(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104894129 B
(45)授权公告日 2020.07.10

(21)申请号 201510262406.1

(22)申请日 2010.09.10

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104894129 A

(43)申请公布日 2015.09.09

(30)优先权数据
61/241,853 2009.09.11 US

(62)分案原申请数据
201080051393.9 2010.09.10

(73)专利权人 IONIS制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 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

(74)专利代理机构 北京市万慧达律师事务所 11111
代理人 李春晖 代峰

(51)Int.Cl.
C12N 15/113(2010.01)
A61K 48/00(2006.01)
A61K 31/7115(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)

(56)对比文件
CN 101437933 ,2009.05.20,
CN 101448944 A,2009.06.03,
US 2008039418 A1,2008.02.14,

审查员 马骞

权利要求书2页 说明书92页
序列表119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。

CN 104894129 B

1.一种单链的修饰的寡核苷酸,所述修饰的寡核苷酸靶向编码亨廷顿的核酸并能够抑制亨廷顿表达,其中所述寡核苷酸的核碱基序列由如SEQ ID NO:28所示的序列组成。

2.根据权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述修饰的寡核苷酸的至少一个核苷包含修饰的糖。

3.根据权利要求2所述的寡核苷酸,其中所述至少一个修饰的糖为双环糖。

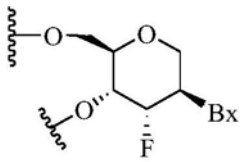
4.根据权利要求3所述的寡核苷酸,其中所述至少一个双环糖中的每一个均包含4'-CH_2-N(R)-O-2'桥键,其中R独立地为H、C_1-C_{12}烷基或保护基团。

5.根据权利要求4所述的寡核苷酸,其中所述至少一个双环糖中的每一个均包含4'-CH(CH_3)-O-2'桥键。

6.根据权利要求2所述的寡核苷酸,其中至少一个修饰的糖包含2'-O-甲氧乙基基团。

7.根据权利要求1-6中任意一项所述的寡核苷酸,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。

8.根据权利要求7所述的寡核苷酸,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。

9.根据权利要求1-6中任意一项所述的寡核苷酸,其中至少一个核苷包含修饰的核碱基。

10.根据权利要求9所述的寡核苷酸,其中所述修饰的核碱基为5-甲基胞嘧啶。

11.根据权利要求1所述的寡核苷酸,其中所有的胞嘧啶为5-甲基胞嘧啶。

12.根据权利要求1-6中任意一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含一个或多个修饰的核苷间连接。

13.根据权利要求12所述的寡核苷酸,其中每个修饰的核苷间连接为硫代磷酸酯核苷间连接。

14.根据权利要求1-6中任意一项所述的寡核苷酸,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。

15.根据权利要求14所述的寡核苷酸,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。

16.根据权利要求14所述的寡核苷酸,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。

17.根据权利要求1-6中任意一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是缀合的。

18.一种组合物,其包含如权利要求1-17任意一项所述的寡核苷酸以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。

19.根据权利要求1-18任意一项所述的寡核苷酸或组合物在制备药物中的用途。

20.根据权利要求19所述的用途,其中所述药物用于预防、处理、改善或减缓亨廷顿氏病的进程。

21.根据权利要求1-18任意一项所述的寡核苷酸或组合物在制备药物中的用途,所述药物用于降低动物中的亨廷顿mRNA或蛋白的表达。

22.根据权利要求21所述的用途,其中所述动物是人。

23.根据权利要求21所述的用途,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。

24.根据权利要求1-18任意一项所述的寡核苷酸或组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗患有亨廷顿氏病的人,所述人被鉴别为患有该疾病。

25.根据权利要求24所述的用途,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。

26.根据权利要求1-18任意一项所述的寡核苷酸或组合物在制备药物中的用途,所述药物用于减轻或预防亨廷顿氏病,所述药物可以用于一种方法,所述方法包括向人给药治疗有效量的权利要求1-18任意一项所述的寡核苷酸或组合物,以减轻或预防亨廷顿氏病。

27.根据权利要求19所述的用途,其中所述药物可以用于一种方法,所述方法包括将所述寡核苷酸或组合物与另外一种试剂联合给药。

28.根据权利要求27所述的用途,其中所述方法包括将所述寡核苷酸或组合物与另外一种试剂伴随给药。

29.根据权利要求19所述的用途,其中所述给药是对CNS给药。

亨廷顿表达的调节

[0001] 序列表

[0002] 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BIOL0113WOSEQ.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

[0003] 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

[0004] 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)。

[0005] 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 1995,14:1075-81)。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。

[0006] 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.19955:656-62)。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)。

[0007] 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。

[0008] 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)。

[0009] 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。

[0010] 发明概述

[0011] 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。

[0012] 附图的简要说明

[0013] 图1：

[0014] 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50μg 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EC_{50}。

[0015] 图2：

[0016] 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50μg 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。

[0017] 图3：

[0018] 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75μg 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EC_{50}。

[0019] 图4：

[0020] 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75μg 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。

[0021] 图5：

[0022] 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50μg 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。

[0023] 图6：

[0024] 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50μg 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。

[0025] 图7：

[0026] 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50μg/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。

[0027] 图8:

[0028] 反义寡核苷酸对R6/2小鼠脑重的影响。连续4周以50μg/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。

[0029] 图9:

[0030] 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50μg/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。

[0031] 图10:

[0032] 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50μg/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。

[0033] 发明详述

[0034] 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。

[0035] 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。

[0036] 定义

[0037] 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。

[0038] 除非特别说明，下列术语具有以下含义：

[0039] “2’-O-甲氧乙基”(也称为2’-MOE和2’-O(CH$_2$)$_2$-OCH$_3$)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。

[0040] “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。

[0041] “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。

[0042] “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。

[0043] “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。

[0044] “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。

[0045] “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。

[0046] “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。

[0047] “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。

[0048] “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。

[0049] “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。

[0050] “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。

[0051] “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。

[0052] “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。

[0053] “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。

[0054] “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。

[0055] “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。

[0056] “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。

[0057] “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。

[0058] “互补性”是指第一核酸和第二核酸的核碱基配对的能力。

[0059] “连续核碱基”是指相互之间直接相邻的核碱基。

[0060] “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。

[0061] “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。

[0062] “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。

[0063] “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。

[0064] “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。

[0065] “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”。

[0066] “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。

[0067] “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。

[0068] “直接相邻”是指在直接相邻的元件之间没有介入的元件。

[0069] “个体”是指为处理或疗法而选择的人类或非人类动物。

[0070] “核苷间连接”是指核苷之间的化学键。

[0071] “连接的核苷”是指键合在一起的相邻核苷。

[0072] “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。

[0073] “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。

[0074] “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)。

[0075] “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。

[0076] “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。

[0077] “修饰的糖”是指天然糖的取代或改变。

[0078] “基序”指反义化合物中化学不同区域的形式。

[0079] “天然存在的核苷间连接”是指3’至5’磷酸二酯键。

[0080] “天然糖基”是指存在于DNA(2’-H)或RNA(2’-OH)中的糖。

[0081] “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。

[0082] “核碱基”是指能够与另一核酸的碱基配对的杂环部分。

[0083] “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。

[0084] “核苷”是指与糖连接的核碱基。

[0085] “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。

[0086] “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。

[0087] “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。

[0088] “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。

[0089] “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。

[0090] “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。

[0091] “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。

[0092] “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。

[0093] “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。

[0094] “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。

[0095] “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。

[0096] “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。

[0097] “单链寡核苷酸”是指没有与互补链杂交的寡核苷酸。

[0098] “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。

[0099] “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。

[0100] “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。

[0101] “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。

[0102] “治疗有效量”是指对个体提供治疗益处的药物的量。

[0103] “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。

[0104] “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)。

[0105] 一些实施方式

[0106] 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。

[0107] 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。

[0108] 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。

[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。

[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。

[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。

[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。

[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。

[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。

[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。

[0116] 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。

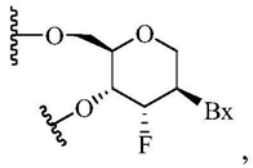
[0117] 在某些实施方式中，修饰的寡核苷酸由20个连接的核苷组成。

[0118] 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。

[0119] 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。

[0120] 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(CH_3)-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。

[0121] 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：

[0122] 

，

[0123] 其中Bx为可选地受保护的杂环碱基团。

[0124] 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。

[0125] 在某些实施方式中，化合物的修饰的寡核苷酸包括：

[0126] (i)由连接的脱氧核苷组成的间隔区；

[0127] (ii)由连接的核苷组成的5’侧翼区；

[0128] (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，并且其中每个侧翼区的每个核苷均包含修饰的糖。

[0129] 在某些实施方式中，化合物的修饰的寡核苷酸包括：

[0130] (i)由10个连接的脱氧核苷组成的间隔区；

[0131] (ii)由5个连接的核苷组成的5’侧翼区；

[0132] (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。

[0133] 在某些实施方式中，化合物的修饰的寡核苷酸包括：

[0134] (i)由8个连接的脱氧核苷组成的间隔区；

[0135] (ii)由6个连接的核苷组成的5’侧翼区；

[0136] (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。

[0137] 在某些实施方式中，化合物的修饰的寡核苷酸包括：

[0138] (i)由8个连接的脱氧核苷组成的间隔区；

[0139] (ii)由5个连接的核苷组成的5’侧翼区；

[0140] (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。

[0141] 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。

[0142] 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。

[0143] 某些实施方式提供了处理、预防或改善亨廷顿氏病的方法。

[0144] 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。

[0145] 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。

[0146] 在某些实施方式中，动物是人。

[0147] 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。

[0148] 在某些实施方式中，化合物与另外一种制剂联合给药。

[0149] 在某些实施方式中，化合物与另外一种制剂伴随给药。

[0150] 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。

[0151] 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。

[0152] 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。

[0153] 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。

[0154] 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。

[0155] 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。

[0156] 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。

[0157] 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。

[0158] 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。

[0159] 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。

[0160] 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。

[0161] 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。

[0162] 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。

[0163] 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：

[0164] (i)本申请所述的化合物；以及可选地

[0165] (ii)本申请所述的其他制剂或疗法。

[0166] 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。

[0167] 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。

[0168] 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。

[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: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。

[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: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。

[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。

[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。

[0173] 反义化合物

[0174] 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。

[0175] 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。

[0176] 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。

[0177] 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。

[0178] 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。

[0179] 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。

[0180] 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。

[0181] 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。

[0182] 反义化合物基序

[0183] 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。

[0184] 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。

[0185] 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中，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-CH_3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'-$(CH_2)_n$-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。

[0186] 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。

[0187] 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。

[0188] 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。

[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5-8-5gapmer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加宽间隔的基序。

[0191] 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。

[0192] 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。

[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。

[0194] 靶核酸、靶区域和核苷酸序列

[0195] 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。

[0196] 应当理解，本申请包含的实施例中，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。

[0197] 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。

[0198] 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。

[0199] 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，它们也可为不重叠的。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。

[0200] 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。

[0201] 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。

[0202] 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。

[0203] 杂交

[0204] 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)。

[0205] 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。

[0206] 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。

[0207] 互补性

[0208] 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。

[0209] 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)。

[0210] 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。

[0211] 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.MoI.Biol.,1990,215,403410;Zhang and Madden,Genome Res.,1997,7,649656)。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)。

[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。

[0213] 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。

[0214] 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。

[0215] 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。

[0216] 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。

[0217] 同一性

[0218] 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。

[0219] 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。

[0220] 修饰

[0221] 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。

[0222] 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、核酸靶向亲和力增强、在核酸酶存在下的稳定性增加或抑制活性增强。

[0223] 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。

[0224] 修饰的核苷间连接

[0225] 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。

[0226] 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。

[0227] 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。

[0228] 修饰的糖基

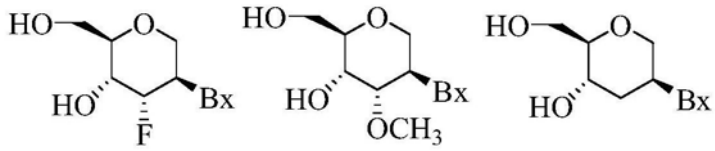
[0229] 反义化合物可选地含有一种或多种核苷，其中的糖基被修饰。此类糖修饰的核苷可使反义化合物的核酸酶稳定性增强、结合亲和力增加或具有一些其他有益的生物特性。在某些实施方式中，核苷包括化学修饰的呋喃核糖环部分。化学修饰的呋喃核糖环例子包括但不限于，添加取代基团(包括5'和2'取代基团，非成对的环原子通过桥接形成双环核酸(BNA)，以S、N(R)或C(R1)(R)2(R＝H、C1-C12烷基或保护基团)取代核糖基环的氧原子，及其组合。化学修饰糖的例子包括2'-F-5'-甲基取代的核苷(对于其他公开的5'，2'-双取代核苷，参见2008年8月21日公布的PCT国际申请WO2008/101157)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WO2007/134181，其中使用例如5'-甲基或5'-乙烯基团取代LNA)。

[0230] 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'-OCH_3以及2'-O(CH2)2OCH_3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、OCF_3、O(CH2)2SCH_3、O$(CH_2)_2$-O-N(Rm)(Rn)以及O-CH_2-C(＝O)-N(Rm)(Rn)，其中，各Rm和Rn独立地为H或取代或未取代的C1-C10烷基。

[0231] 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'-C-H(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WO99/14226公布的PCT国际申请PCT/DK98/00393)

[0232] 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：

[0233] 

[0234] 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。

[0235] 修饰糖的制备方法均为本领域的公知常识。

[0236] 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。

[0237] 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。

[0238] 修饰的核碱基

[0239] 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℃(Sanghvi,Y.S.,Crooke,S.T.and Lebleu,B.,eds.,Antisense Research and Applications,CRC Press,Boca Raton,1993,pp.276-278)。

[0240] 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。

[0241] 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。

[0242] 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。

[0243] 用于制备药物组合物的组分和方法

[0244] 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。

[0245] 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。

[0246] 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。

[0247] 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。

[0248] 缀合的反义化合物

[0249] 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、蒽醌、吖啶、荧光素、罗丹明、香豆素以及染料。

[0250] 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。

[0251] 细胞培养和反义化合物处理

[0252] 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。

[0253] 反义寡核苷酸的体外检测

[0254] 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。

[0255] 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。

[0256] 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。

[0257] 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。

[0258] 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。

[0259] 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。

[0260] 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。

[0261] 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。

[0262] RNA分离

[0263] 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)。

[0264] 靶水平或表达抑制的分析

[0265] 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。

[0266] 靶RNA水平的定量实时PCR分析

[0267] 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。

[0268] 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。

[0269] 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。

[0270] 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PRIMER EXPRESS®软件(Applied Biosystems,Foster City,CA)的软件。

[0271] 蛋白质水平的分析

[0272] 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。

[0273] 反义化合物的体内检测

[0274] 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。

[0275] 一些化合物

[0276] 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 IDNOs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。

[0277] 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：ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436671、ISIS 436689、ISIS 437507、ISIS 443139、ISIS 444591和ISIS 444661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ISIS 388241进行

比较。

[0278] 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。

[0279] 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。

[0280] 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%。

[0281] 一些适应症

[0282] 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。

[0283] 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。

[0284] 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。

[0285] 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。

[0286] 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。

[0287] 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。

[0288] 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。

[0289] 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。

[0290] 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。

[0291] 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。

[0292] 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。

[0293] 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。

[0294] 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。

[0295] 给药

[0296] 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。

[0297] 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。

[0298] 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。

[0299] 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。

[0300] 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(EC_{50})(参见实施例9和10)。纹状体内注射化合物的EC_{50}为0.45μg/g。脑室内给药后的EC_{50}为26.4μg/g。

[0301] 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。

[0302] 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。

[0303] 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。

[0304] 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。

[0305] 一些联合疗法

[0306] 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。

[0307] 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。

[0308] 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、氯硝西泮、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；麻痹剂，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

[0309] 非限制性声明和以引用的方式并入

[0310] 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。

[0311] 实施例1：靶向作用于人亨廷顿基因序列的反义寡核苷酸

[0312] 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。

[0313] 完全为硫代磷酸酯核苷间连接的gapmer

[0314] 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。

[0315] 表1

[0316] 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

[0317]

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	ACCCGTAACTGAACCAGCTG	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	GTTTGGAATGATTGCCTC	5-8-5	15
4679	4698	1	419630	CCAATGATCTGTTTTGAATG	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

[0318] 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。

[0319] 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。

[0320] 表2

[0321] 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

[0322]

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

[0323]

5809	5826	1	437527	5765	5782	1	33
5809	5828	1	444591	5765	5784	1	32
101088	101105	2	437441	4340	4357	2	35

[0324] 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。

[0325] 表3

[0326] 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

[0327]

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.
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

[0328]

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

[0329] 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:

[0330] 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。

[0331] 表4

[0332] 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

[0333]

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

[0334]

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

[0335] 带有硫代磷酸酯和磷酸二酯混合核苷间连接的gapmer

[0336] 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。

[0337] 表5

[0338] 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)

[0339]

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.
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

[0340]

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

[0341] 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。

[0342] 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。

[0343] 表6

[0344] 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

[0345]

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.
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

[0346] 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。

[0347] 表7

[0348] 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

[0349]

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.
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

[0350] 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。

[0351] 表8

[0352] 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

[0353]

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.
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	0	32

[0354]

[0355] 实施例2:人亨廷顿mRNA的体外剂量依赖性反义抑制

[0356] 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人亨廷顿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。

[0357] A.GM04281成纤维细胞

[0358] 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。

[0359] 各寡核苷酸的半数最大抑制浓度(IC_{50})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IC_{50},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。IC_{50}以μM表示。

[0360] 表9

[0361] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0362]

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

[0363] 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IC_{50}也见于表10,以μM表示。

[0364] 表10

[0365] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0366]

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

[0367] 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IC_{50}也见于表11,以μM表示。

[0368] 表11

[0369] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0370]

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

[0371] 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IC_{50}也见于表12，以μM表示。

[0372] 表12

[0373] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0374]

ISIS 编号	500 nM	1000 nM	2000 nM	4000 nM	8000 nM	IC_{50} (μM)
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

[0375] 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IC_{50}也见于表13，以μM表示。

[0376] 表13

[0377] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA剂量依赖性降低

[0378]

ISIS 编号	250 nM	500 nM	1000 nM	2000 nM	4000 nM	8000 nM	IC_{50} (μM)
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

[0379] 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IC_{50}也见于表14，以μM表示。

[0380] 表14

[0381] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0382]

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

[0383]

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

[0384] 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IC_{50}也见于表15，以μM表示。

[0385] 表15

[0386] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0387]

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

[0388] 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®测量的总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IC_{50}也见于表15.1，以μM表示。

[0389] 表15.1

[0390] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0391]

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

[0392] 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IC_{50}也见于表15.2，以μM表示。

[0393] 表15.2

[0394] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0395]

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

[0396] 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IC_{50}也见于表15.3，以μM表示。

[0397] 表15.3

[0398] GM04281成纤维细胞中亨廷顿mRNA剂量依赖性降低

[0399]

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

[0400] B.A549细胞

[0401] 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IC_{50}也见于表16,以nM表示。

[0402] 表16

[0403] A549细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0404]

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

[0405] 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IC_{50}也见于表17,以μM表示。

[0406] 表17

[0407] A549细胞中亨廷顿mRNA剂量依赖性降低

[0408]

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

[0409] C.LLC-MK2细胞

[0410] 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IC_{50}也见于表18，以μM表示。

[0411] 表18

[0412] LLC-MK2细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0413]

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

[0414]

[0415] 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IC_{50}也见于表19，以μM表示。

[0416] 表19

[0417] LLC-MK2细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0418]

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

[0419] n.d.＝该化合物的IC_{50}无法检测

[0420] 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IC_{50}也见于表20，以μM表示。

[0421] 表20

[0422] LLC-MK2细胞中亨廷顿mRNA剂量依赖性降低

[0423]

ISIS 编号	625.0 nM	1250.0 nM	2500.0 nM	5000.0 nM	10000.0 nM	20000.0 nM	IC50
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

[0424] 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IC_{50}也见于表21，以nM表示。

[0425] 表21

[0426] LLC-MK2细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0427]

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

[0428] 进一步检测了ISIS 387916、ISIS 419641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IC_{50}也见于表22，以nM表示。

[0429] 表22

[0430] LLC-MK2细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0431]

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

[0432] 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IC_{50}也见于表23，以nM表示。

[0433] 表23

[0434] LLC-MK2细胞中亨廷顿mRNA剂量依赖性降低

[0435]

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

[0436] D.BACHD转基因小鼠肝细胞

[0437] 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®测量的总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IC_{50}也见于表24，以nM表示。

[0438] 表24

[0439] BACHD转基因鼠肝细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0440]

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

[0441] 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IC_{50}也见于表25，以nM表示。

[0442] 表25

[0443] BACHD转基因鼠肝细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0444]

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

[0445] 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IC_{50}也见于表26，以nM表示。

[0446] 表26

[0447] BACHD转基因鼠肝细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0448]

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

[0449] 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IC_{50}也见于表27，以nM表示。

[0450] 表27

[0451] BACHD转基因鼠肝细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性降低

[0452]

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

[0453] 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

[0454] 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。

[0455] 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。

[0456] 研究1

[0457] 处理

[0458] 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。

[0459] RNA分析

[0460] 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。

[0461] 表28

[0462] BACHD小鼠中人亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0463]

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

[0464]

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

[0465] 表29

[0466] BACHD小鼠中小鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0467]

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

[0468] 器官重量测量

[0469] 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。

[0470] 表30

[0471] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠器官重量的变化百分率

[0472]

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

[0473] 肝功能评价

[0474] 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)的检测结果以IU/L表示，结果见表31。

[0475] 表31

[0476] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0477]

	ALT	AST
PBS	40	69
387916	69	84
388241	42	76

[0478]

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

[0479] 研究2

[0480] 处理

[0481] 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。

[0482] RNA分析

[0483] 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。

[0484] 表32

[0485] BACHD小鼠中人亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0486]

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

[0487] 表33

[0488] BACHD小鼠中小鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0489]

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

[0490] 器官重量测量

[0491] 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。

[0492] 表34

[0493] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠器官重量的变化百分率

[0494]

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

[0495] 肝功能评价

[0496] 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。

[0497] 表35

[0498] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0499]

	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
	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

[0500]

[0501] 研究3

[0502] 处理

[0503] 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。

[0504] RNA分析

[0505] 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。

[0506] 表36

[0507] BACHD小鼠中人亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0508]

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

[0509] 表37

[0510] BACHD小鼠对小鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0511]

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

[0512] 器官重量测量

[0513] 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。

[0514] 表38

[0515] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠器官重量的变化百分率

[0516]

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

[0517] 肝功能评价

[0518] 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)的检测结果以IU/L表示，结果见表39。

[0519] 表39

[0520] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0521]

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

[0522]

	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
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

[0523] 研究4

[0524] 处理

[0525] 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。

[0526] RNA分析

[0527] 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。

[0528] 表40

[0529] BACHD小鼠中人亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0530]

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

[0531] 表41

[0532] 在BACHD小鼠中对小鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0533]

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

[0534]

437478	12.5	60
	50	89

[0535] 器官重量测量

[0536] 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。

[0537] 表42

[0538] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠器官重量的变化百分率

[0539]

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

[0540] 肝功能评价

[0541] 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)的检测结果以IU/L表示，结果见表43。

[0542] 表43

[0543] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0544]

	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

[0545] 研究5

[0546] 处理

[0547] 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。

[0548] RNA分析

[0549] 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。ISIS436689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。

[0550] 表44

[0551] BACHD小鼠中人亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0552]

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

[0553] 表45

[0554] BACHD小鼠中小鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0555]

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

[0556] 体重和器官重量测量

[0557] 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。

[0558] 表46

[0559] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠体重的变化百分率

[0560]

	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

[0561] 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。

[0562] 表47

[0563] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠器官重量的变化百分率

[0564]

ISIS 编号	肝	脾	肾
388241	+2	+13	-7

[0565]

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

[0566] 肝功能评价

[0567] 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。

[0568] 表48

[0569] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0570]

	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

[0571] 肾功能检测

[0572] 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。

[0573] 表49

[0574] 给药反义寡核苷酸对肾功能标记物的作用

[0575]

	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

[0576] 其他代谢参数检测

[0577] 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。

[0578] 表50

[0579] 反义寡核苷酸处理对代谢标记物的作用

[0580]

	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

[0581]

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

[0582] 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

[0583] 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。

[0584] 处理和手术

[0585] 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、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，以3μg、10μg或25μg浓度向纹状体单次推注递送。

[0586] 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。

[0587] RNA分析

[0588] 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。

[0589] 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(ED_{50})，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ED_{50}(μg)参见于表51和52。

[0590] 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。

[0591] 表51

[0592] 反义寡核苷酸对体内人亨廷顿mRNA水平的抑制百分率和ED_{50}

[0593]

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

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

[0594]

[0595] 表52

[0596] 反义寡核苷酸对体内小鼠亨廷顿mRNA水平的抑制百分率和ED_{50}

[0597]

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

[0598] 以星号标注的十个化合物与ISIS 388241相比具有更好的ED50。

[0599] 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

[0600] 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。

[0601] 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。

[0602] 处理和手术

[0603] 向各组Sprague-Dawley大鼠，每组4只，给药ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 419627、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、ISIS 444627、ISIS 444652、ISIS 444658、ISIS 444659、ISIS 444660、ISIS 444661或ISIS 444663，以50μg浓度向纹状体单次推注递送。

[0604] 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。

[0605] AIF1表达水平的RNA分析

[0606] 从纹状体组织中提取RNA，用于对AIF1mRNA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CCAACTGGTCCCCCAGCCAAGAX，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)。

[0607] 表53

[0608] 作为神经毒性检测指标的体内AIF1mRNA水平的表达百分率

[0609]

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

[0610]

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

[0611] 亨廷顿mRNA表达水平的RNA分析

[0612] 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。

[0613] 表54

[0614] 大鼠中大鼠亨廷顿mRNA水平的降低百分率

[0615]

ISIS 编号	降低%

[0616]

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

[0617] 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

[0618] 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。

[0619] 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。

[0620] 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。

[0621] 处理和手术

[0622] 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12μL/天的速率向脑室内递送，连续2周，150μg/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。

[0623] 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。

[0624] RNA分析

[0625] 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。

[0626] 表56

[0627] 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

[0628]

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

[0629] 表57

[0630] 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

[0631]

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

[0632] 体重测量

[0633] 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。

[0634] 表58

[0635] 在反义寡核苷酸处理期间BACHD小鼠的体重变化百分率

[0636]

	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 444661	+19	-10	-21	n.d.

[0637]

ISIS 436689	+49	+40	+2	-17

[0638] 小鼠存活情况

[0639] 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。

[0640] 表59

[0641] 反义寡核苷酸处理期间的存活数

[0642]

	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

[0644] 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。

[0645] 处理和手术

[0646] 向各组C57/BL6小鼠,每组10只,给药ISIS 408737(5'TCCTAGTGTTACATTACCGC 3'(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。

[0647] RNA和蛋白分析

[0648] 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_m1(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。

[0649] 表60

[0650] C57/BL6小鼠中小鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0651]

	第7天	第14天
mRNA	66	68
蛋白	21	49

[0652] 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

[0653] 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。

[0654] 处理和手术

[0655] 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。

[0656] 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。

[0657] htt mRNA的RNA分析

[0658] 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。

[0659] 表61

[0660] 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

[0661]

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

[0663] 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

[0664] 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。

[0665] 处理

[0666] 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50μg。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。

[0667] RNA分析

[0668] 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。

[0669] 表62

[0670] 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

[0671]

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

[0672] 脑内反义寡核苷酸浓度分析：

[0673] 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。

[0674] 将ISIS 387898在脑中的浓度(μg/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0.45μg/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。

[0675] 表63

[0676] 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)

[0677]

浓度	mRNA

[0678]

(μg/g)	表达％
0	105.0
25	28.8
50	28.2
75	27.9
100	27.8
125	27.8

[0679] 表64

[0680] 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)

[0681]

时间（天）	浓度（μg/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

[0682] 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

[0683] 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。

[0684] 处理

[0685] 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,75μg/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。

[0686] RNA分析

[0687] 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。

[0688] 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

[0689]

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

[0690] 表66

[0691] 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

[0692]

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

[0693]

	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

[0694] 脑内反义寡核苷酸浓度分析：

[0695] 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(μg/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26.4μg/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。

[0696] 表67

[0697] 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)

[0698]

浓度（μg/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

[0699] 表68

[0700] 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)

[0701]

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

[0702] 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

[0703] 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。

[0704] 处理

[0705] 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，50μg/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，50μg/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。

[0706] RNA分析

[0707] 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ISIS443139的抑制作

用持续至少16周。

[0708] 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。

[0709] 表69

[0710] 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

[0711]

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

[0712] 脑内反义寡核苷酸浓度分析:

[0713] 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。

[0714] 表70

[0715] 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)

[0716]

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

[0717]

112	6.9	66

[0718] 表71

[0719] 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)

[0720]

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

[0721] 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

[0722] 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。

[0723] 处理

[0724] 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。

[0725] 转棒能力试验

[0726] 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。

[0727] 表72

[0728] 突变亨廷顿mRNA的反义抑制对掉落时间(秒)的影响

[0729]

	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

[0730] 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

[0731] 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。

[0732] 处理

[0733] 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(50μg/天)、ISIS 408737(75μg/天)或ISIS 387898(75μg/天)，连续2周以0.5μL/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。

[0734] 转棒能力试验

[0735] 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。

[0736] 研究结果表明与对照(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。

[0737] 表73

[0738] 亨廷顿mRNA的反义抑制对掉落时间(秒)的影响

[0739]

	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

[0740]

ASO									
非-Tg-PBS	193	220	228	227	228	216	220	208	208

[0741] 实施例14:亨廷顿mRNA的反义抑制对R6/2小鼠脑重量的影响

[0742] 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。

[0743] 处理

[0744] 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。

[0745] 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0.12μL/hr的速率脑室内递送,50μg/天。以类似方式向一组2只非转基因同窝小鼠给药ISIS 388817,50μg/天。以类似方式向5只对照组R6/2小鼠给药ISIS 141923,50μg/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。

[0746] 脑重量测量

[0747] 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。

[0748] 表74

[0749] 突变亨廷顿mRNA的反义抑制对脑重量(mg)的影响

[0750]

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

[0751]

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

[0752] 实施例15:亨廷顿mRNA的反义抑制对YAAC128小鼠焦虑行为的影响

[0753] 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。

[0754] 处理

[0755] 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0.5μl/hr的速率递送,50μg/天。对4只对照组YAC128小鼠相似地给药PBS。研究中包括一组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。

[0756] 旷场试验

[0757] 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。

[0758] 表75

[0759] 突变htt mRNA的反义抑制对YAC128小鼠旷场行为的影响

[0760]

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

[0761] 高架十字迷宫

[0762] 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。

[0763] 表76

[0764] 突变htt mRNA的反义抑制对YAC128小鼠的架十字迷宫行为的影响

[0765]

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

[0766] RNA和蛋白分析

[0767] 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A mRNA的水平进行标准化。

[0768] 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。

[0769] 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。

[0770] 表77

[0771] YAC小鼠中亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0772]

	抑制%
mRNA	85
蛋白	86

[0773] 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

[0774] 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。

[0775] 处理和手术

[0776] 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0.5μL/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。

[0777] 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。

[0778] RNA分析

[0779] 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。

[0780] 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。

[0781] 表78

[0782] 与对照相比C57/BL6小鼠中鼠亨廷顿mRNA的抑制百分率

[0783]

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

[0784] 表79

[0785] 与对照相比C57/BL6小鼠中AIF1mRNA表达的增加百分率

[0786]

[0787]

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

[0788] 体重测量

[0789] 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。

[0790] 表80

[0791] 反义寡核苷酸处理后C57/BL6小鼠的体重

[0792]

	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 444660	104	115	120	118	103	93	89	84	90

[0793]

ISIS 444661	107	125	120	106	76	86	89	86	91

[0794] 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

[0795] 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。处理和手术

[0796] 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25μg、50μg、75μg或100μg浓度单次推注递送。

[0797] 类似地向一组4只大鼠给药ISIS 387916,以25μg、50μg或75μg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。

[0798] AIF1表达水平的RNA分析

[0799] 从纹状体组织中提取RNA,用于对AIF1mRNA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。

[0800] 表81

[0801] 作为神经毒性检测指标的体内AIF1mRNA水平的表达百分率

[0802]

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

[0803]

[0804] 亨廷顿表达水平的RNA分析

[0805] 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。

[0806] 表82

[0807] 大鼠中大鼠亨廷顿mRNA水平的降低百分率

[0808]

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

[0809] 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

[0810] 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。

[0811] 与基准寡核苷酸ISIS 388241相比，ISIS 437527、ISIS 444584和ISIS 444652具有更低的IC_{50}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IC_{50}值。

[0812] 表83

[0813] 恒河猴原代肝细胞中亨廷顿mRNA的剂量依赖性反义抑制

[0814]

	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

[0815] 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

[0816] 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。

[0817] 处理和手术

[0818] 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。

[0819] RNA分析

[0820] 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。

[0821] 表84

[0822] 不同时间点人亨廷顿mRNA表达的抑制百分率

[0823]

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

[0824]

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

[0825] 表85

[0826] 不同时间点小鼠亨廷顿mRNA表达的抑制百分率

[0827]

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

[0828] 表86

[0829] 纹状体内推注后ISIS寡核苷酸在BACHD小鼠脑前部的半衰期

[0830]

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

[0831] 体重测量

[0832] 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。

[0833] 表87

[0834] 反义寡核苷酸处理后BACHD小鼠的体重变化百分率

[0835]

	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

[0836] 实施例20:鞘内给药ISIS 437527在Sprague Dawley大鼠中的作用

[0837] 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。

[0838] 处理和手术

[0839] 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，单次肌内给药动物头孢噻夫钠(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。

[0840] 向一组Sprague Dawley大鼠(5只)单次推注给药350μg 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120μg 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350μg 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50μg 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。

[0841] 亨廷顿表达水平的RNA分析

[0842] 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。

[0843] 表88

[0844] Sprague Dawley大鼠中亨廷顿mRNA表达的抑制百分率

[0845]

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

[0846]

颈髓	IT 输注	50 μg/天	22
	单次 IT 推注	350 μg	45
	重复 IT 推注	120 μg×3	58
	重复 IT 推注	350 μg×3	46

[0847] AIF1表达水平的RNA分析

[0848] 从前皮质、颞叶皮质和颈髓中提取RNA，用于对AIF1mRNA水平进行实时PCR分析。采用大鼠引物探针rAif1_LTS00219测定大鼠AIF1mRNA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。

[0849] 表89

[0850] Sprague Dawley大鼠中AIF1mRNA水平的表达百分率(作为神经毒性检测指标)

[0851]

组织	给药方案	剂量	抑制%
前皮质	IT 输注	50 μg/天	-36
	单次 IT 推注	350 μg	-4
	重复 IT 推注	120 μg×3	41
	重复 IT 推注	350 μg×3	-7
颞叶皮质	IT 输注	50 μg/天	15
	单次 IT 推注	350 μg	22
	重复 IT 推注	120 μg×3	25
	重复 IT 推注	350 μg×3	76
颈髓	IT 输注	50 μg/天	108
	单次 IT 推注	350 μg	72
	重复 IT 推注	120 μg×3	473

[0852]

	重复 IT 推注	350 μg×3	268

[0853] 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

[0854] 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。

[0855] 处理

[0856] 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,肌内注射剂量为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。单次肌内给药动物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。

[0857] 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。

[0858] 通过肌内注射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。

[0859] 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 RNAlater 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。

[0860] 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。

[0861] 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。

[0862] RNA分析

[0863] 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。

[0864] 表90

[0865] 不同时间点鞘内给药ISIS 436689对脊髓中亨廷顿mRNA表达的影响

[0866]

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

[0867] 表91

[0868] 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

[0869]

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

[0870] ELISA测定寡核苷酸的浓度

[0871] 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。

[0872] 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。

[0873] 表92

[0874] 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(μg/g组织)

[0875]

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

[0876] 表93

[0877] 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

[0878]

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> Isis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> BIOL0113WO

<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

[0001]

<400> 1
gctgccggga cgggtccaag atggacggcc gctcaggttc tgcttttacc tgcggcccag 60
agccccattc attgccccgg tgctgagcgg cgccgcgagt cggcccgagg 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 cgcccccgcc 360
gccgcccccg ccgccacccg gcccggctgt ggctgaggag ccgctgcacc gaccaaagaa 420
agaactttca gctaccaaga aagaccgtgt gaatcattgt ctgacaatat gtgaaaacat 480
agtggcacag tctgtcagaa attctccaga atttcagaaa cttctgggca tcgctatgga 540
acttttctg ctgtgcagtg atgacgcaga gtcagatgtc aggatggtgg ctgacgaatg 600
cctcaacaaa gttatcaaag ctttgatgga ttctaatctt ccaaggttac agctcgagct 660
ctataaggaa attaaaaaga atggtgcccc tcggagtttg cgtgctgccc tgtggaggtt 720
tgctgagctg gctcacctgg ttcggcctca gaaatgcagg ccttacctgg tgaaccttct 780
gccgtgcctg actcgaacaa gcaagagacc cgaagaatca gtccaggaga ccttggctgc 840
agctgttccc aaaattatgg cttcttttgg caattttgca aatgacaatg aaattaaggt 900
tttgttaaag gccttcatag cgaacctgaa gtcaagctcc cccaccattc ggcggacagc 960
ggctggatca gcagtgagca 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
caatgttgtg accggagccc tggagctgtt gcagcagctc ttcagaacgc ctccacccga 1320
gcttctgcaa accctgaccg cagtcggggg cattgggcag ctcaccgctg ctaaggagga 1380
gtctggtggc cgaagccgta gtgggagtat tgtggaactt atagctggag ggggttcctc 1440
atgcagccct gtcctttcaa gaaaacaaaa aggcaaagtg ctcttaggag aagaagaagc 1500
cttggaggat gactctgaat cgagatcgga tgtcagcagc tctgccttaa cagcctcagt 1560
gaaggatgag atcagtggag agctggctgc ttcttcaggg gtttccactc cagggtcagc 1620

[0002]

aggtcatgac atcatcacag aacagccacg gtcacagcac acactgcagg cggactcagt 1680
ggatctggcc agctgtgact tgacaagctc tgccactgat ggggatgagg aggatatctt 1740
gagccacagc tccagccagg tcagcgccgt cccatctgac cctgccatgg acctgaatga 1800
tgggacccag gcctcgtcgc ccatcagcga cagctcccag accaccaccg aagggcctga 1860
ttcagctgtt acccccttcag acagttctga aattgtgtta gacggtaccg acaaccagta 1920
tttgggcctg cagattggac agccccagga tgaagatgag gaagccacag gtattcttcc 1980
tgatgaagcc tcggaggcct tcaggaactc ttccatggcc cttcaacagg cacatttatt 2040
gaaaaacatg agtcactgca 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 agacccacag gttcgaggag ccactgccat 2460
tctctgtggg accctcatct gctccatcct cagcaggtcc cgcttccacg tgggagattg 2520
gatgggcacc attagaaccc tcacaggaaa tacattttct ttggcggatt gcattccttt 2580
gctgcggaaa acactgaagg atgagtcttc tgttacttgc aagttagctt gtacagctgt 2640
gaggaactgt gtcatgagtc tctgcagcag cagctacagt gagttaggac tgcagctgat 2700
catcgatgtg ctgactctga ggaacagttc ctattggctg gtgaggacag agcttctgga 2760
aacccttgca gagattgact tcaggctggt gagcttttg gaggcaaaag cagaaaactt 2820
acacagaggg gctcatcatt atacagggct tttaaaactg caagaacgag tgctcaataa 2880
tgttgtcatc catttgcttg gagatgaaga ccccagggtg cgacatgttg ccgcagcatc 2940
actaattagg cttgtcccaa agctgtttta taaatgtgac caaggacaag ctgatccagt 3000
agtggccgtg gcaagagatc aaagcagtgt ttacctgaaa cttctcatgc atgagacgca 3060
gcctccatct catttctccg tcagcacaat aaccagaata tatagaggct ataacctact 3120
accaagcata acagacgtca ctatggaaaa taacctttca agagttattg cagcagtttc 3180
tcatgaacta atcacatcaa ccaccagagc actcacattt ggatgctgtg aagctttgtg 3240
tcttctttcc actgccttcc cagtttgcat 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 ctggtgccca tggtggagca gctcttctct cacctgctga aggtgattaa 3600
catttgtgcc cacgtcctgg atgacgtggc tcctggaccc gcaataaagg cagccttgcc 3660
ttctctaaca aacccccctt ctctaagtcc catccgacga aaggggaagg agaaagaacc 3720
aggagaacaa gcatctgtac cgttgagtcc caagaaaggc agtgaggcca gtgcagcttc 3780
tagacaatct gatacctcag gtcctgttac aacaagtaaa tcctcatcac tggggagttt 3840
ctatcatctt ccttcatacc tcaaactgca tgatgtcctg aaagctacac acgctaacta 3900
caaggtcacg ctggatcttc agaacagcac ggaaaagttt ggagggtttc tccgctcagc 3960
cttggatgtt ctttctcaga tactagagct ggccacactg caggacattg ggaagtgtgt 4020
tgaagagatc ctaggatacc tgaaatcctg ctttagtcga gaaccaatga tggcaactgt 4080
ttgtgttcaa caattgttga agactctctt tggcacaaac ttggcctccc agtttgatgg 4140
cttatcttcc aaccccagca agtcacaagg ccgagcacag cgccttggct cctccagtgt 4200
gaggccaggc ttgtaccact actgcttcat ggccccgtac acccacttca cccaggccct 4260
cgctgacgcc agcctgagga acatggtgca ggcggagcag gagaacgaca cctcgggatg 4320
gtttgatgtc ctccagaaag tgtctaccca 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 tctttttctt cttggtatta ctatcttatg aacgctatca 4680
ttcaaaacag atcattggaa ttcctaaaat cattcagctc tgtgatggca tcatggccag 4740
tggaaggaag gctgtgacac atgccatacc ggctctgcag cccatagtcc acgacctctt 4800
tgtattaaga ggaacaaata aagctgatgc aggaaaagag cttgaaaccc aaaaagaggt 4860
ggtggtgtca atgttactga gactcatcca gtaccatcag gtgttggaga tgttcattct 4920
tgtcctgcag cagtgccaca aggagaatga agacaagtgg aagcgactgt ctcgacagat 4980
agctgacatc atcctcccaa tgttagccaa acagcagatg cacattgact ctcatgaagc 5040
ccttggagtg ttaaatacat tatttgagat tttggcccct tcctccctcc gtccggtaga 5100

[0003]

catgctttta cggagtatgt tcgtcactcc aaacacaatg gcgtccgtga gcactgttca 5160
actgtggata tcgggaattc tggccatttt gagggttctg atttcccagt caactgaaga 5220
tattgttctt tctcgtattc aggagctctc cttctctccg tatttaatct cctgtacagt 5280
aattaatagg ttaagagatg gggacagtac ttcaacgcta gaagaacaca gtgaagggaa 5340
acaaataaag aatttgccag aagaaacatt ttcaaggttt ctattacaac tggttggtat 5400
tcttttagaa gacattgtta caaaacagct gaaggtggaa atgagtgagc agcaacatac 5460
tttctattgc caggaactag gcacactgct aatgtgtctg atccacatct tcaagtctgg 5520
aatgttccgg agaatcacag cagctgccac taggctgttc cgcagtgatg gctgtggcgg 5580
cagtttctac accctggaca gcttgaactt gcgggctcgt tccatgatca ccacccaccc 5640
ggccctggtg ctgctctggt gtcagatact gctgcttgtc aaccacaccg actaccgctg 5700
gtgggcagaa gtgcagcaga ccccgaaaag acacagtctg tccagcacaa agttacttag 5760
tccccagatg tctggagaag aggaggattc tgacttggca gccaaacttg gaatgtgcaa 5820
tagagaaata gtacgaagag gggctctcat tctcttctgt gattatgtct gtcagaacct 5880
ccatgactcc gagcacttaa cgtggctcat tgtaaatcac attcaagatc tgatcagcct 5940
ttcccacgag cctccagtac aggacttcat cagtgccgtt catcggaact ctgctgccag 6000
cggcctgttc atccaggcaa ttcagtctcg ttgtgaaaac ctttcaactc caaccatgct 6060
gaagaaaact cttcagtgct tggaggggat ccatctcagc cagtcgggag ctgtgctcac 6120
gctgtatgtg gacaggcttc tgtgcacccc tttccgtgtg ctggctcgca tggtcgacat 6180
ccttgcttgt cgccgggtag aaatgcttct ggctgcaaat ttacagagca gcatggccca 6240
gttgccaatg gaagaactca acagaatcca ggaatacctt cagagcagcg ggctcgctca 6300
gagacaccaa aggctctatt ccctgctgga caggtttcgt ctctccacca tgcaagactc 6360
acttagtccc tctcctccag tctcttccca cccgctggac ggggatgggc acgtgtcact 6420
ggaaacagtg agtccggaca aagactggta cgttcatctt gtcaaatccc agtgttggac 6480
caggtcagat tctgcactgc tggaaggtgc agagctggtg aatcggattc ctgctgaaga 6540
tatgaatgcc ttcatgatga actcggagtt caacctaagc ctgctagctc catgcttaag 6600
cctagggatg agtgaaattt ctggtggcca gaagagtgcc ctttttgaag cagcccgtga 6660
ggtgactctg gcccgtgtga gcggcaccgt gcagcagctc cctgctgtcc atcatgtctt 6720
ccagcccgag ctgcctgcag agccggcggc ctactggagc aagttgaatg atctgtttgg 6780
ggatgctgca ctgtatcagt ccctgcccac tctggcccgg gccctggcac agtacctggt 6840
ggtggtctcc aaactgccca gtcatttgca ccttcctcct gagaaagaga aggacattgt 6900
gaaattcgtg gtggcaaccc ttgaggccct gtcctggcat ttgatccatg agcagatccc 6960
gctgagtctg gatctccagg cagggctgga ctgctgctgc ctggccctgc agctgcctgg 7020
cctctggagc gtggtctcct ccacagagtt tgtgacccac gcctgctccc tcatctactg 7080
tgtgcacttc atcctggagg ccgttgcagt gcagcctgga gagcagcttc ttagtccaga 7140
aagaaggaca aataccccaa aagccatcag cgaggaggag gaggaagtag atccaaacac 7200
acagaatcct aagtatatca ctgcagcctg tgagatggtg gcagaaatgg tggagtctct 7260
gcagtcggtg ttggccttgg gtcataaaag gaatagcggc gtgccggcgt ttctcacgcc 7320
attgctaagg aacatcatca tcagcctggc ccgcctgccc cttgtcaaca gctacacacg 7380
tgtgccccca ctggtgtgga agcttggatg gtcacccaaa ccgggagggg attttggcac 7440
agcattccct gagatccccg tggagttcct ccaggaaaag gaagtcttta aggagttcat 7500
ctaccgcatc aacacactag gctggaccag tcgtactcag tttgaagaaa cttgggccac 7560
cctccttggt gtcctggtga cgcagcccct cgtgatggag caggaggaga gcccaccaga 7620
agaagacaca gagaggaccc agatcaacgt cctggccgtg caggccatca cctcactggt 7680
gctcagtgca atgactgtgc ctgtggccgg caacccagct gtaagctgct tggagcagca 7740
gccccggaac aagcctctga aagctctcga caccaggttt gggaggaagc tgagcattat 7800
cagagggatt gtggagcaag agattcaagc aatggtttca aagagagaga atattgccac 7860
ccatcattta tatcaggcat gggatcctgt cccttctctg tctccggcta ctacaggtgc 7920
cctcatcagc cacgagaagc tgctgctaca 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
gaggaccccg gccatcctga tcagtgaggt ggtcagatcc cttctagtgg tctcagactt 8280
gttcaccgag cgcaaccagt ttgagctgat gtatgtgacg ctgacagaac tgcgaagggt 8340
gcaccttca gaagacgaga tcctcgctca gtacctggtg cctgccacct gcaaggcagc 8400
tgccgtcctt gggatggaca aggccgtggc ggagcctgtc agccgcctgc tggagagcac 8460
gctcaggagc agccacctgc ccagcagggt tggagccctg cacggcgtcc tctatgtgct 8520
ggagtgcgac ctgctggacg acactgccaa gcagctcatc ccggtcatca gcgactatct 8580

[0004]

cctctccaac ctgaaaggga tcgcccactg cgtgaacatt cacagccagc agcacgtact 8640
ggtcatgtgt gccactgcgt tttacctcat tgagaactat cctctggacg tagggccgga 8700
attttcagca tcaataatac agatgtgtgg ggtgatgctg tctggaagtg aggagtccac 8760
cccctccatc atttaccact gtgccctcag aggcctggag cgcctcctgc tctctgagca 8820
gctctcccgc ctggatgcag aatcgctggt caagctgagt gtggacagag tgaacgtgca 8880
cagcccgcac cgggccatgg cggctctggg cctgatgctc acctgcatgt acacaggaaa 8940
ggagaaagtc agtccgggta gaacttcaga ccctaatcct gcagcccccg acagcgagtc 9000
agtgattgtt gctatggagc gggtatctgt tcttttgat aggatcagga aaggctttcc 9060
ttgtgaagcc agagtggtgg ccaggatcct gccccagttt ctagacgact tcttcccacc 9120
ccaggacatc atgaacaaag tcatcggaga gtttctgtcc aaccagcagc catacccca 9180
gttcatggcc accgtggtgt ataaggtgtt tcagactctg cacagcaccg ggcagtcgtc 9240
catggtccgg gactgggtca tgctgtccct ctccaacttc acgcagaggg ccccggtcgc 9300
catggccacg tggagcctct cctgcttctt tgtcagcgcg tccaccagcc cgtgggtcgc 9360
ggcgatcctc ccacatgtca tcagcaggat gggcaagctg gagcaggtgg acgtgaacct 9420
tttctgcctg gtcgccacag acttctacag acaccagata gaggaggagc tcgaccgcag 9480
ggccttccag tctgtgcttg aggtggttgc agccccagga agcccatatc accggctgct 9540
gacttgttta cgaaatgtcc acaaggtcac cacctgctga gcgccatggt gggagagact 9600
gtgaggcggc agctggggcc ggagcctttg gaagtctgcg cccttgtgcc ctgcctccac 9660
cgagccagct tggtccctat gggcttccgc acatgccgcg ggcggccagg caacgtgcgt 9720
gtctctgcca tgtggcagaa gtgctctttg tggcagtggc caggcaggga gtgtctgcag 9780
tcctggtggg gctgagcctg aggccttcca gaaagcagga gcagctgtgc tgcaccccat 9840
gtgggtgacc aggtcctttc tcctgatagt cacctgctgg ttgttgccag gttgcagctg 9900
ctcttgcatc tgggccagaa gtcctccctc ctgcaggctg gctgttggcc cctctgctgt 9960
cctgcagtag aaggtgccgt gagcaggctt tgggaacact ggcctgggtc tccctggtgg 10020
ggtgtgcatg ccacgccccg tgtctggatg cacagatgcc atggcctgtg ctgggccagt 10080
ggctgggggt gctagacacc cggcaccatt ctcccttctc tcttttcttc tcaggattta 10140
aaatttaatt atatcagtaa agagattaat tttaacgtaa ctctttctat gcccgtgtaa 10200
agtatgtgaa tcgcaaggcc tgtgctgcat gcgacagcgt ccggggtggt ggacagggcc 10260
cccggccacg ctccctctcc tgtagccact ggcatagccc tcctgagcac ccgctgacat 10320
ttccgttgta catgttcctg tttatgcatt cacaaggtga ctgggatgta gagaggcgtt 10380
agtgggcagg tggccacagc aggactgagg acaggccccc attatcctag gggtgcgctc 10440
acctgcagcc cctcctcctc gggcacagac gactgtcgtt ctccacccac cagtcaggga 10500
cagcagcctc cctgtcactc agctgagaag gccagccctc cctggctgtg agcagcctcc 10560
actgtgtcca gagacatggg cctcccactc ctgttccttg ctagccctgg ggtggcgtct 10620
gcctaggagc tggctggcag gtgttgggac ctgctgctcc atggatgcat gccctaagag 10680
tgtcactgag ctgtgttttg tctgagcctc tctcggtcaa cagcaaagct tggtgtcttg 10740
gcactgttag tgacagagcc cagcatccct tctgcccccg ttccagctga catcttgcac 10800
ggtgacccct tttagtcagg agagtgcaga tctgtgctca tcggagactg ccccacggcc 10860
ctgtcagagc cgccactcct atccccaggc caggtccctg gaccagcctc ctgtttgcag 10920
gcccagagga gccaagtcat taaaatggaa gtggattctg gatggccggg ctgctgctga 10980
tgtaggagct ggatttggga gctctgcttg ccgactggct gtgagacgag gcaggggctc 11040
tgcttcctca gccctagagg cgagccaggc aaggttggcg actgtcatgt ggcttggttt 11100
ggtcatgccc gtcgatgttt tgggtattga atgtggtaag tggaggaaat gttggaactc 11160
tgtgcaggtg ctgccttgag acccccaagc ttccacctgt ccctctccta tgtggcagct 11220
ggggagcagc tgagatgtgg acttgtatgc tgcccacata cgtgaggggg agctgaaagg 11280
gagcccctcc tctgagcagc ctctgccagg cctgtatgag gcttttccca ccagctccca 11340
acagaggcct cccccagcca ggaccacctc gtcctcgtgg cggggcagca ggagcggtag 11400
aaaggggtcc gatgtttgag gaggccctta agggaagcta ctgaattata acacgtaaga 11460
aaatcaccat tccgtattgg ttgggggctc ctgtttctca tcctagcttt ttcctggaaa 11520
gcccgctaga aggtttggga acgaggggaa agttctcaga actgttggct gctccccacc 11580
cgcctcccgc ctcccccgca ggttatgtca gcagctctga gacagcagta tcacaggcca 11640
gatgttgttc ctggctagat gtttacattt gtaagaaata acactgtgaa tgtaaaacag 11700
agccattccc ttggaatgca tatcgctggg ctcaacatag agtttgtctt cctcttgttt 11760
acgacgtgat ctaaaccagt ccttagcaag gggctcagaa caccccgctc tggcagtagg 11820
tgtcccccac ccccaaagac ctgcctgtgt gctccggaga tgaatatgag ctcattagta 11880
aaaatgactt cacccacgca tatacataaa gtatccatgc atgtgcatat agacacatct 11940
ataatttac acacacacct ctcaagacgg agatgcatgg cctctaagag tgcccgtgtc 12000
ggttcttcct ggaagttgac tttccttaga cccgccaggt caagttagcc gcgtgacgga 12060

catccaggcg tgggacgtgg tcagggcagg gctcattcat tgcccactag gatcccactg 12120
gcgaagatgg tctccatatc agctctctgc agaagggagg aagactttat catgttccta 12180
aaaatctgtg gcaagcaccc atcgtattat ccaaattttg ttgcaaatgt gattaatttg 12240
gttgtcaagt tttgggggtg ggctgtgggg agattgcttt tgttttcctg ctggtaatat 12300
cgggaaagat tttaatgaaa ccagggtaga attgtttggc aatgcactga agcgtgtttc 12360
tttcccaaaa tgtgcctccc ttccgctgcg ggcccagctg agtctatgta ggtgatgttt 12420
ccagctgcca agtgctcttt gttactgtcc accctcattt ctgccagcgc atgtgtcctt 12480
tcaaggggaa aatgtgaagc tgaaccccct ccagacaccc agaatgtagc atctgagaag 12540
gccctgtgcc ctaaaggaca cccctcgccc ccatcttcat ggagggggtc atttcagagc 12600
cctcggagcc 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 cccccatgtg cctgtcacgc tctggtgcag tcaaaggaac gccttcccct 13140
cagttgtttc taagagcaga gtctcccgct gcaatctggg tggtaactgc cagccttgga 13200
ggatcgtggc caacgtggac ctgcctacgg agggtgggct ctgacccaag tggggcctcc 13260
ttgtccaggt ctcactgctt tgcaccgtgg tcagagggac tgtcagctga gcttgagctc 13320
ccctggagcc agcagggctg tgatgggcga gtcccggagc cccacccaga cctgaatgct 13380
tctgagagca aagggaagga ctgacgagag atgtatattt aatttttaa ctgctgcaaa 13440
cattgtacat ccaaattaaa ggaaaaaaat ggaaaccatc a 13481

[0005]

<210> 2
<211> 172001
<212> DNA
<213> 人

<400> 2
cctgcagggg cctctccagc tcactggggg tggggtgggg gtcacacttg gggtcctcag 60
gtcgtgccga ccacgcgcat tctctgcgct ctgcgcagga gctcgcccac cctctccccg 120
tgcagagagc cccgcagctg gctccccgca gggctgtccg ggtgagtatg gctctggcca 180
cgggccagtg tggcgggagg gcaaacccca aggccacctc ggctcagagt ccacggccgg 240
ctgtcgcccc gctccaggcg tcggcggggg atcctttccg catgggcctg cgcccgcgct 300
cggcgccccc tccacggccc cgccccgtcc atggccccgt ccttcatggg cgagcccctc 360
catggccctg cccctccgcg ccccacccct ccctcgcccc acctctcacc ttcctgcccc 420
gcccccagcc tccccaaccc tcaccggcca gtcccctccc ctatcccgtc cgcccctcag 480
ccgccccgcc cctcagccgg cctgcctaat gtccccgtcc ccagcatcgc cccgccccgc 540
ccccgtctcg ccccgccccc caggcggcct ccctgctgtg ccccgccccg gcctcgccac 600
gcccctacct caccacgccc cccgcatcgc cacgcccccc gcatcgccac gcctccctta 660
ccatgcagtc ccgccccgtc ccttcctcgt cccgcctcgc cgcgacactt cacacacagc 720
ttcgcctcac cccattacag tctcaccacg ccccgtcccc tctccgttga gccccgcgcc 780
ttcgcccggg tggggcgctg cgctgtcagc ggccttgctg tgtgaggcag aacctgcggg 840
ggcaggggcg ggctggttcc ctggccagcc attggcagag tccgcaggct agggctgtca 900
atcatgctgg ccggcgtggc cccgcctccg ccggcgcggc cccgcctccg ccggcgcagc 960
gtctgggacg caaggcgccg tgggggctgc cgggacgggt ccaagatgga cggccgctca 1020
ggttctgctt ttacctgcgg cccagagccc cattcattgc cccggtgctg agcggcgccg 1080
cgagtcggcc cgaggcctcc ggggactgcc gtgccgggcg ggagaccgcc atggcgaccc 1140
tggaaaagct gatgaaggcc ttcgagtccc tcaagtcctt ccagcagcag cagcagcagc 1200
agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca acagccgcca ccgccgccgc 1260
cgccgccgcc gcctcctcag cttcctcagc cgccgccgca ggcacagccg ctgctgcctc 1320
agccgcagcc gcccccgccg ccgcccccgc cgccacccgg cccggctgtg gctgaggagc 1380
cgctgcaccg accgtgagtt tgggcccgct gcagctccct gtcccggcgg gtcccaggct 1440
acggcgggga tggcggtaac cctgcagcct gcgggccggc gacacgaacc cccggccccg 1500
cagagacaga gtgacccagc aacccagagc ccatgaggga cacccgcccc ctcctggggc 1560

[0006]

gaggccttcc cccacttcag ccccgctccc tcacttgggt cttcccttgt cctctcgcga 1620
ggggaggcag agccttgttg gggcctgtcc tgaattcacc gaggggagtc acggcctcag 1680
ccctctcgcc cttcgcagga tgcgaagagt tggggcgaga acttgtttct ttttatttgc 1740
gagaaaccag ggcgggggtt cttttaactg cgttgtgaag agaacttgga ggagccgaga 1800
tttgctcagt gccacttccc tcttctagtc tgagagggaa gagggctggg ggcgcgggac 1860
acttcgagag gaggcggggt ttggagctgg agagatgtgg gggcagtgga tgacataatg 1920
cttttaggac gcctcggcgg gagtggcggg gcaggggggg ggcggggagt gagggcgcgt 1980
ccaatgggag atttcttttc ctagtggcac ttaaaacagc ctgagatttg aggctcttcc 2040
tacattgtca ggacatttca tttagttcat gatcacggtg gtagtaacac gattttaagc 2100
accacctaag agatctgctc atctaagcct aagttggtct gcaggcgttt gaatgagttg 2160
tggttgccaa gtaaagtggt gaacttacgt ggtgattaat gaaattatct taaatattag 2220
gaagagttga ttgaagtttt ttgcctatgt gtgttgggaa taaaaccaac acgttgctga 2280
tggggaggtt aattgccgag ggatgaatga ggtgtacatt ttaccagtat tccagtcagg 2340
cttgccagaa tacggggggt ccgcagactc cgtgggcatc tcagatgtgc cagtgaaagg 2400
gtttctgttt gcttcattgc tgacagcttg ttacttttttg 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 cgtcttcaaa gtttaattag aaaatgattc 2760
ggagagcagt gttagcttat ttgttggaat aaaatttagg aataaattat tctaaaggat 2820
ggaaaaactt tttggatatt tggagaaatt ttaaaacaat ttggcttatc tcttcagtaa 2880
gtaatttctc atccagaaat ttactgtagt gcttttctag gaggtaggtg tcataaaagt 2940
tcacacattg catgtatctt gtgtaaacac taaacagggc tcctgatggg aaggaagacc 3000
tttctgctgg gctgcttcag acacttgatc attctaaaaa tatgccttct ctttcttatg 3060
ctgatttgac agaacctgca tttgcttatc ttcaaaatat gggtatcaag aaatttcctt 3120
tgctgccttg acaaaggaga tagattttgt ttcattactt taaggtaata tatgattacc 3180
ttatttaaaa aatttaatca ggactggcaa ggtggcttac acctttaatc cgagcacttt 3240
gggaggccta ggtggacgaa tcacctgagg tcaggagttt gagaccagcc tggctaacat 3300
ggtgaaaccc tgtctctact aaaaatacaa aaattagctg gtcatggtgg cacgtgcctg 3360
taatccaagc tacctgggag gctgaggcag gaaaatcgct tgaacccggg aggcagagtc 3420
tgcagtgagt tgagatcacg ccactgcact ccagcctggg tgacagagcg agactctatc 3480
tcaaaaaaaa tttttttaa tgtattattt ttgcataagt aatacattga catgatacaa 3540
attctgtaat tacaaaaggg caataattaa aatatcttcc ttccacccct ttcctctgag 3600
tacctaactt tgtccccaag aacaagcact atttcagttc ctcatgtatc ctgccagata 3660
taacctgttc atattgtaag atagatttaa aatgctctaa aaacaaaagt agtttagaat 3720
aatatatatc tatatatttt ttgagatgta gtctcacatt gtcacccagg ctggagtgca 3780
gtgatacaat ctcggctcac tgcagtctct gcctcccagg ttcaaatgct tctcctgcct 3840
cagccttctg agtagctggg attacaggcg cccaccacca tgtccagcta atttttgtat 3900
ttttagtaga gatggggttt caccatgttg gccaggctgg tcttgaactc ctgaccttgt 3960
gatctgtcca cctcggcctc ccaaagtgct gggattacag gtgtgagcca ccatgcctgg 4020
ctagaataat aacttttaaa ggttcttagc atgctctgaa atcaactgca ttaggtttat 4080
ttatagtttt atagttattt taaataaaat gcatatttgt catatttctc tgtattttgc 4140
tgttgagaaa ggaggtattc actaattttg agtaacaaac actgctcaca aagtttggat 4200
tttggcagtt ctgttcacgt gcttcagcca aaaaatcctc ttctcaaagt aagattgatg 4260
aaagcaattt agaaagtatc tgttctgttt ttatggctct tgctctttgg tgtggaactg 4320
tggtgtcacg ccatgcatgg gcctcagttt atgagtgttt gtgctctgct cagcatacag 4380
gatgcaggag ttccttatgg ggctggctgc aggctcagca aatctagcat gcttgggagg 4440
gtcctcacag taattaggag gcaattaata cttgcttctg gcagtttctt attctccttc 4500
agattcctat ctggtgtttc cctgacttta ttcattcatc agtaaatatt tactaaacat 4560
gtactatgtg cctggcactg ttataggtgc agggctcagc agtgagcaga caaagctctg 4620
ccctcgtgaa gctttcattc taatgaagga catagacagt aagcaagata gataagtaaa 4680
atatacagta cgttaatacg tggaggaact tcaaagcagg gaaggggata gggaaatgtc 4740
agggttaatc gagtgttaac ttatttttat ttttaaaaaa attgttaagg gctttccagc 4800
aaaacccaga aagcctgcta gacaaattcc aaaagagctg tagcactaag tgttgacatt 4860
tttattttat tttgttttgt tttgtttttt ttgagacagt tcttgctcta tcagccaggc 4920
tggagtgcac tagtgtgatc ttggctcact gcaacctctg cctcttgggt tcaagtgatt 4980
ctcatgcctc agcctcctgt ttagctggga ttatagacat gcactgccat gcctgggtaa 5040

