagt tattgcagca gtttctcatg aactgatcac atcaaccag agagcactca 71880
ctgtaagtct ctttctgat tggcttaat gaaattataa taatititcg tgacttgat 71940
ggccagttag ttttatggc atcttatggg gaggtgctt tattagagct ctacttatc 72000
tgtggggctt gctaagaaat tgtgtitctg tgaaaaggat cttagcttac tccaggaatg 72060
taaataacta tttititctg attattaaag taatacatgc caaaagttaa aaaattcagc 72120
caatttagga agacataaaa atgaaaataa gccaggcgtg gtggctcaca cctgtaatcc 72180
cagcactitg ggaagccgag gtggggggct cacttgatgt caggagtctg agaccagcct 72240
ggccaacatg gtgaaacca tctctactga aaatacaaaa attagctggg catggtggcg 72300
ggcgctgta atccagcta ctggggaggc cgaggcagga gaatcactg aacgtgggag 72360
gcagagcttg cagtgagccg agatcgagcc actgcactcc agcctgtgca acagagcgag 72420
actitgtitc caaaaaaaa aaagagaaag aaaactactg tcacctgcat nnnnnnnnn 72480
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnn 72540
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnn 72600
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnn 72660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnn 72720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnntttag tagagatggg gtttctccat 72780
gttggtcagg ctggtctcaa actcctgacc tcaggtgatc caccgcctt ggtcacccaa 72840
agtgtggga ttacaggcgt gagccaccac accgtctit acatititit aataataatt 72900
tatgttgctg atattagaaa agaaccataa tatccaagaa ttcaagaaca attaaattat 72960
gtacatatgc tagtgtatag tgtgatgctt tggagaatit ttaacaatgt ggagatatat 73020
aatctgaatt gtagtattga gtgaaaaaag gcagaataca aacctagtag ggggtatagt 73080
cggatttcag ttaagaaaaa taatatttac atatatacat tcctcacatt ggcagataat 73140
caccaagata catititgga ttgtggatga tttitgtgt ctttatatit ttcaggtatt 73200
ctcaaatit ctaaaatgag caagtataac tttgtcatc agaaaaata atatgcaaaa 73260
gtaatgttaa tttgttggtg accaggttaa acctitit tttattatt atitititgag 73320

```

atagagtctc gctctgttgc ccaggctgga acgcagtggt gtgatcttgg ctactgcag 73380
 cctctgcttc ccgggttcaa acgattctcc agccccagcc tcctgagtgg ctggaattac 73440
 aggtgcaggg caccacacct ggctaatttt tgtattttta gtagaggtgg ggtttcacca 73500
 ggttggtcag gctggcctcg aactcctgac ctctgatcc accctcctcg gcctcccaaa 73560
 gtgctgggat tacaggtgtg agccgctgca cccagccaaa cttttttatt ttatttgaca 73620
 aaagaaatac ttgcatgtta tagaaaacta aatattgttt gggctgtctg cagtatggtc 73680
 ttctcttgat ttgttcaaaa tattgtaaac ttgatttgt tcaaaatatt gtaaactttg 73740
 cttatttttt ttgttcttcc cttgctttgt tcaaaatatt gtaaacttta cttatttttt 73800
 tttgttcttc ctttggtttg ttcaaaatat tgtaaacttt gcttatttat ttttattgtg 73860
 gctgacatgt gtcagacact gttgtaggcc tgggatgtaa aaacaggatt cctgccctta 73920
 cggctcttgg aggtcgttca gggagatgat gtggtcagct ggagctccgc tcctaagggtt 73980
 gtgcaggggc agttgagagg cggaagggtg ggacagcatt tcaaggtgtg ggcagcacag 74040
 gagtctctct tcattgggat ataattgcca ttccgataac atgtatttga gttgtctaaa 74100
 gtaggaagtt gtacatggt gggacagata tctcatggtt atcatacaca gatctcagtt 74160
 ctcatgttt gtacttttta taaagggtaa aaggagatat aattcaataa acctttgttg 74220
 tgtttgggtg tgattttatt gtttctttgt tctatagttt ggatgctgtg aagctttgtg 74280
 tcttcttcc actgccttcc cagtttgcatt ttggagtta ggttggcact gtgggtatgt 74340
 attttctca gtatgtatta atagttgtct acaacagtat aatataaacg tagttattag 74400
 gatgcccttt ttctttcttt ttaagtcttt tatcagtttg gcttttgcaa aaatatctga 74460
 tagaatactt gtttctgctg tattagttgt gtgagactag tgacaggagc tgtgggaatt 74520
 gaatgcaaaa tgttcttagg ctttttggg aatttgaggg tgtgatcttc aagttcatct 74580
 aggggaattt tcataatgctg gcaaaatact tttctcatta gcttgattct ttccagaatt 74640
 atttgctgca tattagaagt ttaggaacct ttttctactt aaatgtgatc taacatatga 74700
 aatggtgatg atttaggaac tactgtactt acattaacag cttttactta aaaatgattt 74760
 tccccagta gatgacccta ctacatctg ggaaataatt tcaagtcttc tccagcattc 74820
 aggaataagc ttctattctg tgtatcaatt actgagaatg attttgggtga ctacatcac 74880
 atttgagaag taaacctgta gatttcttgt gtgtgtcagt gaataaccag ctgacatttg 74940
 cttgaagtgg attacattct ctgctctaga atgattgctt tccgccttc ctacatata 75000
 gactgagcaa ctatggttct tagtcatagg tccggcacta gacttgactt ctgagcaact 75060
 ttggcatttg agtaaaatgt attaatttaa agaaagctaa aaattcattc aagtaaacad 75120
 acagttctaa tactttttta agtttaaaat atagataggt ttaagtata aaaaaatatg 75180
 agtagacacc ataactctca tttctgtatc ttttcacaag gggttgatat ttatgagttc 75240
 tattctccat acccattctg tgttctctta atctcagtc agcacctcag gtggttgga 75300
 ttcatgtctt ggtagtttga cttatactct cttttctagg ggattgagcc ctgggtagtc 75360
 ctcttatata gagattgcaa tttgtcttcc aataactttt actacaagat atggggtatt 75420
 aaaggatgcc attggggaac caagataata ttagtatcag gaaaactaac cagtcagac 75480
 ctgccccatt gggtatcaag tatactattt ttccatagta ataaagagct cccccagcc 75540
 aattctcttt tattttggac ctgtttattc aatggcatta agatgcccac atgtctgggt 75600
 agctatctca tctccaattc agcagaacca ttgtcatatg ccctagtga agcattcctt 75660

cattggacac ttaggcccc gtacttttat tcagatctac tacctgattt cattttctcaa 75720
atgatttttta tggagcttta atttatagga aagttgtagg ttgattaaca gtaaaacagt 75780
ttctgagctg gtataaaaca tattgtgaca cgcttttctc ttggaattgc aagagaaagg 75840
aagactgttg tttgcttgaa atttttctat aatttgacct tgcaaattgc tgcttccaga 75900
gtgcctccac tgagcgcctc cgatgagtct aggaagagct gtaccgttgg gatggccacg 75960
atgattctga ccctgctctc gtcagcttgg ttcccattgg atctctcagc ccatcaagat 76020
gcttttgattt tggccggaac cttgcttgca ggtactgagt tgaagcaggg actccgaggc 76080
ttggatttttg atttccttag ggggaatggg ggtggtgagc atatgagggg aaaataactaa 76140
aaggtcatcg ccagtgatgg cttgtccctt tagtcaaatt tcagatgtta cctatatgca 76200
caaacacatg cagctgttct gtgctgagta ttttaaagtg gcctcttccc agtatggccc 76260
ctcagttaac tacaaaataaa ctcatTTTTga atttcattctt agtgggcacc atatgccagt 76320
actgcctcag gcaactgggat ggtaagaaag tataaagtat ggactccatt ctcaagttgg 76380
tttttagatta gaggggatac atgtaaacag aagtgcagtg gtcacacaga gtggccatga 76440
tcactctcct tgggcagatt tatgggctga taggaaaggg cacaacaggg agagggtgca 76500
gcaccgtggc gatgataatg gaggatgtgg ccagcaagga agacgcagtc cattgaaatt 76560
gattttggga gaagttgcca atctccatga aagaatcggg acctgtgttc tttgcttttag 76620
gaggctatag gagagtctcg tgaaaggac taaaagatga gtattttaat aagatcattc 76680
agccaacttg aatgtgggct ggaggagaag gtagagagac tcaggagatt aatgttgacg 76740
ctaaggcaag agatggggag tctaaaccaa gataatggct ttgggattgt aggggaagaca 76800
ctgatcgtaa gagaatgaag gaggcagaat tgccaggcct gggtcaccaa ctgaacttcg 76860
gttgtgaaga ccaagaaacc tgggatgact tcacatcctg ggcaggtgtg tggtagtgac 76920
agtcattgga atttggaaca cagatttgtg gggaagacat cagtttgagt ttgagtttga 76980
gtttgagttt ggcttatccg ttgaatatca gacacagatg tctggccaac tctcaacata 77040
gattaggggtc ttaaattgact tcagttcccc aagcaatttg tccttcccat actgttgggc 77100
tagagaggta atatctatgc ccatacaca gccagtgtc ctaaattctt gagaagttca 77160
tgggcctctg aagaagaagc caaccagca gccaccaagc aagaggaggt ctggccagcc 77220
ctgggggacc gggccttggg gccatgggtg gagcagctct tctccacct gctgaaggtg 77280
atcaacattt gtgcacatgt cctggacgac gtggctcctg gaccggcaat aaaggtaatg 77340
tcccacttag gtgctggatt aatatagcct taatgactgt gggtttccag actatcttta 77400
tttagtaatc tgtctcttct ttattctctt ttacttttaa tgaacaaaat tgctcagatt 77460
gtgacactaa atttaacatc aaaatgtgac catgtggccg ggtgcagtgg ctcatgcctg 77520
ttattccagt actttgggag actgaggtgg gcagatcact tgaggccaag agttcaagac 77580
cagcctggcc aacatcacaa aaccccatct ctactaaaaa tacaaaaaaa ttagttgggc 77640
gtggtggcac atgcctgtag tcccagctac ttgggaggct gaggcaagag aattgcttga 77700
acctgagagg tggagtgtgc agtgaacctt gattgtgcca ctgcattcca gcctggatga 77760
cagagtcagg ctctgtctca aaagaaaaaa aaaatgtgac catgtgtttt acagctcctt 77820
tggatatcatc agtcaactgt acccctaaga gggaaataga tagctttagt tttaggtttc 77880
catcattagc caagaaagct cagaattggg tttcctggct aaagtacctc attgctgtct 77940
ccttaaattct tagttaatgg ctactgtcct ggctagcata gttatagagc atgtccatgg 78000

```

ttgtagaatg ttctgccaat ctcagggaca gttttgcttt tctgtgaagc aataaaatca 78060
acttcaaaac aaatgttaac tgtttgaca atggatttaa gatagaccag ttcacatact 78120
tttttttttt tttagacagg agtttcactc ttgttgcccta ggctggagtg caatgggtgcg 78180
atctcaggtc actgcaactt ctgcctcctg ggttcaaagc attctcctgc ctcagtctct 78240
agagtagctg ggattacagg catgcaccac cacaccagc taatTTTTTT gtatTTTTtag 78300
tagagacggg gtttcaccat gttggtcagg ctgggtctcaa actcctgacc taaagtgacc 78360
taccgcctt ggctcccaa agcggtgaga ttacgggcat gagccaccac gccagccta 78420
agatagacca gttcacttac tgttatatct gtttactctc tctttgctgt gtcttctacc 78480
tttaaaaaatc tccccactaa cttcccatc tcttttagct gccatcagtc acttcccttc 78540
tctgcaaaca tctctggaga gtctcagcct cagccacag agcttccac tgctctgagg 78600
tggaacctgt ttgtaagact tcttgccct cttggcctgg acctgtcta ctacttcagc 78660
catccttct taaccatcgc tagtggtttt tggtgccacc ctccatagca gcgtttccct 78720
tccagatcat gtctttacat ctctgggcac tgctctggtc ctgcctgcct tccctctct 78780
gtacctgca ggccgctgcc gccatcttga gtgtcctctt cacttggtt tcagagggcc 78840
cacagagttt cccactgctc tgaggtgggc cttgtttgca atacttcttg gccctcttg 78900
attactgcac tagccttttg ttttgaaac agcattttta aaaaaattta attttatttt 78960
tttgagatag gatgtcactc tggtgccag gctggagtgc agtgtcatga tcgtagctcg 79020
ctgtggcctt gatctcccag gctcaagtga tcttctgcc tcagcctcct cagtagttgg 79080
gagtacagg gtgcaccacc atgccagct agttttttga tttttttct ttttctttt 79140
tttttgagac agagtctcac actgtcgccc ggactggcac aatcttggt cactgcaaca 79200
acctccact cccaggttca ggtgattctc ctgcctcagc ctctgagta gttgggatta 79260
caggcgctg ccaccacaac ttttgtatt ttaggagag acggggttt accatgttg 79320
ccagtctgg ctcgaactcc tgatctctg attgcctac ctacgcctc caaagtgtg 79380
ggattacagg catgagccac tgctcccagc caggaaacag cattcttgag ataattcata 79440
taattcacc atttaaagta tataattcat tctcttagt atgccacag agttgtgcag 79500
ccatcaccag aatcagttt agaaccaca aaggaaact gtaccttca cccaaaacct 79560
tccatgccc cagctgcagg cagccactga cctacctct gtctctgtga ctctgcatct 79620
tctggacatt actgtggatg ggctcataca gtcagtgage ttgtgactgg tgccttctac 79680
caagcagggt tttcagtga gtagcctttc tttcttttt ttttttttaa attgagacgg 79740
agcttctgcc tcccaggttc aagcgattct cctgcctcag cctcccaagt agctgggact 79800
acaggcccat gccaccatgc ctggctaatt ttttttttt ttttgtatt ttagtagaga 79860
tggggtttca ccatgttagc caggatggtc ttgatctct gacctatga tccgccacc 79920
ttggcctgcc aaaatgctgg aattacaggc gtgaaccacc acacctggct aacctctcat 79980
gtactgtctg cggttcttcc ctgatgcct ccagtccatg caccgattg tagccctca 80040
tcctattatg gtttaagggt actgtcttag tcaccatggg ttgccataac aaaataccat 80100
agcctgggtg gcttcaacaa cagaatttac ttctcacagt tctagagggt aggaagttca 80160
agatctagga ctttcacct gccctcacat ggtgaggggg tgaggagct ctctggtgcc 80220
tcttatatgt ggacgcta ctcattcatg agggctctgcc ctcatgcccc agtcacctct 80280
caaaggcccc acctccta accatcacc tggttaattaa gtttcagtgt atgaatttg 80340

```

```

gggactatag acattgaaac cataacaagc actttttctaa aagatcaggg agtgagtaag 80400
taccagagct aggacctcaa ttccacctct cggtcactct gccttcactc tgctccatga 80460
tggctgcctc ctagagtgat gggagcctcc atgttttata ttctctcatg tgttgtgtat 80520
tggagagagt tcagacttta tgaatacatc tggatttggt gacttctagc tttgctggta 80580
accagctgtg accttgagta aattacttca tctctgagcc tgtttcctct ttttgaaaag 80640
ggagttttaa atgctgtttt gggttgggca tggtggtcca tgcctgtaat tccagcactt 80700
tgggaggctg agatgggagg atcacttgag cttggagttc gagaccagcc tgtgcatcat 80760
agtgtgagat cctgtctcct caagaaatta aaaaattaac tgggtgaggt aacgtgtgcc 80820
tgtgggcccc tctactctgg aggctgaggt gggaggatta cttgagcctg ggaggttgag 80880
gctgcagtga actatgattg cgccccatcc cgggtggcga gtgagaccct atctcaaaaa 80940
aaagaaaaaa aaatgctgct ttgcaccctt ttctcatgtc atggtgtcat ggctaacatc 81000
gaatgccctg gttgtttgct gttggaaggc gtgggcctag gggctccctg aggactcctt 81060
ccatcttcaa ttcgttctct gtgtacctgt tagcaagttg tgggccagtc cctgccatgt 81120
accattgtgt gggtaaaaagt aaataaaatg tgtacagtgt ctgaactgta catatagggg 81180
tccaagaaca aaatgaatga catgggttag ctctttctaa taaatggtaa aaccaaatat 81240
tctaattttc agttttgta tacttccatc acatgttttt gttttttgtt tttgtttttc 81300
tattttaggc agccttgcc tctctaacaa accccccttc tctaagtccc atccgacgaa 81360
aggggaagga gaaagaacca ggagagcaag catctgtacc gttgagtccc aagaaaggca 81420
gtgaggccag tgcaggtagg aaacagtgtg gggaaggagg ggacaggagt gcagcatctg 81480
tcatgtagca acataggatt taagtaactt ggtgttttag agaaatataa tacacatcag 81540
taaagtgaga gaaggtttct ccaggtgcgg ttcaagatat tagaaactaa tgactaatat 81600
acacagacca ccttttggtc tgaagcatct ctaagtgcc cctgctgaca cgcagccctt 81660
gcagcctcca ggcttccagc cccagcacgg agcctcactc tcctgtgctt ccctggttgc 81720
gggtgagggc tggagaggcc tcctgatttt cagtaaggga agtggtgtag atgcttagga 81780
atagatatag tgagtgaaaa aattgattct gatatgtcaa aatttctgat tggaaatgga 81840
atatttacat ttggaagaac taaaggagag agaaagtggg gataaagtca tctgagttgg 81900
aggagcttaa accatgcaca agtttgaggg accttttttt aacctatgaa aaggtcagaa 81960
cagaaggggc taggatttag ttgtgactgc agtttttcga attcccatcc atactgctct 82020
tggagggcag tggcaggggc aggagaggag cctggcaaag catgaagtga ctgctgctgc 82080
ctctgctatc tgggtgcctt ggctgctgt ctgtacagtc tccctccaaa cccattctct 82140
cgctgtctct tgggtcccag gggccagtga tggttctccc gtttgttttg tgtatatagc 82200
atttatatca aggctattta tttatttaga gacagagtct tgctctgtcg cccaggctgg 82260
agtgtagtgg tgcaatctcg gctcattgca agctccgctt cccaggttca agcaattctc 82320
ttgcctcagc ctcccaagta gctgggacta caggtgtgca ccactacacc tggctaattt 82380
tttgatattt ttttagtaga gacagggttt caccatgttg gccaggatgg tcttgatctc 82440
ctgacctgt gatccaccaa cctcagcctc tcaaagtgt ggaattacag gcatgagcca 82500
ctgcacctgg cctatttatt tatttttaat tgacaaaatt gtatatgtct gtagtataca 82560
acatgatgtt tgaaatatgt atacattggc caggcgcagt ggctcannnn nnnnnnnnnn 82620
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 82680

```

```

nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 82740
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 82800
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 82860
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 82920
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 82980
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 83040
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 83100
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 83160
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 83220
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 83280
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnngcacttt aatatttagt atcgggttaa 83340
tgataatgtt tgtgccetta ctgtctttaa aacattttta cgtcatccct gtttgattac 83400
ttgggtgtgct catgaagttg ttggccacta gggaatctta ggctcagaga ggttctggaa 83460
ttgggtcagt gtccttgaat tagccgctcc tatgattctc taactgattt ctcaaaaagc 83520
aaacaagcaa ccacagcaaa acagctgtgc acaccactct tcttattttg ttattgtttt 83580
agtacttagg ccgtacttat gtttgtagt cagtttctca ttacttctag ttaatcaaaa 83640
gatcagaggc aatatittgag tattttcata ctagaatgct ttaaaaaaag tcattattgg 83700
ccgggcgcgg tggctcaagc ctgtaatccc agcactttgg gaggccgaga cgggtggatc 83760
acgaggtcag gagatcgaga ccatcctggc gaacacggtg aaaccccgctc tctactaaaa 83820
aatacaaaaa actagccggg cgagatggcg ggcgcctgta gtcccagtta cttgggaggc 83880
tgaggcagga gaatggcgta aaccggggag gcggagcttg cagtgagctg agatccggcc 83940
actgcactcc agcccgggcg acagagcgag actccatctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 84000
aaaagtcatt atttccagta atctctttaa aacttggcaa gttattttga tctaaaagtt 84060
tatcttttgt gtgcacattt ttaaagcttc tagacaatct gatactcag gtcctgttac 84120
aacaagtaaa tcctcatcac tggggagttt ctatcatctt cttcatacc tcaaaactgca 84180
tgatgtcctg aaagctacgc acgctaacta caaggtatgg gcctctgcat cttttgaaaa 84240
tatatatgcc cacatactta tgtctaattg atcgttgatg ttttcttat gattttagg 84300
acgtataagc ctttgagat atgagttaca attcgtgttt tcaagtttgt ctttcagctt 84360
tgtttatgat agcatctgtc atacaggtgt ttggatttt catattgttt gtactcacag 84420
ctaagattga ttacgtgaga gagctaggat gtgcagccag gttattgggg gaagtggcct 84480
cgggtggagtc tggagggatc tgtgtacagg ctctctccc tcctgtgagg ctcacacaaa 84540
aatacagcaa cctgctggtc ctgcaggtcc cctctgccta acatgagcca caattccaga 84600
ctcacagaag caggcgttca gcataaacca cgtgtttcaa atagtctggg cgttgtgagc 84660
cacttgttat cagctaggga aagtttttat gtcagtgtaa ggaactgttg accagataac 84720
cccaagagcc ggcctttctg tctagggatg ttttagtttt ctagttcatt tttttttttt 84780
taactttaaa attttctatt catctgcaat ttgttagata tgaagtacgc atctaattta 84840
attttggttt tggttgtccc caatgctgtt tacagaagaa tttttttgca ctaattggct 84900
taagttaact acattctcat agttctctag tttcatttgc cattttgtta tatcaatcta 84960
tctgtctgct catctattag aagcatcctt ttttctctgt tgtagacagt ctcgctctgt 85020

```

ccccaggctg gagtgcagtg gtgcaacat gcctcactgc agtctcaacc tccagggtc 85080
aagtgatcct cccacctcag ctccctgggta cctgggacta caggcatgtg ccaccatagc 85140
cagctgcttt ttacattttt ttagagaca gggctccct aagttgcctg ggctggctc 85200
aagttcctgg cttaagtaat ccttcctcct tggcctccca aagtgcctggg attacaggcg 85260
tgagcaactg cacctggcta gaagtatact tcttagttat tatagcttca tggatattat 85320
gatgggatca gttctcctgt tctttagaat tttctggata ttcttctttg ttgattttgg 85380
gatgtgaaca atagaatcaa cttctacttg taggttgatt tagggagaac ttatacctca 85440
gatgttaagt taccctgtcc agaagtggg atgctttcct atttgttcaa aacgttttaa 85500
attacctcag aagcacatga aatttaaagg attttaaaaa aaactttaaa gattattttca 85560
catagctctt gcacatttct tggtaaata atcctcaggt gttcttctgt tttgttact 85620
aatagatact tctcatggtt gttttttttt ttttttctt gaaaatcatt tgtcaaacctt 85680
atgtggcttc ttttctgaag gatgtttgat aattttggaa gatataaaag tcttcatatt 85740
ttacaaggtt tggagtctct ttaagctgcg tggttctcac gtcagctccc aaagcagaag 85800
acggcatgtc gaaaaatgcc atagagaagc tacttctttt ccacctgttt tcagctcata 85860
tcatcttgaa tttcggggca ctttctatg ctctagtgc ttgctgtctg tttattattt 85920
tccttcctga ataccctgaa ctccagcatg ttctgctgta attctggcct ccctggcgctc 85980
ttggactcct gtttcctttg ctctgtcatc cccacggtca gctcctgctg cgcagcttct 86040
cagctgaact gtttggagtg gctggcgggt cttgctggat ctttgagtat tgctctggt 86100
ttccttggtt ccttctgctg agttgctcag cgtctccact ccccatctt cgtgtggccc 86160
ttcctgctct cctctgattc cttttgtctt ccctggtttc ttgctttggt tttcagtctc 86220
cgcagaactt ttgccactct tctgaaaacc cggaggtttt ttcattctaa ttctcatttc 86280
atgacctctt ttcccttatt tgagaggtag acctcccat ggtgagcttc tctttccaga 86340
attccatgtc ttcttttccc tcccacttac ctgttgctca ggagaggtca gattgctgtg 86400
cgcatggag aagaaccctt tcttcctgg gctcttcatt tcacatgaca tcaccacatc 86460
acctcatccc ttggaccctc agtgggtggca ctgctggatt tttctttcct ttggctggcc 86520
ttggggcaca cccaggttga ccctagctta gtcattggtat ttagatcaac tcacattttc 86580
agtttctgtg tctgtctctt gcctgcttct gactttgccc agagaaagct ttttcacaag 86640
ggttcttaga tttacgagca ctttctttcc tgaggcagtg tttttgcaa tatttatttt 86700
cctagtcagt ctgccttac ctttcttgtt atacatgatg tctttggtcc tgaccatttc 86760
tctgagtctg taaaatagaa ttgctgtata atttaattac atgaaatcct ttagaatctt 86820
aatacatctt acaccaggtg taacatttta tgatatccaa attgaacaac cctgtgtgaa 86880
tttgacagtg atttctccca gggatcctaa tgtataagga ataggacttt gtattttcta 86940
ttttttgata taccacatac cagatactga tcatgatgga catttaacce ttttttctc 87000
attaggaaaag aaagttagga attacatctt tcagtagtgc cagtgtgacc tgaaagatgc 87060
ctttgaaaga gtagttttt tatagctatc tgaaaggaat ttctttccaa gatattttcc 87120
cagtgtgac aacaaacacg cagacacgcc ctacaaggtc aatgtacagc gccgcacagt 87180
ggaggcgtct gccgcagccg ttaatgtttg tatctttggt tgtactttac gagatcttga 87240
cggggccagt aaccgtgtgt tctctcctc accttctcaa ggtcaccttg gatcttcaga 87300
acagcacgga aaaatttga gggtttctc gctcagcctt ggacgttctc tctcagattc 87360

tagagctggc cacactgcag gacattggga aggtctgtgt cttgttttga cgtgcgtcct 87420
ctgggctgag ttcatctagg atggagtccg gttctccagg gtgcctccgg gagactcctc 87480
cctgcgccac ggacttgcac cacaggaccc gagtctgact ctgccttagc catgaagttt 87540
ggggggaagg ttctatttgt attctgtttt tgtctgttat cacgtattag cttagaccca 87600
gtttagttta gaaaattggg gggtttaaaa atgtgtttat agagtccttt atttcttaat 87660
ttgacctttt caagtggaaa ggggcaaac agacagatga gggggcgggg cgggaggtgt 87720
gacttgctct tttgtgcctg aggaagtaac agagctgggg ttgacagtta tattctctgg 87780
ttttatgtcc aggaatttcc cctgccgcac ccctagttag tagcgaaaat gttcaaaact 87840
atgagaaaagt tagaatgctg tggtaaacac tctattatgt acacacaacc cagcttctgc 87900
agttgtttgc gtttggttac gtttcctttc tatgtatata gccatctctc catttaccag 87960
tacatcttac ttataatgc attttaaaag gagtgacaga tgcctccctc caccaaagt 88020
gtgtcttcac gtgaaataca gtatgtctga tgcacttcat ttgttcttat gtctttgaat 88080
ctttttatct ggacatggac acaaggttac ctagttttta tcgttacata tgttagtgct 88140
tcttctctgt tattcctcat gtttttccca tgtatctatt tagtgtgcgc agttgtcatt 88200
tttaatggct atctagtgtc ctgctgtgtt gatactccat cgttccctta gagtaaaact 88260
tgttgagact tcagtaatgt cacctgtca gtgagacttt cctggccatc ctttcaaac 88320
ttgcttctct ctgtactctc ttttctgtt catttttctc ttgacccat agcatcgtct 88380
aacagtcaac cttaaaataa ataaataaat aaagacttca gagaaatgtc caaatacatg 88440
gagtcagttt gggaatgaga aatgaggatt ataatccggg atgcacggca tgtccggctg 88500
ccagtgcctc tggatgaagg aggggaagg gaagctgtta ttgtcagaaa gggagagaat 88560
cacataggct ccctggaagc agagttcggt ggctccagag gctgaaagcc agagttgtcg 88620
tcattcactg gtggaattgt aggcaccggg caggtgttca gttgagagta ttttaactga 88680
attgctgcag tcctccagaa tggctagtga taaatctggt catagaaaca tgtattcacg 88740
tggaacatgc aagccatgca cagcagatat gtaaaggatg tacgggaagg gtttcttcta 88800
gggtgtgttg aaagtctttg gaaacagctc taacctgggg cacataagca tgaacccat 88860
ctccctttgt gctttcctag tccaattttg tctgggtctg acaaagtgat ttgatccctg 88920
tatctgcaac tttcacaaaa catactattt atttatttta cttccttgctc ttttcagtgc 88980
ctatagcagt gcctggaaga ttgtggaatt tagtgaacat ttgttgaatg aatagatgtt 89040
cttgttaaaa atgagtttta gtgtctcatt tatcttcat ccacactgtg gtggagccat 89100
attagcccat ttcacgcat aactggaagc tgaaagatgt gacattcttg gggccagata 89160
agtcagtggc agagcctgag ttaagtctca tagattttct tttttctttt tcgttttttg 89220
tggttagctt tggttttatt tttatttatt tattttttt tattatactt taagtctctg 89280
gttacatgtg cagaacgtgc agttttgtta tataggtata catgtgcat gatggtttgc 89340
tgcacccatc aacctgtcac ctacattagg ttttctcct aatgttatcc cttccctagt 89400
cccctaccc cgatgggcc cggtatgtga tgttccctc cctgtgtcca tgtgtctctca 89460
ttgttcaact cccacttgt agtgacaaca tgcagtgtt ggttttctga tcttgtgata 89520
gtttgctgag aatgatggt tctggttca tccatatccc tgcaaaggac attaaactcat 89580
ccttttttat ggctgtatag tattccatgg tgtatatgtg ccacatttct taatccagtc 89640
tatcatcgat ggacatttgg gttggttcca agtctttgct gttgggacta gtgccacaat 89700