[0007]

```
ttttttttt ttccccgag acggagtctt gctctgtcgc ccaggctgga gtgcagtggc 5100
gcgatctcag ctcactgcaa gctccgcttc ccgagttcac gccattctcc tgcctcagtc 5160
tcccaagtag ctgggactac aggcgcctgc caccacgtcc agctaatttt tttgtatttt 5220
taatagagac ggggtttcac cgtgttagcc aggatgatct tgatctcctg acctcgtcat 5280
ccgccgacct tgtgatccgc ccacctcggc ctcccaaagt gctgggatta caggcatgag 5340
ccactgtgcc cggccacgcc tgggtaattt ttgtattttt agtagagatg gggttttgcc 5400
atgatgagca ggctggtctc gaactcccgg cctcatgtga tctgcctgcc ttggcctccc 5460
aaagtgctag gattacaggc atgagccacc atacctggcc agtgttgata ttttaaatac 5520
ggtgttcagg gaaggtccac tgagaagaca gctttttttt ttttttttt tggggttggg 5580
gggcaaggtc ttgctcttta acccaggctg gaatgcagta tcactatcgt agctcacttc 5640
agccttgaac tcctgggctc aagtgatcct cccacctcaa cctcacaatg tgttgggact 5700
ataggtgtga gccatcacac ctggccagat gatggctttt gagtaaagac ctcaagcgag 5760
ttaagagtct agtgtaaggg tgtatgaagt agtggtattc cagatggggg gaacaggtcc 5820
aaaatcttcc tgtttcagga atagcaagga tgtcatttta gttgggtgaa ttgagtgagg 5880
gggacatttg tagtaagaag taaggtccaa gaggtcaagg gagtgccata tcagaccaat 5940
actacttgcc ttgtagatgg aataaagata ttggcattta tgtgagtgag atgggatgtc 6000
actggaggat tagagcagag gagtagcatg atctgaattt caatcttaag tgaactctgg 6060
ctgacaacag agtgaagggg aacaccggca aaagcagaaa ccagttagga agccactgca 6120
gtgctcagat aagcatggtg ggttctgtca gggtaccggc 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 ccaggctctt tctttttttt ttttttgaaa 6420
cggagtttcg ctcttgtcac ccgggctgga gtgcaatgat gtgatctcag ctcactaaaa 6480
cctctacctc ctgggttcaa gtgattcttc tgcctcagcc tcccaagtaa ctgggattac 6540
aggcgtatac caccatgccc agctaatttt tgtgttttta gtagagatgg ggtttcacca 6600
tgttggccag gctggtctcg aacttctgac ctcaggtgat ccactcgcct cagcctgcca 6660
aagtgctggg attacaggtt tgggccactg cacccggtca gaacccaggc tctttcttat 6720
acttaccttg caaacccttg ttctcatttt ttccctttgt atttttattg ttgaattgta 6780
atagttcttt atatattctg 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
agaattttag agttttacat ttaagtctga tccattttga gttaattttt atatatggtt 7080
caggtagaag tccaacttta ttcttttcca tgtggttatt cagttgtccc agcactgttt 7140
gttgaagaga ctattctttc cccatggaat tatcttagta cccttgttga 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 agctacgcgg ctctgccatt gtagcatgaa 7620
agtagccata agcaatatgt atgagtgtct gtgttccaat agaatttat taatgacaag 7680
gaagtttgaa tttcatataa ttttcacctg tcatgagata gtatttgatt attttggtca 7740
accatttaaa aatgtaaaaa catttcttag cttgtgaact agccaaaaat atgcaggtta 7800
tagttttccc actcctaggt taaaatatga taggaccaca tttggaaagc atttcttttt 7860
ttttttttt ttttttttt gagacggagt ttcactcttg ttgcccaggc tggagtgcag 7920
tggcgcgatc tcggctcact gcaacctctg cctcccaggt tcaagacatt ctcctgcacg 7980
gcctccctag tagctgggat tacaggcatg cgccaccaca cccagctaat tttgtatttt 8040
tagtagagac ggggtttctc catgttggtc aggctggtct tgaactcctg acctcaggtg 8100
atccacccgc ctcagcctcc caaagtgctg ggattacagg gtgtgagcca ccacaccctg 8160
ctggaaagca tttctttttt ggctgttttt gttttttttt taaactagtt ttgaaaatta 8220
taaaagttac acatatacat tataaaaata tcttcaagca gcacagatga aaaacaaagc 8280
ccttcttgca agtctgtcat ctttgtctaa cttcctaaga acaaaagtgt ttcttgtgtc 8340
ttcttcccag attttaatat gcatatacaa gcatttaaat gtgtcatttt ttgtttgctt 8400
gactgagatc acattacata tgtatttttt tacttaacaa tgtgtcatag atattgttcc 8460
atagcagtac ctgtaattct tattaattgc tatgtaatat tttagaattt ctttttaaaa 8520
```

[0008]

gaggactttt ggagatgtaa aggcaaaggt ctcacatttt tgtggctgta gaatgtgctg 8580
gtgacatatt ctctctacct tgagaagtcc ccatccccat cacctccatt 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 tggtatcatt tgggatctca taagcagact 8880
ctctctgctt gacctgacaa atcagagtct gtgttttaac aggttcagtg agtgacttac 8940
atgcacattg gagtttggga agctccactg taggtgctta gaccttacct ttgttgttgc 9000
taataacaat gcaagcattt gggaggaaga cctgtgttgc tcatatgtgt ccaggtgtag 9060
ctgaggtggc cttgcttatc tgctgtaggg ccgttgagca tttctgtagc tgtgatgagt 9120
gagctgaggt gagcctgcgg agagctccca gccattggta 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 tggtgtgtgc ctgtagtccc agctactcag 9720
gaggctgagg aggctggagg attgcttgag tccaggagtt tgaggctgca gtgagctatg 9780
attatgccac tacactacaa cctgggcaag agagtgagac cctgtctcta aatatacaca 9840
cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca catatatatg 9900
tatatatatg catttagatg aaaagatcac tttgacaata ccacatgctg gtgaggattt 9960
agaaaaacta ggtcacttat tgctggtggg aatataatat agtacggcca ctctggaaaa 10020
cagtttggca gtttgtcata aaactgaaca taccgttagt atacagccca gcagcaacta 10080
caatcctggg cattaatcct agagaaatga aaccttaatg ttcacataaa aacctatact 10140
caagtatgca tagcagcttt acccataata tctaagaact ggaatcagct cagatgtcct 10200
tcaacaggtg aatggttaaa ctactcagta ataaaaagga atgagctact gatagcatgc 10260
aacagtttag gtgaagttat gctaatgaaa aaagccaatc ccaaaaggtt atacatactg 10320
tatgattcta tgtttttttg caatggcaca gttttaggga tggagaatag attagtggtt 10380
gcctggggtt agagatgggg tagtagagta ggttagtggt ggcagaggag agaaaagaga 10440
gggaggtgaa tgtggttata aaaggacaac acaggggaat acttgtaatg gaaatgcttt 10500
gtctttttt ttttttttt ttttttggcg acagagtctt gctctgttgc ccaggctgga 10560
gtgcagtggc atgatctttt ctcactgcaa cctctgcctc ctgggttcaa gtgatacttg 10620
tgtctcagtc tcccatgttc agagtgaaac aaaccagagg taatgttcat ccaaataatc 10680
caacacacat gacattaaaa catcaagatc aggtcggacg tggtggctca 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 accccgtctc tactaaaaaa 11160
tacaaaaaat tagccgggta tagtggtggg tgcctgtagt 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 ttgttttaat ttttttttt 11460
ttgagacagt ctggctctgt tccccaggct agagtgcaat ggcgcaatct tggtgcactg 11520
caacctctgc ctcctgggtt caagcagttc ttctgccgca gcctcccgag tagctgggat 11580
tataggcgcc cgccaccacg cccaactatt ttttgtattt ttagtagagc agcgtttcac 11640
catgctggcc aggctggtct cgaactcctg acctcagatg atctgctgcc ccagcctccc 11700
aaagtgctgg gattacaggc gtgagccaca cctggccgtt tgttttaatt ttgaaggtga 11760
agtgaaagtg actacattta ccaaaagtga ttgaaaagcc aggactgttc ttaccctgtt 11820
tttccagttc ttgctcagag caaggtggtt tctttttcac ttaatcacca tacttacttt 11880
tcatgtagaa caagtcagtt tgagttatca gttcatcatc ttaactaaat tccatggggg 11940
aaggaattag ttttagtttc ttaaacttcc aggtttgctt attggacaaa atgagatagc 12000

[0009]

aaggcagtgt ttttaagtta gatttttat ttctttggta atacaatttt ctcagaaact 12060
tagtagtctt ttagtttagt tgtttttagt tggtcctatg ttttggatca cccctctcta 12120
ctttattttg atagtgccaa ctgtgaagac atctgaagcc ataggtttgg 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 tctatgccat catcttctgt actgctgaga aagaaagaaa gtttctaatc 12480
aaactatacc actggttgta agatgcagtt tggctttagt gatgttaaca catgattcaa 12540
acgtgaaatt gattgagtat tggtgaaata cagaggagat ttaaagccag aagacctggg 12600
tttaaatgct ggctgtatga cttcatatct gtgtgatctt gggcatgtca tggttggcac 12660
ttcaatttct tctctctata atgggggaag tgaggccagt catggtggct catacctata 12720
atcccagtgc tttgggaggc caagatggga agatcgcttg aggccaggag tttgagcaat 12780
tgggcaacat cgtgaggccc cgtctctaca aaatattttg aaaaaattag ccaggcccag 12840
tggtgcgtgc ctgtggtccg cgccactcag gaggctgaga cgggaggatc ctttcagcct 12900
aggagtttaa ggctaaagtg agccatgatt gtgctatcgt actccagcct gggcagcaga 12960
gcaagatcct gactctaaaa aaaagtaaaa taaagtaaaa tgggggaaat gaactgcttt 13020
agtaacatca tctgtttttt ctgtgagcag cgtagcttga cagccattgg tgaactcgtg 13080
ccctgtgctt ccctgtccag atccccattc tgcccgcaac atggagtata acggtttatt 13140
catagtagtc gagaaacact cactgaatga atgaatgagg tgtagaacta agtggagtgg 13200
gtaattcaac acatattaat ttccttcttt tttttatttt tagaaagaaa gaactttcag 13260
ctaccaagaa agaccgtgtg aatcattgtc tgacaatatg tgaaaacata gtggcacagt 13320
ctgtcaggta attgcacttt gaactgtcta gagaaaataa gaactttgta tattttcagt 13380
cttaatgggc tagaatattc tttgtgtccc agctatttta aatggattca gaaatccatt 13440
taagatgaag aaggaccctt ttcccatatt tctggctata tacaaggata tccagacact 13500
gaaatgaata atgttccctt tttgtaatct tttatgcaaa aattaaaacc attatggtaa 13560
ttgaacaaca tgtttatgtt tagttaacac ccttagcaac tatagttatt ttaaaaccat 13620
ctatggtttg atatttttgc atttgttgca atagtaggaa cagcacaaga cagttcagtt 13680
tgtctctctt atttgctttt tcttggcagt ttgctgtcct attgtacctc tgctcctagc 13740
agtggctgga gcccactcct ctgtgcttcg ggattagtgg ggatcgtggg gcattgactg 13800
taggtcagct ttccttgctt gatctttctc actgggatga actagcagca ccttcttttg 13860
tagctgcttt gcttttgact atctttctga ccgttgttcc tagtagctgt agatggtaaa 13920
tatatttagg cctgtttcca atggctcagt aggagacata ttcacctatg atatctgaat 13980
tctgttaccc acatgggcat gcgtgaaata gttgccttgc cttactttcc cttggaataa 14040
ataattcatg ttattctcct ggtagaagct agaaaaagcc tttatagtca gtcagaaaaa 14100
aatttttaga caaataatct tgattttagt actgacaaaa acgtgtggtg attcttttt 14160
taatttttt ttgagacgga gtttcactct tgttgcccag gctggagtgc aatggcgtga 14220
tctcggctca ctgcaacctc tgcctcctgg gttcaagtga ttctcctgcc tcagcctccc 14280
aagtagctgg agttacaggc atgtgctact gtgcccagct aattttgtat ttttagtaga 14340
gatgttggtc aggctgatct cgaactccca accttaggtg atctgcccgc ctcagcctcc 14400
caaagtgctg ggattacagg cgtgagccag ggcgcccggt gattcatttg ttttttcaaa 14460
aaatttcctc ttggccattg cttttcactt ttgttttttt ttttttttg agacggagtc 14520
acgatctgtc acccaggctg gagtgcagtg gcatgatctt ggcttactgc aagctctgcc 14580
tcccaggttc acgccattct cctgcttcag cctggcgagt agctgggact acaggtgctc 14640
gccaccacac ccggctaatt ttttgtattt 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
tcactgccat ctacttcata agtttttctt ctgtcaaaac tgaacatctg tcttcattaa 14940
actccctatc atccattctt tcctgtagtc cctttctact ttctgtctgt atgagtgtaa 15000
ctgctctgga gacctcatgt aagtggattc ctacaggatt tgtgtttttt ttttggtgat 15060
ctgcttattt ttaatgcctc tgtgcatttg tattatatac tttcaaagtg atttcacaaa 15120
accgtttcat tttaggttaa ctcatttctg ttgtttgtga aatactgtgt atgattctgt 15180
tctgtttctg tctaatttgt ggaaatgttg tgggaagaaa atgaaataac aaatgagcat 15240
atgtcctgaa aataaaaata taaaaattct aagttagcat gctattgtag aatacaacgc 15300
tatgataaaa gtaggaaaaa aaaaggtttg aattctatct ctgctacctg tgtaagctgg 15360
gtgactttag ataagctgta acgtgtttga gccttactgg ctcatttttg aaatgtaatc 15420
cctagttaca cagttcttgt gggatcagat ggtacatgtg aaacactgtg aaaaagcaac 15480

[0010]

tgcatagata tgttcattag ccacctgagc gggaagcgta tcccattgcg atgcccatca 15540
tccaaagcta tatgttatct ttacttttt ttttttgaga cagagtcttg ctctgttgcc 15600
caggctagag tgcagtggtg caatctcagc tcactgcaag ctccacctcc cgggttcacg 15660
ctattctcct gccccagcct cccaagtagc tgggactaca ggcacccgcc accatgcctg 15720
gctaaatttt tgtatttta gtagagatgg ggtttcaccg tgttagccag gatggtcttg 15780
atctcctgac ctcgtgatcc gcccgcctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcgtg 15840
agccactgcc cctggccatc tttacttttt ttgtgaaatg actttaaata cttggcaaac 15900
atttggtcat tgttcatctg atctccacca tccaggtctc agagaacata atttctctct 15960
gaaagcttat tgacccagga aataagatct ctttcaatct gagtgcgtca ggctttattc 16020
ttgtcatttt gtcttttgat aattttcaaa tggaattcat ggaatgttgg cttatattca 16080
tatattagta aagtatgttg agacatctta agattgattt gtggttctat atgccatatt 16140
aaatcaaaat aatagctgtt aatggtttc acattagtct gtctcttgtt tttatggagt 16200
aatgctgaga gttcattatg cttgttctac agaagagcat gttaaaagga gtttttggag 16260
tcagagaggt tattcttggt ttcataggat acactctata ctttttaggg atttcagagt 16320
atatagctga aggtgatatt ttatgtaaat atgttttatg gaaacttatt gctcatcgct 16380
gtttcctgtt aactctccta aaatataatt aaacttttgg aacttttta tagcttttgt 16440
gctagactaa tttttgtctc taatgaggtt atataaatgg cagcttctga cgttttcaat 16500
gtaggaagtc atttaaaact tcatgtatat tgtgaaaatg tagtctgctt taagctctct 16560
aaagtggtct aagttactgg ttcctaagta tggatgagca tcaaaatcat ctggaaaatt 16620
tgttaaaaat acagtaatga aggcacctca ctgtcctttt tcccaaacat acttctgcat 16680
tctgtttgag taggtaggga ctacacattt ttcacaagta tcctcttggg aatacccagg 16740
aatgcttact tgagcaacct cttactaata tgtaccttga taaggtggct aggtaaacat 16800
aaatatacaa aaatccatag atctcccata tattagcata aatcagctag aaaatataac 16860
gtttaaagat ctagttcaca gtagcaccaa tatatcgaac tctaaggaat cgataaatat 16920
gcaaaaactt tataaaaact tctgttaatg tttctgaaag atataggtga ccactttcta 16980
gataggaaga ttttatatta ctaagttgaa ttttctctaa attaacacag aaatttaaaa 17040
taatcttgat caaaattcta gtagaggtat ttttgaactt gttcactgca agaataaata 17100
cataattgca aagaatatct caaaatcatc accaggcctg gtgtggtggc ccatgcctgt 17160
aatcccagca ctttgggagg ctgaggcagg cagatcacct gaggtcaaga gtttgagacc 17220
agctggacca gtgcggtgaa acactgcctc tactaaaaat acaaaaatta gctgggtgtg 17280
gtggtgcatg cctgtagtcc cagctacttg ggaggctgag gcaggagaat tgcttgaacc 17340
caggaggtac aggttgcggt gagcctagat cgcaccactg cattccagcc tgggcgacaa 17400
gagcaaaatt ctgtctcaag aaaaaagaga aaaaagaaaa agaaatcaac actaatatgg 17460
tgagacttaa tgtatgtgac attaaaatag tgattggatg ttaaaacagg tatagaacag 17520
aaagaagagt gtatgtgtgt atctgtatga atttatgatg ggtgtaacat atatgtatta 17580
gggaaatgag ggaaatgata catttctctg actttgggag aacattatat ctctacctca 17640
tattgcaaac aaacataaag ttcagattaa ttacctaaat gtgaaaaaat gaaataattt 17700
ctttaaaaaa tgtaatctta gtttgaggaa ggttaacatt ataaaggaaa aaactgtttt 17760
gagtggaata tagttcaata tgtcaaaatc caccttcaac aaaattgaaa gtaaattgaa 17820
cttggggaaa gtattgacag catatagatc aaaggttact agcctgtgta aagagcagtt 17880
ataaatatcg ttaagaaaaa cactgtcgac ctgtcggcac cttgttctcc gactcccagc 17940
ctccagaact gtgacgagta agtgcttatt gtttaaacca cccagtctgt atgtggtatt 18000
ttgttataga aactcaagct gattaggaca ctagtaatca gtagactgaa actgaaacaa 18060
aaataagaac ctttttttacc tgtcaaattg gcaaacatta agaatattca gatttttgtc 18120
agaggtgata caaccttcta agaaggcaat ttgggaaaat ataaagcttt agattattat 18180
atgtctgacc tagcagtttt acctctaggg tgcttacccc taggaaagtg tgtaatgata 18240
ttggtgcagt gcccttcatc ccattagaaa attaaaaata accttaatgg cctaccacta 18300
aaaggggatt gaaaatttaa gatatattta tttatgtgtt tattgagatg gagtcttgca 18360
ctgtccgcct gggccagagt gcaatggtgc gatctcggct cactgcaacc tctgcttccc 18420
gggttcatgt gattctcctg cctcagcctc ctgagtagct gggattacag gctcacacca 18480
ccgcacccgg ctaatttttt gtatttttag tagagatggg gtttcactgt gttggccaga 18540
ctggtctcga actcctgacc tcatgatccg cgcccctcgg cctcccagtg ttgggattac 18600
aggtgtgagc cactgcgcct ggccagatac atttatacaa gagaatgtta gttaacattc 18660
atagatattt atattttgtt tacttttat taaaaaaatt ttttttagag acaggatctt 18720
actctgtcac ccaggcagga tgcagttgca caatcatagc ccactgcagc ctgaactcct 18780
gggcttaagt gatccttctg cctcagcctt ttgagtacct gggggacttt aggcagtgct 18840
actatacctg gctaattttt aaatgtttta tagatgagat cttgctgtat tgcccaggct 18900
ggtctagaat tcctgggccc aagtgatcct cccaccttgg cctcccaaag cgctgagatt 18960

[0011]

acaggcatga gccaccactt ctgaccaata gatatttata tttgtgactg gaaaatatat 19020
taacaatgtg ttaaaaaatt cagttaaaaa ataatgaaag atttttgctt ctggctaaga 19080
tagaataaca aggacagcat ttatcttctt gccttgaaat agttgaaaac ggaagaaata 19140
tatgtaacag tggttttcaa gttattgggc atcaggcaaa gaagaatagt tatcccagga 19200
aaatgaatgt ggagagccct acaatttcct tacattactg cctggtcatg gcaagaggaa 19260
aaactgagag gagactgagg ctgagccagt ggtttgctgg gttgaggagg cagagctggg 19320
agtgcagaga tgcaaggtgg tgagagccca tatggaagaa taccagggaa gagagctgca 19380
gagggagctc cggagacctg caccctgccc tctcagtacc ctgtcatgtg tgtagctgag 19440
tactgacgag cacttgcttg tgcggaaatg acccagggct ggaggtagag ccacctgaaa 19500
ggattagaag gaacagttgc tgaaagtcac acagggccag gaagaatttc taatcacacc 19560
agttggagtg gaaaacctca gctctcatag agcaggtagg gtactcagaa gggtttgccc 19620
acctagcccc agactaagtt tcgttactct gaccctacct aatattaaaa agagattaat 19680
taaattgttc gcaacaaaaa taatatattt cagtgtttgt aacacgtaga agtgaattgt 19740
atgacaatag cataaaggct ggaagagcag aaattgacat gtatttgcgc tgggcagaat 19800
aatgctcccc tctttcccca aaagatatca agtcctaatc cctggagcct gtaaatatta 19860
ctttatatgg aaaattgttt tatgatgtga ttaaattcag gatcttgaga tgagggggct 19920
atcttggatg atctgggtag gcactaaatg caatcacata tatataaaaa ggaggcagag 19980
ggagatttta cacacagaga gaaggccctg tgaagatgga acagaaagat ttgaaggtgc 20040
tggccttgaa aattggagtg atgaagctat aagccaagga atgcagcagc caccaaagct 20100
ggaagaggca cggagcagtt ctcatttaga gcctactcca gagggaatgt ggtgctgcca 20160
attccttttt ttttttttt tttaagatat catttacccc tttaagttgg ttttttttt 20220
ttttttttt ttttagtatt tattgatcat tcttgggtgt ttcttggaga gggggatttg 20280
gcagggtcat aggacaatag tggagggaag gtcagcagat aaacatgtaa acaaaggtct 20340
ctggttttcc taggcagagg gccctgccac gttctgcagt gtttgtgtcc ctgggtactt 20400
gagattaggg agtggtgatg 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 tcctcctttt ctattcgaca aaactgccac 20700
cgtcatcatg gactgttctc aatgagctat tgggtacacc tcccagatgg ggtggcggcc 20760
gggcagaggg gctcctcact tcccagatgg ggcggccggg cagaggcgcc ccccaacctc 20820
ccagacgggg cggcggctgg gcgggggctg ccccccacct cccggacggg gcgggtggcc 20880
gggcgggggc tgcccaccac ctcccggacg gggcggctgg ccgggcgggg gctgcccccc 20940
acctcccgga cggggcgggt ggccgggcgg gggctgcccc ccacctcccg gacggggcgg 21000
ctggccgggc gggggctgcc ccccacctcc cggacggagc ggctgccggg cggaggggct 21060
cctcacttcc cggacggggc ggctgctggg cggaggggct cctcacttct cagacggggc 21120
ggctggtcag agacgctcct cacctcccag acggggtggc 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 ctcacttcct 21420
agacggggtg gcggctgggc agaggccgca atcttggcac tttgggaggc caaggcaggc 21480
ggctgggagg tgaaggttgt agtgacccga gatcacgcca ctgcactcca gcctgggcaa 21540
cactgagcac tgagtgagcg agactccgtc tgcaatcccg gcacctcggg aggccgaggc 21600
tggcagatca cttgcagtca ggagctggag accagcccgg ccaacacggc gaaaccccgt 21660
ctccaccaaa aaacacgaaa accagtcaga catggcggtg cgtgcctgca atcccaggca 21720
cttggcaggc tgaggcagga gaatcaggta gggaggttgc agtgagtaga gatggtggca 21780
gtacagtcca gccttggctc ggcatcagag ggagactgtg cgagggcgag ggcgagggcg 21840
agggaattcc ttaatttcag tttagtgata ctaattttgg actctggcct ctaaaactgt 21900
gaaagaaaaa atttttgtt tgtttgtttc ttttaagcca catagtttgt ggtaatttgt 21960
tacagcagct gcaggaaact aatttatgct gcatgtgaaa tggtgtaata 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

[0012]

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 aagtgctcac 22740
agaatgtttg ccaagataga gcagatgctg ggccataaaa caagtctcta aattaaaagc 22800
attcaaatta ttcagagtat gttttctgac ctcagtatca ttaagttgga atatattata 22860
ggaagataac ctggaaaagc ctcagatatg tggaaaaacc catttccaca tggcccatgg 22920
gtcagaagtg aagtcaaaag ggaaatttga aagtcttttg gattgactga tataaaaaca 22980
atagatttct aaacttgtgg ggtgctgtta cagcatagta aatggaaatt tctagcatta 23040
aatgcctgtt ttaggaaaga aagatttcaa atcaatgacc tcagcttcta cctttggaaa 23100
cttgaaaatg acaagcaaat ggaatccaga gttaccagaa gggccaggta cggtggctta 23160
tgcctgcagt tctgccactt tgggaggccg aggcaggtgg attgtttgag actggcagtt 23220
gaagaccagc ctgggcagcc tagggagacc ccatatctac aaaaaacaaa aaaattagcc 23280
aggtgtggtg gcatgtgcct gtagtcccag ctaaccagga gtctaaggtg ggaggattgc 23340
ttgagtctgg gaggttgagg ctgcagtgaa 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 ccttgggagg 23700
ccgaggtgga 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 gccaataaat 24000
ttgacaactt atagatgaaa tggatgagtt ccttgaaaga cacagaaact attaaagctc 24060
tctcaagaag atatagataa gctgattagc cctatatcta ttttattgaa tttaaatgta 24120
aaaatcaata tttagttact ggaaaacttt taagtgtggt tggaaatggt atacgaactt 24180
tttcaactga attttatgaa gtctaatcac aggtaaaggt tttctgatga aaatttagtg 24240
tctgaattga gatatactgt aaaaaatgtt atatatctta attatttctt cacattaatt 24300
acatgttgaa ataatacttt gggtgtattg ggttaaatta aatattatga aaatcttgcc 24360
tgttttcttt ttacttttga tgcgtcagct aggaaatata aaagtgtagc tcacattctg 24420
tttctgttga cagtactgct ttggagcaca gtgtttgaat gatctatcat ttcaaagacc 24480
tttcctcagt tcgttattca tggctgtctg tattccacat agataaggtc 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 ttgtttagac agttggagca 24900
tgatggccta aacagcttct ttcaattaaa cattttaaaa tagtttacaa 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 taccccagtt attatcatcc taatttagtg 25380
tgagacattt tcatgtttaa tgaatcaata ttgatatgct attaacttaa gtccagactt 25440
tattcagatt ttcttaattt ctatgtaatg tccttttttct gttccagaat tccatgcagg 25500
acaccggata cctcattaca tttcattgtc atgtcacctt aggctcctct tgacagtttc 25560
tcttcttttt ttgcttagaa attctccaga atttcagaaa cttctgggca tcgctatgga 25620
acttttctg ctgtgcagtg atgacgcaga gtcagatgtc aggatggtgg ctgacgaatg 25680
cctcaacaaa gttatcaaag 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

[0013]

ggtttggagg tgctcttgta tggtttggag gtgctcttgt atggtttgga ggtgctctgt 25980
tgtatggttt ggaggtggtc ttgtatggtt tgcaggtgct ctattgcatg gtttgcaggt 26040
gctctattgt atggtttgga agtgctcttg tatggtttgg aggtgctctt gtatggtttg 26100
gagatgctct attgtatggt ttgcaggtgc tctattgtat ggtttggaag tgctcttgta 26160
tggtttggag gtgctcttgt atggtttgga ggtgctctgt tgtatggttt ggaggtgctc 26220
tgttgtatgg tttggaggtg ctcttgtatg gtttggaggt gctctattgt atggtttgga 26280
gatgctctgg tatctgcctg cattgcttgc cacacctgcc cggtcagaag gcgctatgtt 26340
gacaattgtg cctgcacggt gcctaggtca atgaagggaa ccgatggtag ccactggatg 26400
ctcctgggaa aatgtcacta caggcaccag agaagccaga gctatgccca aatttctatg 26460
agtctcagtt ttcttaacca taaaatggga tcaatgtttt tgtggcatgt gtatgagtgt 26520
gtgtctgtgt atgtgtgagg attaaattgt gtatgtgtga ggactaattg ccactactgg 26580
atcctcaaag tggtaagaag tgttcttatt aataatgaca tccttacact cttacccagc 26640
aagattgatg ggtgtggcac tgcttctctt tttccatcac atggtttcca tggtatcctt 26700
ttgcccaggg aatctttgct ttgtggctag cactttgttg tttggctaat cacgctttct 26760
gtggtcagga cgctggcttc tctggagcca tgggattcta gctccctgtc ttgtccctag 26820
agtggtcact gtcttctctc tccgcttgca attcctgctt tgctcgcatc tcacttatgc 26880
agtgacgtat atcagtttca ccttgttctc cgtgcctgct gatcattggc accacttgca 26940
tggtgccatt tagggcctgc ttccagttaa gcttgcttct ccacaggcct aaatatcctt 27000
gcttgcttct tttattctca ctggcaggac cagggcggtc tgtctttgca tgagacaggg 27060
tctcgctcag tcacccaggc tggagtgcag tggctgatca cggctcattg cagccttgag 27120
ctaccgggct caagctatcc tcctggcttg gcccccttgag tagctgggac tacaggcgtg 27180
caccaccatg cccagctaat ttttaaaatt atttgtagag atgggatctc gccaggttgc 27240
ccaggctggt cttgaacgcc tgggctcaag tgatcctccc tccttggttt cccaaagtgc 27300
tgggatcaca ggtgtgagcc actgtgcctg gcccttgatg tttcagttct tgatatttga 27360
tcctcagagt cagaaaatct aaaaagaggg ctatcccagg ttgccttggt tcatggcaaa 27420
tgggacgtta agagggcaga gagaatatga acagaaactg ttctaatatt ggtcatttaa 27480
tgtgtaagta ttgttctttt ttaaacctcc ttcatttttt ttccaggaat tgctggacac 27540
agtggcttgg tgtgtgtctg aggactgtag gccatggccc taggttgtgg ttttaggtct 27600
caggtgctct tcctggctgt ctccttgctt ctttcccatg tcctcttctt tgtttccagc 27660
catttctccc ttatgcttaa gtttggtgca gcagggtttg gctgctctca gattcctgct 27720
tcctcagatg ctgtagttgt caggcccagc gggctggcag cgggatcagg atctggctag 27780
gtttgctctc actgtggcag agtaggggga ggcgtgggag agcacgtgtg accccaggcc 27840
agctgtaggg agcataggca tggtcacgta gccttcaggt cctagacttt gtcttctcat 27900
gagtatggct gtgtgtgtat ggtgaaaact aggttctact tagcccaaga aaatgggcac 27960
attttgcatg tggtttctgt agagaaatgc actgggtatc tgacatagcc tggcagcatg 28020
cctccctcag gtaggttagt ctcaggcggt gaagcacgtg tgtccagcaa gaacttcata 28080
tgtggcataa agtctccgtt ctgtgaggtg ctggcaaatc accaccaccg tcaagaggct 28140
gaagtgattt ttgtctaggg aggcaggaaa ggcttcctgg agtcagcagc cagtaggtga 28200
aagagtagat tggagacctt cttaatcatc accgcctctt gtctcaaggg gtgccaggaa 28260
gctgtggagg ctgaacccat cttatgctgc cagagagtgg gacaccatga gggtcaggtc 28320
aaggggttgt accttgtttg gtagagaatt aggggctctt gaagactttg gatgtggtca 28380
ggggagtgta tcatttagga agagtgaccc ggtgaggacg tggggtagag gaggacaggt 28440
gggagggagt ccaggtggga gtgagtagac ccagcaggag tgcagggcct cgagccagga 28500
tggtggcagg gctgtgagga gaggcagcca cctgtgtgtc tgcggaagca ggggcaagag 28560
ggaagaggcc agcagcgtgc tgccatcacc cagcgactgg cgtagattgt gagagaccat 28620
tccctgctct taggaggggc tgagttttag ttttctcttg ttatacaata agcttggtat 28680
ttgtttacaa aacatttgta aagctaaatc aaggtttgat aaggcttcta gttttattta 28740
agaagtaatg ttgaaataaa tgtttgtcca attcgctttg ctcatttaag gactttcagt 28800
acaaactgca acaacaggat taggatttaa acgtttctga gatgttttta ctcctcagaa 28860
tttcccagaa tgtgatctgg ttttgatttt caagcttgct gacccaatag gttaacccac 28920
aagttttacg aagaccatct cagtccactt acatcaactg cccatgccac ggttaaagag 28980
atcatcgact gatgtttggc acagcttcct ccctcttggg tgggcaagca tttggaagag 29040
aaggctccta tgggtgagag tggggcacca aagtcttccc tgtcccatcc cctagcttga 29100
gaagcccttc tctaatgtgg actttgtgcc gttagcatcg ttactagctt gaagttgacc 29160
atctggacgt actttctggt ttagcctcac aagtgagcaa ggagggttga gagatgtgct 29220
gtgaggaatg tggggcccca gctggcagca ggctctgggt caggggggca gggaccacgg 29280
gcatacctga cagtgaggag gggccacacc tgcagaaaag gatgcaggac tccgccttgg 29340
gaagtgttct aggccagagc gagggtctgt ggtttataag tacacccaca gtgctcggga 29400

[0014]

ccctgcagat gtccagggtg ccgtctgagc ccgtatcatc caacagaatg ttctgctagt 29460
gaagattaaa gatttactcc aggggcttta ggatttatta tatatatata aatcctatat 29520
atataatttt ttttttttt ttttttgaga tggagtttcg ctcttgttgc ccaggctgga 29580
gtgcaatggc gtgatcttgg ctcactgcaa cctccgcctc ccgggttcaa actattctcc 29640
tgcctcagcc tctcgagtag ctgggattac aggcgcccac caccacaccc ggctaatttt 29700
tgtatttttt agtagagacg gagtttctcc atgttggtca ggctggtctt gaactcctga 29760
cctcaggtga tctgcccgcc ttggcctccc aaagtgctgg gattacaggc atgagccacc 29820
ccacctggcc aggatttatt gtatttgaac catctaccat tttaattttg atgttatgta 29880
gtatttgatg ataatgaaag ttaaattgtt tttctttcca tttttctgtt taagtgaatg 29940
acctgtatct agtttattca gtaacttcct gcatatattt gtttctttca ttcttaatga 30000
atatattctt aatttagttg ctattatgtt ttgctttgcc ccaaaattga aatcttagtt 30060
tccttttagc tcgttttaga actagtgatg ggatgtgtct tccataaatc tcttgtgatt 30120
tgttgtaggc tttgatggat tctaatcttc caaggttaca gctcgagctc tataaggaaa 30180
ttaaaaaggt gggccttgct tttctttttt aaaaatgttt taaatttaa 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 cacccatgct agagtacagt ggcatgacct tggctcactg 30480
caacctccgc ctcccgggtt caaccgaact ttgggctggt ctcgaactcc tgacctcagg 30540
tgatccgccc gcctcggcct cccaaagtgt tgggattaca ggcgtgagcc actgtgccgg 30600
gcctgattgt acattttaaa ataactaaaa cagtcagggc acagtggctc atgcctgtaa 30660
tcccagcatt ttgggaggct gaggcaggtg atcacctgag atcaggagtt cgagaccagc 30720
ctggccaaca tggagaaacc ctgtctctac taaaaataca aaaattagcc aagtgtggtg 30780
gcgggcgcct gtaatcctgg ctactcggga ggctgaggta ggggaatcgc ttgaacctgg 30840
gggtggaggt tgcagtgagc cgagatcacg ccactgcatt ccagcctgag cgacagagtg 30900
agactttgtc tcaaaaaata aaaatgaaat aaaattgggc cgggtgtggt ggctcacacc 30960
ttagtcccag cactttggga acctgaggca ggtggatgct tgagaccagg agtttgagac 31020
cagcatgggc aacatggcaa aacgctgtct gtacagaaat tagctgggtg tggtggtgca 31080
caactatagt ctcagctact tgggagattg aggtgggagg attaattgag cctggaaggt 31140
tgaatctata ggtagctgag attgtgccac tgcccttcag cctgggcgac caagtgagac 31200
cctgtctcaa aagaaaaaca aaaaaacaaa aaacaaacca ctattatcga ctatatatta 31260
ttgtctatga tccctctgct gtgctgtcga ataccaggtc ttgggccctt atttccatca 31320
ctgagcaaac ttcactctgt taagcagcag gtgtgggatt tcatcgttat tcagtaattc 31380
acaatgttag aaggaaatgc tgtttggtag acgattgctt tacttttctt caaaaggtta 31440
ctctttatta gatgagatga gaattaaaaa tggtaactta ctttatatct ttataattga 31500
agcccactag accttaaagt agttaccaga tgttttatgc atttaaatgg ccttttctct 31560
aaaattagaa agtaacaagg aaagaaaatg cttcgtttct atgcaaccct cttggtgact 31620
agtatgtgac tcttaatgca accctcattg cacccccctca gaatggtgcc cctcggagtt 31680
tgcgtgctgc cctgtggagg tttgctgagc tggctcacct ggttcggcct cagaaatgca 31740
ggtaagttgt acactctgga tgttggtttt tgtcgggggc cagctgctac tgatccttta 31800
tgtctcagct cagatgtcat ttcaaaagtc tgctctgccc tctccaaatt gcagtcgacc 31860
ttgccctgtt tatgtttccc tcatagcact aatccatgtc agaaattgtc acgtacagtc 31920
tatctgtgtg cttgtttatt ttctatccca cccttccgca agagacttat gggatgtgtg 31980
ccccaggaca gcaggggtct tactgtctta tgctctgttg cagcccagca gcgataacag 32040
tgtctgcaca tagtacttgc ttaaaagata cttgccaaat tgttgaaggt tgaggtacca 32100
atttcattat tgctgactat aggagttata gcaaaatatc catttgtctg ttacatgagt 32160
taaaaatatg gttgttgcac tgtgaatagt ttggtttagt caaaacagtt gtatcttaac 32220
ggattgagaa acaaaagcag gaccactttt catcagctcc ctccttctcc ttaaccagca 32280
atacatgctg atgctgatat cccatagacc ctcagctcca tcctgagtca ctgggaatgt 32340
ggtctaaacc ctcactatta atatgaactg agtttcaata agaatcttat atgggtcggg 32400
catagtggct catacctttg atcccagcac ttcaggaggc caaggcaggt ggattgcttg 32460
acccagacta ggcaacatgg tgaaacgccg cctctacaaa aaatacaaaa cttagccagg 32520
catggtggtg cgtgcctgtg gtcacagcca ctcgagaggc tgaggtggga ggatcacttg 32580
agcctgggag gtggaggtcg tgttgagcca agatcgcacc actgcactcc agcctgggca 32640
acagagtgag acctgtctca aaaaaaccaa aatccagaaa agaacttata tggctgcaga 32700
ggtataatca ctaaggaaat ttccttttgt ataatctttt ttcttttact atcatttaaa 32760
aaaatgtgtt atatttctga agcaacacat ccaggttctg cacatagcag ccaaagtgac 32820
cttaaagaat ataactgggt cttgtcattc ccttatttaa actcttgtac ccatttccca 32880

[0015]

gtgccgttta gatagagatt ccagactcgt caatggctct gtcacctcag acaccctgca 32940
ttgactcatt agtctgatta gagtcaggtt tttcttcctc ctgatggttt ttttttcccc 33000
cttagttctc agcggaacag tcacttcctt agggaggttt ccccagccac cctctgaggc 33060
cgtgcttgtt gccagactct gccactagag ggcagggctg caccactcct ggcacctcgc 33120
acccggcctg ccctgtcact ctgtgtgttg ggtgaattcc tgtgatctgt gactcactgc 33180
tctgtgtcct acacattcgg cttttcttct ctccccacaa ccccatttta taattctcct 33240
ttttcaggaa agctttattc ccatttaaaa atttttgttt ttaaaatggt attttcttac 33300
acttattttc taattaaaaa tgagtgtttt aagaagtatt atgatttact gcaaataatt 33360
tttaaaccca gccttttaga tcctctgtga tcataagaga aatgaaggat gtctcccaac 33420
acttgagctt catccacatt tcatcctcct gttctttcag ctgagtttc cccatcccat 33480
tagggactgt tggaatataa aactggcttt tccctaacag ggaatgaatt gcttctgttt 33540
ctcctgaagg agagctggaa gaatgacttg cgttcttttg catacacagg ccttacctgg 33600
tgaaccttct gccgtgcctg actcgaacaa gcaagagacc cgaagaatca gtccaggaga 33660
ccttggctgc agctgttccc aaaattatgg cttcttttgg caattttgca aatgacaatg 33720
aaattaaggt atgattgttg cctcaggtca caaacatgcg agtgatgctg tgagtgagtc 33780
tgtggagggt gagggcttct gaacagggag tcctgtggga gtgcttcttg gggtatgttg 33840
tatgtcgtaa tttagactac catcatttgt gttatttttg aggcacctaa ggacttcttt 33900
ccacttctca tttcttactg tggggtgaag agttgaattg ggagatggtt tctagatgca 33960
aattgaaaag gcatttttcc agagcagatt tgttttcggc gtactagagt gactctttaa 34020
cctagctgcg ggaagatgac tgtgccaaga ctgcaggtag gagaaagctc actgacgagg 34080
ccttgtgggt ctgaacgtcc tgcagctatc agagcctgtt ggcttcctgt tgtgcattcc 34140
aacaaatcat cttcaaaccc actttagtgt tttgtttata atgtccagaa atagtgaccc 34200
tgtcacatgc tctacagatt acaggattct tagcctcttc ctttttggta ggtcagtcct 34260
gggtttgagc ccaagtgacc ctcctgggag gtgatgatac acactgggta gagtggaatc 34320
agatggactt ggattagaat tctgtcctct ttactagtta ttttcctcta ggcaaactgc 34380
ccaacagctc taagctattt ccttcgtatt ctgaaaaata agccttaatg ggacccatat 34440
agggcaactc tgagagtaaa ataaaggaat atgtgttaga gtgtagcata gtcacccacg 34500
ggaagggctt agatgttagc tgctactgct cttattagct gaatgatttg gaataaactg 34560
ttagcctctc tcatgttttt tctcttgagc ttcgaagttt tcttgttaat actaaggaga 34620
tattcaaact agtcatgggg ttttggaatg acgaagggag atgatgaatc taaagaattt 34680
agtgtaatat ttcttcatgc tcagtaaatg gtagtttctg ctgctgttat ttttattacc 34740
atctctttgg aatgggagta ggtgctcctt tgtggtcaga ggctgtgaga gctccacagc 34800
gccagtttgc ccatctgtac actggggtct gttgaaggca gtcccctctg tgatatctct 34860
ggctgtcaga gctcagatga tagatggtat ttttgtactc ttagttctca tcattttcat 34920
gatttcgatc accatttgag tatgatgatg ctaacacttt gttgaacgta gaatccgtta 34980
attacttcct tcctgaacct ttggcattaa aaaaaatcta ttctgctacc tctctgctca 35040
tttatggtta ttcaaattta ttatcaagag cctggtacag tggcttgtgc ctataattgt 35100
agctacttgg gaggctgagg taggaggatt gcttgaggcc aggagtttga gaccagcctg 35160
ggcaagatag tgagacccta tctctaaaaa aactgaaaaa aaattagctg gacatgatgg 35220
catgtgcctg tggtcctagc tactcaggag gctgagacag gaggctcggt tgagcccagg 35280
agttggagtt cgaggctaca ctgagctgtg attgtgccac cacactccag catgggtggt 35340
aaaacaagat gccatttctt aaaaaaaaaa aatatatata tatatattat caatgaaatt 35400
cagtagtacc aacaggatta taaacaaaga tagtagttcc cttcctactt tttctcttaa 35460
tccttgtgtc tcacaggcaa acataactct tagtatttct tccaatattt actttcatgt 35520
ttctttcttt ctttcttttt ttttctttga gatggagttt tgctcttgtt gccaaggctg 35580
gagtgcaatg acgcaatctt ggctcaccac aacctctgtc tcccgggttc aagcgattct 35640
cctgcctcag cctcctagta gctgggatta caggcatgca tcaccacgct cggctaattt 35700
tgtactttta gtagagatgg ggtttctccg ggttggtcag gctggtctcg aactcctgac 35760
ctcaggtgat cctcccacct cagcctccca aagtgctggg attacaggcg tgagccactg 35820
cgcccagcaa cttccacatt tctaaataac atgcttctac tgctattttt tttttcaatt 35880
ttagacattt ttttactttc actatagttc tatcagaatt cagtgtgtac gttattatgc 35940
ctaagtaaat agtcatggtt gcttacgtat tatatttctt tgattgtgtt tcttatttga 36000
tgagaaagct gtgtttttg ctctgggttg aaactggaga gaggacctgg ggaggaggag 36060
gaggacagat gaagttggtg actgtacctt catggccata gctgggttct cagcacccgg 36120
ggatctgctg atcacctact cataggccag gcccctatcg aagttctagg tgacccagtg 36180
ctggggacgg gggggccacc tgcaaggtct aatcatggag gtgggggcta cagtgttggc 36240
ttgtgctggg gccagcatcc ttaggaaggc atcttggagg tggaggagac agccgcccac 36300
ttcttgattg gggccttcag cagcaccagc ttcttgggca ggctggtgct ggctttcatc 36360

[0016]

accatgtcgt gttcaatctt cttccagatc ctgacttcta ggttcagctt tcctcagacc 36420
ctggttcctt tcagaggcca ttgctgctgc cttgctcttt gctggcttgt gccttgatta 36480
tatgtctttg tacaactttt tgttttcctg gagttaatct tcacatctgt tttcttggag 36540
ttaatcgtta cctctatatc gcttgcttat tattctttgg ccttttttgtc ttctcacacc 36600
ttccaacttc tttgtaatat gtgtttagta caatttttca tgacaggtag tttactgaat 36660
cagtttttcc ccagtgtggt catccaactt gagttatcca gctctctgcc ccagtctggg 36720
caggttgatc ttcaggtctg tagtacactt gtatcctagg acttctcttt gccattagcc 36780
tggaatttcc tttgcagttc tcccgttgga tgcccagttc ctagatgcca tatgtttttc 36840
tatcgtctag tagcttcctg agagaagatg aatgggaggg aaattgtatg aggttttgca 36900
ttcataaaaa tgccattttt tttcctgtac acttggctgg gtatggtgtt ctggggtaga 36960
aatcatttc 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 gtcctcctag attgactcac atcttacctt tttcttttct 37260
ttttctggta ctttttagat atccatctca aactcttcta ttcattgtta tgtttttaac 37320
ttctttcttt tctttgtctc ttgatggggt cttgccctgt tgcccaggtt gtggtgcagt 37380
ggtgcgatca tagctcactg cagcctcaaa ttcctgggct caagcagctg ttctgcctca 37440
ccctcccaag tagttgggac tacaggtatg caccaccacg tccagctatt ttctttactt 37500
ttttttttt ttttttgaga tggagtccta ctctgtcgcc caggctagag tgcggtggtg 37560
ggattttggc tcacttaagc ctctgcctcc caggttcaag cagttctcct gcctcagcct 37620
ctcaagtagc tgggattaca ggtgtgcacc accatgcccg gctaattttt gtatttttag 37680
tagagccaga gtttcaccat gttggccagg ctggtctcga acgcctgacc tcaggtgatc 37740
cgcctgcctt ggcctccgaa agtgccggga ttacaggcgt gagcccatca ttagatcttt 37800
aaataccagt atctataagt cttttcctct tgagtcagct agtatccctg gaaggaaatt 37860
actcatttc ctgcttggag gctataagct tggctatgtt tatcctgcaa ccggggactg 37920
gaagggaggg gactgacagt gttgctggtc agggtgccct cttacttttt gttttctgtg 37980
tgcatctcac gtctgtcctc agcctatgta aacacctctt gagattatcc ctctcaatct 38040
ttgccggagg tgggggaggg gctgcttcct gggctgcctt ggattggagg gaagacctca 38100
ggtgagtggg tgggaatttg cccaaggagc catgagacca gccactattt caccctctcc 38160
atccctccac tttcagatgt atgtggcgcc tccaaagccc gagctcttct tggcgtctgt 38220
ggcttcaata agcttgcttt ttgctggtat ccctcctacc ctcccctgtc cccagcaaag 38280
cttgcatttg aacttcttcc tacgggctaa caaatcagtc agttatgtag ctcttgttac 38340
tttttagctt ccgaagtttt gttgacaccc gtagtctgct aatgtccctg ttctgttctt 38400
tctgttcgtg taaatatatg ctttatacaa cttctttaca tgatttttgt ggggtttctg 38460
ggtagcagag cttcacaagt tcaatccagc gtgttggatt agaaatctcc caccctctgg 38520
tttattctta ttctcaaaat tacctgccaa acactgatac tcccttgttt ttccttttcc 38580
tgacaggaaa tgtacatacc atacaggaca gaaatcatta gtgtatccct tggtgaataa 38640
ccacaaagtg aacttaaccc ttgtaaccgc cacccaggtc aagacagaat attaccaagc 38700
actcagaagc ctctccccta ttccccccgtc actgctcctg ccttcctccc caaggtcatg 38760
actgctggct tctaattcca gagtctgttt ttaaattctg tgtacataga ccatggatta 38820
agtgttcttt ttgtctggtt tattttggtc gacattaagt tcatgagagt cttctatatt 38880
atcgtgtgta ttagtattcc tgtagtttta ggagcttcat agcattccat tgtagggata 38940
taccacagtt tattcattgt attatcactg ggttgtttct agttcttggc tattgcgagc 39000
agtgctactg tgaccactct taggtgtgtc ttttggagta catgtgcagg tttccatctt 39060
gcacagctag aggtggagtt gttgggtgat agggtgtgtg catctcagct gcagtagaaa 39120
ctgccaaata gctttccttg agtgcttgta ccagctcacc cttttgccac tgtgtatggg 39180
gattccagga gctctggtcc tcgctagcac ttggaattgc tgatgctttt actcttagcc 39240
ttcctgatgg gtgttttctg gaatcacatt atgatttaa tttccattcc ttaaagtacc 39300
cttggctctg aagtttaatg attcatgcat ctcttccctt ttgaagtact cttacaggta 39360
tgttgtgcat gtgttgaaaa gtggcactat ctattctaaa atacagtatg cctcctctgt 39420
gtttgaacag ttgtagcgtg gccttggggc ctcctgttag ctggcttgga gaagggattc 39480
ttgggattgt agagattaga cctgaggagg ccccttggag ctctctgact aaattttatt 39540
ctttattatt ccaaactatt taagctcacc gtgtgctgac tcatcataat aatgagtagc 39600
tctcattgtg cttgtctatt tggactcata caatgatttt tttttttct ttgagacaga 39660
gtcttgctct gttgcctagg ctggagtgca gtggcacaat ctcggctcac tgcagcctcc 39720
acctcccagg ttcaagtgat tcttgtgcct cagcttctca agtagctgag actgcaggtg 39780
cgtaccacca tgcctggcta atgtttgtat ttttagtaga gacggggttt caccatgttg 39840

[0017]

gccaggttgg tctcaaactc ctgacctcaa gtgatctgcc ttcttcagcc tcccaaagtg 39900
ctgggattac aggtgtgagc cactgagctt ggccaaagta gtttttaag atgttagtat 39960
cttttcttgc agctaaaaaa gtttgtcaga gatgattcta ctttgttctc caggtgtttt 40020
ctcagggaga aattggaggc agtaagccac tgggggagtc ctgtggctgg ggggtggggt 40080
agtcctgtgg ctccttgtca gggagtcctg tggctggcaa ggagagaagt cctgtggctg 40140
ggttgggagg gagtcctgtg gctggggtct catcctgtgc ctaacagtgt ccagaggtgc 40200
cgagaccagc tcagtcgggg agaccctaac ccagcagcgc tagaggaatt aaagacacac 40260
acacagaaat atagaggtgt gaagtgggaa atcaggggtc tcacagcctt tagagctgag 40320
agccctgaac agagatttac ccacatattt attaatagca aaccagtcat tagcattgtt 40380
tctatagatg ttaaattaac taaaagtatc ccttatggga aacgagggga tgggccgaat 40440
taaaagaaga ggttgggcta gttaaccgca gcaggagcat gtccttaagg cacagatcgc 40500
tcatgctatt gtttgtggct taagaatgcc tttaagcggt tttccaccct gggtgggcca 40560
ggtgttcctt gccctcattc ctgtcaaccc acaaccttcc agtgtgggca ttagggccat 40620
tatgaacatg ttacagtgct tcagagattt tgtttatggc cagttttggg gccagtttat 40680
ggccagattt tgggggggcct gctcccaata cagaggtctc gtgtaaattc cctgggaggc 40740
gataagcctc tgagaaacag actatgctaa ccacgccatg aaagagaaac ttatttataa 40800
atcagatgcc agttactagt ttactgctta tttgcccagg cgtagctctg acagagtccc 40860
cgactcatag tgcttgctca gtgcatgctg aacaatgatt ggaatcaagt catggctcag 40920
agcatagttt tgaataatgg gaaatggatg ttcttaagta acatagtcac caagataatg 40980
cgactagctg ggtcacccct tttcaatttt aggatatttt tatcaagatt taaatggcca 41040
tcattagagt tatagcactt tctcctttgg attgtcctag aggcccatga gaaagtattc 41100
cctaatttct taggagaaca gtttgtgggt agtatgcggt catgtccagt taaattgcag 41160
atatttccga tcgaagatgt tccagtcctg agaacttcgt gacattagca ggacttctac 41220
aagccatctc ttagggtggg 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 ggcggacagc ggctggatca gcagtgagca tctgccagca 41700
ctcaagaagg acacaatatt tctatagttg gctactaaat gtgctcttag gtaaggtgga 41760
ggcatatgag tggaagagtc tccagcatgt actcaagata gacctttgaa ataaataaaa 41820
ccagatgatc cctcagcttc tagaccaggc tatttggcac tggttgattg aatgtgaact 41880
gcactggggc tgctgtgagc ccgcatgggt ctctgtgacc ctgcagatgc agccgtgccc 41940
agggactggg cagtgggtgt gggctggtgt gagccctgtc tgccacccag ggcctggccc 42000
tctgtctgtg tcggccatga ctatggtgag tcttgtaggc ttgagactgt gcctcgggtt 42060
cctgcgggtt ctctgtaggt cagttgacag tttctcctgt tgtttgggta actgtggaaa 42120
cgaacactgg caagtgctga agcgagcatg tggacgtgcg atatgaaata acgacctggc 42180
tttcaaaggc agtgaggctc tctggaaagg accttgctga gctagggatg tgggtgtgta 42240
gccattccca gtgggcctca tggcgtactc gttcatgatc atgtttgtgc catcttgatc 42300
tctcaggatc tcttcttttt taacagatta agccgggaat ctccaaacag tgagtcagat 42360
gttaagatgt cttgcttcca cccccacagg cttactcgtt cctgtcgagg atgaacactc 42420
cactctgctg attcttggcg tgctgctcac cctgaggtat ttggtgccct tgctgcagca 42480
gcaggtcaag gacacaagcc tgaaaggcag cttcggagtg acaaggaaag aaatggaagt 42540
ctctccttct gcagagcagc ttgtccaggt aggagcacag ggtttactct aggccctgca 42600
tgtgaatgac tgacattcaa agaaccgatt aatttggaag agaagcggca gaaccgagag 42660
ttagaggtgt ggactctgga gctgcgctgc tcgtttccaa ccctaggtgc tgacctctag 42720
ctgtcttccc tctgtatgtc cctgtcaccg tgagtcaaat gcgggtgatg cctcctcagg 42780
tgccgtgtta cctaagcctc tcagagacca ctgctaccct gtttctaaaa ccagaggtca 42840
cgatatgtgt tcatccaccc agtaaatact gattgagcac ccactgtgtg ctaggctctg 42900
ggataggggc tgggtataca atggtgagta tttcagctgc agcttctgcc ccgtggaggc 42960
tgtggcctag cacactggtc taggcacggt ggtatatgct cactcaagga gatagggacg 43020
tggtcgtttg gggtgtcgga acaaaatgtc ggaacttctc tttccaatgc agagaaacct 43080
tgcagtaatt ctaatgtact gtgattggca gttgacttca gttctttgta gcacgcttac 43140
tcaggttatt tcactaacta tgtaaccatg cagcctcatt ttaagcaatt ggatttttg 43200
aactttactt aaaatgttat gtcagggttt ttattgtgct taatgtgtgc catttagcta 43260
agttttgtag gatacgaaat tgtaagtggc ttaaaatgat tcttaataga atcatgaatt 43320

[0018]

gaagataatg ctaataattt aagcactgag ttaggtagtg tttgtaaaat gcttagaatg 43380
cttcctggca catgttaagg ccatgtaagt gctgcgtgtt gataaacagc tgagcaaaag 43440
tggactctta agaaagtatt ggggctgaga gttctgttcc aaccagctgc cctttggtta 43500
tttttcagaa taaaagcaga gtctcatggg atatgacatt tatatttcct tcacaaaaaa 43560
cactgctgag tgttttgttg agtaaaaagg gtgtagccat ggtaataata catttaaaat 43620
atagtttatt tcatctttac cttgccttgt ttttttttta agctagcttt ttattgagaa 43680
ttccacacat acaaaagtat caactcatga ccagttatat ttcatttata atcctacttc 43740
tccctttttt tattatttga aagcaaaccc caattatcct cttatttcat ctataagtat 43800
ttcagtatct ctatagatga ggactcttct ttatttttaa aactttattt 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 ctgtctcaaa aaaacaaaac tgcaaaacaa 44160
cgtcacaaaa cagtgccatt gttagacctg aaaatattaa acatttccta catcaaatac 44220
ccaccaactc attatcaatt tttctctcta ctcttttgga atcagcatct aaataaaatt 44280
ggtcgataag gattgtaaat ctctttgatg aactggttcc cctccatccc agttttttc 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
atcattggtc tgatgggaaa agcaaataat tactaaaccg tttagcaagg ttgaggtgca 44700
catggtgggg cctggagaag ttcagtcatg agccgtcact tatgggcacg tggaatctga 44760
cccggcacag agttgggaga agacaggagc tttatagaca gaaaatgtgg tctttgctaa 44820
gtcccaggag tgaaagggtg agacagtgct cacagcacac gagtgtgggt gcgtagacag 44880
agcaagggtg ggtcctgaaa aggcctgcag gctttctcat agattagcaa gagtgctggt 44940
tacggaggtt tctaacattt gtgaacagat cgaaactgtg ttaaattggg attgcagtaa 45000
tcctggaagg acagggatag agggtgaagg ggaaaaaagg gtatggatgt gagacttaat 45060
tgctgatttt cttaagacct ttctccaaag taaataaatg atgtggcaca tttttgaact 45120
ggcaaattct aaactctaga tatgattatc tctataacat atcttactcc atcttctttt 45180
gactaaaaac tgttcttaat taaattacca tgagacgttc aattcagcaa atgtagtttg 45240
gctaaccata tttaattaga atttaatata atcctaggcc tggccaaact attaagcaag 45300
tgtgggcaaa atattgataa ttttagatat gcaggaactt agtttgcttt ccatgtgtgc 45360
ttttcgaaaa aggaataaat tgaaaaatag aggaagccct gaaatccaag aagcaaactc 45420
tctcacctag gcatgcagta aaagcaattc taggatgatt gctgtttggc gcgtagttcg 45480
tattagaaac cattcttctt gaataaatag tatgtttaag aagctgggca gagggaaggc 45540
atatgcatat attatcaaca aggagggaga aaaaggcaat tagtaaccat ccataggagg 45600
gtcagcaaga tttataaagg aaatttgtga tccaagtatg aagcaaaata aggtgcagaa 45660
taaattttaa gcaagtaata gattagagta agagaaccca tttgaccatt aaccttggga 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 ttaaatgtaa 45960
atagtgttac ctaggagcat gtaaatggaa atctccatag tatgaaagca gtgctgttgc 46020
taacagaatt taggaggggg cagatgaggt gaaggaaatg tgggtgctga tttccttatt 46080
acattgagag gagccaggag attctttgtt caaaatggat ggcttaagaa gtcaaagtat 46140
aagctgatta cgtagagcag gtacccaaaa atgttttgtg taaggggcca gatagtaaat 46200
attttcagtc ttgcaggcca tcccaagtct gtggcagcta ctcaacacta cctttgtagc 46260
atgaaagcag ccacaggcag cccataaatg tggctctgtt ccggtgaaac tttaggtaca 46320
aaagcaggtg caggccagac ctgacctgtg cactgtggtt tgctgacctg ggattcaggg 46380
gtatagaagt taccatcaga agagctaaaa gtgagacttt ttactttata ctcttctaca 46440
ctgtctgatt ttgaaaaaaa gaaacatgta ttttataata ttaaagatag ggttggcaaa 46500
tagcaaataa aaatacagaa taccagtgaa atttgaactt cagatacatt atgagtaatt 46560
ttatggtgta agtatattcc aaatcatgtg ggacatactt acactacaaa attatttgtt 46620
gtttgtttac agtttaaatt tgagtgcctt gtattttatc tggcaactgt aattaaaggg 46680
aaaaagaata aattcattat gttcatataa tgtgatatag caggggtccc caacccccag 46740
gctgcagagt ggtactggtc catgggtccc caacccccag gctgcagagc ggtattggtc 46800