```

aaacatacgt gtgcatttgt ctttattgta gaatgatata atcctttggg tatatgcccc 89760
gtaatgggat tgctgggtca aatggtatct ctagttctag atcctttgagg aattgccaca 89820
ctatcttcca caatgggtga actaatttac actcccacca acagtgtaaa agtggttcccta 89880
tttttccaca acctctccag catctgttgt ttcattaatt tttaatgatc gccattctag 89940
ctgggtgtgag atgggtatctc attgtgattt tgatttgcat ttctgtaatg aacagtgcacg 90000
atgagcattt attcatatgt ctggtgactg cataagtgtc ttcttttgag aagtgtctgt 90060
tcataatcctt tgtccatttt tagatggggg tgtttgcttt tttttttttt ttgtaaattt 90120
gtttaagttc tttgtagatt ctggatatta gccctttgtc agatgggttag attgcaaaaa 90180
ttttctccca ttctgtaagt tgccctgttta ctctgatgat agtttctttt gctgtgcaga 90240
agctcttttag ttttaattaga tcccatttgt caattttggc ttttgttgcc attgcttttg 90300
gtgtttttaga cattaagtct ttgcccatgc ctatggcctg aatgttattg cccaggtttt 90360
cttctaggat ttttatagtc ctaggtctta tgtttaagtc tttgatccat cttgagttga 90420
tttttgata aggtgtaagg aaggggtcca gtttcagttt tcagcatgtg gctagccagt 90480
tttcccaaca ctatttatta aatagggat cttttcccca ttgcttatgt gtgtcagatt 90540
tgtcaaagat cagatgctgg tagatgtgtg gtgttatttc tgaagcctct gttctgttcc 90600
attggtctat atatctgttt tggtagcatg ctgttttggt tactgtagcc ttgtagtata 90660
gtttgaagtc aggtagcgtg atgcctccag ctttgcttct cttgcccagg attgtcttgg 90720
ctatgcaggc tcttttttgg ttccatatga agtttaaagt agttttttcc aattctgtga 90780
agaaagtcag tggtagcttg atggggatag cattgaatct ataaattact ttgggtagta 90840
aggccatttt cacaatatg gttcttccta tccatgaaca tggaatgttt ttccatttgt 90900
ttgtgtcctc tcttatttcc ttgagcagtg gtttgtagtt ctccttgaag aggtccttca 90960
catctcttat aagttgtatt cccaggtatt ttattctctt agtagcaatt gtgaatggga 91020
gttcactcat gatttggcac aatctcagcc cactgcaacc tttgcctcct gggttcaagg 91080
aattctcctg cctcagcctc cagagcagct gggattacag gcacctgcca ccataacctg 91140
ctaatttttt gtatttttag tggaaacggg gttttaccac attggccggg ctagtctcga 91200
actcctgacc tcgtgatcca cccacctcag cctcccagag tgctgggatt acaggcttca 91260
gcaactgcgc ccagccagat tttcagatct ccctctcttt gccctaaacc actgtgctta 91320
ataagaattc tttagtggcc agcagtcctc atgtgtaaca cattgtagca aaatggaaaa 91380
tattacatgt tttaaatttg agtgtgagat aactgaaat aaaaatcatc taaatgagat 91440
tctttaaata ataagatttt cttttttgta tgtgggtttt tttttaacat tattattatg 91500
actgtcgtat atagaaatgg ctgttttcaa ctacagtcag tgaatgtatc aaatgctgcc 91560
ttatccaaat aataaaagta aatgattaac aagtcacaat ttagtgaaga ttgatgttag 91620
ttgatcttta tattcctgaa ttagccacat ggttgtgtgt gtgtatata gtttagaggt 91680
acatatagat aataagctca tctctgaaaa tttttacatt tggcataaga ataactggat 91740
aattaagcat ctattctct ggccgtgtgtc tttacagtta aaggtagatt tactcacctc 91800
tccttttttg ttttctcag ttcatctttt ttgctatttc atgacggagg cccattttac 91860
ctttctcgta tatccttttg tttgtacttt ggaagcctca cctgcttaat tgttgagttt 91920
ttaatctgtg gtctttttaga ggaggatgtg tagggtagaa gctttcacag gttcttcttt 91980
gcacttggcc cttggctgtt ttgaggaatc tccctcacta actcacagca tagcaaggtt 92040

```

tgagatctct tctgccacac agcagttccc aggagctgg aaagatatgc agatgctcag 92100
attgtcaggc cagccttgag atatacaaac tactgagcct tatctgtgac cttgcttagg 92160
tgaaggcatc agagccccctg caccgacatg tgtaggcctc tggatgtgtg cggggctggg 92220
tgttgggggtc tgagcacaag tgtagctgga gaggtgagct tgttgtggtg acgggtatga 92280
gcaagttttc ttcagacttc tgtgagttaa cctcgttcca ggatttaaag gcacagagac 92340
cttagaatta aaatagaatc attttctttt tctaaatagc aacactagga ataaaaaata 92400
ataattccac attctttaca ggtaatgttt tgtttttctt gtcttctaata ctttatttat 92460
tctgtactta tttttatacg tatttgaaat gtattatgtg ttggagtttt ctttttgcatt 92520
tatattatac acggtttttc atgtaactcc ttactgttcc attttatatg ttttgtctgg 92580
tttatttttaa gactttatca gcaaatcggg aaaccgtctc tacaaaaaca aaaacaaaag 92640
caaaaatagt tggccacagt ggcatgcgtc tgtggtccca gctactcggg gctgaggtgg 92700
gaggattgcc tgagccccggg aggttgaggc tgcagacaac catggtcgtg tcaactgcact 92760
ccagcgtggg tgacagactt tatactgtct gtttgggggtg atttggtaat gatatgccct 92820
gatgtagttt ttttataatc tgtgtttctt gtgcctgggt ttattgagct tgggtctgtg 92880
gcttcatagt atttttaaag tttggaaaat tttagggcat ttttcccca aagatttttt 92940
tctgccctgt tccccctctt ttttctctt cttaaagggg ctgtgatttc ctgaatgatt 93000
gcttagtggt gtcccatagc ttattgatgc tcttttcagt gttttttgtg ttttctgttt 93060
tctatagttt ctattattgt atttgcaagt tctctaactt ttcttctacg atgtctaata 93120
tgttgtttat ctgttaatct attgttaatc ctgtccagta tttttttttt ttttttgaaa 93180
cagtctcact ctgttgccca tgctggagtt tagtggtaga atctcggctc actgcaacct 93240
ccacctccca ggctcaagca attgttctgc ctacgctcc caagtagctg ggactacagg 93300
cacgtgccac cacacctagc taatttttgt atttttatta gagatggggg tccccatgt 93360
tggccagact ggcttgaac tctgatctca ggtgattcat ccacctcggc ctcccaaagt 93420
gctgggatta taggcatgag ctacctgac tggccccgtt tcagtgtata tcaactaattg 93480
tgtttttatc tatataagtt tgatttaggt cttttaaaaa tttctccctg tgtctctact 93540
tagctttgtg aacacagttg taataactgt ttaatatctt ttctctgcta gttctaagat 93600
cttctaataa cttcctgggt ctcgggtgtt ttgattggct tattgatgct cttgtttgtg 93660
gattgtgctt tcctgcctct ttgcatcgt gccaattttt ggttgatgc ccaacattgt 93720
gaattttact ttgctggatg ctagacattt ttgtgttcac agagatcttc ttgagttttg 93780
ctctgaggtt agttgagtta catgtagatg gtttactctt ttgggtcttg ctttataatg 93840
agtactctac ctaatgaacc agaaagtctg ggttttccag tctgcctgct gagaacgggtg 93900
actgtttcta gccctgtgtg agtgcccgag cgccgctccc tctgatcctt tctgatgctt 93960
ccctctgtgg cctcagggag tttcctcaca cacacagttc tgctgagtag tcgaggggtc 94020
cttccccgat ctccaaggt ctctctgtct tgttctctct tctctgggtc tctgtctat 94080
aaactgtggc tatcttggtc tccttagatt ctacgacct cttcaattca gagggttgcc 94140
tgtccctcct cctgtgcca cagcctagga actctcttaa agaagtgagg tggggcagct 94200
gtggggctca ctttgtctct cgtctcccag ggatcactgt cttcatggc tgatgtccaa 94260
tgtcttaagg actctggatt ttgtctgttt tgtttttttg ttggctttgt ttgtttcaaa 94320
caggagggtg aaccagttc ctactctca ttgtgctcag tactggaagt ctgcctctgt 94380

tatattggat attagtattt gtagcagagc cctggttccc tgggtacttgg ggagctcttg 94440
 aaaggccaga aacagcatgc tttctcacct ttcccagggc ttccgtttct ggtgcacaca 94500
 aagcattcca tacacatttg ttaaagtctt ttgtagaca aatagtgatt cacaggctct 94560
 atttgtaatt ttttcagtaa gcatgtatta gatatctgct gggagctagt agaaacaaaa 94620
 agtgacatgt gacaaattca attctgacaa gaacaacctt aaacatttag aatataattt 94680
 gagtaaatca gaattttaaa aatgtgtggc cttgaatat ttgaaaccaa caagaatcta 94740
 ttgcttatta gtagaggata ttttgttgaa caagtggaga gagaggcatt ttcagtctaa 94800
 ctgggtgttg ctttttagcag ctgttggaac ccggttcatt attagccagg cagtgggtgaa 94860
 acaggctgtg cattctgaat gcctagattg gtggcactct tcgagtttag atcttcttct 94920
 ttcttctttt ttttgagatg gactttcact cttgttgccc aggtaacaac tccagtgcaa 94980
 tggtgccatc tcggctcact gcaacctctg cctcccgggt tcaagcgatt ctctgcctc 95040
 agcctcccaa gtagctggga ttacaggtgt gcgccaccat gcctgactaa ttttgtgttt 95100
 ttagtagaga tggggtttca ctatattggc cagactggct ttgaactcct gacctcaagt 95160
 gatccacctg cctcgacctc ccaaaatgct gggattacag gtgtgaacca ctgctcccag 95220
 ccccttcttg attcttgtaa aggacattgg gtgctgtaca ccttgttata gatgttgata 95280
 aaaattcttg tgagaatagt aacgttaagg tagttgtttg gtcatttttg tctatcagta 95340
 taagataatt ctaggactga tttgtggtaa atcacacatt gctgtatcat agttgtgttc 95400
 actgaacata ttcaggggct ttacagatgc agggtcttta gctgctttgc gcacttctga 95460
 attcctgccc tgagaacagg actggatacc tagtagacga taggtatttg ataacagttt 95520
 aatgaattaa tgagtgaatg aacagatacg taggtatgtg aaagaatggg tgtaatgtat 95580
 gtaacttgga tttcaagact tactctgttc aaataagaaa tggaaaactt tcctctgatt 95640
 ttgctctact atttacactc tttaaatgga agttatcttg tacctttgat ttctgtctag 95700
 gattcgtaca ataattgggtc atctctgagt cacttacggt ctactgttc tttccacagt 95760
 gtgttgagga gatcctagga tacctgaaat cctgctttag tcgagaacca atgatggcaa 95820
 ctgtttgtgt tcaacaagta agagcttcat tcttttcccta ttctgttaag actttcaggt 95880
 atgacgacaa aatgctgcta ctcttaagc agcaggtgct ggtggcgtaa tcagctggga 95940
 ggattgtggg gtccagcata gcacttttcg gctcattcca tgattgagcc aagaggccga 96000
 ccttcccgtc attccccagg aggacgaggt ctgtcattgt ggagagcaaa ggacatcaga 96060
 agctcccctg catcctcact cgttaacttc cagtccctcg gggtttttgt ttagcgtgct 96120
 caatctcatt tagaatcgca aggaaccca aaactcttat ttaaggtaca aacagcactt 96180
 catacaatat ctgcccagg taataatagt gattcacagg aagaatttca cattgtgaat 96240
 ctttgctaatt gtatccagtt atttacagat ggatttgata tttgtgtggg agattcttaa 96300
 agtgttggtc atgccacgtt gtttgtgctt caatttttct actatagttg ttgaagactc 96360
 tctttgggac aaacttggcc tcccagtttg acggttctc atccaacccc agcaagtcac 96420
 aaggccgagc acagcgctt ggctcctcca gtgtgaggcc aggttgtac cactactgct 96480
 tcatggcccc gtacaccac ttcaccagg ccctcgctga cgccagcctg aggaacatgg 96540
 tgcaggcgga gcaggagcac gacacctcg ggtaacagtt gtggcaagaa tgctgtcgtt 96600
 ggtggaagca caaaagagca agcaggaaat actttgtaaa agaataaaaa cgaaaaatgt 96660
 tagccaacat cttctaatag tctgtgttat tcaaagaact ctaggaaata tggttgatgc 96720

aaagatgatt taaggcatag cccggccttt caagaagtgt gtggccagtg agtgagatgg 96780
gcttgggact tacacatctc agaggtaggg gtagaggagg aggaacactg agtgggctga 96840
gaagcagcca gctttcattg ccaaagtgtg tcagcaaacc agaaggcagt tcataatgtc 96900
cccacccgtt caaagcacag gccctgtaga gtgggtgtggc atgtgttggg ggcacttttc 96960
aggcctgtaa caaggatgaa agaacagctt cattgcagca cagtagtgct ggtattcaga 97020
ggtatatgaa ggtcatggaa gcatcttgga tatgtttacct tgtgttttgt caactttatg 97080
actagaaatc tctttttact taaatttatg tttgtgtctt taatgcctgg aatacaggac 97140
ttcttaaatt gccataagta tcaacaggta tttgagttac taatctgtat agtagcaata 97200
atagaatccc ttgtttttcc ttttataaat gtaatgatta aatagctaca attgaaacac 97260
tagagtcagg agtcaaggaa aatacccatg ttccaggctg tatgttagtg atgtactcac 97320
tgtgtattcc agtttcagga ataagtctgt ttcaatgctt tctgtaacca tttgggggat 97380
taataagcaa gtgagtgtat gcatgtttgg gttaatttca tataatgtgtc ttagaaagga 97440
tatcattgat gtaaataatt tcaaggetta tcttccaaaa aaatcctgtg atttcttcta 97500
aattactgat cttttaaatg accttcacct ttctctcaag tctcacttaa gactgggctg 97560
agtagtcagt ttcctgtagc agtaaaaagc tcagacttga gtagccttcc acaggtgacg 97620
agacttgatg gctgtcaggc agctgtaaac tgtaaataga gtgtcattat ctcgagaggg 97680
tgatgctgcc aactgagtg gcccttcaag ttgtttctca gtctgacatg ttctgatcgt 97740
gtgaatgtga aattggtttg aacaggagta tatctgagtg cagaggagat tatttaaaga 97800
tattctcatt gtctgcttcc cttctattcc catttggcag atggtttgat gtctctcaga 97860
aagtgtctac ccagttgaag acgaacctca caagtgtcac aaagaaccgt gcagataagg 97920
taaagtgtgc cgtttgtggc gtgtgaactc aggctgtca gtgctagaga tgaaactgga 97980
gctgagactt cccaggatatt ttgcttgaag cttttggttg aaggctcact tacggattct 98040
ttctttcttt cttttgtttt tttatagaat gctattcata atcacattcg tttgtttgaa 98100
cctcttgta taaaagcttt aaaacagtac acgacaacaa catctgtgca gttacagaag 98160
caggtttttag atttgctggc gcagctgggt cagttacggg ttaattactg tcttctggat 98220
tcagatcagg tttgtcgctt ttaatctttc atccatcata cctgtacctt atttagtaca 98280
aattaccctg aaagacactg aaatctactt taaagaaatg tgaactgtgt ttccccaccc 98340
cccatcaatt gctgctgctt atgtttttca tgcacttagc tagtacaagg cccggggcat 98400
agccagcctc agcaagtcgg catccttgcc ccagctccct ggactcaagg ctaacctggg 98460
gttggctgtt agggatttcc aaaggtttgt cccatccact cgcctcccct caaaataag 98520
tttgaattta aattgtgaga ttaattaag atttattgtt tggggaacat ttttgcaaaa 98580
tctagagagt tagtttaaat ggattatcaa ttatgactat aattgatcat ctgcagtttc 98640
aggctatcta acaggttagc ttacctcttt aaaaaggaat ggaatttagc cggacagtaa 98700
ctgagacca cgctcctgga gtccacgtgg gagccgctg gctctgcaca aacaagcatt 98760
tgcactcttc ccctcttggc tgcgttgccc tctctctgca gttgctgtgg gcactagatt 98820
ctggctagtc atgtcccttc atgatgcaca gtttctctca gattcgtgcc agttaaatca 98880
ctgccttttc atagtcaaaa tttactgtc atctttgacc catgatcttg ggctacttcc 98940
ttatgtgggg taggaatatt tttgagatag aaatattaca cttctctgtt tcttctaga 99000
caaaaatctg ttaattctgt tagtaccgtg actcatctga aagggtctgt ttccctagga 99060

gaactgaggg cacgtggtca aactgattt cccacatggt gtattgaggt ggggtctgct 99120
tttttttggt ttgtcttttt ttttttgaga cggagtcttg ctctgtcgcc caggctggag 99180
tgcaatagtg ccatctcagc tcaactgcaac ctccacctcc cgggttcacg ccattctcct 99240
gcctcagcct cccaagtagc tgggactaca ggcacccacc acttcgcctg gcttattttt 99300
tgtagagacc gggtttcacc atgttagcca ggatgggtct tatctcctga cctcatgac 99360
cacctgcctc ggctcccaa agtgctagga ttacaggcgt gagccaccgt gcccggcctg 99420
gggtctgctt ttaatgaaag aggcattctag ggggtgggctt tgccttggct tgatgctttg 99480
aacctttggt cacaaaacct atctgaagaa aatctgtctc agtgggccat tgctctcctc 99540
aggaaacatg cattgggaac ttcttttctg ttcttttgac actaggaggc tgcctgggga 99600
gaagccctgg tctatggcta tgggcaagca ggggctgaga ggagcaggct ctcaaggagg 99660
cagggtaccc caagggaagc cagaacctg atttgttcca ttctagttag aacaaagact 99720
acagtctacc ttttcttcag aatttcccag ttctaactgg gcatgggtggc acacctctgt 99780
agtcctagtt actgaggagg ctgaggcggg aggatcactt gactccagga gtttgagtc 99840
agcctgcaca acatggcaag gcctgtctct aaaataatag taataatcat aatctctagt 99900
tctagccggg cacagtggct catgcctgta atcccagcac tttgagaggc cgaggcaggt 99960
aaatcatttg agctcaggag tttgagaaca gcctggccaa catgatgaaa ccccatcttt 100020
actaaaagta caaaaatatt agctgggtgt ggtggcaggt gcctgtaatc ccagttactt 100080
gggaggctga ggcaggagaa tcaactgaac ccgggagatg gaggttgagc tcagctgaga 100140
ttgtgccact gtctccagc ctgggcgaga cagagcgaga ctgtgtctca aaataataat 100200
aacaacctgt ggttctgact cgtcatgggt aggaactgat tttctcatgt ggtagttaca 100260
gactatggtc tccttgggcc tgtctttagt agggaaaaaa ggcaactccc cactctaaca 100320
taaaatgggt ggacttgaat gttttatcaa attctttctt tagtcgttct actggagctt 100380
tttcttcaat gtagaatatt ctgttgcttt attatatttg tctgcaatct ccatgtgata 100440
tttccatggt gagggaggac agccttgagg ctccccctg ctgcctgcgg ccctgcaggc 100500
atgtggaatt catctttggc ctgtgctttc ttctgggtcc cgggtgccct gcccgagag 100560
ctcatgtcca gctgcccctt tgtggtggtg tgaggtcatt cctgctgtga gcgctctggt 100620
ttcatgtttg ttccgattgc ctttcatcag ccgatccctt ttctcccagt tcttaagatt 100680
caatacagtg acagttttat gaacaagaat agaactagaa cagacaagcc attgaactct 100740
atgctgataa tgatttaccg agcacctgct gtatgtttgc attccgcgca gaggctctga 100800
gaaagccggg ccatgtgctc catgctttat cgggtggaag tcctcatcag gttgggaaag 100860
ctgacagctg ctagaatac cagtgtgaca caaagctggc tcccgtgcgg cccttgctgtg 100920
ttgcctctca gatggtggga ggaagaaggt cgactccttt ggggatctta ctaccaaacc 100980
agtttcaggg aatctgctac cctgtctgcc attaatggga acagatgagt cccaaggtg 101040
tacttctggg tattgtctga tgtcgttggt aatttattac ttgtttttcc aatgaggttt 101100
cacctcagtg ttagtaaaag ttgttgaggg gattcctgga ggtgttctac agttatctag 101160
gctgatttca gaatagagtt atgcttatag tccaatttat cagctgtcaa gaaattcatt 101220
taaaatttgt gcagataagc aggaggaaaa gaaacctggt ttttacgttt taatcctatt 101280
attgatgtaa aattttactt tccttcccgt aggtgtttat tggctttgta ttgaaacagt 101340
tcgaatacat tgaagtgggc cagttcaggt aatagcattt tgttatttta gatttttttc 101400

tccttcttgt gtacttacat gtaatttagg ttattaagat gaatgtttaa actactgtta 101460
ggcatttttg ctgttttctt taaatggaaa tctgattaac atgctgtgca tttttgcttc 101520
tcttaaaaaat taatgtatat ctcaagactt gtttggaagt agttacatat ctgaaaattc 101580
catatgttgt cagttttcat tgcacatttc aaagcattta attatgttga cagatggcgg 101640
aatgaaatct tgtggtggag cactagtttt taaatcttct tagagaaagc agtttttata 101700
taaggttgtc tttagtaatt attatgcact tgtattctct gcagcttttt tttgctagat 101760
gttgaggttt taatacttct tgctagtcca ttacaggttt ataatgattg aaagttaaaa 101820
ttcttttagta cctgaaatac ttaataaata ctgtagttag gaaaacttag tgcagaagga 101880
aagtgttccc agattccctg gggctctggaa gcatagcgtt tgttctaadc acgtgacacc 101940
tccactgtgt tttggggcaa gttacttttt ctctttttag tttcaatttc tacaagagca 102000
aaggggcaga gagagctagg gagattgtag ctgctgtgcc tctgtgccgt cagggtgcctt 102060
ctacctgctc cctctgaacc tttacacctg tcccggctct gcacaagggc acagatggga 102120
tgcactgtgg cagggatggg cttagagtag atcactgaca cctgttagct tcatgtgccc 102180
tcatgaatta ttttatgttg cttatattga tatgtatctt aattttaaaa gaaaggtcta 102240
aatggatgtt tttgtttcta gggaatcaga ggcaatcatt ccaaacatct ttttcttctt 102300
ggattacttg tcttatgaac gctatcattc aaaacagatc attggaattc ctaaaatcat 102360
tcagctctgt gatggcatca tggccagtgg aaggaaggct gtgacacacg gtaatgggac 102420
acatctttca ctgtcgtctt cagtgtcacg atgtgcttgg cagtgttcgt tttctttttt 102480
ttgttgttgt tgtttttttt tttttgagac ggagtctcgc tgtgtctccc aggtctggagt 102540
gcagtggcgt gatctcggct cactgcaagc tccgcctccc gggttcacgc cattctcccg 102600
cctcagcctc ccaagtagct gagactacag gcgcccgcga ccacgcccgg ctagtttttt 102660
gtattttttag tagagacggg gtttcacat gttagccagg atagtctcga tctcctgacc 102720
tcgtgatcca cccgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcttga gccaccgcgc 102780
ccggccggca gtgttcgtt tcatcacccc actttcaact ttgtcagtgg cggccgtgtg 102840
cgtctcaggc tctgcatatg tgtctgtgtg tctgtgtatg tgaatgtact ggtagagac 102900
gtttcaaaag agaagagagc atattcttta ctctcagcaa tttgtaatct tctcagggaa 102960
aaaaagttca agaaacagta agatagccta aggtacagat agattctgaa tataaagttc 103020
ctgttcattc acacgaaaca ctaaaagttc ttcacctgat cttagcccaa aggccgagaa 103080
gcgatgaaac actaaaaatt cttcagtcga acttgetgtg aattaaattt tgatctctca 103140
tccagggtgt attggagata cagtttgact tgggttcagg gctttctgtt ttgcctgatg 103200
attattttgc tggagcttaa ataaagacag ggctccagga gatggccagc tgtgcaagcc 103260
cccagcctgt ggaaggagct agcctggttt tatgaatgag ctgtaaactt ttctttgagc 103320
tttttgaact ggtcttccag cattgcccta ttgaccctc cctgactcct ttgctggaat 103380
ccgtaggctt ttgaactttg acagggacac atcctaagac ccttgcaaac ccctagatgt 103440
gagaatggca ctactacata gagtcttttc cactcagcgt gtgtgcagaa gaacatcaac 103500
catgctgtgt ggcgaggcag ggcttggct gacctctcag tcaaggcctt agctttacag 103560
agctaagcca gttagtcttt gccatggctt cacaatggct tcaggttcac actgccaaag 103620
tatagattat taaaggcata ggtgttttgt ttctgcact tggagggtct ttggacagaa 103680
aatcagtagg cagccaaagc cagtactttg cgctgggaag cttggtcgtc tgtgagaggg 103740

tcagagagga tacccatgtg tgcgcaccac cgaagggtca gtgagtctca gggctctgcg 103800