[0019]

```
catggcctgt taggaaccag gctgcccagc aggaagtgag cagcaggtga gctggcattc 46860
ccacctgagc accgcctcct gtcagatcag tggcagcatt agattcccat aggagtgcaa 46920
accctattgt gaactgcaca tgtgaggggt ctaggttgtg cgctccttat gagaatctaa 46980
tgcctgatga tctgaggtgg aacagtctcg tcttgaaacc atcccctggc cctgtggaaa 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 tttaaggaat taatataaca 47340
aaaaatcatg ggaatttaga aaacaacatg gaagctaatg 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 cgcctccacc cgagcttctg 47640
caaaccctga ccgcagtcgg gggcattggg cagctcaccg ctgctaagga ggagtctggt 47700
ggccgaagcc gtagtgggag tattgtggaa cttataggca agttattagc aaggtctact 47760
cttacaatta actttgcagt aatactagtt acactctatt gattatgggc ctgccctgtg 47820
ctaagcagtc tgcattccat cttccttgcc aaaacttata atacaaattt catctttatt 47880
ttataaatag gggagttggg ctgggtgtgg tggctcacgc ctgtaatttc agcactttgg 47940
aaggatcgct tcagcccagg agtttgagac aacctggcca agtgagaccc tgtctctaca 48000
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa attagctggg catggtggca catgcctgta gtcccagctg 48060
ctttggaggc tgaggtggta ggattgctta agcccaagag gttgaggctg cagtgaatct 48120
tgatggcagc tgcactgagc ctggtgacag agcaagatgc tgtctcaaaa taaatttaaa 48180
aataaaataa gagaattaaa gtttagcagg ttgggtggca aaatgaggcc acacatttaa 48240
agcccctcct cctgattctt ttctctgcct tggctgcctc ctgtggcatt ttaggtgctg 48300
agaaatgaaa acagtaggga aaatagttcc aggatcctca tgttaatttg ccagaaatgg 48360
catcttcaag tcgtcagagg gatctgagag ttccttcctg gcctgacttg agaaaatccg 48420
tctgtcccca gctctgcgtc tgcctccact gcccagtcac ctcctctcca tgctcttggg 48480
gctgggccct accccaccat gcagtgctgc cctggagcag tgagcttggt gggtcctgtc 48540
tggcatgaga gctgcctttg ggagctggat cccagcctct accactgggt ctggtgccta 48600
gcaggctatg gataaacttc tgctgactcc ggcctctcct aagccactgc aacgtggtcg 48660
gtgtagtgca cagtgtgtgt gcagcgtggc cttactcaca gcctccacat tagagagaat 48720
ctgactgaag tcttactgct gcctcgtgtg aacataaatg tttgccagaa ccatgagcag 48780
gaaatgttaa tctgccttgt ttcctgtcct ttacacggaa gaatttttt ctgtatggaa 48840
tgcgtgcctt acaaataatg agtggaaata cccatcgcta atgaaaagtt atacttgact 48900
gttagtcagc taaataatct gagatttcta atacttttaa tttggctttt acaatgcaat 48960
ttatcttagc ttttttgatt tcttaggtca tatctttaga actatatatt tgaatgttaa 49020
tgtaattttc atattgaaat taaaatgttg aactgcgatg ttaagtgttt cctgtggaaa 49080
aacgttcaca ttttctctag ttttaaagtt gaatcaagct gtttgaagat tttcacattt 49140
cttctagatt ttatcagctt gttactttat ctgtcacttt ctgtgatttg cagctggagg 49200
gggttcctca tgcagccctg tcctttcaag aaaacaaaaa ggtgattatt tcagaaatca 49260
gagtcttgtg ttgaatctta ctgattttct tgtatttctg taatgtaatg tatcttgtat 49320
ttcttgtaat actgtattgg actctgtgta tatctcttct cagatgagtg attatatgtg 49380
tgaatgttgc tggaatctga taaccaggcc tgaatagttt tgtagggtgg cttttaaaaa 49440
ttactttcat atcagaattg ctttgtcata aattttgaac gcatcataaa tttctaatgt 49500
tcggggtcag cagacttttt ttgtaaaggg acagagtgta 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 cgcatgtggc 49860
atgtgcctgt agcctcagct gctgctcagg gggctgaggc aagaggattg tttgagccca 49920
ggagtttgag gtcacagtga gctgtagtca tgccactgca ctccagccta ggcaacagaa 49980
tgagaccttg tgtcttaaaa aaaaaaagtt tcctttgttg ggttatttta atttggacct 50040
ggttatcatt tttcagccat atttaacttt gtacatatca gaatgttctg ataaaactta 50100
acttttatta aagtgtttgt gatataatct gctagttttg gtacacatta tcttttgcaa 50160
tgccagttat tttcttttcc agtgtgggtt tgcataggaa aagaattgct gtcactttct 50220
attttgaaat cttaaaagac tgatcctttt ttgtgtcatg atttgagtat ttaattgaga 50280
```

[0020]

gcctaatgcc taatattatt tgcagtatta aatgggatct taacaggaat agcattctag 50340
ccttcattga attaagtaaa catttcttaa gagaacttgg aatctataat atttgcgtca 50400
tcatagtatg agatacttaa tcaagtttga gattttagtg 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 ctttttggta tttttccccc attgagagct gtgtcttcaa 50700
actcttctgt tatagctgga aaatcctttt taagtgaaat ctgcccaaat 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
agtttcctat tatttagtag ataggccaag ttgctgtgtt aattccatgt agattttggg 51060
tttcctttgc tcatttttтc 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 tttaagttta 51540
agtagtaata tagattattt aataatcaaa atcaataaat attaattatt aaaatgtttt 51600
gtggtatagt ttgagaatca ttgcttttaa ctttttccat ataggtttat tgactttaat 51660
agcattctaa acataacatc tctacattct ttgtgtttaa tactgtggag gtataaaaat 51720
acttatatat gatgataaac tatattagag taaattaaat attcttatga gtttcatttt 51780
agagtgcatt tacttaattt tgaagtcctt atttttagca aactaaaagg aatgttggta 51840
cattatttac taggcaaagt gctcttagga gaagaagaag ccttggagga tgactctgaa 51900
tcgagatcgg atgtcagcag ctctgcctta acaggtagtt ctcactagtt agccgctggt 51960
gtggaccttc actgtctgcc ttccacccct tgcccttcct gctcgtcccc ctgcacctgg 52020
tggacagcac gactgggggc agcagtggag ccaggttgct taaatggggc atattcgggc 52080
ttcttttata atacttactc tgaagcttgt gtgtctgtgg tgtttgcatc atatatttgt 52140
tgttttccat ggtttaggct gttttaaaat taggtttatg gcttgagcat agggctttgt 52200
gagtagggga tggcaggtcg aaacatctca tgagttggat gggttatgct gggggttggg 52260
aaatgggatg aaaaattatg ggatgaaaaa ttgcctatgg atagtttaac ttgaaagaat 52320
ctgcctttgt ttacagatag ttatcttttt tctttttga gatagagtct cacactgtca 52380
cccagtgcag atacccagtg tcactggagt gcagtggtgt gctcttggtg cactgcagcc 52440
tccgccttct gggttccagc gattctcctg cctcagcctc ccaagtagct gggactacag 52500
gtgcccgcca ccacgcttgg ctaatttttg tatttttttg tggagacggg tttttgccat 52560
gttggtcagg ctggtcttga actcctgacc tcaagtgatc tgcctgcctc agcctcccac 52620
agtgccggga ttacaggagt gagccactgt gcccggccag ttacagatac ttatctaatg 52680
aaattctctg tgtactttat aaaagatgag gattaactga aggtactaat aactggatta 52740
tatgagggtg gttttggttg tataatccta tctaaaagaa tattttagct ataactgaaa 52800
gtaagactta aatatttaga gaggaaaatc tgaataattc tagtagtaat tatttattta 52860
caaaataaaa atagattttt ttttgattac acaaattaaa caacaataaa acatcacagc 52920
aatccggata ctataaagct cacatgctta ccgacccaac tgccccagga gtgaccactg 52980
ccaacagctt catgtcgacc tttttgccat aatttttata tagccttttt tgtttttaaa 53040
tggtaattta gaaagtcaac taggaaaatg tgttacaggt ttatcttcca ggagaatagg 53100
actggagtcg agatcttgaa tgtggcttgg aagaaggcaa gcccacccca gagagatgag 53160
ttgacagttg tttctgacca ctgcttgctt agagggcctg cgtgtctgtg accgcctagc 53220
tttgcgcccc tgactaggct gccccttaat tacaaatgtc tttatatatt gctccagcta 53280
aggcttggag tagtcggtta agaacttgaa cttcggtttt tgcagtgaaa cagcatttga 53340
gaatatcacc ttctgataag ccttatttta taaggtgggt actgtagtgg gaggcagtgt 53400
gagagatgct tgaaggatgc actgctgtcc tgcatttcag catcttcagg atgctgtgca 53460
gctgaaacat ttgataacgg tggaactgtt cgttattttg caagcctgtg attccctatt 53520
gaatgtttтc 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

[0021]

acagctccag ccaggtcagc gccgtcccat ctgaccctgc catggacctg aatgatggga 53820
cccaggcctc gtcgcccatc agcgacagct cccagaccac caccgaaggg cctgattcag 53880
ctgttacccc ttcagacagt tctgaaattg taagtgggca gaggggcctg acatcttttt 53940
ttttattttt tatttgagac agagtctcac tccatagtgc agtggaggcc gggcacaggg 54000
gctcatgcct gtaatcccag cactttggga gactgaggca ggcggatcac ttgaggtcag 54060
gagttcgaga ccagcctggc caacatggtg aaaccctgtc tctactaaaa atacaaaaat 54120
tagttgggcg tggtggcaca tgtctgtagt cccagctgtt agggaggctg aggcaggaga 54180
attgcttgag cctgggaggc agaggttgca atgagccgag atcgtgacac tgcactccag 54240
cccgggcaac agagcaagac tccatttcaa aaaaaataaa aaaataaagt gcagtggctc 54300
gttctcagcc cactgcaact tctgcctccc aggctcgagc gattctcccg cctcagcctc 54360
ctgagtaggt gggattacag gtgggcacca ccacactcag ctaatgtttg tattttcagt 54420
agagacaggg tttcaccatg ttggccaggc tggtctcaaa ctcctgacct tagatgatcc 54480
acccaccttg gcctcctaaa gtattgggat tatagttgtg agccaccatg cccggccctg 54540
ccacctgcca tcttttgagt tcttccctgg agacctagac ctgaaccctc ctgcttgttc 54600
tcttgttatc taataccccc attgacagcg cagcttagat cattaatgga gagcttgacc 54660
tcatctgata ccttcactga aggaaacaac ttagtgtctt ttgtgttgaa cactgaggta 54720
aaaaattgga atagttgatt atatgaactc tgctaaaatt gagtgcattt tacatttttt 54780
aaggccttgt tgggccctgg ttaaataatt atttttaaaa atccttaagg agcctattat 54840
aaacagatct gtggtcttaa tgaaatgtga ttaatactgt gcattatttt aagaactttt 54900
gacttttcaa aaaacttta caacatttcc catttgatag cggcataggt ttaagcactt 54960
ctcatctcta agttagtgga caaaaaaccc tcatggatag tctaataatg tttgctacaa 55020
gtccatgttg agttttatac tccattttat tttcagtttt aaaaactgtg gttaaatatg 55080
tgtaacataa aatttatgtt cttaaccatt ttttgcgtat acagttcgct ggtattaaat 55140
acatttaaat aatgtcatgg aatcattgct accacccatc tctgtaacct tttgatcatg 55200
taacactgaa gctctgttcc cattgaactc tattcctcct ttcccgccaa gtccctggca 55260
accacgattc ttctttctgt cttctgaatt tgactacttt gggttctcat atactttagg 55320
agtcacacag tatttgtttt acttagcata atgtccccaa agctcatgca tgttgtagcc 55380
tatgttagaa cttcctaatg tttcaggcca aatactattc cattgtatgg ataggccaca 55440
ttttgctttt ccattcctct gtccatggac acttgtattg cttcatgttt tagccattgt 55500
gaatcatgct gttatgaacg tgggtgtaca gatagctcct ggagactctg ctttccattt 55560
ttttggctaa atacccagaa atggagttgc ttttacattc caattttaat ttaaaacatt 55620
catatcattg agtgttttac ttaatagtat agtagttaac aaacttaata aaatagtatt 55680
ttggtaataa tttgctggta gtccattgtt cagttttttt aggtaaatta cacaggacat 55740
ttcaagtgga catgaaacat cttgtgatgt ggaatcatgc cccaagctga tggctaaaca 55800
tatgaaatac catacctaa atttagtaga tttagtcttt gcaatttagg agataacctg 55860
ttatattgtt aggtttttgt cgaaaagctt tgtcctcata tttccaactt gctgtaaaat 55920
ttgtttgtga agacaaatat ttttgtatgg gtttttttctt tttcatatta aaaagaaatg 55980
tccacattgg aatttttttg gagttttag 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
ccgtttaggt gttagacggt accgacaacc agtatttggg cctgcagatt ggacagcccc 56280
aggatgaaga tgaggaagcc acaggtattc ttcctgatga agcctcggag gccttcagga 56340
actcttccat gggtatgtgg actacaggtg atgcgctaca aagtggtttg tattcagacc 56400
tggacatctt aattatatct ttgcttccaa gaagaagtcc tttgatactg ttttctgagt 56460
tctgaatagc tgatgaaaat gaccaattga ggaataatca tacttttct tgatctaaat 56520
cttatacttt tgagttatct tagcataaat gtataattgt attttaagtg gaaatttgtc 56580
acttaatctt gatttctctg tttttaaagc ccttcaacag gcacatttat tgaaaaacat 56640
gagtcactgc aggcagcctt ctgacagcag tgttgataaa tttgtgttga gagatgaagc 56700
tactgaaccg ggtgatcaag aaaacaaggt gagggacata ggcttgagac gacttggtgt 56760
ttctgagctt gtgtgaggat ttaaaatcgc cctggctact gtctacttta ttgctttccc 56820
atccctgggc ctttaaattt ccccttaaa taccagctct tcccaggcct gttgttttct 56880
gcctttccag gtactaccca cagccttgag aattgcctga gttctgcctc ctttgagagt 56940
gtgccccaga caaatctatt ctgtactgaa tgtttccttg tctgatttct tggatcattc 57000
atttgatggt tgcgtatggc ctgcaacgtt tcttgttttg gttctactga actgttctaa 57060
aagtctctct tcatattatc tttttacatg taaatgtaac tgtcttcact tttaattcct 57120
caaggacaag gaatagcgtt tcacagttcg tcccatcaat cagaattata gcctttggca 57180
tctccctatc taccaggccc acttcctctt agatttgggc ttccccaggc tgttgccttt 57240

[0022]

ccccaagtag cttctgcttg tcctgtagaa gacctttcat gctttgcttc tgcagcagcc 57300
gttcctgaat gcctagtgtc aactgccttc ttaccacgcc caccctccct gcatgctgca 57360
tttatcccct gccacagccc tgtgaccctg tgtcctgctg cctctgactt gtctgtttct 57420
gcttggccat ggtctctgtg aggtcaggtg tgcatatggg cacaaaccag ggcatctctt 57480
tatccccagc acctggctta agtgctgctc tggaactatc tgttgaatga actaatgcat 57540
gaatgtattg ttgagtatga gacaaacaag tgtcattgtc tcctttctag ccttgccgca 57600
tcaaaggtga cattggacag tccactgatg atgactctgc acctcttgtc cattgtgtcc 57660
gccttttatc tgcttcgttt ttgctaacag ggggaaaaaa tggtgagtac aaaaggggat 57720
gtgcacagtt gaaggaaata actaggtttc agaggtcagc ttggtggcct gtttttgcct 57780
tgcgtgcagc agaggaagta gaatctgagg atgagtttgg ttttcactag ccgaggggag 57840
ggaggaaatg atgggagcag gtaggttatt gggtctggtt ttgttcattt gaaaacaatc 57900
tgttgtttga ggctgaaggt ggcttgggtg atttcttggc agtgctggtt ccggacaggg 57960
atgtgagggt cagcgtgaag gccctggccc tcagctgtgt gggagcagct gtggccctcc 58020
acccggaatc tttcttcagc aaactctata aagttcctct tgacaccacg 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 cgcgcccatg cttactatgg agccttctcg ttctctcttt 58500
ttctttgggt gagagggtac acttgtgttt ttgaatttat atgaggtaag tgtgtaatag 58560
ggtttttct aatctttttt aagtggaatc tggaatttta atcagattta ttatctgaca 58620
acctagaatt ataatccaga aagtctgtgg tattgaggac atattggcaa tatgatgaat 58680
ctctaattct taaatcctga aacttttttt tttttaatca cttagggtta ttatagtgaa 58740
gtcatttctg aatttggatc ttctcttcac acctcttttt ctctttcctg agaattaagc 58800
ttttgtttcg agttagaaag ttgatagtag ggaattgttc catggctgag caatttatct 58860
ccacagagga acagtatgtc tcagacatct tgaactacat cgatcatgga gacccacagg 58920
ttcgaggagc cactgccatt ctctgtggga ccctcatctg ctccatcctc agcaggtccc 58980
gcttccacgt gggagattgg atgggcacca ttagaaccct cacaggtaac ggccagtttt 59040
tcagctgtgt tttttctagt tatgcttact aaggtttaag tttagatgat gatgtttgtt 59100
gcttgttctt ctggttagga aatacatttt ctttggcgga ttgcattcct ttgctgcgga 59160
aaacactgaa ggatgagtct tctgttactt gcaagttagc 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 ttcctaaagg 59460
atatatttag aaataaccta tcattaagtg taaagtctgt tgaatatgct gggcacggtg 59520
actcacacct gtaatctgac cactttggga ggccaaggtg gaaggattgc ttgagcccag 59580
gagttcaaga ctatgggcaa catagttgac cctgtcccta cagaaaatta aaaaaaaaaa 59640
aaaaaaaagt agctgggtat ggtggtgcat acctgtagtc tcagctactc gggaagctga 59700
ggtggagggg ggattgcttg agccccagag atcaaggctg cagtaaggcg tggttacacc 59760
actgccctct agcctgggca acagagtgag actgtctcaa aaataatagt aataataatc 59820
agttgaatta aaaaaaaaaa aaaaaaaacc actgtgctag gcccatagta tggtaagagt 59880
taaagtgagc cttagggatt atttactcaa cctctgtttc tgtataaagt ggaataggct 59940
caattcttta agtgatagca tgttgaacct ttccatacca actggctcat aagtcacaac 60000
tggccagtca acaagagtaa aaattaactg gtaaaaatca aagcaaaaaa cctacaattg 60060
tcaaatttgt gggataactc ccccttttaa aatgtcatgc ctgacagtaa tttctctcta 60120
gtttccaggt tttcagtcag ttgtgtcttt tttgagcaga aggaagcatg ctaagagctc 60180
aatcttgtgg ctagctgggg gtctttgtgt cagccatgca tgtgatggtg cccctgggtg 60240
cttggggctg caggggaggg gtacagcagt aggggcctgt tctgttctct cgtgctgtgg 60300
agtacatagt gacatagtgg ggtggtcctt ggtgtaggtc ccttgttcct 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
acccagaaca ttgtgtgttg aagagtgacg gttctcaaac cgtcaagacg cgggtactga 60660
gtgggactaa cctgctgtcc tcttgccttg gaccttgtgt tccagaactg tgtcatgagt 60720

[0023]

ctctgcagca gcagctacag tgagttagga ctgcagctga tcatcgatgt gctgactctg 60780
aggaacagtt cctattggct ggtgaggaca gagcttctgg aaacccttgc agagattgac 60840
ttcaggtaag tgagtcacat ccattagatt tcatgaacta agctcaattg aaagttctgg 60900
gatcacttga tgcaaggaat gatgttatca agtaccctgt ccatcagaaa tccgagtggt 60960
ttaggtagat gacagtgatt ttctcctccc agtggctttt tgctgaactt tgccctatgc 61020
ttggaatttt attttatttt attatttatt tagagacaag atcttgctct gtcgcccagg 61080
cttgaatgca gtagcacaat catagctcac tgaagctttg aactctagga ctcaagtggt 61140
cctcctgcct cagcctcccg attagctagg agaataggtg tgtgccgtca cactggctaa 61200
tatttttgt agaaatgggg tcttgctatg ttgcccaggc tggtctcaaa ctcctgggct 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
tggcctcaaa aaaaaaaaaa taacatgagc tgtgttggca ctttcatttt ctaagagtag 61680
ttttggctgg agaagttttc tttcagtact ttcttttaga agggaaattt tcctttataa 61740
tttagggttt gttttttttt tttccaagcc acctttttata gagcccttgt gggttatttc 61800
atttaatcct tagaatgttt ataaatctgg gcttgttctc ggctccaccc acagataggg 61860
acgctgagcg tgcatgagtg ggcagcaaga tagcaggtta tggagggccc agctcacccc 61920
ttctgtggct tgagccaatt ttatagggca cttacagagt cttttgaaat agtatttatt 61980
ttgaagaaaa agaaaaacag tttactgagt actgtcttat tgagtctgga attgtgagag 62040
gaatgccacc tctatttatt taaagccatt ggccttttt gttgttttga gtaagtgctg 62100
cccaaggtcc ttccagggca cctggatgag cctgctctgg agcaagctgg cggtaagtgt 62160
ttactgagta actaaatgat ttcattgtta aatgtgctct tttgttaggc tggtgagctt 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
ccaaaatatc ttacctaaaa tttagtcaaa tacaagatta tgtttatttt tattatcctt 62520
ctctctaaag cttttaaaac tgcaagaacg agtgctcaat aatgttgtca tccatttgct 62580
tggagatgaa gaccccaggg tgcgacatgt tgccgcagca tcactaatta ggtatttacc 62640
aatattttat ctcttttcct tttttggttg aagtactaaa agatacgaga atggaaagag 62700
agggaagaat tcaaaggatg tagagcagta ttcctgaatc tgagctcatt tcagccattc 62760
tattcttaaa ctataatgaa aaaaaaatcc aaaaaagtct aaaattataa ttaaaaaaac 62820
aacaaaatac taactgtcca ttgtaaaaag taatgcactt tcattgtaaa aattttggac 62880
tatagagaat agtactaaga agaaaaaaaa aatcaccttc aattctgctg ccacctggag 62940
gtaatcactg ttaatatttt gctatatact ctatgagttt cttgttcaaa atcaggtcaa 63000
aattacatgc aattttgtaa tctgacaatt tccacttaat attttattag cattttcctg 63060
ttatgaaaca gtaattttag ttatgggtcg ttgttttgct atgcggttgg gataaaattt 63120
tatatacttt ttttggcaat tacttattat acataaatgt ttgtgtatag ttttcttttt 63180
ctgagaattc ctggaagttg agttaccagg cccggctttg aatttttttt tttatttttt 63240
ttttgagaca gagtcctgct ctattgtcca ggtgctatct cggctcactg caacctctgt 63300
ctccctggtt caagcgattc tcctgcctca gcctcccgag tagctgggat tacaggggca 63360
caccaccacg cccaattaat ttttgtattt ttagtagaga cagggtttca cgatattggc 63420
caggctggtc tcgaacttct gaccccgtga tccacctgca ttggcctccc aaagtgctgg 63480
gattacaggc gtgagccatg gcgcctggcc aggctttaaa tttaaaacaa atcttctaat 63540
agctttatgg aggttataat ttacatttct tgaaatgtac tcactttgag tgtatagtaa 63600
actccaattt tatcacattt ctgtcacccc aaatgtatcc ttgtgcccat ttgctgtaac 63660
ctccggttcc tgccccaact cctaggcagc cactcatcta ttttctgtcc cttaagattt 63720
gtgttttcgc caggcgctca tgcctgtaat cccagcactt tgggaggccg aggttggtgg 63780
atcacttgag gtcaggagtt cgagaccagc ctggccaaca tggtgaaacc ttgtctctac 63840
taaaaataca aaaattagtc ggatgtggtg gcacacgcct gtaatcccag ctactcggga 63900
ggctgaggca ggagaatcac ttgaacctgg gaggcggagg ttgcagtgag cagagatcgc 63960
gccactgcct tccaacctgg gcaacagaga gagactgtct caaaacaaac aaagatttgt 64020
attttctgga cattttatag tactggggtc atagtataga tggacttttg catttggctt 64080
cttttactta attgtgagat tggttcttgt tgtagcatgt atcagtagtt tgttcatttt 64140
tattggcgaa agtattctat tatatgaata ataccatatt ttatctatcc atcagatgga 64200

[0024]

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 ttccctactt 64440
ccctctccct ttccctttcc cttccccttt tcccttcccc ttcccgcctg cctgcctgcc 64500
tgccttcctt ccttccttcc ttcgtttctt tctacatata cacatttttt taaatttcaa 64560
tggtttttgg ggtacaagtg gtttttggtt acatggctga attttggtta catggtgaag 64620
tctgagattt tagtacacct gtcacccgag tagtgtacct tgtacccaat atgtagtttt 64680
ttgtccctca ccttccagcc ttccgccttg tgagtctcca atgtccatta taccacactg 64740
tatgcccttg cgtacccaca gctcagctcc cacttctgag aacatatagc agaaacatgc 64800
caaagtatac tcccactacc agaatgtgat tgtgcctgat tcttctcacc agtacaaata 64860
tttcaaaaaa agttaaatat gtatcagttt tttgggcaga agttgatact tctctttatt 64920
tatttatttt ttttgagata gggtctcatt ctatgatgcc caggctggag tgtggtggtg 64980
cgatctcggc tcactgcagt ctctgcctcc caggttcaag tgattcccac gtcagcctcc 65040
caggaagctg gaattacagg cgagggccac cactgccagc taatttttgt atttttggt 65100
agagatgggg tttcaccatg ttggccagac tggtctcaag ctcctgacct caagtgatcc 65160
acctgccttg gccttccaaa gtgctgggat tacaggcgtg agctaccaca cccggctgat 65220
atttcttttt aaaataactt accttctttt gaaagtaata catgtttaat gaacagaatt 65280
taaggaaaat ataaaaaaac gaaataatct ttgtaatcaa actactgaaa agaaaaccaa 65340
agttacattt tggtgcatat 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 ctcctgggtt caagcgattt tcctgcctca gcctcccaag tagctgggat 65640
tacaggagtg tgccaccatg cccggctaat ttttgtatct ttagtagaga tggggttttg 65700
ccatgttggc cgggctgatc ttgaactcct ggcctcaagc ggtccccctg tctcggcctc 65760
ccaaagtgct gggattacag gcgtgagcac cgtacccagc cagtagttac ttcttatatt 65820
ctagaaaaaa ttctactcat gatcaagtct ccatgaggaa agagacttta attgaagatc 65880
atggggcttg cagaccaata tgataaaata gttcattgtt tctaaaagta ttactgagtg 65940
ttgatggcag atatgaaccc ttttgttttt gtaggaaaat gttacccgta ttctccattt 66000
gaattcagtt tagatttgtt aggaatcgca gcttaagctt tgccatctgg gagtgtttgg 66060
gacagttttg cagacaaaat tgcaaaagtg cctaaggaat gcagctggca ttcagacctg 66120
ctctgtgctc agtactctgt ggacagacac tgttcagcac ttgttgatca gaaggtttag 66180
aaagagaact ttcaaagttg gtttttaatt aaagcattta atagtgtaaa tagaaaggga 66240
ttaaatttta tgacagacaa aagaaagtac agcacccagc 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 gccaagattg caccattgta ctccggcctg 66540
ggccacagag tgacattctg tctcaaaaaa aaaaaaaaaa gaaaaaaaga aagtacagca 66600
cccagttatg tccgagtggg tgcatgagag tgaccctgag attggagaca acgctgtcac 66660
gtgcttgaag aacgccacct gagaaagggg gcgagaagtg gtgtccgctg gtaaccagag 66720
gtgttggctt agccatctgc agggaggagg gtggtctatc acaggtgagt ttcatctact 66780
ttcttaagca aattaacctt acttttgtgt taggcttgtc ccaaagctgt tttataaatg 66840
tgaccaagga caagctgatc cagtagtggc cgtggcaaga gatcaaagca gtgtttacct 66900
gaaacttctc atgcatgaga cgcagcctcc atctcatttc tccgtcagca caataaccag 66960
gtatgctgac ccagtggcat cttcacattg tcgggaaaat gcccttcct gatgcctttc 67020
tttaggcttt aattgaaaac attttatttt ctagaaaaaa gcttcagctc aggatgtttg 67080
agtgtaggtc agtcctttga taggatatta tcattttgag gattgaccac accacctctg 67140
tatttaagct ctgccacaat cactcagctg tgacactgta aatctcttaa tagtttatta 67200
cattccatgt gctgacagtt gtatttttgt ttgtgacact tacgtattat ctgttaaaac 67260
attttcactt tagttgtgtt acctttaaag aggattgtat tctatcatgc ctgttgattt 67320
tttggtgagc gggctattaa agtcagtgtt atttagggtt atccactagt tcagtgattt 67380
gcgagattat cattcacatt tattgtggag cttttgaata tcgtgtcaaa tggccacata 67440
tatcccattc ttatctgctt cttaggtgag tgggacacag tgctttaatg aagctataat 67500
cttcagaatt ctagcttgca gagaagattg cagaagtgat aagacttgtg ctttttaatt 67560
ttgtctttta aatgttattt taaaaattgg ctttatatga tactcttttt ttctgctgag 67620
taacagtgtt ttacaaaact tggactaaat gacttctaag cttaaatgat cacttgatgc 67680

[0025]

```
tttttttctg aattaggaac tcagcttatc aaatatcaaa gtcataattc ctgaataaat 67740
aacgtctttt ttcatgtaaa gactgcttta aaaaacacat ggaaggctgg gtgcggtggc 67800
tcacgcctgt aatcctaaca ctttgggagg cccaggtggg caggtcgctt gagctcaggg 67860
gttcaagacc acccagggca acatggcaaa acccacctct actcaaatac aaaaaattag 67920
ccaggcgtgg tggcgggccc ctgtaatccc agctactcgg gaggctgagg gatgagaatc 67980
acttgagccc cggaggcaga ggttgcagtg agccaagatt gtgccattgc actcccagct 68040
tgggctacag agtgagactc tgtctcaaaa aaagacacac acacaaacaa aaaaaacatg 68100
gagacatttt tttggccacc ttaatatttc ccctcagata atttcctttg tttaaactca 68160
gaactggcat tttctctctt ggagaagatt caggacaaat actcctttaa gataagtaga 68220
agcagtgaaa gaggatttga ttatcaggaa tttgataagc ttagaataaa ttgttgcttc 68280
ttaatgtcat ttcagaagat gaatatttat taatagatgc caactgagat atcattaaaa 68340
ttgattacta actactactt ggaaaagtct cccagttcca aacttcagca ggcctcttga 68400
caattcagct gtggtcaatt gggtcttgcg 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 gttctaaagg aattagagtt tgtatataac tataatgggg gatagaaatt 68700
gacatgtgcc atgaagggaa tgcaaaaaag tgccgtggga gatgagaagt ggagaaagga 68760
atttcttttt tcttggaagc aggaataact tcatgaagca tgtatttcaa cttaaacaga 68820
tagtaggcaa cgctgtaagg ggagtatggc tgcagcaaaa gtgttcgggg cagactggga 68880
ggaagggagg gaataaattc agccattgtt atggaataat gatcaaaatt tattttcagc 68940
ccgtttcact taaaagttga gactgcttaa ctttttttaa tctttaatct taaactttta 69000
aatgccattt gatctttaaa aatatatgtt ttaatagtgt attttaagtc tctatatttt 69060
tgttattaga atatatagag gctataacct actaccaagc ataacagacg tcactatgga 69120
aaataacctt tcaagagtta ttgcagcagt ttctcatgaa ctaatcacat caaccaccag 69180
agcactcaca gtaagtctct ttcttgatcg gtcttactga cattgtaata gtttttggta 69240
gcttgtatgg ccagttagtt gtatggtcat cttacggtga ggtgcttgtc ttacagctct 69300
tacttatcca tgaggcttgc taagaaattg tgcttctgtg aaaagaatct cagcttactc 69360
caggaatgta aatgactatg ttttttctga ttattaaagt aatacacgcc caaaataaaa 69420
aaattcagcc aatttaggaa gacacaacaa ttaaaataag ccaggcatgg tggctcatgc 69480
ctgtaatccc agcactttgg gaggccaagg ttgggggctc acttgaggtc aggagtcgga 69540
taccagcctg gccaacgtgg tgaaacccca tctctactaa aaatacaaaa attagctggg 69600
cgtggtggcg ggcgcctgta atcccagcta ctcaggaggc tgaggcagga gaatcgcttg 69660
aacctgggag gtagaggttg cagtgagctg aggtcaagcc actgcactcc agcctgtgca 69720
atagagcgag actctgtctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaag aaaagaaaaa agtaaactac 69780
tgtcacctgc attggtaatg tatcagaagt ttaaaatgtc tagattataa ttaactcagt 69840
gacctggtaa tatatactaa gggaaaaata tttataattt acatttttac attttattt 69900
ttttaatttt attatttttt ttttgagaca gagttttgct cttgttgccc aggctggagt 69960
gcaatggcat gatctcagct caccacaacc tccacctccc gggttcaagc aattctcctg 70020
cctcagcctc ctgagtagct gggattacag gcatgcacca ccatgcccgg ctaattttgt 70080
atttttagta gagacagggt ttctccatgt tggtcaggct ggtctcaaac tcccaacctc 70140
aggtgatccg ccctcctcga 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
agaatacaaa cctggtgggg gtatagtcgg atttcagtta agaaaaataa tatttacata 70440
tatacatttc tcacactggc agataatcac caagataaat tttgggattg tggatgattt 70500
ttttcttctt tatatttttc agatattctc aaattttcta aaatgagcaa gtataacttt 70560
tgttatcaga aaaaaataat atacaaaagt aatgttaatt tgctggtgac caggttaaac 70620
ctttttattt ttatttttttg agatggaatc tcactctgtt gcccaggcta gagcacagtg 70680
gcatgatctt ggctcactgc agcctccgct tcctgggttc aaatgattct ctggccccag 70740
cctcctgagt ggctggaatt acaggcgtgt ggcaccacac ctggctaatt tttgtatttt 70800
tagtagaggt agggtttcac caggttggtc aggctggtct cgaactcctg acctcgtgat 70860
ccacccacct cggcctccca aagtgctggg attacaggcg tgagctactg cgcccagcca 70920
gacctttta ttttatttga caaaagaaat acttccatgt tatagaagac taaatattgt 70980
ttgggctgtc tgcagtatgg tcttcccttg atttgttcaa aatatcgtaa actttgctta 71040
tttatttta ttgtggccga ctgtgtcggg cactgttgta ggcttgggat ggaaaaacag 71100
gattcctgcc cttagggttt ctgcaggctg gtcagggaga cgatgtggta agctggagct 71160
```

[0026]

cagctcctaa ggatgtgcag gggcagttga gaggcggaag ggtgggagat cattccaggg 71220
tgtgggcagc acaggaacct ctcttcattg ggatataatt gccattctga taacacgtgt 71280
ttgaggtgtc taaagtagga agttgtacca tggtgggaca gatatcctgt ggttatcata 71340
cacagatctc agttttcttc tcattgtttg tacttttat aaagggtaac aggagatata 71400
attcaataaa cctttgtggt gtttgggtgt gattttattg tttctttctt ctcagtttgg 71460
atgctgtgaa gctttgtgtc ttctttccac tgccttccca gtttgcattt ggagtttagg 71520
ttggcactgt gggtatgtat tttcctcagt atatattaat agttgtctac aacagtatga 71580
cataaacata gttattagga tgccctttt ctttcttttt aagtctttta tcaatttggc 71640
tttttggaaa aatatctgat ggaatacttg tttctgctat attagctgtg tgagactagt 71700
gacaggagct gtgggaaatg aatgccaaat gttcttaggc attgatggga atttcagggt 71760
gtggtcttca agttcattta agggaatttt catatgctgg caaaaggctt ttctcattag 71820
cttgactctt tccaaaatta tttgctgtga attagaagtt taggaacctt ttttcactta 71880
attgtgacct agcatacgaa atggtgatga tttaggaact actgttcttg tattaacagc 71940
ttttatttaa 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 cagttctaat acttttaca atttaaaata tagatttaaa 72360
tgataaaata aaaaagaaaa tatgggtaga caccataatc ctcgtttctg catctgttca 72420
caaggggttg atatttatga gttctattct ccatatccat tctatgttct cttaatgctc 72480
agtcagcacc tcaggtggtt ggagttcaat gcttggtagt ttgacttaca ctgtcttttc 72540
taggggattg agccctgggt agtcctgctt atttgaggtt gcaatttgtc tttcaataac 72600
ttttactaca agatatggcg tgttaaagga taccattggg gaaccaacat aataatatca 72660
ggaaaactaa ccacgtcaga cctgccccat tgtgtatcaa gtacactatt tttccatagt 72720
aataaagagt tcaccccagc caattctctt ttattttgtg cctgtttact caatggcatt 72780
aacatgccca 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 agtgcctcca ctgagtgcct cagatgagtc taggaagagc 73140
tgtaccgttg ggatggccac aatgattctg accctgctct cgtcagcttg gttcccattg 73200
gatctctcag cccatcaaga tgctttgatt ttggccggaa acttgcttgc aggtactggt 73260
actgagttga aacagggact ccaggacttg gattttgatt tccttagggg gaatgggggt 73320
ggtgagcata tgaggggaaa atactataag gtcattgcca gtgatggctt gtcccttag 73380
tcaaatttca gatgttacct atatgcataa acacatgcag ttggcagctg ttctgtgctg 73440
agtattttaa agtagcctct tcccaatata gcccctcagt taactacaag taaactcatt 73500
ttgaatttca ttttaatggg caccatatgc cagtactccc tcgggcactg ggatgttaag 73560
aaagtataat gtatggactt cattctcaag ttagttttag attagagggg gatacacgta 73620
aacaaaagtg cagtggtcac acagagtggc cctaatcact ctccttgggc agatttatgg 73680
gctggtagga aagagcacaa 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
tgtgtggtgg tgacagtcat ggaaattggg aacacagatt tgtgcgggaa acatcagttt 74160
cagtttgagt ttggcttatc agttgaatat caggcacaga tgtctggcca actctcaaca 74220
tagggtctta aatgacttca gttccccaag caatttgtcc ttcccatgct attggggtgg 74280
agaggtaatg tctgtgccca tatcacagcc agtgctccca aatctctgag aagttcatgg 74340
gcctctgaag aagaagccaa cccagcagcc accaagcaag aggaggtctg gccagccctg 74400
ggggaccggg ccctggtgcc 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

[0027]

gacactaaat ttaacatcaa aatgtgacca tgtggatggg tgcagtggct cgtgcctgtt 74700
attccagcac tttgggagac tgaggcaagt ggatcacttg aggccaagag ttcgagacca 74760
gcctgggcaa catcacgaaa ccccctctct actaaaaata caaaaaatta gatgggttgg 74820
gccgggcgtg gtggctcaag cctgtaatcc cagcactttg ggaggccgag gtgggcggat 74880
cacgaggtca agagatcaag accatcctgg ctaacacagt gaaaccccgt ctctactaaa 74940
aatacaaaaa aattatctga gcatggtggc gggcgcctgt agtcccagct gctcgggagg 75000
ctgaggcagg agaatggcgt gaatccggga ggcggagctt gcagtgagcc gagatcgtgc 75060
cactgcactc cagcctgggt gacagagcga gactccgtct caaaaaaaaa attagatggg 75120
catggtggtg 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 ggttaatggc tactgtcctg gctagcatag ttatggagca tttccatggt 75480
tgtagaatgt tctgccaatc tcagggacag ttttgctttt ctgtgaagca ataaaatcaa 75540
cttcaaaaca aatgttaact atttgtacaa tggatttaag atagaccagt tcacatactt 75600
ttttttttt ttttttttga gatggagttt cattcttgtt gcctgggctg gagtgcaatg 75660
gtgtgatctc agctcactgc aacttctgcc tcctgggttc aaacgattct tctgcctcag 75720
cctctcgagg cagattacag ctgggattac aggcatgcac caccacaccc agctaatttt 75780
tttgtagttt tagtagagac ggggtttcac catgttggtc aggttggtct caaactcctg 75840
acctgaagtg atctatccgc ttcggcctcc caaagtgttg ggattacggg catgagccac 75900
cacgcccagc ctaagataga ccagttcact tactgtttat atctgattac tctctctttg 75960
ccttgtcttc tacctttaaa aatctcccta ctaacttccc attctccttt agctgccatc 76020
agtcttctcc cttctctgca aacatctctg gagagtccca gcctcagccc acagagcttc 76080
ccactgctct gaggtggacc ttgtttgcaa ggcttctttg gctctcttgg cctggaccct 76140
gtctactact tcagccatcc ttccttaacc cctgctggtg gtttctgttg ccacactcca 76200
tagcagcgtt tcccgcccag atcatgtctt tacatctctg ggcactgctc tggtcctgcc 76260
tgcctttccc tctttgtatc ctgcaggctg ctacccccat cttgagtgtc ctcttcagtt 76320
ggctttcaga gggcctcctg ggtgttccct tacccacttg ccactcccca gtcactgggt 76380
tcagtccttc 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 cggtgtgatg agctcagctt tctgtcctcc tccccacatc tgcccctgcc 76860
ccatttaccc 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 ccagtgcatc acaaggtcag gagatcgaga ccattccggc tcacacggtg 77160
aaaccccgtc tctactaaaa atacaaaaaa aaattagccg ggtgtggtgg cgggcgccca 77220
tagtcccagc tacctgggag gctgatgcag gagaacggcg tgaacctggg aggcggagct 77280
tgcagtgagc cgagattgtg ccattgcact ccagcctggg cgacagagcg agactctgtc 77340
tcaaaaacaa aacaaaacaa aaaaaaaaaa aaccaggctg cacaggaaga agtgagcaag 77400
cattaccatc tgagctctat ctcctctcag gccagtggtg 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 aaggagagtg cctgtagggg gagttgctac acaaaggagc 77760
accaggggga tggtgctcaa ccattagaaa ctacccccat gatccaatca cctcccacca 77820
ggccccacct ccgacactgg agattacaat tcagcatgag atttgggtgg ggacacagag 77880
ccaaaccata tcagagcatg aaccctattg tgaactgcac atttgaggga tctaggttgc 77940
atgctcctta tgagaatcta atgcctgatg atgatttgag gtggaacagt ttcatcccga 78000
aaccatcccc cgccaaccct ggtttgtgga aaaattgtct tccacagaac cggtccctgg 78060
tgccaaaaag tttggggacc tctgcacata tgcatgcacc tgtacatgga cacataatac 78120

[0028]

atgtacatat gcatacttta tattctctgc cacttctggt ccagactgat atactatctc 78180
atttggatta ctgcactagc cttttgtttt ggaaacagca ttttttaaaa aatttaattt 78240
aatttttttg agatagggtg tcattctgtt gcccagcttg gagtgcagtg tcatgatcat 78300
agctcactgc ggcctcgatc tcccaggctc aagtgatcct tctgcctcag ccttctcagt 78360
agttgggact acaggcatac ccaccatgcc cagctaattt tttgattttt ttttttttt 78420
gagacagagt ctcagcctgt cgcccaggct ggagtgggtt ggcgcgatct cagctcactg 78480
caacttctgc ctcccaggtt caagtgattc tcctgcctca gcctcccgag tagttgggat 78540
tacaggcgcc tgccaccaca cccagctaac tttttgtatt tttagtagag acggggtttc 78600
accatgttgg ccaggctggt ctcgaacttg tgacctcgtg attagcccgc ctcggcctcc 78660
caaagtgctg ggattacagg cgtgagctac cgctcccagc caggaaacag cattcttgag 78720
ataattcata taattcaccc atttaaagta tataattcat tctctttagt atgcccacag 78780
agttgtacag ccatcaccag aatcagtttt agaacccata aaggaactct gtactcttta 78840
cccaaaacct ccatgcctcc agctgcaggc agccactaac ctgccttctg tctctgtgac 78900
tctacgtctt ctggacatta ctgtggatgg gctcatacag tcagtgagct tgtgactggt 78960
gccttctacc aagcagggtt ttcagtgtag cagcctctct gtttttcttt ttttttaaa 79020
ttgtgacgga acttctgcct cccgggttca agcgattctc ctgcctcagc ctcccgagtg 79080
gctgggacta caggcccatg tcaccatgcc tggctaattt ttttttttt ttttttagt 79140
agagatgggt ttcaacatgt tagccagggt ggtctcgatc tcctgacttc atgatccgcc 79200
tgcctcggcc tcccaaagtg ctgggattac aggcgtgagc caccatgccc ggctaacctt 79260
tcatttactg tctgcatttc ttccctgatg ccttccagtc catgcacccg attgtagcca 79320
ttcatcctat tatggtttaa ggtgactgtc ttagtcagca tgggttgcca taacaaaata 79380
ccatagcctg ggtggcttca acaacagaat ttacttctca cacttctgga ggttgggaag 79440
tccaagatcc aggactttcg ccttgccctc atgtggtgag ggggtgagga agctctgtgg 79500
ggcctcttat atatggatgc taatctcatt catgaggggt ctgccctcat gacccagtca 79560
cctcccaaag gccccacctc ctaataccat caccctggta attaagtttc agtgtataaa 79620
tttgggggac tatagacatt gaaaccataa caagcacttt tctaagatca gggagtgagt 79680
aagtagcaga gctaggacct caattccaca tgtcagtcat cttgccttca ctctgctcca 79740
tgatggctgc ctcctagagc attgggagtc tcgatgttct atatgctctc atgtgttgtg 79800
tattggagat agttgaggct ttatgaatac atctggattt gttgacttct agctttgctg 79860
gtaaccagct gtgaccttga ataagttact tcatctctga gcctgtttcc tcttttagaa 79920
acaggagttt aaaatgctgc tttgggttgg gcacggtggc tcatgcctgt aattccagca 79980
ctttgggagg ctgagatggg aggatcactg gagcttggag ttcgagacca gcctgggcat 80040
catagtgtga gatcctgtct cctcaagaaa ttaaaaaatt agctgggtga tgtggcgtgt 80100
gcctgtggtc ccatctactc tggaggctga ggtgggagga ttgcttgagc ccaggaggtt 80160
gaggctacaa tgaaatatga ttgcacccca tcctgggtga cgagtgagac cctgtctcaa 80220
aaaagaaaaa aaaaatgctg ctttgtaccc ctttcatgtc atggcgtcat ggccaacata 80280
gaatgccctg gttgtttgct gttggagggc atgggcctgg gggctccctg agggctcctt 80340
ccatcttcaa ctcattctct gtgcacctgt taggaagttg tgggccagtc cctaccatgt 80400
atcattgtgt gggtaaaagt aaataaaatg tgtacagtgt ctgaactgta catatcaggg 80460
tccaagaaca aaatgagtga catgggttag ctctttttaa taaatggtaa aaccaaatat 80520
tctaattttc agttttgtta tacttccatc acatgttttt gttttttgt ttttgtttt 80580
tgttttcta ttttaggcag ccttgccttc tctaacaaac ccccttctc taagtcccat 80640
ccgacgaaag gggaaggaga aagaaccagg agaacaagca tctgtaccgt tgagtcccaa 80700
gaaaggcagt gaggccagtg caggtaggaa acagcgtggg gaagggaggg acatgagtgc 80760
agcatctgtc atgtagaaac ataggattta agtaacttgg tgttttagag aaataaatat 80820
aatacacatc agtaaagtga gagaaagttt ctccaggtgc ggttcaagat attagaaact 80880
aatgactgat gtacacagac cacctttgg tctgaagcat ttctaagtgc cactggctga 80940
catgcagccc ctacagcctc caggcttcca gccctagcat ggagcatcac tctcctatgc 81000
ttccctggtt gcaggtgatg gctggagagg cctcctgatt ttcagtaagg gaagtggtgt 81060
agatgcttag gaatagatgt agtgagtgaa aaaactgatt ctgatatgtc aaaaattctg 81120
attggaaatg gaatatttac atttggaaga gctaaaggcg agagaaagtg gggataaagt 81180
catctgagtt ggaggagctt aaaccattca caagtttgga ggacctttt ttacccatga 81240
aaaggtcaga acagaagggg ctaggattta ggtgtgactg cagtttattg aattcccatc 81300
catactgctc tcggtgggca gtggcagggg caggagagga gcctggcaaa gcatgaagtg 81360
actgctgctg cctctgctat ctgggacgcc tggccacctg tctgtacagt ctccctccag 81420
acccattctc acgctgtctc ttggcaccca ggggccagtg atggttctcc catttgtttt 81480
gtgtatatag catttatatc aaggctattt atttatttat ttatttattt tatttatttt 81540
tttgagacag agtctcactc tgtcacccag gctggagtgc agtggtgcaa tctcggctca 81600

[0029]

gtgcaagctc tgcctcctgg gttcaagcaa ttctcctgcc tcagcctcct gagtagctgg 81660
gactacaggt gtgcaccacc acacctggct aatttttgt attttttatt agtggagacg 81720
gggtttcacc ttgttggcca ggatggtctt gatctcctga cctcgtgatc cgtccacctc 81780
agcctctcaa agtgctggga ttacaggcat gagtcactgt acccggccta tttatttatt 81840
tttaattgac aaaattgtat atatctgtaa tatacaacat gatgtttgaa atatgtgtac 81900
attggccagg cgtggtggct cacacctttt atcccagcac tttgggaggc tgaggtgggc 81960
ggattacgag gtcgggggtt taaggccaaa ctggccagca tggtgaagag gtgcccctac 82020
taaaaatacc ccaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagccgg gcatggtggc tcgcgccagt 82080
cgtcccagct acttgggagg ctgaggcagg agaattgctt gaatctggca ggtggaggtt 82140
gcagtgagct gagttcatgc cactgcactc tagcctgggc gatagagcga gactccgtct 82200
caaaaaaaaa aaaaaaagaa gaaatacata tgcattgtgg aatggctaat taacctgtgc 82260
atcacctcac gtatcattgt tttgtggtga gaacacttaa aatctactct ttcagtgatt 82320
ttcttgcata tggtacattg ctattaactg cagtcaccat gctatacagt agatctcttg 82380
aactcattcc tcctgtctat aaatgaaatt ttgtatcctt gaccaacaca ttcaaggttt 82440
tttttgagat ggagtcttct tcacccaggc tggagtacca tggcacgatc tcatctcact 82500
gcaacctccg cctcccaggt tcaagcaatt ctcctgcctc agcctcctga gtagctggga 82560
ttacaggcac atgctactgc acctggctaa tttttgtatt tttagtagaa gtggagtttc 82620
accatgttgg ccaggctggt 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 cctttgccgt ctttaaaaca 82980
tttttacatc atccctgttt gattacttgg tgtgctcatg aagttgttgg ccactaagga 83040
atcttaggct cagagaggtt ctggaattgg ccagtggtcc ttgaatcagc tgctcctatg 83100
attctctaac tgatttctca caaagcaaac aagcaatcat aacaaaacaa ctgtgcacac 83160
tgctcttctt attttgttat ttaaaaagta cttaggctct acttatgttt gttagtcaat 83220
ttctcattac ttctagttaa tcaaaaggtc agaggaaata cttgaatatt ttcatactag 83280
aatactttaa aaaatcatga tttccagtaa tctctttaaa acttggcaag ttattttgat 83340
ctaaaagttt atcttttgtg tgcatatttt taaagcttct agacaatctg atacctcagg 83400
tcctgttaca acaagtaaat cctcatcact ggggagtttc tatcatcttc cttcatacct 83460
caaactgcat gatgtcctga aagctacaca cgctaactac aaggtatggg cctctgcatc 83520
ttttaaaaat atatatgcac acatacttac gtctaatgga tagttgatgt ttttcttatg 83580
atttgtagga tgtataagcc ctttgagata tgagttacat ttagtttttt caagtttgtt 83640
tgtctttcag ctttgtttat gatagcttct atcatacagg tgttttggat tttcatattg 83700
tttgtactca cagctaagat tgattacagt gacagagcta ggatgtgcag ccaggttata 83760
gggggaagtg gccctggtgg agtctggagg gatccgtgta caggcttcct tccctcccgt 83820
gaggctcaca caaaaataca gcaacatgct ggtcctgcag gtaccctctg cctaacatga 83880
gccacaattc cagactcaca gaagaaaagc aggtgttcgg cataaaccat gtgtttcaaa 83940
tagtctgggc atggtgagcc acttgttatc agctagggaa agtttatgtc agcgtaagaa 84000
actgttcacc agatacccccc aagagccagc ctttctgtct agggatgttt tagtttttta 84060
gttcattttt ttttttaact ttaaaatttt 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
tttttttct tttttagaca gagtcttgct ctgtccccag gttggagtgc agtggtgcaa 84360
ccatgcctcc ctgcagtctc agggctcaag tgatcctccc acctcagctc ctgagtacct 84420
gggactaccg gcatgtgcca ccacacccag ctaattttta catttttgt agagacaggg 84480
tctccctaag ttgcctgggc tggtctcaag ctcctggctt aagtaatcct ccctccttgg 84540
cctcccaaag tgctgggatt acaggtgtga gcaactgcac ccggctacaa gtatacttct 84600
taattattgt agcttaatgg tatttatgag gggatcagtt cccctgttgt tctttagaat 84660
tttctggata ttcttcttta ttgattttgg gatgtgaaca atagaatcaa cttctacttg 84720
tagattgatt tagggagaac ttatacctca gatgttaagt caccctgtcc agaatgtggg 84780
atgctttcct atttgttcag aacttttaa attacctcag aagcacatga aatttaaagg 84840
attttaaaaa aaacttaaag attatttcac atagctcttg cacatttctt gataaatgaa 84900
tcctcaggta ttcctctgtt tttgttacta atagttactt cttatgggtt ttttttcccc 84960
tgaaaatcat ttatcaaacg tatgtggctt attttctgaa ggatgtttga taattttgga 85020
agatatgaaa gtcttcatat tttacaaggt ttgaggtctc tttaagctgc atggttctca 85080

[0030]

tgtcagctcc caaagcagaa gacggcatgt tgaaaaatgc cgtagagaag atacttcttt 85140
tccacctgtt ttcaactcat atcatcttga atttcagggc acctttccat gctcctagtg 85200
cttgctatct gtttattatt ttccttcctg aataccctga actccagcat gttctgctgt 85260
aattctggcc tccctggcat cttggactcc tgtttccttt gctctgtcat ccccgcggtc 85320
agctcctgct gcgcagcttc tcagctgaag tgcgtttgga gtgcctggcg tgtcttgctg 85380
gatctttgag tattgcctct ggtttccttg gttccttctg ctgagttgct cagcgtctcc 85440
actccccatt tcttgtgtgg cccttcctgc actcctctga ttccttttgt cttccctggt 85500
ttcttgcttt ggtttcgagt ctccacagaa cttttgcagc tcttctgaag acctggaagc 85560
tttttcatct taattctcat ctcatgacct ctttttcctt ctttgagagc tagaacttcc 85620
catggtgaac ttctctttcc agaattccat gccttctttt ccctcccact tacctgttgt 85680
ccaggagagg tcagattgct gtgcatattg gaggagaacc ctttcttccc tgggctcttc 85740
atctcacatg acatcaccac atcacctcgt tccttggacc ctcagtggtg tcactgctgg 85800
atttttcttt cctttggctg gccttagggc acacccaggt tgactagcgt agtcatggta 85860
tttagatcca ctcacatttt cagtttctgt gtctgtctct tgcctgcttc tgacttcgcc 85920
cagagaaagc ttctctttca caagggttct tagatttatg ttcactgagc accttctttt 85980
ctgaggcagt gttttaccaa tatttatttt cctagtcagt ctcgccttac ctttcttgtt 86040
atgcatgtct ttggtcctga cccattctct gagtctgtaa aatagaattg ctgtataatt 86100
taattacatg aaatccttta gaatcttaac acatcttaca cctgatttaa tattttattg 86160
tatccaaatt gaaccaaccc tatgtgaatt tgacagtgat ttctcccagg gatcctagtg 86220
tataaggaat aggacttagt attttctatt ttttgatata ccacatacca gatactgatt 86280
atgatggaca tttaaccctt ttttctcatt atgaaagaaa gttaggaatt atttcttcca 86340
gtagcgccag tgtaacctga aagcctttga aagagtagtt tttgtatagc tatctgaaag 86400
gaatttcttt ccaaaatatt tttccagtgc tgacaacaaa cacgcagaca caccctgcaa 86460
ggtgagtgta cggcgccgca cagtggaggc atctgctgca gccgtcgatg tttgtgtctt 86520
tggttgtaca ttatgagatc gtgacagggc cagtaaccgt gtgttctctc cttcaccttc 86580
ccaaggtcac gctggatctt cagaacagca cggaaaagtt tggagggttt ctccgctcag 86640
ccttggatgt tctttctcag atactagagc tggccacact gcaggacatt gggaaggttt 86700
gtgtcttgtt ttttctcctt gggttgtggc tggcacactt gatgtgcgtc ttctgggctg 86760
agttcatcta ggatggagcc tggttctcca gggtgcctcc gggagactcc tccctgcccc 86820
acgtgcttgc gtcacaggac ccaagtctga ctctgcctta gccatgaagt ttaggggggaa 86880
gtttctattt gtattctatt tttgtctgtt atcatgtatt agcttagacc cagtttagtt 86940
tggaaaatca gtgggtttca aaatgtgttt gtagagtcct ttatttctta acttgacctt 87000
ttcaagtgga aaggggcaaa acagacgggt aaggggggcgg ggcgggaggt gtgacttgct 87060
cttttgtgcc tgaggaagta acagagctgg ggttgacagt catattctct gacacagata 87120
gtctctgact tatctcacag aaagtcagcg gcagagcctg agttaaaagt ctcgtagatt 87180
ttctttttct ttttttggt ggctaatttc agttttattt atatttgttt atttatttat 87240
tatactttaa gttctgggtt acatgtgcag aatgtgcagt tttgttacat aggtatacac 87300
gtgccatgat ggtttgctgc acccatcaac ccatcaccta cattaggtat ttctcctaat 87360
gttatccctc ccccagtccc ctcactcccc atgggccccg gtgtgtgatg ttctcctccc 87420
tgtgcccatg tgttctcatt gttcaatttc cacttgtgag tgagaacatg cggtgtttgg 87480
ttttctgatc ttgtgatagt ttgctgagaa tgatggtttc cagcatcatc catgtgcctg 87540
caaaggacat gaactcatcc ttttttatgg ctgtatagta ttccatggtg tatatgtgcc 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
tttctctaat gaccagtggt gatgagcatt ttttcgtatg tctgttggct gcataaatgt 88020
cttcttttgc gaagtgtctg ttcatatcct ttgtccattt tttgatgggg ttgtttgctt 88080
ttttttcgta aatttgttta agttctttgt agattctgga tgttaatctt ttgtcagatg 88140
ggtagattgc aaaaatttta tcccattctg taggttgcct gttcactctg atgatagttt 88200
cttttgctat gcagaagctc tttagtttaa ttagatcccg tttgtcaatt ttggcttttg 88260
ttgccattgc ttttggtgtt ttagacatga agtctttgcc tatgcctatg tcctgaatgt 88320
tatggcccag gttttcttct aggatttta tggtcctagg tcttatgttt aagtctttga 88380
tccatcttga gttgattttt gtgtaaggta taaggaaggg gtccagtttc agttttctgc 88440
atgtggctag ccagttttcc caacaccatt tattaaatag ggaatctttt ccccattgct 88500
tatgtgtgtc aggtttgtca aagatcagat gattgtagat gtgtggtggt atttctgagg 88560

[0031]

cctctgttct gttccattgg tctatatatc tgttttggta ccagtaccat gcagttttgg 88620
ttactgtagt gttgtagtat agtttgaagt caggtagtgt gatgcctcca gctttgttct 88680
tctagcccag gattgtcttg gctatgcagg ctctttttg gttccatatg aagtttaaaa 88740
tagtttttc caattctgtg aagaaagtca gtgatagctt gatgggggga tagcattgaa 88800
tctataaatt actttgggca gcaaggccat tttcacgata ttgattcgtc ctatccatga 88860
acatggaatg ttttctatt tgtttgtgtc ctctcttatt tccttgagca gtggtttgta 88920
gttctccttg aagaggtcct tcacatccct tgtaagttgt cttcctaggt gtttcattcc 88980
cttagtagca tttgtgaatg ggagttcact catgatttgg ctctctgttt gtctgttatt 89040
ggtgtatagg aatgcttgtg atttttgcac attgattttg tatcctgaga ctttgctgaa 89100
gttgctaatc agcttaagga gattttgagc tgaaccaata gggttttcta aatatacaat 89160
catgtcatct gcaaacaggg acagttttac ttcctctctt cctatttgaa taccctttat 89220
tgctttctct tgcctgattg cgctggccag aacttccaat actatgttga ataggagtgg 89280
tgagagaggg catccttgtc ttgtgccggt tttcgaaggg aatgcttcca gtttttgccc 89340
attcagtatg atattagctg tgggtttgtc ataaatagct cttactatgt tgagatacgt 89400
tccatcgata cctagtttat tgagagtttt tagcatgaaa ggctgttgaa ttttgtcaaa 89460
ggccttttct gcatctgttg agataatcat atggtttttg ttgttggttc tgtttatgtg 89520
atggattacg tttattgatt tgcgtatgtt gaaccagcct tgcattccag ggatgaagct 89580
gacttgattg tggtggataa gctttttgat gtgctgctgg attcagtttg ccagtatttt 89640
attgaggatt ttcacatcga tgttcatcag ggatattggc ctaaaattct ctttttttgt 89700
tgtgtctctg ccaggctttg gtatcaggat gatgctggcc tcataaaatg agttagggag 89760
gattctctct ttttctattg attggaatag tttcagaagg aatggtacca tctcctcttt 89820
gtacctctgg tagaattcgg ctgtgaatcc atcctggact ttttttggtt agtaggctat 89880
taactattgc ctcaagttta gaacctgtta tcagtctatt cagagattca gctttttct 89940
ggtttagtct tgggagggtg tatgtgtcca ggaatttatc catttcttct agattttcta 90000
gtttatttgg gtagagatgt ttatagtatt ctctgatggt agtttgtatt tctgtgggat 90060
cggtggtgat atccccttta tcgttttat tgagtctatt tgattcttct ctcttttctt 90120
ctttattagt cttgctagcg gtctacctat tttattgatc ttttcaaaaa accagcacct 90180
ggattcattg attttttttg gagggttttt tttcgtgtct ctatctcctt cagttctgct 90240
ctgatcttag ttatttttg tcttctgcta gcttttgaat ttgtttgctc ttgcttttct 90300
agttctttta attgtgatgt tagggtgtta attttagatc ttttctgctt tctcttgtgg 90360
gcatttagtg ctataaattt ccctctacac actgctttaa atgtgtccca gagattctgg 90420
tatgttgtgt cttcgttctc attggtttcc aagaaaattt ttatttctgc cttcatttcg 90480
ttatttaccc agtagtcatt caagagcagg ttgttcagtt tccatgtagt tgtgtggttt 90540
tgagtgagat tctcaatcct gagttctaat ttgattgcac tgtggtctga cagacagttt 90600
gttgtgattt ctgttctttt acatttgctg aggagtgttt tacttccaac tatgtggtca 90660
gttttagaat aagtgcaatg tggtgctgag aagaatgtat gttctgttga tttggggtgc 90720
agagttctgt agatgtctat taggtccgct tggtccagtg ctgagttcaa gtcctggata 90780
tccttgttaa ttttctggct cattgatctg cctaatattg acagtggggt gttaaagtct 90840
cccactatta ccgggtggga gtctctttgt aggtctctaa gaacttgctt catgaatctg 90900
ggtgctcctg tattgggggc gtgtatattt aggatagtta gctcttcttg ttgaattgat 90960
ccctttacca ttatgtaatg gccttctttg tctcctttga actttgttga tttaaagtct 91020
gttttatcag agactaggat tgcaatccct gctttttttt tgctttccat ttgcttgtta 91080
gatcttcctc catcccttta ttttgagcca atgagtgtct ttgcatgtga gatgggtctc 91140
ctgaatacag cacaccaatg ggtcttgact ctttatccaa tttgccagtc tgtgtctttt 91200
aattggggca tttagcccat ttacatttaa ggttaatatt gctatgtgtg aatttgatcc 91260
tgtcattatg atcctagttg gttattttgc ccgttaactg atgcagtttc ttcatagcgt 91320
cagtagtctt tacaatttgg catgtttttg cagtggctgg tactggttgt tcctttccat 91380
gtttagtgct tccttcagga gctcttgtaa ggcaggcctg gtggtgacaa aatctctgca 91440
tttgcttgtc tgtaaaggat tttatttctc gttcacttat gaagcttagt ttggctggat 91500
atgaaattct gggttgaaaa tacttttttt aaagaatgtt gaatattggc tcccactctt 91560
ttctggcttg taggatttct gcagagagat ctgctgttag tctgatgggc ttccctttgt 91620
gggtaacccg acctttctct ctggctgccc tttccttcat ttcaatcttg gtggatctga 91680
tgattatgtg tcttggggtt gctcttctcg aggagtatct ttgtggtgtt ctctgtattt 91740
cctgaatttg aatgttggtc tgccttgcta ggttggggaa gttctcctgg ataatatcct 91800
gaagagtgtt ttctaacttg gttctattct ccccatcact ttcaggtaca ccaatcaaac 91860
gtagatttgg tcttttcaca tagtcccata tttcttggag gcttggttca tttctttca 91920
ctctttttc tctaatcttg tcttctcgct ttatttcatt aatttgatct tcaatcactg 91980
atatcctttc ttctgcttga ttgaatcggc tgtcgaagct tgtgtatact tcacaaaatt 92040

[0032]

ctcgttctgt ggtttttagc tccatcaggt catttaagct cttctctaca ctggttattc 92100
tagccattag tctaacattt ttttcaaggt ttttagcttc cttgtgatgg gttagaacat 92160
gctcctttag ctcggagaag tttgttatta ccgaccttct gaagcctact tctgtcaatt 92220
catcaaactc attctccatc cagttttgtt cccttgctgg tgaggagttg tgatcctttg 92280
gaggagaaga ggtgttctgg tttttggaat tttcagcctt tctgctatgg tttctcccca 92340
tcattgtggt tttatctacc tttggtcttt gatgttggtg acctacggat ggggttttgg 92400
tgtgggtgtc ctttttgttg atgttgatgc tattcctttc tgtttgttag ttttccttct 92460
aacagacagg cccctcagct gcaggtctgt tggagtttgc tggaggtcca ctccaggccc 92520
tgtttgcctg ggcatcacca gcagaggctg cagaacagca aatattgctg cctgatcctt 92580
cctctggaaa catcgtccca gagcacgaag gtgtctgcct gtatgaggtg tttgttggcc 92640
cctactggga ggtgtctccc agtcaggcta catgggggtc agggacccac ttgaggcagt 92700
ctgttcatta tcggagcttg aatgccgtac cgggagaacc actgctctct tcagagctgt 92760
caggcacgta tgtttaaatc tggagaagct gtctgctgcc ttttgttcag atgtgccctt 92820
cccccagagg tggaatctag agaggcagta ggccttgctg agctgcagtg ggctctgccc 92880
agttcgagct tccctgctgc tttgtttaca ctgtgagcat agaaccacct actctagcct 92940
cagcagtggt ggacacccct cccccagcca agctcctgca tcccaggtcg atttcagagt 93000
gctgcgctag cagtgagcaa ggccccatgg gcgtgggacc cgctgagcca ggcacaggag 93060
agaatctcct ggtctgctgg ttgtgaagac tgtgggaaaa gtgcagtatt tgggcaggag 93120
tgtactgctc cttcaggtac agtcactcat ggcttccttt ggcttggaaa gggaagtccc 93180
ccgacccctt gtgcttccca ggtgaggcaa caccccgccc tgcttcggct tgccctccgt 93240
gggctgcacc cactgtccag caagtcccag tgagatgaac taggtacctc agttggaaat 93300
gcagaaatca cctgtcttct gtgtcgatct cactgggagc tgtagactgg agctgttcct 93360
attcggccat tttggaagca tcccttgttt tttgaggtgg agtcttgctc tgtcgcccag 93420
gctgacgtgc atcggcacaa tctcggccca ctgcaacctt tgcctcctgg tttcaagcga 93480
ttctcctacc tcagcctccg gagtagctgg gattacaggc acctgccacc atgcctggct 93540
aatttttgt attttagtg gagatggggt ttcaccacat tggccaggct agtctcgaac 93600
tcctgacctt gtgatccacc cacctcagcc tcctagagtg ctgggatcac aggtgtcagc 93660
caccacgccc agccatattt tcagatctcc ctctctttgc cctaaaccac tgtgcttaat 93720
aagtagtttt tagtggccag cagtctccat gtataacaca ttttagcaaa atggaaaata 93780
ctatatgttt taaatttgaa cgtgagatta tactgaaata aaaatcatct aactgggatt 93840
ctttaaatag taagattttc ttttttgtat 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 aggcccattt 94260
tagctttctc gcatatcctt ttgtttgtac tttggaagcc tcacctgctt aattgttgag 94320
tttttatccg tggtctttta gaggggata tgtagggtag aagctttcac aggttcttgt 94380
ttgcacttgg cccctgactg ttttgaggaa tctccctcac tgactcacag catggcaagg 94440
tttcagatct ctttctgcca cacagcagtt ctgaggcagc tggaaagata tccagatgct 94500
tagattgtca ggccaggctt gagatataca aactattgag ccttatctgt gaccttgctt 94560
aggtgaaggc atcagagccc ctgcaccaac atgcataggc ctctgcatgt gtgcggggct 94620
gggtgttgag gtctgagcac aagtgtagct ggagaggtga gcttgatgtg gcgacgggta 94680
tgagcaggtt ttcttcagac ttctgtgagt ttacctagtt ccaggattta aaggcacaga 94740
gactttagaa ttaaaataga atcattttct ttttctaaat agcaacacta ggaataaaaa 94800
ataataattc cacattcttg acaggtaatg ttttttcttg tcttctaatc cttatttatt 94860
ccatactcat ttttatacat aattgaaatg tattatgcat tggatttttc ttttgcatta 94920
tattatagac gattttttcat gtaactcctt actgttccat tttatatgtt ttgtctggtt 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 tgtagttttt 95220
ttatatcttg tgtttcttgt gcctgggttt attgaggttg ggtctgtggc ttcatagtat 95280
ttttaaagtt tggaaaattt taggccattc tttctttctt tctttctttt ttttttttt 95340
gagacagtgt ctcgctctgt cgcctgcgtt ggagtgcagt gacactatct tggctcactg 95400
caagctctgc ctcctgggtt cacgccattc tcctgcctca gcctcctgag tagctgggac 95460
tacaggcgcc tgccaccacg cctggctaat tttttgtatt tttagtagag acgaggtttc 95520

[0033]

actgtgttag ccaggatggt ctcaatctcc tgacctcgtg atctgcccgc ctgggcctcc 95580
caaagtgctg ggattacagg cgtgagccac tgcacccagc taggccatta tttcttcaaa 95640
gatttttttt ctgccctgcc tccctccttt tttccctctc ttaaaggggc tgtgatttcc 95700
tgaatgattg cttagtgttg tcccatagct tactgatgct cttttcagtg tttgattgtt 95760
ttatgtgttt tctgttttgt atagtttcta ttattgtgtt ttcaagttct ctgatctttt 95820
cttctacagt gtctactctg ttgttaatct gttaatctgt tgttaatcct gtccagcgta 95880
ttttttttt tgtttttgaa acagtctcac tctgttgccc aggctggagt ttagtggtgc 95940
gatatcagct cactgcaacc tccacctccc aggctcaagc aattcttctg cctcagcctc 96000
ccgagtagct gggactatag gcacgtgcca ccacacctgg ctaatttgtg tatttttatt 96060
agagatgggg tttcaccatg ttggccaaac tggccttgaa ctcctgacct caggtgattc 96120
atccgcctcg gtctcccaaa gtgttgggat tataggcatg agccaccgtg tctggcccct 96180
gttcagtgta tatcactaat tttgttttta tctctagaag tttgatttag gtcttttaaa 96240
aatgtctccc tgtgtttctg tttagctttg tgaacacaat tgtaataact gttttaatat 96300
ccttctctgc tagttctaag atcttctaat aacttcccag ttcttggtgt ttctcattgg 96360
ttgattgata ctcctcgttt tgggttgtat tttcctgcct ctttgtatgg ctgccaattt 96420
tttattggat gcccaacctt gtgaatttta ctttgttgga tgctatatat ttttgtgttc 96480
ccatagatct tcttgagctt tgttctgagg ttagttgagt tacatataga tggtttactc 96540
ttttgggtct tgctttataa tttgtcagat gggttggagc agtgcttagt ttaggactaa 96600
ttttttttt ggactaatta ttcctcttta ggaataatta ggtaccatgc ttaggaggca 96660
agaccatcct gagtactcta cctaatgaac cagaaagttt gggttttcca gtccgcctgc 96720
tgagaacagt gactttctag ccctgtgtga gcgctgagct ctgctccttc taatcctttc 96780
caatgcttct ttccctggcc tcagggagtt ttctcacaca catatctctg ctgagtactc 96840
gagagggacc ttccccagat ctccagagct ctctctgtct tgttttctct tctctggtgc 96900
tctgtcttat gaactgtggc tgtcttggtc tccttagatt ctcagcacct cttcaattca 96960
gagggttgcc tgtccctcct ccttgtgcca cagcctagga actctctcaa agcagcgagt 97020
tggggcagcc atagggctga cttagtctct cgtctcccag ggatcactgt ccttcattgc 97080
tcatgtccag tgtcttgagg actctgggtt ttgtctgttt tgtttttgg tttgctttgg 97140
ttgtctcagg caggagggta aacccagtcc ctcaccctca ttgtgctcag tagtggaagt 97200
ctcactctat tacattagat attagtattt gtagcagagc cctggttccc tggtacttgg 97260
ggagctcttg aaaggccaga aacagcatgc tttctcacct tttccagggc ttcagtttct 97320
ggtgcacatc aagcattcca tacacatttg ttaaagtcct ttgttagaca agtagtgatt 97380
cacaggttct atttgtaatt ttttcagtta acatgtattg ggtatctgct gggagctagt 97440
aaaaacaaaa agtggtgtgt gacaaattca attctgacaa gaacaacctt aaacacttag 97500
aatatacttt gagcatatca gaattttaaa aatgtgtggc ccttgagtat ttgaaaccaa 97560
caagaatcta ttgcttatta gtagaggata ttttgttaaa caagtggaga gagaggcatt 97620
ttcagtctaa ttggtgttgg cttttagcag ctgatggaaa ccagttcgtg attagccagg 97680
cagtggtgaa acaggctgtg cattctgaat gcctaggtat ctaggcattc agaatggtgg 97740
cgctctttga gttagcatct tcttctttct tgattctttt ttttttttt ttgagatgga 97800
ctttcgctct tgttgcccag gtaacaactc cagtgcaatg gcgccatctc ggctcactgt 97860
aacctctgcc tccctggttc aagcgattct cctgcctcag cctctcaagt agctgggatt 97920
acaggtgtgc gccaccacgc ctggctaatt ttgtattttt ggtagagatg gggtttcact 97980
atattggtca ggctggtctt gaactcctga cctcaagtga tgcacctgcc tcgatctccc 98040
aaaatgctgg gattacaggc gtgagccacc actcccagcc ccttcttgat tcttgaaaag 98100
gacattgggt gctgtacatc tcgttataga tgttgataaa aatgcttgtg agaagagtaa 98160
cattaaggta gttatttggt catttttgca gattatttta agacaattct aggactgatt 98220
tgtggtaaat cacacattgc tgtatcatag ttgtgttcac tgaacatatt caggggctct 98280
acagatgcag ggctcttagc tgctttgcac acttctgaat tcctgccctg cgaacaggac 98340
tggataccta atagacaaca ggtacttgat aacagtttat tgaattaatg agtgaatgaa 98400
cagatacata aatgcatgaa agaatggttg taatgtatat aacttggatt tcaagacttt 98460
ttactgactg ttcaaaataa gaaattgaaa actttcctct gattttcctc tactatttac 98520
acaatttaaa tggaagttat cttgtacctt caatttctgt ctaggattcg tacaataacg 98580
ggtcatctct gagtcgctta atgtctcact tgtctttcta cagtgtgttg aagagatcct 98640
aggatacctg aaatcctgct ttagtcgaga accaatgatg gcaactgttt gtgttcaaca 98700
agtaagagct tcattctttt cctcttctgt taagacgttc gggtatgaca gcaaaacgct 98760
gctactcctt aagaggcagg cgctgttggc ataatcagct gggaggattg tggggtccag 98820
cgcagcactt tttggctcag tccatgattg agccaagagg ccatccttcc cttcactccc 98880
caggaggacg aggtctgtca ctgtggaggg cagaggacac cagaagctcc tctgcaacct 98940
cgctagttaa cttccagtcc ctcggagttt ctgtttagaa tgctcaatct catttagaat 99000

[0034]

tgcaaggaaa cccaaaacgc ctatttaagg tacaaacagc acttcataca atatctcatg 99060
aggtattaat agtgattcac aggaagaatt tcacgctgtg agtctttgct aacatatcca 99120
gttatttaca gatggatttg atatttgtgt gggagattct taaaagtgtt gttcacgcca 99180
cattgttgat gcctcatttt tttcactgta gttgttgaag actctctttg gcacaaactt 99240
ggcctcccag tttgatggct tatcttccaa ccccagcaag tcacaaggcc gagcacagcg 99300
ccttggctcc tccagtgtga ggccaggctt gtaccactac tgcttcatgg ccccgtacac 99360
ccacttcacc caggccctcg ctgacgccag cctgaggaac atggtgcagg cggagcagga 99420
gaacgacacc tcggggtaac agttgtggca agaatgctgt cgttggtgga agcacgaaag 99480
agcaagcagg aaatactttg taaaagaata aaaacgaaaa atgttagcga acatcttcta 99540
atagtctgct gtattcagag aactctagga gatatatatg gttgatgcaa agatgattta 99600
aggcatagcc cggccttcca agaagtgtgt ggccagtgag tgagatgggc ttgggactta 99660
cacatctcag aggtgggggt agaggaggag gaacactgag tgggctgaga agcagccagc 99720
tctcattgcc aaagtgtgtc agcaaaccag aatgcagttc ataatgtccc cacccattca 99780
aagcacagga cctgtagagt ggtgtggcat gtgttggtgg cacttttcag gcctgtaaca 99840
aggatgaaag aacagcttca tagcagcaca gtagtgctgg tgttcagagg tgtgtgaagg 99900
ccatagaagc atcttggata tattaccttg tgttttgtca gctttatgac tagaagtctc 99960
ttttcactta aatttgtttt ttttttttt gagacggagt cttgctctgt cgcccaggct 100020
ggagtgcagt ggtgcaatct cagctcactg caagctctgc atcctgggtt catgccattc 100080
tcctgcctca gcctcccgag tagctgggac tacaggcgcc tgccatcacg cctggctaac 100140
tttttttgt atttttagta gagacggggt ttcaccatgt tagccaggat ggtctcgatc 100200
tcctgacctc gtgatctgcc cgtcccggcc tcccaaagtg ctgggattac aggcgtgagc 100260
caccgcgccc ggcctctttt cacttaaatt tatgtttgtg tttttaatgc ctagtataca 100320
ggacttctta aattgcctta agtatgaaca ggtatttgag ttgctaatct gtatagtagc 100380
aataatagaa tcccttgttt ttccttttat aaatttagcg attaaatagc tacaattaaa 100440
acactagagt caggagtcaa ggaaaatacc catgttccag gctgtatgtt agtgatgtac 100500
ttactatata ttggagtttc aggagtaagt ctgtttcaat gctttctgta accatttggg 100560
gtattaataa gcatgtgagt gtgtgcatgt ttgggttaat ttcatatatg tttcttagaa 100620
gggatatcat tgatgtaaat attttaaagg cttgtcctcc aaaaaaatca tgtaatttct 100680
tctaaattac tgatctttta aatgaccttc 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 gcagatggtt tgatgtcctc 101040
cagaaagtgt ctacccagtt gaagacaaac ctcacgagtg tcacaaagaa ccgtgcagat 101100
aaggtaaatg gtgccgtttg tggcatgtga actcaggcgt gtcagtgcta gagaggaaac 101160
tggagctgag actttccagg tattttgctt gaagctttta gttgaaggct tacttatgga 101220
ttctttcttt ctttttttct ttttataga atgctattca taatcacatt cgtttgtttg 101280
aacctcttgt tataaaagct ttaaaacagt acacgactac aacatgtgtg cagttacaga 101340
agcaggtttt agatttgctg gcgcagctgg ttcagttacg ggttaattac tgtcttctgg 101400
attcagatca ggtttgtcac ttttatcttt catccatcat acctgttcct aatttagtac 101460
aaattaccct aaaagacact gaaatctact ttaaagaaat gtggtctgca tgtttccctc 101520
atcagttgct gctgcttatc tttttcatgc acctagctgg tgcagaaggc ctggggcata 101580
gccagcctca gcaagtcagc atccttgccc cagctccctg gactcaaggc taacctgggg 101640
ttggctgtta gggatttcca aaggtttgtc ccatccactt gcctcccctc caaaataagt 101700
ttgaatttaa attgtgagat acaattaaga tttattgttt ggggaacatt tttgcaaaat 101760
ctagagttag tttaaacaga ttatcaatta ttaccataat tgatcatctg cagtttcaag 101820
ctatctaaca ggttcactta cctctttaaa aaggaatgga atttagcagg acagtaactg 101880
agacccgtgc tcctggagtc catgtgggag ctgtgtggct ctgcacaagc atttgcacgc 101940
ttcccctctt gactgcatta ccttcctcct atagttgctg tgggcaccag attctggcta 102000
gtcctgtccc ttcatgatgc acattttcct caagattcgt cccagttaaa tcactgcaga 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 cctcccgagt agctgggact acaggcaccc 102480

[0035]

accactacgc caggctaatt ttttgtattt ttagtagaga cgaggtttca ctgtgttagc 102540
caggatggtc tccatctcct gacctcgtga tctgcccgcc tcggcctccc aaagtgctgg 102600
gatgacaggc gtgagccacc gcgcccggcc tggggtctgc ttttaatgaa ggaggcatca 102660
aggggtgggc tttgcgttgg cctgatgctt tcatctttct ttcacaaaac ctgtccgaag 102720
aaaatccgtc taaatgggcc attgctctcc tcaggaaata gtcattggga acttcttttc 102780
ctttcctttg acactaggag gctgactggg gagaagccct ggtctatggc tgtgggcagc 102840
aggggctgag aggagcaggc tctcaggggg gcacgggtac cccaagggaa gccagagccc 102900
tgatttgttc cattctagta agaacaaaga ctgctctggt ttcatgtttg ttctgattgc 102960
ctttcatcaa ccggtcccct ttctcccagt tcttaagatt cagtacagtg acagttttat 103020
gaacaagaat agaacactag aacagacaaa ccattgaact ctatgctgat aaagatttat 103080
tgagctcctg ctgtatgttt gcattctgcc cagaggctct gagaaaacca ggccatatgc 103140
tccatgcttt atccatggaa gctccccgtc aggttgggaa agctgacagc tgcagggaat 103200
acagtgtgac acaaaactgg ctcccatgca gcccttacgt gtcgcctctc agatggttgg 103260
gggacgaagg tcgactcctt tgggtatctt attactaaac cagtttcagg gaatctgtgc 103320
caccctatct gccattaacg tgaacagatg agtccccaag gtgtaatttt gggtattgtc 103380
tgatgtctct tggaatttat tatttgtttt tccaatgaga tttcacctca gggtatagta 103440
aagttgttga ggggattcct ggatgtgttc tgcaattatc taggctgatt tcagaataga 103500
gttatgctta tagtcaaatt tatcagctgt caagaatttt atttaaaatt tatgcagata 103560
agcaggagga aaagaagcct ggtttttaca ttttaatcct attattgatg tgaaatttta 103620
ttttccttcc tgtaggtgtt tattggcttt gtattgaaac agtttgaata cattgaagtg 103680
ggccagttca ggtaatagca ttttattatt ttagattttt ttcttcttct tgtgtactta 103740
catgtaattt aggttattaa gtgaatgttt aaactactgt taggcatttt tgctgttttc 103800
tttaaatgga aatctgacta acatactgtg cattttgct tctcttaaaa attaatgtat 103860
atctcaagac ttgtttggaa gtagttatgt atctgaaaat tccatatgtt gtcagtattc 103920
attgcacatt tcaaagcatt taattgtgtt gacagatggt ggaatgaaat cttgtggtgg 103980
agcactagtt tttaaatctt cttagagaaa gcagttttat ataatgttgt ctttagtaat 104040
tattatgcat ttgtattctc tgcagctttt tcttgctaga tgttgaggtt ttaatacttc 104100
ttgctagtcc attacaggtt tataattatt aaaagttaaa attcttttag tacctaaaat 104160
gcttaataaa cattgtaatt aggaaaattt agtgcagaag gaaagtgttc ccagattccc 104220
tggggtctgg 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 cttatattga tatgtatctt aattttaaaa gaaaggtcta 104580
aatggatgtt tttgttttta gggaatcaga ggcaatcatt ccaaacatct ttttcttctt 104640
ggtattacta tcttatgaac gctatcattc aaaacagatc attggaattc ctaaaatcat 104700
tcagctctgt gatggcatca tggccagtgg aaggaaggct gtgacacatg gtaacgggac 104760
acacctttca ctgtcgtctt cggtgtcgtg atgtgcttgg cagtgttcgt tttcatatac 104820
ccactttgaa cgttgtcagt ggcagccatg tgcttctcag gctctgcatg tgtgtctgtg 104880
tatgtgaagg tactggttag agacgtttca aaagagaaga gagcatattc tttactctca 104940
gcaatttgta atcttctcag ggaaaaaaat tcaagaaaca gtaagataac ctaaggtaca 105000
gatagattct gaatataaag ttcctgttca ttcacatgaa acgctaaaag ttcttcactt 105060
gatcttagcc aaaaggccaa gaagcgatgc aacactaaaa attcttaaat cgaacttgcc 105120
gtgaattaaa ttttgatctc tcatccagtg gtattggaga tatagtttga cttgggttca 105180
gggctttctg ttttgcctga tgattttgct ggagcttaaa taaggaaccc aggagatggc 105240
cagctgtgca agcccccagc ctgtggaagg agctagtgtg gttttatgaa tgagttgcaa 105300
atctttcttt gagcttttg aactgatctt ccagcattgc cctattgacc cctccctgac 105360
tcctttgctg gaatctgtag gcttttgaac tttgacaggg acacatccta agacccttgc 105420
aaactcccag atgtgagaat ggcactacta cttagagtct tttcgactca gcgtgtgtgc 105480
agaagagcat caaccgggct gtgttgcgag gcagggcctt ggctgacctc tcagtgttta 105540
catagctaag ccagttagtg tttgccacgg cctcacaagg gcttcagatt cacacagcca 105600
aagtatagat tattaaaggc ataggtgttt ggtttcctgg acttggaggg tctttggaca 105660
gaaaatcagt aggcaaccac acccagtact ttgtgctggg aagcttggtc atctgtgaga 105720
gggtcagaga gtatacccat gcgtgcatgc caccgaaggg tcagtgagta ttcctgtgtg 105780
tgcatgtctc agggccggag agagtatgtg tcactgagag gtcagagtgt ttgtgtgtgt 105840
gtcaaagagg gttgcattgt gcccttcact gaggggtcag agggtgcctc gcgtgtgtgt 105900
gtgtgtacgt gtgtgtgtgt cactgagggg tcagagtgtg cctgtgtgtg tgcttgtgtg 105960

[0036]

tgcgtacatg tcactgaggg gtcagagtgt gcctctgtgt gtgtgctcat gtgtgtgcat 106020
acgtgtcact gaggggtcag agtgtgcctc tgtgtgtgct catttgtgag cgtatgtgtc 106080
actgaggggg tcagagtgtg cctctgtgtg tgtgctcatg tgtgagcgta tgtgtcactg 106140
agggggtcag agtgtgcctc tgtgtgtgtg ctcatgtgtg agcgtatgtg tcactgaggg 106200
gtcagtgttc ctatgtgctc atgacattga gggtcagagt gtgcctgtgt gccaatgaaa 106260
ggcatttctt atatttttt atatgtggtc atagtagacc agttaattta ttttgactcc 106320
tgtgttagac caaaataaga cttgggggaa agtcccttat ctatctaatg acagagtgag 106380
tttacttaaa aaagcataat aatccagtgg ctttgactaa atgtattatg tggaagtctt 106440
tattgtcttt tcagatgaat caagtagatt attcttgaga ccaggaatgt tgctgttttg 106500
gttatttgga aagttttatc attttcaaat tgacttttga atttgagtca ccttttttca 106560
gaagtggtgt taaattatag gagccctagg ttttttttct ttttttagaa gtcatcacaa 106620
aatgatcagt gttcagagga agagctttga ccttccacat ggtataatga ttgataacct 106680
taattcatct cttaccataa accaagtatg tgtaagggtt ttctttattt cttgaaagca 106740
ttttgtagat gttgagagca gttttccaaa tgtaatttcc atgaaatgcc tgataagggt 106800
acccttttgt ccccacagcc ataccggctc tgcagcccat agtccacgac ctctttgtat 106860
taagaggaac aaataaagct gatgcaggaa aagagcttga aacccaaaaa gaggtggtgg 106920
tgtcaatgtt actgagactc atccagtacc atcaggtaag aggaatgtat gttggaactg 106980
tcgtggatac tttattgacc cgtgcagatg gaaggaagtg ccatgtggta acgctcactg 107040
ttaactgtgt tactttgaac caggtttggg ctttctgggg cctgggtaga tgccggtgca 107100
gggggatggg gagggaggcg gggggtgggg gggtgtggtg gagttgggga ggtgcagtgg 107160
caggaggtgt tgttggtgtg tatccttttt ttttttttga gatggagtct ctctccgtcg 107220
cccaggctgg agtgtggtgg cacgatcttg gctcattgca agctccacct cccgggttta 107280
agcaattctc ctgcctccac ctcccgagta gctgggatta caggcatgca ccaccatgcc 107340
cagcaaattt ttttttttgt atttttagta gagatggggt ttcaccatga tggccaagct 107400
gtttcgaact cctgacctca agtgatcctc ctgccttggc ctcccaaagt gctaggatta 107460
caggcgtgag ccaccatgcc cagcctggtg tttatcttta aagtgggcac agccacagga 107520
gttcacctga ctcctggtct gagagtcacg agatcgttca agatagtgag gccctctttt 107580
ccaaaacgag gaccaaaaat caattgacag tgttggtcaa gatggtagaa accttaaaat 107640
gatagaaatc tcaactctga aataaaaact ttatttgtat atttatttac cactattttg 107700
acatagggct aaggtctttt tctttgagct gatttctggt tttgttttct taaagtggca 107760
taagaattca aagacatttt gaggaaggct gagtgcagaa atctctcttt ttaaatgact 107820
tctcctttct tttaacttgc actgttgtct agccctcact tattttgtca attctttta 107880
gctgtttgtc tttgaatctt cataaagcca tagcttttct cataagaagc agcactttct 107940
ttgttcattc atattttaat gaacccctgt agtatttaat taaatactta atgcctaatt 108000
aaatcacata attgcaatgc aaaagtacat gtatcataaa gaggtctgaa aatgagcaac 108060
tggcaagcag gtggtggcag gcagagctgc ttgggtgggt gggtgtcatg gagaggagtt 108120
catcagccac atgttcagtg agctctggat atgtctgttt agaaatgatc actaataaac 108180
ttgtgctcaa ccatgtatac ctctgggaag caggtgctct 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 tgcaccttgt atgtgcccta gaggaacttg tgtttcgttc tgattcccct 108480
acatttctca tgtcatagag tgggggttgc attagtgtcc ccctgtcctc gctgggatca 108540
catctgtttg gatcctagag tcttccagct gaactgggac aagtataaca gacggacacg 108600
taggggtgga aaggcgtctc ttggcagcag actttctaat tgtgcacgct cttataggtg 108660
ttggagatgt tcattcttgt cctgcagcag tgccacaagg agaatgaaga caagtggaag 108720
cgactgtctc gacagatagc tgacatcatc ctcccaatgt tagccaaaca gcaggtttgt 108780
ccccgcagcc ttggcttgtt gttgcatagt gatggtagct taaggtcctt gtgaaaggtg 108840
ggtggctgga atcagctctt ccttcagtcc taatctgtgc cttgatagca gttctccgtg 108900
ctagtcatgg gacagctgac ttcatttctt ctcacaatgc catctcaggt tggtattgcc 108960
cacctacttt acaggggtga tcccacagct ccgagaggtt atggaggtga tcaggcagca 109020
cacagcttta gagtgctggg gtgagggcgg gccaaggcta actctaaagc ccgaaccctt 109080
acctcctaca ctgcctcctg cattctggtc aacccagtgt tttatttggt ggttagattt 109140
ttgtttttgt taccttactg cttgtaattt agcagtttcc ctttcctttc ccttccttc 109200
ctttccgaca gggtctcact ctgtcaccca ggctagagtg cagtcgtgta atctcactgc 109260
aacaacctct gcctcccagg ttcaaccaat tctcccacct cagcctcctg agtagcaagg 109320
accacaggtg tgcaccacta cgcctggcta gttttttgta ttttagtag agatgaggtc 109380
tcgctgtgtt gcccaggctg gttttaaact cctgggcgca agtgatccac caaccttggc 109440

[0037]

ctgccaaagt gctggcatta caggtgtgag ccacctcgcc tggcctattc atcactaatc 109500
agaatttcta tgatcaaatg acatgaatca ttgtttccac aactgcagtg gaaggaaatg 109560
gcctggcagt gccagtttca gaagcagcct gcccccagtc aggcacaggc cactgtgccc 109620
ccagtgtagc agcacctctg tagctcacag agaagggtgg tggggacctc cttgaggcag 109680
ctctgccaga aaatctcatg agctgcctgg cacagcttga ggttgccttt 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
ggtctccctg 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 agaaagaccc cctgccttct 110280
tggagtgaag attttgttgg gatgcgggta aggggacaga caatagaaaa gcaagtgagt 110340
gaagtctata ccatggcggc tgatcaggaa caccgtacag aagaatccag gagggaagag 110400
agttaggtgg tgtctgcggt gggagtggca ttgttcagct ggtgatgaga agaagctttg 110460
gtgatctggt gacatttgag tgaatttgca gaaaggaaag atacaagcct aggagatacc 110520
tggggaagga acattccagg cagagcaaat agcagtgcaa aggccctggc ggggggcgga 110580
catgctgtta gggtacaagc aatgagggtg gaggagtggg gcagccatgg ggagggaagg 110640
gagtgaggcc tggtggggtg aggccagtgt ggaggagcct tgagagggtt tgcgctgatg 110700
tggtgtaggt tttagcagga tcattcttat tcctgagttg agaatagcct tgagggggag 110760
gtgagggcag agcagggcca cccatgtgag acccggcact ggagtggaat ggcccaagtc 110820
agcatccctt ggcagcatga aagcaaaacc agcaaggttt gctggtggct tagatgtggc 110880
atgtgagaga gagcagggct ttgggggtga tttcagggtg aggacagggt ggctgtggac 110940
aaggtagggc agacattggg ggcagcagga ggtcagagcc tgtctggatg tagcagttga 111000
gaccccatag gtgcctaatg aggtgaggcc agcatcaggt gtatgagcct ggagttgtcg 111060
agagactgtg gggcaggggg tcagcatctg agatgtccac tcacagtgga cccagactgg 111120
ctggagagga ggaggagctt gaataccgag cctgctgagt cccagctcca aggtcaggta 111180
ggtgagggga gccagtgctg gggcaggggg agtaggcagg tgtggggttc ctaaagccaa 111240
gatttttttt aaggcatttt gtgcaggagg gcgacatctg ctgtcagcac cttgggaact 111300
tggcccaggt ttggcagcac cgagggcact gatgagtgct tttggaggag caaagggagc 111360
caaaccctaa tgggaatgtg ttcctgaaag gacaggagag agacttggga aaaggtttta 111420
cttgaagagg gaacggagaa atagggcagt agccagagga ggagaggagt cggcaatggg 111480
ttaagttggc agaaatgaag gcctgtttac gcactgaggg cagaagcaac agggaggatc 111540
agttcatgac acaggagaca caaatcgccg ttgtggtgtt cacagacatg ggttaggatt 111600
ggctgcatgg atgacagagc actgtgggtt ctcccagagt tgctggggag gaggcagagt 111660
tggtgagcac aggcgagggt ccaggatgca ggaatcctgg agctcaagtc agttgttccc 111720
ttgttgtaag atgtggccag tgttgtgagc ttcacatctg tgccttgaaa aacaccacat 111780
ctgtttgcag agttgtttac tatgtataca cactcagtag aaacaaaaat tggaaacagt 111840
cagtgcccac catcaataag taatggttga acacactgtg gtataagctt agactatttt 111900
agcttgggct attttgcatg attaaaaatg ttctggccag gtgtggtggc tcatgcctgt 111960
aatcccagca ctttgggagg ccaaggcagg cagattgctt gagctcagga gtttgagacc 112020
agcctgggca acatggtgaa accctgtctc tactagaaat acaaaaaagta gctgggtgtg 112080
gtggtgtgcg cctgtagtcc tggctaactc aggaggctga ggtgggagga tcacttgagc 112140
ccattcgtgc gccactgcac tcctggggca cagagtgaga ctctgttaga aagagagaga 112200
gagaaagaag agagagggag ggaggaagga aggaaggaaa taaatggaag aaatggaagg 112260
gaggaagggg agggaggaag gaagaaagga agttcagcca gttgccttgg gagttctcca 112320
ttgcactggg ttaagtgaga agagcagaga cgtttatgat ttttcaaaac aactaaaaca 112380
aaacctctgt gggtgagggg gcaaggatat ggctatagga acatggggca gattaagaaa 112440
gggatataca cacaccactt agcatttgtt acaactgttg tgggagggat ggagtgcaga 112500
aaaagaaaaa aaaaagtgca caccatccca tgtatgtgta tacaaaggga cgcttggaag 112560
actggtcccc aaaatgttgg taatgattgt gtcagggtgc tgcagtgcta gttgattttt 112620
tttcacactt ttgtatattt gagtctttta cagaaagcat ttattattta tgtaataaaa 112680
atctaaatga caagatttct gttatgggaa aaatgtagct atacagtgtt gttgtaaaaa 112740
tgtttgcttg gttcaccact gaacttaaaa tgcttttaaa tgagggaagg tgacgatgag 112800
atgattatga tgatttgccc ttgagttaca tagctggtgt acaggaagct gtcgtttctt 112860
ttggcttacg tagaaatgtt tgtggtgtct aattccacag atgcacattg actctcatga 112920

[0038]

agcccttgga gtgttaaata cattatttga gattttggcc ccttcctccc tccgtccggt 112980
agacatgctt ttacggagta tgttcgtcac tccaaacaca atggtgagtc tctcgcctgg 113040
ctcagcagat gaatctggac ggcttgttca ggctctgatt actgggacca cccccagaat 113100
gtctgagtca gtcagtttgg gtagggcttc ttgagagttt gctttttttt ttttttttt 113160
ttttggtgtg ggggtggtgc ggaacagagt ctcactctgt cgcccaggct ggagtacagt 113220
gtcatgatct cggctcactg caagctctgc cttccagctt cacaccattc tcctgcctca 113280
gcctcccgag ttgctgggac tacaagcgcc caccaccacg cccggctaat ttttttgtat 113340
ttttagtaga gatggggttt caccgtgtta gccaggatgg tcttgatctc ctgacctcgt 113400
gacccgccca tctcagcctc ccaaagtgct gggattacag gcgtgagcca ccgcacccgg 113460
ccttttatt ttttttggag atggagcctt gctctgtcac ccaggctgga gtacagtggc 113520
gctacctcga ctcactgcaa cctccgcctc ccgggttcaa gcaattttcc tgcctcagcc 113580
tcccgagtag ctgggactac aggtgcgtgc cactgtgccc ggctaatttt ttgtattttt 113640
agtagagacg gggtttcact gtgttagcca ggatggtcgc gatctcctga ccttgtgatc 113700
cgcccgcctc ggcctcccaa agtgttggga ttacaggtgg ctctcgcacc aagccaagag 113760
tttgcatttt tagcaaattc ccaggtgaaa ctaatgcctg cttttctggg agcacacttt 113820
gggactcagt gatagagagg tttattggta ggatagtaaa ataggagtta ttttctttca 113880
caaaattggc aattgggggа aatttaatct tccttttttc ttcagctgtg acttatgtat 113940
tatgtttatt ttaggcgtcc gtgagcactg ttcaactgtg gatatcggga attctggcca 114000
ttttgagggt tctgatttcc cagtcaactg aagatattgt tctttctcgt attcaggagc 114060
tctccttctc tccgtattta atctcctgta cagtaattaa taggttaaga gatggggaca 114120
gtacttcaac gctagaagaa cacagtgaag ggaaacaaat aaagaatttg ccagaagaaa 114180
cattttcaag gtatgctttc 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 gtatcaaatc ctgtcttccc tcataaattg 114660
tttggaagct ccccaaggac agtgatgagg cactcgtaag tgcttgctgc ctagatgggt 114720
ccctctccac ctttgctaga ttctgagcat tcactgagtt agagctgctt ctgcaaatgt 114780
gctgcttctg ctaagtggct gtgacttcat gcagccttca cttggtttgt catcagtgga 114840
gatgccctgt gttgtcgaag gagataagcc cagtaagcct gctgggcacc ttttggtttg 114900
caggttcagc aggcagccca tggctttccc tgtgtcgcat 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 tatattttta ctttatattt accatatatc ttttcatgta tacttggcgt 115200
aagtgcttta tagtagtcac ctaattcact gtcatctttt ttgtttcttg gaaggtttct 115260
attacaactg gttggtattc ttttagaaga cattgttaca aaacagctga aggtggaaat 115320
gagtgagcag caacatactt tctattgcca ggaactaggc acactgctaa tgtgtctgat 115380
ccacatcttc aagtctggta ggtgaatcac attagtcttc ctggagtgtc tcgttcccca 115440
ttctgcacta tacactctca gagtgtagga gctgtgctgc ccggtagaaa ctctgccttg 115500
cccagtgtgc cagttgaaaa tatttgttgc tgtaagagta cacctgatac catgtgaccc 115560
agcagttcca ctcttgggta tatacccaaa agaatggaaa gcagggtggt gaaaagatat 115620
ttgcatgcca gcattcatag cagcattatt cacgatagct aaaatgtgga accaactgaa 115680
gtgtccctcg atggatgaat ggataagcaa aatctggtgt atatttacag tggaatatta 115740
ttcagcctta aaaaaaggac attctgacac atgctacaac atgggtgacc cttaaggaca 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 ggatagtggt gtgcatgtgg tcccagctac tcaggagact 116220
gaggctggag gatcgcttga gcccaggagg ttaagtctct agtgagatgt gttcatgcca 116280
ctgcactcca gcctcggcta tagagtaaga ccctgcctca aaaaaacaaa acaaaacaag 116340
acaagagcca aaaatggtta agatgggcca atcacagtgg cttatgcctg taatcccaac 116400

[0039]

actttgggag gtcaaggtaa aaggatcact tgaagccagg agcttgggac cagcctgagc 116460
aacatatcga gacccctatc tctacaaaga aaatcaaaaa ctagctagat atggtgggca 116520
catgcctgta gtcccagcta cttgggaggc tgaggtggga ggatctcttg agctcaggag 116580
ttcgaggctg cagggagcta ttattgcact ccagcctggg ctacagaatg ataccctgcc 116640
tcttattaaa aaaaaatcca aaaaaaaaaa aaagtaaacc tgagagcttc ctcctcctgt 116700
gttaaatttg gaggccaaga tgtttttgtt acttttacaa 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 agtgaaccca 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 ggcaaaccaa aatgtggctt gattgttcag 117300
cagttgatct gttggaagcc cttgatatta aaaaggttct cctttaagcg gcttaggagt 117360
cacgatcaaa gacctataga aagagatgcc atccttctag gatccttggc tctcttggga 117420
actagattca gatagtcata atgtaaatac tgcttgagct ttctttcttt ctttctttct 117480
ttctttttt ttttgagaca gagtttcact 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 acactgaaga cttactgact taattatggt 117840
ttcagaacag aatgaaaatg tcttcggttc tgatgaatat aaaaggaaaa ctaaccaagt 117900
taatttggca agtagatggt agagatagag gtggggagtg gaaggggaac 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 ccccagttta aactagagta agagaaagaa tgtgttggtt taagctcctg 118260
gaaagtgcag gcaagggtag ttggtaggac tgcatctagt gttgtaattc tgtggtctgc 118320
attgtatatt tatgcatctc agctctgctt tcttcttttc atttatataa tttttaaatt 118380
ttattttaaa gatagggtct cactttgtcg cctaggctga agtgcagtgg catgaagtgc 118440
agtgcgaggc tcactctagc ctcgaactcc tgggctctag agttcttcct gcctcagcct 118500
tctaagtagc tgagacaata ggcatgtacc aacatgcctg gataggtttt aaaatttttt 118560
tgtagaaatg gaagtcttgc tgtgttgccc aggcgggtct ttaactctta gcttcaggcg 118620
atcctcctgc ctctgcctcc caaaatgctg aggttatagg tgtcacccac cacgcccagt 118680
ctcatctctg cttcctgtgt tagttttgtt ctctggtggg ctgttttcac atgaccgaag 118740
atgacctcta gcaggctgtg ttctcagccc ctcaagtagg cctatgtgat tggccttgca 118800
tgagtaatat gggtgaccat aaacccctga 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
agcagggtgc ttttgtgatc aaagctcctt tctcttactg gatttttgta cacattttgc 119100
atacatatct tagagtaaaa gatagcattt tcagccttgg tccatttgag gatactcttg 119160
gcgtggcccg cctccatgct agcaggctct ggttgtgcca agttcagttg agcatcctgg 119220
ctcttgcctg cacggaactt ccagtcagtg cgtcagtatc acaagtcttg atatttccta 119280
tgaagaagaa cagtagtgca gtgacagacg aaatgggtgg gcaggcagag gcaggatttc 119340
tgagggagag aagtagctag ctttttgcag agaagagttc cggcacccaa gagagcagct 119400
gagagtacag gcaggcaggc aggatgccgg tagggcccgg ccgcacggcg ccacagaatc 119460
ctggagaaag gggcctcttc atggcctctg cattcagctg ctgtcaccct ccgcacaggc 119520
catggccaaa atttaatttt catagtggac tctagttttt gagccttact tgctattatt 119580
gaaataattt tcttgtttct ttttaaagat cttcggatta tgcttcactg accactgtaa 119640
taagtttaaa gttgagaaaa tatggcttgt taatgaatga taggtcaatt ttagtatgtt 119700
ggtcatttta atattttgcc accagttggt ttggatttga tgccaggagg agacagcctc 119760
atttctaagg actagtcttg cctttgtggg ataagggtgg tgtgttctgt gtccttctac 119820
atgtccgagc gatctctgtg cagctcaaat gtggtcactg tcttattgcg ctgatttcct 119880

[0040]

ctccttccat ctcacaattg aggcaaaata ttgttactgt tgaagtgttg tccaatagga 119940
cttccagcag agacaggatg tctgcactgt ctaatttagt tgcctttagc cacatgtggt 120000
gttctgtacc tgaaatgtgg ctggtctgat tggatagctt aatttataat tttatttaat 120060
tttaattaac ttaaatttaa acagctctgt gtggatagtg gctcctgtat gagacagtgc 120120
aggtctgttg agaagcagct ttactggtgg gagtggaggg cttggagagg gcacgtgggt 120180
ttcctgctgg tatcttttga ccttatttaa tctgcccaac 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 ttaaacaaag gctatgaatt ccacccataa accgaaaatg aagaccttta 120480
aatttgtcca tttcaggcgt gggtacttct taaataatac ctggttcagg aactagtcag 120540
aatggcaccc ttgacttttt gtttcctgct tttcctcttg ttgggagagg agggtattca 120600
tcccaaagtg gtttgcctat ttcacattcc atctaggata agcagaatag ccaagaaaga 120660
tagctgtcct cctgtttaca acatttgggg taaccagcat ccctctcttt tggtccaaga 120720
tagactggtt tagaaacaga tgatggcacc agaggcccag gaggtggaaa catcagcttt 120780
gtttgttgtc catgtggctg aattagagct gtctggcctt gtagcctcaa cacggccttc 120840
cagctttgct caccgtgatt ttcaaggaca catcttgtgc tcttccctgc ctgccatcca 120900
gactataccc agtcagggtg gcaggagctg ctgccccttc ctccctgagt cctggtcgtg 120960
ggtggtggag atgtgccatg acgctcacgg aggcatgctc accccttcct ctgtggcaga 121020
ggggatggct gcacgacagc tcttccctgt cctttccaaa gcgtctgtgg ttccactttt 121080
tggggcaaag caggaatact ggaagagaga gaaagtggtc ctttctatag taataaagtt 121140
gacattgatt caagttcatg cttggggaaa ggacagggct actaacaatt ataatgctgg 121200
gagcaatgga attttctcat gggtatgtgg taggtttaat tttaattatc ccagttaatt 121260
cttagaactg ctctgtgaag tatttcccgc tttgtgctta agttctaaaa gatcctgtgc 121320
caaaaccaag aatgaaaacc caagcattct ttcttgccca tcgatctttc tctcatcagg 121380
ccacttcttg ggttgatagt ggtgagtgta gccgctgcca 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 agcctgcatc cgccttcctg cccgcctcct ttcctgcact 121740
gccatcgtgg tctccgggca cttggtccct ttctcttccc ctgagtccct ttggctcccc 121800
tgtgccaccc 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 ggggacccag gctcctttcc 122100
ttcttttggt tctgttctcc aggccttcac atcctctgtg tctggttggg gacaaggaga 122160
gggaaggtaa agaaggcttt gtggccttgg ataagtgaca ggcatgcctt tgctggtgtt 122220
ctctcgtggt gacaggtcac agccccaccc tgtaaaaggg gactgagaga cgtcgtcctg 122280
ctgcttccca gcagcagcac tgtggtctct gatgtgtttt ctgtgaggat aaaaacaggt 122340
gattccagga tgaggaaagt cagggaaacc cttggaagga ggggaccagg cgggtgtcac 122400
catgggatta gtggtggctt cagaatgagc tgcagcgagt gccatgcctt ctaaagcttt 122460
tgctattctg atatgcccac accatgccca gcaggtgtct gccttgctct ccgcagagag 122520
agtgatgaat ccttctcatg agcctctgtc cagttgttcc tccctccacc tggaagggac 122580
cctgggttcc tcataacatc ccagcggaac aggggacctt ctatcctgtc cccaagttca 122640
tcctcatcct cctgccggct tcctggcccc tcttatgtct gcttcctgac gccacatcct 122700
tctggattct ctggaattga attttgcctt tgatgcttat ttaaaaatat ccattgcagg 122760
ccaggtgtgg tggctcacac ctgtaatcct gtgcactttg ggaagccaag gtgggcagat 122820
tgcttgagcc caggagtttg agattagcct gagcaacatg ttgaaatcct gtttctatag 122880
aaaatacaaa aattagctgg gcatggtggc gcacacctat actcccagct actcaggaac 122940
ctgagacagg aggatcaatt gagccccgga ggccaaagct acagtgggct gtgatcgtgc 123000
cactgtactc cagtctggtc aaacagagtg agaccctgtc tgaaaaaaaa aaaaaaatcc 123060
attgcatact tcaccgtagc gaaacatgta tgtcttacct ttcctttcct gcctgtagct 123120
gctcttttac acttaacagc cacactaagc cagccttaaa tgaaaaacaa accagcactt 123180
cctgtgccct cctgcttcct tcatgagggg tccctccctc tgtgtacact ccattctcat 123240
tgcccatggt ggtttgtttc cctcttgttt ctcaagccat ggcagcctgc ctcttgccct 123300
ctttactaaa aaggcctttg cagaggctgc ctgtgttctt tctttctagg tctctctcat 123360

[0041]

cctaggccct ccagcttgat tctgtggagc tgccctcttg tcactcagta gcttgtgggg 123420
tcttctctgt ctagccactt aattgattgt gttcctcgag ttgctgtcca tggtctctcg 123480
ttactgtttt ctctgtgttt ctgcctctct ccttggcctt ggtaggtcca tccccttttgt 123540
gaccttggct gttgctctca tggacaactt tctcttgctg gtccttgtag tcctggcatc 123600
cagcttctcg acacgggact tgtcctgcca gtacctcaga cttgcactta aaattgaact 123660
agcaccactg tcactctcca gggcctcttc ttgttaatta gatcattagg gatgttcaga 123720
atcccagcat catagtatgt tcctcctccc gctaccccag gaaccctaac cttacctcct 123780
cctctctatc tactaggagg tggccctcag agtccgtctc atcttccacc tgaacttccc 123840
taataggctc cagcagctgc caccccgggg gctgagtact tcctccatgc cttgtgcagt 123900
gctgagccct ttacctgggt tctcctgttt gctccttatt acagccctgc gaacagatac 123960
tgctcttaat tccatcttac acctaaggaa gctgaggccc caggtaaggt gcatccaagg 124020
tcacccaggt agtagacagt agagccacga tctgaaccag gcagtctgat tcagagcctg 124080
tgttgacact cagccaccta gaacacagct tggattgtgg gtttctatta cctgttcaaa 124140
acccctacat cccgggtctg tccctgcacg tgctctgtgg cctggctgca tcttccttga 124200
aggcagtgca tgcctcttca ctcagggggc 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 ttttttgag atagagtctc 124560
gctccattgc ccaggctaga gtgcagtggc acgatcttgg ccactgctgc ccctgcctcc 124620
tgggttcaag caattcttgt gctcccgcct cccaaatacc tgggattaca ggcacccgcc 124680
accacactcg gccaattttt gtatttttag tggagacagg gttttaccat gttggtcagg 124740
ctggtctcga actcctgacc tcaagtgatc tgcccacctt ggcctcccaa agtgctgtga 124800
ttataggcgt gagccaccac acccggcctg aaatttaaat cagaaataaa attttgatcc 124860
caacagtgat gccaggcagc ccagatctgg gggagagggt ggccttggcc agctgggcct 124920
ttctctgttt cccaagtctt gctgcctctc cctgctgggc tttgcagcct gtgcatgtct 124980
ctgtgccttt gaccttgttt atccaaagga gaggatagaa tgaagtcatg attcctggag 125040
ccctgagaag gatgctgtgg agaaatttgc cggtagaatc tagctgagtg tgttgctgag 125100
gtgccagcat tgtgtgtggg gaggctgacc 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 gtgggggccc cgctgtggcc cgagtgcagt gattcgaggc 125400
gctgagtgtt ccctgactcc ttctccagga gctgtgttca gactttcgca gctcttggct 125460
tggagctcct ggagggcttg gcattgccga ccaatgtgga ggtcgacagt gagagaggag 125520
gaatgctagc tttcttgacc agtccattaa ataagtggga tattggccag gcacggcggc 125580
tcacgcctta atcccagcac tttgggaggc tgaggcgggt ggatcacgag ctcaggagtt 125640
caagaccagc ctggccaaca tggtgaaacc ccctctatac taaaaataca aatattagct 125700
gggcgtggtg gcaggcgcct gtaatcctag ctacttggga ggctgaggca ggagaacagc 125760
ttgaaaccgg aaggtggagt ttgcagtgag 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 ttctacaccc tggacagctt 126120
gaacttgcgg gctcgttcca tgatcaccac ccacccggcc ctggtgctgc tctggtgtca 126180
gatactgctg cttgtcaacc acaccgacta ccgctggtgg gcagaagtgc agcagacccc 126240
gaagtaggtt cataatgccc cacagcccag ggcgccagcc cagcaccctg tcctgagact 126300
cccagtaacc tgagctttgg ccaccgttaa agcattttca ttttccattt tttgtgaggg 126360
cttgtgaaat ttctgctgca tattaatatt cctttcatgg acagcatatt attgggacaa 126420
acatgcggtc cagctaaagg cattcaaaat agcagttgct ttctaaatgc gattttcttt 126480
ggcaggttct ttgacaccat tgcatcttgt gggatatgct tgtcatgctc tgtggctcct 126540
actaagttct agtccttaaa ttggttccat agccagacat gttgcaatgt cttaacctca 126600
ttataaagta aatgtggttc tggttatcct tagataatga agtaacagtg tagcaaattt 126660
caaaacctct tggaaatgtt attttaccat tcaaaaaggc ttactaaggt tctcgttatg 126720
ggtggccctc tttttgcaaa aggttttcag gcttaagctc catttctagg tgctccaaca 126780
ctccattatt tgtatatgta tggaaataaa agctgtgacc acccccaacc ctggcccccg 126840

[0042]

cccagctgaa tcctcagcac agtatttctg gaaggctcaa gatcccacgc tggggaaaag 126900
aagttctgga gacaaaagag ggcaggtgct gccgtgcctc tctgctcagt atggatactg 126960
gaccttgtgc tgccagggct cccagtaggg ccagttcatg gcactcagct ggaaagtcca 127020
ctgttgggag gcattcttaa ccatccactc tgtgccgtat gtagtggggt ctggtcattc 127080
tgttggagga gacagaccag tgacgacatt tgaaatgctt ggtggatgtc ttaggcctgt 127140
tacgatgact gagcactgtg ggggcaggag acagaaagtc agtgtctcct agttctgtgc 127200
tgctttaacg tgcatagaaa tcagctgcgg attcagcaga tcactccttt tctgacagat 127260
gggcctgctt actctgatgt tatatcagaa agctctgaat ctgggaattg tgtcccctga 127320
attggagtaa cagaaatgct tagatgatga gtgtttaaaa gaaataaacc aaaggtaaat 127380
ttagtttgga attcagcaag cgtcttcatt cagccctctg agggcaaact acagcttttt 127440
gtaaatgtag gtaaattctg tgactgtttc gtgacccccc ctgatccagt tttcctttat 127500
aaccttctgt attgttcctt ctattatcct gaaataacat taatagatta ggctgggcgt 127560
ggtggctcat gcctataatc ccagcacctt gggaagccaa ggcgggcaga tcacctgagg 127620
ccaggacttc gagaccagcc tggccaacat gatgaaatgc tgtctctact gaaaataaca 127680
aaaattagcc gagcatggtg acaggtgcct gtagtccctg ctactcagaa ggctgaggcg 127740
ggagaatcgc ttgaacctag gaggaaaagg ttgcagtgag ctgagatcgc gccactgcac 127800
tctagcctgg gtgacagagt gagactccat ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaatta 127860
atggatcaat ggatttttaa cctaataatt aaatttcaaa aaatatcgtt ctttaatggt 127920
aatgtaaagg taaaattaag ataatatgta acaagcatgt gagtgtctaa ggtgtccccg 127980
tggtggaagg aaaaaataaa tccccataag tgtccaagat gcccatagag agcagagctg 128040
ttctggttta aacccctgct cttagcactg tgtttttcca gctgtgggtg gtgggggatg 128100
agtatctttt tatttccatg agatgagaaa aatgaattac tagaagtgtg aaatacaaaa 128160
cacagctgct ctttttttag ccatagactc agcagccata aaattgctgt atccagttgc 128220
agaaattcct gctgcttact cttgaccctc tctcggtttg tgtgcatctc ctctcaggct 128280
ggctcccaga tgggagctgg ctccaggcga cactgggtgc tctgctccag gaggtcctta 128340
tgtgggtcct gccctagcct agcccctctc ttatggactc tgtcactgtg ggtttatgat 128400
tcactctcaa tctgtcttac ctcttggtga actgttagag tcctgcctat actttggcgc 128460
ttgtgggtgt gttgtggtac acatgatgtg ttggtcactt cccagctcat cttgttctga 128520
gtcaccctag atttgggaca ttcattcgcc accagtaccg ggcggtgtat ggcctgagat 128580
ttgggggggc ttgtgctgct acaaattggg gctgaatttg agttgacagt ggaccttctt 128640
tatgtctact gctcatattt gaattgcaaa tactgcctct tctctttcag aggctcatta 128700
ccctatagct gtattattgc aaagtgcaca attacagctt gagtgtaagt cacactgcgc 128760
tggcaggacg gcccactgag aaagggcacg tttcctgttc gttagttttc acattgacac 128820
ataatttaca atacagtaaa atgtactttt ctatcaactg tagtcagtaa cagccccccc 128880
cccccaacca catcaagata tagaggagtg ctgtcacttc aaacagttcc ctcttcctct 128940
gccacatcct gcccctcccc aggtctaacc accaatccgt gctctgtccc tctgttcagc 129000
ccattgcaga aggccataga aatagaatct ataggctagg tgtggtggct catgcctgta 129060
atcccagtat tttgagaggc tgaagtggga ggatgacttg aggctgggag ttcaagacta 129120
gcctgggctg cctagcaaga ccccatctcc agaaaaaaaa aatttaaaaa ttacaatcac 129180
gtccctgtag ttcagctgct tgggaggctg aggcaggagg atcacttgag ctcaggagtt 129240
agaggttaca gtgagctatg atcgtgccac tgtgctccag cctaggtgac acagcaagac 129300
gttgtctctg gggaaaaaag aaagaaacgg aaccacgcgg tgtgcagcct tctgagtctg 129360
gccccttcg gtgagcagtg tctaaagttc tgtcgcgtgt tgcccacgcg tcggtggctc 129420
gctccttgca actgctgagc attgtatggc taggctgtag tttgttttca cttcaccagt 129480
tgggaaacag agaaaaggca ctttttaaaa agtttaaatc tgtagaattt tggtttttac 129540
cagttctctt ctaaatcctg agggattaca ggaaaagttg ttgtatttca gaatattctt 129600
agcttgatgt gacctctgtc cccgttaagg ccctttgccg caatgggaag gacgtcgctc 129660
ggtcagaccc tgaaggtcag aggggcagtt tgggagtgtg tcaacatttt aactgtatgg 129720
actagagcca agagtctcaa ggtttataat tcccacgtat tcaaaaagaa aaaaacaata 129780
aagtgagaag tcagtgtaga gtgaaataac ctgtgttagt ggggaagaag tgtttttaaa 129840
caggatttcc ataacgtata acatcaacat gtttagagtg 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 gcatctgttg ctccttctag aagacacagt 130320