tgcattgtctc agggctggag agagtgtgtc actgagaggt cagagtgttt gtgcgtgtgt 103860
gtcaaagagg gttgcagtgt gcccttcact gaggggtcag aggggtgcctc acgtgtgtgt 103920
atgtgtgtgt gtcactgggt cagtgtgtgt tcttgtgtgt gcatgtcact gagaggtcag 103980
aggggtgcctt tgttgtgtgt tgctcatgtg tgtgtgcgtg tctactgagg gtcagtgttc 104040
ctgtgtgcac atgacattga gggtcagagt gtgcctctgt gtgcgtgtgc tctgtgtgtc 104100
atgcgtgaca cctccactgt gttttggggc aagttacttt ttctctttct cttttacttg 104160
gtcatctgtg agaggggtcag agaggatatg gtctgtgtgt cgcatgacac tggggcagag 104220
tgtgcctctg tgttgtgtgt tgctcctgtg tgtgtacgtg tctactgagg gtcagtgttc 104280
ctgtgtgcgc gtgacactga ggggcagagt gtgcctctgt gtgtgtgtgt gtgctcctgt 104340
gtgtgtacgt gtcactgagg ggtcagtgtt cctgtgtgcg cgtgacactg aggggcagag 104400
tgtacccgtg tgccaatgaa aggcatttct tatttttttt tatatgtggt cacagtagac 104460
caattaattt attttgactc ctgttttaga caaaataag acctggggga aagtccctta 104520
tctatctaata gagagagtga gtttacttaa aaaagcataa taatccagtg gctttgacta 104580
aatgtattac gtggaagttt ttattgtctt ttcagatgaa tcaaatagat tattctcgag 104640
accaggaatg gtgctgtttt ggttatttgg gaagttttat ctttttcaa ttgacctttg 104700
aatgtgagtc accttttttc agaagtgtgt ttaaattaca ggagccctag gttttttttc 104760
cttttttaga agccatcaca aaatgatcgg tgttcagagg aaaagctttg atcttccaca 104820
atggtataat gattgataac cttaattcat ctcttaccat aaaccaagta tgtgtaaggg 104880
ttttctttat ttcttgatat cttttgtag atgttgagag cagttttcca aatgtaattt 104940
ccatgaaatg cctgatgagg gtaccctttt gtccccacag ccataccggc tctgcagccc 105000
atagtccatg acctttttgt attaagagga acaataaag ctgatgcagg aaaagagctt 105060
gaaacccaaa aagaagtgtg ggtatcaatg ttactgagac tcatccagta ccatcaggta 105120
agaggaatgt gtgttggaac tgcgtggat actttattga cccgtacaga tggaaggaag 105180
tgccatgtgg taacactcac tgtaaccgt gctactttga actaggtttg agctttctga 105240
ggcctgggga gatgctgggg cagcggcggg tgcaggggga ggtgggggcg ggggacaggc 105300
gtggtggcag gaggtatcat tgggttttat ctttctttt ttttttttt ttttgagatg 105360
gagtctcact ccgttgccca ggctggagtg cgggtggcatg atcttggtc actgtaagct 105420
ccatctcccg ggtttaagcg attctctgc ctccacctc cgagtagctg ggattacaga 105480
catgcaccac catgcccagc taattttttt ttttttttt ttgtattttt agtagagatg 105540
gggtttcacc atgatggcca agctggtttc aaactcctga cctcaagtga tccgcctgcc 105600
tcggcctccc aaagtgtgtg gattacaggc gtgagccacc gcgcccggc tgggtgtttat 105660
ctttaaagtg ggtacagcca caggggttca cctgactcct ggtctgagag tcacaagatc 105720
gttcaagata gtgaggccct cttttccaaa acaaggacca aaaatcagtt gacagtgttg 105780
gtcaagatgg tagaaacctt aaatgataga aatctcaact ctgaaataaa aactttattt 105840
gcataattat ttaccactat ttgacatag ggctaaggct tttttctttg agctagtttc 105900
tggttttgtt ttcttaaggt ggcataagaa ttcaaagaca ttttgaggaa aactgagtgt 105960
agaaatctct cttttttaat gacttctctt ttctttcagc ttgtactgtt gtgtagccct 106020
cgcttatttt gtcaattctt tttagctgtt tgtctttgaa tctttatgaa gccatagctt 106080

ttctcataag aagcagcact ttctttgttc attcatatatt taattaactc ctgtagtatt 106140
taaatactta atgcctaatt aaatcacata attgcaatgc aaaagtacat gtatcataaa 106200
gaggctctgaa aatgagcaac tggcaagcag gtggctgcag gcagagctgg ctgggtgggt 106260
gggtgtcctg gagaagagct catcagctgc atgttcagtg agctctggat atctctgtgt 106320
aaaaatgadc actaataaac ttgtgctcaa ctgtgcacac ttccggaaag gagatgctgt 106380
tcagtagatt gcctctgcag agaacacaga attgaaggga atttccacaa aggcgggtgag 106440
ccgcctgcag aatagtttag tcaaggctgt gtttgaattt tgccaaagat taatatacat 106500
ttattttttt catgctgtgc cttttctctg attgtgaaat attataaatt ctatccaaat 106560
aacaatgatg gcaagtcctc ctgagcaaag tgtgcagctt gcatgtgtcc tagaggaact 106620
cgtgtttcgt tctgattccc ctgcatttct catgtcatag agtggggatt gcatccgtgt 106680
ccccctgtcc tcgtggggat cacatctgtt tggatcctag agtcttcaag ctgagctggg 106740
acaagtgtaa cagatggaca catgggggtg gaaaggcgcc tctaggcagc agactctcta 106800
attgtgcaca ctcttatagg tgttgagat gttcattctc gtctgcagc agtgccacaa 106860
ggagaatgaa gacaagtga agcgactgtc tcgacagata gctgacatca tcttcccaat 106920
gttagccaaa cagcaggttt gtccccgcag ctttggtctg ttgttgcata gtgatggtag 106980
cttaagggtcc ttgtgaaagg tgggtggctg gaatcagctc ttccttcaat cctaactctgt 107040
gctttgatag cagttctcca tgctagtcat ggggcaactg acttcatttc ttctcataat 107100
gccatctcag gttggtattg cccacctcct ttacgggggg aactcatgac tcagagaggt 107160
tatggaggcg atcaggcagc acacagcttt agagtgtctg ggtgaggcg ggccaagtct 107220
gactctaaag cccgaaccct tacctcctat actgcctcct gcattctggt caacgcagtg 107280
ttttattttg tggttacatt tttgtttttg ttaccttact acttgtaatt tagcagtttt 107340
cctttccttt cctttccctt cctttccttt ttcttcttt ctttcctttc tgacagggtc 107400
tcgctctgtc actcaggcta gactgcagtc gtgtaatctc actgcaactt ccgcctccca 107460
ggttcaagca attctccac ctgagctctc cgagtagcaa ggaccacagg tgtgcaccac 107520
tacacctggc tagttttttg tatttttagt agaggcgagg tcttgctgtg ttgccaggc 107580
tggttttaga ctctgggtg caagtgatcc accaacttg gcctcccaa gtgctggcat 107640
tacagggtgtg agccacctca cctggcctat tcatcactaa tcagaatttc tatgatcaaa 107700
tgacatgaat tgttgtttcc acaaatgcag tggaaggaaa tggcctggca gtaccaattt 107760
tggaagcaac agggccccag tcaggcacag gacactgtgc cccagtgta gcagcatctc 107820
tatctcacag agaagggtgt gctcctcct caaggcagct ccgccagaaa atctcatgag 107880
cggcctggca cggcttgagg ttgcctttta aatggactca gcaaatacat gtttgttcat 107940
cttgattata cacaataaac aactactctg tatagtacaa gtagtccgtg gttttttgca 108000
tttgatttaa accagagaca tgtgatattg atggttactg cttcatgac tgcaccccca 108060
tctgatttc ataatagaat gttatcctga gaccagttag acaatggaac agggatcttg 108120
gcttctgggtg agactgacag cagtttttagc gtggtcaggg tctccctgcc cacagatggt 108180
gttagaatgg tgctctggaa gctttattcc attatcttct gtgcataatc tgagtagagt 108240
ggagattgaa ggctgaatg catagtaa atctgactta atttctgccg caatggaaat 108300
tgtgcgataa aacatttatg aaatgcgtag cacagccccg gccaggtagc tcagcacagg 108360
agcctgttgc attcagaagt agtgctagat actatcctgt tactggcagt acatacatca 108420

gtgatcagag cagattcaag aaagaccccc tgccttcttg gagtgaaggt tttgttgga 108480
 tgggggtgagg ggacagacaa tagaaaaacc agtgagttaa gtctctacca tggcagctga 108540
 tcagggacgc tgtacagaag aatccccggag ggaagagagt taggtggttt cggcggcgga 108600
 gtggcattgt tcagttggtg atgagaaacg ttgtggtgat ctggtgacat ttgagtgaat 108660
 ttgcagaaaag gaaagataca agcctaggag atacctgggg gaggagcatt ccaagaagag 108720
 caaacagctg caaaggccct ggggggaacg tgctgttagg gtaaaagcaa tgggggtgga 108780
 ggagtggggc agctatgcgg agggaaggga gcgaggcctg gtggggtgag gccagcatgg 108840
 aggagcctga gaggnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnctccca aagtgcctggg attacaggtg 108900
 tgagccactg cccccggcc tgtttttttt agagacggag tcttgctctg tcgccaggc 108960
 tggagtatag tgggtgcgac tcggctcact gcagcctccg cctcccggat tcaagcgatt 109020
 ctctgcctc agcctcctga gtagctggga ctacaggcgt gtgccactgt gcctggctaa 109080
 tttttttag agacggagtt tcaccgtgtt agccaggatg gtctcaatct cctgaccttg 109140
 tgatccgccc gtctcagcct cccaaagttt acaggtggat tacaggtggc tcccacaccg 109200
 agccaagagt ttgcattttt aacaaattcc caggtgatac taatgctgct tttctgggac 109260
 cacactttga gactcagtga tagaaagatt tattggtagg atagtaaaat aggagtaatt 109320
 ttttttttcc acaaaaattg caattggggg aaatttaatc ttcctttttt ctttagctat 109380
 gacttattta ttctgtttat tttaggcatc tgtgagcact gttcaactgt ggatatcagg 109440
 aattctggcc attttgaggg ttctgatttc ccagtcaact gaagatattg ttctttctcg 109500
 tattcaggag ctctctttct ctccatattt aatctcctgt ccagtaatta ataggctaag 109560
 agatggggac agtaattcag cactagaaga acacagttaa gggaaacaaa taaagaattt 109620
 gccagaagaa acattttcaa ggtatgcttt ctatctgagc ctgtaactaa cccatgcctt 109680
 ttgggaagtc acttgggtatt tcatgatcag ttaagtctgg aataacacct ggtctcgctt 109740
 cagttctgag ctgggtaaag aagtctgtat cagtgttaatt ttctaatacca tcctggctta 109800
 tctgtggctc ctgtttcata cctctcttga ggttctgtca tgttctgtct cttgtcctca 109860
 gcagagatgc tacagcagtg gcttgctcag gtaggacagg gcagtggggg ggctgtcctg 109920
 ggggcaggca gtaggcgtgc attgccttca gggaagttaa aaccaagag aagccacaga 109980
 aagtgaatct tatattctca ccatgtgccg gcagttttac acgctgtcag taataaaata 110040
 cttctccctg caaggcagac tgcctccagt aaatacctgt agtatcaaat cctgtcttcc 110100
 ctcataaatt gttgggaagc tccctcagga cagtggctag gcactcgtaa atgcttgctg 110160
 cctagatggg tccctctcca cctctgctgg attctgagca ttcactgagt tagagctgct 110220
 gctgcaaagt tgctacttct gcctgagtgg ctgtgacttc atgcagccgt catttggttt 110280
 gtcgtcagtg aagatgccct gtgttgctga tggagataag ccagtaagc ctgctgggca 110340
 cctttttgtt tgcgggttca gcaggcagcc cgtggctttc cctctgttgc attgaagcag 110400
 ctggctaaaa ctgatggtac attaaattcc tatgacagat gatcagcttg tatttgtgta 110460
 atggtgtaca gtttacaag cttaaaaaaa tactacctgc catttcatcc tcagcgagga 110520
 aggtgataca cagagaggaa aagtgactgt atccaaggcg atggtgttac gcgtttcact 110580
 ttaacggttt aatgtacttt acttctattt ttactttata tttaccacat atattttcat 110640
 atatacttgg cataagtgtt ttatagtagt cacctaattc actgtcaccc tttttgttcc 110700
 ttggaagggt tctattacaa ctggtgggta ttctttttaga agacattgtt acaaaacagc 110760

tgaaggtgga aatgagtgag cagcaacata ctttctattg ccaagaacta ggcactctgc 110820
taatgtgtct gatccacatc ttcaagtctg gtaggtaaata cacattagtc ttcctcgagt 110880
atctcaattc cccattctgc actgtacgct cttagagtgt aggagctatg ctgcccggta 110940
gaaactctgt cttgcccaga gtgccagttg aaaatgtttg ttgctataag agtcagcctg 111000
atccatatga cccagcagtt ctactcttgg gtatgtaccc aaaagaatgg aacgcagggt 111060
ggtgaaaaga tgtttgcatg ccagcgttca tagcagcgtt attcacagca gctaaaatgt 111120
ggaagcaact gaagtgtcca ttgatggacg aatggataag caaaatctgg tgtatactta 111180
gagtgggaata ttattgaacc ttaatatcca ataacctaa aggacattct gacacgtgct 111240
acaacatggg tgaccctaa ggacattatg ctaaataaaa taagccagtc aaaaaaggac 111300
aaatactatg tgattcctct tatatgaggg acctggagta ctttaattcat agatacggac 111360
agtagagtgg tggttgccag gggctgcggg ggaggggagt tgtttttaca agatgaaaag 111420
agttattcta gaaacgaatg gtggggatgg ttgtataaca gtgtgaatgt atttaatgct 111480
actgaactct acagttaaaa atagttaaga tgagccaggt gtaatggctc atgcctgtaa 111540
tccaagcact ttgagaggcc aaggcaggag gactgcttga gccaaggagt ttgagaccag 111600
cctcagcaac atggcaagac cccatctgta caaacagact agccagggat agtggtgtgc 111660
ctgtgggtccc aactactcag gacactgagg ctggtggacc gcttgagctc aggaggtcaa 111720
ggctctagtg aagtatgttc atgcctctgc actccagcct cgactacaga gtaagacct 111780
gcctcaaaaa aacaaagcaa gacaagacc aaaatggtt aagacgggcc aatcacactg 111840
gcttactcct gtaatcccaa cacttcgggg ggtcaagggt gaaggatcac ttgaagccag 111900
gagcttgaaa ccagcctgag caacatagtg agaccctat ctctacaaag aaaataaaaa 111960
actagctagg tatggtaggc acatgcctgt agtcccagct acttgggagg ccgaggcggg 112020
atgatcgctt gagcttgaga ccagcctgga aaacatagga agagactcca tctccacaaa 112080
aataaaaaaa ataaaaaaat tatccagggg tagtgacgtg agcctgagcc caggaggtca 112140
agctgtagtg agccacgac gtgccactgc actccaacct gggcgagaga tcgagaccat 112200
gtctctaaag aaagaaaatt acaaggacag tgaaccaag aaagtcagtt gtgcagcaag 112260
catagaaagc aaccagtcca aattaggaca gtgtgttttc caagaagaac gatcatttgt 112320
catgagaatg ctttgcttta aataaatgag taaataggtg gaagactagt tctaggggat 112380
aggcacgtct ttcttctctc aacaagaaaa aagaaaggca attctaattct ctaggaaaag 112440
caaatagcac taagtcagtg tccaaatatg aggcaacca aatatggct tgatttttca 112500
gcagttgatc tgttgaagc cttgatatt aaaaagggtc tcctttaagc agtttagggg 112560
tcatgatcaa agaccatag aaagagatgc catcctttta ggatccttgg ctctcttggg 112620
aactgtattc acgtagtcac aatgtaagta ttgcttgagc tttcattttt ggaatcaata 112680
tgtgactgaa aactgaaga cttactgact taattatggt ttcagaacag aatgaaaatg 112740
tcttcagttc tgatgaatat aaaaggaaaa ctaaccaagt taatttggca agtagatggt 112800
agagatgggg tgggaatgga aggggcacta aaatccttac ctagcattgt tggagttaca 112860
tgattacatc atctgaagtt gacagaccaa aatataagg cttcaaagg atccagatag 112920
agctaaacat gtaactcaga ttgttaggag gtagtataaa tgagccaaat ctctctttta 112980
ttaccgtaga gttaatgggt aatgtctaaa gttgtctgaa gtctgtaaat catgacaaat 113040
tatgatgtgg tgattgtatt caacagtctt tcagttgcag ggataaaacc ccaattttaa 113100

ctagagtaag agaaagaatt tgttggtttg agctcctgga aagtgcaggc aagggtagtt 113160
ggtaggactg catctagtgt tataattcta tggctctgcat tgtatattta tgcataatcag 113220
ctctgctttc ttctcttaat ttgtatactt ttaaaatttt attttaaaga tagggctctca 113280
ctttgtcggc tacgctgaag tgcagtgggtg tgaagtgcag tgcgaggctc gctctagcct 113340
cgaactcctg ggctctagag ttcttcctgc ctcagccttc taaggagctg agacaatagg 113400
cattcaccac catggctgga taggttttaa aattcttttg tagaaatgga ggccttggtta 113460
tgttgcccag gctggctctt aactcctagc ttcaggcgat cctcctgcct ctgcttccca 113520
aaatgctgag gttataggtg tgagccaccg cgcccagtct catctctgct tcctgtctta 113580
gcccccaag taggcatgtg attggccttg cataagtcac atgggtgacc ataaaccgct 113640
gaatgctctg gtccacctgg gccaaatggg agactggaca gcattccatt gacgaggagg 113700
tggggcttgt ctccgggagt aaggagagg agcgcatgca gtaactgatg gtctgctgca 113760
cgggatagcg gcgcatcagt tagaattttg aagtaacta ccagaactga aaacagaaaa 113820
gataacaagt agttgcctta aaaagggatg gggcagggtg cttttgtgat cagaaactcc 113880
tttctcttat tggatttttg tacacatttt gcggacatac ccttagagta aagataatta 113940
gcattttcag ccttggtcca tttgaggagt ggcccgcctc cctgctagca ggctctgggt 114000
ctgctagggt cagttgagca tcctggctct tgctgcatg gaacttacag tcagtgcgtc 114060
agtatcacia gtcttaatat ttcttatgaa ggaaaacaat agtgcagtga cagacaaaat 114120
gggtgggcgg gcagaggcag gatttccgag ggggagaagt agctagcttt ttgcagagaa 114180
atgttccggc acccgagaga gcagctgaga gtgcaggcag gcaggaggcg agtggggcct 114240
ggccgcacag cgtcacagag tcccagagaa aggggcctct tcatggccac tgcattcagc 114300
tgctgtcacc ctccacacia gccatggcca aaatttaatt ttgataatgg actctagttt 114360
ttgagcctta cttgctatta ttgaaagaat tttcttggtt ctttttaaag atcttcagat 114420
tatgtttcac tgaccactgt aataagtta aagttgagaa aatatgcctt gttaatgaat 114480
gatagggtcaa ttttagtata ttggtcattt taatattttg ccaccagttg gtttgaatct 114540
gatgccagga ggagacagcc tcatttcttt ttttttttt gagacggagt ctgctctgc 114600
cgcccaggct ggagtgcagg ggccggatct cagctcactg caagctccgc ctcccgggtt 114660
cacgccgttc tcctgcctca gccgcccag tagatgggac tgcaggtgcc caccatctcg 114720
cccggctagt tttttgtatt ttttcagtag agacgggggtt tcaccgtgtt cgccaggatg 114780
gtctcgatct cctgacctcg tgatgcgcc gtctcggcct cccaaagtgc tgggattaca 114840
gacttgagct accgcgccc gccgagacag ctcatttct aaggactagt cttgcctttg 114900
tgggataagg gtggtgtgtt ctgtgtcttt ctacatgtcc gagcgatctc tgcagctcaa 114960
aggtgttcac tgtcttattg tgctgatttc ctctctctcc atctcaaaat tgaggcaaaa 115020
tactttcact attgaagtgt tgtccagtag aacttccagc agagacggga tgtctgcact 115080
gtctaattta gttgccttta gccacgtgtg gtgttccata cctgaaatgt ggctggctctg 115140
attgggtagc ttaatttata attttattta attttaatta agtttgaaca gctctgtgtg 115200
gatagtggct cctgtatgaa actgcaggtc tgttgagaag catctttact ggagagagtg 115260
gagggcttgg agggggcaca tgggtttcct gctgctatct ttgaccttat ttaattggcc 115320
caacatttgc aagtaagtgt tctgtgcgtg tatatataaa tgtctgtttc tgtcttcttg 115380
tttcgtttga ctgcatttat ttgaaagaca ctaggtggca gaattactgt atttggttgg 115440

tttaaagata agagttgaag taatccgtct tgtgttttta tatcggtgaag gtgtgttttag 115500
catgtaaaat tggtaattcg tattcacgta ctgcttaaac aaaggctaag aattccaccc 115560
atacactgaa aatggagacc tttgaatttg tccatttcag gcattacttc ttaaacaata 115620
cctggttcag gaactagtca gaatggcacc cttgactttt agtttcctgc ttttcctttt 115680
gttgggggag gaggtatatt agctcaaagg tgtgtgccta tttcagattc catctaggag 115740
aagcagaata gccaagacag atacctgtcc tcctgtttac aacatttggg gtaaccagca 115800
tccctctcct ttggtccaag atagacgggt ttagaaacag atgatggtac cagaggcccc 115860
gggggtggaa gcatcagctt tgtttgttgt ccatgtggct ggattagagc tgtctggctt 115920
tgtagcctca acacggccgt ccagctttgc tcagtatgat tttcaaggac acatcttgtg 115980
cccttccctg cctgccatcc agaccatacc cagtcagggt ggccaggaact gctgcccctt 116040
cctccctgag tcctggtcgt ggggtggtgga gaggtacat gacctcacg gaggcctgct 116100
cacccttcct ctgcggcaga ggcatggct gcacgacagc tctttccctg tcctttccaa 116160
agcgtccatg gttccacttg atggggcaaa gcaggaatac tggaagagaa agtggtcctt 116220
tctatagtaa taaagttgac attgattcaa gttcacctt ggggaaagga cagggccact 116280
aacaattata atgctggaag cagtggaatt ttctcatggg tatatagtag gtttaatttt 116340
aattatccca gttaattctt agaacagctc tgtgaagtat ttccccctt ctgcttgagt 116400
tctaaaagat cctatgccaa aaccaagaat gaaaaccaa gcattctttc ttgctcatcg 116460
atctttctct catcgggcca cttcttgggt tgttagtggg gaatgtagcc gctggcaatt 116520
gcagaatacc caccatgggc ccagtcact gtgtggcgtg gattagaggt ggttctctcc 116580
atgtcatagc cgaacaagcc cagcccagag aggtttctgc cctaggagct cttgatggtg 116640
gaattgggat gcgatccac atcctgcctg tgttttgaaa gcagcattct tcatttcag 116700
ttcctgcttc cgttgttctt tttagtattt ctttgtttaa ctcacgaaat caggacttgg 116760
ggagctgctg cgtgcagctg tagctgtttc tctgggtgca gcctgcatcc accttctgc 116820
ccccctcctt actgccatcg tggctcttgg gcacttggtc cttttctctt cccccagtc 116880
cctttggctc ccctgtgcc ccttgtgat ccacaggctc tgccttcttt ctgtctgaga 116940
ctgctgctca tctactaccg ggaccttagg aaggagggtt cctccgagaa gcatcttcta 117000
atctcagcca cgttctcaat gccgtgttg gctttgttaa ataatggtag ctactgtaac 117060
aaataaacca acatttccat ggcttcacac cagagaaggt tgtttcttgg ttttatgaca 117120
atgtgttgag ggtgtttctg gttcacggat ggttttctc catgtgggaa ttcggggacc 117180
caggctcctt tccttctttt ggttctcttc tctgggcctc cacatcctct gtgtctagtt 117240
ggggacaagg agagggaagg tagagaagaa ggctctgtgg ccttggacaa gtgacatgca 117300
tgcctttgct ggtgttctct gctgggtgtg ggtcacagcc ccaccccgta cgaggggact 117360
gggagacgtc gtcctgctgc ctcccagcag caagcagcac tgttgtctct gatgtgtttt 117420
ctatgaggat aaaaacaggc gattccagga tgagtaaagt cagggaacc cttggaagga 117480
ggtgaccagg caggtgtcac catgggatta gtggtggctt cagaatgagc cgccaagagt 117540
gcagtgcctt ctaaagcttt tgctattctg atatgcccac accatgccc gcaggtgtct 117600
gccttgctct ccgcagagag agtgatgaat ctttctctg aacctctgtc ccgttcttcc 117660
tccctccacc tggaaggac cctgggttcc ttgaaacatc ccggtggaac aggggacctt 117720
ctgtcctgtc cctaagctca gcctcatcct cctgccagct tcccaacccc tcttatgtct 117780

gcttcctcac gccacatcct tctggattct ctggaattga attttgcctt tgatgcttat 117840
ttaaaaaatat ccattgcagg ccaggatagg tggctcacac ctgtaatcct gtgcactttg 117900
ggaagccaag gcgggcagat tgcttgaacc caggagtctg agattagcct gagcaacatg 117960
gtgaaatcct gtttatagag aatacaaaaca gggcatgggtg gcgcacacct atactcccag 118020
ctagacagga tcgactgagc cctggaggcc ctggaggccg aagctgcagt gggctgtgat 118080
cgtgccactg tattcccgtc tgggcaacag agtgagacct tgtctttaa aaaaaaaaaa 118140
aatccattgc atacttcacc acagtgaaac gtgtgtctta tctttccttt ccggcctgta 118200
gctgctcttt tgcacttata gccgcactaa gtcaacctta aattaaaagc aaaccagcac 118260
ttcctgtgct cttctgcttc cttcatgagg gtccctccct ctgtgtacgc tccattctca 118320
ttgccccggt ggtttgcttc cctcttggtt ctcaagctgt ggcagcctgc ctcttatcat 118380
ctttactgaa aagtcccttg cagaggtgc ctgtgttctt tctttctcgg tccctctcat 118440
cctgggcccc ccagcttgat gctgtggggc tgccctctcc tcaactcagta gcttgcaggg 118500
tcttctctgt ctagccactt aattggttgt gtccccgag ttgctgtccg tggctctctg 118560
tcaactgttt ctctgtgtct ctgcctctct cctcggcctt ggtaggtctc tcccccttgt 118620
gaccctggct gttgctctcg tggacaactt tctcttgctg gtccgcgtag tccctggcatc 118680
cagcttctca acatgggact tgtcctgcca gtacctcaga cttacgtga aaattgaact 118740
agcaccactg tcaactctcca ggacctcttc ttgttaatta ggtcattagg gatgttcgaa 118800
atcccagcat cattgtccat tcctcctcct gccagcccag ggaccctgac cttacctcct 118860
cctctccatc taccgggagg tggctctcag agtccgtctc atcttccacc cgaacttccc 118920
tacagactcc ccgctgccgc cccaggggct gagcaattcc tccgtgcctc gtgcagcgt 118980
gagcccttta cctgggttct cctgtttgct cttattgca accctgtgga cagatactgc 119040
tcttaattcc atcttaaacc tgaggaagct gaggccccag gtaaggtgca tccaaggtca 119100
ctcaggtagt aaactgtaga gccacgatcc gaaccaggca gtctgattcg gacctgtgt 119160
tgacactcag ccacctagaa cacagctcag attgtgggtt tctattacgt gttcaaaacc 119220
gccacatccc gggctctgtcc ctgcacgtgc cctgtggcct ggctgcatct tcttgaaggc 119280
agcgcctgag tcttcaactc aggggccccat gcaggaaaga gggccccaca gaaggacgag 119340
gccagtgcag aatgggctgg aggggacgat gctgactgtg aagcaagtgt agagaaatcc 119400
caggaaacct ggaggaacca gagacagggc attagaactc atcgttgtga cctgggtctgt 119460
attctctgag tgtgctgtg cttttagctc gcttccttag tctcaggttg tagtttaagg 119520
cattgtggag ccctaaaaag cctctactct gtttttgctt gtttcgggac cttttcactt 119580
cggggatgtg ttgaattttt tgtttttgtt ttttaatttt ttgagataga gtcttgctcc 119640
attgcctagg ctggagtgc atggcacaat cttggccac tgcagccct gcctcctggg 119700
ttcaagcgat tcttgtgcct ctgcctccca agtacctggg attacaggcg cccgccacca 119760
cgctgacca atttttatat ttttagtgga gacagagttt tgccatgttg gccagctgg 119820
tctcgaactc ctgacctcaa gtgatccacc cacctcgcc tcccaaagt ctgggattat 119880
aggcatgagc caccatgccc ggctgaaat ttaatcagaa ataaaatttt gacccaaca 119940
atgatgctag gaggccaga tctgggggag agggcaacct tggccagatg ggctgtctc 120000
tgtttcccaa gtcttgctgc ctctccctgc tgtgctttgc agcctgtgca tgtctctgtg 120060
cctctgatct tgttcatcca gaggagagga tagaatcaag tcatgattcc tggagccctg 120120

agaagaatgc tgtggagaaa cttgcaggta gactctaact gagtgtgtgg ctgaggtgcc 120180
agcatttgtgt gtggggaggc tgaccgcttg gcctgccag gccaggatg ctccatggcc 120240
gggcacagag gcaacttggc tgtcagggtgt caggagcctg cagagagcac acagcctgga 120300
ccgcagggcg ctgcccattgt tcttccagca cctgtcctgc ttgctcacct ggcctcttac 120360
agcattttctg tccctcagtt cttagcaagc ccaggagctg ttcaggttgg cagggtccga 120420
gtgctgttcc tgcctgtgta gctgtggctc agtcctgtgg ggggccccgc tgtggcctga 120480
gtgcagtgat tgcaggtgcc gagtgttccc tgactcgttc tgcaggagct gtgttcagac 120540
tttcacagct cttggcttgg agcttctgga gggcttggca ttgccaacca gtgcaggggt 120600
ggacagtggg agaggaggaa tgctagcttt cttgaccagt ccattaaata aatgggatat 120660
tgcccgggca cgggtggctca cgctgaatc ccagcacttt gggaggctga ggcgggtgga 120720
tcacgaagtc aggagttcga gaccagcctg gccaacatgg ggaaaccccc tctattctaa 120780
aaatacaaaa attagctggg cgtggtggca gacacctgta atcctagcta ctcgggagac 120840
tgaggcagga gaataggttg aaaccagaag gcggaggttg cagttagcca agatcatgcc 120900
actgtactcc cacctgggca acaagagtga aactccatct cacaaaaaa aaagcagaat 120960
gtctgtttct gcttagaaaa atcagaattt tctaaatgcc aggtgctttg aatatgtaag 121020
tatgggaaac aactcagcct gtttcatttt tatgtaaaat ctccacgtag ccatgtggca 121080
ctggaccgag atgaaagcaa agacatttct ctttctgaac tttgtttcta ggaatgttcc 121140
ggagaatcac agcagctgcc actagactgt tccgcagtga tggctgtggc ggcagtttct 121200
acaccctgga cagcttgaat ttgcgggctc gttccatgat caccaccac ccggccctgg 121260
tgctgctctg gtgtcagatc ctgctgcttg tcaaccacac cgactaccgc tgggtgggcag 121320
aagtgcagca gaccccgaag taggttcata atgccacag cccagggcgc tggcccagca 121380
ctctgtcctg agactcccag taacctgaga ttgggccacc gttacagcat tttcattttc 121440
cattttttgt gagggcttgt aaaatttctg ctgcatatta atattccttt catggacagc 121500
atattgtaga gacaaacatg cggtcagcc aaaggcattc agaatagcaa ttgctttcta 121560
aatgtgattt tctttggcaa gttctttgac accattccat cttgtggatt atgcttgtca 121620
tgctgtgtgg ctccactaa gttctagtcc ttcagttggt tccatagcca gacatgttgc 121680
aatgtcttaa cttcattata aattaaatgt ggttctggtt attcttagat aatggagtaa 121740
cgatttagca aatttcaaaa cctcttggaa atattatttg accattcaaa aagacttact 121800
aagtctctca ttatgggtgg cctctttttt gtaaaagggt ttcaggctta agctccattt 121860
ctaggtgctc caacactctg ttatttgtat acacgtggaa ataaaagctg tgacatcccc 121920
gccctagctg aatcctcagc acagtgtttc tggaaggctc aagatccac actggggaaa 121980
agaagttcca gagagaaaaag agggcagggtg ctgccgtgcc tctctgctca gtatggatac 122040
tgggccatgt gcggccaggg cttgcagtag ggccagttca tggcactcag ctggaaagtc 122100
cactgttggc gggcattcgt aacctccac tctgtgccgt atgtagtggg gtgtggcatc 122160
caagtatttg aaatcagccg cgtgcagaga aatcagccgc ggatgcagca gatcactctt 122220
tttctgacag gcctgctcac tctgatgtta tatcagaaag ctctgaatct gggaattgtg 122280
ttccctgaat tggaataaca gaaatgctta gatgatcagt gtttaaaaga aataaaccaa 122340
aggtaaatat agtttggaaat tcagcaagcg tcttcattca gccctctgag ggcaaactac 122400
agcttttcat aaatgtaggt aaattctctg tttcttgacc cttctgacc cagttttcct 122460

ttataacctt ctgtattgtt ccattatcct gaaataacat taatagatta ggctgggtgt 122520
ggctggctcat gcctataatc ccagcacctt gggaggccaa ggcgggagga tcacctgagg 122580
ccaggacttc gagaccagcc cagcctggcc aacatggtga aaccctgtct ctactgaaaa 122640
taacaaaaaat tagccaagcg tggtagacagg tgcctgtagt cccagctact cagaaggctg 122700
aggcaggaga attgcttgaa cccaggaggc aaagggttga gcgagctgag atcacgccac 122760
tgcactctag gctgggtgac agagttagac tccatctcaa aaaaaaaaaa aaaaattaat 122820
ggatcaatgg atttttaacc taatagttaa attaaaaaaa tatcattctt taatggtaat 122880
gtaaaggtaa aattaagaga agataatatg taacaagcat tttagtatgt gagtgtccaa 122940
ggctctccctg tggtaggaagg aaaaaataaa tccccataag tgtccacgat gctcatagag 123000
agcagagctg ttccggttta aaccgctgct cttaggactg tgtttttcca gctatgggtg 123060
gtgggggatg agtacctttt tatttccatg agatgagaaa aatgaattac tagaagtatg 123120
aagcacaaaa cacagctgct ctttttttat ctggactcag cagctataaa attgctctat 123180
ccagttgcag aagttcctgc tgettaccct tgatgcccc tcggttagtg tgcctctct 123240
ttcaggctgg ctcccagatg ggagctggct ccaggcgaca ctgggtgctc tgctccagga 123300
ggctccttggtg tgggccctac cccggcctag cccctctctt atggactctg tcacctggg 123360
tttgattcac tcaatctgtc ttaccttttg gtgagctgtt agagtcctgc ctatacttca 123420
gcacttggtg gtgtgttggt gtacacatga catgttggtc acttcccagc tcactttgtt 123480
ctgagtcacc ctggatttgg tacgttcatt cgccactagt agctggcggg atatggcctg 123540
cgatttggag gacttgtgct gctacaaatt ggggctgaat ttgagttgac actggccctt 123600
ctttatgtct actgctaata tttgaattgc aaatgctgcc tcttctcttt cagaggctca 123660
ttaccctata gctgtattat tgcaaagtac ataattacag cttgagtgtg agtcacgctg 123720
ggctggcagg acagccaact gagaaagggc aagtttcctg ttagttttca cattgacaca 123780
taattttacaa tacagtagaa tgtacttttg tatcaactgt agtcagtaac agccccctcc 123840
cccaaccaca taagatatag agcagtgtg tcgcttcaca tagttccctc ttcctctgcc 123900
atgtcccgcc ctcccaggt ctaaccacca atccgtgctc tattcagccc attgcagagg 123960
gtcatagaaa tagaatctac aggctgggtg tggtaggtca tgcctgtaat cccagtgtt 124020
tgagaggctg aagtgaagg atcacttgag gctaggagtt cgagactagc ctgggctacc 124080
tagcaagacc ccatctccag aaaaaaaaaa tttgaaaatt acaagcatgt ccctgtagt 124140
ccagctgtt gggaaagctga ggcgggagga tctcttgttg aggttacagt gagctatgat 124200
cgtgccactg tgctccagcc tgggtgacac agcaagacct tgtctttggg aaaaaatta 124260
agaaagagat ggaaccacac agtgtgcagc cttttgagtc tggccccttg cagtgcgagg 124320
tgtctaccgt catgcgttgc acacgtgttg gtggctggct tcttgtgact gctgagcatt 124380
atatggctgg gctgtagatt gctttcactt caccagttgg gaaacagaga aaaggcagtt 124440
tttaaaaagt ttaaactctgt agaatttttg tttttaccag ttctcttcta aatcctgagg 124500
gattacagga aaagtgttg tatttcagaa tattcttagc ttgatgtgac ctctctccct 124560
gttaaggccc tttgctgcaa tgggaaggac gtcgtctcg gtcagacct gaaggtcaga 124620
ggggcacttt gggagtgtgt caacatttta actgtatgga ctagagccaa gagtctcaag 124680
atttataatt cccacctatt caaaaagaaa aaataataat aataaagtga gaagaagtca 124740
atgtaaagtg aaataacctg tgttggtggg gaagaagtgt ttttaaacag aatttccata 124800

atgtataccc tgaacgtggt tagagtgggtg atgtttcatt gggaaacgaa cagtaaaaca 124860
tgaaagcagg gagattttct ttctggcagt tggcaacttt catggcagat ggggaatttg 124920
aaaagcaatt gctcaattat caaacatagc cagtgtgagt tctgaaataa aggtgctgat 124980
tgaatgtgca gctttatggt ggattttgtc attcaggcaa gcattttaat tttctgcctg 125040
ttaaattctg ttttcttttag tttttcataat gtggtttatt gtagcttggg aatagataac 125100
tgagagtata tattacacat acaacattct gatatggcaa tatttaaacc aacttgtctg 125160
ttttagaact agaattaaac ataatcatct tcagtatttt gcaaataagc tcaactgcat 125220
ccagaaacat tgtcaatgca tctgttgctc cttctagaag acacagtctg tccagcacia 125280
agttacttag tccccagatg tctggagaag aggaggattc tgacttggca gccaaacttg 125340
gaatgtgcaa tagagaaata gtacgaagag gggctctcat tctcttctgt gattatgtcg 125400
taagtttgaa atgcctgtaa acgggggtga gggaggtggg gaccgggaga acatcctgag 125460
tagatgacac ttgcctggac cctctggaac ccagactgcc cagtgtcctg ccagctccat 125520
caaaactaaa tctggaatga atgtttactt ctgctctgac atataattgg agaccgggcc 125580
tggccttcca gtcactggat tctaagctgg actgtgagag ttgatgcagc tgactcattt 125640
atcaaagtcc cagctatttg cttcacgcct acacgatgct gggcatattt gttaattcaa 125700
gggaagcaat ggaataataa taactaatga tttgaaaaac aagataagtg cattgactat 125760
agtgggggtc tgattttaaa ttttttaaaa aagtaatacc aggagcagtg gcttacgcct 125820
aaattctagc aactcgagag gctgaggtgg aaagatcact tgagcccagg agtttgagac 125880
aagcctgggc tacggtgtaa gaccccatc tctaaaaaaa taaaaaatga aaaattatcc 125940
aagtgtgggtg gctcgtgcct gcaatcacag cttcttgaga agctgaggcc agaggatggc 126000
tagagcgtgg gagttcgaga ccagcctggc aacacagaga aaccctgccc ctaccgaaag 126060
aaagaaaaat tagcctgatg gtggtgcgtg cctgtggtcc cagctacctg agagactgag 126120
aagggaggat tgcttgagcc cagaagtttg aggctgcgtg gagccgtgac tgtgtcactg 126180
cacttttagcc tgggtgacaa ggcgagaccc ctgctctaaa aaacaatttt ttttaagttaa 126240
ttttagtaaaa aggtgttaga tgttcattgc cgtattttat gatggattcc tgtttaaatg 126300
ccattctctt aaaaaaaaaa aaataacttg taggagtttt taaccgtaaa attagcatca 126360
catgtttacc atggagaatt tacaaaaaac aaacagagga aaataaaacc tctgtaatca 126420
tactactcag agataacttg ctgtagatt tcggtgtaga tctaatactt tttctgtatt 126480
tatattaaaa atacttaaaa catatacatt tctttgttac aaacatggta tcttatagat 126540
agtgtgtca catagcaaaa cagtgttaaa tattctgaat cagaaaagga agccgactct 126600
ccaactgaaa gaggtgttat cctagagact ttttctgggtg atggcaattt gttaatatct 126660
actttttgct ttacattctg tattgaaata gtttttctgt tttgttctac ttttaaggat 126720
aatataattg tatcatgctg tttttcacag aatgtaaga aaaaaagata ttaattttgt 126780
aagttaatag aggttgagca tcccaaatcc aaaaatctga aatcccagat gctccaaatt 126840
ctgaagcttt ttgagtgtg acattatgtt caaaggaaat gttcattgga agatttcaga 126900
ttttttgatt tagggagctc aacaaataag tataatgcac atattccaaa acctgaaaaa 126960
aatcctacat tcagaatact tctgatccca aacatttcag ataagggtta ttcaaccttt 127020
actgtcagat gatcccaaat gaaaaatatt aatcgtaac caaatgtcaa ggaattgatc 127080
acattttaca gtttctgcct aggattatga atcaagatga aaaggctctg cgtgttttaa 127140

aatatatata tttttatttt cttataaatc ttaaattgtat caacacttaa gatgtatttg 127200
atatgtggaa tccattcata ttttggatta aacaattctg tcaagaccgt ggcagtata 127260
gaggatTTTT ttttcccact gaactatcac aaaattggaa aaagagtaat tggagaaccc 127320
cactggcttg gccagctcga agccccggag ggggcaggca gtgctgtgga tgggagcgtc 127380
gcagtaccac gctgcccctc ctgcccattg atctctgagg cctgcctttg tcctttgacc 127440
cttggccatt tgttagtgtc tctgagagct ggactgctgt accctacttc cccagggggg 127500
cctgacttca cacagcctct gctgcagtgc gtggttggag gtgacggcct tggtaaattc 127560
agtttcctgc ctcccaatt atttgtgctc atacactgta ttttttttag tgaggtttat 127620
atttgagatg tgttttctcc ttcttaccct ttctggcctt tctatggatt aatacctggt 127680
ctcttcttgt gtacttgaaa gtgaatctct catcgatatt ttcttagtg tcagaacctc 127740
catgactccg agcacttaac gtggtcatt gtaaatacaca ttcaagatct gatcagcctt 127800
tcccacgagc ctccagtaca ggacttcac agtgcgttgc atcggaactc cgctgccagc 127860
ggcctcttca tccaggcaat tcagtctcgt tgtgaaaacc tttcaactgt acgtcttcat 127920
cctgccaaca attgccagtt gcagttttct ctgccttaaa aatggagtat tgaaatTTTT 127980
aactttaatt tctgactggc aaaatagtca tcttttgttc ttttcttct cgctgttagc 128040
caaccactct gaagaaaact cttcagtgc tggaggggat ccatctcagc cagtcgggag 128100
ctgtgctcac gttgtatgtg gacaggctgc tgtgcacccc tttccgtgtg ctggctcgca 128160
tggtcgacat ccttgcttgt cgccgggtag aaatgcttct ggctgcaaat ttacaggtat 128220
tgggaaaaga aaccctgata ttgatttata ttgaaaattt agcaggccaa gcaaaacagg 128280
tggtgcctt tttctccat aggtgtggtc ttgacacggt caccaataga aacatggaaa 128340
tatctgcaaa ctgcccattc ctgctgtgct tgatctgttt cttgaacttt tttctagtct 128400
gtccttacta ggatgaactg tacacatcag tttatccttt ttaaattgagc atgaggttat 128460
tttgggttgt acagtgtcac aaacacacta atgtgttttt gtctattaga gcagcatggc 128520
ccagttgcca atggaagaac tcaacagaat ccaggaatac cttcagagca gcgggctcgc 128580
tcagaggtaa tgctggaaac acaggtcatc cttgtgttag gagaaccag gatataaaag 128640
atatagattt gtgcgggaat aaattcacag gacaagaaat tgatgtgcgt tataggtggg 128700
tttgcctcag aagtgccata atagaaagct tctactttt aaaacaacca gatctcactt 128760
tatatggagt aaaggacaac cagcaggatc acgtctatga catgagtga ggcagtttgc 128820
actccttttg gctgtttgag aggtagtatt tagaatgcct gtattcactg tcctgtgatg 128880
agtgggaaaa taggttatca gctttatctt agcaaaatca aagcatatca tctaattgct 128940
aaacaagagt tggcaaatct gaaagacatt actgaatcct tggcatgcag gacttacatc 129000
tgcacccgt tgccattttt tctcttcaaa gcatttaate acttagttgt gtttgcaaaag 129060
tcttttagaa gcctttatca gaaatcctta catctcctat gtgagtgtat ttccatgact 129120
gcaaaataag ttaaactttt accttttttc ttcccttggg gggggcgga attgtgtgtg 129180
tgaaaggga agagagacag cagagaagga gaataaatt atcatgctgt gtcccttgag 129240
ctgaaattgc aaaaaagaaa acacacacac acatgctttg atttcagtct taagagtacc 129300
ttgttgatgg tgtttttaa tgggattggg cacaattagg tggacagttt ggggcgattt 129360
ttcggtctgt agggccaagc tgttttgtaa tttgctttat aaagtgtca ctctcatagc 129420
atatggtggc agataaacta ttattacttt ttgaccctag acttagtctt cagtcagat 129480

gagggagatt aaaagattat aaatatcttg tgccagatga ggtgatttta ttttgaaatg 129540
 accataaatt cctatcagtt gtcttactgg gatatttgat agtggagttt gtgcatttga 129600
 gtcttagatg atctgtttta cgtttattaa gaaagccttt attagctttt ataccatgta 129660
 tggactgttg caatgtttga gtataaatga aatttctgga caatattaat ggagtacaaa 129720
 ctgtgatacc ttagaagtaa actagggcct gcgtttatat catgacctgt ttgagtgttg 129780
 atgagaaaaat agctgtgaag aaaaagtitt aaacaagttt cattttcctt taagaagcca 129840
 ctaatagtgc atccttaggg tgtatatitt tagaatccta gtgtgcagag tttagactaa 129900
 gactaaaaaa aaaattgcac tgtaatttcc tttttgtttg ttttttagac accagaggct 129960
 ctattccctg ctggacaggt ttcgtctctc caccatgcaa gactcactta gtccctctcc 130020
 cccagtctct tcccaccgcg tggacgggga tgggcacgtg tccactggaaa cagtgagtcc 130080
 ggacaaaagta agtgtccagc gtgtctgcat gcgaggcaca gggcagagtg cctctgtcac 130140
 ctgaggcaga tacagagagt gcagaggagg tgcggtggac ccaaggagtg ctggcgctct 130200
 gctcggtca atgaagccgt ggtagagac ctggggggac catcaatgtc cgaggagca 130260
 aagcagtgt gatgtgggac cgtttcggtg ggagtgcgag gtgagtcgtt agtgggtgac 130320
 tcaagggaaa gtcaattgtg gcctgcaggc ccctgactgc acaggccttc aagcacatgt 130380
 cagtgcattt agcctccctc catcgctca taccttctgg ccacctgtga gttgcactgc 130440
 cactgccagc catactggta tgttgtcagc acctccactg ctcatactc accgttaggg 130500
 accacttggg gccttggtag agccttggta ctctacttct ctggagagag ttcagcttat 130560
 gaatatgaat ttagatttca aaaaccagca gcccaagtat aagaaagcga aggttcagtc 130620
 ctgccgcctt aggtcttatt tgctaagcat ctgccctgcc ctgccctggt tgctgggaag 130680
 agatgagcaa agcagacagc ccaggagagg atggcaaagg ggccgctaac ccttagtagt 130740
 ttagctatat ttggaaggac tattagaaat tcaccagggt aagggggagg ccgtgagagt 130800
 acccaggtag gtaacagaag tccaaagagg aagacctgtg gtgtggtgag ctgtatagcc 130860
 acaacatgcc ggccggaggc cctctcagtt agcctagtgc agtgttccca agcactggcc 130920
 taggcctgta gctccaggga tgtgaagtcc cttgaacgc caccatcat gttcccctta 130980
 ttcacttttt tcttcccagg actggtacat tcatcttgct aaatcccagt gttggaccag 131040
 gtcagattct gcgctgctgg aaggtgcaga gctggtgaat cggattcctg ctgaagatat 131100
 gagtgccctc atgatgaact cggtagggg ggagcagcgg aagcaaggaa tccctagctt 131160
 ttcttgtgac ttccaagtgg gatttgtctc ctcatgtgac ccacttggtg acaacacatg 131220
 ttgaggactc cactctggat ggggacggga tgacggagag actccactct gaatggggct 131280
 gggaactggg gaggactcca tttcaggggg ccgggacatg ggggatatgc tgatcgagat 131340
 tgtttcagcc acattagaat ccaaggaggc aagtcgattt cactcaacct ttcattgcatt 131400
 taaagaaaaat ggaggtggtc ttagattaca gtcatttcac tggtttgttc tcatggcagt 131460
 gaggaagggt attgggattg gtgtctgtct taattcagga tctttgagaa gatggagagc 131520
 actccctcag ggattaggag agactcgaga tggaaatgaa gattttacta cttacaggtc 131580
 ctggcgggta catggcatgc ccagaggccc ctcacacgtg gaagttgggg gcatgtgagg 131640
 gaatgaagtg tggctcctggg cactagggtg ggggacctga gcggnnnnnn nnnnnnnnnn 131700
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 131760
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 131820