[0043]

ctgtccagca caaagttact tagtccccag atgtctggag aagaggagga ttctgacttg 130380
gcagccaaac ttggaatgtg caatagagaa atagtacgaa gaggggctct cattctcttc 130440
tgtgattatg tcgtaagttt gaaatgcctg taaacggggt tgagggaggt ggggaccagg 130500
agaacatcct gtgtagatga cacttgcatg gaccctctgg aacccagacc gcccggtgtc 130560
ctgccaagct ccatcgaaac taaatctaga atgaatgttt acttctgctg tgacatataa 130620
ttggagacca ggcctggcct tccagtcact ggattctaag ttggactgtg agagtttttg 130680
cagctgactc atttatcaaa tgcccggcta ttggctcacg cctacatgat gctgggtatg 130740
tttgttaatt tgagggaagc aatggaataa taataactaa tgatttaaaa aacaaagtaa 130800
gtgcattgac tgtagtgggg ttctgatttt aaatttttt aaaaattaat accaggagca 130860
gtggcttatg cctaaattcc agcaactcga gaggctgagg 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 aagggaggat tgcttgagcc cagaagtttg 131220
aggctgcagt gagctgtgac tgtgtcactg cactccggcc tgggtgacaa ggcgagaccc 131280
ctgctctaaa ataatttttt taagttaatt tgtagaaaag gtgttagatg ttctttgtca 131340
cattttatga tggattcctg tttaaatgcc gttctcttta aagaaaaaaa aataacttgt 131400
gggagttttt aaccataaaa ctagcatcac atatttacca tggagaattt acaaaaaaac 131460
aaataaacgg aggaaaataa aacctcctgt aatcatacta ctcagagata acttgctgtt 131520
agattttggt ctagatttaa tacttttttct atatttatat taaaaatatt taaaacatat 131580
gcatttcttt gtcacaaaca tggtatctta tagatactac tgtcacatag caaaacagtg 131640
ttaaatattc tgaatcagaa aaggaagccg actctccaac tgaaagaggt gttatcctag 131700
agacttttc tggtgatgac aatttattaa tagtcacttt ttgctttact ttctctattg 131760
aagtagtttt tctattttgt tctactttta aggataatat aatttataat gctgtttttc 131820
acagaaatat aagaaaaaag atactaattt tataagttaa taaagtttga tcatcccaaa 131880
tccaaaaatc tgaaatccaa aatgctccaa attctgaagc tttttgagtg ctgacattat 131940
gttcaaagga aatgttcatt ggaaggtttc agattttcgg atttagggag ctcaacaaat 132000
aagtataatg cacatatttc aaaacctgaa aaaaatccta aattcagaat acttctgatc 132060
ccaaacattt cagataaggg ttattcaacc tgtactgtca gatgatccca aatgaaaaat 132120
attaatcgtt aaccaaatat caaggaattg atcacatttt acagtttctg cctaggatta 132180
tgaatcaaga tgaaaaggct ctgcatgttt aaaaatatat atttttattt tcttataaat 132240
cttaaatatc tacacttaag atttatttga tatgtgggat ccattcatat tttggattca 132300
acagttctgt caaaactgtg gcagtgatag gggattcttt ttttcccact gaactatcac 132360
aaaattggaa aaagagtaat tggagaaccc cactggctta gccggcccga agcccgggag 132420
agggcaggca gtgctgtgga tggggtcatc ccagcgcaac gctgcccctg ctacctgcgg 132480
atctcgctga ggcctgcctt tgtcctttga cccttggcca tttgttagtg tctctgagag 132540
ctggactgct gtaccctact tccccagggg gcctaacttc acacagcctc tgccgcagtg 132600
cgtggttgga ggtgacggcc ttggtaaatc gagtttccta cctcctcaat tatttgtgct 132660
catacactgt atatttttag tgaggtttat atttgggatg tgttttctcc ttcttaccct 132720
ttctggcctt tctatggcat taatacctgg tctcttcttg tgtacttgaa aatgaatctc 132780
tcatcatatt tttccttagt gtcagaacct ccatgactcc gagcacttaa cgtggctcat 132840
tgtaaatcac attcaagatc tgatcagcct ttcccacgag cctccagtac aggacttcat 132900
cagtgccgtt catcggaact ctgctgccag cggcctgttc atccaggcaa ttcagtctcg 132960
ttgtgaaaac ctttcaactg tacgtcttca tcctgccgac tattgccagt tgcagttttc 133020
cctgccttaa aaatggagta ttgaaatttt taactttaat ttctgatttg caaaatagtc 133080
atcttttgtt cttttccttc ttgctgttag ccaaccatgc tgaagaaaac tcttcagtgc 133140
ttggagggga tccatctcag ccagtcggga gctgtgctca cgctgtatgt ggacaggctt 133200
ctgtgcaccc ctttccgtgt gctggctcgc atggtcgaca tccttgcttg tcgccgggta 133260
gaaatgcttc tggctgcaaa tttacaggta ttgggaagag aaaccctgat attgatttat 133320
attgaaaatt tagcaggcca agcaaaacag gtggctggct ttttcctccg taagtatggt 133380
cttgacatgg tcaccgatag aaacatggaa acatctgcaa acttgccgtt actcgtgtgt 133440
ccgatctgac tgtttcttgt attttttct agtctgccct tactaggatg aactgtacac 133500
atcagttcat ccttttaaa tgagcatgag gttattttgg gttgttaggt gttacaaaca 133560
cactaatgtg ttttgtcta ttagagcagc atggcccagt tgccaatgga agaactcaac 133620
agaatccagg aataccttca gagcagcggg ctcgctcaga ggtaatgctg gaaacacagg 133680
tcgtccttgt gttaggacaa cccaggatat aaaggatata gatttgtacg ggaataaatt 133740
cacaggacaa gaaatcgatg tgccttatag gtgggtttac tgcagaagtg ccataataga 133800

accttcctac ttttaaaaca accagatctc actttctaaa gagtaaagga tgaccggcag 133860
gatcacgtct gtgacgtgag tggaggcagt ttgcactcct ggtggctgtt tgagaggtag 133920
catttagaat gcctgtattc actgtcctgt gatgagtggg aaaataggtt atcaggttta 133980
tcttagcaaa atcaaagcat gtcatctaat tgctaaacaa gagttggcaa atctgagaga 134040
cattactcaa tccttggcat gcaggactta catctgcatc ctgttgccat tttatgtctt 134100
caaagcattt aatcatttag ttgtgtttgc aaagtctttg agaagccttt gtcagaaatc 134160
cctacatctc ctatgtgagt gtatttccat gactgcagaa taagttaaac ttttaccttt 134220
ttccttccct tgcggggcgg ggtgggggggc agggattgtg tgtgtgagag ggagagagag 134280
acagcagaga aggagaatat aattatcatg ctgtgtactt tgagctgaaa ctgcaaaaaa 134340
ggaaaaacac acaaaaatta ttatgctttt cagtctttag agtaccttgt ctattatgct 134400
tttcagtctt tagagtacct tgttgatggt gtttttaaat gggattgggc acaattaggt 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
tttcctttaa gaagccacta atagtgcatc tccttagagt gtatatttct agaatcctag 135000
tgtgcagagt ttagactaag actaaaaaaa aaaaaaaaca aattatactg taatttcatt 135060
tttatttgta ttttagacac caaaggctct attccctgct ggacaggttt cgtctctcca 135120
ccatgcaaga ctcacttagt ccctctcctc cagtctcttc ccacccgctg gacggggatg 135180
ggcacgtgtc actggaaaca gtgagtccgg acaaagtaag tgtccagcgt gtctgcatgg 135240
gaggcacagg gcgctgagtg cctctgtcac ctgtggcaga tacagagagt gcagaggagg 135300
tgccgtggac ccaaggagtt ctggcgctcg gctcggctca gtgaagctgt ggttagagac 135360
gtgggggccc atcaaggtct gagggagcca agcagtgctg atgtgggacc cttttggtag 135420
gagtgtgggg tgagtagtta gtgggtgaat caaggaatag tcggccgtgg cctgcaggcc 135480
[0044] cctgactgca caggccttca agcacatgtc aatgccgtta gcctccctcc atctcctcat 135540
accttctggc cacctgtgag ttgcactgcc actgccagcc attctggtat gttgtcagca 135600
cctccactgc tcatacctca tggttaggga ccacctggag ccttggtaga gccttggtag 135660
agccttggta ctctactttc ctggacaaag ttcagcttat gaatatgaat ttagatttca 135720
aaaaccagca gcccaagtat aagaaagcga aggttcagtc ctgccttctt aggctctatt 135780
cgctaagcac ctgccctgcc ctggttgctg gggagagatg agtaaagcag acaacccagg 135840
agaggatggc aaaggggccg ctaaccctta gtggtttagc tatatttgga aggcctattg 135900
gaagttcacc aggtgaaggg ggaggctgtg agggtgccca ggcaggtaac agaagtccaa 135960
aggggaaaac ctgtggtgtg gtgagccgta tagccacagc ctgccggccg gcagccctct 136020
cagcctagtg cggtgttccc aagcactggc ctaggcctgt agctccaggg atgtgaagtc 136080
cccttgaacg ccgcccatca tgttcccctt atccattttt ttcttcccag gactggtacg 136140
ttcatcttgt caaatcccag tgttggacca ggtcagattc tgcactgctg gaaggtgcag 136200
agctggtgaa tcggattcct gctgaagata tgaatgcctt catgatgaac tcggtacggg 136260
gggagcagtg gaggcaagga atcctcagct tttcttgtga cttccaagtg ggatttgtct 136320
catcatcatg tgacccactt gttgacaaca catgttgggg actccagtct gggcagggac 136380
gggatgtcgg agagactcca ctctgaatgg ggccgggaag tggggaggac tccatttcag 136440
atggggtcgg gacatggggg ttatgctgat cgagacagaa aagcacattg tttcagccac 136500
attagaatcc acggaggtgt tgttttgaaa tccagctggc cccaaggctg ggtgtatggt 136560
ttgggatgag aactatctgg cctccactgg aggaacaaac acaggatgtt atcatctaag 136620
ctccatggcc aagacagaat ggaagtcaag gttgcgtatt tgccgtagac ttcaacacag 136680
tgtcgtaatg cgtgacgtca ataacttgtt tctagtgtct tggaagttga tctttagtcg 136740
taaaagagac ccttggatgc agcgagattt cctctactca cacctctgtt agatgtagtg 136800
aggttcttca ccccccaacc ccagatgtca gagggcaccc tgcgcagagc taggaggcca 136860
tgcaaagcct tggtgtccct gtccctcacc cgtgggcagg tcctgtgagc agtgggggggg 136920
ccacctcttg ggtatggtgc agccatggcc caagcagggc ttcttctcag acctactagg 136980
acgggagaaa cctcctggtg ctttagccct gcgttgatat gcagcaaatg ggagggaagt 137040
gggcacctgg gaggacaaat gcctgtagag gccgggagtg acggcaggtg ttcatgaaaa 137100
gagaccttgt ggggagggca acacaacagt gtgttctgat gtactgaaga gctcaactga 137160
aaacaacagg agaattagcc caaaatccat ttactaaaat tgtttatctt ttttttttt 137220
tttgagacaa agtctcgctg ttgtccccca ggctggagtg caatggcgct atcttggctc 137280

[0045]

actgcaacct ccgcctcctg ggttcatacg attctcctgc ctcagcctcc caaatagctg 137340
gtattaacag gcatgcacca ccacgcccgg ctaatttttg tatttttagt agagacggga 137400
tttcaccatg ttggccaggc tggtctcaaa ctcctgacct caggtgatcc gcccacctcg 137460
gcctcccaaa gtgctgggat tataggcctg agccaccacg cccggcctaa aattgtttat 137520
cttaagattc atgcagtgaa agctaactta ctgagtgata aatttgctta gtgatctgtt 137580
tattaggttt tccaaatttg ctaattgggc tttgaacagc tgtaaaagtt ctgactgtaa 137640
aagaaagctt caacttttgg cattcatgat gcttttctga gtattaaact aagatagatg 137700
ttttacctga aggatcggcc accaatcttt aaatggctaa acaaaagggt tgctaaaaca 137760
taatccaaat tgacataaga aataccattt ttccaaccaa aattttggca ttcatatggc 137820
tacttttacg tatttcagct gcatttgaac atctttttca aactttaggg tggttggtgt 137880
atcactgagg tcttggatga cactttagct ttgattttgt ttttatgaat taaaattgtc 137940
ataccaaaat ttttatttca agcaaatcca agagcataaa aaattaaaat attacttaaa 138000
atactaagag agaacagata tatattttac taagcatatg ttgaatgaaa ttgttcaaat 138060
atttataaca ggcatagagt agaattttct taaaaatatt tttgatggta taccaatttg 138120
tattttctca gaaacatttg ccttattctt ttttctgttg tgtttttctt acctgattga 138180
aagctcataa tctgttgtta ttgtttgtta acctttaatg ctctgatttc aggagttcaa 138240
cctaagcctg ctagctccat gcttaagcct agggatgagt gaaatttctg gtggccagaa 138300
gagtgccctt tttgaagcag cccgtgaggt gactctggcc cgtgtgagcg gcaccgtgca 138360
gcagctccct gctgtccatc atgtcttcca gcccgagctg cctgcagagc cggcggccta 138420
ctggagcaag ttgaatgatc tgtttggtaa ttaaaattaa aatttatctt atttttaaaa 138480
agcattccag ggccagtata gtactttgca ccaagtaaat gtacaataaa ggcagtggat 138540
ctaatacatt gaaagcgttt acagaggtag ctaaagagca gcacgggtgt cctcggctca 138600
gaatttcttc ctgtgtgttt 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 atgctgcact gtatcagtcc ctgcccactc 138900
tggcccgggc cctggcacag tacctggtgg tggtctccaa actgcccagt catttgcacc 138960
ttcctcctga gaaagagaag gacattgtga aattcgtggt ggcaaccctt gaggtaagag 139020
gcagctcggg agctcagtgt tgctgtgggg agggggcatg gggctgacac tgaagagggt 139080
aaagcagttt tatttgaaaa gcaagatctc tgaccagtcc agtcactttt ccatctcagc 139140
ctggcagtaa gtcttgtcac cgtcaagtta ttgtagccat ccttcaccct cacctcgcca 139200
ctcctcatgg tggcctgtga ggtcagccag gtccccttct catctgcacc taccatgtta 139260
ggtggatcct aattttagag acatgaaaaa taatcatctg gaagtacttt atgtcttaag 139320
ttggcctgga catgtcagcc aaggaatact tacttggttt gtgttagtgc ttgtaattcg 139380
cccccagaat gtgtacacgt tctggatgca ttaaagtctg gcctgtatcc ttaaagggcc 139440
atcgctgtgc tgcctgccct cagcaaggac acactttgca gacccacaga ggctccgcct 139500
ccacctcaca ccaaagaaag ggaggagtcc aaagggcatc agtgccatta ctcacaaaat 139560
gataaataca cccttattct gaaccacgtg gagtcatatg gtttgtgatc cctgtccttc 139620
aggtttcagc ttagtgggga agtgggaaag tcagcgtgtg atcacagcac agggtgattg 139680
ctgctgatta tattatgtgc ctgctgtatg caggatgaaa tactttatat gcgtcatctt 139740
atttgactct cacaaccccc tgtgagatag gctctgttac tcccatttga caggtgagga 139800
aagcaaggct tagagaattt cagtgacttg cccaggtcct ctgagctagg aagtagccat 139860
tctggcattt gaacccaagg cctgctatcc ctagaaccca cgctctcaaa ttcaacctat 139920
gacagaggca agccctggtg ctgtgggagc cccaaggaag agcctctggc ctggtggcca 139980
cgtagcccag gagagatttc tacaggagcc cacagcgctg aaggagagag aggcagcaga 140040
gtaagggggc tttgtggcag agaggggact ggcactttgg ggaataggtg ggtcaggact 140100
gaatgtaatg gagccatgtc agagctgtcc ttctggaagg gcaagggcac ctggacgcgc 140160
tgcccctcag tgctttggac ggttccacaa ctgtgattca cacggcttcc ccaaacgaag 140220
gtacacgagt gggcattctg tgactcggta 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 atcatagttc ctgtctgctt caccatgttt ttattttgtg ctgcctgttt 140520
gccaggtact aagctaggaa ttggggatgg agaggtagat aaaatatgca tcaggaaggg 140580
ctgggcccca tctcttactc tccaatatat tggagtctac actggaattt aactggaatt 140640
tgctttttta gtcattttat ttagattttg aagtttcagc tttcatcaaa aatacctcta 140700
aactttatgt ctctgtgatc tttggtctta gctgttttat gtatttagtc ttatatgatc 140760

[0046]

ataagattaa taacattaca ttcagaagat tatttgtttt ctgtcagagt taaaatgttt 140820
gtttttatac tgcattgtaa tattaacgta ctgtaaaata aaagtggctt gttcttttca 140880
aggaacagta tcctcaacaa gggtcattag ccacaatttt taaaaaattg gacgtcatag 140940
tttacatgtt agagggcgtt ttgaagcttt gtatttttaa attaaatgtt atagagtgat 141000
gttttcatgt ttcataattg ttttcatctg tgcatttgta gccaacttga aaacaaagat 141060
ccagggatta ctacttaaaa gccagacttc ttggaggtta tagtgatgat tttgatagta 141120
tcttgagccg tctcataata acctcagggt gagagatggc caacaggaga cagtcgaggg 141180
acttagaaat ctgaatgaaa tctgaagttc aaatcttcag acatatacca ctaaccaaga 141240
gattggtacc 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 acttaaaaat cattcacaga gacgtgcacc gcggtgagtg 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 ggtcagcaag caacaacctt 141900
ttgttgagtg ataatgaata aataaatgtt tcccacatga gtattcagta acctcagtgt 141960
caggttcagc catctgtttt ggtggatatt taaaagaaaa ttccgctttt cctacagaaa 142020
aaaaaaaaaa tccaaatccc agtgatttaa gccagttata gacttagaca tatactacgg 142080
cttttcatgc actttcctcc caattctaga gtaggtattt tactaggaaa atggtggcag 142140
tgcctgttgg gaggaagatt ctttggccaa gtgtcttttg ttcttgccag ggcccctagg 142200
ctgctggggt gcttcagctt ctttagccca gtgtctggtg gggaatggcc cctgttgcct 142260
gtcccacaga ggtgggggtg cctcacctgg agcctgtcca cacattttac acagcacgct 142320
tacctggagc atcaggcatc ttttccatgc tctgtggctc aggaaacacg ccttttcaat 142380
catgagtgca ccagtgcttt tgggcttttt ctccccgctt ttgtgcaatc ctggttgtgg 142440
atggagtttt cctgtcttta gtcttctgca tagtactttt ctcttctggt tcccggttca 142500
aggttttgta attagagaat gacccagaag caatggcatt ttaatgcaca gccaaggact 142560
tctctgaatt tgtatctcaa acctctgtgg gtccttcagg cttcagtttg tgatttcatg 142620
atttcttgtt gctacctaag gaatatgaaa acacccacct ccctactctg catcttccag 142680
ccgagtggca cctcaggctg tggatcctgt gcttctgtgg tgaggataag aatagtgcca 142740
accgtgtgga ttgaaatcaa tcagttaatc cctccatgta aagcacctgg aacggatgac 142800
agtcttgtta tgaatactca acaaatgcta tcatgatttt tagttagatt tccattgctt 142860
taaaacagtt gagacatctt ggcggtttga gttagagcaa cgggccctga agtgggttct 142920
gtttgggtga agatgattat gcttattccc catggccctc tttaggcaag agtgggaagc 142980
tttctttgtt tttttaatca cctcgatagg acgttacttc ttaaaggtca tccaataaat 143040
attaataggc cgggcgcggt ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg aggccgaggc 143100
gggcggatca cgaggtcagg agatcgagac catcccagct aaaacggtga aaccccgtct 143160
ctactaaaaa tacaaaaaat tagccgggcg tagtggcggg cgcctgtagt cccagctact 143220
tgggaggctg aggcaggaga atggcgtgaa cccgggaggc ggagcttgca gtgagccgag 143280
atcccgccac tgcactccag cctgggcgac agagcaagac tccgtctcaa aaaaaaaaaa 143340
aaatattaat aaagccaact cgttagcgtg gggcttaatt gcttaagtcc aatgagaagt 143400
ccttctctat cctaggaagt tgcccaaact gtagaatctc gtggcctgtg ggtaatagcc 143460
acgtaataca cactcactgc ctcaacaaat catattttag taggtatgat attctagact 143520
caagacacca ttctgtggat cttcccaagg gtgtgaagtg tccacagcgt ctgccttggg 143580
agtttccatg cccaccagaa ccatgcccca agcccctcaa gcactctgac ctaggaaagc 143640
cagtgaagca aggatgacaa catggccctt tgatactagc tgagggacag acacaggtcc 143700
tgggagacca gagaaagacg aggggcagag gaggtgtcct aaaggaagtc tgaggctgag 143760
gagccacagg atggcttcca gctgtcacag gctgctgctg gccttatcac agagagtggg 143820
ccagagggct gggaaccaag gccagagctc aggttcagga ccattccagc aatcccagca 143880
gaaaatgggg agaattgtat ggtataggcg gatatgaagg tagaatctgc aggccttcag 143940
tggccaactc agagtctaag tggattccac agttacagct tgagcagctg gttgtaggtc 144000
atgctttcta cactgggcat ataggatgtg ttttttaaaa agtcctctct taaccgttgc 144060
ttgtttagat cctaagtata tcactgcagc ctgtgagatg gtggcagaaa tggtggagtc 144120
tctgcagtcg gtgttggcct tgggtcataa aaggaatagc ggcgtgccgg cgtttctcac 144180
gccattgcta aggaacatca tcatcagcct ggcccgcctg ccccttgtca acagctacac 144240

[0047]

acgtgtgccc ccactggtga gtctgctcgt tccttgcaga agaccaagta cggtgaaagg 144300
caccggtagg ccctgggctg ggcacacgtg agagggcggg acagaatccc cgcagcccag 144360
aggctgcctg ctgtggttct ggtgcccact gtggttctgg tgccaggctg ctttcctcag 144420
gcaccacgtg tggaggtcgc tagtagaaat actgggtttt ctaaaatgaa ctgaggccct 144480
acatccctaa gagattagtg ttagacctga ttctagagca actagaccac tttgcttaat 144540
agcagaccag aaaccacacc ccctcgagtg agtgagattt tcctttggag ataattcatg 144600
tttttctaca cagttttgca gttgtcttca gaattggttt aaagtaggtg ttattgccag 144660
gcgcagtagc tcatgcctgt aatcccagca ctttgggaag ccaaggtggg cggatcactt 144720
gaggtcagga tttcgagacc agcctggcca acatggtgaa accccatctc tactaaaaat 144780
ataaaaatta gccaggtgtg gtggtgtacg cctgtaatcc cagctactca ggagactgag 144840
acaggagaat cgcttgaacc caggaggcga aggttgcagt aagccgagat cgcgccactg 144900
cactctagcc tgggcaacag agcaagactc cgtctcaaaa aaaaaaaagg taggtgttat 144960
tgatcagaac ccttgtttca gataacatga ggagcttagc ttgaggagag tgagggttga 145020
tggaggggga ctgacttctg cccagtgaaa tggcatcatc tcccaccagc ccgctgaaat 145080
aagatgatgg ggcctgttcc ttagggcctg cagcatcctc aggcaggaaa gaaaggccga 145140
cctggcaggg tgtgagccag caggtgtagg tcagggagaa tggagccagg tcccagggaa 145200
gaggcttgtg gctgcctgag aagggtgcgt gcctgcctgt gtgtgtgtgt gcacgtgtgt 145260
gtatgtatgc tggagagtct agggaggctt gctccaagga cgcagtattg tttgatcctg 145320
agagataagg attctgccgc agggaatgaa ggtattccag atggcgggct tattccgaag 145380
aagaggccag tgcctggcgg tgctggaagc agttgcagaa cagggagttg taggctttcc 145440
tgggaagaga gcagcagggg tgctggagaa gcaggccaca cttgctgcat ggggttgctc 145500
tcggccccac tcttggtgca cagcgagtca ctgtgggttc attagcatct ggttatgaga 145560
cagtaactgc tcctttggag gggctcgtgg agaccatgca ggagggcacg gtcttgaggt 145620
catgccgtcc agagcacacc tgaggatagg ccaggacggg ctgcacgctg taggtaaaat 145680
tcctccagca agctcttcac tggcattgag gagttccctg agtgcggtca tctggaaggc 145740
agctgtaaca ggcactgcag tctctccctg ggtgggtacc agagaggagc ataggggagc 145800
ataaccgatt taaagagagg gctttcctgt ggtgaggtaa gagattagct ggtcattatc 145860
atagagcccc ctctgccttt gtgcagatgg gctgtgggaa tcctggggtt ccgttgggtc 145920
ctttgtcacc tcactgaagg 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 agtggggtgt gccagcagcc tcaggatgag gacaggaagt gggagggcag 146280
agcagatttg ggagggccac ttgatgggga aggaagtccc aggaagcagt tggagctgtt 146340
ttctgggggа gaaggtgcca gctctgggac agtgttgggg tagtgaggag ggagcccagt 146400
ggagagaagt cgggcttcct gcttcctcac agtatgtctg tcctgactca actcggatga 146460
tgtcacttcc ttttcatctt ctcaggtgtg gaagcttgga tggtcaccca aaccgggagg 146520
ggattttggc acagcattcc ctgagatccc cgtggagttc ctccaggaaa aggaagtctt 146580
taaggagttc atctaccgca tcaacacact aggtactctt ggggcctctc cttcaggtca 146640
ccattgtcgg acatctaccg ggaggaaatc cagagccccc agtactggga tcttctcatt 146700
tgactccaga aaagatttaa gcatgataat aatacaaacc tatgtgaata cattttgcag 146760
tgttggcaaa actcctttta tactgagaaa atagatccca gttcctgtgt tttgtggctt 146820
gaatcccagc tttgtgtatt ccgggcttgt ttgaagtcag gaaaggttca tgtgtagtgg 146880
acaacgtgag accaaattct gccttagatt ttgcatttag gctaaacagt ggcagcactt 146940
gtctcagaat gttttcttgt gttcaccagt ctgatcctgt tgtgtctcag tggtccattt 147000
tctcatatgg gaacaagcag acgggagcag atggagtcag gtttcttggc actcgccttc 147060
cccagagcct agaggcagca tggggagaaa gcaggcttgg ggctcagaca gtcctggtct 147120
gcttccagcc ctcctacctg agcagcgcag ggcaagtccg tctaacctct agagaccctc 147180
agttttgtca tatgtaaaat gggggtcgtg tctatttcat agaattgttg cagatttaga 147240
aattacattt ctaaacaaat gttacccctt atttctaaat aagtgtctaa atgaataagt 147300
caccactttt gcccctattt gatggcaaga ggtgtgatct tgtggtggga ctgtaatcag 147360
tcagttctca gtgactgtgc cctgctgtgg tgtttcctgg aatgttcctg tcttgtccta 147420
gaaagtctgg caggggcacc ctgactccac tgtccagtcc tctccccagt ccctcgggct 147480
tctgcagatt tgaggcttgt ttggatccca gaaggttgtg gcaggagaca ccttgcctct 147540
actttccccc ttataattca atgtccaaag agagccctga gcaggtacct cacgccagct 147600
gcctcacgga gctcctcctc ttcctggctg tgaggatcgg tatcagtggc ctcctgctct 147660
ctccccccttg cctaacacga gcacctttgc ttacttgggt gcccttgctc ttgaactgcc 147720

[0048]

catcggacgt gcgtgaccca agactgtgcc gcagtccttg ccttgtctgt gctcatttc 147780
tttgttcatt tttttccctg taacgtaaat tgttatattt gtctgtatct gtgtctgaat 147840
cagtcctgca cgctctcctt ctctctgtct cttgttcttt ctttaccccg tttatcacgg 147900
ggaccccgat gtccattgct ctagttctcc tgtcctaagc accccatccc gtctctctgg 147960
ccttaccaca agtggcgtgg ctgcctcaga catcatgatg gggacatgaa gcacagctgt 148020
cagaaacaac tgttcgttag atacactcga atgcagctca tcaataggga tggagggtct 148080
gtcggatgta ttttcactga atccccgttc ctaccttgat acactctttt taatctattc 148140
ttctagacag gtcagaggaa ccattacttt gacttttaaa tttttagcag ctttattgag 148200
gtagaattca catactacag atttcaccca ctctaagcgg acagcttggt ggccattagt 148260
tttatccaca gagttgtgca gccagctgca cagtctcagg gctggactcc agggaagatt 148320
ttagcccatt tagtgagtgg ggcagaagtg gccctggccc tgcacgaggt tgcctgcatg 148380
ggcgtccctg ccctgtccct gtgtctgctc cactgggggt tgaccaggct gccagggccg 148440
acttgggcct gtgccacctg cctctcatgt gtctcggaca gtgcagccga tgtctatact 148500
tcggtttcct caatgatgaa atggagggga tagtgttccc cgcatcatag aactgtgtga 148560
ggtttaaggg actcactgcc cttggcgtgg agccttctcc aggggccgtg ctgtgtcggc 148620
gtagctgtca gctctccgtt acaggcttga gaagggttga cactctctca tgtaacattt 148680
atatttctag gctggaccag tcgtactcag tttgaagaaa cttgggccac cctccttggt 148740
gtcctggtga cgcagcccct cgtgatggag caggaggaga gcccaccaga agtaaggcca 148800
caccctgtgc tggttggcac atgggcagtt atggccgctt gcaggccttt ggtggggaat 148860
aaaataaggc agcaagctgg tgttcttttt ttctcttacc ttatttttga aagagtagct 148920
gaatggtgtc ttgactgata ttccagagca gggacaaagc ctgctgaggt ctgggggctg 148980
cgattaccaa tggctggaat gcattttatt acggtgcatt ccatgttaag gatcaatacg 149040
attgtgccct ttctggaaaa tatcttttag tttatcaata ttcagaggag tgtaggttga 149100
attaaaatga aaaggcactt tataaaggcc atgagtagta cctggtttca tttttctaat 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 cttaaggctc ctcttcctcc cattgaggca gggaagactc 149640
tgggttctgc aggcagaggt ggttgtgggt gtcttgctgc tcttgttgac atgtgggctc 149700
tccttccagg aagacacaga gaggacccag atcaacgtcc tggccgtgca ggccatcacc 149760
tcactggtgc tcagtgcaat gactgtgcct gtggccggca acccagctgt aagctgcttg 149820
gagcagcagc cccggaacaa gcctctgaaa gctctcgaca ccaggtttgc ttgagttccc 149880
acgtgtctct gggacatagc aggtgctggg gacagtgggt tccccgctga agcgtccagc 149940
agcttcaacc aggccgtttt ccttcattgc tagaattgaa aacaccgtcc gtgtggcctg 150000
tgcaggagat gcagacccaa aggtggcctc ctggtcagtg agaagctgga aacgtgacag 150060
gaactgacgt ggggttattg agcatttagg ggaagacgtt agcagagcag gaatgagcag 150120
gcaactagta gaacacccac ttaagggctc acggacaggt gctcacttag gaagtgagtt 150180
tcatttggta ttacaccagg ttcctttagg caaagcggag ggaaagttct ggtgtttttc 150240
acttgtaaga ttttgaagga aacaaaaacac tctttacctt ttttctaaaa tgtaggtttg 150300
ggaggaagct gagcattatc agagggattg tggagcaaga gattcaagca atggtttcaa 150360
agagagagaa tattgccacc catcatttat atcaggcatg ggatcctgtc ccttctctgt 150420
ctccggctac tacaggtacc tgagggaaag ggtgcggggg agcggttgta cttgggctag 150480
aatgagagaa gactggcatg ctcaccacac cagtgatgcg ggaagacctg agtgtggtct 150540
gagttggagg ctgtggtgct aaatacgctg ccccttttcat aagcaggagt cttagtcagg 150600
cccagggagg aagtaaaatc tggaaatgaa tgagaagcat tctctcctgc cagtcaagaa 150660
atgagaagcg aaagaattct cacgggctgt aagaccagca ggatttaaaa gttgaattag 150720
ttgcttatgt taagaactca accaagttca tctacacaag ctgaatctcc agcttttcct 150780
aagaaaccat gtgtggcagt ggctgcaggg cagggcacag ctgggcctga gcaccccgct 150840
ccctgcacct ctcccctccc tgggccctgc ctgtcactgc ccactctccc accaagcctt 150900
ccggttgtgt gcctgcccta tcacaggcat cggagcttgt cacctggttt aaaagaagag 150960
agttgtgtgg ggatttggga tgcacgtttt tcactcaaaa gtattttagc gtagagctct 151020
gtgattccgt agctatttag gagtttaagc accttgaagg ctttaattgc agaaagttct 151080
atgtggacgt gcaatgtgtt atacgcagtg tctatgagac tcaaatgttt attagggcgt 151140
tgaagtaaac tgagcacttg gagggccatg gatccagcct tcaaggagct cataagtcag 151200

[0049]

gaggacccag gagcaatgac ctgtcataga aggcagaaaa gaggggcaca gaggtgggtg 151260
ggaggcatac acaggcagct cctggagctc caaggggagc aagtgcttcc agggaagggg 151320
gcgtggaggc ccctttggag gaggcaagtt gatctggggt ctggcagagg gttagctggg 151380
gacatttagc gggaggctgg tgcccgggaa ttgggggggat gcccagcaga aagacatgag 151440
gaggctggcc tggggcgtgg gggggtgtga aaggttaagt gggggcatta tcctgctccc 151500
gctcctgccg gctgtatctg gtcagcctgg gcaccgaggt ggggttctgg aaggcactgt 151560
tcaccaaaat gcttatctgg gtcccccaga gagcttgcct gcctggactg tcggctcgcc 151620
tgcaactgct gactcctaag cttttgcagc tcagcccaca accagttcct attcacagag 151680
gtgggagctg aggggtgaca agtgactgct gcagtcttat ttgtcataga gaaaaagtga 151740
cagagtccag cttgcccact ggccctgcca gcttaactgg ttataaagtg acaaatcccc 151800
aagacccaca gggctctgca caacctgggc cctcctgcca gtggcggcga gggcaggtgg 151860
ctcacggctg ggtgcctgtc tgggcaggag ctgggctggt atggggtggg cctgcggccc 151920
tgcccccctg tgcagatcaa gactcagggt gctggtgttc acaggtgccc tcatcagcca 151980
cgagaagctg ctgctacaga tcaaccccga gcgggagctg gggagcatga gctacaaact 152040
cggccaggtc agtctcgcgc ccccgccgcc tggcctctgt ccgtttctgt cctcagactt 152100
tggcgcttga cacacccagg agaaaagctc agtgcacttt ttaaatgaaa ggaagttttc 152160
cttttttta aaaaaaaatt taatgttcat tgtttttatc tgttttattc ctaggtcccg 152220
caagcagagg aagcattagt tttgttttta 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 gtgaagggat tcaagggtct gggtgtggtg 152640
gctaacacct gtaatctata acattttagg aggctgaggc aggaggctta 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 gcttttgttt ctgtggaaat gggtcagaat 153000
atggtgttta gaaacactta tgagctctga gagtttcctc ttctgagttc ctggcctgca 153060
gccttcacag cagaaaccct gtgatgtcac aagcctgttt ctgttccctg ctctctgcct 153120
gtactgtcct gttttgtgcc tgccggtttc agtgacagga agcagggagc tactggacca 153180
gcctgtattt ttctagacat agttggaaaa agaagtccca ctcttctgtc ctttcacctt 153240
tgacagatgt ttccacccca agataagtga aaatgaccaa taggatgcac tgtatttttc 153300
atgaaagtgt ttctgaaggg caggctgaga gtgagaggcc tggggctcac tgggtgcctc 153360
tggccttgtc ctgggcccag ggacactggt ctgtgcccga ggtattccct atccccccaa 153420
ccccgctgca tttggccaca tccttcaatg tttgcgttgt gtccagcgtc cgcaaaccaa 153480
ctgtcatggg atcatactgg ggctgaagta cggtcccacc cctgccctgt ctggggctga 153540
agtacagtgc caccctgcc ctgtctgggg ctgaaggaca gtgccacccc tgccctgtct 153600
ggggctgaag tacagtgcca cccctgccct gtctggggct gaaggacagt gccacccctt 153660
ccctgtctgg ggctgaagga cagtgccacc cctgccctgt ctggggctga aggacagtgc 153720
caccctgcc ctgtctgggg ctgaaggaca gtgccacccc tgccctgtct ggggctgaag 153780
gacagtgcca cccctgccct gtctggggct gaaggacagt gccacccctg ccctgtctgg 153840
ggctgaagga cagtgccacc cctgccctgt ctggggctga aggacagtgc caccctgcc 153900
ctgtctgggg ctgaaggaca gtgccacccc tgccctgtct ggggctgaag gacagtgcca 153960
cccctgccct gtctggggct gaaggacagt gccacccctg ccctgtctgg ggctgaagga 154020
cagtgccacc cctgccctgt ctggggctga aggacagtgc caccctgcc ctgtctgggg 154080
ctgaaggaca gtgccacccc tgccctgtct gggatgttta gcccctagat gccactggac 154140
tgagccgcta cttgcttttg ggaaagaggg gtgggggtta ggggtctggg cgaggggagt 154200
gcaggggctc ctccttggcc tgagagctgt tcatacagac tcctcgccca ctccctgcag 154260
ggtgctgggt cccaggggggg aaatggccct tggtgccaag aacgtgagtt ggggctagtg 154320
ccagtgatga tggagaacag ctttttatgg gcacacagcc cacagcactg tgccaagtgc 154380
tcgaggcttc ccgagaacca ggcagaaagg aggacagtcg aggtgtgctg actgcgtggt 154440
ggctgcgtga tctagagcgc gggtcacaaa ggcgcgaggg agctctggcc ttgggtttac 154500
cgcaatgact gccagtgcgg gagactggaa aaggaatctc acgtattggt tccgtgtttt 154560
ggggactcca ttcagatgtc acttaggagt gaaagcatcc cttcgtagag cctctttctg 154620
tgtcaccctc ctcagctgct cctggggttg actggcccct gattcatgcc tttagcatgt 154680

[0050]

gctggagctt cccagcagct gtccagcccc tgccccaccc tctctgtggg ctcccttgcc 154740
cgtaacctgg ggtgtctgaa cgacccttgc taaggggcag actgttagac ggtaggcatg 154800
tgctgagtcc cagtggccac acccacccac caggagcctg gcactgtggc cgcagcactg 154860
agcagtgccc cgtttctgtg gcaggtgtcc atacactccg tgtggctggg gaacagcatc 154920
acacccctga gggaggagga atgggacgag gaagaggagg aggaggccga cgcccctgca 154980
ccttcgtcac cacccacgtc tccagtcaac tccaggtttt ccaatggcct ttttcttttt 155040
aacagaaatt tgaaatttct tatcagtcat ttgatttgtt tgaggtgctt cttgaaatga 155100
gcctctcatc tcatgtactt ggaaaatacc catctcgcat attccacagg aaacaccggg 155160
ctggagttga catccactcc tgttcgcagt ttttgcttga gttgtacagc cgctggatcc 155220
tgccgtccag ctcagccagg aggaccccgg ccatcctgat cagtgaggtg gtcagatccg 155280
taagtgagcc ttcccattcc cctcacacct gcacgtgcca cacgcaccac acacgccaca 155340
caccccacac acacacaccg cccacacaca tgccacttgc acacacaccc ctcatgcatg 155400
caacacacac acaggccaca cgcaccatag acaccacaca cacatgccac atgcacacac 155460
atacacggca tgcaccatac acacaacaca cacagcacac atgccacaca cacacgccac 155520
accacatgca ccacacacat gccacatgca cacacactcc acatgcatgc accacacaca 155580
cacacacaca ccacacacac cacatgcacc acaccacaca ggttacatgc acacaacaca 155640
cacatgccac gtgcacacac cccacacacc acatgtatgt gccacacaca gcacacaacc 155700
acacacatgc accacacaca tgccacatgt gcatgcacca gacacatggc acacactaca 155760
cacacgccac gtgcacacac cccacacaca tgtacgcacc acacacatgc cacacacaca 155820
tgcaccacac acatgccaca tgtacacaca tgtatataca caccccacac cacacacaca 155880
ccacttgcac accacgcaca cacaccacat gcgcacacac acaccacata cgccacatgt 155940
acacaccata cacacaccat acatgcacca cgtgtaccac gcacccacac agacacagca 156000
cacgcataca ccacacacac acgcacacat gcgtcccgca cagtaatgtc tcttgggtgt 156060
aagaacacga cttgccagta gtagcgttct ggatgcgttg cctggattct aacagcgcga 156120
ttctcccctt gccctcctgg ttttccacat ctccagcttc tagtggtctc agacttgttc 156180
accgagcgca accagtttga gctgatgtat gtgacgctga cagaactgcg aagggtgcac 156240
ccttcagaag acgagatcct cgctcagtac ctggtgcctg ccacctgcaa ggcagctgcc 156300
gtccttggga tggtaagtga caggtggcac agaggtttct gtgctgaagc cacgggggcc 156360
catctgcctt gggacctggt gttggccaga ggtgccgggt gcggctgcct ccttccaaga 156420
gttgacccga accggactcc acggcccacg tgagctgcag tgcttctcag atggaggggg 156480
ttcagcgacg gtcagtgcca ttcacaggtc actgtgatgt gggttgtggc ggccaagcca 156540
tggtttgggg tcccgtatcc ctgggcttat gacatcattg tagtagccca tccccacaga 156600
accacggtgt gtggtggcgc tgaggcatcg tagatggtgg aaatgctact ggcttcccca 156660
tgctctgccc tgaggcctga ctgcctcact ccccttctca gttatgttcc aggccccccg 156720
agcttcctgg 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 ccccaatcca caagggctct cccatcatga 157080
cctcatcacc tcccaaggcc ccaccttctt gtactgtggc actgcaaatt aggtgtcagt 157140
gtaggagttt caggagggat agaaacattc agaccatccc agcggtcaag 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
gcccttggtg agaatggcat ggtggtgccc atcagggcct gcctagcccg tgctctggac 157560
gggctcctgt gtgtcaggaa cgacaatgct gtcatgacgg tgaatgattt ttttttttgc 157620
catcactcca gccgctaaca tttgcggagc tcttcctccc gcacccccac ctgacaaggc 157680
caagggtgac cttggcccca ccctaggcgg ccaaggtcag aggttagctg gcttgtctgg 157740
gtcacacaaa atgcagcaga ggttgaggtg agcacatgtc cgtgacctgg agcctgactc 157800
cctctctgcg agtcttgact gctcttgcct agactctgtc ctccccgagc ccaaacgcca 157860
gtcatcttcc cttgtgggtg tccttcagcc tggtgccatg ctggtgactc agcagccgtc 157920
cagggagtgg aaacaattga gtgtgtgggt tccctgtgtg ggcatctctc ttcacggcga 157980
acaccctctg ggtgttgccc acacgatgtc aaagcggctc ttggaagggg tccttctcct 158040
ttgtgggaag tttcagctgc tgggctaact tgaattgtaa ctgtggtttt gtgctcaggc 158100
ccagatcccc ctaggcaagt gttgtgccat cagtaatcaa atgagaaata atcattttga 158160

[0051]

aaagcagatc ctaaggcagg atggtcatgg acactcactc ccagctcttt gtgcactcat 158220
gctttctgga agatggccat cctctgtgaa ggttttcagc gcgtcatgct tggtacccac 158280
gtatccagag catgtcgttt tgaggtattt gcccaccgtt gtgaaatccg tgccacccga 158340
gagcaggtcc tgatgtgggg ctttcagaag tgggacctgg ggccgtacgc agtccttagg 158400
gaggggccgt gtggcgttgt gcgtgtgagg ggatagcaca gggtgaggtg ggggcccaag 158460
aaggaagtga cccacaaaga acagcctcct cttttggtcc ttgttcctgg gatggctggg 158520
agtggcttct gtgtcgtccg gccatttccc ctgcggagag gctcctacca ctgccgagaa 158580
cctcatcatt ccacaaaaac aagaggccgc ctggccatcc agcgctccat gggaattctg 158640
tgtccccata gtcttgggct gaaggagggt gacattcctt gctgacttct gcaggggtct 158700
cctcactgtt aaagagcaga ttgaaagtga agaacgtggg ctaagtgttt aggtcgatat 158760
ttaaccctgc taggttttgg atactaagtg aaattgaggc cattttggtt 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 gtgtgcagtg 159060
tcgtcgccag gaaagcacac tagagactcg gtgccagggt ttttactggg ggctgggcac 159120
atgggcaccc tctgcctgcc tcgtgcccag actctggact cccggaggga aggcaagttc 159180
tcagcaccaa ccctggtgcc cacacaagca gctgagcaca gggagcccct cctcagtgag 159240
gatggtgggc accgtcccaa caccagccag gggccagcct tgcacacagg cctctcagga 159300
tggtctccgg cctgctgtgt agtctcttct gcacacaagc gtgagggcag cgcccccgcc 159360
tcggctgtgg ggaggagcca ctgggacgtg agctctggtg gcatgcagca gcttttgtct 159420
gtgtgtgcct aggacaaggc cgtggcggag cctgtcagcc gcctgctgga gagcacgctc 159480
aggagcagcc acctgcccag cagggttgga gccctgcacg gcgtcctcta tgtgctggag 159540
tgcgacctgc tggacgacac tgccaagcag ctcatcccgg tcatcagcga ctatctcctc 159600
tccaacctga aagggatcgc ccagtgagtg ggagcctggc tggggctggg gcgggggtct 159660
cagaatgagc tgtgaaggaa gcagcatcac cctctccaag tgcccaggct cctggccaga 159720
tggcaggcca ggtatcagtg ggaacccagg tgggtgccat ggctgaggtc agtgagacgc 159780
aagagcacag gtgcgtccta gaggcttcct cgggcacctc cagcgagctg gagctctcgc 159840
ctctgctgct gtctcatgtg gcgcttagca cactctccca cgtgcccatt cctgactctg 159900
ctctcgaggc catcggctct cattctctgc tcccagaacc ctgttattac ccaggctagc 159960
ctcctctctg caccttcccc gccctggccc agtacctccc tcttgtttcc actgtgattc 160020
cgacctcacc ttatcttaaa gctgctggac ggcaggttct gtacacacgt gtccttgaca 160080
aagcacggct ggtgccgcaa cccctcagcg agcaagtcaa gctcttcaca gcgatgtctt 160140
acaagcgcag agggctctgt gacaccctgg tctcaccgcc actcttccaa agtcgcagag 160200
gctttagcag agatgggccc agcctctctg agtcataggc ttctgcacac gggagctgtc 160260
tttagaggga gggtggaatt tcatcagcca cccacatggg ggagttgagg gcaagaatta 160320
ggagcaaaga tgggaagggg tctgggagga atggccagtg atccccttg acaagtgggc 160380
aggaaacggg ggctaggtca aagttgagtg gaagacctgg agggagacgg gaaggtctct 160440
gtaggcacag ttcagacagg agggaggtgt gagccagggc acatgccggt ggccgtctgg 160500
caggatttgg gacatgctgg agcagggaca gcggctcatc aggggccatt gccctcatcc 160560
aggccagagt gtcacaagcc cgtggggagg cccttctcgc ctgtcatcct tgctgggcag 160620
tgggtgctgt gctagcagga caggcggacg gctggcaact gtctctgcat ccctggagcc 160680
tggcataggg ccaagtcaca cggggcacag gcctgcaaat caggcacata tgttggtgca 160740
gtgacgtgat tttgggggggc agccccagaa caggccccag acacaggcca aagccctgcc 160800
tgtgctggtg tgttgggctg ttctatggct cttgctgtgg gcatggagga ctcagggaag 160860
gagagttgag gtggtccagg agttgcgttt gggatgcaga gagcttgtgg catccaggta 160920
gaaatggtgc gtggggctga cctcagcacc atgggcagag gggccgtgtc acgtgcctcc 160980
gaggtggagg tgggaccacg tggtgacaga tatacgcatc actgggcacg tttttgtggg 161040
tgttgggggg catcgtattg gctcctctgt tcacagtggc cactcattca gtccctggct 161100
accaggtcct cactgtgcca tggggaaggc cggcgctgtc gggggatcac agaaggcagc 161160
acgtcatgat ggcatgtgcc atgaaggaaa agcacagggc actcaggaag tagaggggac 161220
tggcctgggg tgtgggaatc tagggcctcg ttgagggaca gagagaggaa gtgtgtggtg 161280
gccagcatgg aggtggccac aggggaggct gagttaggcc gagagggcag ggcgttgggg 161340
aggtagacgg gctcagccac tcagggagtg gtcaagcaga ggctgaaggg tcaggccagg 161400
ttgcaggggc ctgggggagc cactcagggt aggcgctccc gggagcccgc ctggcccata 161460
gctctacact cccgcgtggg gccggacatg ctgtgaagcc ctctccacgt tggatggggg 161520
tggctgagcc tggatgctgt ctcccgtttt cagctgcgtg aacattcaca gccagcagca 161580
cgtactggtc atgtgtgcca ctgcgtttta cctcattgag aactatcctc tggacgtagg 161640

[0052]

gccggaattt tcagcatcaa taatacaggt gagtgggccc tggctgtctt cctctgcaca 161700
cggggagtgg gcttcccttc tcttttcctt gcaggatcat accagtgggc cagttttgac 161760
ttggtcggga ggaggcatga acacctgaga ctgtgcagcg attctttgac acagaggcct 161820
ttctccctgt gcagatgtgt ggggtgatgc tgtctggaag tgaggagtcc acccccctcca 161880
tcatttacca ctgtgccctc agaggcctgg agcgcctcct gctctctgag cagctctccc 161940
gcctggatgc agaatcgctg gtcaagctga gtgtggacag agtgaacgtg cacagcccgc 162000
accgggccat ggcggctctg ggcctgatgc tcacctgcat gtacacaggt gagcatgtac 162060
acggtgccca taaggccagc ccaagtcctg ttcaagggag gcaggagcat gctcactcaa 162120
gggacctcga ctaggtgccc tctgatttca cacttctggt gttgccccaa gccggcccca 162180
tcaccttgca agaaaggctc tggagccccc agggctggag tacctggtca gggttgaccg 162240
tccctgtggt cactcatccc atgtggctga gctgggctgg gtcctgggca agcaaggggc 162300
tgatatcacc tgctttcaga tctccaggga ctcactggac ccctgtgtac aaagcactgt 162360
ctacagagcc tattgggttg tatagaggta accttcgtac tgaacacttt tgttacagga 162420
aaggagaaag tcagtccggg tagaacttca gaccctaatc ctgcagcccc cgacagcgag 162480
tcagtgattg ttgctatgga gcgggtatct gttctttttg ataggtaaga agcgaagccc 162540
catccctcag ccgttagctt ccctagaact ttggcctgaa gctgtgcttt tgtgtgtgtc 162600
tgctgatccc ctggcgctgt tgctggagtc ctgccagtga ttccccacca cagcctgacc 162660
atgggctgcc ttggctcagg gttccactgg cgagctggtg gtccttggac cccagcactc 162720
aggtgtagcg ttgaccagtt ccaaggttgt cccagtgcct gcccatctct cctgagggct 162780
cagggacagt acctggcagt tgggggtgtg gcaggggca ggaatgacca gcctctggga 162840
gggtggggca gaagcctgta cagtgaggag gagctggctc agcctggctg cctatcgtga 162900
gaggggagcc cacggggctg tgggaggggg gccgtggtgc ctgtgagcag ggtgaggagc 162960
agcggcagga ggatgaaggt ggaacccaca catgcatctt tgagacccgt gtggtcagtg 163020
gcttctgccc cccaccaccc cccactgctg tgcgtgcata gaattggctt ccctcacctg 163080
ctctggaagt gggttaggag cttggtaggg ctttttctca aggacaaggg cccctgattt 163140
gctctcaggc ctcagtcctg gcgacatggt ggatctggag ccttgttgca ctgccttgcc 163200
tgtgctctcc aatcagggtg gccagtgggg agccatttgg cttttctcaa gagcatactc 163260
aggtggacct tgctccactg tttgaccaga tgaggcattc tgaacagcca agcctgtgct 163320
ggtctgtttt catgttgatt ttttttttc ttttcttttt gagatggagt ttttcccttg 163380
tcacccaggc tggagtgcaa tggtgtgatc tcggctcact gcaacctccg cctcccgggt 163440
tcaagtgatt ctcctgcctc agcctcccta gtagctggga ttacaggcac acaccaccat 163500
gcccagctaa ttttgtgttt tttagtagag acggggtttc accgtgttgg ctgggctggt 163560
ctcgaactcc tgaactcaag tgatccaccc tccttggcct cccaaagtgc tgggattgca 163620
ggcgtgagcc actgcgcccg gcccccatgt cgatttttaa atgcacctct gcatcgttct 163680
tcagtcccca tatgctcact gagcaccact gcgactggca gacgggcaca gggaggcgcc 163740
acgaccagtc ctggccttca aggggcttgt ggtctagtgg gcccaatgct aggtggcgag 163800
tgctccaaag agtgtggtgc acgccttccg cttgaccgct ctccagacgc cacagggagg 163860
cacctcgcag ctgaccacag atttctctct gtggagcagt gtcttcagag cggctgccat 163920
gccactgctg ggcgagggtc tgcgggcggg tagagccagg agcacctgtg aggaagtgca 163980
ctgccatttt cgtagctgct tcccgtgtgt ctcagttaca cacggctggc atgtgtgcac 164040
tgatgagacg ggaacgtgat ggttgctttt cagcactgaa agggatactg ctcaggggcc 164100
gtgtttcagg atctggttag ggaagaagca gcgagagcac agatggggcc ctgtgtggta 164160
acaagaaaaa agtcctggtt gacaacagtg ccacgaagcg ttagaacaca tagggatgtt 164220
tgtggagcat ttgcatgtgg aaagcagcaa aaacataatg ggaacgggtt cttttgttat 164280
gatttttaaa aatctctttt gtaacatcct tcccgctgcg ccgtttctgc atattccttt 164340
atgtagcttt caaactcctc ttaggagttc tggtccctac agggcgtggg agcccaggct 164400
ttacgtagct ttcaaactcc tcttaggagt tctggtccct acagggtgtg ggagcccagg 164460
gcctgtgccg agcagcctgc ctccacgagc tagacagagg aagggctggg gttttgcctt 164520
tttagtctca aaattcgtac tccagttgct taggctctga ctttccccac ttggaaagtc 164580
cctcacggcc gagggtccct cccagccctg atttcacatc ggcattttcc ccagtattag 164640
agccaaggcc ctccgcgggc aggtggggca gctgtgggag ctggtgccag tctctgacct 164700
gcgtccctcc tcccaggatc aggaaaggct ttccttgtga agccagagtg gtggccagga 164760
tcctgcccca gtttctagac gacttcttcc caccccagga catcatgaac aaagtcatcg 164820
gagagtttct gtccaaccag cagccatacc cccagttcat ggccaccgtg gtgtataagg 164880
tgaggttgca tgtgggatgg ggatggagtg ggaaagcctg gaggtggagt tgcctccgac 164940
ttcccagcag attcgccagc agagcccagc tcctccgctt taaagcagca atgcctctgg 165000
cccccacccc acccccgcca cccaggcgca gcaggtgctt cccgtccccc cagccctgac 165060
actcaggcac ctgcttgctc cttgcaggtg tttcagactc tgcacagcac cgggcagtcg 165120

[0053]

```
tccatggtcc gggactgggt catgctgtcc ctctccaact tcacgcagag ggccccggtc 165180
gccatggcca cgtggagcct ctcctgcttc tttgtcagcg cgtccaccag cccgtgggtc 165240
gcggcgatgt atcctctctg ggtccctggt gctggccccg tttcccttgt caacaccgag 165300
gctcatgttt catgataagg ttttgaaacc taacctttgc aaaaacccca cagatgccag 165360
ggtgacaggc cctcagcccc agggaagtaa aatgctgaca ggggtacaga aaggagcacg 165420
tccagacatt tgctgaccag ggcctctcag aggggccggt gtatggcagg agggtcgcag 165480
ctgaggggcc tttctgtgga gggcctgggt gaggggagcg agggtgggcg gtggtctctg 165540
cagacgtccc gcccactcgc gggctctgtg tggctgggct tctcctgaca ctgcttctca 165600
ttagctttgg tcattgtgcc tcgatcgccc tctcggggaa aggcttaagt aaagatccag 165660
ttcccacccc cagatgctgg ctgccaggag tttccctttc cacagccctt ccccaagaca 165720
gaccacaaga gcctccaagc agcacagttg tcctggtgct gacagcacag ccttgcccgg 165780
cgtgcctggc acggctctgc cctcactgca ttggagcagg gctagtggag gccagcggaa 165840
gcaccggcca ccagcgctgc acaggagcca ggccaggtga gtgctgccga gtgggtgccc 165900
tgcctgcagg gcatccagcc agccaagggt tgcaggaatg gaggtggagg cgctgatgca 165960
gctggaggca tccaggtggc ccttccgggg ctctgctcgc tctccaggct ccctggaccc 166020
ctttgtagac tgtttcagga gaggaactcc caggtgagga cagggaggca gcattcccct 166080
catttgccgg ccttttttcct taactcctgc accagcctcc cacatgtcat cagcaggatg 166140
ggcaagctgg agcaggtgga cgtgaacctt ttctgcctgg tcgccacaga cttctacaga 166200
caccagatag aggaggagct cgaccgcagg gccttccagt ctgtgcttga ggtggttgca 166260
gccccaggaa gcccatatca ccggctgctg acttgtttac gaaatgtcca caaggtcacc 166320
acctgctgag cgccatggtg ggagagactg tgaggcggca gctggggccg gagcctttgg 166380
aagtctgcgc ccttgtgccc tgcctccacc gagccagctt ggtccctatg ggcttccgca 166440
catgccgcgg gcggccaggc aacgtgcgtg tctctgccat gtggcagaag tgctctttgt 166500
ggcagtggcc aggcagggag tgtctgcagt cctggtgggg ctgagcctga ggccttccag 166560
aaagcaggag cagctgtgct gcaccccatg tgggtgacca ggtcctttct cctgatagtc 166620
acctgctggt tgttgccagg ttgcagctgc tcttgcatct gggccagaag tcctccctcc 166680
tgcaggctgg ctgttggccc ctctgctgtc ctgcagtaga aggtgccgtg agcaggcttt 166740
gggaacactg gcctgggtct ccctggtggg gtgtgcatgc cacgccccgt gtctggatgc 166800
acagatgcca tggcctgtgc tgggccagtg gctgggggtg ctagacaccc ggcaccattc 166860
tcccttctct cttttcttct caggatttaa aatttaatta tatcagtaaa gagattaatt 166920
ttaacgtaac tctttctatg cccgtgtaaa gtatgtgaat cgcaaggcct gtgctgcatg 166980
cgacagcgtc cggggtggtg gacagggccc ccggccacgc tccctctcct gtagccactg 167040
gcatagccct cctgagcacc cgctgacatt tccgttgtac atgttcctgt ttatgcattc 167100
acaaggtgac tgggatgtag agaggcgtta gtgggcaggt ggccacagca ggactgagga 167160
caggccccca ttatcctagg ggtgcgctca cctgcagccc ctcctcctcg ggcacagacg 167220
actgtcgttc tccacccacc agtcagggac agcagcctcc ctgtcactca gctgagaagg 167280
ccagccctcc ctggctgtga gcagcctcca ctgtgtccag agacatgggc ctcccactcc 167340
tgttccttgc tagccctggg gtggcgtctg cctaggagct ggctggcagg tgttgggacc 167400
tgctgctcca tggatgcatg ccctaagagt gtcactgagc tgtgttttgt ctgagcctct 167460
ctcggtcaac agcaaagctt ggtgtcttgg cactgttagt gacagagccc agcatccctt 167520
ctgcccccgt tccagctgac atcttgcacg gtgacccctt ttagtcagga gagtgcagat 167580
ctgtgctcat cggagactgc cccacggccc tgtcagagcc gccactccta tccccaggcc 167640
aggtccctgg accagcctcc tgtttgcagg cccagaggag ccaagtcatt aaaatggaag 167700
tggattctgg atggccgggc tgctgctgat gtaggagctg gatttgggag ctctgcttgc 167760
cgactggctg tgagacgagg caggggctct gcttcctcag ccctagaggc gagccaggca 167820
aggttggcga ctgtcatgtg gcttggtttg gtcatgcccg tcgatgtttt gggtattgaa 167880
tgtggtaagt ggaggaaatg ttggaactct gtgcaggtgc tgccttgaga cccccaagct 167940
tccacctgtc cctctcctat gtggcagctg gggagcagct gagatgtgga cttgtatgct 168000
gcccacatac gtgaggggga gctgaaaggg agcccctcct ctgagcagcc tctgccaggc 168060
ctgtatgagg cttttcccac cagctcccaa cagaggcctc ccccagccag gaccacctcg 168120
tcctcgtggc ggggcagcag gagcggtaga aaggggtccg atgtttgagg aggcccttaa 168180
gggaagctac tgaattataa cacgtaagaa aatcaccatt ccgtattggt tgggggctcc 168240
tgtttctcat cctagctttt tcctggaaag cccgctagaa ggtttgggaa cgaggggaaa 168300
gttctcagaa ctgttggctg ctccccaccc gcctcccgcc tcccccgcag gttatgtcag 168360
cagctctgag acagcagtat cacaggccag atgttgttcc tggctagatg tttacatttg 168420
taagaaataa cactgtgaat gtaaaacaga gccattccct tggaatgcat atcgctgggc 168480
tcaacataga gtttgtcttc ctcttgttta cgacgtgatc taaaccagtc cttagcaagg 168540
ggctcagaac accccgctct ggcagtaggt gtcccccacc cccaaagacc tgcctgtgtg 168600
```

ctccggagat gaatatgagc tcattagtaa aaatgacttc acccacgcat atacataaag 168660
tatccatgca tgtgcatata gacacatcta taattttaca cacacacctc tcaagacgga 168720
gatgcatggc ctctaagagt gcccgtgtcg gttcttcctg gaagttgact ttccttagac 168780
ccgccaggtc aagttagccg cgtgacggac atccaggcgt gggacgtggt cagggcaggg 168840
ctcattcatt gcccactagg atcccactgg cgaagatggt ctccatatca gctctctgca 168900
gaagggagga agactttatc atgttcctaa aaatctgtgg caagcaccca tcgtattatc 168960
caaattttgt tgcaaatgtg attaatttgg ttgtcaagtt ttgggggtgg gctgtgggga 169020
gattgctttt gttttcctgc tggtaatatc gggaaagatt ttaatgaaac cagggtagaa 169080
ttgtttggca atgcactgaa gcgtgtttct ttcccaaaat gtgcctccct tccgctgcgg 169140
gcccagctga gtctatgtag gtgatgtttc cagctgccaa gtgctctttg ttactgtcca 169200
ccctcatttc tgccagcgca tgtgtccttt caaggggaaa atgtgaagct gaacccccctc 169260
cagacaccca gaatgtagca tctgagaagg ccctgtgccc taaaggacac ccctcgcccc 169320
catcttcatg gagggggtca tttcagagcc ctcggagcca atgaacagct cctcctcttg 169380
gagctgagat gagccccacg tggagctcgg gacggatagt agacagcaat aactcggtgt 169440
gtggccgcct ggcaggtgga acttcctccc gttgcggggt ggagtgaggt tagttctgtg 169500
tgtctggtgg gtggagtcag gcttctcttg ctacctgtga gcatccttcc cagcagacat 169560
cctcatcggg ctttgtccct cccccgcttc ctccctctgc ggggaggacc cgggaccaca 169620
gctgctggcc agggtagact tggagctgtc ctccagaggg gtcacgtgta ggagtgagaa 169680
gaaggaagat cttgagagct gctgagggac cttggagagc tcaggatggc tcagacgagg 169740
acactcgctt gccgggcctg ggcctcctgg gaaggaggga gctgctcaga atgccgcatg 169800
acaactgaag gcaacctgga aggttcaggg gccgctcttc ccccatgtgc ctgtcacgct 169860
ctggtgcagt caaaggaacg ccttcccctc agttgtttct aagagcagag tctcccgctg 169920
caatctgggt ggtaactgcc agccttggag gatcgtggcc aacgtggacc tgcctacgga 169980
gggtgggctc tgacccaagt ggggcctcct tgtccaggtc tcactgcttt gcaccgtggt 170040
cagagggact gtcagctgag cttgagctcc cctggagcca gcagggctgt gatgggcgag 170100
tcccggagcc ccacccagac ctgaatgctt ctgagagcaa agggaaggac tgacgagaga 170160
tgtatattta atttttaac tgctgcaaac attgtacatc caaattaaag gaaaaaaatg 170220
gaaaccatca gttgttgctg tgtgaggctt gctttgcttc atgagaacct agaccttgct 170280
[0054] gagctggagt cttaggaagc agtctcctaa gtgcttctcc agcaggggca gaaactgtcc 170340
caccagctaa catctggcat tatggagggt cccccaggca gctgccagca gggacaggcc 170400
ccgtgttttc tgtagccagg gatgaggaag tggccccagg gcatgggcct ggctgggtgc 170460
ttctgcaagg gccttcccaa accacagtac aggtggtctt cctgccctgc agatgggagc 170520
tgtgggagct gctggagctg ctggagcctt catggtcaag tgacatcata agcttatatg 170580
acatacacaa gcctcaggac ttggcccatg gcactgaagc aggtcatcag gcccagcaca 170640
gagactagag ctgtgttctc acagggccca ccacccttcc acctccttgg ccattgacac 170700
ctgcgtccct ggcccagctg ctcccaggta acccccaaag cagctggcac atcccacctc 170760
tggtgtggcc ggggctgctg tgtgtccgca gggcctgccc cgtctattct agcttgtttg 170820
tcctgtctga accagcgcct actccaagaa gcctctgctc agcccagcgg ggatgcttct 170880
aagctccgga cgagcctctc ggaagccttg gtgattggtg gtgtagtcat cttgggatgc 170940
agatgtctta ccaacctgca agaacaaaaa ccctgtggct tcctctggtg cagggtattt 171000
agtcaatgtt tgctgaggtc ccgtctggtt ctggctaatt ggcaggggtc gtccacccat 171060
tctttccctg ctctgctgtc tgtgccagga gagacggggg ccagtcggcc aaggggccag 171120
ctcctgctgc ctgctcctct tgggcacgtg cgggggcccc ctttctctga gcagggatag 171180
ggatcagtct gccggaggga tgtggtggac aggcctaaag catttggggc ggggcatgcc 171240
acttgagctc cctaaatctg tctcctcata ggtgacaccg ctccagggcc ccccagtggc 171300
ctctcctttc agagctacct aaattctggt cacttcagag aaatggagca ccccttctc 171360
cctggtccag gtgtggacag cctggcacac tgagcacacc tggcatggct ggtaatttca 171420
gaaagaagag gggccggggt ccagtgggaa gcagcggtga acccctcgtg agtgggcttt 171480
gcagtccctc cccatgccac ggcagagctg ccctcaacac agccttcctc ttcctcatcg 171540
gagagcacac cctgtcccct tgccgagctg tgccctgtgc cttcggtggt atttgatttt 171600
ggctgctact ggctttgttg ggatctggaa gtcgcttccc ctgcgtggtg 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 tggtccatga gcaccgtgac agtgtctgtg 171900
ggtagaggtg gacccggcct tgtgtcatca ccaggacctc ttttgggaaa ccatgtggac 171960
atcgcttgcg ggtcccccag gctctgcagc cccagcagcc t 172001