```

nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 131880
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 131940
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 132000
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 132060
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 132120
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 132180
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 132240
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnngagaaa cctcctggtg ctttagccgt 132300
gcgttgatac acagcagatg ggagggaagt gggcacccgg gaggacaaat gcatgtagag 132360
gctgggggtg gaggcaggtg ttcatgaaaa gagaccttac agggagggca acacaacagt 132420
gtgttctgat gtactgaaga gctagactga aaagaacagg agaattcacc caaaatccat 132480
ttactaaaat tgtttatcct tttttttttt gagacgaagt ctgcctcttg tccccaggc 132540
tgagtgcgga tggtagatct tggtcactg caacctctgc ctcttgatt taaacaattc 132600
tcctgcctca gcctcccgag tacaggcatg cgcccaccac gcccgctaa tttttgtatt 132660
tttagtagag acgcggtttc accgtgttg ccaggcttgt cttaaactcc tgacctcagg 132720
tgatctccct gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca gccctgagcc actgcgccc 132780
gcctaaaatt gtttatctta agattcatgc agtgaaaact aacttactga gtgataaatt 132840
tgcttagtga tctgtttatt aggttttcta aatttgctaa ttgggctttg aacagctgta 132900
aaagtctga ctgtaaaaaga aagctgcaac ttttggcatt catgatgctt ttctgaatat 132960
taaactaaga tagatgtttt acctgaagaa ttggcccca atcttataaa tggctaaaca 133020
aaaaagggtg ctaaaacata atccaaattg tcataggaaa taccattttt ccaacaaaa 133080
ttttgtcatt catatggcta cttttactta tttcagctgc atttgaccat ctttttcaa 133140
cttcagggat ggctgggtga tcaccgagat cttggatgac acttttagctt tgattttctg 133200
tttttatgaa ttaaaattgt cataccaaaa tttttacttc aagcaaatcc aagagcataa 133260
aaaattaaaa tatcacttaa agtaccaaga gagaacagaa atatatttta ctaagcgtac 133320
gttgaatgaa gttgttcaa tttttgtaac aggcatagag tagaattttt ttaaaaacat 133380
ttttgatggt ataccaatct gtgttttctc agaaacattt gccttattct tttttctgtt 133440
gtgtttttct tacctgattg aaagctccta atctgttggt attgtttgtt taacctttaa 133500
tgctctgatt tcaggagtgc aacctaaagg tgctagctcc atgcttaagc ctagggatga 133560
gtgaaatttc tggtagccag aagagtccgc tttttgaagc agcctgtgag gtgactctgg 133620
cccgcgtgag cagcaccgtg cagcagctcc ctgctgtcca ccacgtcttc cagtccgacc 133680
tgctgcaga gccggcggcc tactggagca agttgaatga tctatttggt aattaaaatt 133740
aaaatttatc ttatttttag aaaggttcca gggccagtat agtactttgc accaagtaaa 133800
tatacaataa aggcggtgga tctaatacag cgaaagcgtt tacagaggca gctaaagagc 133860
agcactgggt gcctcagcgc agaatttctt cctgcgtgtt tgccactttg ccgttcattg 133920
acgtgggtcac ggacataggg ctctaagccc ttgaggaagg ctgggccaga cctcagggga 133980
gatgcagccc caaactacat gcagtcatgt ggatggatgc gtagatgtgc cattgaggag 134040
caatgtcttg tgctttcatc agattctcaa agaattgctt gactgccttt cgaaggtgtt 134100
gcactctgtc tcatgtttgc acccaccac gagggccttc tgtttcaggg gatgctgcgc 134160

```

```

tgtatcagtc cctgaccact ctggccccggg ccctggcaca gtacctggtg gcggtctcca 134220
aactgcccag tcacttgacac cttcctcctg agaaagagaa ggacaccatg aaattcgtgg 134280
tggcaaccct tgaggtaaga ggcagctccg gagctcattg ttgctgtggg aggggacacg 134340
gggctgacac tggagagggt aaagcagttt tatttgaaaa gcaagagctc tgaccaatcc 134400
agtcactatt ctgtctcagc ctggcagtaa gtcttgtcac cgtcaagtta ttgtagccag 134460
ccttcaccct tgcctcgcca ctctcacgg tggcctgtga ggtcagccag gtccccttct 134520
catctgcacc tccagtgtta tgtggatcgt aattttagag acttgaaaaa taaccatctg 134580
taggtacttt gtgtcttaag ttggcctgga catgtcagcc aaggaatact tggtttgtgt 134640
tagtgcttgt aattagcccc caaaacatgt acacattctg gatgcattaa actcaggcct 134700
gtatccttaa agggccatct ctgtgctgcc tgccctcagc agggacacac tttgcagacc 134760
cacagaggct ccgcctccac ctcacaccaa agaaaggag gagtccaaag ggcacagtg 134820
ccgttactca caaaatgata aatacacctt tattctgaac caggtggagt cagatggttt 134880
gtgatccctg tcctttaggt ttcagcttag tggggaagtg ggaaagccag cgtgtgatca 134940
cagcacaggg tgattgctgc cgattatatt atgtgcctgc tgtgtgcagg acaacatact 135000
ttacacgcat catcttattt gactctcaca actccctgtg agataggctc tgttactccc 135060
atttgacagg tgaggagagc aaggcttaga gaatttcagt gacttgccca ggtccactga 135120
gctaggaagt agccattctg gcgtttgaac tcaaggcctg ctatccctag aaccacgct 135180
ctcaaattca acctctgagg ctatgccaga ggcaagcccc agtgctgtgg gcgccccagg 135240
gaagaacctc tggcctggtg gccacgtagc ccaggagaga tgtctacagg agcccacagc 135300
gctgaaggag agaagggcag cagagttaag ggggcattct ggcagagagg ggactggcac 135360
cttggggaat agctgggtca ggactgaatg tcatggagtc aggtcagagc tgtccttctg 135420
gagggcaagg gcatctggac ctgcttcccc tcaatgcttt ggacggttcc accacaactg 135480
attcacacgg cctcccaaaa tgaaggtaca cgagcgggca ttctgtgact tggacttcc 135540
ctttaggccc tgtcctggca tttgatccat gagcagattc cgctgagtct ggatctccag 135600
gcagggctgg actgctgctg cctggccctg cagctgcctg gcctctggag cgtggtctcc 135660
tccgcagagt ttgtgaccca cgctgctcc ctcatccact gtgtgcactt catcctggag 135720
gccggtgagt ccccatccgt gaacaatggg ttctatcct agttcctgtc tagttcacca 135780
tgtttatatt ttgtgctgcc tgtttgccag gtactaagct aggaattggg gatggagagg 135840
tagataaaat acgcattagg aagggtggg ctccatctct tttttttttt tttttttttt 135900
gagacggagt ctgctctgt cgcccaggct ggagtgcagt ggccagatct cagctcactg 135960
caagctccgc ctcccgggtt cacgccattc tcttgccctc gcctcccag tagctgggac 136020
tacaggtgcc cgccacctcg ccagctagt ttttcgtatt ttttagtaga gacggggttt 136080
caccgtgtta gccaggatgg tctcgatctc ctgacctcgt gatccgcccg tctcggcctc 136140
ccaaagtgtc gggattacag gcttgagcca ccgcgcccgg ccggtccat ctcttactct 136200
ccaatatatt ggagtctaca ctggaattta acttgaattt gcttttttag tcattttatt 136260
tagattttgg aatttcagct ttcataaaaa ttacttctaa attttatgtc tctgtgatct 136320
ttggtcttag ctgactgttt tatgcattta gtcttatatg atcgaaagg tagtaagatt 136380
acgttcagaa gattgttttc tgttcaaatg cttgtttcta tactgcacta taatattaac 136440
gtactgtaaa ataaaagtgg cttattcttt tcaaggaaca gtatcctcaa caagggttat 136500

```

tagccacaat ttttaaaaaa ttggacatca tggtttacat gttggagggc attttgaagc 136560
tttgtatttt caaattaaac attatagagt gatgttttga tgtttcataa ttgttttcat 136620
ctgtgcattt gtggccagct tgaaaacaaa gatccaggga ttaatactta aaagccagac 136680
ttcttggggg ttatagagat gatttttgta gtaatgaatc ttgagccgtc tgataataac 136740
ctcgggggtga gagatggcca acaggagaga gtcgagggac ttacaaatct gaatgaaatc 136800
tgaagtacaa atcttcagac atatgccact aaccaagaga ttggtacctc agtctaatat 136860
tgtctgtttg tctaaaattg gttctaagaa atctaggctc atctgtctat ccctttgaac 136920
ttttgtgagg ctgcacaaat gtaaaatttt gaatgaaaag cactgatgga agtctgtgga 136980
aattcttctg tttgttctgt tgtaatttta gttgcagtgc agcctggaga gcagcttctt 137040
agtccagaaa gaaggacaaa taccccaaaa gtcatcagag aggaggagga ggaaatagat 137100
cctaacacac agagtaagtc tcaggacca ttctttctta catgtggttc ctccaagact 137160
taaaagtcac tcacagagac gtgcgccgtg gtgagtgtgc actcctggaa gcgcaccgta 137220
gctcggtgt gtctgtgtgc tctcctctcg ccgtgggagg ctttagtcca ttgctttgcc 137280
acactctttt gtttcaccgt atccctgtgc atgcggctgt ttctgacct acagagcagc 137340
tgggatgcct ctgggggagc cttcccccgc tccagcactt ccacatgcgg ttactctggg 137400
ctcctggagg gcaggagca ggtttgtctt ctctgtgttc tcagaaatta atgcttggcc 137460
cctggtcagc aagcagcaac cttttgttga gtgatactga ataaatacat gtttcccaca 137520
tgagtattca gtaacctcag tgtcaggttc aggcatctgt tttggtgat atttaaaaga 137580
aaattccact tttcctacag aaaaaaaaaa ataaataaat ctaaattcca gtgatttaag 137640
ccagttatag acttagacat atactacggc ttttcatgcc ctttctccc agttctagag 137700
tagtatttta ctaggaaaat ggtggcaatg cctgttgaga ggaaaagttt ttggccaagt 137760
gtctttcggt cttgccaggg gccctaggct gctggggcta cttcagtttc tttagcccag 137820
tgtctggcag ggaatgctcc ctgtagcctg tcccacagag gcagggggtgc ctcacctggg 137880
gcctgtccac gcattttaca cagcaccctt acttgagca tcaggcatct tttccgcgtt 137940
ccgtggctca ggaaacacac cttttcaatc atgagttcgc cagtgtttt gggctttttc 138000
tcccagcttt tgtgcaatcc tagttatgga tggagttttc ctgcctttag tcttctgcat 138060
agtacttttt tcttctggtt cccggttcga ggttttgtaa ttaaagaatg acccagaagc 138120
agtggcattt tcttttcttt tctttctttt ttttttttga gacagagtct ggctctgtcg 138180
tccaggctgg agtgcagtgg ccggtctca gctcactgca agctccgcct cccgggttca 138240
cgccattctc ccgcctcagc ctcccagta gctgggacta caggcgcccg ccacctcgcc 138300
cggctagttt tttgtatttt ttagtagaga cggggtttca ccgtgttagc caggatggtc 138360
tcgatctcct gacctctga ttcacccgtc ttggcctccc aaagtgtggt gattacaggc 138420
ttgagccacc acgcctggcc agcagtggca ttttcataca cagccaaggt cttctctgaa 138480
tttttatctc gaacctctgt gggctcttca ggcttcagtt tgtgatttca tgatttcttg 138540
ttgctacctc aggaatatga aaacaccac ctccctactc tgcgtcttcc agccgatggc 138600
acctcaggct cttggctcctg tgcttctgtg gcgaggataa gaatagtgcc aacctgtgg 138660
attgagatag atcagttagt ccatccatgt caagcacctg gaatggatga cagtcttgtt 138720
gtgaatactc aacagatgct accatgactt tagttagatt tccattgctt tgaaacagtt 138780
gagacatctc agagctttga gccagagcag tgggcctga tgcaggttct gtttggttga 138840

```

agatgattgt gcttattccc tgtggccctt gtagaccgga gtgggaagct tgcttgattt 138900
taatcacctc gataggatct tacttcttaa aggtcatcca ataaataatg agccaactca 138960
ttagcctggg gcttaattgc ttaagtccaa tgagaagtca ttctctatcc taggaagttg 139020
cccaaactgt agaatctcgt ggcctgtggg tagtagccac ttactacaca ttactgact 139080
caacgaatca tatttttagt agatacaata ttctagactc aagacaccat gatgtggatc 139140
ttcccagggg tgtgacgtgt tcctcggcgt ctgccttggg agtttccatt tccatcagaa 139200
ccatgccccca gggccctcaa acactctgat ctaggaaagc cagtgaagca aggatgacag 139260
cgtggccctt tgataccagc tgagggacag acacagggtc tgggagacca gagaaagaca 139320
aggggcagag gaagtgtcct agagggtggg ccagagggtc gggaacgaag gccagagctc 139380
aggttcagga ccattccagc aatcccagca gaaaatgggg aggattgtat ggtataggcg 139440
gatatgaagg aggtagactc tgcaagcttt cagtggccaa ctcatctag gtgattccac 139500
aattacagct tgagcagctg cttgtcggtc atgtctctta cactgggcaa gtagaatgtg 139560
ttttttaaaa agtcttctct taaccattgc ttgttttagat ccgaagtata tcaccgcagc 139620
ctgtgagatg gtggcagaaa tgggtggagtc tctgcagtcg gtgttggtt tgggtcataa 139680
aaggaatagt ggctgtccgg cgtttctcac gtcagtgtc aggaacatcg tcgtcagcct 139740
ggcccgctg ccccttgtca acagctacac acgtgtgcc ccactggtga gtctggtcgt 139800
tccgtgtaga agaccaagta cggtgaaacg catgggtaag ccctgggctg ggcacaccgg 139860
agagggcagg gcagagtccc cgcgcccgag aggctgccag ctgtggttct ggtgccagct 139920
gtggttcttg tgccagctgt ggttctggtg ccagctgtgg ttctcgtgcc aggtctgttt 139980
cctcaggcac cgtatgtgga ggtcgtagt agaaatactg ggttttctaa aatgaagtga 140040
ggccccacat ccctaagaga ttagtgtag acttgattct aaagcaacta gaccactttg 140100
cttactggta gaccagaaac cacactccct cgagtgagt agattttcct ttgaaataa 140160
ttcatgtttt tctacacaat tttgctgttg tcttcagaat cggtttaaag taggtgttat 140220
tgctgggcac agtaactcat gcctgtaatc ccagcacttt gggaagccaa ggcgggcaga 140280
tcacttgagg tcaggagttt gagaccagcc tggccaacat ggtgaaacct cgtctctact 140340
aaaaatacaa aaattagcca ggtgtggtgg tgtgcacctg taatcccagc tactcaggag 140400
actgagacag gagaatggct tgaaccagg aggcgagggt tgcagtgagc cgagatcacg 140460
ctactgcact ccagcctggg caacagagca atattttgtt tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 140520
aaaaaaaaaa aagtaggtgt tattgatcag gatgcttgtt tcagataacg aagagcttag 140580
cttgaggaga gtgagggttg atggaagggg actggcttct gctcagtga atggcatcat 140640
ccccaccag cctgctgaag taagatgat ggacctgtt cttagggact gcagcatcct 140700
caggcaagaa agaaaaggccg accggcaggg tgtgagccag caggtatagg tcagtgacaa 140760
tgtagctggg tcccaggga gaggttgtg gctgctttag aaggcgctg gcccgctgc 140820
gtgcgcgtgt gtgtatgtac gctggagagt ctggggaggc ttgctccaag gacacagtat 140880
ttgatcctga gacatgagga gggttctgcc gcaggcgatg aaggtattca gatggagagc 140940
tcattcgga gaagaggcca gggcctggtg gtgctggaag cagttgcaga acagggagtt 141000
gtaagctttc ctaggaagag cagcaggagt gctggagaag caggccacc ttgctgcatg 141060
ggggttgctc ttggccccac tcttggtgca cggcgagtca ctgtgagttc gttagcatct 141120
ggttctgaaa cagtaactgc tcctttggag gggctcgggg agaccatgta ggagggcaca 141180

```

gtcaagaggt catgctatct ggaacacact tgaggatatg ccaggacgga ctgcatgctg 141240
 tagataaaat tcctctagca agctcttaac cggcattgag gagttccctg agtgcgggtca 141300
 tctggaaggc agctgtgaaa ggcactgcag tctccccccg ggcaggtacc aggagcacag 141360
 gggagcagaa ctgatttaaa gagagggcctt tcctgtgggtg aggtgagaga tgagctggctc 141420
 attatcatag aacccctctg cctgtgtgca gatgcgctgt gggaatcctg gggttccgtt 141480
 gggtcctctg tcacctcact gaaggcatgt cagctgagct ggccagacct tcagctgac 141540
 ctgccacttg aacagcatca agcctgcctc tggattcttc tgtgcacggg gcttgtctaa 141600
 tcacctcatg cacagagaac tgtacttcag agtttacaga aataagctgt atggttcatt 141660
 ttctgtcctg cttgccaaaca aacatatctg agctgaactt cattgaacgc ctgcctttat 141720
 tctaacacac catctgctgt ttgtgggcga ggggtgctgt ctctaactcc tgcctgcctc 141780
 tcccagcatc cctgagtggtg gtgtgccagc agcctcaggg tgaggacagg aagtgggagg 141840
 gcagagcaga tttggaaggc ccacttgatg gggaaggaag tcccaggaag cagttggagc 141900
 tgttttctgg gggagaaggc gccagcttgg ggacagtgtt gtagtgagga ggaagccag 141960
 tggagagaag tggggcttcc tgcttcctca cagtgtgtct gtctgactc agctcgggtg 142020
 atgtcacttc cttttcatct tctcaggtgt ggaagcttgg atggtcacc aaaccgggag 142080
 gggatttttg cacagcattc cctgagatcc ccgtggagtt cctccaggaa aaggaagtct 142140
 ttaaggagtt catctaccgc atcaacacgc taggtactct tggggcctct ttcaggtcac 142200
 catcgtcggg catgtaccgg gaggaatcc agagccccag tactgggatc ttctcatttg 142260
 actccagaaa agatttaagc atgataataa taaaacctg tgtgaataca ttttgagctg 142320
 tcagcaaaac tccttttact gagaaaatag atcccagttc ctgtgttttg tggcttgaat 142380
 cccagctttt tataattctg gcttgtttga agtcaggaaa gattcatgtg taacagacaa 142440
 cgtgaggcca aattctgcct tcgattttgc atttaggctc aacagtggca gcgcttgtct 142500
 cggagtgtgt tctcgtgttc accagtctga tcctgttgtg tctactggg gcgttttctc 142560
 acatgggaac aagcagacgg gagcagatgg agtcaagtct cttagcactc gccttcctca 142620
 gagcctagag gcagcatggg gagaaagcgg gcttggggct cagacagtcc tggctgtctt 142680
 ccagccctct gtagctgagc agcgcggaac aagtccttct aacctctaga gaccctcagt 142740
 tttgtcaaat gtaaaatggg agtcacgtct atttcataga attgttgagc atttagaaat 142800
 tacatttctt tttttttttt gagacggagt ctcggctctg tcaccaggc tggagtgcag 142860
 tggcgcgatc tcggctcact ccaaactccg cctcctgggt tcacgccatt ctctgcctc 142920
 agcctcccga gtagctggga ctacaggcgc ccgtgccac gcctggctaa tttttgtat 142980
 ttttagtaga gacagggttt cattgtatta accaggatgg tctcgatctc ctgacctcgt 143040
 gatccgcca cctcgggtct ccaaagtgtt gggattacag gtagtgacca ccgtgcctgg 143100
 cctagaaaatt gcatttctaa acaagtgtta gcccttattt ctaaataagt gtcgaaatga 143160
 ataagtcacc actttcgccc ctatttgatg gcaagaggtg tgatcttggt gtgggattgt 143220
 aatcagtcag tcctcagtga ctgtgcctg ctgtgggtgt tcctggaaag ttcttgtctt 143280
 gtccatagaaa gtctggcagg ggcacctgt ctccactgtc cagtcttctc cccagccct 143340
 tcaggcttct gcaaatgtga ggcttgtttt catcccagaa ggttctggca gcagacgct 143400
 tgcgtctact gtccccctta gttaattaga taattcaatg tccaaaggga accctgagca 143460
 ggaacctcaa gccagctgcc tcacggagct cctcctcttc ctactgtga agattggtgt 143520

cagtggcctc ctggctctccc ccttgcctaa cacgagctcc tttgcttact tgggtgcctt 143580
tgcccttgaa ctccccggca gacgtgcgtg acccaagact gtgctacagt ccttgttttt 143640
gttcatgctc atcttcttct tggttcattg ttttcctgt aatgtcaatt gttttatttg 143700
tctgtatctg tgtctgaatc agtccctgcac gctctccttc tctctgtctt ttgttctttc 143760
tttaccacagt ttatcacagg gacccccgat gtccatttct ctagttctcc tgtcctaagc 143820
accccatcct gtctttctgg ccttatcaca agtggcggtg ctgcctcaga catcatgatg 143880
ggggcatgaa gcacagctgt cagaaacaac tgttcgtag gtacactcga attcagctca 143940
tcaataggaa tggagggtct atcagatgtg ttttactga atccctgttc nnnnnnnnnn 144000
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144060
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144360
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144420
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144480
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144540
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144600
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144780
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144960
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 145020
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 145080
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 145140
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnagaaaata aggcagcaga ctggtgtttc tttctttttt 145200
ttttttctcc taccttattt tgagagagta gccagatggt gtcttgactg atattccaga 145260
gcagggacaa agccactga ggtttggggg ctgcaattac caatggctgg aatgcatttg 145320
attacggtgc gttccatgtt aaggatcaat aagattgtgc tctttctgga aagtatcttt 145380
tagttttatt tattggtatt cagaggagt taggttgaat taaaatgaaa aggcatttta 145440
taaaggccgt gagtagtaca tggtttcatt tttctaattg cttgcagaga ttttattagg 145500
cttctcgaag tgttcacgta cattacgtta atgtgatact aagagtaact gtactctggc 145560
acagcgaagc cagcagaatg ggaagttgtg gaatgcaggc ccttgattct gatagaaggt 145620
gtggtatgaa ctgcagaaa tgacagtttg gaggtagac atatgtcaca agtcatcaag 145680
attgtcttta aattcatcca tagaagctaa caggttgtca taagcaaagc ctctaaaatg 145740
tatgagggaa ttcaaggata atttatcaaa aagtaattca tgtttggagt tttgtgcca 145800
aaggagtcct tgatttgaaa aatgggtgtt tgcccatcag attgtttcag ggtccgtatg 145860

tgcagaggcc gtgcctcgtg ccccgtagac tcagcctgac agaagtcctt tggtagcact 145920
tagggacttg gttagcactt cttccctttg aggcagggtg gactctgggt tctgcattca 145980
gagctggctg tgggtgtcct gctgttcttg ttgacctgtg ggctctcctt ccaggaagac 146040
acagagagga cgcagatcaa cgtcctggcc gtgcaggcca tcacctcact ggtgctcagt 146100
gcaatgaccg tgccctgtggc cggcaaccca gctgtgagct gcttggagca gcagcctcgg 146160
aacaagcctc tgaaagctct ggacaccagg tttgcctgaa ttcccacgtg tctccaggac 146220
atcatgggtg ctgcggacag tgggggtcccc gctgaagcat ccagcagctt cccccaggct 146280
gttttccttt gttgctagaa ttgaaaacgc tgtccatgtg gcctgtgcag gaggtgcaga 146340
cccaaagggtg gcctcttggc cattgaggag ctggaaacgc gacgggaact gacatgggggt 146400
tattgggcat ttaggggtaa acattagcag agcaagaatg agcgggcaag tggtagaaca 146460
cccacctaag ggctcatgga caggtgctca cttaggaagt gagtttcgtt tggattata 146520
ccaggttcct ttaggcaggg cggagggaaa gttctggcgt ttttcacttg taagattttg 146580
aaggaaacaa aacactcttt accttttttc tgaaatgtag gtttgggagg aagctgagca 146640
ttatcagagg gattgtagag caagagattc aagcaatggt ttcaaagaga gagaacatcg 146700
ccaccatca tttataccag gcgtgggatc ctgtcccttc tctgtccccg gctaccacag 146760
gtacctgagg gagagggtgg ggggtggctg tacttgggct gggatgagaa aagactggcg 146820
tgctcaccac accagtattg caggaagacc tgagtgtggt ttgagttgga ggctgtggtg 146880
ctaaatagct gccccattca taagcaggag tcttattcag gcccaggag gaaataaaat 146940
ctggaaatga attaggagca ttatctcctg ccagtcaatt ctcacgggct gtaagaacag 147000
caggatttaa aagtgaatg agttccttat gttaagaact caaccgagtt catctacaca 147060
agctgaatct ccagcttttc ctaagaaacc aggtgtggca gtggctgcag ggcggggcac 147120
agctgggcct gagcaccccg ctccctgcac ctctccctc cctgggcctt gtctgtcgggt 147180
gcccactctc ccaccaagcc tgccagttgt gtgcctgccc tatcacaggc atcagagttt 147240
gtcacctggt ttaaaagaag ggagttgtgt agggatctgg ggatgcacat ttttactga 147300
acagtatttt agcatagagg tttgtgattc cctggttatt taggagttta agcacctaa 147360
aggctttaat tgcagaaagg tctatgtgga catgcaatgt gttatacgca gtgtctatga 147420
ccctcaaagt tttattaggg tattgaaata aactgagcac ttggagggcc atggatccag 147480
cttcaaggag ttcataggtc aggaggacc aggagcaatg acctgtcgta gacggcagaa 147540
aagaggggca cagagggtgg ttgggggcat acacaggcag ctccctggagc tccaaggaga 147600
gcaagtgctt ccagggaagg ggggtgtggag gctccttggg aggaggcgag ttgatgctgg 147660
ggtctggcag aggggttagct ggggacattc ggctggaggc tgttgtctgg gaattggggg 147720
gatccccagc agaaagacat gcggaggttg tttggcctgg ggcgtggggg gtgtgagagg 147780
tcgagtgggg gcattatcct gctcccgtc ctgctggctg tatctggtea gcctgggcac 147840
cgaggcgggt tctggaagc actgttcaca gatgcttate tgagtcccc agannnnnnn 147900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 147960
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 148020
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 148080
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 148140
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 148200

```

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 148260
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 148320
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 148380
nnnnnnnttg cagtgcagcc agatcacgcc attgcactcc agcctgggcg gcagagcgag 148440
actctgtttc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatcttt aatgttcatt gtttttgtcc 148500
tttttattcc taggtcccac aagcagagaa aatattactt ttgtttttat ttatgttctt 148560
tattctagaa agtagttaag agacctcaca tgtagtgata gagatgtata taagagacag 148620
tgagagggcc tgagctggac ttaagcaagg accgtgagac accaaaaggg gtgaggacag 148680
agtggagtta gctgagatgc tcaggaggaa gtagatgcc aagaaggctc tgttgtgggg 148740
ggctgcaggc ttggccctga gtgtccctgt ggccagttgt tggggggggc ccagtgtgca 148800
ggcagacagc tcggccactt tgtggcaggt cacgttggtc tgtgcttctg tttcctcctc 148860
aggtaagtga agggatttaa ggggccaggt gtggtggctc acacctgtaa tgtataacat 148920
tttaggaggc tgaggccgga ggctcacctg agctcaggcg gttgaggctg cagtgcagcc 148980
tgattgcacc actgcactcc agcctgggca acagaccaat actctgtcac ttaaaaaaag 149040
tgtaaacaga aacacagggc catttacata tgatggcaca tggcaggagc cccacaggtg 149100
tatgtctagg ggagggccca gctttgtctg ctgacttgca cctatccctc caccctgtgc 149160
tgtgtctttc gctcactggg ttccctggtt agtgaaacca gttgtgcagg acggttccct 149220
tggtagcttt tgttgcagtg gaaatgggtc aggatatggt gtgtagaagc acttatgagc 149280
tctgagagtt tcctcttatg acttcctggc ctgcagcctt cacagcagaa accccatgat 149340
gtcacacgcc tgtttctgtt ccctgctctg tgccctgtac tgtcctgttc tgtgcctgct 149400
ggtttcagtg acaggaggca gggagctgct ggaccagcct gtatTTTTTct agacatagtt 149460
ggaaaaagaa gtcacgctct tctgtcctct cacctttgac agatgtttcc acctcaagat 149520
aagtggacat ggccaatagg acgactgta ctttccctgg atgtgtttct gaagggcagg 149580
ctgagagtga gaggcctgga gctcactggg tgccctgtggc cttgtcctgg ccccggggac 149640
actggtctgt gcccagata ctccctattc cccacgcccc actgcatttg cccacatcct 149700
tcgatgtttg ccctgtgtcc aatgtctgca aaccgactgt catgggatta tactggggct 149760
gaagtatagt gccacccctg ccctgtcggg gacgttcagc cccagatgcc actggactga 149820
gccactgctt gcttttagga aaggggggtg gggttatggg tctgggcttg gggagcacag 149880
gggctgctcc ttggcctgag aattgttcat acagactccc tgccactcc ctgcagggtg 149940
gctgggtccc aggggggaaa tggcccttgg tgccaagaac gtgagttggg cctagggccca 150000
gtgatgatgg agaacagctt tttatgggca cacagcccat agcactgtgc caagtgtcg 150060
aggctcccag agaagcaggc agaaaggagg acagtcgagg tgtgctgagc acgtgggtggc 150120
tgtgtgatct ggagcgcggg tcacagaggc gcggggacgc tctggcctgg ggtttaccac 150180
aatgactgcc agtggcgagg atcggaagaa aaatctcacg cgttggttcc gtgttttggg 150240
gggttccgtg ttttgggggg ttccgtgttt tgggggggtc cgtgttttgg ggactgcatt 150300
gagatctcac ttacgagtga gagcgtcccc ttctagagac ctctttctgt gtcgctcct 150360
cagccgctcc tggggctggc tgactcctga tccaggccct tagcgtgtgc tggagcttcc 150420
cagcagcagt ccagccccc cccaccctc tctgtggact ccctgcctg taagctgggg 150480
tgtctgaacg acccttgcaa aggggcagac tgttcaacgg taggcatgtg ctgagtcccg 150540

```

gcggccgcac ccgcccacca ggagcctggc actgtggctg cagcgctgag cagcaccctg 150600
tttctgtggc aggtgtccat acactctgtg tggctgggga acagcatcac acccctaagg 150660
gaggaggaat gggacgagga ggaggaggag gaggccgacg cccctgcacc ttcataacca 150720
cccacgtctc cagtcaactc caggttttcc aatggccttt ttcttttcta cagaaatttg 150780
aaattttctta tcagtcattt gatttgtttg aggtgcttct tgaaatgagc ctctcatctt 150840
ctgtacccag aaaacaccca tcttgcatat tctacaggaa acaccgggct ggagttgaca 150900
tccattcctg ttcgcagttt ttactcgagt tgtacagccg ctggatcctg ccatccaact 150960
cagccaggag gaccccggcc atcctgatca gtgaggtggt tcgatccgta agtgagcctt 151020
cccattcccc tcacactggc acatgccaca cgcaccacac acgctgcaca cacagacagc 151080
ccacaccaca cgtaccacat gcaccacaca cagtcacat cacacatacc ccacatgcac 151140
ggaacacaca cagccacat gcacacgtac cccacatgca tgcaccacac acacacacca 151200
catgcacacg taccctaaat gcacgcccc tacacctcac atgcacacat accccacatg 151260
cacacaacac acacatgcca catgcacacg taccctcgat gcacacaaca cacacatgcc 151320
acatgcacac ataccccaca tgcacacaac acacacacgc cacacgtgca cacacataca 151380
ccacatgcac cagcacagc acacatgcca cagcacaca cacaccacac acaccccaca 151440
cagcccatac accactttca tgcaacacac accacacaca atgccacact cgccacatgc 151500
acacacacca catgtacata ccacacacat gccacacgca ccacacacat gccacatgca 151560
ccacacacat gccacaccac acacaccaca cacaatgcca cactcaccac atgcacacac 151620
accacatgta cataccacac acatgccaca tgcaccacac acatgccaca tgcaccacac 151680
acaccacaca catcacatac atgcaccacg tgtactatgt acacacacag acacaccaca 151740
cgcgtaacc acacacagac gcacacacgc gtcccgcgca gtcattgtctc ttaggtgtaa 151800
gaacacgact tgccagtagc ggcgttctgg atgtgttgcc tggattctaa ctgcgctact 151860
ctccccctgc tttcctgggtg ttccacatct ccagcttctg gtggtctcag acttggttcac 151920
tgagcgcaac cagtttgagc tgatgtatgt gacgctgaca gaactgcgaa gggatgcattc 151980
ttcagaagac gagatcctcg ctcatgacct ggtgcccgc acctgcaagg cagctgccgt 152040
ccttgggatg gtaagtgaca ggtggtacag aggttctgt cctgaagcca tgtgggcccc 152100
tctgccttgg gacctggtgt tggccagagg tgccaggtgc ggctgcctcc ttccaagagt 152160
tgacccgagc cggactccac agcccacgtg agctgcagt cttctcagct ggaggggggtt 152220
cagcgacggc cagtgccatc cacaggccac cgtgatgtgg gtcgtggcgg ccaagccatg 152280
gtttggggtc ccgtgtccct gggcttgtga catcattgta gtagcccatc cccacagaac 152340
catggtgtgt gtagcactg aagcatcgta gatggtggaa acgcgactgg cttccccatg 152400
ctctgccctg aggcctgact gcctcactcc cctcagtta tgttccaggc ccccggaact 152460
tcctgactgg acagcttctc tcctgggggc cttttgtca cagtaccct gcgtttccag 152520
tccaagtct ggggtgctata gtgtcttctt agcatggtgt ttctcttagt ctatttcggc 152580
tgctaccaca aggtacctta gactgggtga ttataaaca gtggaaattc acttctcata 152640
gttctggggg ctggaagtgc atggtcaagg tgccaacaga tttggtgttt ggtgagggt 152700
gctctctgct tcatagatgg catgttctca ctgggtcctc acggtgaaag gactgaacaa 152760
gctccctcag gcctttcaaa agggcccaaa tccacaagg ctcaccctc atgacttcat 152820
caccacccga ggccccacct tctagtactg tggcactgca aattagttgt cagtgtgaga 152880

gtttcggggg ggatacattc attcagacca tcccaagggt caagtgttca tcctcttgag 152940
ctcctcctta ttctgcttct ggtttatcag gattcagccc gtgcagcacg gtacctgtgt 153000
tctgtgggca catcaccaca tggcatttcc caagcatcca tcagctgtac acatgaaatc 153060
gctacctgtg ggccccgact gctggcaaag cctattcaag gatgtcagaa ctgtcagagc 153120
tggagcctct gggtctttgt catgtggcat tacctagtaa tccattttat gatagcaata 153180
gaaacgcgtg tcttcaacaa acacctcagt ggctgccgtg tgccagccgt ctggagccct 153240
tggtgagaat ggcatggtag tgcccatcag ggctgctta ccccatgctc tggatgggct 153300
cctgtcagta acaacgctgt cgtgacagt atgatgtttt ttgcccgtca ctccagctgc 153360
taacatttgc ggagctcttc ctctgcacc ccacctgaca aaggcaccct aggcgccag 153420
cgtcagaggt tagctggctt gtctgggtca cacaaaatgc ggagaggtg ggactgagcc 153480
catgtctgtg acctgaagcc tgactccctg cgagtcttga ctactcttgc ctggactctg 153540
tcctccccga gccc aaactc cagtcatctt cccttgtggg tggccgtcag cctggtgccg 153600
tgctgggtgac ttggcagcca tccaggaggt ggaaacaatg aacgcgtggg ctccctgtgt 153660
gggcatctct cttcactgcg agcaccctct gggtgttgcc cacatgatgt caaagcggt 153720
ctcgggaagg gtccttctcc tttatgggga gtttcagctg ctgggctaac ttgaattgta 153780
atgtggtttt gtgctcaggc ccagagctcc ttaggcaagt gttgtgcat cagtaatcaa 153840
atgagaaata atcattttga aaagcagatc ctaaggcagg atggtcatgg gactaattc 153900
ccagctctgt gcatctttct tgaagacggt gatcctctgt gaaggtttcc agcatgtcat 153960
gcttgggtacc agcgtatcca gagcatgtca ttttgaggt tttgcctcct gttgtgaaat 154020
ccgtgccacc tgagagcagg tcctgatgtg ggactttcag aggtgggacc aggggccgtg 154080
ggagcgcagt ccttagggag gtgccgcgtg gcgttgtgtg tatgagggga tagcacagg 154140
tgaggtgggg gcccaagaag gaagtgatcc accaaagaac agcctcttcc ggtcctcatt 154200
cctgggatgg gtgggagcgg cttctgtgtc ttccggctcat ttcccctgcg gagaagctcc 154260
tgccactgcc aagaacctca tcttgttcca caacaagaag aggctgcctg gccatccagc 154320
gtcccatggg aattctgtgt ccccatagtc ttgggctgaa agagagcgac ataccttgg 154380
gacttctgca ggggtctcct cactgttaaa gagcagattg aaagtgaaga atgtgggcta 154440
agtgtttagg tcgatattta accccattag gttttggata ctaagtgaat ttgaggccat 154500
tttggttgaa ggttggcata aactactatc agggatcccc aagactaccc ccaggctttt 154560
ctagaaggac tctcagctaa gatgtaatac agtaaaagca cacaaaacac aatcagcaaa 154620
ccaaatcagc aagggcagag gcccatgggg cgggtgtccc aggaaaccag gcccgagctt 154680
ccagaatcct ctcccggcgg ggtcgtgcag gacacactga gctccccag agtgagccgt 154740
gacagcgtgt gcagtgtcgt caccagctc aagcttccag aatcctctcc cagtggggctc 154800
gtgcaggacg cactgagctc ccccagagt agctgtgaca gtgtgtgcag tgttgtcacc 154860
agggaagccc actagagact cgggtgccagg gttttgactg cgggctgggc acgtgggcac 154920
cttctgcctg cttcgtgccc atactctgga ctcccagagg gaaggcagat tctcagcaca 154980
aacaccgttg cccacacaag cagctgagca cagagagccc ctctcagtg aggatggtgg 155040
gcaccgtccc gacaccagcc aggggccagc cttgcacaca gacctctcag gatggtcttg 155100
ggccgtgcac acaagcatga gggcagcgca ccgccccgc ccctccttgg ctgtggggag 155160
gagccactgg ggcgtgagct ctggtggcat cagcagcttt tgtctgtgtg tgtctaggac 155220