<210> 3
<211> 10081
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 3

[0055]
gcactcgccg cgagggttgc 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
cgcctcaggg gcagccgccg ccgccaccac cgccgctgcc aggtccggca gaggaaccgc 360
tgcaccgacc aaagaaggaa ctctcagcca ccaagaaaga ccgtgtgaat cattgtctaa 420
caatatgtga aaacattgtg gcacagtctc tcagaaattc tccagaattt cagaaactct 480
tgggcatcgc tatggaactg tttctgctgt gcagtgacga 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 tgcctgaccc gaacaagcaa aagaccggag gaatcagttc 780
aggagacctt ggctgcagct gttcctaaaa ttatggcttc ttttggcaat ttcgcaaatg 840
acaatgaaat taaggttctg ttgaaagctt tcatagcaaa tctgaagtca agctctccca 900
ccgtgcggcg gacagcagcc ggctcagccg tgagcatctg ccaacattct aggaggacac 960
agtacttcta caactggctc cttaatgtcc tcctaggtct gctggttccc atggaagaag 1020
agcactccac tctcctgatc ctcggtgtgt tgctcacatt gaggtgtcta gtgcccttgc 1080
tccagcagca ggtcaaggac acaagtctaa aaggcagctt tggggtgaca cggaaagaaa 1140
tggaagtctc tccttctaca gagcagcttg tccaggttta tgaactgact ttgcatcata 1200
ctcagcacca agaccacaat gtggtgacag gggcactgga gctcctgcag cagctcttcc 1260
gtacccctcc acctgaactc ctgcaagcac tgaccacacc aggagggctt gggcagctca 1320
ctctggttca agaagaggcc cggggccgag gccgcagcgg gagcatcgtg gagcttttag 1380
ctggaggggg ttcctcgtgc agccctgtcc tctcaagaaa gcagaaaggc aaagtgctct 1440
taggagagga agaagccttg gaagatgact cggagtccag gtcagatgtc agcagctcag 1500
cctttgcagc ctctgtgaag agtgagattg gtggagagct cgctgcttct tcaggtgttt 1560
ccactcctgg ttctgttggt cacgacatca tcactgagca gcctagatcc cagcacacac 1620
ttcaagcaga ctctgtggat ttgtccggct gtgacctgac cagtgctgct actgatgggg 1680
atgaggagga catcttgagc cacagctcca gccagttcag tgctgtccca tccgaccctg 1740
ccatggacct gaatgatggg acccaggcct cctcacccat cagtgacagt 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 tccttttgt taactggtga aaagaaagca ctggttccag 2220
acagagacgt gagagtcagt gtgaaggccc tggccctcag ctgcattggt gcggctgtgg 2280
cccttcatcc agagtcgttc ttcagcagac tgtacaaagt acctcttaat accacggaaa 2340
gtactgagga acagtatgtt tctgacatct tgaactacat cgatcatgga gacccacagg 2400
tccgaggagc tactgccatt ctctgtggga cccttgtcta ctccatcctc agtaggtccc 2460
gtctccgtgt tggtgactgg ctgggcaaca tcagaaccct gacaggaaat acattttctc 2520
tggtggactg cattccttta ctgcagaaaa cgttgaagga tgaatcttct gttacttgca 2580
agttggcttg tacagctgtg aggcactgtg tcctgagtct ttgcagcagc agctacagtg 2640
acttgggatt acaactgctt attgatatgc tgcctctgaa gaacagctcc tactggctgg 2700
tgaggaccga actgctggac actctggcag agattgactt caggctcgtg agttttttgg 2760
aggcaaaagc agaaagttta caccgagggg ctcatcatta tacagggttt ctaaaactac 2820
aagaacgagt actcaataat gtggtcattt atttgcttgg agatgaagac cccagggttc 2880
gacatgttgc tgcaacatca ttaacaaggc ttgtcccaaa gctgtttac aagtgtgacc 2940
aaggacaagc tgatccagtt gtggctgtag cgagggatca gagcagtgtc tacctgaagc 3000
tcctcatgca tgagacccag ccaccatcac acttttctgt cagcaccatc accagaatct 3060

[0056]

atagaggcta tagcttactg ccaagtataa cagatgtcac catggaaaac aatctctcaa 3120
gagttgttgc cgcagtttct catgaactca ttacgtcaac aacacgggca ctcacatttg 3180
gatgctgtga agccttgtgt cttctctcag cagcctttcc agtttgcact tggagtttag 3240
gatggcactg tggagtgccc ccactgagtg cctctgatga gtccaggaag agctgcactg 3300
ttgggatggc ctccatgatt ctcaccttgc tttcatcagc ttggttccca ctggatctct 3360
cagcccatca ggatgccttg attttggctg gaaacttgct agcagcgagt gcccccaagt 3420
ctctgagaag ttcatggacc tctgaagaag aagccaactc agcagccacc agacaggagg 3480
aaatctggcc tgctctgggg gatcggactc tagtgccctt ggtggagcag cttttctccc 3540
acctgctgaa ggtgatcaat atctgtgctc atgtcttgga cgatgtgact cctggaccag 3600
caatcaaggc agccttgcct tctctaacaa acccccccttc tctaagtcct attcgacgga 3660
aagggaagga gaaagaacct ggagaacaag cttctactcc aatgagtccc aagaaagttg 3720
gtgaggccag tgcagcctct cgacaatcag acacctcagg acctgtcaca gcaagtaaat 3780
catcctcact ggggagtttc taccatctcc cctcctacct caaactgcat gatgtcctga 3840
aagccactca cgccaactat aaggtcacct tagatcttca gaacagcact gaaaagtttg 3900
gggggttcct gcgctctgcc ttggacgtcc tttctcagat tctagagctg gcgacactgc 3960
aggacattgg aaagtgtgtt gaagaggtcc ttggatacct gaaatcctgc tttagtcgag 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 gtctgcccaa ttgaagacga 4320
acctaacaag cgtcacaaag aaccgtgcag ataagaatgc tattcataat cacattaggt 4380
tatttgagcc tcttgttata aaagcattga agcagtacac cacgacaaca tctgtacaat 4440
tgcagaagca ggttttggat ttgctggcac agctggttca gctacgggtc aattactgtc 4500
tactggattc agaccaggtg ttcatcgggt ttgtgctgaa gcagtttgag tacattgaag 4560
tgggccagtt cagggaatca gaggcaatta ttccaaatat atttttcttc ctggtattac 4620
tgtcttatga gcgctaccat tcaaaacaga tcattggaat tcctaaaatc atccagctgt 4680
gtgatggcat catggccagt ggaaggaagg ccgttacaca tgctatacct gctctgcagc 4740
ccattgtcca tgacctcttt gtgttacgag gaacaaataa agctgatgca gggaaagagc 4800
ttgagacaca gaaggaggtg gtggtctcca tgctgttacg actcatccag taccatcagg 4860
tgctggagat gttcatcctt gtcctgcagc agtgccacaa ggagaatgag gacaagtgga 4920
aacggctctc tcggcaggtc gcagacatca tcctgcccat 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 cgaagggaaa caaaagagtt tgccagaaga tacattctca aggtttcttt 5340
tacagctggt tggtattctt 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
tggtgcccac gcacccagcc ctggtactgc tctggtgtca gatcctactt ctcatcaacc 5640
acactgacca ccggtggtgg gcagaggtgc agcagacacc caagagacac agtctgtcct 5700
gcacgaagtc acttaacccc cagaagtctg gcgaagagga ggattctggc tcggcagctc 5760
agctgggaat gtgcaataga gaaatagtgc gaagaggggc ccttattctc ttctgtgatt 5820
atgtctgtca gaatctccat gactcagaac acttaacatg gctcattgtg aatcacattc 5880
aagatctgat cagcttgtct catgagcctc cagtacaaga ctttattagt gccattcatc 5940
gtaattctgc agctagtggt ctttttatcc aggcaattca gtctcgctgt gaaaatcttt 6000
caacgccaac cactctgaag aaaacacttc agtgcttgga aggcatccat ctcagccagt 6060
ctggtgctgt gctcacacta tatgtggaca ggctcctggg cacccccttc cgtgcgctgg 6120
ctcgcatggt cgacaccctg gcctgtcgcc gggtagaaat gcttttggct gcaaatttac 6180
agagcagcat ggcccagttg ccagaggagg aactaaacag aatccaagaa cacctccaga 6240
acagtgggct tgcacaaaga caccaaaggc tctattcact gctggacaga ttccgactct 6300
ctactgtgca ggactcactt agccccttgc ccccagtcac ttcccaccca ctggatgggg 6360
atgggcacac atctctggaa acagtgagtc cagacaaaga ctggtacctc cagcttgtca 6420
gatcccagtg ttggaccaga tcagattctg cactgctgga aggtgcagag ctggtcaacc 6480
gtatccctgc tgaagatatg aatgacttca tgatgagctc ggagttcaac ctaagccttt 6540

[0057]

tggctccctg tttaagcctt ggcatgagcg agattgctaa tggccaaaag agtcccctct 6600
ttgaagcagc ccgtggggtg attctgaacc gggtgaccag tgttgttcag cagcttcctg 6660
ctgtccatca agtcttccag cccttcctgc ctatagagcc cacggcctac tggaacaagt 6720
tgaatgatct gcttggtgat accacatcat accagtctct gaccatactt gcccgtgccc 6780
tggcacagta cctggtggtg 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 acaaaacctc agtcatgtca cttcggcctg cgagatggtg gcagacatgg 7200
tggaatccct gcagtcagtg ctggccttgg gccacaagag gaacagcacc ctgccttcat 7260
ttctcacagc tgtgctgaag aacattgtta tcagtctggc ccgactcccc ctagttaaca 7320
gctatactcg tgtgcctcct ctggtatgga aactcgggtg gtcacccaag cctggagggg 7380
attttggcac agtgtttcct gagatccctg tagagttcct ccaggagaag gagatcctca 7440
aggagttcat ctaccgcatc aacaccctag ggtggaccaa tcgtacccag ttcgaagaaa 7500
cttgggccac cctccttggt gtcctggtga ctcagcccct ggtgatggaa caggaagaga 7560
gcccaccaga ggaagacaca gaaagaaccc agatccatgt cctggctgtg caggccatca 7620
cctctctagt gctcagtgca atgaccgtgc ctgtggctgg caatccagct gtaagctgct 7680
tggagcaaca gccccggaac aagccactga aggctctcga taccagattt ggaagaaagc 7740
tgagcatgat cagagggatt gtagaacaag aaatccaaga gatggtttcc cagagagaga 7800
atactgccac tcaccattct caccaggcgt gggatcctgt cccttctctg ttaccagcta 7860
ctacaggtgc tcttatcagc catgacaagc tgctgctgca gatcaaccca 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 gtcatcctga tcagtgaagt ggttcgatct cttcttgtag 8220
tgtcagactt attcaccgaa cgtacccagt ttgaaatgat gtatctgacg ctgacagaac 8280
tacggagagt gcacccttca gaagatgaga tcctcattca gtacctggtg cctgccacct 8340
gtaaggcagc tgctgtcctt ggaatggaca aaactgtggc agagccagtc agccgcctac 8400
tggagagcac actgaggagc agccacctgc ccagccagat cggagccctg cacggcatcc 8460
tctatgtgtt ggagtgtgac ctcttggatg acactgcaaa gcagctcatt ccagttgtta 8520
gtgactatct gctgtccaac ctcaaaggaa tagcccactg cgtgaacatt cacagccagc 8580
agcatgtgct ggtaatgtgt gccactgctt tctacctgat ggaaaactac cctctggatg 8640
tgggaccaga attttcagca tctgtgatac agatgtgtgg agtaatgctg tctggaagtg 8700
aggagtccac cccctccatc atttaccact gtgccctccg gggtctggag cggctcctgc 8760
tgtctgagca gctatctcgg ctagacacag agtccttggt caagctaagt gtggacagag 8820
tgaatgtaca aagcccacac agggccatgg cagccctagg cctgatgctc acctgcatgt 8880
acacaggaaa ggaaaaagcc agtccaggca gagcttctga ccccagccct gctacacctg 8940
acagcgagtc tgtgattgta gctatggagc gagtgtctgt tctctttgat aggatccgca 9000
agggatttcc ctgtgaagcc agggttgtgg caaggatcct gcctcagttc ctagatgact 9060
tctttccacc tcaagatgtc atgaacaaag tcattggaga gttcctgtcc aatcagcagc 9120
catacccaca gttcatggcc actgtagttt acaaggtttt tcagactctg cacagtgctg 9180
ggcagtcatc catggtccgg gactgggtca tgctgtccct gtccaacttc acacaaagaa 9240
ctccagttgc catggccatg tggagcctct cctgcttcct tgttagcgca tctaccagcc 9300
catgggtttc tgcgatcctt ccacatgtca tcagcaggat gggcaaactg gaacaggtgg 9360
atgtgaacct tttctgcctg gttgccacag acttctacag acaccagata gaggaggaat 9420
tcgaccgcag ggctttccag tctgtgtttg aggtggtggc tgcaccagga agtccatacc 9480
acaggctgct tgcttgtttg caaaatgttc acaaggtcac cacctgctga gtagtgcctg 9540
tgggacaaaa ggctgaaaga aggcagctgc tggggcctga gcctccagga gcctgctcca 9600
agcttctgct ggggctgcct tggccgtgca ggcttccact tgtgtcaagt ggacagccag 9660
gcaatggcag gagtgctttg caatgagggc tatgcaggga acatgcacta tgttggggtt 9720
gagcctgagt cctgggtcct ggcctcgctg cagctggtga cagtgctagg ttgaccaggt 9780
gtttgtcttt ttcctagtgt tcccctggcc atagtcgcca ggttgcagct gccctggtat 9840
gtggatcaga agtcctagct cttgccagat ggttctgagc ccgcctgctc cactgggctg 9900
gagagctccc tcccacattt acccagtagg catacctgcc acaccagtgt ctggacacaa 9960
aatgaatggt gtgtggggct gggaactggg gctgccaggt gtccagcacc attttccttt 10020

ctgtgtttc 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

[0058]

tacaggcgtg agccaccgca cccagctgga acttaatttt tttaaagatc gtgttgctct 60
atcgcccaag ctggagtgca gtggtgcaac catagctcac ttgcagccac aaattcctgg 120
tttcaggtga tcctcctaca tcagcctccc aagaactggg aactaacggc tgtttctctg 180
ctgtccttct caagagaagg gagggagaca atgctgggtt tccctttggg acaggctctg 240
agacaaggtg gaggtgctgc ttgtggccac agagcagggg actctgggtt gcaggtgtgg 300
cctggcttga gtaggcttta gtgggcttct ctctgcctgc accacccccg ggctgggtgg 360
ttgtctctga ggccaaccct actccctaat gggcaggctg gacagctgcc ctctctgttt 420
gcccctctac cacccaaaag gcgggaggct ctggagacca ggaccctgcc tgcgccggcc 480
tgtgccccag gcgtgagggg gtgccccaca gatctctgct gagctgaggc tgaatggcac 540
cccttggggg tcctgccagg tcagagcagg gtgctttccc atacagaaac gcccccaggt 600
cgggactcat tcctgtggga ggcgtcttgt ggccacaact gcttctcgct gcactaatca 660
cagtgcctct gtgggcagcg ggcgctgacc atccgggcct gcctcagacc ctctcctccc 720
ttccggggcg ctgcgctggg 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 gaggccacct cggctcagag cccacggccg gctctcgccc 1020
agctccagac gtctgcgagg gttccattcc gcttgggccg gcgccccgcg cgccgcgccc 1080
tggccccgcc cctccctcat cccgcccccc ctgcacccca cccctccctg gccccgccct 1140
ccgcgcccca cctctcatct tcccgccccg cccccagcca cgcccctcac ggtcagcccc 1200
ctcccctatc cgccccgcct ctcatcgtct cgcctcgctc cgcccctcag ccgtcccgcc 1260
cctcagccgc cctgcctaat gtccccgccc ccagcctcgc cccgctccgc cccagcctcg 1320
ccccgccccg cccctcaggc gccctgcctg ctgtgccccg ccccagcctc gccacgcccc 1380
tcgttaccat gtagtcccgc cccgtccctt ccgcgtcccg cctcgccccc acccccttcac 1440
agcttcgccc caccccatta cagtcttgcc acgccccgtc ccctgtccgt tgagccctgc 1500
tccttcgccc aggtggggcg ctgcgctgtc agaggctttg gtggctctgt gaggcagaac 1560
atgcgggcgc agggactggc tggctccctg gccagtcatt ggcagagtcc gcaggctagg 1620
gctgtcaatc atgctggccg gcgtggcccc gcctccgccg gcgcagcgtc ttgagacgca 1680
aggcgccgcg ggggctgccg ggacgggtcc aagatggacg gccgcttcgg ttccgctttt 1740
acccgcggcc cagagcccca ttcattgccc cggtgctgag cggcgctgcg agtcggcccg 1800
aggcctccgg ggactgccta gccgggcggg agaccgccat ggcgaccctg gaaaagctga 1860
tgaaggcctt cgagtctctc aagtccttcc agcagcagca gcagcagcag cagcaacagc 1920
cgccgccgcc gccgccgccg cctcctcctc ctcctcagct tcctcagccg ccgcaggcac 1980
agccgatgct gcctcagccg cagccgcccc cgccgccgcc cccgccacca cccggcccgg 2040
ctgtggctga ggagccgctg caccgaccgt gagtttgggc ccgctgcagc tccctgtccc 2100
ggcgggtccc agcctacggc ggggatggcg gaatcctgca gcctgcgggc cggcgacacg 2160
aacccccccg gccccgcagc gacagagtga cccagcaacc cagagccaat gagggacacc 2220
cgccccctcc tgcggcgaga ccttccccca cttcagcccc ggtcccgcac ttgggtcttg 2280
tcctcccgcg aggggaggca gaacctcgtt gggacctgtc ctgaattcac ggaggggagt 2340
cacggcctca gccctctcgc cctttccagg gtgcgaagag ttggggcgaa aacttgtttc 2400
tttttatttg cgagaaacta gggcgggggt ttaactgtgt tctgaagaga acttggaaga 2460
gccgagattt gctcagggcc acttccctca tctagtcaga gagggaagag ggctgggggc 2520
gcgggacacc tcgagaggag gcggggtttg gagctagaga gatgtggggg cagtggatga 2580

[0059]

cataatgctt ttaggacgcc tcggcgggag tggctggagt gggggggcggg gagtgagggc 2640
gcgtccaatg ggagatttat tttccaagtg gcatttaaaa cagcctgaga tttgaggctc 2700
ttcctacatt ctcagggcat ttcatttagt tcatgatcgc ggtggtagta acacgatttt 2760
aagcaccacc taagagacct gctcatctaa gcgcaagtta gtgtgcaggc atttgaatga 2820
gttgtggtcg ccaaataagt ggtgaactta cgtggtatta ataaaattat cttaaatatt 2880
aggaagagtt gattgaagtt tattgcctgt ttgtgttggg aataaaacta acacgttgct 2940
gagggggagg ttaattgccg agggatgaat gaggtataca ttttaccagt attgcagtca 3000
ggcttgccag aatatgggag gtctgcagac tccgtggaca tctcatgtgc cagtgaaagg 3060
gtttctgttc gcctcattgc tgacagcttg ttacttttg gaagctagag gtctctgttg 3120
cttgttcttg gggagaattt ttgaaacaga aaaagagacc attaaaacat ctagcggaac 3180
cccaggacgt gggagtgtgt gctgagtgtt tagcaggatt taggaagtac tccgctgcag 3240
ttcaggcctt tctcttacct ctcagtgttc tatttccgat ctggacgtgt atcagatggc 3300
atttgataag aatatctcta ttaagactga ttaattttta gtaatatttc ttgttctttg 3360
tttctgttat gatccttgcc ttgtcttgaa agtttaatta gaagaggagg atttggagag 3420
cagtgttagc ttatttgtta gagtaaaatt taggaataaa ttcttctaaa ggatggaaaa 3480
acttttgga tatttagaga aatttttaaa caatttggct tatctcttca gtaagtaatt 3540
tctcatcctt ccagaaattt aatgtagtgc ctttctagga ggtaggtgtc atagaagttc 3600
acacattgca tgtatcttgt gtaaacacta aactgggctc ctgatgggaa ggaagacctt 3660
tctgctgggc tgcttcagac acttgatcat tctgaaaata tgccgtctct ttcctgtgct 3720
gatttgatag aacctgcgtt tgcttatctt caaaatatgg gtatcaagaa atttcctttg 3780
ctgcctttac aaaggagata gattttgttt cattacttta ttttaaggta atatatgatt 3840
accttatttt aaaaatttaa tcaggcctgg caaggtggct catgccttta atccgagcac 3900
tttgggaggc ttaggcggat gaatcacctg aggtcaggag ttcgagacca gtctggctaa 3960
catggtgaaa ccccatctct actaaaagta caaaaattag ttggtcatgg tggcacgtgc 4020
ctgtaatgcc agctacctgg gaggctgagg caggaaaatc gctggaaccc gggaggcaga 4080
ggctgcagtg agctgagact gcgccactgc actccagcct gggtgacaga gcgagactct 4140
tgtctcaaaa aaaaaaaaat tattattttt gcataagtaa tacattaaca tgacacaaat 4200
tccgtaatta caaaagagca atacttaaaa tatcttcctt ccacccctttt catctgagta 4260
cctaactttg tccccaagaa caagcactat tacagttcct cctgtatcct gccagatata 4320
atctatgcat attgtaagat agatttaaaa tgctgtaaaa ataaaagtag tttacagtaa 4380
taatttttt tctttatttt ttttgagatg tagtctcaca ttgtcaccca ggctggagtg 4440
cggtggtatg atcttggctc actgcaacct ccacctccca ggttcaaacg attctcctgc 4500
ctcagcctcc agagtagctg ggattacagg tgctcaccac catgtccagc tgatttttgt 4560
atttttagta gagatggggt ttcaccatgt tggccaggct ggtcttgaac tcctgacctc 4620
ggaatccatc cacctcggcc tcccaaagtg ctggggttac aggtgtgagc cactgcccct 4680
ggctagaata ataacttta aaggttctta gcattctctg aaatcaactg cattaggttt 4740
atttatagtt attttaaata aaatgcatat ttgtcatatt tgtatgtatt ttgctgttga 4800
gaaaggaggt attcgctaat tttgagtaac aaacactgct cacaaagttt ggattttggc 4860
atttctgttc atgtgcttca gccaaaaaat cctcttctca aagtaagatt gactaaagca 4920
atttagaaag tatctgtttt tatggctctt gctcttttgt gtggaactgt ggtgtcatgc 4980
catgcatggg cctcagtcta agtatgagcg tatgtgctct gctcagcata caggatgtgg 5040
gagttccgtg tggggctggc cacagtctca gcaaatctag catgcttggg agggtcctca 5100
cagtaattag gaggcaactg atacttgctt ctggcaattc cttattctcc ttcagattcc 5160
tatccggtgt ttccctgact ttattcattc atcagtaaat atttactaaa catgtactat 5220
gtacctagca ctgttctaga tgcagggctc agcagtgagc agacaaagct gtgccctcat 5280
gaagctttca ttctaatgaa ggacatagac aataagcaag atagataagt aaaatataca 5340
gtatgttaat aagtggagga atgtcaaagc agggaagggg atagggaaat gtcagggtta 5400
atcaattgtt aacttatttt tattaaaaaa aaatttttt aagggctttc cagcaaaacc 5460
cagaaagcct gctggacaac ttccaaaaaa actgtagcac taagtgttga catttttatt 5520
ttattttatt ttattttgtt ttgttttgtt ttttgaggca gtcttgcttt gtcagccagg 5580
ctgcagtgca ctggtgtgat cttagctcac tgcaacctct gcctgttggg ttcaagcgat 5640
tcttatgcct cagcctcctg attagctggg attatagaca tgcaccgtcc cgcctgggta 5700
attttttttt tttccccctg agacagagtc ttgctctgtc gcccaggctg gagtgcagtg 5760
gcacaatctt ggctcactgc aagctccgcc tcccaggttc atgccattct cctgcctcag 5820
cctcccaggt agctgggact acaggcgcct gccaccacgc ccagctaatt ttttgtattt 5880
ttagtagaga tggggtttca ctgtgtcagc caggatggtc ttgatctcct cacctcgtag 5940
tccgcccccc ttggcctccc aaagtgctgg gattacaggc gtgagccacc gcgcccggcc 6000
tgtaattttt ttttttttt tttgagacag agtcttgctt tgttgctagg ctggactgca 6060

[0060]

gtggtgtgat cttggcacac tgcaacctct gcctcccggg ttcaagcgat tctcctgcct 6120
cagcttcccg agtagctggg actacaggca cgtgccatca cgcttggcta ctttttgtat 6180
atttagtaga aacggggttt caccatgtta gctgagatga tctcgatctc ttgacctcgt 6240
gatccgcccg cctcggcctc ccagagtgct gggattacag gtgtgagcca ctgtgcctga 6300
ccacgcctgg gtaatttttg tatttttagt agagacggga tttcaccacg atggccagac 6360
tggtctcgaa ctcccagcct catgtgatct gcctgcctag gcctcccaaa gtgctaggat 6420
tacaggcatg agccaccatg actggccagt gttgatattt taaatagggt gttcagggaa 6480
ggtccactga ggtgacagct gttttttgg ggggagtggt gggacagggc cttgctcttt 6540
aacccaggct ggaatacagc atcacaatcg tagcttactg cagccttgaa ctcctaggct 6600
caagtgatct tcccaccttg acctcacaac gtgttgggac tgtaggtgtg agtcaccatg 6660
cctggccaga tgatggcttt gagtaaagac ctcaggcgag ttaagagtct agcgtaaagg 6720
tgtatggagt aggggtattc cagataggggg gaacaggtcc aaagtcttcc tgtttgagga 6780
atagcaaggg tgccatttta gttgggtgaa ttgagtgagg gcgacatttg tagtaagagg 6840
taaagtccaa gaggtcaagg gagtgccata tcagaccaat actacttgcc ttgtagatgg 6900
aataaagata ttggcattta tgtgagtgag atgggatgtc actggaggat tagaggagag 6960
gagtagcatg atctgaattt cattcttaag tgaactctgg ctgacaacag agtgaagggg 7020
aacatggaca aaagcagaaa ccagttagga agccactgca gtgctcagat aagcgtggtg 7080
ggttctgtca gggtaccggc tgtgggcagt gtgaggaatg actggatttt gaatgcagaa 7140
gcaactgtac ttgttgaact ctgctaagta taactattta gcagtagctg gcattatcag 7200
ttaggtttgt attcagctgc aagtaacaga aaattctgct gcaatagctt aaactggtaa 7260
caagaaagag cttatcagaa gacaaaaata agtctgtttg gggaaattca acaataagtt 7320
aaggaaccca ggctctttct ttttttttt gaaatggagt tttgctcttg tcacccaggc 7380
cggagtgcaa tgatgcgatc ttggctcact ataacctccg cctcctaggt tccagtgatt 7440
cttctgcctc agccttccag gtatctggga ttagaggcgc acgcacacca ccatgcccag 7500
ctaatttttg tatttttagt aggcacgggg tttcatcatg ttggccaggc tggtctcgaa 7560
ctcctgacct taggtgatca acccgcctca gcctgccaaa gtgctgagat tacaggtgtg 7620
agccactgca ctcggtcaga acccaggctc tttttacac ttagcttgca aacccttgtt 7680
ctcattcttt tccctttgta ttttattgt cgaattgtaa cagttctttg tgtattctgg 7740
atactggatt cttatcagat agatgatttg tgaaaacatt ctctcttcct ttggattgtc 7800
tttttacttt cttgatcatg tcttttgaag tgtgaaagtt tttaattttg atgaagtcta 7860
gtttatctag tttgtccttg gttgctatgc tttgagtgtc atatctaaga aatcattgtc 7920
taatccaaag tcaaaaaggt ttacccgtat gttttcttct aagaatttta gagttttaca 7980
tttaggtctg atccattttg agttaatttt tatatgtggt tcaggtagaa gtccaacttc 8040
attcttttgc atgtggttat tcagttgtcc cagcacagtt tgttgaagag actgtacttt 8100
ccccatggaa ttgtcttagc atccttgttg 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 tacaaagaag 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 tttgaactgg ccaaacatat gcaggttata attttcccac tcctagatta 8760
aaatatgata ggaccacctt tgaaaagcat gtnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 8820
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 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 ccccgtcttt actaaaaata caaaaaatta gcggggcgcg 9180
gttgtgggcg cctgtagtcc cagctactcg ggaggctgag gcaggagaat ggcgtgaacc 9240
cgggaggagg agcttgcagt gagccgagat cgcgccactg cactccagac ggggcgacag 9300
agcgagactc ctgtctcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gaaaagcatg ttttttttt 9360
tttgagatgg agtttcgctt ttgttgccca ggctggagtg cagtggcgcg atctcgggtc 9420
accacaacct ctgcctccca ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc cttgtagctg 9480
ggattacagg catgtgccac catgcccggc taattttgta ttttagtag agacggggtt 9540

[0061]

tctccaggtt ggtcaggctg gtctcgaact cctgacctca ggtgatctgc ctgcctcggc 9600
ctcccgaagt gctgggatta caggcgtgag ccactctgcc cagccagaaa gcatttcttt 9660
tttggctgtt tttttgttgt ttttttttaat taactagttt tgaaaattat agaagttaca 9720
catatatgtt ataaaaacat ctccaagcag cacagaagat gaaaaacaaa gcccttcttg 9780
caagtctgtc atctttgtct aacttcctaa 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 atttcctgta 10140
aataagtcaa ccacttggta aactaccttt gaatggatcc acactcaaaa catttagtct 10200
tattcagaca acaaggagga aaaataaaat accttataaa gcactgtttc atatgtatta 10260
aattggatca atttgcgtgc tagaatgtat gttagagaca tgatatgccc ataggtcctt 10320
gctatcacgg tgaggtctca gggacagcag tttggtatca tttggtatct cataagcaga 10380
ctctgtctgc ctgacttaac aaatcagagt ctgcgtttta acaggttcag tgagtgactt 10440
acatgcacat tggagtttgg gaagctccac tataggtgct tagaccttac ctttgttgtt 10500
gctaataaca atgcaagcat ttgggaggaa gacctgtgtt gctcgtatgt gtccaggtgt 10560
agctgaggtg gccttgcttg tctgctgtag ggccattgag catttgcgta gctgtgatga 10620
atgagctgag gtgagcctgc ggagagctcc cagccattgg tagtgggact tgcttagatg 10680
aactagaagg acctgagcat ccactttggg gaaaaacaac cgaatgaagg gagaggcaac 10740
atgcagtttt atttagggta cgaaggagag ctgtggttag aaggtgacat ttgagtggaa 10800
aggggcaac ccatgtgtgg agcgggagaa gagcggtcca 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 tgtagtggtg 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 tggtgggaat ataatatagt acggccactc tggaaaacag tttggcagtt 11460
tctcataaaa ctgaatgtac aattagtata caacccagca actcctgcaa tcctgcgcat 11520
taatcctaga gaaatgaagc cttcatgttc acataaaaac ctatactcaa gcgtgcatag 11580
cagctttacc cataatatct aagaactgga atcagctcag atgtccttct gcaggtgaat 11640
ggttaaacta ctcagtaata aaaaggaatg atctactgat agcatgcaac agtgtaggtg 11700
aagttatgct aatgaaaaaa gccaatccca aaaggttaca tattatatga ttctatgtat 11760
ataacgtttt ggcagtgaca cagttttagg gatggagaat agattagtgg ttgcctgggg 11820
ttagagatgg ggttgtagag taggttaggg gtggcagagg agagaaaaga gagggaggcg 11880
agtgtggtta taaaaggaca acacaggggg atacttgtaa cagaaatgct ttgtcttttt 11940
ttttttttt 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 gatccgccca cctcgcccac ctcggcctcc cagagtgctg 12360
ggattacagg cttgagccac cgcgtccggc ctattttatt ttttttgaga cagagtctca 12420
ctctgtatcc cagactggag tacagtggcg cgatcttggc tcactgcagc ctctgcctct 12480
ggggttcaag cgattctcct gcctcagcct cctgagtagc tgggactaca ggtgcacgcc 12540
accatgcccg gctaattttt gtatttttag tagagacggg gtttcaccat gttggccagg 12600
gtggtcttga tctcctcacc tcatgatccg cccacctcgg cctcccaaag tgctgggatt 12660
acagggattt ttgtgttttt cgtagagaca gggtttcatt atgatggcca ggttggtttt 12720
gaactcctga cctcctgtga tctgctggcc tcgcctccca aagtgttggg attatagacg 12780
ttgagccact gcactcggcc aaggaaagag atgctttgtc ttgagtgtgg tggtgtatag 12840
aaattgtata gaactaaggc tgggcacggt ggctcactcc tgtaatccca gcattttggg 12900
agaacgaggt gggcagatcg tgagttcagg agattgagac catcctggct aacatggtga 12960
aaccctgtcc ctgctaaaaa taccaaaaat tggccgggcg tggtggctca cgcctataat 13020

[0062]

cccagcactt tgggaggctg aggcgggtgg atcacgaggt caggagatcg agaccatcct 13080
ggctaacaca gtgaaaccct gtctctacta aaaatacaaa agcaaaatta gccgggcgtg 13140
gtggcgggcg cctgtagtcc cagctacttg ggaggctgag acaggagaat ggcgtgaacc 13200
tgggaggtgg aggttgcagt gagctgagat cgcgccactg cactccagcc tgggcaacag 13260
agtgagactc tgtctcaaaa aaaaaaaaaa aaaagaaatt gtatagaact aaatacacaa 13320
atgaacaaca ataaaacttg aaactctaag taagatcact ggattgtatc agtgtcaata 13380
ttctggttgt gataatgtag tatattaaat agttttgcaa agtgttacca ttggggaaaa 13440
ctggataaag ggcacactgg atctctgtta tttcttacaa ctgcacgtga accaataatt 13500
atcttaaaaa aacttcaatt caaaaaagtc tgccctgatc cagttgggag gctactgaag 13560
taatcaaagc tagacatgct ggtgtcttgt gactggtagc agtggtgatg gtaagtggtc 13620
agattctgga tctcttggag aaagatctga caagatttgc agattcttta aaaaaaatga 13680
gattaggctg ggcacggtgg ctcacgcttg ggaggctgag gagggcggat 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 gaggaggctg actgagattt gtttaatttt ttttttttt 14280
gaggcagagt cttgttatgt cccccaggct agagtacagt agcgcaatct tggtgcactg 14340
caacatccgc ctcctgggtt caagcaattc ttctgcctca gcctcccgag tgcctgggat 14400
aacaggtgcc agcccccacg cccagctatt ttttgtattt ttagtagaga cgggatttca 14460
ccatgttgac tgggctggtc tcaaactcct gacctcagat atctgccgcc ccagcctccc 14520
aaagtgctgg gattacaggc gtagccacac ctggccgttt gttttaattt ttaaggtgac 14580
gttaaagtga ctgcatttac caaaagtggt tgagaagcca ggactgttct tatcctgttt 14640
ttccagttct tgctcagagc aaggtggttt atttttcact taattaccat acttactttt 14700
catgtagaac aagtcagttt gagttatcag ttcatcatct aactaaattc catgggggaa 14760
ggaatagttt tagtttctta aacttccaag gttgcttatt ggacaaaatg agatagcaag 14820
gcggtgtttt taagttagat tttttatttc tttggtaata taattttctc aaaaacttag 14880
tagtctttta gtttagttgt ttttagttgg tcctatgttt tgcatccccc ctctctactt 14940
ttattttgat 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
gcagcctggt atatagagta ggtattatat tgtgtttctt tgaattgaat ttcctatctc 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 gctcatacct atgatcccag cactttgggg 15540
gccaagatgg gaagatcgct tgaggccagg aggttgagca attgggcaac atagtgaggc 15600
cccgtctcta caaaacattt aaaaaaaatt agccaggccc agtggtgcat 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
ctcattgaat gaatgaatga gatgtagaag taagtggagt gggtaattga acacatattc 16020
atttcctttt ctttttctt atttttagaa agaaagaact ttcagctacc aagaaagacc 16080
gtgtgaatca ttgtctgaca atatgtgaaa acatagtggc acagtctgtc aggtaattgc 16140
actttgaact gtctagagaa aataagaact ttgtatattt tcagtcttaa tgggctagaa 16200
tattctgtgt cccagttatt ttaaatggat tcaaaaatcc ttgaagaagg acccttttcc 16260
catatttctg gctatataca aggatatcca gacactaaaa tgaataatgt tccctttcg 16320
taatctttta tgcaaaaatt aaaaccatta tggtaattga acaacatgtt tatgtttagt 16380
taacaccctt agcaactata gttattttaa aatcctgtgt ggtttgatat ttttgcgttt 16440
attgtaacag tgggaacagc acaaggcggt ccactttgtc tctctcattt tgcagtttgc 16500

[0063]

tgtcctgttg tgctggtgct cctagcagtg gctggagccc acttctctgt gctttgggat 16560
tagtggggtc atggggcatt gactggaggt cagctttcct tgcttgatct ttctcactgg 16620
ggtgaactag cagcaccttc ttttgtagct gctttgcttt tggctatctt tctgaccgtt 16680
gttcctagca gctgtagatg gtaaatatgt ttaggcctgt ttccaatggc tgagtaggag 16740
acatatgcac ctatgatatc tgaattctgt tacccagatg ggcgtgtgtg aaatagttac 16800
cttgctttac tttcccttgg aataaataat tcatgttatt ctcctggtag aagctagaaa 16860
aagctcttta tagtcagtca gaaaaaaatt tttagacaaa taatcttgat tttagtactg 16920
acaaaaatgt gtggtgattc tttttttag ttttttttga gatggagttt cactcttgtt 16980
gcccaggctg gagtgcaatg gtgcgatctc ggctcactgc aacctccgcc tcctgggttc 17040
aagcgattct cctgccttag tctcctgagt agctggggtt acaggcatgt gccaccacgc 17100
ccagctaatt ttgtattttt agtagagaca gggtttctcc atgttggtca ggctgatctc 17160
aaactcccaa cctcaggtga tccgcccgcc tcagcctctc aaagtgctgg gattacaggc 17220
gtgagccatg gcacctggtg attcatttgt ttttttaaaa atttcctctt ggccattgct 17280
tttcactgtt ttcttttnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 17340
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 17400
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 17460
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnntgta gaaatattgt gggaagaaaa 17520
tgaaataaca aatgagcatg tgtcctgaaa ataaaaatat aaaaattcta agttagcatg 17580
ctattgtaga atacaacact atgataaaag tagggaaaaa aaagtttgaa ttccacgtct 17640
gctgcctgtg taagctgggt gactttagat aagctttaac gtgtttgagc cttactggct 17700
catgtttgaa gtgtaatccc tcgttacaca gttcttgtgg gatcagacga tgcatgtgaa 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
caggtgcccg ccaccacacc tggccaaatt tttgtatttt tagtagagac agggtttcac 18060
tgtgttagcc aggatggtct cgatctcctg acctcgtgat ccgcccacct cagcctctca 18120
aagtgctggg 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 tcaaatggaa 18360
ttcatggaat gttggctcat attcacatat tagtaaagta cgctgagaca tcttaagatt 18420
gatttgtggt tctatttgcc atattaaatc aaaataataa ctgttaatgg ttttcttttt 18480
ttttttttt ttttttgaga cggagtcttg ctctgtcgcc caggccggag tgcagtggcc 18540
cgatctcagc tcactgcaag ctccgcctcc cgggtttatg ccattctcct ccctcagcct 18600
cccgagtagc tgggactaca ggcgcccgct acctcgccca gctagttttt ttgtattttt 18660
tttagtagag acggggtttc gcccgtgtta gccaggatgg tctcgatctc ctgagctcgt 18720
gatccgcccg tctcggcctc ccaaagtgct gggattgagc caccgcgccc ggcctgttaa 18780
tggttttcac attagtctgt ctcttgtttt tatggagtaa tgctgagagt tcattatgct 18840
tcttgttcta cagaagagca tgttaaaagg atttttgggg atcagagagg ttatccatgg 18900
tttcatagga tactctgtac tttgcaggga tttcagggta tatagccaaa ggtgatattt 18960
tatataaata tgttttatgg aaacttactg annnnnnnnn 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 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 19320
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnncctgta gtcccagcta ctcagaaggc 19380
tgaggcagga gaatagcgtg aacccgggag gcagagcttg cagtgagccg agatcgcccc 19440
actgcactcc agcctaggtg acagagtgag actctgtctc aaaaaaaaaa aaaaacaaaa 19500
aaacaaaaaa accaaaacct tatgtatatt gtgaaaatgt agtctgcttt aagctctcta 19560
aagaggtcta agttactggt tcctaagtat ggatgagcat caaaatcatc tggaaaattt 19620
gttaaaaata caataatgaa ggtacctcac tgtccttttt cccaaacaca cttctgcatt 19680
ctgtttgagt aggtagggcc tacacatttt tcacaagtat tctcttggga atacccagga 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

[0064]

tttctagaca ggaagatttt atatcattaa gttgactttt ctctaaatta acacagaaat 20040
ttaaaataat cttgattaaa attctagtag aggtattttt gaacttgttc actgtaagaa 20100
taaatacata actgcaaaga atatcttaaa atcatcacta ggcccggtgt ggtggcccac 20160
gcctgtaatc ccagcacttt tggaggccaa ggcaagcgga tcacctgagg tcaggagttt 20220
gagcccagcc tgaccaatgt ggtgaaaccc tgtctctact aaaaatacaa aaattagctg 20280
ggtgtggtgg tgcatgcctg tagtcccagc tacttgggag gctgaggcag gagaatcgct 20340
tgaatccagg aggtggaggt tgtggtaagc ctagatggca ccactgcacc actgcctggg 20400
tgacgagcaa aattgtgtct caaaaaaaaa aaaaaaaaag aaaaaaagaa 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 ttacctaaat gtgaaaaaat 20700
gaaatacttt cttcaaaaaa tgtaatctta gtttgaggaa gactaacatt atgaaggaaa 20760
aacctgtttt gactggaata tagttcaata tgtcaaaatc caccttcaac aaaattgaaa 20820
gtaaattgaa cttggggaaa gtattgatag catgtagatc aaaggttact agcctgtgta 20880
aagagcaatt ataaatcatt aagaaaagac tgtcaacccg tcggcacctt gttctccgac 20940
tcccagcctc cagaactgtg acgagtaagt gcctgttgtt taaaacacct agtctatatg 21000
tactattttg ttatagcaac tcaagctgat taggacccta gtaatcagta gactgagact 21060
aaaacaaaaa taagaacctt ttttacctgt caagttggca aacattaaga atatgcagat 21120
ttttgtcaga ggtgatacaa cctttaagaa ggcaatttgg gaaaacataa agctttagat 21180
tattaatgtg tctgatctag ggcacttacc ctaggaaagt gtgtaatgat attggtgcac 21240
tgctgttcat cccattagaa aataaaaata accttaatag cttaccacta aaaggggat 21300
tgaaaaatta agatacattt atttatttat ttattgagac agagtcttgc actgttgcct 21360
gggccggaat gcaatggtgc gatctcagct cactgctacc tccgcctcct gggttcacat 21420
gattctcctg cctcagcctc ccgagtagct gggaatacag gctcacacct ccacacccag 21480
ctaatttttt gtatttttag tagagatggg gtttcactgt gttgaccaga ctggtctcga 21540
actcctgacc ttgtgatcca tccccctcgg cctcccaaag tgtcaggatt agaggcgtga 21600
gccattgtac ctggccagat acatttatac aagagagtgt tagttaacat tcatagattt 21660
ttttttctt gtttactttt tattaaaaaa attttttttt agagacaggg tcttactctg 21720
tcacccaggc tgaatgcagt tgcacaatcg tagcccactg cagcctgaac tcctgggcgg 21780
aagtgatcct tctgcctcag ccttttgagt acctgggggа ctttaggcag tgctgctata 21840
tatacctggc taagttttaa atgttttata gatgggatct tgctatgttg cccaggctgg 21900
tctagaattc ctgggcccaa gcaatcctcc caccttggcc tcccaaagca ctgagattac 21960
aggcattgag ccaccacttc tgatcaatag atatttatat 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 gagagcccta 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 ccagggctgc aggtagaacc acttaaaagg attagaagga 22500
acaattgctg caactcacac agggccagga agaatttctt ttttttttt ttttttttg 22560
tatttttagt agagatgggg tttcaccatg ttagccagga tggtctcgat ctcctgacct 22620
cgtgatccgc ccgtctcggc ctcccaaagt gctgggatta caggcttgag ccaccgcgcc 22680
cggccaaagg gccaggaaga atttctaatc acacaagtcg gagtggaaaa cctcggctct 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 ggaaaatggt 23040
ttcatggtgt gattaaattc aggatcttga gatgaggggg ctgtcttgga tgatttgggt 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 tgtggtaatt tgttacagca gctgcaggaa actaatttat 23460

[0065]

gctgcatgtg aaatggcata atatcattaa gatagattgt gataaaggta catagtataa 23520
acaattaagc aacaactaaa agcacaacaa ggagttatag ctaatgaacc aaaaaaggag 23580
attagaatca taaaaatagt gaatcccaaa gaagccagaa ataggggaag aggcaaataa 23640
aggaaagaaa gagcttgatg gtagatttaa acctagttat gtcaaaaagg acattaaatg 23700
taaaagatat ttttcggatt gaatggaaaa gtaagaccca gtatatgctg ctgcctgcaa 23760
gaaacatatt ctaaatgtaa aggcaaaaat agcctacaag taacagaaca gaaagaagtt 23820
caccgtgctt acaagaatta gatgcaagct agactggttc tgttaatatc agacaaagtg 23880
gatttcagag caaaggctat tgcctaggat gagatggtcg tttcataata acgaagggga 23940
ttcgttcatc agccgcacat aacaaactga aatatttatg cacctgacta cggagctaaa 24000
atacacgaag caaagcctaa caactacgag tagacacagg caaatccaca gtgagagaga 24060
tttcagtggc ttctctcagt gatttgtaga acacgtagcc ataatatctg gatctagaac 24120
agttgaacaa cactgtccct atgcaacctg attggctttt acaggacact ccacccggca 24180
ccagcagaag agacactctc tcaagtgctc acagaatgtc tgccaagata gagcagatgc 24240
tgggccataa aacaagtctc taaattaaac gcattcaaat tattcagagt acgttttccg 24300
acctcagtat cattaagttg gaatatatta taggaagata acctggaaaa gcctcagata 24360
tgtggaaaaa ctcatttcta agtggcccat gggtcagaag tgaagtcaaa agggaaaact 24420
gaaaatcttt 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 cgctccaccc tgggcaacag aatgagaccc tgtctcaaaa 24900
acaaaaacag ttactagaag aatggacatc atagagataa gagcagaagt cagtaaaata 24960
gaaaacaaaa atacatagaa aatcaataaa accaaaagct agttcatcaa gaacatcaat 25020
aaattggtga gactaatagg aaaaaaagtg aagtcacata ttatcaatat caggaatgag 25080
ggagatgaca gtagtataga ttatatagat attaaaaggg 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 cagagtgaga ctccgtctca aaaaataata ataataaaaa ggactatatg 25440
ggaatattat gaacaacttt atgccaataa atttgataac ttatagatta aatggataag 25500
ttccttgaaa gacacacaaa ctattaaagc tctctcaaga agaaatagat aaactgatta 25560
gccctatatc tattttatta aatttaaatg taaaaatcaa tatttagtta ctggaaaact 25620
tttaagtgtg gttggaaatg gtatatgaac ttttcaact gaattttatg aaggctaatc 25680
acaggtaaag gttttctgat gaaaatttag tgtctgaatt gagatgtgct gtaaaaaatg 25740
ttgttatgta tcttaatcat ttcttcacat taattacatg ttgaaataat actttgggtg 25800
tattgggtta aatgaaatat tatgaaaatc ttgcctgttt tctttttact tttgatgtgt 25860
cacctgggaa ataaaaaagt gtgacttaca ttctgtttct gttgacagta ctgctttgga 25920
gtgcagtgtt ggaatgatct agcatttcga agacctttcc tcccttcgtt attcagggct 25980
gtattccaca tagataagtc tgaaatactg ctaagtggca cgttttgttt tgtgcttttg 26040
taagtttgtt gatcgttact gatgtggacc tttggtgcct cttaggctca tggctatctt 26100
ccaaccattg tttgcaattt ttacctagag ataaagagaa aaagagattt ggtttcagag 26160
taagttagat tgagatcatg aaagagcaat ctcattttga 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 tagtaaacaa 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 ttttcatgtt taatgaatca gtatcgatat 26880
gctgttaact aaagtgcaga ctttattaag attttcttaa tttctatgta atgtcctttt 26940

[0066]

tctgttccag aattccgtgc aggacaccgg atacctcatt acatttcatt gtcatgtcac 27000
cttaggctcc tcttgacagt ttctcttctt ttttgcttag aaattctcca gaatttcaga 27060
aacttctggg catcgctatg gaacttttтc tgctgtgcag tgatgacgca gagtcggatg 27120
tcagaatggt ggctgatgaa tgcctcaaca aagttatcaa agtaagagcc gtgtggatgg 27180
tgttctcaga aatgtcattg ttgtaggcta agagaagcag ccatcgttga gtgttcttct 27240
gtttggagcc cctgaggatg tctgcacttt tttcctttct ggtgtgtggt ttggaggtgc 27300
tctggtatct gcccgcattg cttgccacac ctgcctggtc agaaggaact gtgttgaccc 27360
ttgtgcctgc atggtgccta ggtcaatgaa gggaaccaat ggtgaccact ggatgctcct 27420
gggaaaatgt cactacaggt accagagaag ccagagctat gcccacattt ttttttttt 27480
ttttttgaga cggagtctca ctctgtcgcc caggctggag tgcagtggcg cgatctcagc 27540
tcactgcaag ctccgcctcc tgggttcacg ccattctcct gcctcagcct cccgagcagg 27600
tgggactaca ggcacctgcc accgcgcccg gttaattttt tgtatttta gtagagacag 27660
ggtttcacta tggtctcgat ctcctgacct 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 tcctttтgcc cagggaatct ttcctttgtg 28020
gccagcactt tgttgtttgg ctcatcacgc tttctgtggg caggacgctg gcttctctgg 28080
agtcttggga ttctagctcc ctctcttgtc cctagagtgg tcactgtctt ctctctctgc 28140
ttgcaattct tgctttgctc gcatctcact catgcggtga cctgtatcag tttcaccttg 28200
ttctccgtgc ctgctggtcg ttggcaccac ttgcctgtgg atggcatccc atagcgtatt 28260
tagggcctgc ttccccagtt aagcttgctt ttccacaggc ctgaatatcc ttgcttgctt 28320
ctgttattcc cactggcagg accacggcgg tctttttтgg atgagacagg gtcttgctca 28380
gtcacccagg ctggagtgca gtggctgatc acggctcact gcagccttga gctactgggc 28440
tcaagctatc atcctggcct ggcttcttga gtagctggga ctacaggcgt gcaccaccat 28500
gcccagctaa ttttaaaaat tatttgtaga tatgggatct cgccaggttg cccaggctgg 28560
tcttgaacac ctgggctcaa gtaatcctcc ctccttggtt tcacaaagtg ccgggatcac 28620
aggtgtgagc cactgtgcct ggcccttgat gtttcagttc ttgatatttg atcctcagag 28680
tcagaaagtc taaaaagagg actatcccag gttgccttgg ttcacggcaa atgggacgtt 28740
aagagggcag agaaaacaat atgaccagaa acgcttctaa tattggtcat ttaacgtgta 28800
agtattgttc ttttttaaac ctccttcatc tttttctagg gattgctgga cacagtggct 28860
tggtgtgtct gagggctgta ggccatggcc ctgggttgtg gttttaggtc tcaggtgctc 28920
ttcctggttg tctccttgct tctttcccat ttcctcttct ttgtttccag ccatttctcc 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 ggttagtctc aggcggtgaa 29340
gcatgtatgt ccagcaagaa cttcatatgt ggcataaagt ctccgttctg tgcggcactg 29400
acaaatcacc accgtcagga ggctgaagta atttctgtct agggaggcag ggaaggcttc 29460
ctggagacag tagccaatag gtgaaagggt agattggaga ccttcttaat catcaccgcc 29520
tcttggttcg aggggtgcca ggaagctgtg gaggctgaga ggaggggggaa cccatcttat 29580
gctgccagag agtgggacac cctgagggtc aggtcaaggg gttgtacctt gttgggtgga 29640
gaattagggg ctcttgaaga cttttgatgt ggtcagggga gtgtatcatt taggaagagt 29700
gacctggtaa ggacgtggga tagaggagga cagaggtggg agggagtcta ggtgggagtg 29760
agtgggccca gcaggagtgc agggcctcga gccaggatgg tggcagggct gtgaggagag 29820
gcagccacct gtgtgtctgc ggaagcaggg gcaagagaga agaggccagc ggcgcgccgc 29880
catcacccag caactggcgt agattgtgag agcccattcc ctgcttttag gaggggccga 29940
gttttagttt tctcttataa aataaacttg gtatttgttt acaaaacatt tgtaaagcta 30000
aatcaaggtt tgataaggct tctagtttta tttaagaagt aatgtttaaa taaatgtcca 30060
attcgctttg cttatttaag gactttcagt acaaacttca acaacaggat caggatttaa 30120
acatttctga gatgttatta cccctcagaa tttcccagaa cgtgatctgg ttttgatttt 30180
caagcttgct gacccagtag gttaacccac aaattttact aagatacacc tcagtccatt 30240
tatatcgact gcccatgtca cggtcaaaga gatcatcgac tgatgtttgg cacagcttcc 30300
tccctcttgg gtgggcaagc atttggaaga gaaggctccc atgggtgaga gtggggcacc 30360
agagtcttcc ccgtcctgtc ccctggcttg agaaaccctt ctctaatgtg gactttgtgc 30420

cgttagcatc gttactggct tgaagttgac catgtggaca taatttctgg tttagcctca 30480
caagtgagca aggagggttg agagatgtgc tgtgaggaac atggggcccc cgctggccgt 30540
gggctctggg tcaggggggc aggggaccat 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
[0067] aacctgggcg gtggaggttg ccttgagccg tgatcacgcc actgcactcc agcctgggca 32220
acaaagtgag acttcgtctc aaaaaataaa aataaaaatg aaataaaatc agtccgggtg 32280
tggtggctcg tacctgtagc cccagcactt caggaagctg 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 tggtaactta ctttatgtct ttataattga agcccgctag 32820
atcttaaagt agttaccaga tgttttatgc atttaaatgg ccttttctct aaaaatagaa 32880
agtaacaatg aaagaaaatg cttcgtttct atgcaaccct cttggtgact agtgtgtgtg 32940
actcttaatg tgacactcat tgcacccccc cagaatggtg cccctcggag tttgcgtgct 33000
gccctgtgga ggtttgccga gctggctcac ctggttcggc ctcagaaatg caggtaagtt 33060
gtacattctg gatgttgatt tttgttgggg gccagctgct actgatcctt tatgtctcag 33120
ctcagatgtc atttcagaaa tctgctctgc cccttccaaa ttgcagtcga ccttgccctg 33180
tttatgtttc cgtcatagca ctaatccgtg tcagaaagtg tcacgtacag tctgtgtgct 33240
tgttcatttt ctatcccacc ctcccccaag agacttatgg gatgtgtgcc ccaggacagc 33300
aggggtctta ctgtcttatg ctctgttgca gcctaaacag cagtaacagt gtctgcacat 33360
agtacttgct taaatgattc ttgccaaatt gttgaaggtt gaggtaccag tttcattatt 33420
gctgactata ggagttacag caaaatatcc atttgtctat tacatgagtt aaaaatatgg 33480
ttgtttcact atgaatagtt ttgtctagtc aaaacagttg tgtcttaacg gattgagaaa 33540
caaaagcagg accacttttc atcagctccc tcctccttaa cctgcagtat acgctgatgc 33600
tgatgtcctg tagaccctca gctccatcct gagtcactgg gaacgtggtc taaaccctca 33660
ttattagtat gaactgagtt tcaataagaa tctcacatgg gtcgggtgta gtggctgata 33720
cctgtaaccc cagcacttca ggaggccaag gcaggtgaat ggcttgatcc agactaggca 33780
atatggtgaa accccgcctc tacaaaaaat acaaaaatta gctgggcatg gtggtgcgtg 33840
cctgtaatca cagctactgg agaggctgag gtgggaggat cagttgagcc tgggaggtgg 33900

[0068]

aggtcgtgtt gagccaagat cacatcactg cactccagcc tgggcaacag agtgagacct 33960
gtctcaaaaa aacaaaaaac aaagaaacaa aaaaaagctt atatgggtgc agaggtataa 34020
tcactaagga aatttctttt tgtgtagtct tttttctttt actgtcattt caaaaaatgt 34080
gttatatttc tgaagtaaca catccaggtt ctccacatag cagccaaagt gaccttaaag 34140
aacataattg ggtcttgtca ttcccttatt taaactcttg tgcccgtttc ccagtgccgt 34200
ttagattgat tccagactgg taactggctc cgtcacctca gacactctgc attgactcat 34260
tagcctgatc agttcttcag atgagtcagg tttttcttcc tcctgatggt ttgtttgttt 34320
tgtttattcc cctcagttct cagcaaaaca gtcatttcct 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 aaatgagtgt tttggcaggg cgtggtggct caccctgta atcctagcac 34740
tttgggaggc ccagatgggc ggatcacaag gtcaggagat agagaccatc ctggctaaca 34800
tggtgaaacc ccgtctctac taaaaataca aaaaaaaatt aggcgagtgt ggtggtgggc 34860
gcctgtagtc ccagctacgt gggaggctga agcaggagaa tggtgtgaac ccgggaggtg 34920
gagcttgcag tgagccgaga tcacgccact gcactccagc ctgggcgaca gagcgagact 34980
ccgtctcaaa aaaaaataaa aataaaaaaa aaaaaataaa taaaaagtaa aaaaaaaaaa 35040
gagtatttta agaagtatta cgatttactg caaataattt ttaaacccag ccttttagat 35100
cctctgtgat cataagagaa atgaaggatg tctcccgaca cttgagcttc atccacattt 35160
cattctctcg ttctttcagc tgagctttgc ccatccccat tagggaccgt ttggcatatg 35220
aaactggctt ttccctaaca gggaatgaat tgcttctatt tctcctgaag gagagctgga 35280
ggaatgactt gcgttctttt gcatacacag gccttacctg gtgaaccttc tgccgtgcct 35340
aagtcgaaca agcaagagac ccgaggaatc agtccaggag accttggctg cagctgttcc 35400
caaaattatg gcttctttcg gcaattttgc aaatgacaat gaaattaagg tacgattatt 35460
gcctcagatc acaaacatgt gagtgacgct gtgagtgagt ctgtggaggg ttacggcttc 35520
tgagcaggga gtcatgtggg agcgcttctt agagtatgtt gtatgtcgta atttagacta 35580
ccgtcatttg tgttattttt gaggcaccta aagacttctt tccacttctg atttcttact 35640
gtggggtgaa gagttgaatt gggagatggt ttatagatgc acattcaaaa ggcatatttc 35700
cagagcagat tggttttcag tgtattagag tgactgttta acctagctgt ggaaagatgg 35760
ctgtgccagg actgcaggta ggagaaagct cactgacgag gccttgtggg tctgaacatc 35820
ctgcagctat cagggcctgt tggctccctg ttgtgcattc caacaaacca ccttcaaacc 35880
cactttagtg tttgtttata atgtccagaa atagtgaccc tgtcacatgc tctacagatt 35940
acaggattcc tagcctcttc ctttttggtg ggtcagtcct gggtttgagc ccaagtggcc 36000
ctcttggaag gtgatgatac acagtgggta gagtggaatc agatggactt ggattagaat 36060
tctgtccgct ttactggttc ttttcctcta ggcaaactat ccaacagctc taagctattt 36120
ccttcgtatt ctgaaaacta agccttaatg ggacccatat cgggcaattc tgagagtgaa 36180
ataaatgaat atgtgttagc gtgtagcata gtcgcccaca ggaagggctt agatgttagc 36240
tgctactgct cttattagct gaatgacttg gaataaagtg ttagcctctc tcatgttttt 36300
ttctctgagc tttgaagttt tcttgttaat actaaggaga tattcaaact agtcatgggg 36360
ttttggaatg acgaagggag atcatgaatc taaagaattt agtgtggtaa ttcatcatgc 36420
tcagtaaatg gtagctgctg cttgctgtta ttttattac catctctttg gagtgggagt 36480
aggtctcctt tgtggtcaga ggctgtgaga gctccgcagc gccagtctgc ccgtcagtac 36540
accgggctct gatgaaggca gttccctctg tggtatctct ggctgtcaga gctcagatga 36600
tagatggtgt ttttgtactc tcagttctca tcatttcat gatttcgatc actatttgag 36660
tatgatgatg ctaacacttt gttgaacata gagtccatta attacttcct tcctgaacct 36720
taggtattta aaaaaatcta ttctgctacc tctctgctca tttatgatta ttcagattta 36780
ttatcaagag cctggtacag tggcttgtgc ctataattgt agctacatgg gaagctgagg 36840
taggaggatt gctggaggcc aggagtttga gaccagcctg ggtaacatgg tgagacccta 36900
tcgctaaaaa atgaaaaaag ttagctgggc atgatggcac gtgcctgtgg tcctagctac 36960
tcaggagact gaggcaggag gattgcttga gcccaggagt tggagttcga ggctatactg 37020
agctgtgatt gtgccaccac actctgggat gggtggcaaa agaagatgcc atttcttcaa 37080
aacaaaacaa aacaaaaaaa ggtattatcg gtgaaattca atagtaccaa caggattata 37140
aacaaagata gttctcttcc tacttttct 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