```

aaggtcgtgg cggagcctgt cagccgcctg ctggagagca cactcaggag cagccacctg 155280
cccagcaggg tcggagccct gcacggcatc ctctatgtgc tggagtgcga cctgctggac 155340
gatactgcca agcagctcat ccagtcacac agtgactatc tcctctccaa cctgaaaggg 155400
atcgcccagt gagggggagc ctggctgggg ctaggacggg ggtctcggaa tgagctgcga 155460
aggaagcagc atcacctctt ccaagtggc aggtccctgg ccagatggca ggcaggtgtc 155520
agtgggaacc caggtgggcg ccatggctga ggttggtgag acgcaagggc acaggtgtgt 155580
cctagaggct tcctcgggca cccccagtga gctagagctc ctgcctctgc tgctgtctca 155640
tgtggcgctg agcacatttc cccatgtgcc cattcctgac tctgctcgcg aggccagcgg 155700
ttctcattct ctgctctcag aacctctctc tcattacca ggccagcctc ctctctgcac 155760
cttccccgcc ctggcccagc acctccctcc tgtttccact gtgactccga cctcacttta 155820
tcttaaagct gctgggcggc aggttctgca cagatgtgtc cttgacaaag cacggctggt 155880
gccacaacc cttaacgagc aagtcaagct cttcacaacg atgtcttgtg agtgccgagg 155940
gctctgtgac accctggctt cacctccgct ctcccgaagt cgcagaggct ttagcagaga 156000
tgggcccagc ctctctgagt cacaggcttt agagctgtct gtagagggag ggtagaattt 156060
catcagccac ccacatgggg gaggtaggg caagaatttg gagcaaagat gggaaagggg 156120
ctgggaagaa tggccagtga tcccccttga caagtgggca ggagatgggg gccgggtcaa 156180
agttgagtgg aagacttggg gggagatggg aagatctctg taggcacagt tcagacagga 156240
gggagggtgt agccagggca ctggctggtg gctgtctggc aggatttggg acatcctgga 156300
gcagggacag tggctcaaca ggggccattg ccctcatcca ggccagagtg gcacaagctt 156360
gtggggaggc ccttctcgtc tgtcatcctt gctgggcggt ggggtgctgt ctagcaggac 156420
gcaggacagg cggacagctg gcaactgtct ctgcatccct ggagcctggc atagggcaag 156480
tcacacgggg gacacaggcc tgcaaatcag gcacatgcgt tgggtgcagc aggtgatttt 156540
ggggggcagc cccacaacag gccccaggca caggccaaag ccctggctgt gctggcgtgt 156600
tgggccgtct atggctcttg ctgtgggcat ggaggactca ggaaaggaga gttgaggtgg 156660
cccaggagtt gcgtttggga tgcagagagc ttgtggcatc caggtagaaa tgggtgtgtg 156720
ggctggcctc agtgccatgg gcacgggctg tgtcacatgc ctccgaggta gaggtgggac 156780
cacgtggtga tggatataag catcactggg cacatttctg tgggtggagg ggggcatctt 156840
actggctcct ctgttcacag tggccactca ttcagtcctt ggctaccggg tccccattgt 156900
gccatgggga aggcaggtgc tgtcggggga tcacacaagg cagcacgtca tgggtggaatg 156960
tgccacgaag gaaaagcaca gggcactcag gaagtagagg ggactggcct ggggtgtggg 157020
aatccagggc ctctttgagg gacagagaga ggaagtctgt ggtggccagt atggaggtgg 157080
ccacagggga ggctgggcca ggccgagagg gcagggcgtg gaggaggtag acgggctcag 157140
ctatccaggg aggggtcgag cagaggctga agggtcaggc caggttacag gggcctgggg 157200
agccacacag gtaggtgctt tccgggagcc agcctggccc gcagctcttc actcccgcgt 157260
ggggccgggc atgctgcgaa gccctctcta cgttgatgg gggcggctga gcctggctgc 157320
tgtctcccgt tttcagctgc gtgaacattc acagccagca gcacgtactg gtcatgtgtg 157380
ccactgcgtt ttacctgatt gagaactatc ctctggacgt agggccagaa ttttcagcat 157440
caataataca ggtgagtggg ccctggctgt cttcctctgc acacggggag tgggcttccc 157500
ttctcttttc cttgcgggat cataccagtg ggccagtttt gacttggtgg ggaggaggca 157560

```

tgaacacctg agaccatgca gcgacagaaa cttttctccc tgtgcagatg tgtggggtga 157620
tgctgtccgg aagtgaggag tccaccccct ctatcattta ccactgtgcc ctgagaggcc 157680
tggagcgcct cctgctctct gagcagctct cccgcctgga tgcagaatcc ctggtcaagc 157740
tgagtgtgga cagagtgaac gtgcacagcc cgcaccgcgc catggcggct ctgggcttga 157800
tgctcacctg catgtacaca ggtgagcagg tacacagtgc ccgcaaggcc agcccaagtc 157860
ctgttcaagg gagacaggag catgctcgct caaggaacct agactaggtg tcctctgatt 157920
tgacactttt agtgttgcct caagctggcc ccatcacctt gcaagagagg ctctggagcc 157980
cccagggctg gagtacctgg tcagggttga ccacccctct ggtcactcat cccatgtggc 158040
tgagctgtgc tgggtcctgg gctagcagg ggctcacatc acctgctgtc aggtcttctc 158100
cagtgttca ttggactcct gtgtacaaag cactatctac agagcctgtt gggttgtata 158160
gatgtaacct tcgtactgaa cacttttatt acaggaaagg agaaagtcag tccgggtaga 158220
acttcagacc ctaatcctgc agccccagac agcgagtcgg tgattgttgc tatggagcgg 158280
gtgtctgttc tttttgatag gtaagaaacg aagccccatc cctcagccgt tagcttccct 158340
agaattttgg cctgaagctg agcgtttgtg tgtgttggct gatccccctg cgctgttgc 158400
ggagtccgc cagtgttcc tgaccacagc ctgaccgtgg gctgccttgg ctgagggttc 158460
cactggcgag ctggtggtcc ttggacccca gcgctcaggt gtagtgttga ccagttccaa 158520
ggttgtccca gcgcctgccc atctctcctg agggctcagg caccgcacct ggccgtgtgg 158580
ggtatggcag ggggcaggaa tgaccagtct ctgggagggt gcggcagaag cctgcgcagt 158640
gatgaggagt tggctcagcc tggctgcctg tcgtgagagg ggagcccacg ggggtctgtg 158700
ggaggggggtc catggtgcct gtgagcagg tgaggggcag cagcaggagg aggaaggtga 158760
aaccacaca tgcactttg agaccctgtg ggtcagtggc ttctcctgc taccctccg 158820
ccccactgct gtgcgtgaat tgggtttgag aattggcttc gctcccctgc tctggaagtg 158880
ggttaggagc ttcgtagggc tttttctcaa ggacaaggct ccctgattgc tctcaggcct 158940
cagtcctggc gacatggcgg atctggggcg ttgttgtgct gccttgccctg tgctctccaa 159000
tcagggtgtc ccagtcctgg cgacatggcg gatctggggc gttgttgac tgcttgcct 159060
gtgctctcca atcagggtgt ccagtgggga gccatttggc ttttctcaag agcatactca 159120
ggtggacttt gctctattct ttggccagat gaggtgttct gaacagctga gcctgtgctt 159180
gtctgttttc atgttttttt tttttttga gatggagtgt tgcccttgtc acccaggctg 159240
gagtgcaatg gcgcgatctc ggctcactgc aacctccacc tcccgggttc aagcgattct 159300
cctgcctcag cctcccaagt agctgggatt acaggcacgt gccaccacgc ccagctaatt 159360
tttgtgttt tagtagagac agtgcttcac cgtgttggcc gaactggtct cgaacttctg 159420
aactcaagt atccaccctc ctcgccctcc caaagtgtg ggattgcagg catgagccac 159480
cgtgcctggc ccccatgtcg attttaaaac gcacctctgc atcattcttc agttcccaca 159540
tgctcactga gcaccaccac agctggcaga cggacacagg gaggcgccac gaccagtcct 159600
ggccttcaag gggcttgtgg tctagtggac ccagtgtag gtggcgagt ctccagagag 159660
cgtggtgtat gccttccgct ctaccgcct ccagacgcc caggaggca ccttgagct 159720
gaccacagat ctccctccgt ggagcactgt cttcagcgca gccgccatgc cactgctggg 159780
cgagggtctg cgggcgggta gagccaggag cacctctgag aaagtgcact gccgtttctt 159840
ggctgcttcc tgtgcatctc agttacacac agctggcatg tgtgcactga tgagacagga 159900

acatgatggg tgcttttcag cactaaaaag gatactgctc agggggcggtg tttcaggatc 159960
tggttaggga aaaagcagcg agagcacaga tggggccctg tttggtaaca agaaaaaagt 160020
cccggttgac aacagtgcta caaagtgtta gaacacatag aaatgtttat ggagcatttg 160080
gatgtggaaa gcagcaaaaa cataatgaga aggggttctt ttgttaggat ttttaaaaat 160140
ctctttttgta acatccttcc ggctgcacca tttctgcata ttcttttatg tagctttcag 160200
actcttagga tttctgggtca ctgcagggcg tgggagccag acagagccta tgcctagcag 160260
cctgtcttca cgagctggac agaggaggag ctggggtttt gccttttttag cctcaaattt 160320
catactccag ttgcttaggc tctgactttc cccacttgga aagtccctca cggccaaggg 160380
tacctcccag ccctgatttc acatcagcat tttcccaga gccaaaggccc tccgcgggca 160440
gggtggggcag ctgtgggagc tgggtgccagg ctctgacctg tgtccctcct cccaggatca 160500
ggaaaggctt tccttgtgaa gccagagtgg tggcgaggat cctgccccag tttctagacg 160560
acttcttccc accccaggac atcatgaaca aagtcacgg agagtttctg tccaaccagc 160620
agccataccc ccagttcatg gccaccgtgg tgtataaggt gaggttgcat gtgggatggg 160680
gatggagtgg ggaagcctgg aggtggaatt gaccccgact tgccagcaga ttccgccaga 160740
gaaccagct cctccccctt aaagcagcaa tgctctggc cccacccca cccccacc 160800
ccgggcacag caggtgcttc ccgccccca gccctgacac tcaggcgccc gcttgctcct 160860
ggcaggtgtt tcagactctg cacagcaccg ggcagtcac catggtccgg gactgggtca 160920
tgctgtccct ctccaacttc acacagagga cccagtcgc catggccaca tggagcctct 160980
cctgtctctt cgtcagcgcg tccaccagcc catgggttgc ggcgatgtat cctctctggg 161040
tccttggtgc tggccccgtt tccctcgtca acaccaggc tcatgtttca tgataaagtt 161100
ttgaaacctt acctttgcaa aagccccaca gatgccaagg tgacaggccc tcagccccag 161160
ggaagtacaa tgctgacagg gatacagaaa ggagcacatc cagacatttg ctgaccaggg 161220
cctctcagag gggcccgtgt atggcagaag ggtcgaagct gctaaggggc cttctgtgg 161280
agggcctggg tgaggggagc gaggggtggg ggcggtctct gcagacctcc cgcccactcg 161340
cgggctctgt gtggctgggc ttctcctgac actgcttctc attagctttg gtcattgtgc 161400
ctcgatcacc ctctcgggga aaggcttaag taaagatcca gttcccacc ccagatgctg 161460
gctgccagga gtttccctt ccacagccct ccccaagac agaccacaag agcctccag 161520
cagcacgggt gtcttggtgc tgacagcaca gcctcgccca gtgtgcctgg cgtggctctg 161580
cccgcactgt actggagcag ggctcgtggg ggccagcagg acagcaggag catcgccac 161640
cagcgctaca caggagccag gccaggtgag tgctgccag tgggtgcctg cctgcaggcc 161700
tcctgcttcc ttggccagct ctgccagct cacttctgcc ctgctggcct tccagcaggg 161760
tgtccagcca gccaaagggt gcaggaatga aggtggaggc gctgctgcag ctggagccat 161820
ccaggtagcc cttccggggc tctgtgtggt ctccaggctc cctgggcccc ttcgtaggct 161880
gtttcaggag aggagctccc aggtgaggac agggaggcag cattccctc atttgccggc 161940
ctttttcctt aactcctgca ccagcctccc acatgtcatc agcaggatgg gaaagctgga 162000
gcaggtggac gtcaacctt tctgcctggt tgccacagac ttttacagac accagataga 162060
ggaggagctc gaccgcaggg cttccagtc tgtgtttgag gtggttgag ctccaggaag 162120
cccatatcac cggctgctga cttgtttacg aaatgtccac aaggtcacca cctgctgagc 162180
gccatgggtg gagagactgt gaggcggcag ctggggctgg agcctccaga aatctgcgcc 162240

ctgtgccctg cctccaccga gccagcttgg tccctgtggg cttccgcaca tgccgcgggc 162300
ggccaggcaa cgtgcgtgtc tctgccatat ggcagaagtg ctctttgtgg tacagtggcc 162360
aggcaaggag tatctgcagt cccggtgggg ctgagcctga ggccttccgg agagcaggag 162420
cagctgtgct gcacgccatg tgggtgacca ggtcctttct cctgatgctc acctgttggg 162480
tgttgccagg ctgcagctgc tcttgcatct gggccggaag tcctccctcc tgcaggctgg 162540
ctgtggggccc ctctgctgtc ctgcagtaga aggtgccgtg agcaggcttt gggaacactg 162600
gcctgtgtct tcctgggtgg gtgtgcatgc cagccctgt gtctgtatgc acagatgcca 162660
tggcatgtgc tgggccagtg gctgggggtg ctagacacce agcaccattc tcccttctct 162720
cttttcttct caggatttaa aatttaatta tatcagtaaa gagattaatt ttaacgtaac 162780
tctttctatg cccgtgtaaa gtatgtgaat tgcaaggcct gtgctgcatg cgacagtgtt 162840
cggggaggtg ggcaggggcc ctggccacgc tcctctctct gtagccactg gcatagcctt 162900
cctgagcacc cgctgacatt tccgttgtag atgttctgt ttatgcattc acaaggtgac 162960
tgggatgtag agaggcgcta gtgtgcaggt ggccacagca ggactaagga caggccccc 163020
ctgtcctagg ggcatgctcg cctgcagccc ctcttcttg ggcacagaca actgtttgtt 163080
tccaccaca ttagggacag cagcctccct atcagctgag aaggccagcc ctccctggct 163140
gtgagcagcc tccgctgtgt ccagagacat gggcctccca ctctgttcc ttgctagccc 163200
tggggcggtg tctgccagg agctggctgg ccggtgatgg gatctgccgt tccatggatg 163260
catgccccaa ggggtgtcact gagctgtgtt ttgtctgagc ctctcttggg caacagcaaa 163320
gcttggcgctc ttggcactgt tagtgacaga gcctggcatc cttctgccc ccgttccagc 163380
tgacatcttg cacggggacc ctttttagtc aggagagtgc agatctgtgc tcattggaga 163440
ctgccccact gccctgtcag agccgccact cctatcccca ggccaggtcc ctggaccagc 163500
ctcttgtttg caggcccaga ggagccaagt cattaaaatg gaagtggatt ctggatggcc 163560
ggctgctgct gacataggag ctggatttgg gagctctgag atggggcagg agctctgctt 163620
cctcagccct tgaggcgagc caggcgaggt tggcgactgt catgtggctt ggtttgtca 163680
tgctgttga tgttttgggt attgaatatg gtaagtggag gaaatgctt tctggagtct 163740
gtgcagggtc tgccttgaga ccctcaagct tccacctgtc cctctcctat gtggcagctg 163800
aggagcagct gacatgtgga cttgtgtgct gcccacatac atgagggggc gctgaaagg 163860
agccccctgct caaaggagc ccctcctctg agcagcctt gacaggcctg tataggctt 163920
ttcccaccag ctccaacag aggcctcccc cagccaggac cacctcgtcc tcgtggcagg 163980
gcagcaggag cggtagaaa gggctctgatg tttgaggagg cccttaaggg aagctactga 164040
attttaacaa gaaagccacc attcttccgt attggttggg ggctcctgtt tctcatccta 164100
gcttcttcc tggaaagcctg ctagaagctt tgggaatgag gggaaagtcc tcagaaccgt 164160
tgctgctccc caccacctc cctgcagta agttatgtca acagctcgga gacagaagta 164220
tcacaggcca gatgttgctc tgctagatgt ttacatttgt aagaaataac actgtgaatg 164280
taaaacggag ccattcccc tggaaatgcat atcgtgggc tcaacacaga gtttgtcttc 164340
cttttgttta cgacgtgatc taaaacagtc ctagcaagg ggctcagaac acccgcctct 164400
ggcagtgggt gtccccact cccaaaggcc tgctgtgtg ctccagagat gaatatgagc 164460
tcattagtaa aatgacttta cccatgcgta agtcaagtac acgtgcacgt gcatatggac 164520
acatctgtag ttttatacac gcacatctca agacagagat gcatggcctc caagagtgcc 164580

cgtgtcgggtt cttcctggaa gttgactttc ctcagacctg ccaggtaaag ttagctgtgt 164640
gacgggcgtc caggcgcggg gcttggtcag agcagggtc attcatggct cactaggatc 164700
ccaccggaga aaacggtctc catatcaact ctgccgaagg gaggaagact ttgtcgcgtt 164760
cctaaaaaac ctatggcaag caccaatcat attatccaaa ttgtgttgaa aatgtgatta 164820
atttggttgt caagttttgg gggtgagctg cggggagact gcttttgttt tgctgctggt 164880
aatatcagga aagactttta tgaaaccagg gtagaattgt ttggcaatgc actgaagcgc 164940
gtttctgtcc caaaacgtgc ctcccttccg ctgcggggccc agctgagtct gtgtaggtga 165000
cgtttccggc tgccaagcgc tctttgttac tgtccacccc catttctgcc agcacacgtg 165060
tcctttcagg aggaaaaatgt gaagctgaaa cccctccaga caccagaat gtagcatctg 165120
agaaggccct gtgccctaaa ggacaccccc gccccacct tcatggaggg gtcattccag 165180
agccctcgga gccgatgaac agctcgteet cttggagctg agctgagccc cccacggagc 165240
tcgggacgga tagtaaacag caataactcg gtctgtggtt gcctggcagg tggaagtcc 165300
tccccctgag gggcggagtg aggttagttc tgtgtgtctg tggggtgagg tcagcctgct 165360
cctgctacct gtgagcatcc tgcccagcag acatcctcac ccggctttgt cctccccac 165420
ttcctccctc tcgggggagg acccaggacc acagctgctg gccagggtag gcttgagct 165480
gtgctccgga ggggccacct gtgggagcga gaagaaggaa gatcttgaga gctgccgagg 165540
caccctggag agctcaggat ggtccaggcg agaagaggac actcgctcgc caggcctggg 165600
cctcctggga aggagggagc cgctcagagc gccgcatgac aactgaaggc aacctggaag 165660
gttcagaggc cactcttccc ccgtgtgcct gtcacgtctt ggtgcagtcc aaggaacgcc 165720
ttccccctcag ttgtttccaa aagcagagtc tcccgtgca atctgggtgg tgattgccag 165780
ccttgaggga ttgtggccaa cgtggacctg cctacggagg gtgggctctg acccacgtgg 165840
ggcctccttg tccaggctct attgctttgt gctgtgtgca gagggactgt cagctgagcc 165900
tgagctcccc tggagccagc agggctgtga tgggcgagtc ccggagcccc acccagacct 165960
gactgcttct gagagcaaag ggaaggactg acgagagatg tatatttaat ttttttaact 166020
gctgcaaaca ttgtacatcc aaattaaagg aaaaacattg aaaccatcag ttgttgctgt 166080
gtgaggcttg ctttacttca tgagaacctg gaccttgctg agctggagtc ttaggaaact 166140
gtctcctaag tgcttatcca gcaggggcag aaactgtccc accagctaac atctgacatt 166200
acggagggtc ccgcaggcag ctgccagcaa ggacaagccc tgtgttttct gtagccaggg 166260
atgagggaagt ggccccaggg gcctggctgg gtgctgcttc aagggccttc gcaaaccaca 166320
gtacagggtg tcttcctgca ctgcagatgg gagctgtggg agctgctgga tccttcatgg 166380
tcaagtgaca tcataagctt atatgacaca cacaagcctc aggacttggc ccatggcact 166440
ggagcaggtc atcaggccca gcagactaga gctgtgttct cacagggccc atgacccttc 166500
tagctccttg gccattgaaa cctgtgtccc tgaccagct gctcccagg accccccaaa 166560
gcagctggca catcccacct ctggtgtggc ctgggctgct gtgtgtccgc agggcctgcc 166620
ccgtctgttc tagcttgttt ctctgtctg aaccagcgcc tactccaaga aggtctctgt 166680
cagcccagcg gggatgcttc taagctcggc ccagcctctg ggaagccttg gtggtcggtg 166740
gtgtagtcat cctgggatgc agaacgaaaa cctgcaagaa caaaactgtg gcttcgtctg 166800
gtgcagggtg tttagtact gtttgcagag gtccgtctg gttctggcga atgggcaggg 166860
gtcggccacc cattcttcc ctgctctgct gtccgtgcc ggagagacgg gggcctgttg 166920

gccaaaggggg cagctcctgc tgcctgctgt ccttaggcac gtgcaggac cccctttctc 166980
 tgagcaggat ggggatcagt ctgccagagg gatgtggtgg acaggcccag ccgggtaaaa 167040
 aattccccca gttgctcaaa gcatttgggg cggggcatgc cacttgagct ccttaaattct 167100
 gtctcatagg tgacaccgct ccagggcgcc ccaggggctt ctcccttcag agctaccaaa 167160
 gttctggtca cttcagaaaa atggagcacc cccttctccc tgggtccagat gtggacagcc 167220
 agacccttgg cacacctagc acacctggca tggctggtaa tttcagaaag aaaaggggcc 167280
 ggggtccagt gggaagcagt ggcgaacccc tcatgcgtgg gctttgcgat ccctccccct 167340
 gccacggcag agctgccctc agcacagcct tcctcttctc catcgagag cacaccctgt 167400
 ccccttgccg gggctgtgct ctgtgcctgc agtgggtattt ggttttggct gctactggct 167460
 ttgttccaaa gaggatctgg aagtcgcttc ccctgtgtgg agcgtggagc actgtgagtc 167520
 agatgaggga agtagccagg gggaggtgag taccggcgag agccgccaca gaaaggactg 167580
 ggtagggggc cttgcctcca cgtgatgtga cacggccagc cgaggacaga ggaagccccg 167640
 ttcttggggg tgtggggtgc acccctcagg gaagcctgca gtggggccca aggaaaggcg 167700
 ttctctgcga gcccacgagt ctgctctgtg ggcaccgtga caatgccctg gggcagaggt 167760
 gggcccgcc ttgtgtcgtc accaggacct cttttgggaa accatgtggg catcccttgc 167820
 ggggtcccca ggttctgcag tcccagcggc ctggctgcct gttgggcaca tggcttgagc 167880
 cgcccagagg gcccagccct gttggcagcc acatcctctg gaggccctgc cgggtggggct 167940
 ggctttctct accccacacc aggcctccaa gtatactggt cgggggtgtc tgggccctgg 168000
 g 168001

<210> 5

<211> 10295

<212> DNA

<213> 大鼠

<400> 5

gcactcgccg cgagggttgc cgggacgggc ccaagatggc tgggagcttt ggttccgctt 60
 cggtctacct cgtagagccc cattcattac cttgctgcta agtggcgctg cgtagtgca 120
 ataggctcca agccttcagg gtctgtcctg tcgggcagga ggccgtcatg gcaaccctgg 180
 aaaaactgat gaaggctttc gagtgcctca agtcgttcca gcagcaacag cagcagcagc 240
 agccgccgcc gcaggcgccg ccaccaccgc cgccgccgcc gcctcaacct ctcagccgc 300
 cgctcaggg gcagccgccg ccaccaccgc cgctgccagg tccggccgag gagccgctgc 360
 accgacaaaa gaaggaaactc tcagccacca agaaggaccg tgtgaatcac tgtctaaca 420
 tatgtgaaaa cattgtggca cagtctctca gaaattctcc agaatttcag aaactcttgg 480
 gcattgctat ggaactgttt ctgctgtgca gcgacgatgc ggagtcagac gtcagaatgg 540
 tggctgatga gtgcctcaac aaagtcatca aagctttgat ggactctaatt cttccaaggc 600
 tacagttaga actctataag gaaattaaaa agaattgtgc tcctcgaagt ttgcgtgcag 660
 ctctgtggag gtttgctgag ctggctcacc tggttcgacc tcagaagtgc aggccttate 720
 tggatgaatct tcttccatgt ttgacccgaa caagcaaagc accggaggag tcagttcagg 780
 agactttggc tgcagctgtt cctaaaatta tggcctcttt tggcaatttc gcgaatgaca 840
 atgaaattaa ggttctattg aaagctttca tagcaaattc gaagtcaagc tctccactg 900

```

tgcggcggac agcagctggg tcagcagtga gtatctgccg gcactctagg aggacacagt 960
acttctacaa ctggctcctg aatgtgctcc taggtttgct ggttcccatg gaggaagacc 1020
acccccactct cctgacccctt ggtgtgttgc tcacactgag gtgtctagtg cccttgctcc 1080
agcagcaggt caaggacaca agtctaaagg gcagctttgg ggtaacacgg aaagaaatgg 1140
aagtctctcc ttctgcagag cagcttgtcc aggtttatga actgactttg catcacacac 1200
agcaccaaga ccataatgtg gtgacagggg cattggagct cctgcagcag ctcttccgta 1260
ccccctccacc tgagctgctg caagcactga ccacaccagg agggctcggg cagctcactc 1320
tggttcgaga ggaagccggg ggccgaggcc gcagcgggag tatcgtggag ctttttagctg 1380
gaggggggttc ctcatgcagc cctgttctct caagaaagca aaaaggcaaa gtgctcttag 1440
gagaggaaga agccttgag gatgactcgg agtccaggtc agatgtcagc agctcagcct 1500
ttgcagcctc tgtgaagagt gagattggtg gagagctcgc tgcttcttct tegggtgtct 1560
ccactcccgg ttctgtaggt cacgacatca tctactgagc gcctcgatcc cagcacacac 1620
ttcaagcaga ctctgtggat ttgtcagget gtgacttgac cagtgtgtct actgatggag 1680
atgaggaaga catcttgagc cacagctcca gccagttcag tgctgttcca tccgaccctg 1740
ccatggacct gaatgatggg acccaggcct cctcaccat cagtgcagct tctcagacca 1800
ccactgaagg acctgattca gctgtgactc cttctgacag ttctgaaatt gtcttagatg 1860
gtgctgacag ccagtattta ggctgacaga taggacagcc acaggaggaa gacgaggagg 1920
aagctgcagg tgttcttctt ggtgaagtct cagacgtttt cagaaactct tctctggccc 1980
ttcagcaggc acacttggtg gaaagaatgg gtcatagccg gcagccttct gacagcagtg 2040
ttgataagtt tgtttcaaaa gatgaggttg ctgaagctgg ggaccagaa agcaagcctt 2100
gccgaatcaa aggtgacata ggacagccta atgatgatga ttctgtcctt ctggtacatt 2160
gtgtccgtct tttatccgct tcctttttgt taactggcga aaagaaagca ctggttccag 2220
acagagatgt gagagtcagt gtgaaggccc tggccctcag ctgtattggt gcagctgtgg 2280
cccttcatcc agagtcgttc ttcagcaaac tctacaaagt acctctcagt accatgaaa 2340
gtactgagga acagtatgtc tctgacatcc tgaactacat cgatcatgga gaccctcagg 2400
tgcgaggagc tactgccatt ctctgtggga cccttgtcta ctccatcctc agcaggtccc 2460
gtctccgtgt tgggtactgg ctgggcacca tcagggccct gacaggaaat acattttctc 2520
tggtggactg cattccttta ctgcagaaaa ctttgaagga tgaatcttct gttacttgca 2580
agttggcttg tacagctgtg aggcactgtg tctgagctt ttgcagcagc agctacagt 2640
acttgggatt acaactgctt attgacatgc tgctctgaa gaacagctcc tactggctgg 2700
tgaggactga actgctggaa actcttgagc agattgattt caggctggtg agttttttgg 2760
aggcaaaagc agaaagtta caccgagggg ctcatcatta tacagggttt ctaaaactac 2820
aagaacgagt actcaataat gtggtcattt atttgcttgg agatgaagac cccagggttc 2880
gacatgttgc tgcgacgaca ttgacaagac ttgtcccaa gctgttttat aagtgtgacc 2940
aaggacaggc tgaccagtc gtggctgtag caagagatca aagtagtgtt tacctgaagc 3000
tcctcatgca tgagaccag ccaccatccc acttctccgt cagcaccata accagaatct 3060
atagaggcta cagcttacta ccaagtgtaa cagatgtcac catggaaaac aacctctcaa 3120
gagtcgttgc cgcagtttct catgaactca ttacgtcaac tacacgggca ctcacatttg 3180
ggtgctgtga agccttgtgt gttctttcag ccgcctttcc agtttgcact tggagtctag 3240

```

gatggcactg tggagtgtccc ccactgagtg cctctgatga gtccaggaag agctgcactg 3300
 ttgggatggc ctccatgatt ctcaccttgc tttcatcagc ttggttccca ctggatctct 3360
 cagcccatca ggatgccttg attttggctg gaaacttgct agcagcgagt gcccccaagt 3420
 ctctgagaag ctcatggggc tcggaagaag aaggcagctc agcagccacc agacaggagg 3480
 agatctggcc tgccctgggg gatcggactc tggtgcccat ggtggagcag cttttctccc 3540
 acctgctgaa ggtgatcaat atctgtgctc atgtcttgga tgacgtgact cctggaccag 3600
 caatcaaggc agctttgcct tctctcaca acccccttc tctaagtcct attcgacgga 3660
 aagggaagga gaaagagccc ggagaacaaa catccactcc gatgagtccc aagaaagggtg 3720
 gagaggccag tacagcctct cgacagtcag acacctcagg acctgtcaca gcgagtaaat 3780
 catcttcaact tgggagtttc taccatctcc ctctctacct cagactgcat gatgtcctga 3840
 aagccactca cgccaactat aaggtcacct tagatcttca gaacagcact gaaaagtttg 3900
 gggggttcct gcgctctgcc ttggacgtcc tttctcagat tctagagctg gcgacactgc 3960
 aggacattgg aaagtgtgtt gaagaggtcc ttggatactt gaaatcctgc tttagtcgag 4020
 aaccaatgat ggcgactgtc tgtgttcagc agctattgaa gactctcttt gggacaaact 4080
 tagcctcaca gtttcatggc ttatcttcca accccagcaa gtctcagtgc cgagcacagc 4140
 gccttggctc ttccagtgtg aggcccggt tatatcacta ctgcttcatg gcaccataca 4200
 cgcacttcac gcaggctttg gctgatgcca gcctgaggaa catggtacag gcggaccagg 4260
 agcacgatgc ctcagggttg tttgatgtac tccagaaagt gtctgctcag ttgaagacga 4320
 accttacaag tgtcacaag aaccgtgcag ataagaacgc tattcataac cacattaggt 4380
 tatttgagcc tcttgttata aaagcattga agcagtacac cacgacaaca tcagtacaac 4440
 tgcagaagca ggttttggat ttgctggcac agctggttca gctacgggtc aattactgtc 4500
 tactggattc agatcagggt ttcatcgggt ttgtgctgaa gcagtttgag tacattgaag 4560
 tgggccagtt cagggaatca gaggcaatta ttccaaatat atttttcttc ctggtactat 4620
 tatcttatga gcgctacat tcaaaacaga tcattggaat tcctaaaatc atccagctgt 4680
 gtgatggcat catggccagt ggaaggaagg ctgtcacaca tgctattcct gcgctgcagc 4740
 ccattgtcca tgacctcttt gtgttaagag gaacaaataa agctgatgca gggaaagagc 4800
 ttgaaaccca gaaggagggt gtggtctcaa tgctgttacg actcatccag taccatcagg 4860
 tgctagagat gttcatcctc gtcctgcagc agtgccacaa agagaatgag gacaagtgga 4920
 aacggctctc tcggcaggtc gcagacatca tctgcccatt gttagccaag cagcagatgc 4980
 atattgactc tcatgaagcc cttggagtat taaatacctt gtttgagatt ttggctcctt 5040
 cctccctacg tcctgtggac atgcttttgc ggagtatgtt catcactcca agcacaatgg 5100
 catctgtaag cactgtgcag ctgtggatat ctggaatcct agccattctg agggttctca 5160
 tttcccagtc aaccgaagac attgttcttt ctcgtattca ggagctctcc ttctctccat 5220
 atttaatttc ctgtccagta attaacaggt taagggatgg agacagtaat ccaacactag 5280
 gagaacgcag tgaagggaag caagtaaaga atttgccaga agatacatc tcaaggtttc 5340
 tcttacagct ggttggtatt cttctggaag acattgttac aaaacagctc aaagtggaca 5400
 tgagtgaaca gcagcataca ttctattgcc aagagctcgg cactgtctc atgtgtctga 5460
 tccacatatt caaatctgga atgttccgga gaatcacagc cgctgccact agactcttca 5520
 ccagtgatgg ctgtgaaggc agcttctata ctctagatag cctgaatgca cgggtgcgag 5580

ccatggtgcc cacacacca gctctggtac tgctctggtg tcagatccta ctgctcatca 5640
 accacactga ccaccgatgg tgggccgagg tgcagcagac gccaagaga cacagtctgt 5700
 cctgcacgaa gtcactaaac ccccagatat ctgctgaaga ggattctggc tcagcagctc 5760
 agcttggaaat gtgcaataga gaaatagtac gaagaggggc cttattctc ttctgtgatt 5820
 atgtctgtca gaatctccat gactcagaac acttaacatg gctcattgtg aatcacattc 5880
 aagatctgat cagcttgtcc cacgagcctc cagttcaaga ctttattagt gccattcatc 5940
 gtaattctgc agctagtggc ctttttatcc aggcaattca gtctcgctgt gaaaatcttt 6000
 caactccaac cactctgaag aaaacacttc agtgcttggc aggcatccat ctgagccagt 6060
 ctgggtgctgt gctcacactg tatgtggaca ggctactggg caccctttc cgtgcgctgg 6120
 ctgcgatggc cgacaccctg gctgtcgcc gagtagaaat gcttttggct gcaaatttac 6180
 agagcagcat ggcccagttg ccagaggagg aactgaacag aatccaggaa cacctccaga 6240
 aactgggct tgcacaaaaga caccaaaggc tctattcact gctggacaga ttccgactct 6300
 ctactgtgca ggactcactt agcccttgc cccagtcac ttcccacct ctggatgggg 6360
 atgggcacac atccctggaa acagtgaatc cggacaaaaga ctggtacctc cagcttgtca 6420
 gatcccagtg ttggaccagg tcagattctg cactgctgga aggtgcagag ctggtgaacc 6480
 gtatccctgc tgaagatatg agtgacttca tgatgagctc ggagttcaac ctaagccttt 6540
 tggctccctg ctttaagcctt ggcatgagcg agattgctaa tggccaaaag agtcccttt 6600
 ttgaagcggc tcgtagggtg actctggacc gggtagacaa tgtggttcag cagctgcctg 6660
 cagtccatca agtcttccag ctttccctgc ctacagaacc cacagcctac tggagcaagc 6720
 tgaatgatct ctttgggtgat accacatcat accagtctct gaccacactt gcccgtgccc 6780
 tggcacagta cctgggtggc ctctccaaag tgctgtctcc tttgcacctt cctcctgaga 6840
 aggaggggca cacggtgaag tttgtggtaa tgacacttga ggccctgtca tggcatttga 6900
 tccatgagca gatccactg agtctggacc tccaagccgg cctagactgc tgctgcctgg 6960
 cactgcaggt gcctggcctc tgggggggtg tgctctccc agagtacgtg actcatactt 7020
 gctcccttat cactgtgtg cgattcatcc tggaagccat tgcagtacaa cctggagacc 7080
 aacttcttgg tccggaaagc aggtcacata ctccaagggc tgtcagaaag gaggaagtag 7140
 actcagatat acaaaacctc agtcacatca cttcggcctg cgagatgggt gcagacatgg 7200
 tggaatccct gcagtcggtg ctggccctgg gccacaagag gaacagcacc ctaccttcat 7260
 ttctcacagc tgtgctgaag aacattgttg tcagtctggc ccgcctcccc ctcgtttaaca 7320
 gctatactcg tgtgcctcct ctggtatgga aactcgggtg gtcaccaag cctggagggg 7380
 atttcggcac agtgtttct gagatccctg tagagttcct ccaggagaag gaggtcctca 7440
 aggagttcat ctaccgcatc aacaccctag ggtggaccag tcgtactcaa ttcgaagaaa 7500
 cttgggccac cctccttggc gtccctggta ctgagccctt ggtgatggaa caggaagaga 7560
 gccaccaga ggaagacacc gaaaggacc agatccact cctggctgta caggccatca 7620
 cctctctagt gctcagcgca atggctgtgc ctgtggctgg caatccagct gtaagctgct 7680
 tggagcaaca gccccggaac aagccactga aggtctctga taccagattt ggaagaaagt 7740
 tgagcatgat cagagggatt gtagaacaag aaatccaaga gatggtttcc caaagagaga 7800
 atactgccac tcatcattct caccaggcat gggatcctgt cccttctctg ttaccagcta 7860
 ctacaggtgc tcttatcagc catgacaagc tgctgctgca gatcaactca gagcgggagc 7920

caggcaacat gagctacaag ctgggccagg tgtccataca ctccgtgtgg ctggggaaca 7980
 acatcacacc cctgagagag gaggaatggg atgaggagga ggaggaagaa gcgatgccc 8040
 ctgcgccaac atcaccacct gtgtctccag tcaattccag aaaacaccgt gctggggttg 8100
 atattcactc ctgttcgcag tttctgcttg aattatacag ccgttggatc ctgccatcca 8160
 gtgcagccag aaggaccctt gtcattcctga tcagtgaagt ggttcgatct cttcttgttg 8220
 tgtcagactt attcactgaa cgtaccctgt ttgaaatgat gtatctgacg ctgacagaac 8280
 tacggagagt gcacccttca gaagatgaga tcctcattca atacctgggtg cctgccacct 8340
 gtaaggcagc tgctgttctt ggaatggaca aaactgtggc agagccggtc agccgcctac 8400
 tggagagcac actcaggagc acccactgc ccagccagat cggagccctg catggcatcc 8460
 tctatgtgtt ggagtgtgac ctcttggatg aactgtaaa gcagctcatt ccagttgtta 8520
 gtgactatct gctgtccaac ctcaaaggaa tagccactg cgtgaacatt cacagccagc 8580
 agcatgtgct ggtgatgtgt gccactgcat tctacctgat ggaaaactac cctctggatg 8640
 tggggccaga attctcagca tctgtgatac agatgtgtgg agtaatgctg tctggaagtg 8700
 aggagtccac cccctccatc atttaccact gtgccctccg gggctctggaa cggctcctgc 8760
 tgtctgagca gctctctcgg ctagacacgg agtccttggc caagctaagt gtggacagag 8820
 tgaatgtaca aagcccacac agggccatgg cagccctagg cctgatgctt acctgcatgt 8880
 acacaggaaa ggaaaaagcc agtccaggca gagcttctga cccagccct gctaccctg 8940
 acagcgagtc tgtgattgta gctatggagc gagtgtctgt gctctttgac aggatccgca 9000
 agggatttcc ctgtgaagcc agggctcgtg caaggatcct gcctcagttt ctagatgact 9060
 tctttccacc tcaagatgtc atgaacaaag tcattggaga gttcctgtcc aaccagcagc 9120
 catacccaca gtcatggcc actgtagtat acaaggtttt tcagactctg cacagtgtctg 9180
 ggcagtcac catgggtccg gactgggtta tgctgtctct gtccaacttc acacaaagaa 9240
 ctccagttgc catggccatg tggagcctct cctgcttctt tgtcagtgca tctaccagcc 9300
 catgggtttc tgcaatcctt ccacacgtca tcagcaggat gggcaaactg gagcaggtgg 9360
 atgtgaacct tttctgcctg gttgccacag acttctacag acaccagata gaggaggaat 9420
 tcgaccgcag ggctttccag tctgtgtttg aggtgggtggc agcaccagga agtcatacc 9480
 acaggctgct tgcttgtttg caaatgttc acaaggtcac cgctgtctga gtagtacctg 9540
 tggaacaaga ggctgagagg aggcaactgc tgtggctaca gcctccagg gcctgcacca 9600
 agcttctgct aaggctgcct tggacgtgca ggcttccact tgtgtcaagt ggacagccag 9660
 gcaatggcag gagtgccttg caatgagagc tatgcaggga acatgcacta tgttgggggtt 9720
 gagcctgagt cctgggtcct ggcatcactg cagctgggtg cagtgcagg ttgaccaggt 9780
 gtttgtcttt ttcttagtgt tgccctggcc atagttgcc ggttgcagct gccctggtat 9840
 gtggaacaga atccgagctc ttgtaagatg gttctgagcc cccctgtccc actgggctgg 9900
 agagctccct cccacattta cccagcaggt gtacctgcca caccagtgtc tggacacaaa 9960
 gtgaatgggtg tgggggctgg gaactgggac tgccaggtgt ccagcatcat ttccctttc 10020
 tctgttttct tctcaggagt taaaatttaa ttatatcagt aaagagatta attttaatgt 10080
 aactcttcct atgcccgtgt aaagtgtgtg acttggaag gcctgtgctg catgtgacaa 10140
 agtttatgga agtggatgcg ccttctggcc accactctct ctctgtagc tactcagtct 10200
 agtcgggcag gtccctcatg tagccctccc aacaccctat ggcacttgca cttcacacgg 10260

ctccttttttc ttatgcattc catttgacta gcaca 10295

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 6

tagcattcctt atctgcacgg 20

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 7

acccgtaact gaaccagctg 20

<210> 8

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 8

ttccctgaac tggcccactt 20

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 9

ctctgattcc ctgaactggc 20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 10
gcctctgatt ccctgaactg 20
<210> 11
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 11
tgcctctgat tccctgaact 20
<210> 12
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 12
ttgcctctga ttccctgaac 20
<210> 13
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 13
attgcctctg attccctgaa 20
<210> 14
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 14
tggaatgatt gcctctgatt 20
<210> 15
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 15

gttttggaatg attgcctc 18

<210> 16

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 16

ccaatgatct gttttggaatg 20

<210> 17

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 17

gccttccttc cactggccat 20

<210> 18

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 18

ctgcatcagc tttatttggt 20

<210> 19

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 19

cctgcatcag ctttatttgt 20

<210> 20

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 20
agctctttttc ctgcatcagc 20
<210> 21
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 21
gtaacattga caccacca 18
<210> 22
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 22
ctcagtaaca ttgacaccac 20
<210> 23
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 23
atgagtctca gtaacattga 20
<210> 24
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 24
tccttgtggc actgctgcag 20
<210> 25
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 25
ttctccttgt ggcactgctg 20
<210> 26
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 26
tcattctcct tgtggcactg 20
<210> 27
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 27
attctccttg tggcactg 18
<210> 28
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 28
cgagacagtc gcttccactt 20
<210> 29
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 29
tgtcgagaca gtcgcttc 18
<210> 30
<211> 20

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 30
ttgcacattc caagtttggc 20
<210> 31
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 31
tctctattgc acattccaag 20
<210> 32
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 32
tttctctatt gcacattcca 20
<210> 33
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 33
tctctattgc acattcca 18
<210> 34
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 34
gcagggttac cgccatcccc 20
<210> 35

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 35
accttatctg cacggttc 18
<210> 36
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 36
ctctctgtgt atcaccttc 20
<210> 37
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 引物
<400> 37
ctccgtccgg tagacatgct 20
<210> 38
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 引物
<400> 38
ggaaatcaga accctcaaaa tgg 23
<210> 39
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> Probe
<400> 39
tgagcactgt tcaactgtgg atatcggga 29

<210> 40
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 引物
<400> 40
gtctgagcct ctctcggta a 21
<210> 41
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 引物
<400> 41
aagggatgct gggctctgt 19
<210> 42
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 探针
<400> 42
agcaaagctt ggtgtcttgg cactgttagt 30
<210> 43
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 引物
<400> 43
cagagctggc caaccgtatc c 21
<210> 44
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 引物
<400> 44

ggcttaaaca gggagccaaa a 21

<210> 45

<211> 26

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> Probe

<400> 45

acttcatgat gagctcggag ttcaac 26

<210> 46

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 46

aggagaaaaa caaagaacac cagaa 25

<210> 47

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 47

caattagggc aactcagaaa tagct 25

<210> 48

<211> 22

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 探针

<400> 48

ccaactggtc ccccagccaa ga 22

<210> 49

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 49
cagagctggt gaaccgtatc c 21
<210> 50
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 引物
<400> 50
ggcttaagca gggagccaaa a 21
<210> 51
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 探针
<400> 51
acttcatgat gagctcggag ttcaac 26
<210> 52
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 52
tcctagtgtt acattaccgc 20
<210> 53
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 53
ctcgactaaa gcaggatttc 20
<210> 54
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 引物
<400> 54
tggtcccca gccaga 17
<210> 55
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 引物
<400> 55
cccaccgtgt gacatcca 18
<210> 56
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 探针
<400> 56
agctatctcc gagctgccct gattgg 26
<210> 57
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 57
gctgattaga gagaggtccc 20
<210> 58
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 58
tccatttca ggagacctgg 20

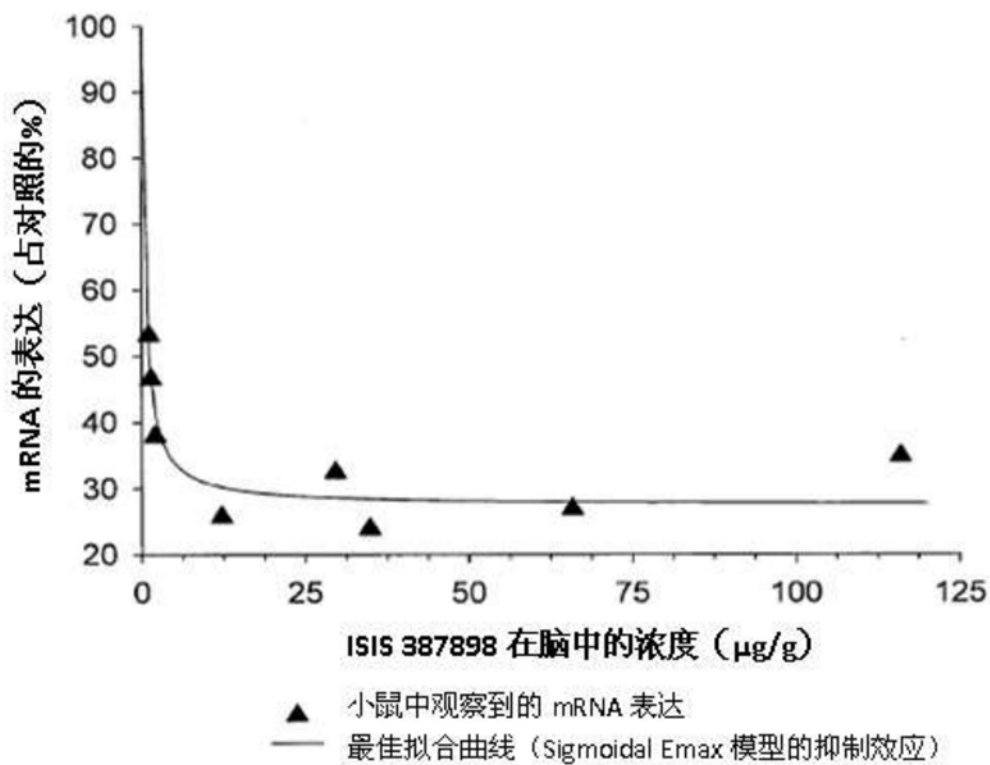


图1

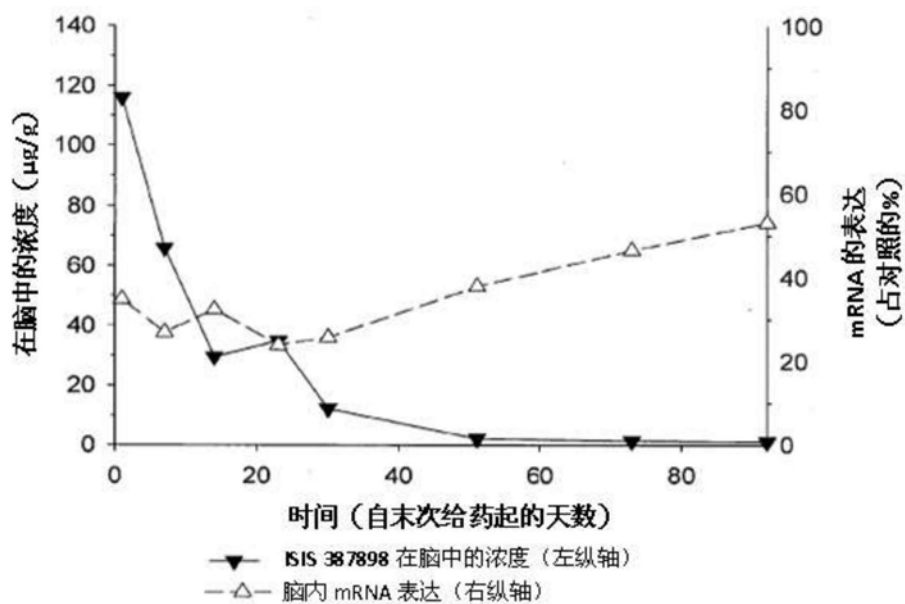


图2

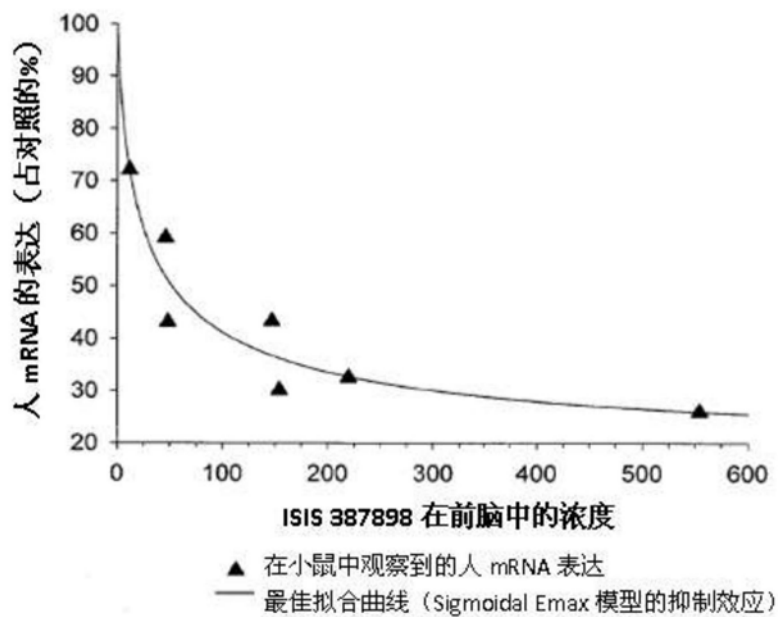


图3

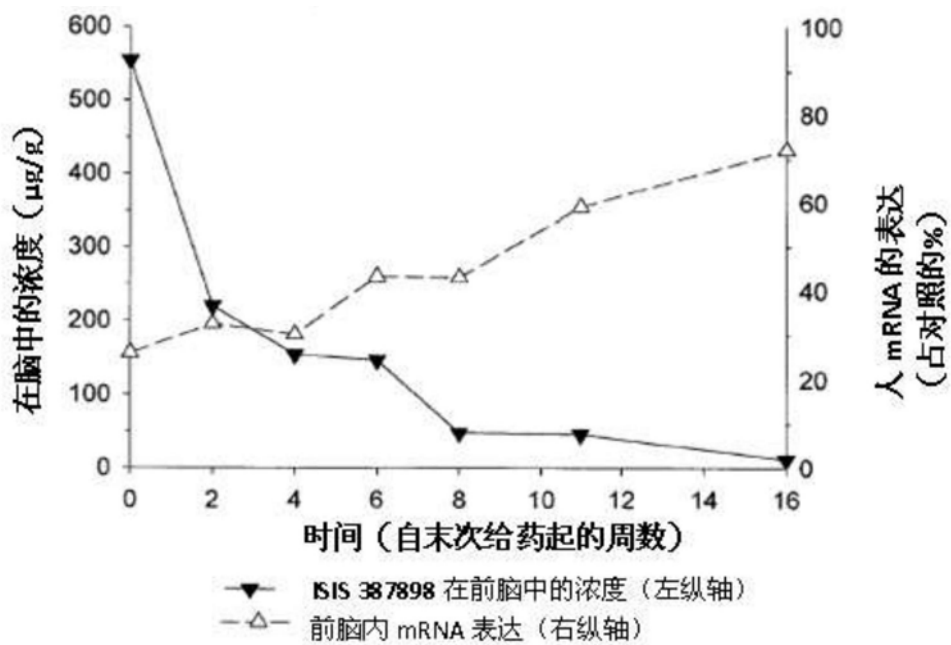


图4

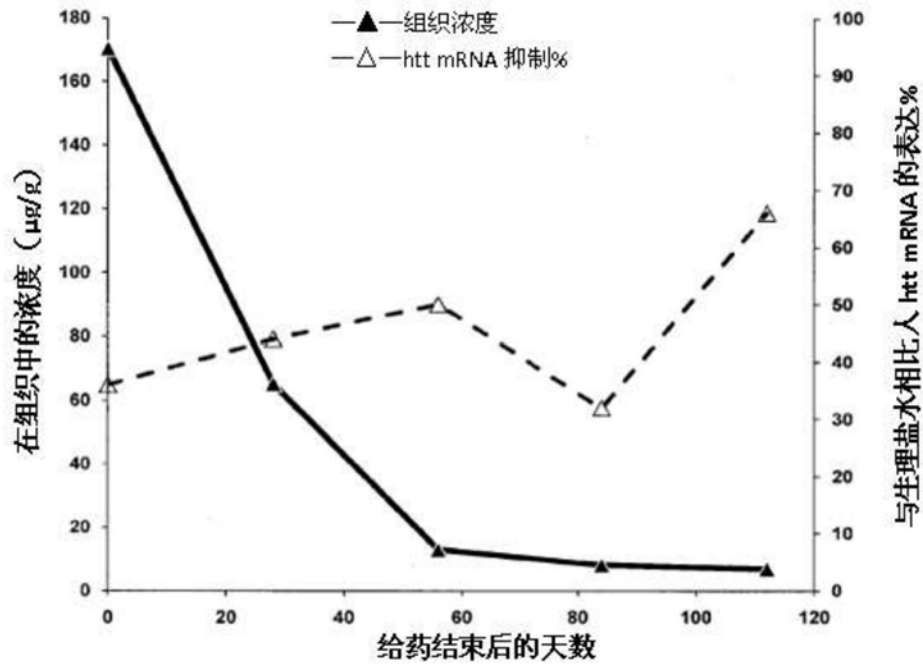


图5

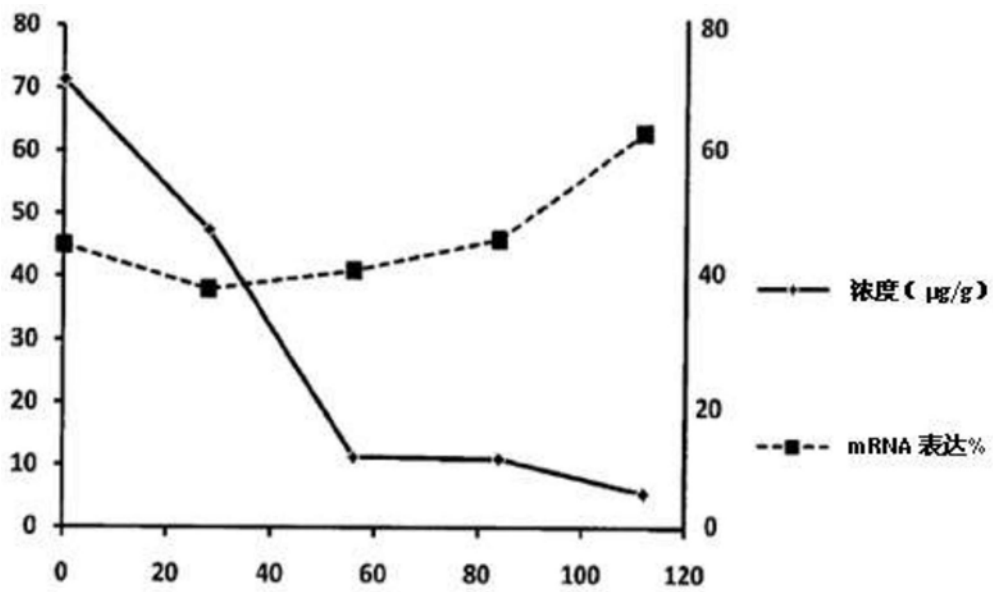


图6

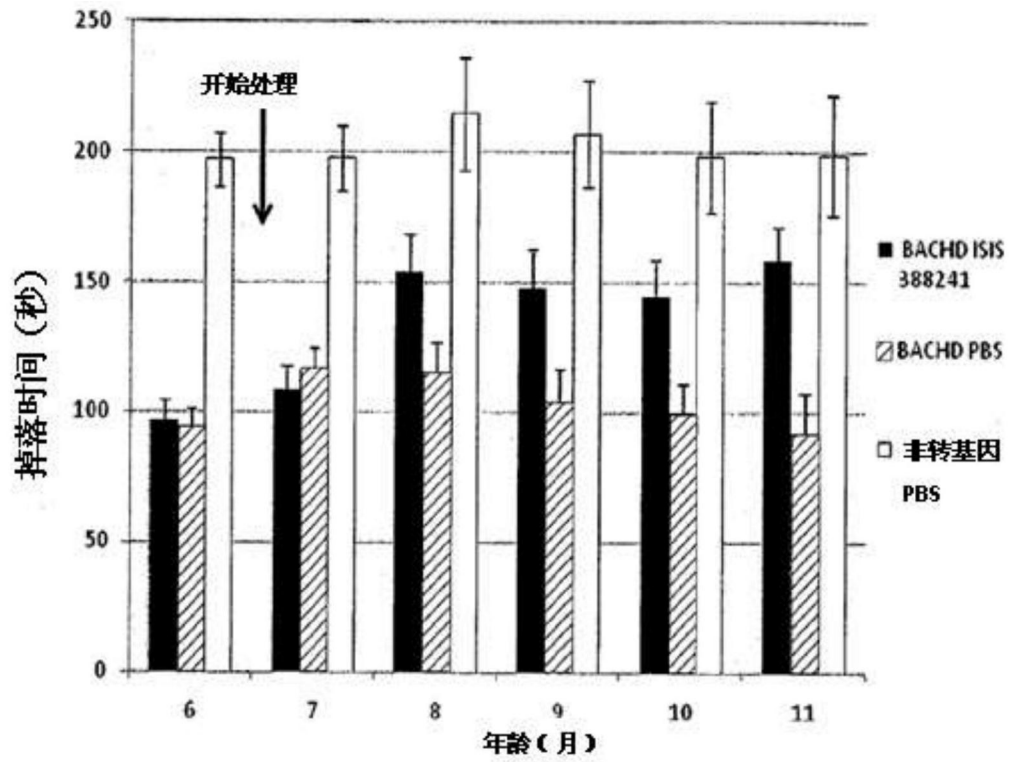


图7

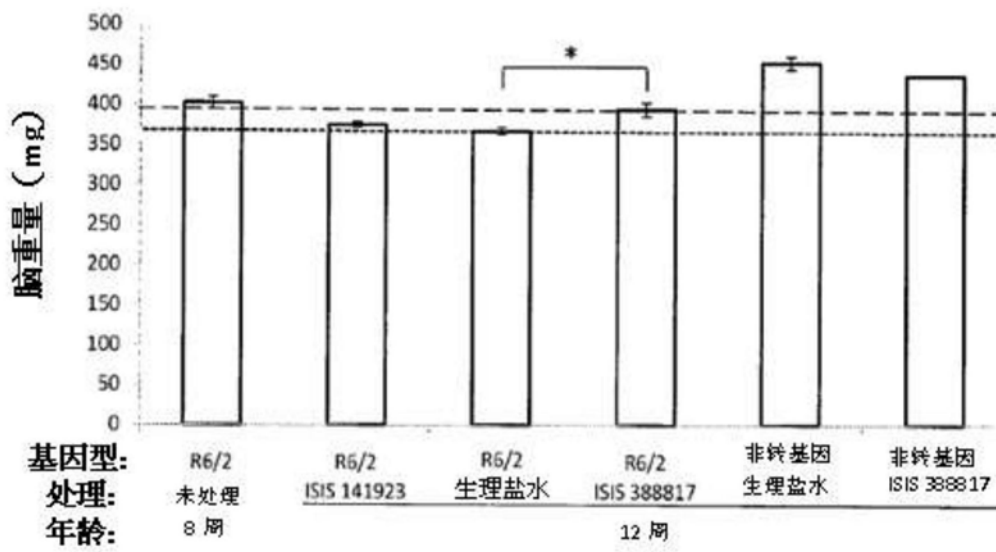


图8

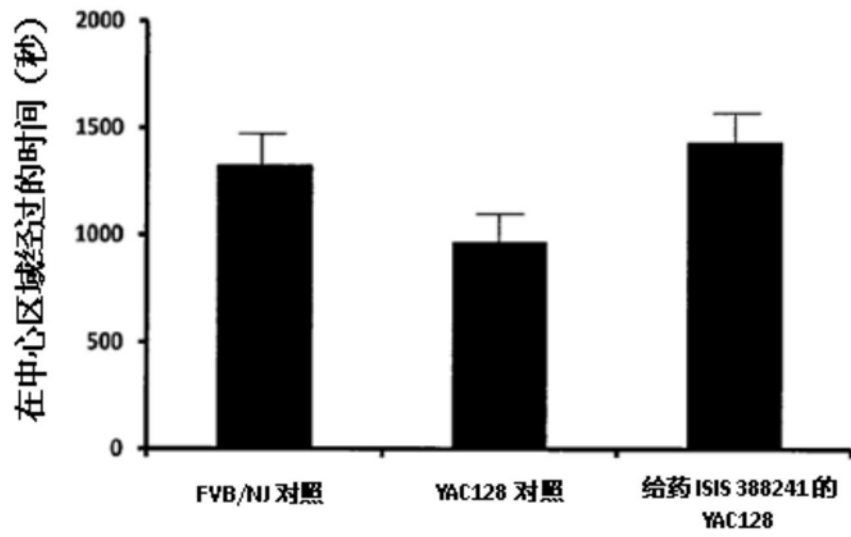


图9

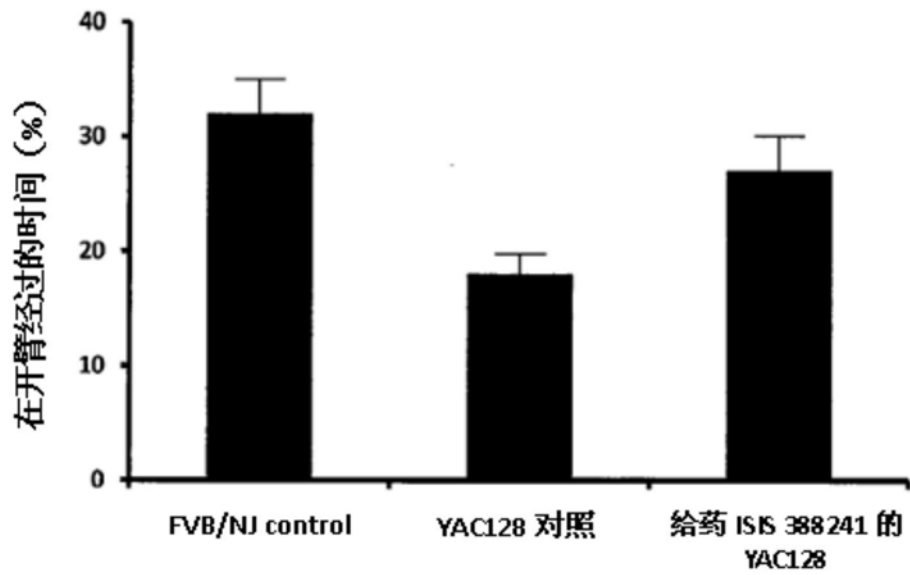


图10