[0069]

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 tcctgcctca atctcctgag tagctgggat tacaggcacg 37740
caccaccatg ctcggctaat tttgtatttt tagtagagac ggggtttctc cagattggtc 37800
aggctggtct caaactcctg acctcaggtt atccacccac ttcagcctcc caaagtgctg 37860
ggattacagg catgagccac tgcacccggc aacttccaca tttctcagta acatgcttct 37920
actgcttttt ttttttttt tttttcaatt ttagacattt tttactttca cactataatt 37980
ctatcagaat tcagtatgta cattattata cctaagtaaa tagtcatggt tggttgtgta 38040
ttatatttct ttgtatttct tatttgatga gagagctgtg ttttttgctg tgggttgaaa 38100
ctgtggagag aggacatggg gaggggaagg aagacagatg aagttggtga ctgtaccttc 38160
ctggccatag ctgggttctc agcaccctgg gatctgctga tcacctgctc gtaggccaag 38220
cccctagcga agttctaggt gacccagtgc tggggatggg ggggtcacct gcaaggtcta 38280
gtcatggagg tgggggctac agtgttggct tgtgctgggg ccagcatcct taggaatgca 38340
tcttggagga ggaggagaca gccacccact tcttgactgg ggccttcagc agtgccagct 38400
tcttgggcag actggtgctg gctttcatca ccacatcgtg ttcaatcttc ttccagatcc 38460
tgacttctag gttcaccttt ccttagaccc cggttccttt cagaggctgt cgctctgcct 38520
tgctctttgc tggcttgtgc cttgattata tgtctttgta caacttttg ttttcctgga 38580
gttaatcctc acatctgttt tcctagagtg aattgttacc tttatatcac ttgcttatta 38640
ttctttgacc tttttttctt ctcacacctt ccaacttctt tgtaaaatgt gtttagtaca 38700
atttttcatg acaggtaatt taccaaatca gtttttcccc agtgcagtca tccatcttga 38760
gttacccagc tcgctgcccc agtctgggcg gattgctctt caggtctgtt gtacacttgt 38820
atcctaggac ttctctttgc catcagcctg gaatttcctt tgcagttctc ctgttggatg 38880
cccagttcct acatgccata tgtttatctt tctatcctct agtagctttg tgagagaaga 38940
tgaatgggag gtaaattgtt tggagttttg cattcataaa aatgccattt tttctcgcgt 39000
acacttggct gagtatagtg ttctggggta gaaatcattt ttcctcagaa atgtgaagtc 39060
tttccccgtt gtcttaaagt ctccaacata acccaattcc ttaacccatg aatgtgcttt 39120
tctctggaag ctttccattt ttggggaggt gaagtgctag gtacttagta ggccttttat 39180
tttttatttt tatttgtttt ttgaggcgga gtctcacttt gtcgccgagg ctggagtgca 39240
gtggcatgat ctcggctcac tacaagctct gcctcccagg ttcacgccat tctcctgcct 39300
cagcctccaa gtagctggga ctacaggcgc acaccaccac gcccggctag tttttttttt 39360
gtatttttag 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 tggtcctcct gggttgactc acatcttacc tttttctttt tctggtactt 39660
tttagatatc catctcaaac tcttctattc agtgttatgt ttttaacttc tttcttttct 39720
ttgtctcttg atggggtctt gctttgttgc ccaggttgag gtgcagtggt gcaatcatag 39780
ctcactgcag cctccaactc ctgggctcaa gcaaccgttc tgccttagcc tcccaagtag 39840
ttgggactac aggtatgcac caccatgtcc agctattttc tttacttttct ttctttttt 39900
ttttttttt tgagatggag tgctgctctg ttacccaggc tggagtgcag tgatgcgatt 39960
ttggctcact taagcctctg cctcccaggt tcaagcaatt ctcctgcctc agcctcctaa 40020
gtagctggga ttataggtgt gcaccaccac gcccggctaa tttttgtatt tttagtagag 40080
acggggtttc gccatgttgg ccaggctggt ctcaaacacc tgacctcagg tgatccacct 40140
gcctcagcct cccacagttc tgggattaca ggcgtgagcc catcattaaa tctttaaata 40200
ctagtatctg taagtctttt cctcttgagt cagccagtat ccctggaagg aaattcctca 40260
ttttcctgct tggagactat aagcttggct gtgtttatcc tgcaaccggg gactggaagg 40320
ggatggaagg ggactgacac tgttgctggt cagggcgccc tctttttgtt ttctgtatgc 40380
atctcacatc tgtcctcagt tatgtaaaca cctcttgaga ttatccctct cagtctttgc 40440
tggaggtggg gaaggggctg cttcctgggc tgccttggat tggaggggag acctcaggcg 40500
agtgggtggg aatttgccca aggagccatg agacaagcca ctgttccacc ctctccgtcc 40560
ctccactttc agatgtatgt ggtgcctcca aagcccgagt gcttcttgga gttctgtggc 40620
ttgaataagc ttgcttttca ctggtatccc tcataccttc tcccccatcc ccagcaaagc 40680
ttgcatttga acttcttccc atgggctaac aaatcagtca gttatgtagc ccttgttact 40740
ttttagcttc cgaagttttg ttgacacacg tagtctgcta gtgtccctgt tctgttcttt 40800
ctgtccgtgt acatttatgc tttatacaac ttctttacat gattttcgtg gggtttctgg 40860

[0070]

gtagcagagc ttcacatgtt caatccagca tgttggatta gaagtctccc accctctggt 40920
gtattctcat tctcagaatt acctgccaaa caccgatact cccttgtttt tccttttcct 40980
gacaggaaat gtacatacca gacaggacag aaatcattag tgtatccctt ggtgaataac 41040
cacaaagtga tcttaccctc gtaaccacca cccaggtcaa gacagagtat taccagcact 41100
cagaagcctc acccccatcc tcccatcact gcttcttcct tcctccccaa ggtcatgact 41160
gtcctggctt ctaatgccag agtctgtttt taaattctgt gtacatagac catatagtat 41220
gtattctttt tgtctggttt cttttgctcg acagtaattt cttaagagtc ttctatatta 41280
tcgtgtgtat tagtagttcc tgtagtttta ggagcttcat agcattccat tgtaggtata 41340
taccacagtt tattcattgt gttatcactg ggttgtttct agttcttggc tattgtgagc 41400
aatgctactg tgaccactct caggtgtttt ttttggagca catgtgcagg tttccatcat 41460
gcgcagctag aggtggagtt gttgggtgat agggtgtatg catgtcagct gcagcagaaa 41520
ctgccaaata gctttcctga gtgcttgtac cagctcaccc tttggttgct gcgtatgggg 41580
actccgggag ctctggtcct cgctagcact tggaattgct gatgctttta cttttagcct 41640
tcctgatggg tattttctgg aatcacatta tgattttaat ttccgttcct taaagtaccc 41700
ttgactctga agtttaatga ttaatgcatc tcttcctttt tgaagtactc tgaaaggtat 41760
gttgtgcatg tgttgaaaac tggagctatc tagtctaaaa tacagtgtac ctcctccctg 41820
tttgaagagt tgtagcatgg cctcggggcc tcctgttagg tgccttggag aagggattct 41880
tgggattgta gagattagac ctgaggaggc cccttggagc tctcagacta aattttgttc 41940
tttattattc caaactattt aagctcaccg tgtgctgact catcataata atgagtagct 42000
ctcattgtgc ttgtatattt ggaccaatag aatgattttt ttttttgag acatagtctt 42060
gctctgtcac ctaggctgga gtgcaatggc acaatcttgg ctcactgcag cctctgcctc 42120
ccaggttcaa gcgattcttg tgcctcagct tctcgagtag ctgggactgc aggtgtgtac 42180
caccatgcct ggctaatgtt tgtatttta gtagaaacgg ggtttcacca tgttggccaa 42240
gttggtctca aactcctgac ctcaagtgat ctacccgctt aagcctccca aagtgctggg 42300
attacaggcg tgagccgctg cgcttggcca aagtagtttt ttaagatgtg aatatctttt 42360
cttgcagcta aaaaagtttg tcagagataa ttctacttta ttctccaggt ggtttttcag 42420
ggagaaattg gaggcagtaa accacggggg gagtcctgtg gcttggtggg tgggtggggg 42480
aggtgtggct ggggtgggga gaagtcctgt ggctcgctgg gtttgggggg agctgtggct 42540
ggggtgggga 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 ggtgggggggc agtcctgtgg ctggtgtctc atcatgtgcc taacagtgtc 42840
cagaggtctc gtgtaaattc cctgggagtc gataagcctc tgagaaacag atgatgctaa 42900
ccacgctgtg gaagagaaac ttgtttataa atcagatgtc cgttactggt ttactgcttg 42960
tttgcccagg catagctccg acagagtccc cgactcatag tgattgctca gtgcgtgctg 43020
aacaatgatt ggaatcaagt catggctcag agcatagttt tgaataatgg gaaattgatg 43080
ttcttaagta acatagtcac caagataatg caactagatg agtcacccct tttcaatttt 43140
aggatatttt tatcaagatt taagtggtca tcattagaat tatagcagtt tctcctttgg 43200
attgttctag aggcccagtg agaaagtatt ccctaatttc tcaggagaac agttgtgggt 43260
agtgtgctgt catgtccagt taaattgcag acgtttccgg ttgaagatat tccagtcctg 43320
agaactttgt gacattagca ggacttttac aagccatctc ttagggtggg gcattactgt 43380
agttggctgg tactcttttc tccttaactt tgtcatttgt tgatttttt tttttaactg 43440
tccccaaaca ctgtgggcag acagtatcta gaattgaggc ctccacccct gcagagagga 43500
cgtggatgct gagcagtccc cgagtgaaga ttataaagaa gcaaatagag tacacgtgtc 43560
tgtgaactgt tcttgagtct cccaaattcg gggtacttct gttcagctat aggaaaagcc 43620
tcaaactgtt tatactttgc aagaattgga aacttctaat tcaagttaag ttttacggaa 43680
tgcatggtaa gcttcatagg agcttcatct tttatctgct tggacttttg cttctatagg 43740
ttttgttaaa ggccttcata gcgaacctga agtcaagctc ccccactatt cggcggacag 43800
ctgctggatc agcagtgagc atctgccagc actcaagaag gacacagtat ttctatagct 43860
ggctactaaa tgtgctctta ggtaaggtgg aggcatacag gtggaagggt ctccagcatg 43920
tattcatgat agacctttga aataattaaa atcagatgat ccctcagctt ctagaccagg 43980
ctatttggca ctggttgact gaatgtgaac tgcattggga ctgctgtgag cacgcatggg 44040
tctctgtgac cctgcagatg cagccatgcc cagggacacc tagctgggca gtgggtgtgg 44100
gctggtgtga gccctgcctg ccacccaggg cctggtcctc cgtctgtgcc ggccctgact 44160
acggtgagtc tgtgaggctt gagactgtgc cttgggtccc tgtgggttct ctgtaggtca 44220
gttgacagtt tctcctgttg tttgggtaac tgtggaaatg aacactggca agtgctgaag 44280
tgagcactgg acgcgtgata tggaccctgc caagccaggg atatgggtgt gtagccactc 44340

[0071]

ccagtgggcc tcatggtgta ctcgttcacg gtcatgtttg tgccatattg atctcttggg 44400
atctcttctt ttttaacaaa ttaagcgggg aatctccaaa cagtgagttg gatgttaaga 44460
tatcttgctg ctgcccccac aggcttactg 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 gggttagagg 44760
tgtggactct ggagctgtgc tgctcggttc cgaccctagg tgctgacctc tagctgcctt 44820
ccttctgtat gccattgtca ccgtgagtca gatgcaggtg atgcctcttc aggtgccact 44880
ctgtttctaa aaccagaggt cacgatatgt gttcatacac ccagtaaata ctgattgagc 44940
acccactgtg tgctcgggtc tggggtaggt gctgggggtc ctgtggtgaa tatttccgct 45000
gcagcctctg ccctgtggag cctgtggcct ggtgcactgg tcgaggcagg gtggtatgcc 45060
ccctcaggga ggtggggacg tggtccttcg gggtgtcaga 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
cacccagctg ccctttggtt attttacaga ataaaagcag agtctcatgg gatatgacat 45600
ttaattatat ttccttcaca aaaaacactg ctgaatattt tgtggagtaa aaagggtgta 45660
gccatggcaa taatacattt aaaatatagt ttatttcatc tttaccttac ctgtttttt 45720
tttttaagct agctttatat tgagaattgc atacatgcaa aagtatcaag tcatgaccag 45780
ttacatttca tttataatcc tacttctccc ttttttttt tattatttgg aagcaaacca 45840
caatcatcct cttacttcat ctataggtat ttcagtatct ctatagatga ggactctttt 45900
ttatttttaa aacttaatga tggtcaggcg cagtggctca tgcctgtagt cccagaactt 45960
tgggaggcca aggcgggcag atcacttgag cctaggagtt tgagaccaac ctgggaaaca 46020
tggtgaaacc ccatgtcttt aaaaaaaaaa aacaaagtca gccaagtgtg 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 atacccacta actcattgtc aatttttctc 46320
tctactcttt tggaatcagc atataaataa aattggttga taaggattgt aaatctcttt 46380
gatcaactgg ttctcctcca tccgaatttt tttttccctt tagagttcat ttattgagaa 46440
accagattat ttgtcttcta agttttcctg tggtctgata tactgcttac atctccattg 46500
tgtaaattaa caccttttc tgttctctgt atttcctgta catcaataat tggaggaaaa 46560
acctggtcag atttagtgta tattttatat ctgagttcag tatttcgtat ataatatttt 46620
aaggtaagag tatactcttt taaaaagtgt tgagactata tgctcaattt tttttaacag 46680
atgcttttga aaaggctgct tgatcataaa agtttagaga ccattggtct gttgggagaa 46740
gcaaataatt acgaaacagt ttagcaaggt taaggtgcac atggtagggc ctggagaggt 46800
tcagtcgtga gccgtcactg atgggcacgt ggaatctgac ccggcacaga gagctgggag 46860
aagacaggag ctttatagac agaaaacgtg gtctttgcca agtcccggga gtgaaagagt 46920
gagagaatgc tcacagcaca tgagtgtggg tgcgtagaca gagcaacggt gggtcctgaa 46980
aaggcctcca ggctttctca tagattagca agagtgttgg ttatggaggt cagaaggagg 47040
tcgaaactgt gttaaattgg gattgcagta atcctggaag gacagagata gagggtgaag 47100
gggaaaaaag ggtatggatg tgagacttaa ttgctgattt tcttaatacc tttctccaaa 47160
gtaaataaat gatatggcac atttttgaac tagcaaactc 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
attgttgttc ggcatgtagt ttgttagaaa acattcttct tgaataaata gtatgcctaa 47580
gaaagtgggc agagggaagg catatgcata tattattaac aaggagggag aaaaaggcaa 47640
ttagtaacca tccataggag agccagcaag atttataaag gaaatttgtg atccaagtat 47700
gaagcaaaat aagatgcata ataaatttta agcaagtaat agattacagt aagagaaccc 47760
atttgaccat taattttggg gcattttctt tcaaatgaca tggagtagta atgaaatatt 47820

[0072]

tctttctttc tgagtctagg ttattgtgac tggactcaga aagaaagatt tcattattgc 47880
agtgaataac atttttgaac attattcata aattatgcag tgaataacat ttatgaacac 47940
atgatacata agatacatac tgtttatttt taattaagtt tttcagctca acttctcggc 48000
agggaacatt aaatgtaaat agtgttacct agtagcatgt aaatggaaat ctccatagta 48060
tgaaagcagt gctgttgcta acagaattta ggaggcgaca gatgaggtga aggaaatgtg 48120
ggtgccgatt tccttattac attgagagga gccaggagat tctttgttca aaatagatgg 48180
cttaagaagt caaggtataa gctgattacc tagagcaggt acccacaaat gttttgtgta 48240
aggggccaga tagtaaatat tttcagtctt gcaggccatt ccaagtctgt ggcaactagg 48300
ccccactacc 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 ggttggcaaa tagcaaataa aaatacagga tgccagtgaa atttgaactt 48600
cagataaatt atgagtaatt ttatgatgta agtatattcc aaatcctgtg ggacatacac 48660
tacaaaatta tttgttgttt ctttacaatt taaatttaac tgggtgccct tgtcttttat 48720
ctggcaactc taattaaagg gaaaaagaat aaattcatta tgttcatata atgtgataca 48780
gcaggggtcc ccagccccca cgctgcggag cggtattggt ccatggcctg ttaggaacta 48840
ggctgcccag caggaggtga gcagcaggtg agctggcatt cccacctgag ctccgcctcc 48900
tgtcagatca gtggcagcat ttgattctca tagtgcaaac cctattgtga acagcacatg 48960
taagggatct agattgtgtg ctccttatga gagtctactg cctgatgatc tgaggtagaa 49020
cagtctcatc ttgaaaccat cccctggccc tgtggaaaaa ttgtctccca tgaaaccagt 49080
ctctggtgcc agaaaggttg gggagcactg tgatatagta ttgaaagtgc tgataaatgt 49140
ggctactgcc tttaaaatgt ctggtagctc tttctcagtg gcactcataa tagtgttttt 49200
tgatttttaa atgtgtgtca agctaactct cccctcagtg tatgctggac tttattttcc 49260
ctttcctagt caccagtttt gggaaataga gatcttcatt ctcatgctgc ttctctagtg 49320
gaagtgctcc atttattttt aaggaatgaa tataacaatg aaaaaatcat gggaattcag 49380
aaaacaacat ggaaggtaac gatcacattg gtagaagtga tagggaaata tttaggggga 49440
gaaattaagg tgtaaacttt 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
tactagttac cctctattga tgatgggcct gccctgtgct aagcagtctg cattgcatct 49860
tccttgccaa aacttataat acagatttca tctttatttt ataaataggg gagttgggct 49920
gggtgtggtg gctcaggcct gaaatttcag cactttggaa ggatcacttc agcccaggag 49980
tttgagacag cctggccaag tgagaccctg tctctccaaa aaaaaaaaaa aaaacaaaaa 50040
ctgggcatgg cggcacgtgc ctgtagtccc agctgctttg gaggctgagg tggtaggatt 50100
gcttaagccc aaaaggttga ggctgcagtg agttgtgatg gcagctgcac tgcagcctgg 50160
tgaccgagca agatgctgtc tcaacaaaat ttaaaaatca aagaagagaa ttaaagttta 50220
gaaggttagg tggcaaaatg aggccacaca tttaaagccc ctcctcctga ttctttctct 50280
accttgactg cctcctgtgg tggttcagtt gctgagaaat gaaaacagta gggaaggccg 50340
ggtgcggtgg ctcaagcctg taatcccagc actttgggag gccgagacgg gcggatcacg 50400
aggtcaggag atcgagacca tcctggctaa caccgtgaaa ccccgtctct actaaaaaat 50460
acaaaaaact agccgggcgc cgtggcgggc gcctgtagtc ccagctactc gggaggctga 50520
ggcaggagaa tggcgtaaac ctgggaggcg gagcttgcag tgagctgaga tccggccact 50580
gcactccagc cggggcaaca gagcgagact ccgtctcaaa aaaataaaaa caaaacaaaa 50640
caaaaaaaaa aaaaaaaaga 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 attaatctgc 51060
cttgtttcct gtcctttaca ctgaagaatc tttttctgta tgggatgcat gccttacaaa 51120
taatgagtgg aaatactcat cgctaatgaa aagttatacc tgattgttag tctaccaaat 51180
aatctgagat ttctaatact tttaatttgg cttttaaaat gcaatttatc ttagcttttt 51240
tgacttctta ggtcatatct ttagaactat gtatttgaat gttaatgtaa ttttcatatt 51300

[0073]

gaaattaaaa tgttgaactg tgatgttaag tgcttcctgt 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 aatgtaatgt atcttgtatt tcttgtaata ctgtattgga 51600
ctctgtgtat gtatatatct tctcagtgga gtgattgtat gtgtgaatgt tgctggaatc 51660
tgataacaag gcctgaatag ttttataggg tggcttttaa cagttacttt catatcagaa 51720
ttgctttgtc atacattttg aatgcatcat aaatttctaa tgttcggggt 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 ctaccaaaac aagaccaaac aaaaaaaacag ccaggcatgg tggcatgtgc 52140
ctgtagcctc agctgctgtt ctggaggctg aggcaagagg attgtttgag cccaggagtt 52200
tgaggtcaca gtgagctgtg atcatgccac tgcactccag cctgggcaac agaatgagac 52260
ctcgtgtcgt taaaaaaaac aacaaaaaaa gtttcctttg ttggactgtt ttaatttgga 52320
cctggttatc atttttcagc catatctaac tttgtacata tcagaatgtt ctgataaagc 52380
ttaactttta ttaaagtgtt tctgatagtt ttggtacaca ttatcatttg caatgccagt 52440
tattttcttt tccagtgggg atttgcatag gaaaaaaatt gctgtcactt tctattttga 52500
aatcttaaaa gactgatcct tttttgtgtc atgatttgag tgtttaattg agagcctaat 52560
gcctaatatt atttgcagta 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 ctcttcccag tggcagtgaa aaagaagatg 52860
actggttcac attgttgaga ttagtttatc ctcttctggc taggacatgg gatatatcct 52920
gtctctttta agccctttttg gtatttttttc ccccatttag agctgtgtct tcaaactgtt 52980
ttgttatagc tggaaaatcc ttttttttaag tgaaatctgc ccaaattata agacagatga 53040
aagtagagtt gtgttggata taggattagg gtgcaagtgg cgggggtgtc ctggagcctc 53100
tcttctgagg gcagcctagc gcttgtgcct ttgaggaaat taccctgggg atggtctatg 53160
gaacatattt gcaaaccact gatttgaaag atagagatgg cttttgttaa gatctgaatt 53220
caccttttg gcattttatt tgatttctca agggaaagaa cttattttgt aataaagttt 53280
ccttttattt 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 ttttcattaa 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 ttaaaatgtt ttgtggtata 53880
ctttgagaat cattgctttt aacttttcc atataggttt attaacttta atagcattct 53940
aaacataaca tctctacatt ctttgtgttt aatactgtag aggtataaaa atacttatat 54000
atgatgataa accatattag agtaaattaa atattcttat gagtttcatt ttagagtgca 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 tgcctgtccc cctgcacctg gtggacagca 54300
caactggggg cagcagtgga cccaggttgc ttaaatgggg gatatttggg cttctttcat 54360
aatacttact ctgaagcttg tgtgtctgtg gtgtttgcat catatatttg ctgttttctg 54420
tggtttagac tgttttaaaa ttaggtttat gctccttgag catagggctt tgtgagtagg 54480
gatggcacgt tgaaacgtct catgagttgg atgggttatg ctgggggttg gaaatgggat 54540
gaaaaattgt gggatgaaaa attgcctatg gatagtttaa cttgaaagaa tctgcctttg 54600
tttacagata gttatctttt ttttttttt ttgagataaa gagtctcact ctgtcaccca 54660
gtgccgatac ccaatgtcac tggcatggag tggtgtgctc ttggcgcact gcagcctccg 54720
ccttctgggt tccagccgtt ctcctacctc agcctcccaa gtagctggga ctacaggtgc 54780

[0074]

ccgtcaccac ggctggctaa gttttgtatt ttttgtagag acgaggtttt accatgttga 54840
ccaggctggt cttgaagtcc tgacttcaag tgatccgcct gtctcagcct cccacagtgc 54900
tgggattaca ggcgtgagcc actgtgcctg gccagttaca gacagttatc taatgaaatt 54960
ctctgtgtac tttataaaag ataaggatta acttaaggta ctaataactg gattatatga 55020
gggtggtttt ggttgtataa tcctatctaa aagaatattt tagctgtaac tgaaagtaag 55080
acttaaatat ttagggagga aaatctgaat aattctagta gtaattattt acaaaataaa 55140
aatagatttt atttttgatt acacaaatta aacaacaata aaacatcaca gcgatctaga 55200
ctagtataaa ggtcacacgc ttaccaaccc aaccgcccca ggagtgacca ctgccaacag 55260
cttcgtgttg acctttttgc catgatttct atatagtctt ttttgttttt aaatggtaat 55320
taaaaaagtc aactaggaaa atgtgttaga agtttatctt ccaggagaat aataggactg 55380
gagtcgagat cttgaacgtg gcttggaaga aggcaagccc accccagaga gattacagtt 55440
gttcgggacc actgcttgct tagaggacct gcgtgtctgg gaccgcctag ttttgtgccc 55500
ctgactaggc tgccccttaa ttacgaacgt ctttataaat tgccctagcc agggcttgga 55560
gtagttggtt aagaacttga acttcagttt ttgcagtgaa acaccgtttg agaatattac 55620
cttctgataa gccttatttt attaagatgg gtactgtagc gagaggcagt gtgagtggta 55680
catgagggat gcactgctgt cctgcatttc actgtcttca ggatgctatg cagtgatgac 55740
atttggaaac atttcatcaa acattccatc aaatggaaac attggatgac agtggaactt 55800
tgtgttattt tgcaagcctt tgattccata ttgaatgttt tctctcgcca tttgacaaat 55860
gagtgtttct ctgtcttcag cctcagtgaa ggatgatatc agtggagagc tggctacttc 55920
ttcaggggtt tccactccag ggtcagcagg tcacgacatc atcacggagc agccacggtc 55980
acagcacacg ctgcaggcgg actcagtgga tctggccagc tgtgacttga caagctctgc 56040
cacggatggg gatgaggagg atatcttgag ccacagctcc agccaggtca gcgccgtccc 56100
atctgaccct gccatggacc tgaatgatgg gacccaggcc tcctcgccca tcagcgacag 56160
ctcccagacc accaccgaag ggcctgattc agctgtcacc ccttcagaca gttctgaaat 56220
tgtaagtgtg cggaggggcc tgccatcttt tatttttat ttgagacaga gtctcactct 56280
atagtgcagt ggaggccggg cacagtggct cacgcctgta 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 nccacccatc ttggcctcct aaagtattgg gattatattt 56640
gtgagctacc atgcccaacc ctactgtctg ccatcttttg agctcttccc tggagaccca 56700
gacctgaacc ctcctgcttg ttctcttctt gtctaatacc cctaatgaca gcgcagctta 56760
gatcactagt ggagagcttg acctcatctg ataccttcac tgaagggaac agcttagtgt 56820
cttttccact gaacactgag gtaaaaaatt ggaatagttg attatgtgaa ctctgctaaa 56880
attgagtgca ttttacattt tttaaggcct ttttaggccc tggttaaata attatttta 56940
aaaatcctga aggagcctat tataaacaga tctgtggtct taatgaaatg tgattaatac 57000
tgtgcattat tttaagaact tttgactttt caaaaaactt ttacaacatt tcccatttta 57060
tagcagcata ggtgtaagta cctctcatcc ctgagttagt ggacaagaaa ccctcatgga 57120
tagtctaata acgtttggta caagtctatg ttgttttata ctccatttta ttttcagttt 57180
taaaaactgg ttaaatatgt gtaacataaa atctaccttc ttaaccattt tttacgtatg 57240
cagcttgctg gaataaataa ttaaataatg tcatggaatc atcgctccac ccatctgtgt 57300
aacctttga tcatgtgaca ctgaagctct gttcccattg 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
atgctttagc tattgtgaat cgtgctgtta tgaacatgcg tgtacaaatg tctcctggag 57660
actctgcttt ccatttttt ggctaaatac ccagaattgg agttgctttt acattctgat 57720
tttaatttaa aacatttata tcattgagtg ttttacttaa tagtataata gttagcaaac 57780
taatattttg gtaataattt gctggtagtt ttagagtcca ttgctcagtt tttttaggta 57840
aattacacag gacatttcaa gtggacgtgg aacaacttgt gatatggaat catgccccaa 57900
gctgatggct aaacatacga aataccatgc cctaaattta gtagatttag tctttgcaat 57960
ttaggagata acctgttata ttgttaggtt tttgtctaaa agctttgtcc tcatatttcc 58020
aacttgctgt aaaatttgtt cgtgaagaca aatatttttg tatgggtttt ttctttttta 58080
tattaaaaag aaatgtccac attggaattt ttttggagtt tttagagcta atagagcttt 58140
tcataatgta gtgggaatga gtgatcagta agctcttagc agtttccatg cacacatttc 58200
tgtgcattga aataaatgac agatgagtac atttgtgttc tgtgtgtaaa acgtgctctt 58260

[0075]

tcttcgttgc atttccatgt tggagggctt 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 tggtgtttct gagcttgtgt gaggatttaa aatcgccctg gctactatct 58920
actttattgc tttcccatcc ctgggccttt aaatttcccc tttaaatacc agctcttccc 58980
aggcctgttg ttttccgcct ttcaggtgct actgacagcg ttaagaattg cctgagttct 59040
gcctcctttg agagtgtgcc ccagagaaat ctattctgta ctgagtgttt ccttgtctga 59100
tttcttgggc cattcatttg atggctgcgt atggccttgc accatgtttt ggttctattg 59160
aactgtttta aaagtctctg tttatattac ctttttacat gtaaatgtaa ctgtcttcac 59220
ttttaattgc tcaagggcaa ggaatagcgt ttcacagttt ctcccagcaa tcagaattac 59280
agcctttggc atctccctgt ctaccaggcc cagttcgtct tagctttggg cttccccagg 59340
ctgttacctt tccctgagta gcttctgctt gtcctgtaga agaccactca tgctttgctt 59400
ccagagcagc cttttctgaa tgcctggtgt caggtgcctt cttactgtgc ccaccctccc 59460
tgcatgctgc atttatcccc tgccacagcc ctgggaccct gtgtccagct gcctctgact 59520
tgtctgtttc tgcttggtca tggtctctgt gaggtcaggt gtgcatatga gcacagacca 59580
gggcatctct ttatccccag cacccagtgt aagtgctact ctaggactat ttgttgaatg 59640
aactaatgca tgaatgtatt ggttgagtat gagacaaaca agtgtcactg tctcctttct 59700
agccttgccg catcaaaggt gacatcggac agtccactga tgatgattct gcacctcttg 59760
tccattgtgt ccgcctttta tctgcttcgt ttttgctaac agggggaaaa aatggtgagt 59820
acaaaagggg acgtgcagag ttgaaggaaa taactaggtt tcagaggtca acttggtgcc 59880
cgtttagtac tgtgtgtagc agaggcagta gaatctgagg atgagtttgg ttttcactag 59940
ccaaggggaa gggaggaaat gatgggagca ggtaggttac tgggtctggt tttgttcatt 60000
tgaaaacaat ctgttgtttg aggctgaagg tggcttgggt gatttctttg cagtgctggt 60060
tccggaccgg gatgtgaggg tcagcgtgaa ggccctggcc ctcagctgtg tgggagcagc 60120
tgtggctctc cacccagaat ctttcttcag caaactctat aaagttcctc ttgacaccac 60180
agaataccct ggtatgttaa aagttcacat cttattttct cagatttaat cattattgta 60240
aaaacgattt cagtattgac tattttagtt ttagagcggt gttttgagtt tatttgggat 60300
ttttttttt ttttgagacg gagtctcacg ctgttgccca ggctggagtg cagtggcgcg 60360
atctcggctc actgcaagct ccgcctcctg ggttcacgcc attctcctgc ctcagcctcc 60420
tgagtagcta ggactacagg cgcccgccac tgcgcccggc taatttttg tatttttagt 60480
agagatgggg tttcactgtg gtctcgatct cctgaccttg tgatccgccc gccttggcct 60540
cccaaagtgc tgggattaca ggcttgagcc accgcacccg gcctatttgg gatatttgac 60600
ccgcgttgta gctcttcaga aaacacatga atagtgaagt tctttgtttc atggtttctc 60660
tttagatgaa atccgtagag gaaaaaaata gaaacctcag cacgtaagag ccaacttata 60720
tacgcatcgg atttaaacct aaagcacaaa ttgtgcatgg tcacggtggc gctgagtcac 60780
actcagccag gccaggcatt cacactcagg gtgagtgggc accaggactg gctgaggcag 60840
cagtggaccc gtgtctgcac cctgcccatg cttattgtgg agccttctcg ctcgctctct 60900
ttctttgggt gagagggtac acttgtgttt ttgaatttat atgaggtaag ggtttatata 60960
tagggttttt tctaatcttt ttttaagtgg aatctggaat tttaatcaga tttactatct 61020
gacagcctag aattataatc cagaaagtct gtggtattga ggacatattg gcaatatgat 61080
gaatctgtaa tccttaaatc ctgaaacttt ttttttttt taatcactta gggttattat 61140
agtgaagtca tttctgaatt tggatcttct cttcatacct ctttttctct ttcctgagaa 61200
ttaagctttt gttttgagtt agaaagttga tagtaggaaa ttgttccatg gctgggcaat 61260
ttatctccac agaggaacaa tatgtctcag atatcttgaa ctacatcgat catggagacc 61320
cacaggttcg aggagccact gccattctct gtgggaccct catctgctcc atcctcagca 61380
ggtcccgctt ccacgtggga gattggatgg gcgccattag aaccctgaca ggtagtggcc 61440
agtttttcag ctgtgttttt tctagatatc 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

[0076]

ccaccatgta tccatctctt agctttagaa agaaaacatt gccagtaaag ttaatgcttc 61800
ataaacttca gtttaagttt taattctcag aatatttgtt tgaaatagac ttcttcctaa 61860
aggatatatt tagaaataac ctatcattac atgtaaagtc tgttgaatat gctgggcacg 61920
gtgactcatg cctgtaaact gagcactttg ggaggccaag gtggaaggat tgcttgagcc 61980
caggagttca agactatggg caacatggtt gatcctgtct ctacagaaaa ttaaaaagaa 62040
aaaaaaaaat taactgggcg tggtggtgca tacctgtagt ctcagctact cgggaggctg 62100
aggtgggggg attacttgag ccccggagat gaaggctgca gtgaggcatg gctgcatcac 62160
tgccctctag cctgggcaac agagtgagac tgtctcaaaa ataatagtaa taataatccg 62220
ttgaattaaa aaaaacccca aaaaccactg tgttaggccc atggtgtagt aagagttaaa 62280
gtgagcctta gggattattt actcaacctc tgtgtttgta tgaagtggaa tggccccagt 62340
tctttaagtg atagcatgtt gaacctttcc ataccagctg gctcgtaagt cacaactggc 62400
cagtcaacaa gagtcaaaat taactagtaa aaatcaaagc aaaaaactta gaattgtcga 62460
atttgtgcga tacctccccc ttttaaaatg tcatgcctga cagtaatttt tccctagttt 62520
ccaggttttg tttcagtcaa ttgtgtctgt cttgagcaga aggaagcgtg ctaacagctc 62580
agtctcatgg ctagctgggg gtctatgtgt cagccatgca tgtgatggtg cccctgggtg 62640
cctgaggctg caggggaggg gtacagcagt aggggcctgt tctgttctcc cgtgccttgg 62700
agtacatagt gatatagtgg ggtggtcctt ggtgtaggtc cctcgttcct accctgggtc 62760
tgcgatttat ttagaagtgg tgttggagct gtgcggcagg ccccttttgta actgatcaat 62820
gtttgtgaag ttgccgtttg agaattgaaa ccatgacata agcagaaatg gaagaaaaga 62880
accagttatt tgaaagggac acattcactt ttaagcttgt atttactgag ataaaatata 62940
taccatcagt gttcttgaga ggtgtgggaa aagtgcaaca tcctggttgc agttaaaccc 63000
agaacgttgt gtgttgaaga ctgacagttc tcaaaccgtc aagacgcggg tactgagtgg 63060
gactaacctg ctgccctctt gcctcggacc ttgtgttcca gcattgtgtc atgagtctct 63120
gcagcagcag ctacagtgag ttaggactgc agctgatcat cgatgtgctg actctgagga 63180
acagttccta ttggctggtg aggacagagc ttctggaaac ccttgcggag attgacttca 63240
ggtaagtgag tcacgtccat tagatttcat gaactaagct caattgaaag tcctggggtc 63300
acttggtata aggaatgatg ttatcaagta ccctgcccat cagaaatctg agcggtttag 63360
gtagatgaca gtgattttct ccccccagtg gctttttgct gaacctcgcc ctatgcgtgg 63420
attttatttt attttattat ttatttagag acatgatctt gctctgttgc ccaggcttgg 63480
atgcagtagc acagtcatag ctcactgtag ctttgaactc caggactcga gtggtcctcc 63540
tgcctcagac tcccggttag ctaggacaat aggtgtgtgc catcacactg gctaatattt 63600
tatttttgt agaaatgggg tcttgctctg ttgcccaggc tagtctcatc tcctgagctc 63660
aattgatcct ccaatcatgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcatga gccactgtgc 63720
ctggcctaga attttaaaag ataaatagaa gagtagtttt ttttttttt ttggatagtc 63780
ctagtcattt aagtgttctg gatagtagga ataaaagagc ttagaatttt tcatctttgt 63840
cttaaacttt ttaaaaaatg tagcttatgt taattctgct tgttttaaaa gaatatactc 63900
atcattatac tgaacctagg taagacagct ggtttatatt ttgttgcaat taaaaaatgt 63960
gagctgtggt tgcagtgagc caagatcgtg gccattgcac ttcagcctgg cgacagagcg 64020
agactccgtc tcaaaaaaaa aacaaaccaa aaaacgtgag ctgtgttgga actttcattt 64080
tctaagagta aagttttggc aggagaagtt ttctgtcagt actttatttt agaagggaaa 64140
tttttataat tcaggtgttt tgtttttgtt tttgtttttc cccccaagcc acctttata 64200
gagcccttgt gggttatttt atttaatcct tagaatgttt ataaatctgg gactgttctc 64260
ggctccaccc acagataggg gcgctgagca tgcgtgagtg ggcagcaaga tagcaggtta 64320
tggagggccc agctcgcccc ttctgtggtt tgagccagtt ctgtacggga cttacagagt 64380
gttttgaaat agtatttatt ttgaagaaaa agaaaaacag tttactgagt gctatcttat 64440
tgagtctgga gttgtgagag gaatgccacc cctatttgtt tgaagccatc ggccttttct 64500
gttgtcttga gtaagtgctg cccaagggcc ttccagggcg cctgactgag cctgctctga 64560
agcaagctgg cggaaagtgt ttactgagta actaaatgat ttcattgtta aatgtgctct 64620
tttgttaggc tggtgagctt tttggaggca aaagcagaaa acttacacag aggggctcat 64680
cattatacag gggtaagcgg 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 gagtgctcaa 64980
taatgttgtc atccatttgc ttggggatga agaccccagg gtgcgacatg ttgctgcagc 65040
atcattaatt aggtatttac cagtatttta tctcttttac ttttttggtt gaagtactaa 65100
aaggtatgaa catggaaaga gagggaagaa ttcaaaggat gtagagcagt attcctgaat 65160
ctgagctcat ttcagctatt ctgttcttaa actatcaaga aaaaaaaatc caaaaaagtc 65220

[0077]

taaaattata attaaaaaaa caaaatacta accatccatt gtaaaaagta atgcatttc 65280
attgtaaaaa tttggactat agagaatagc actaagaaga aaaaaaatca ccttcaattc 65340
tgctaccacc tggaagtaat cgctgttaat attttgctgt atactttta 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 gcccaggctt tgaatttttt 65640
tttttttttg agacagagtc ttgttcgttt gcctaagcgc gatctcggct cactgcaacc 65700
tccgcctccc aagctattct cctgcctcag ccccccgagt agccgggatt acaggtgcac 65760
accaccacac ccagctaatt tttgtatttt tagtagagac agggtttcac cagattggcc 65820
aggctggtct caaactcctg accccatgat ccacctgcct cggcctccca aagtgctggg 65880
attacaggtg tgaaccacca tgcctggcca ggctttgaat ttaaaaaaaa ttttctaata 65940
gctttatggc ggtataattt acatttcttg aaacctactc gttttgagtg tatagtaaac 66000
ttcaatttta tcacatttct atcaccccaa aggtccttgg gcccattgca 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 tgtggtggcg ggcatctgta atcctagcta cttgggaggc tgaggcagga 66360
gaatcgcttg aacgtgggag gcgaagttga cagtgagcag agatcgtgcc actgcattcc 66420
agcctgggca gcagagagag actctgtctg aaaacaaaga tttgtatttt ctggacattt 66480
tatagaactg gggtcatagt ataaatggac ttttgcattt ggcttctttc acttaatttt 66540
gagattgggt cttgtagcat gtatcggtag tttgttcatt tttattggtg agagtattat 66600
atgaataata ccatatttta tctatccatc agatggatat tattgagttc atgttttggc 66660
caatttatga attatggtac tgtgaacatt tgcctacaag atttgtatag gcatgtttc 66720
atttctcttg agtggataac ctagaagtgg atttttaaat aatttttggt acttactgtg 66780
aaactgctct tcagaaacat accatcgttt gtcctttctt tcttgtcttt ctctttcttt 66840
ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt 66900
ctttctacat agacacattt taagaaaaat ttcagtagtt tttggggtac aagtggtttt 66960
tggttacatg gctgaatttt ggttgcatgg tgaagtctga gattttagta tacttgtcac 67020
ccaagtagtg tatcttgtac ccaatatgta gttttctgtc cctcaccttc ctcccagcct 67080
cccgccttgt gagtctccaa tgtgcattat accactctgt atgcccttgc gtactcacag 67140
cccagctccc acttctgaga acatactgca gaaacatacc aaaggatact cccactgcca 67200
gaatgtgatt gtgcctgatt cttctcacca ataaatattt caaaaaaagt taaatatata 67260
tcagtttttt gggcagaagt tgatacttct ctttattttt tatttttttt tgagataggg 67320
tctcactcta tgatgcccag actggagtgc ggtggtgcca tctagcttac tgcagtctct 67380
gcctcccagg ttcaagtgat tctcccacct cagcctccca agaagctgga attacagggg 67440
agagccacta ctgccagcta atttttgtat tttttggtag agatggggtt tcaccatgtt 67500
ggccagactg gtctcaaact cctgacctca agtgatctac ctgccttggc cttccaaagt 67560
gctgggatta caggcgtgag ctaccacacc cggctgatat ttctttttaa aataacttac 67620
cttcttttga aagtaataca tgttaaatga acaaaattta aggaaaatat aaaaaaggaa 67680
ataatcttta taatgaaact actgaaagaa aaccaaaatt acattttggt gcatattctt 67740
tttcgttttc atcattgtaa tttgcatttc tttgattact tgtgagacac acttttcatt 67800
tacttaaagg ttcgtatgac ttgcctgttc agaaattttg cagctttacc attttctgca 67860
aatgatagca acttcttttt attttttat ttttatttt atttttattt ttttttttga 67920
gacggagtct cgctctgtcg cccaggctgg agtgcagtgg ctggatctca gctcactgca 67980
agctccgcct gctgggttca cgccattctc ctgcctcagc ctcccgagta gctgggacta 68040
caggcgccgc cacctcgccc ggctagtttt tgtatttttt agtagagacg gggtttcacc 68100
gtgttagcca ggatggtctc gatctcctga cctcgtgatc caaccgtctc agcctcccaa 68160
agtgctggga ttacaggctt gagccaccgc gcccggccgc aacttctttt tatttgtttg 68220
tttgtggtga cagagtctcg ctctgtcacc caggctggag tgcagtggtg gaatcttggc 68280
tcattgcaac tattgcctcc tgggttcaag cgattttcct gcctcagccc cccaggtagc 68340
tgggattaca ggaatgtacc accatgcccg gccaattttt atatctttag tagagatggg 68400
gtttcgccat gttggccagg ctggtcttga actcctggtc tcaagcggtt cccctgtctc 68460
ggcttcccaa agtgctggga ttacaggtgt gagccaccct acccagccaa tagttacttc 68520
ttatattcca gaaaaaattg tactcatgat caagtctcca tgaggaaaaa gactttaatt 68580
aaagatattg cagtttgcag accaatatga taaaatagtt gattgtttct aaaagtatta 68640
ctgagtaatg atggcagata taagcccttt tgtttttgta ggaaaatgtt acccatgttc 68700

[0078]

tgcatttgaa ttcagtttag atttgttagg aatctcagct taagctttgc catctgggag 68760
tgtttgggac aattttgcag acagaattgc aaaagtgcct aagggatgca actggcactc 68820
agacctgctc cttgctcagt actctgtgga cagatgttca gcgcttgttg atgttgatta 68880
aaaggtttag aaagagaact ttcaaagttg gtttttaatt aaagcattta atagtgtgaa 68940
taaaaaggga cttaatttta tgacagacaa aagaaagtac agcacctggc ggggcgcggg 69000
ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg aggctgaggc aggtggatca tgaagtcagg 69060
agttcaagag ttcaagacca gcctggccaa ggtggtgaaa 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 tgcatcagag agtgaccctg agattggaga cgatgctgtc 69360
acgtgcttga agaatgctac ctgagaaagg gggcgagaag tggtgtttgc tggtaaccag 69420
aggtgttggc ttagccacct gcagggaggg tggtctatca caggtgagtt tcatctactt 69480
tcttaagcaa atcaacctta cttttgtgtt aggcttgtcc caaagctgtt ttataaatgt 69540
gaccaaggac aagctgaccc agtagtggcc gtggcaagag atcaaagcag tgtttacctg 69600
aaacttctca tgcatgagac 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 cgtttattac 69900
atttaatgtg ctgacagtta tatttttgtg tgtgacactt acgtattatc tgttaaaaaa 69960
ttttcacttt agttgtgtta cctttaaaga 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 actcttttc tgctgagtaa 70320
cggtatttta cagaacttgg actagatgac ttctaagctt aaatgatcac ttgatgcttt 70380
ttttctgaat taggaactca gcttacacat ttcaaagtca taattcctga atacataaca 70440
tctttttttc atgtaaagac tgctttaaaa aacacatgga aggtcgggcg tggcggctca 70500
cacctgtaat cctagcactt tgggaggccc aggcgggcag gttgcctgag ttcaagagtt 70560
caagaccacc ctggacaaca tggcaaaacc tgcctctact aaaacataaa aaattagccg 70620
ggcgtggtgg tgggcacctg taatcccagc tacttgggaa gctgggggat gagaatcact 70680
tgagccctgg aggcagaggt tgcagtgagc caagatggtg ccattgcact ccagcttggg 70740
ctacagagtg agactgtgtc tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaagc cacaaaacaa 70800
caacaacaaa aacacacgga aacattttat ttggccacct tagtatttcc ccttcagata 70860
attcctttgt ttaaactcag aactggcatt ttctctcttt gaaaagattc aggacaaata 70920
ctcctttaag ataagcagaa acagtgaaag agtatttgat tatcaggaat ttgataggct 70980
tagaataaat tgttgcttct taatgtcatt tcagaagatg aatattaata gatgccaact 71040
gagatatcat taaaattggt 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 ggtattattt ttatttttg ccttttttcc 71340
atgtgttcta aaggaattag agtttgaata taactataat gggggataga aatttacatg 71400
tgccatgaag ggaatgcaga aaagtgccat gggagctcag aagtggagaa aggaattttt 71460
tttcttggaa gcaggagtaa cttcatgaag catttatttc aacttagaga tagtaggcaa 71520
tgctgtaagg ggagtgtggc tgcagcgaaa gtgtttgggg cagactggga ggaagggagg 71580
gaataaattc agccattgtt atggcataat gatcaaaatt tattttcagc ccctctttca 71640
cttaaaagtt gagactgctt aacttctttt aatctttaat cttaaacttt taaatgccat 71700
ttgatcttta aaaagatatg ttttaatagt atattttaag tctctgtatt tttcttatta 71760
gaatatacag aggctataac ctactgccaa gcataacaga tgtcactatg gaaaataacc 71820
tttcaagagt tattgcagca gtttctcatg aactgatcac atcaaccacg agagcactca 71880
ctgtaagtct ctttcttgat tggtcttaat gaaattataa taatttttcg tgacttgtat 71940
ggccagttag ttttatggtc atcttatggt gaggtgcttg tattagagct cttacttatc 72000
tgtggggctt gctaagaaat tgtgtttctg tgaaaaggat cttagcttac tccaggaatg 72060
taaataacta ttttttttctg attattaaag taatacatgc caaaagttaa aaaattcagc 72120
caatttagga agacataaaa atgaaaataa gccaggcgtg gtggctcaca cctgtaatcc 72180

[0079]

cagcactttg ggaagccgag gtgggggget cacttgatgt caggagttcg agaccagcct 72240
ggccaacatg gtgaaaccca tctctactga aaatacaaaa attagctggg catggtggcg 72300
ggcgcctgta atcccagcta ctcgggaggc cgaggcagga gaatcacttg aacgtgggag 72360
gcagagcttg cagtgagccg agatcgagcc actgcactcc agcctgtgca acagagcgag 72420
actttgtttc caaaaaaaaa aaagagaaag aaaactactg tcacctgcat nnnnnnnnnn 72480
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 72540
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 72600
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 72660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 72720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnntttag tagagatggg gtttctccat 72780
gttggtcagg ctggtctcaa actcctgacc tcaggtgatc cacccgcctt ggtcacccaa 72840
agtgctggga ttacaggcgt gagccaccac acccgtcttt acatttttat aataataatt 72900
tatgttgctg atattagaaa agaaccataa tatccaagaa ttcaagaaca attaaattat 72960
gtacatatgc tagtgtatag tgtgatgctt tggagaattt ttaacaatgt ggagatatat 73020
aatctgaatt gtagtattga gtgaaaaaag gcagaataca aacctagtag ggggtatagt 73080
cggatttcag ttaagaaaaa taatatttac atatatacat tcctcacatt ggcagataat 73140
caccaagata cattttggga ttgtggatga ttttgtgtt ctttatattt ttcaggtatt 73200
ctcaaatttt ctaaaatgag caagtataac ttttgtcatc agaaaaaata atatgcaaaa 73260
gtaatgttaa tttgttggtg accaggttaa acctttttat ttttattatt atttttgag 73320
atagagtctc gctctgttgc ccaggctgga acgcagtggt gtgatcttgg ctcactgcag 73380
cctctgcttc ccgggttcaa acgattctcc agccccagcc tcctgagtgg ctggaattac 73440
aggtgcaggg caccacacct ggctaatttt tgtattttta gtagaggtgg ggtttcacca 73500
ggttggtcag gctggcctcg aactcctgac ctcgtgatcc accctcctcg gcctcccaaa 73560
gtgctgggat tacaggtgtg agccgctgca cccagccaaa ccttttatt ttatttgaca 73620
aaagaaatac ttgcatgtta tagaaaacta aatattgttt gggctgtctg cagtatggtc 73680
ttctcttgat ttgttcaaaa tattgtaaac tttgatttgt tcaaaatatt gtaaactttg 73740
cttatttttt ttgttcttcc cttgctttgt tcaaaatatt gtaaacttta cttatttttt 73800
tttgttcttc ccttggtttg ttcaaaatat tgtaaacttt gcttatttat ttttattgtg 73860
gctgacatgt gtcagacact gttgtaggcc tgggatgtaa aaacaggatt cctgccctta 73920
cggtctctgg aggctggtca gggagatgat gtggtcagct ggagctccgc tcctaaggtt 73980
gtgcaggggc agttgagagg cggaagggtg ggacagcatt tcaaggtgtg ggcagcacag 74040
gagtctctct tcattgggat ataattgcca ttccgataac atgtatttga gttgtctaaa 74100
gtaggaagtt gtaccatggt gggacagata tctcatggtt atcatacaca gatctcagtt 74160
ctcattgttt gtacttttta taaagggtaa aaggagatat aattcaataa acctttgtgg 74220
tgtttgggtg tgattttatt gtttctttgt tctatagttt ggatgctgtg aagctttgtg 74280
tcttctttcc actgccttcc cagtttgcat ttggagttta ggttggcact gtgggtatgt 74340
attttcctca gtatgtatta atagttgtct acaacagtat aatataaacg tagttattag 74400
gatgcccttt ttctttcttt ttaagtcttt tatcagtttg gcttttgcaa aaatatctga 74460
tagaatactt gtttctgctg tattagttgt gtgagactag tgacaggagc tgtgggaatt 74520
gaatgccaaa tgttcttagg catttttggg aatttgaggg tgtgatcttc aagttcatct 74580
aggggaattt tcatatgctg gcaaaatact tttctcatta gcttgattct ttccagaatt 74640
atttgctgca tattagaagt ttaggaacct tttttcactt aaatgtgatc taacatatga 74700
aatggtgatg atttaggaac tactgtactt acattaacag cttttactta aaaatgattt 74760
tcccccagta gatgacccta ctcacatctg ggaaataatt tcaagtcttc tccagcattc 74820
aggaataagc tttcattctg tgtatcaatt actgagaatg attttggtga ctcacatcac 74880
atttgagaag taaacctgta gatttcttgt gtgtgtcagt gaataaccag ctgacatttg 74940
cttgaagtgg attacattct ctgctctaga atgattgctt tcccgccttc ctcacatata 75000
gactgagcaa ctatggtttc tagtcatagg tccggcacta gacttgactt ctgagcaact 75060
ttggcattgg agtaaaatgt attaatttaa agaaagctaa aaattcattc aagtaaacat 75120
acagttctaa tacttttaa agtttaaaat atagataggt ttaagtgata aaaaaatatg 75180
agtagacacc ataatcctca tttctgtatc tgttcacaag gggttgatat ttatgagttc 75240
tattctccat acccattctg tgttctctta atcctcagtc agcacctcag gtggttggga 75300
ttcagttctt ggtagtttga cttatactct cttttctagg ggattgagcc ctgggtagtc 75360
ctccttatat gagattgcaa tttgtcttcc aataactttt actacaagat atggggtatt 75420
aaaggatgcc attggggaac caagataata ttagtatcag gaaaactaac cacgtcagac 75480
ctgccccatt gggtatcaag tatactattt ttccatagta ataaagagct caccccagcc 75540
aattctcttt tattttggac ctgtttattc aatggcatta agatgcccaa atgtctgggt 75600
agctatctca tctccaattc agcagaacca ttgtcatatg ccctagtgga agcattcctt 75660

[0080]

cattggacac ttaggcccca gtacttttat tcagatctac tacctgattt catttctcaa 75720
atgattttta tggagcttta atttatagga aagttgttag ttgattaaca gtaaaacagt 75780
ttctgagctg gtataaaaca tattgtgaca cgcttttctc ttggaattgc aagagaaagg 75840
aagactgttg tttgcttgaa atttttctat aatttgacct tgcaaatgtc tgcttccaga 75900
gtgcctccac tgagcgcctc cgatgagtct aggaagagct gtaccgttgg gatggccacg 75960
atgattctga ccctgctctc gtcagcttgg ttcccattgg atctctcagc ccatcaagat 76020
gctttgattt tggccggaaa cttgcttgca ggtactgagt tgaagcaggg actccgaggc 76080
ttggattttg atttccttag ggggaatggg ggtggtgagc atatgagggg aaaatactaa 76140
aaggtcatcg ccagtgatgg cttgtccctt tagtcaaatt tcagatgtta cctatatgca 76200
caaacacatg cagctgttct gtgctgagta ttttaaagtg gcctcttccc agtatggccc 76260
ctcagttaac tacaaataaa ctcattttga atttcatctt agtgggcacc atatgccagt 76320
actgcctcag gcactgggat ggtaagaaag tataaagtat ggactccatt ctcaagttgg 76380
ttttagatta 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 tttgctttag 76620
gaggctatag gagagtttcg tgaaagggac taaaagatga gtattttaat aagatcattc 76680
agccaacttg aatgtgggct ggaggagaag gtagagagac tcaggagatt aatgttgacg 76740
ctaaggcaag agatggggag tctaaaccaa gataatggct ttgggattgt agggaagaca 76800
ctgatcgtaa gagaatgaag gaggcagaat tgccaggcct gggtcaccaa ctgaacttcg 76860
gttgtgaaga ccaagaaacc tgggatgact tcacatcctg ggcaggtgtg tggtagtgac 76920
agtcatggaa attgggaaca cagatttgtg gggaagacat cagtttgagt ttgagtttga 76980
gtttgagttt ggcttatccg ttgaatatca gacacagatg tctggccaac tctcaacata 77040
gattagggtc ttaaatgact tcagttcccc aagcaatttg tccttcccat actgttgggc 77100
tagagaggta atatctatgc ccatatcaca gccagtgctc ctaaatctct gagaagttca 77160
tgggcctctg aagaagaagc caacccagca gccaccaagc aagaggaggt ctggccagcc 77220
ctgggggacc gggccttggt gcccatggtg gagcagctct tctcccacct gctgaaggtg 77280
atcaacattt gtgcacatgt cctggacgac gtggctcctg gaccggcaat aaaggtaatg 77340
tcccacttag gtgctggatt aatatagcct taatgactgt gggtttccag actatcttta 77400
tttagtaatc tgtctcttct ttattctctt ttactttaaa 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 tggagtttgc agtgaacctt gattgtgcca ctgcattcca gcctggatga 77760
cagagtcagg ctctgtctca aaagaaaaaa aaaatgtgac catgtgtttt acagctcctt 77820
tggtatcatc agtcactgtt acccctaaga gggaaataca tagctttagt tttaggtttc 77880
catcattagc caagaaagct cagaattggt tttcctggct aaagtacctc attgctgtct 77940
ccttaaatct tagttaatgg ctactgtcct ggctagcata gttatagagc atgtccatgg 78000
ttgtagaatg ttctgccaat ctcagggaca gttttgcttt tctgtgaagc aataaaatca 78060
acttcaaaac aaatgttaac tgtttgcaca atggatttaa gatagaccag ttcacatact 78120
ttttttttt tttgagacgg agtttcactc ttgttgccta ggctggagtg caatggtgcg 78180
atctcaggtc actgcaactt ctgcctcctg ggttcaaacg attctcctgc ctcagtctct 78240
agagtagctg ggattacagg catgcaccac cacacccagc taatttttt gtatttttag 78300
tagagacggg gtttcaccat gttggtcagg ctggtctcaa actcctgacc taaagtgacc 78360
tacccgcctt ggcctcccaa agcgttgaga ttacgggcat gagccaccac gcccagccta 78420
agatagacca gttcacttac tgttatatct gtttactctc tctttgctgt gtcttctacc 78480
tttaaaaatc tccccactaa cttcccattc tcctttagct gccatcagtc acttcccttc 78540
tctgcaaaca tctctggaga gtctcagcct cagcccacag agcttcccac tgctctgagg 78600
tggaccttgt ttgtaagact tcttggccct cttggcctgg accctgtcta ctacttcagc 78660
catccttcct taaccatcgc tagtggtttt tgttgccacc ctccatagca gcgtttccct 78720
tccagatcat gtctttacat ctctgggcac tgctctggtc ctgcctgcct ttccctctct 78780
gtaccctgca ggccgctgcc gccatcttga gtgtcctctt cacttggctt tcagagggcc 78840
cacagagttt cccactgctc tgaggtgggc cttgtttgca atacttcttg gccctcttgg 78900
attactgcac tagccttttg ttttggaaac agcattttta aaaaaattta attttatttt 78960
tttgagatag gatgtcactc tgttgcccag gctggagtgc agtgtcatga tcgtagctcg 79020
ctgtggcctt gatctcccag gctcaagtga tccttctgcc tcagcctcct cagtagttgg 79080
gagtacaggt gtgcaccacc atgcccagct agtttttga ttttttttct tttttctttt 79140

[0081]

ttttgagac agagtctcac actgtcgccc ggactggcac aatcttggct cactgcaaca 79200
acctccacct cccaggttca ggtgattctc ctgcctcagc ctcctgagta gttgggatta 79260
caggcgcctg ccaccacaac tttttgtatt tttaggagag acggggtttc accatgttgg 79320
ccagtctggt ctcgaactcc tgatctcgtg attcgcctac ctcagcctcc caaagtgctg 79380
ggattacagg catgagccac tgctcccagc caggaaacag cattcttgag ataattcata 79440
taattcaccc atttaaagta tataattcat tctctttagt atgcccacag agttgtgcag 79500
ccatcaccag aatcagtttt agaacccaca aaggaactct gtacccttca cccaaaacct 79560
tccatgcccc cagctgcagg cagccactga cctaccttct gtctctgtga ctctgcatct 79620
tctggacatt actgtggatg ggctcataca gtcagtgagc ttgtgactgg tgccttctac 79680
caagcagggt tttcagtgca gtagcctttc tttctttttt tttttttaa attgagacgg 79740
agcttctgcc tcccaggttc aagcgattct cctgcctcag cctcccaagt agctgggact 79800
acaggcccat gccaccatgc ctggctaatt tttttttttt ttttgtattt ttagtagaga 79860
tggggtttca ccatgttagc caggatggtc ttgatctcct gacctcatga tccgcccacc 79920
ttggcctgcc aaaatgctgg aattacaggc gtgaaccacc acacctggct aacctctcat 79980
gtactgtctg cggttcttcc ctgatgcctt ccagtccatg cacccgattg tagcccctca 80040
tcctattatg gtttaaggtg actgtcttag tcaccatggg ttgccataac aaaataccat 80100
agcctgggtg gcttcaacaa cagaatttac ttctcacagt tctagaggtt aggaagttca 80160
agatctagga ctttcacctt gccctcacat ggtgaggggg tgagggagct ctctggtgcc 80220
tcttatatgt ggacgctaat ctcattcatg agggtctgcc ctcatgcccc agtcacctct 80280
caaaggcccc acctcctaat accatcaccc tggtaattaa gtttcagtgt atgaatttgg 80340
gggactatag acattgaaac cataacaagc acttttctaa aagatcaggg agtgagtaag 80400
taccagagct aggacctcaa ttccacctct cggtcatctt gccttcactc tgctccatga 80460
tggctgcctc ctagagtgat gggagcctcc atgttttata ttctctcatg tgttgtgtat 80520
tggagagagt tcagacttta tgaatacatc tggatttgtt gacttctagc tttgctggta 80580
accagctgtg accttgagta aattacttca tctctgagcc tgtttcctct ttttgaaaag 80640
ggagtttaaa atgctgtttt gggttgggca tggtggctca tgcctgtaat tccagcactt 80700
tgggaggctg agatgggagg atcacttgag cttggagttc gagaccagcc tgtgcatcat 80760
agtgtgagat cctgtctcct caagaaatta aaaaattaac tgggtgaggt aacgtgtgcc 80820
tgtgggccca tctactctgg aggctgaggt gggaggatta cttgagcctg ggaggttgag 80880
gctgcagtga actatgattg cgccccatcc cgggtggcga gtgagaccct atctcaaaaa 80940
aaagaaaaaa aaatgctgct ttgcacccct ttctcatgtc atggtgtcat ggctaacatc 81000
gaatgccctg gttgtttgct gttggaaggc gtgggcctag gggctccctg aggactcctt 81060
ccatcttcaa ttcgttctct gtgtacctgt tagcaagttg tgggccagtc cctgccatgt 81120
accattgtgt gggtaaaagt aaataaaatg tgtacagtgt ctgaactgta catatagggg 81180
tccaagaaca aaatgaatga catgggttag ctctttctaa taaatggtaa aaccaaatat 81240
tctaatttc agttttgtta tacttccatc acatgttttt gtttttgtt tttgtttttc 81300
tattttaggc agccttgcct tctctaacaa acccccccttc tctaagtccc atccgacgaa 81360
aggggaagga gaaagaacca ggagagcaag catctgtacc gttgagtccc aagaaaggca 81420
gtgaggccag tgcaggtagg aaacagtgtg gggaagggag ggacaggagt gcagcatctg 81480
tcatgtagca acataggatt taagtaactt ggtgttttag agaaatataa tacacatcag 81540
taaagtgaga gaaggtttct ccaggtgcgg ttcaagatat tagaaactaa tgactaatat 81600
acacagacca ccttttggtc tgaagcatct ctaagtgcca cctgctgaca cgcagcccct 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 agtttggagg acctttttt aacccatgaa aaggtcagaa 81960
cagaaggggc taggatttag ttgtgactgc agtttttcga attcccatcc atactgctct 82020
tggagggcag tggcaggggc aggagaggag cctggcaaag catgaagtga ctgctgctgc 82080
ctctgctatc tgggtcgcct ggctgcctgt ctgtacagtc tccctccaaa cccattctct 82140
cgctgtctct tggtgcccag gggccagtga tggttctccc gtttgttttg tgtatatagc 82200
atttatatca aggctattta tttatttaga gacagagtct tgctctgtcg cccaggctgg 82260
agtgtagtgg tgcaatctcg gctcattgca agctccgcct cccaggttca agcaattctc 82320
ttgcctcagc ctcccaagta gctgggacta caggtgtgca ccactacacc tggctaattt 82380
tttgtatttt ttttagtaga gacagggttt caccatgttg gccaggatgg tcttgatctc 82440
ctgaccttgt gatccaccaa cctcagcctc tcaaagtgct ggaattacag gcatgagcca 82500
ctgcacctgg cctatttatt tatttttaat tgacaaaatt gtatatgtct gtagtataca 82560
acatgatgtt tgaaatatgt atacattggc caggcgcagt ggctcannnn nnnnnnnnn 82620

[0082]

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 82680
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 82740
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 82800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 82860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 82920
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 82980
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 83040
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 83100
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 83160
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 83220
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 83280
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnngcacttt aatatttagt atcggtttaa 83340
tgataatgtt tgtgccctta ctgtctttaa aacattttta cgtcatccct gtttgattac 83400
ttggtgtgct catgaagttg ttggccacta gggaatctta ggctcagaga ggttctggaa 83460
ttggtcagtg gtccttgaat tagccgctcc tatgattctc taactgattt ctcaaaaagc 83520
aaacaagcaa ccacagcaaa acagctgtgc acaccactct tcttattttg ttattgtttt 83580
agtacttagg ccgtacttat gtttgttagt cagtttctca ttacttctag ttaatcaaaa 83640
gatcagaggc aatatttgag tattttcata ctagaatgct ttaaaaaaag tcattattgg 83700
ccgggcgcgg tggctcaagc ctgtaatccc agcactttgg gaggccgaga cgggtggatc 83760
acgaggtcag gagatcgaga ccatcctggc gaacacggtg aaaccccgtc tctactaaaa 83820
aatacaaaaa actagccggg cgagatggcg ggcgcctgta gtcccagtta cttgggaggc 83880
tgaggcagga gaatggcgta aacccgggag gcggagcttg cagtgagctg agatccggcc 83940
actgcactcc agcccgggcg acagagcgag actccatctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 84000
aaaagtcatt atttccagta atctctttaa aacttggcaa gttattttga tctaaaagtt 84060
tatcttttgt gtgcacattt ttaaagcttc tagacaatct gatacctcag gtcctgttac 84120
aacaagtaaa tcctcatcac tggggagttt ctatcatctt ccttcatacc tcaaactgca 84180
tgatgtcctg aaagctacgc acgctaacta caaggtatgg gcctctgcat ctttgaaaa 84240
tatatatgcc cacatactta tgtctaatgg atcgttgatg tttttcttat gatttgtagg 84300
acgtataagc cctttgagat atgagttaca attcgtgttt tcaagtttgt ctttcagctt 84360
tgtttatgat agcatctgtc atacaggtgt tttggatttt catattgttt gtactcacag 84420
ctaagattga ttacgtgaga gagctaggat gtgcagccag gttattgggg gaagtggcct 84480
cggtggagtc tggagggatc tgtgtacagg cttccttccc 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 ttttttttt 84780
taactttaaa attttctatt catctgcaat ttgttagata tgaagtacgc atctaattta 84840
attttggttt tggttgtccc caatgctgtt tacagaagaa ttttttgca ctaattggct 84900
taagttactt acattctcat agttctctag tttcatttgc cattttgtta tatcaatcta 84960
tctgtctgct catctattag aagcatcctt tttttcctgt tgtagacagt ctcgctctgt 85020
ccccaggctg gagtgcagtg gtgcaaccat gcctcactgc agtctcaacc tccagggctc 85080
aagtgatcct cccacctcag ctcctgggta cctgggacta caggcatgtg ccaccatagc 85140
cagctgcttt ttacattttt tgtagagaca gggtctccct aagttgcctg ggctggtctc 85200
aagttcctgg cttaagtaat ccttcctcct tggcctccca aagtgctggg attacaggcg 85260
tgagcaactg cacctggcta gaagtatact tcttagttat tatagcttca tggtatttat 85320
gatgggatca gttctcctgt tctttagaat tttctggata ttcttctttg ttgattttgg 85380
gatgtgaaca atagaatcaa cttctacttg taggttgatt tagggagaac ttatacctca 85440
gatgttaagt taccctgtcc agaatgtggg atgctttcct atttgttcaa aacgttttaa 85500
attacctcag aagcacatga aatttaaagg attttaaaaa aaactttaaa gattatttca 85560
catagctctt gcacatttct tggtaaatga atcctcaggt gttcttctgt ttttgttact 85620
aatagatact tctcatggtt gttttttttt ttttttcct gaaaatcatt tgtcaaactt 85680
atgtggcttc ttttctgaag gatgtttgat aattttggaa gatataaaag tcttcatatt 85740
ttacaaggtt tggagtctct ttaagctgcg tggttctcac gtcagctccc aaagcagaag 85800
acggcatgtc gaaaaatgcc atagagaagc tacttctttt ccacctgttt tcagctcata 85860
tcatcttgaa tttcggggca cctttctatg ctcctagtgc ttgctgtctg tttattattt 85920
tccttcctga ataccctgaa ctccagcatg ttctgctgta attctggcct ccctggcgtc 85980
ttggactcct gtttcctttg ctctgtcatc cccacggtca gctcctgctg cgcagcttct 86040
cagctgaact gtttggagtg gctggcgggt cttgctggat ctttgagtat tgcctctggt 86100

[0083]

ttccttggtt ccttctgctg agttgctcag cgtctccact ccccatttct cgtgtggccc 86160
ttcctgctct cctctgattc cttttgtctt ccctggtttc ttgctttggt tttcagtctc 86220
cgcagaactt ttgccactct tctgaaaacc cggaggcttt ttcatcttaa ttctcatttc 86280
atgacctctt ttcccttatt tgagaggtag accttcccat ggtgagcttc tctttccaga 86340
attccatgtc ttcttttccc tcccacttac ctgttgtcca ggagaggtca gattgctgtg 86400
cgcattggag aagaaccctt tcttccctgg gctcttcatt tcacatgaca tcaccacatc 86460
acctcatccc ttggaccctc agtggtggca ctgctggatt tttctttcct ttggctggcc 86520
ttggggcaca cccaggttga ccctagctta gtcatggtat ttagatcaac tcacattttc 86580
agtttctgtg tctgtctctt gcctgcttct gactttgccc agagaaagct ttttcacaag 86640
ggttcttaga tttacgagca ccttctttcc tgaggcagtg tttttgccaa tatttatttt 86700
cctagtcagt ctcgccttac ctttcttgtt atacatgatg tctttggtcc tgacccattc 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 catttaaccc tttttttctc 87000
attaggaaag aaagttagga attacatctt tcagtagtgc cagtgtgacc tgaaagatgc 87060
ctttgaaaga gtagtttttg tatagctatc tgaaaggaat ttctttccaa gatattttcc 87120
cagtgctgac aacaaacacg cagacacgcc ctacaaggtc aatgtacagc gccgcacagt 87180
ggaggcgtct gccgcagccg ttaatgtttg tatctttggt tgtactttac gagatcttga 87240
cggggccagt aaccgtgtgt tctctccttc accttctcaa ggtcaccttg gatcttcaga 87300
acagcacgga aaaatttgga gggtttcttc gctcagcctt ggacgttctc tctcagattc 87360
tagagctggc cacactgcag gacattggga aggtctgtgt cttgttttga cgtgcgtcct 87420
ctgggctgag ttcatctagg atggagtccg gttctccagg gtgcctccgg gagactcctc 87480
cctgcgccac ggacttgcat cacaggaccc gagtctgact ctgccttagc catgaagttt 87540
gggggggaagg ttctatttgt attctgtttt tgtctgttat cacgtattag cttagaccca 87600
gtttagttta gaaaattggt gggtttaaaa atgtgtttat agagtccttt atttcttaat 87660
ttgacctttt caagtggaaa ggggcaaaac agacagatga gggggcgggg cgggaggtgt 87720
gacttgctct tttgtgcctg aggaagtaac agagctgggg ttgacagtta tattctctgg 87780
ttttatgtcc aggaatttcc cctgccgcac ccctagttga tagcgaaaat gttcaaaact 87840
atgagaaagt tagaatgctg tggtaaacac tctattatgt acacacaacc cagcttctgc 87900
agttgtttgc gtttggctac gtttcctttc tatgtatata gccatctctc catttaccag 87960
tacatcttac tttataatgc attttaaaag gagtgacaga tgcctccctc caccaaatgt 88020
gtgtcttcac gtgaaataca gtatgtctga tgcacttcat ttgttcttat gtctttgaat 88080
ctttttatct ggacatggac acaaggttac ctagttttaa tcgttacata tgttagtgct 88140
tcttctctgt tattcctcat gtttttccca tgtatctatt tagtgtgcgc agttgtcatt 88200
tttaatggct atctagtgtc ctgctgtgtt gatactccat cgttccctta gagtaaaact 88260
tgttgagact tcagtaatgt cacctgctca gtgagacttt cctggccatc ctttcaaaac 88320
ttgcttctct ctgtactctc ttttcctgtt catttttctc tttgacccat agcatcgtct 88380
aacagtcaac cttaaaataa ataaataaat aaagacttca gagaaatgtc caaatacatg 88440
gagtcagttt gggaatgaga aatgaggatt ataatccggg atgcacggca tgtccggctg 88500
ccagtgcctc tggtgaagga aggggaaggg gaagctgtta ttgtcagaaa gggagagaat 88560
cacataggct ccctggaagc agagttcgtt 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
gggttgttgg aaagtctttg gaaacagctc taacctgggg cacataagca tgaacccccat 88860
ctccctttgt gctttcctag tccaattttg tctgggtctg acaaagtgat ttgatccctg 88920
tatctgcaac tttcacaaaa catactattt atttatttta cttccttgtc ttttcagtgc 88980
ctatagcagt gcctggaaga ttgtggaatt tagtgaacat ttgttgaatg aatagatgtt 89040
cttgttaaaa atgagtttta gtgtctcatt tatcttacat ccacactgtg gtggagccat 89100
attagcccat ttcacgccat aactggaagc tgaaagatgt gacattcttg gggccagata 89160
agtcagtggc agagcctgag ttaagtctca tagattttct tttttctttt tcgtttttgg 89220
tggctagctt tggttttatt tttatttatt tatttatttt tattatactt taagttctgg 89280
gttacatgtg cagaacgtgc agttttgtta tataggtata catgtgccat gatggtttgc 89340
tgcacccatc aacctgtcac ctacattagg tatttctcct aatgttatcc cttccctagt 89400
cccctcaccc cgatgggccc cggtatgtga tgttcccctc cctgtgtcca tgtgctctca 89460
ttgttcaact cccacttgtg agtgacaaca tgcagtgttt ggttttctga tcttgtgata 89520
gtttgctgag aatgatggtt tctggcttca tccatatccc tgcaaaggac attaactcat 89580

[0084]

ccttttttat ggctgtatag tattccatgg tgtatatgtg ccacatttct taatccagtc 89640
tatcatcgat ggacatttgg gttggttcca agtctttgct gttgggacta gtgccacaat 89700
aaacatacgt gtgcatttgt ctttattgta gaatgatata atcctttggg tatatgccca 89760
gtaatgggat tgctgggtca aatggtattt ctagttctag atctttgagg aattgccaca 89820
ctatcttcca caatggttga actaatttac actcccacca acagtgtaaa agtgttccta 89880
tttttccaca acctctccag catctgttgt ttcattaatt tttaatgatc gccattctag 89940
ctggtgtgag atggtatctc attgtgattt tgatttgcat ttctgtaatg aacagtgacg 90000
atgagcattt attcatatgt ctgttgactg cataagtgtc ttcttttgag aagtgtctgt 90060
tcatatcctt tgtccatttt tagatggggt tgtttgcttt tttttttttt ttgtaaattt 90120
gtttaagttc tttgtagatt ctggatatta gccctttgtc agatggttag attgcaaaaa 90180
ttttctccca ttctgtaagt tgcctgttta ctctgatgat agtttctttt gctgtgcaga 90240
agctctttag tttaattaga tcccatttgt caattttggc ttttgttgcc attgcttttg 90300
gtgttttaga cattaagtct ttgcccatgc ctatggcctg aatgttattg cccaggtttt 90360
cttctaggat ttttatagtc ctaggtctta tgtttaagtc tttgatccat cttgagttga 90420
tttttgtata aggtgtaagg aaggggtcca gtttcagttt tcagcatgtg gctagccagt 90480
tttcccaaca ctatttatta aatagggaat cttttcccca ttgcttatgt gtgtcagatt 90540
tgtcaaagat cagatgctgg tagatgtgtg gtgttatttc tgaagcctct gttctgttcc 90600
attggtctat atatctgttt tggtaccatg ctgttttggt tactgtagcc ttgtagtata 90660
gtttgaagtc aggtagcgtg atgcctccag ctttgttctt cttgcccagg attgtcttgg 90720
ctatgcaggc tctttttgg ttccatatga agtttaaagt agtttttcc aattctgtga 90780
agaaagtcag tggtagcttg atggggatag cattgaatct ataaattact ttgggtagta 90840
aggccatttt cacaatattg 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 ccatacctgg 91140
ctaatttttt gtatttttag tggaaacggg gttttaccac attggccggg ctagtctcga 91200
actcctgacc tcgtgatcca cccacctcag cctcccagag tgctgggatt acaggcttca 91260
gcaactgcgc ccagccagat tttcagatct ccctctcttt gccctaaacc actgtgctta 91320
ataagaattc tttagtggcc agcagtctcc atgtgtaaca cattgtagca aaatggaaaa 91380
tattacatgt tttaaatttg agtgtgagat atactgaaat aaaaatcatc taaatgagat 91440
tctttaaata ataagatttt ctttttgta tgtgggtttt tttttaacat tattattatg 91500
actgtcgtat atagaaatgg ctgttttcaa ctacagtcag tgaatgtatc aaatgctgcc 91560
ttatccaaat aataaaagta aatgattaac aagtcacaat ttagtgaaga ttgatgttag 91620
ttgatcttta tattcctgaa ttagccacat ggttgtgtgt gtgtatatat gtttagaggt 91680
acatatagat aataagctca tctctgaaaa tttttacatt tggcataaga ataactggat 91740
aattaagcat cttattctct ggcctgtgtc tttacagtta aaggtagatt tactcacctc 91800
tccttttttg tttttctcag ttcatctttt ttgctatttc atgacggagg cccattttac 91860
ctttctcgta tatccttttg tttgtacttt ggaagcctca cctgcttaat tgttgagttt 91920
ttaatctgtg gtcttttaga ggaggatgtg tagggtagaa gctttcacag gttcttcttt 91980
gcacttggcc cttggctgtt ttgaggaatc tccctcacta actcacagca tagcaaggtt 92040
tgagatctct tctgccacac agcagttccc aggcagctgg aaagatatgc agatgctcag 92100
attgtcaggc cagccttgag atatacaaac tactgagcct tatctgtgac cttgcttagg 92160
tgaaggcatc agagcccctg caccgacatg tgtaggcctc tggatgtgtg cggggctggg 92220
tgttggggtc tgagcacaag tgtagctgga gaggtgagct tgttgtggtg acgggtatga 92280
gcaagtttc ttcagacttc tgtgagttta cctcgttcca ggatttaaag gcacagagac 92340
cttagaatta aaatagaatc attttctttt tctaaatagc aacactagga ataaaaaata 92400
ataattccac attctttaca ggtaatgttt tgtttttctt gtcttctaat ccttatttat 92460
tctgtactta tttttatacg tatttgaaat gtattatgtg ttggagtttt ctttttgcat 92520
tatattatac acggtttttc atgtaactcc ttactgttcc attttatatg ttttgtctgg 92580
tttattttaa gactttatca gcaaatcggg aaaccgtctc tacaaaaaca aaaacaaaag 92640
caaaaatagt tggccacagt ggcatgcgtc tgtggtccca gctactcggg gctgaggtgg 92700
gaggattgcc tgagcccggg aggttgaggc tgcagacaac catggtcgtg tcactgcact 92760
ccagcgtggg tgacagactt tatactgtct gtttggggtg atttggtaat gatatgccct 92820
gatgtagttt ttttatatct tgtgtttctt gtgcctgggt ttattgagct tgggtctgtg 92880
gcttcatagt atttttaaag tttggaaaat tttagggcat tatttcccca aagatttttt 92940
tctgccctgt tcccctcctt tttttcctct cttaaagggg ctgtgatttc ctgaatgatt 93000
gcttagtgtt gtcccatagc ttattgatgc tcttttcagt gtttttttgtg ttttctgttt 93060

[0085]

tctatagttt ctattattgt atttgcaagt tctctaactt ttcttctacg atgtctaatg 93120
tgttgtttat ctgttaatct attgttaatc ctgtccagta ttttttttt ttttttgaaa 93180
cagtctcact ctgttgccca tgctggagtt tagtggtaca atctcggctc actgcaacct 93240
ccacctccca ggctcaagca attgttctgc ctcagcctcc caagtagctg ggactacagg 93300
cacgtgccac cacacctagc taatttttgt atttttatta gagatggggt ttccccatgt 93360
tggccagact ggccttgaac tctgatctca ggtgattcat ccacctcggc ctcccaaagt 93420
gctgggatta taggcatgag ctaccttgac tggcccctgt tcagtgtata tcactaattg 93480
tgtttttatc tatataagtt tgatttaggt ctttaaaaaa tttctccctg tgtctctact 93540
tagctttgtg aacacagttg taataactgt tttaatatct ttctctgcta gttctaagat 93600
cttctaataa cttcctggtt ctcggtgttt ttgattggtc tattgatgct ccttgttgtg 93660
gattgtgctt tcctgcctct ttgcatcgct gccaattttt ggttggatgc ccaacattgt 93720
gaattttact ttgctggatg ctagacattt ttgtgttcac agagatcttc ttgagttttg 93780
ctctgaggtt agttgagtta catgtagatg gtttactctt ttgggtcttg ctttataatg 93840
agtactctac ctaatgaacc agaaagttcg ggttttccag tctgcctgct gagaacggtg 93900
actgtttcta gccctgtgtg agtgcccgag cgccgctccc tctgatcctt tctgatgctt 93960
ccctctgtgg cctcagggag tttcctcaca cacacagttc tgctgagtac tcgaggggtc 94020
cttccccgat ctccaaggct ctctctgtct tgttctctct tctctggtgc tctgtcctat 94080
aaactgtggc tatcttggtc tccttagatt ctcagcacct cttcaattca gagggttgcc 94140
tgtccctcct ccttgtgcca cagcctagga actctcttaa agaagtgagg tggggcagct 94200
gtggggctca ctttgtctct cgtctcccag ggatcactgt ccttcatggc tgatgtccaa 94260
tgtcttaagg actctggatt ttgtctgttt tgtttttgg ttggctttgt ttgtttcaaa 94320
caggagggta aacccagttc ctcactctca ttgtgctcag tactggaagt ctcgctctgt 94380
tatattggat attagtattt gtagcagagc cctggttccc tggtacttgg ggagctcttg 94440
aaaggccaga aacagcatgc tttctcacct ttcccagggc ttccgtttct ggtgcacaca 94500
aagcattcca tacacatttg ttaaagttct ttgttagaca aatagtgatt cacaggctct 94560
atttgtaatt ttttcagtaa gcatgtatta gatatctgct gggagctagt agaaacaaaa 94620
agtgacatgt gacaaattca attctgacaa gaacaacctt aaacatttag aatataattt 94680
gagtaaatca gaattttaaa aatgtgtggc ccttgaatat ttgaaaccaa caagaatcta 94740
ttgcttatta gtagaggata ttttgttgaa caagtggaga gagaggcatt ttcagtctaa 94800
ctggtgttgg cttttagcag ctgttggaaa ccggttcatg attagccagg cagtggtgaa 94860
acaggctgtg cattctgaat gcctagattg gtggcactct tcgagttagc atcttcttct 94920
ttcttctttt ttttgagatg gactttcact cttgttgccc aggtaacaac tccagtgcaa 94980
tggtgccatc tcggctcact gcaacctctg cctcccgggt tcaagcgatt ctcctgcctc 95040
agcctcccaa gtagctggga ttacaggtgt gcgccaccat gcctgactaa ttttgtgttt 95100
ttagtagaga tggggtttca ctatattggt cagactggtc 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 agggctctta gctgctttgc gcacttctga 95460
attcctgccc tgagaacagg actggatacc tagtagacga taggtatttg ataacagttt 95520
aatgaattaa tgagtgaatg aacagatacg taggtatgtg aaagaatggt tgtaatgtat 95580
gtaacttgga tttcaagact tactctgttc aaataagaaa tggaaaactt tcctctgatt 95640
ttgctctact atttacactc tttaaatgga agttatcttg tacctttgat ttctgtctag 95700
gattcgtaca ataatgggtc atctctgagt cacttacggt ctcactgttc tttccacagt 95760
gtgttgagga gatcctagga tacctgaaat cctgctttag tcgagaacca atgatggcaa 95820
ctgtttgtgt tcaacaagta agagcttcat tcttttccta ttctgttaag actttcaggt 95880
atgacgacaa aatgctgcta ctccttaagc 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 aggaaaccca aaactcttat ttaaggtaca aacagcactt 96180
catacaatat ctcgccgagg taataatagt gattcacagg aagaatttca cattgtgaat 96240
ctttgctaat gtatccagtt atttacagat ggatttgata tttgtgtggg agattcttaa 96300
agtgttgttc atgccacgtt gtttgtgctt caatttttc actatagttg ttgaagactc 96360
tctttgggac aaacttggcc tcccagtttg acggcttatc atccaacccc agcaagtcac 96420
aaggccgagc acagcgcctt ggctcctcca gtgtgaggcc aggcttgtac cactactgct 96480
tcatggcccc gtacacccac ttcacccagg ccctcgctga cgccagcctg aggaacatgg 96540

[0086]

tgcaggcgga gcaggagcac gacacctcgg ggtaacagtt gtggcaagaa tgctgtcgtt 96600
ggtggaagca caaaagagca agcaggaaat actttgtaaa agaataaaaa cgaaaaatgt 96660
tagccaacat cttctaatag tctgctgtat tcaaagaact ctaggaaata tggttgatgc 96720
aaagatgatt taaggcatag cccggccttt caagaagtgt gtggccagtg agtgagatgg 96780
gcttgggact tacacatctc agaggtgggg gtagaggagg aggaacactg agtgggctga 96840
gaagcagcca gctttcattg ccaaagtgtg tcagcaaacc agaaggcagt tcataatgtc 96900
cccacccgtt caaagcacag gccctgtaga gtggtgtggc atgtgttggt ggcacttttc 96960
aggcctgtaa caaggatgaa agaacagctt cattgcagca cagtagtgct ggtattcaga 97020
ggtatatgaa ggtcatggaa gcatcttgga tatgttacct 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 tttggggtat 97380
taataagcaa gtgagtgtat gcatgtttgg gttaatttca tatatgtgtc ttagaaagga 97440
tatcattgat gtaaatattt tcaaggctta tcctccaaaa 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 acactgagtg gcctttcaag ttgtttctca gtctgacatg ttctgatcgt 97740
gtgaatgtga aattggtttg aacaggagta tatctgagtg cagaggagat tatttaaaga 97800
tattctcatt gtctgcttcc cttctattcc catttggcag atggtttgat gtcctccaga 97860
aagtgtctac ccagttgaag acgaacctca caagtgtcac aaagaaccgt gcagataagg 97920
taaatggtgc cgtttgtggc gtgtgaactc aggcgtgtca gtgctagaga tgaaactgga 97980
gctgagactt cccaggtatt ttgcttgaag cttttggttg aaggctcact tacggattct 98040
ttctttcttt cttttgtttt tttatagaat gctattcata atcacattcg tttgtttgaa 98100
cctcttgtta taaaagcttt aaaacagtac acgacaacaa catctgtgca gttacagaag 98160
caggttttag atttgctggc gcagctggtt cagttacggg ttaattactg tcttctggat 98220
tcagatcagg tttgtcgctt ttaatctttc atccatcata cctgtaccta 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 ccaaaataag 98520
tttgaattta aattgtgaga tttaattaag atttattgtt tggggaacat ttttgcaaaa 98580
tctagagagt tagtttaaat ggattatcaa ttatgactat aattgatcat ctgcagtttc 98640
aggctatcta acaggttagc ttacctcttt aaaaaggaat ggaatttagc cggacagtaa 98700
ctgagaccca cgctcctgga gtccacgtgg gagccgcgtg gctctgcaca aacaagcatt 98760
tgcactcttc ccctcttggc tgcgttgccc tcctcctgca gttgctgtgg gcactagatt 98820
ctggctagtc atgtcccttc atgatgcaca gtttcctcaa gattcgtgcc agttaaatca 98880
ctgccttttc atagtcaaaa tttaactgtc atctttgacc catgatcttg ggctacttcc 98940
ttatgtgggg taggaatatt tttgagatag aaatattaca cttctctgtt tccttctaga 99000
caaaaatctg ttaattctgt tagtaccgtg actcatctga aagggtctgt ttccctagga 99060
gaactgaggg cacgtggtca acactgattt cccaccatgg gtattgaggt ggggtctgct 99120
tttttttgtt ttgtcttttt ttttttgaga cggagtcttg ctctgtcgcc caggctggag 99180
tgcaatagtg ccatctcagc tcactgcaac ctccacctcc cgggttcacg ccattctcct 99240
gcctcagcct cccaagtagc tgggactaca ggcacccacc acttcgcctg gcttattttt 99300
tgtagagacc gggtttcacc atgttagcca ggatggtctc tatctcctga cctcatgatc 99360
cacctgcctc ggcctcccaa agtgctagga ttacaggcgt gagccaccgt gcccggcctg 99420
gggtctgctt ttaatgaaag aggcatctag gggtgggctt tgccttggct tgatgctttg 99480
aacctttgtt cacaaaacct atctgaagaa aatctgtctc agtgggccat tgctctcctc 99540
aggaaacatg cattgggaac ttcttttcgt ttcctttgac actaggaggc tgcctgggga 99600
gaagccctgg tctatggcta tgggcaagca ggggctgaga ggagcaggct ctcagtgggg 99660
cagggtaccc caagggaagc cagaaccctg atttgttcca ttctagtgag aacaaagact 99720
acagtctacc ttttcttcag aatttcccag ttctaactgg gcatggtggc acacctctgt 99780
agtcctagtt actgaggagg ctgaggcggg aggatcactt gagtccagga gtttgagtcc 99840
agcctgcaca acatggcaag gcctgtctct aaaataatag taataatcat aatctctagt 99900
tctagccggg cacagtggct catgcctgta atcccagcac tttgagaggc cgaggcaggt 99960
aaatcatttg agctcaggag tttgagaaca gcctggccaa catgatgaaa ccccatcttt 100020

[0087]

actaaaagta caaaaatatt agctgggtgt ggtggcaggt gcctgtaatc ccagttactt 100080
gggaggctga ggcaggagaa tcacttgaac ccgggagatg gaggttgcag tcagctgaga 100140
ttgtgccact gtcctccagc 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
tttccatgtt gagggaggac agccttgagg ctccccccgtg ctgcctgcgg ccctgcaggc 100500
atgtggaatt catctttggc ctgtgctttc ttctgggtcc cggtgcccct gcccgcgagg 100560
ctcatgtcca gctgcccctt tgtggtggtg tgaggtcatt cctgctgtga gcgctctggt 100620
ttcatgtttg ttccgattgc ctttcatcag ccgatcccct ttctcccagt tcttaagatt 100680
caatacagtg acagttttat gaacaagaat agaactagaa cagacaagcc attgaactct 100740
atgctgataa tgatttaccg agcacctgct gtatgtttgc attccgcgca gaggctctga 100800
gaaagccggg ccatgtgctc catgctttat cggtggaagc tcctcatcag gttgggaaag 100860
ctgacagctg cgtagaatac cagtgtgaca caaagctggc tcccgtgcgg cccttgcgtg 100920
ttgcctctca gatggtggga ggaagaaggt cgactccttt ggggatctta ctaccaaacc 100980
agtttcaggg aatctgctac cctgtctgcc attaatggga acagatgagt ccccaaggtg 101040
tacttctggg tattgtctga tgtcgcttgg aatttattac ttgtttttcc aatgaggttt 101100
cacctcagtg tgtagtaaag 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 gagtttttc 101400
tccttcttgt gtacttacat gtaatttagg ttattaagat gaatgtttaa actactgtta 101460
ggcatttttg ctgttttctt taaatggaaa tctgattaac atgctgtgca ttttgcttc 101520
tcttaaaaat 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
ttctttagta cctgaaatac ttaataaata ctgtagttag gaaaacttag tgcagaagga 101880
aagtgttccc agattccctg gggtctggaa gcatagcgtt tgttctaatc acgtgacacc 101940
tccactgtgt tttggggcaa gttacttttt ctcttttgag tttcaatttc tacaagagca 102000
aaggggcaga gagagctagg gagattgtag ctgctgtgcc tctgtgccgt caggtgcctt 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
ggtattactg tcttatgaac gctatcattc aaaacagatc attggaattc ctaaaatcat 102360
tcagctctgt gatggcatca tggccagtgg aaggaaggct gtgacacacg gtaatgggac 102420
acatctttca ctgtcgtctt cagtgtcacg atgtgcttgg cagtgttcgt tttctttttt 102480
ttgttgttgt tgttttttttt tttttgagac ggagtctcgc tgtgtctccc aggctggagt 102540
gcagtggcgt gatctcggct cactgcaagc tccgcctccc gggttcacgc cattctcccg 102600
cctcagcctc ccaagtagct gagactacag gcgcccgcca ccacgcccgg ctagtttttt 102660
gtatttttag tagagacggg gtttcaccat gttagccagg atagtctcga tctcctgacc 102720
tcgtgatcca cccgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcttga gccaccgcgc 102780
ccggccggca gtgttcgttt tcatacaccc actttcaact ttgtcagtgg cggccgtgtg 102840
cgtctcaggc tctgcatatg tgtctgtgtg tctgtgtatg tgaatgtact ggttagagac 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 acttgctgtg aattaaattt tgatctctca 103140
tccaggtggt attggagata cagtttgact tgggttcagg gctttctgtt ttgcctgatg 103200
attattttgc tggagcttaa ataaagacag ggctccagga gatggccagc tgtgcaagcc 103260
cccagcctgt ggaaggagct agcctggttt tatgaatgag ctgtaaatct ttctttgagc 103320
tttttgaact ggtcttccag cattgcccta ttgacccctc cctgactcct ttgctggaat 103380
ccgtaggctt ttgaactttg acagggacac atcctaagac ccttgcaaac ccctagatgt 103440
gagaatggca ctactacata gagtctttc cactcagcgt gtgtgcagaa gaacatcaac 103500

[0088]

catgctgtgt ggcgaggcag ggccttggct gacctctcag tcaaggcctt agctttacag 103560
agctaagcca gttagtcttt gccatggctt cacaatggct tcaggttcac actgccaaag 103620
tatagattat taaaggcata ggtgtttggt ttcctgcact tggagggtct ttggacagaa 103680
aatcagtagg cagccaaagc cagtactttg cgctgggaag cttggtcgtc tgtgagaggg 103740
tcagagagga tacccatgtg tgcgcaccac cgaagggtca gtgagtctca gggctctgcg 103800
tgcatgtctc agggctggag agagtgtgtc actgagaggt cagagtgttt gtgcgtgtgt 103860
gtcaaagagg gttgcagtgt gcccttcact gaggggtcag agggtgcctc acgtgtgtgt 103920
atgtgtgtgt gtcactgggt cagtgagtgt tcttgtgtgt gcatgtcact gagaggtcag 103980
agggtgcctt tgtgtgtgtg tgctcatgtg tgtgtgcgtg tcactgaggg gtcagtgttc 104040
ctgtgtgcac atgacattga gggtcagagt gtgcctctgt gtgcgtgtgc tcgtgtgtgc 104100
atgcgtgaca cctccactgt gttttggggc aagttacttt ttctctttct cttttacttg 104160
gtcatctgtg agagggtcag agaggatatg gtcctgtgtg cgcatgacac tggggcagag 104220
tgtgcctctg tgtgtgtgtg tgctcctgtg tgtgtacgtg tcactgaggg 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 ccaaaataag acctggggga aagtccctta 104520
tctatctaat gagagagtga gtttacttaa aaaagcataa taatccagtg gctttgacta 104580
aatgtattac gtggaagttt ttattgtctt ttcagatgaa tcaaatagat tattctcgag 104640
accaggaatg gtgctgtttt ggttatttgg gaagttttat cattttcaaa ttgacctttg 104700
aatttgagtc acctttttttc agaagtggtg ttaaattaca ggagccctag gttttttttc 104760
ctttttaga agccatcaca aaatgatcgg tgttcagagg aaaagctttg atcttccaca 104820
atggtataat gattgataac cttaattcat ctcttaccat aaaccaagta tgtgtaaggg 104880
ttttctttat ttcttgatat cattttgtag atgttgagag cagtttcca aatgtaattt 104940
ccatgaaatg cctgatgagg gtacccttttt gtccccacag ccataccggc tctgcagccc 105000
atagtccatg accttttttgt attaagagga acaaataaag ctgatgcagg aaaagagctt 105060
gaaacccaaa aagaagtggt ggtatcaatg ttactgagac tcatccagta ccatcaggta 105120
agaggaatgt gtgttggaac tgtcgtggat actttattga cccgtacaga tggaaggaag 105180
tgccatgtgg taacactcac tgttaaccgt gctactttga actaggtttg agctttctga 105240
ggcctgggga gatgctgggg cagcggcggg tgcaggggga ggtgggggcg ggggacaggc 105300
gtggtggcag gaggtatcat tggtgtttat ccttcctttt ttttttttt ttttgagatg 105360
gagtctcact ccgttgccca ggctggagtg cggtggcatg atcttggctc actgtaagct 105420
ccatctcccg ggtttaagcg attctcctgc ctccacctcc cgagtagctg ggattacaga 105480
catgcaccac catgcccagc taatttttt ttttttttt ttgtattttt agtagagatg 105540
gggtttcacc atgatggcca agctggtttc aaactcctga cctcaagtga tccgcctgcc 105600
tcggcctccc aaagtgctgg gattacaggc gtgagccacc gcgcccggcc tggtgtttat 105660
ctttaaagtg ggtacagcca caggggttca cctgactcct ggtctgagag tcacaagatc 105720
gttcaagata gtgaggccct cttttccaaa acaaggacca aaaatcagtt gacagtgttg 105780
gtcaagatgg tagaaaccta aaatgataga aatctcaact ctgaaataaa aactttattt 105840
gcatatttat ttaccactat tttgacatag ggctaaggtc tttttctttg agctagtttc 105900
tggttttgtt ttcttaaggt ggcataagaa ttcaaagaca ttttgaggaa aactgagtgt 105960
agaaatctct ctttttttaat gacttctctt ttctttcagc ttgtactgtt gtgtagccct 106020
cgcttatttt gtcaattctt tttagctgtt tgtctttgaa tctttatgaa gccatagctt 106080
ttctcataag aagcagcact ttctttgttc attcatattt taattaactc ctgtagtatt 106140
taaatactta atgcctaatt aaatcacata attgcaatgc aaaagtacat gtatcataaa 106200
gaggtctgaa aatgagcaac tggcaagcag gtggctgcag gcagagctgg ctgggtgggt 106260
gggtgtcctg gagaagagct catcagctgc atgttcagtg agctctggat atctctgtgt 106320
aaaaatgatc actaataaac ttgtgctcaa ctgtgcacac ttccggaaag gagatgctgt 106380
tcagtagatt gcctctgcag agaacacaga attgaaggga atttccacaa aggcggtgag 106440
ccgcctgcag aatagtttag tcaaggctgt gtttgaattt tgccaaagat taatatacat 106500
ttatttttt 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 tgttggagat gttcattctc gtcctgcagc agtgccacaa 106860
ggagaatgaa gacaagtgga agcgactgtc tcgacagata gctgacatca tcctcccaat 106920
gttagccaaa cagcaggttt gtccccgcag ccttggctcg ttgttgcata gtgatggtag 106980

[0089]

cttaaggtcc ttgtgaaagg tgggtggctg gaatcagctc ttccttcaat cctaatctgt 107040
gctttgatag cagttctcca tgctagtcat ggggcaactg acttcatttc ttctcataat 107100
gccatctcag gttggtattg cccacctcct ttacgggggg aactcatgac tcagagaggt 107160
tatggaggcg atcaggcagc acacagcttt agagtgctgg ggtgagggcg ggccaagtct 107220
gactctaaag cccgaaccct tacctcctat actgcctcct gcattctggt caacgcagtg 107280
ttttatttgg tggttacatt tttgtttttg ttaccttact acttgtaatt tagcagtttt 107340
cctttccttt cctttccctt cctttccttt ttccttcttt ctttcctttc tgacagggtc 107400
tcgctctgtc actcaggcta gagtgcagtc gtgtaatctc actgcaactt ccgcctccca 107460
ggttcaagca attctcccac ctcagtctcc cgagtagcaa ggaccacagg tgtgcaccac 107520
tacacctggc tagttttttg tatttttagt agaggcgagg tcttgctgtg ttgcccaggc 107580
tggttttaga ctcctgggtg caagtgatcc accaaccttg gcctcccaaa gtgctggcat 107640
tacaggtgtg agccacctca cctggcctat tcatcactaa tcagaatttc tatgatcaaa 107700
tgacatgaat tgttgtttcc acaaatgcag tggaaggaaa tggcctggca gtaccaattt 107760
tggaagcaac aggccccccag tcaggcacag gacactgtgc ccccagtgta gcagcatctc 107820
tatctcacag agaaggtggt gcgtcctcct caaggcagct ccgccagaaa atctcatgag 107880
cggcctggca cggcttgagg ttgcctttta aatggactca gcaaatacat gtttgttcat 107940
cttgattata cacaataaac aactactctg tatagtacaa gtagtccgtg gtttttgca 108000
tttgatttaa accagagaca tgtgatattg atggttactg ccttcatgac tgcaccccca 108060
tcctgatttc ataatagaat gttatcctga gaccagttag acaatggaac agggatcttg 108120
gcttctggtg agactgacag cagttttagc gtggtcaggg tctccctgcc cacagatggt 108180
gttagaatgg tgctctggaa gctttattcc attatcttct gtgcataatc tgagtagagt 108240
ggagattgaa ggcctgaatg catagtaaat atctgactta atttctgccg caatggaaat 108300
tgtgcgataa aacatttatg aaatgcgtag cacagccccg gccaggtagc tcagcacagg 108360
agcctgttgc attcagaagt agtgctagat actatcctgt tactggcagt acatacatca 108420
gtgatcagag cagattcaag aaagaccccc tgccttcttg gagtgaaggt tttgttggga 108480
tggggtgagg ggacagacaa tagaaaaacc agtgagtgaa gtctctacca tggcagctga 108540
tcagggacgc tgtacagaag aatcccggag ggaagagagt taggtggttt cggcggcgga 108600
gtggcattgt tcagttggtg atgagaaacg ttgtggtgat ctggtgacat ttgagtgaat 108660
ttgcagaaag gaaagataca agcctaggag atacctgggg gaggagcatt ccaagaagag 108720
caaacagctg caaaggccct ggggggaacg tgctgttagg gtaaaagcaa tgggggtgga 108780
ggagtggggc agctatgcgg agggaaggga gcgaggcctg gtggggtgag gccagcatgg 108840
aggagcctga gaggnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnctccca aagtgctggg attacaggtg 108900
tgagccactg caccccggcc tgtttttttt agagacggag tcttgctctg tcgcccaggc 108960
tggagtatag tggtgcgatc tcggctcact gcagcctccg cctcccggat tcaagcgatt 109020
ctcctgcctc agcctcctga gtagctggga ctacaggcgt gtgccactgt gcctggctaa 109080
ttttttgtag 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
tttttttcc acaaaattgg caattggggg aaatttaatc ttccttttt 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 acacagtgaa gggaaacaaa taaagaattt 109620
gccagaagaa acattttcaa ggtatgcttt ctatctgagc ctgtaactaa cccatgcctt 109680
ttgggaagtc acttggtatt tcatgatcag ttaagtctgg aataacacct ggtctcgctt 109740
cagttctgag ctgggtaaag aagtctgtat cagtgtaatt ttctaatcca tcctggctta 109800
tctgtggctc ctgtttcata cctctcttga ggttctgtca tgttctgtct cttgtcctca 109860
gcagagatgc tacagcagtg gcttgctcag gtaggacagg gcagtggggt ggctgtcctg 109920
ggggcaggca gtaggcgtgc attgccttca gggaagttaa aacccaagag aagccacaga 109980
aagtgaatct tatattctca ccatgtgccg gcagttttac acgctgtcag taataaaata 110040
cttctccctg caaggcagac tgcctccagt aaatacctgt agtatcaaat cctgtcttcc 110100
ctcataaatt gttgggaagc tcccctcagga cagtggtcag gcactcgtaa atgcttgctg 110160
cctagatggg tccctctcca cctctgctgg attctgagca ttcactgagt tagagctgct 110220
gctgcaaatg tgctacttct gcctgagtgg ctgtgacttc atgcagccgt catttggttt 110280
gtcgtcagtg aagatgccct gtgttgtcga tggagataag cccagtaagc ctgctgggca 110340
ccttttgtt tgcgggttca gcaggcagcc cgtggctttc cctctgttgc attgaagcag 110400
ctggctaaaa ctgatggtac attaaattcc tatgacagat gatcagcttg tatttgtgta 110460

[0090]

atggtgtaca gtttacaaag cttaaaaaaa tactacctgc catttcatcc tcagcgagga 110520
aggtgataca cagagaggaa aagtgactgt atccaaggcg atggtgttac gcgtttcact 110580
ttaacggttt aatgtacttt acttctattt ttactttata tttaccacat atattttcat 110640
atatacttgg cataagtgct ttatagtagt cacctaattc actgtcaccc tttttgtttc 110700
ttggaaggtt tctattacaa ctggtgggta ttcttttaga agacattgtt acaaaacagc 110760
tgaaggtgga aatgagtgag cagcaacata ctttctattg ccaagaacta ggcactctgc 110820
taatgtgtct gatccacatc ttcaagtctg gtaggtaaat 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
gagtggaata ttattgaacc ttaatattca ataaccttaa aggacattct gacacgtgct 111240
acaacatggg tgacccctaa ggacattatg ctaaatgaaa taagccagtc acaaaaggac 111300
aaatactatg tgattcctct tatatgaggg acctggagta cttaattcat 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
ctgtggtccc aactactcag gacactgagg ctggtggacc gcttgagctc aggaggtcaa 111720
ggctctagtg aagtatgttc atgcctctgc actccagcct cgactacaga gtaagaccct 111780
gcctcaaaaa aacaaagcaa gacaagaccc aaaaatggtt aagacgggcc aatcacactg 111840
gcttactcct gtaatcccaa cacttcgggg ggtcaaggtg gaaggatcac ttgaagccag 111900
gagcttgaaa ccagcctgag caacatagtg agacccctat 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 agccacgatc gtgccactgc actccaacct gggcgagaga tcgagaccat 112200
gtctctaaag aaagaaaatt acaaggacag tgaacccaag aaagtcagtt gtgcagcaag 112260
catagaaagc aaccagtcca aattaggaca gtgtgttttc caagaagaac gatcatttgt 112320
catgagaatg ctttgcttta aataaatgag taaataggta gaagactagt tctaggggat 112380
aggcacgtct ttcttctctc aacaagaaaa aagaaaggca attctaatct ctaggaaaag 112440
caaatagcat taagtcatgg tccaaatatg aggcaaacca aaatatggct tgatttttca 112500
gcagttgatc tgttggaagc ccttgatatt aaaaaggttc tcctttaagc agtttagggg 112560
tcatgatcaa agacccatag aaagagatgc catcctttta ggatccttgg ctctcttggg 112620
aactgtattc acgtagtcat aatgtaagta ttgcttgagc tttcattttt ggaatcaata 112680
tgtgactgaa acactgaaga cttactgact taattatggt ttcagaacag aatgaaaatg 112740
tcttcagttc tgatgaatat aaaaggaaaa ctaaccaagt taatttggca agtagatggt 112800
agagatgggg tgggaatgga aggggcacta aaatccttac ctagcattgt tggagttaca 112860
tgattacatc atctgaagtt gacagaccaa aatatagagg cttcaaaggt atccagatag 112920
agctaaacat gtaactcaga ttgttaggag gtagtataaa tgagccaaat ctcctcttta 112980
ttaccgtaga gttaatgggt aatgtctaaa gttgtctgaa gtctgtaaat catgacaaat 113040
tatgatgtgg tgattgtatt caacagtctt tcagttgcag ggataaaacc ccaatttaaa 113100
ctagagtaag agaaagaatt tgttggtttg agctcctgga aagtgcaggc aagggtagtt 113160
ggtaggactg catctagtgt tataattcta tggtctgcat tgtatattta tgcatatcag 113220
ctctgctttc ttctcttaat ttgtatactt ttaaaatttt attttaaaga tagggtctca 113280
ctttgtcggc tacgctgaag tgcagtggtg tgaagtgcag tgcgaggctc gctctagcct 113340
cgaactcctg ggctctagag ttcttcctgc ctcagccttc taaggagctg agacaatagg 113400
cattcaccac catggctgga taggttttaa aattcttttg tagaaatgga ggccttgtta 113460
tgttgcccag gctggtcttt aactcctagc ttcaggcgat cctcctgcct ctgcttccca 113520
aaatgctgag gttataggtg tgagccaccg cgcccagtct catctctgct tcctgtctta 113580
gcccctcaag taggcatgtg attggccttg cataagtcat atgggtgacc ataaaccgct 113640
gaatgctctg gtccacctgg gccaaatggg agactggaca gcattccatt gacgaggagg 113700
tggggcttgt ctccgggagt aagggagagg agcgcatgca gtaactgatg gtctgctgca 113760
cgggatagcg gcgcatcagt tagaattttg aaggtaacta ccagaactga aaacagaaaa 113820
gataacaagt agttgcctta aaaagggatg gggcagggtg cttttgtgat cagaaactcc 113880
tttctcttat tggatttttg tacacatttt gcggacatac ccttagagta aagataatta 113940

[0091]

gcattttcag ccttggtcca tttgaggagt ggcccgcctc cctgctagca ggctctgggt 114000
ctgctaggtt cagttgagca tcctggctct tgcctgcatg gaacttacag tcagtgcgtc 114060
agtatcacaa gtcttaatat ttcctatgaa 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 ctccacacaa gccatggcca aaatttaatt ttgataatgg actctagttt 114360
ttgagcctta cttgctatta ttgaaagaat tttcttgttt ctttttaaag atcttcagat 114420
tatgcttcac tgaccactgt aataagttta aagttgagaa aatatgcctt gttaatgaat 114480
gataggtcaa ttttagtata ttggtcattt taatattttg ccaccagttg gtttgaatct 114540
gatgccagga ggagacagcc tcatttcttt ttttttttt gagacggagt ctcgctctgc 114600
cgcccaggct ggagtgcagg ggccggatct cagctcactg caagctccgc ctcccgggtt 114660
cacgccgttc tcctgcctca gccgcccgag tagatgggac tgcaggtgcc caccatctcg 114720
cccggctagt tttttgtatt ttttcagtag agacggggtt tcaccgtgtt cgccaggatg 114780
gtctcgatct cctgacctcg tgatgcgccc gtctcggcct cccaaagtgc tgggattaca 114840
gacttgagct accgcgcccg gccgagacag cctcatttct aaggactagt cttgcctttg 114900
tgggataagg gtggtgtgtt ctgtgtcttt ctacatgtcc gagcgatctc tgcagctcaa 114960
aggtgttcac tgtcttattg tgctgatttc ctcttcttcc atctcaaaat tgaggcaaaa 115020
tactttcact attgaagtgt tgtccagtag aacttccagc agagacggga tgtctgcact 115080
gtctaattta gttgccttta gccacgtgtg gtgttccata cctgaaatgt ggctggtctg 115140
attgggtagc ttaatttata attttattta attttaatta agtttgaaca gctctgtgtg 115200
gatagtggct cctgtatgaa actgcaggtc tgttgagaag catctttact ggagagagtg 115260
gagggcttgg agggggcaca tgggtttcct gctgctatct ttgaccttat ttaattggcc 115320
caacatttgc aagtaagttg tctgtgcgtg tatatataaa tgtctgtttc tgtcttcttg 115380
tttcgtttga ctgcatttat ttgaaagaca ctaggtggca gaattactgt atttggttgg 115440
tttaaagata agagttgaag taatccgtct tgtgttttta tatcggtaag gtgtgtttag 115500
catgtaaaat tggtaattcg tattcacgta ctgcttaaac aaaggctaag aattccaccc 115560
atacactgaa aatggagacc tttgaatttg tccatttcag gcattacttc ttaaacaata 115620
cctggttcag gaactagtca gaatggcacc cttgactttt agtttcctgc ttttccttt 115680
gttgggggag gagggtattt 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 ggcaggaact gctgcccctt 116040
cctccctgag tcctggtcgt gggtggtgga gaggtaccat gaccctcacg gaggcctgct 116100
caccttcct ctgcggcaga ggcgatggct gcacgacagc tctttccctg tcctttccaa 116160
agcgtccatg gttccacttg atggggcaaa gcaggaatac tggaagagaa agtggtcctt 116220
tctatagtaa taaagttgac attgattcaa gttcaccctt ggggaaagga cagggccact 116280
aacaattata atgctggaag cagtggaatt ttctcatggg tatatagtag gtttaatttt 116340
aattatccca gttaattctt agaacagctc tgtgaagtat ttcccccttt ctgcttgagt 116400
tctaaaagat cctatgccaa aaccaagaat gaaaacccaa gcattctttc ttgctcatcg 116460
atctttctct catcgggcca cttcttgggt tgttagtggt gaatgtagcc gctggcaatt 116520
gcagaatacc caccatgggc cccagtcact gtgtggcgtg gattagaggt ggttctctcc 116580
atgtcatagc cgaacaagcc cagcccagag aggtttctgc cctaggagct cttgatggtg 116640
gaattgggat gcgatcccac atcctgcctg tgttttgaaa gcagcattct tcatttccag 116700
ttcctgcttc cgttgttcct tttagtattt ctttgtttaa ctcacgaaat caggacttgg 116760
ggagctgctg cgtgcagctg tagctgtttc tctgggtgca gcctgcatcc accttcctgc 116820
ccccctcctt actgccatcg tggtctctgg gcacttggtc cctttctctt cccccgagtc 116880
cctttggctc ccctgtgcca cccttgtgat ccacaggctc tgccttcttt ctgtctgaga 116940
ctgctgctca tcactacccg ggaccttagg aagggaggtt cctccgagaa gcatcttcta 117000
atctcagcca cgttctcaat gccgctgttg gctttgttaa ataatggtag ctactgtaac 117060
aaataaacca acatttccat ggcttcacac cagagaaggt tgtttcttgg ttttatgaca 117120
atgtgttgag ggtgtttctg gttcacggat ggttttcctc catgtgggaa ttcggggacc 117180
caggctcctt tccttctttt ggttctcttc tctgggcctc cacatcctct gtgtctagtt 117240
ggggacaagg agagggaagg tagagaagaa ggctctgtgg ccttggacaa gtgacatgca 117300
tgcctttgct ggtgttctct gctggtggtg ggtcacagcc ccaccccgta cgaggggact 117360
gggagacgtc gtcctgctgc ctcccagcag caagcagcac tgtggtctct gatgtgtttt 117420

[0092]

ctatgaggat aaaaacaggc gattccagga tgagtaaagt cagggaaacc cttggaagga 117480
ggtgaccagg caggtgtcac catgggatta gtggtggctt cagaatgagc cgccaagagt 117540
gcagtgcctt ctaaagcttt tgctattctg atatgcccac accatgccca gcaggtgtct 117600
gccttgctct ccgcagagag agtgatgaat ccttctcgtg aacctctgtc ccgttcttcc 117660
tccctccacc tggaagggac cctgggttcc ttgaaacatc ccggtggaac aggggacctt 117720
ctgtcctgtc cctaagctca gcctcatcct cctgccagct tcccaacccc tcttatgtct 117780
gcttcctcac gccacatcct tctggattct ctggaattga attttgcctt tgatgcttat 117840
ttaaaaatat ccattgcagg ccaggtatgg tggctcacac ctgtaatcct gtgcactttg 117900
ggaagccaag gcgggcagat tgcttgaacc caggagtctg agattagcct gagcaacatg 117960
gtgaaatcct gtttatagag aatacaaaca gggcatggtg gcgcacacct atactcccag 118020
ctagacagga tcgactgagc cctggaggcc ctggaggccg aagctgcagt gggctgtgat 118080
cgtgccactg tattcccgtc tgggcaacag agtgagaccc tgtctttaaa aaaaaaaaaa 118140
aatccattgc atacttcacc acagtgaaac gtgtgtctta tctttccttt ccggcctgta 118200
gctgctcttt tgcacttata gccgcactaa gtcaacctta aattaaaagc aaaccagcac 118260
ttcctgtgct cttctgcttc cttcatgagg gtccctccct ctgtgtacgc tccattctca 118320
ttgccccggt ggtttgtttc cctcttggtt ctcaagctgt ggcagcctgc ctcttatcat 118380
ctttactgaa aagtcctttg cagaggctgc ctgtgttctt tctttctcgg tccctctcat 118440
cctgggcccc ccagcttgat gctgtggggc tgccctctcc tcactcagta gcttgcaggg 118500
tcttctctgt ctagccactt aattggttgt gttccccgag ttgctgtccg tggtctctcg 118560
tcactgtttt ctctgtgtct ctgcctctct cctcggcctt ggtaggtctc tccccttttgt 118620
gaccctggct gttgctctcg tggacaactt tctcttgctg gtccgcgtag tcctggcatc 118680
cagcttctca acatgggact tgtcctgcca gtacctcaga cttacgctga aaattgaact 118740
agcaccactg tcactctcca ggacctcttc ttgttaatta ggtcattagg gatgttcgaa 118800
atcccagcat cattgtccat tcctcctcct gccagcccag ggaccctgac cttacctcct 118860
cctctccatc taccgggagg tggctctcag agtccgtctc atcttccacc cgaacttccc 118920
tacagactcc ccgctgccgc cccaggggct gagcacttcc tccgtgcctc gtgcagcgct 118980
gagcccttta cctgggttct cctgtttgct ccttattgca accctgtgga cagatactgc 119040
tcttaattcc atcttaaacc tgaggaagct gaggccccag gtaaggtgca tccaaggtca 119100
ctcaggtagt aaactgtaga gccacgatcc gaaccaggca gtctgattcg gagcctgtgt 119160
tgacactcag ccacctagaa cacagctcag attgtgggtt tctattacgt gttcaaaacc 119220
gccacatccc gggtctgtcc ctgcacgtgc cctgtggcct ggctgcatct tcttgaaggc 119280
agcgcatgcg tcttcactca aggggcccat gcaggaaaga gggccccaca gaaggacgag 119340
gccagtgcag aatgggctgg aggggacgat gctgactgtg aagcaagtgt agagaaatcc 119400
caggaaacct ggaggaacca gagacagggc attagaactc atcgttgtga cctggtctgt 119460
attctctgag tgtgctgctg cttttagctc gcttccttag tctcaggttg tagtttaagg 119520
cattgtggag ccctaaaaag cctctactct gtttttgcct gtttcgggac cctttcactt 119580
cggggatgtg ttgaattttt tgtttttgtt ttttaatttt ttgagataga gtcttgctcc 119640
attgcctagg ctggagtgca atggcacaat cttggcccac tgcagcccct gcctcctggg 119700
ttcaagcgat tcttgtgcct ctgcctccca agtacctggg attacaggcg cccgccacca 119760
cgcctgacca atttttatat ttttagtgga gacagagttt tgccatgttg gccaagctgg 119820
tctcgaactc ctgacctcaa gtgatccacc cacctcggcc tcccaaagtg ctgggattat 119880
aggcatgagc caccatgccc ggcctgaaat ttaatcagaa ataaaatttt gaccccaaca 119940
atgatgctag gaggcccaga tctgggggag agggcaacct tggccagatg ggcctgtctc 120000
tgtttcccaa gtcttgctgc ctctccctgc tgtgctttgc agcctgtgca tgtctctgtg 120060
cctctgatct tgttcatcca gaggagagga tagaatcaag tcatgattcc tggagccctg 120120
agaagaatgc tgtggagaaa cttgcaggta gactctaact gagtgtgtgg ctgaggtgcc 120180
agcattgtgt gtggggaggc tgaccgcttg gcctgcccag gcccaggatg ctccatggcc 120240
gggcacagag gcaacttggc tgtcaggtgt caggagcctg cagagagcac acagcctgga 120300
ccgcagggcg ctgcccatgt tcttccagca cctgtcctgc ttgctcacct ggcctcttac 120360
agcatttctg tccctcagtt cttagcaagc ccaggagctg ttcaggttgg caggtgccga 120420
gtgctgttcc tgcctgtgta gctgtggctc agtcctgtgg ggggccccgc tgtggcctga 120480
gtgcagtgat tcgaggtgcc gagtgttccc tgactcgttc tgcaggagct gtgttcagac 120540
tttcacagct cttggcttgg agcttctgga gggcttggca ttgccaacca gtgcaggggt 120600
ggacagtggg agaggaggaa tgctagcttt cttgaccagt ccattaaata aatgggatat 120660
tggccgggca cggtggctca cgcctgaatc ccagcacttt gggaggctga ggcgggtgga 120720
tcacgaagtc aggagttcga gaccagcctg gccaacatgg ggaaaccccc tctattctaa 120780
aaatacaaaa attagctggg cgtggtggca gacacctgta atcctagcta ctcgggagac 120840
tgaggcagga gaataggttg aaaccagaag gcggaggttg cagtgagcca agatcatgcc 120900

[0093]

actgtactcc cacctgggca acaagagtga aactccatct cacaaaaaaa aaagcagaat 120960
gtctgtttct gcttagaaaa atcagaattt tctaaatgcc aggtgctttg aatatgtaag 121020
tatgggaaac aactcagcct gtttcatttt tatgtaaaat ctccacgtag ccatgtggca 121080
ctggaccgag atgaaagcaa agacatttct ccttctgaac tttgtttcta ggaatgttcc 121140
ggagaatcac agcagctgcc actagactgt tccgcagtga tggctgtggc ggcagtttct 121200
acaccctgga cagcttgaat ttgcgggctc gttccatgat caccacccac ccggccctgg 121260
tgctgctctg gtgtcagatc ctgctgcttg tcaaccacac cgactaccgc tggtgggcag 121320
aagtgcagca gaccccgaag taggttcata atgcccacag cccagggcgc tggcccagca 121380
ctctgtcctg agactcccag taacctgaga ttgggccacc gttacagcat tttcattttc 121440
catttttgt gagggcttgt aaaatttctg ctgcatatta atattccttt catggacagc 121500
atattgtaga gacaaacatg cggtccagcc aaaggcattc agaatagcaa ttgctttcta 121560
aatgtgattt tctttggcaa gttctttgac accattccat cttgtggatt atgcttgtca 121620
tgctgtgtgg ctcctactaa gttctagtcc ttcagttggt tccatagcca gacatgttgc 121680
aatgtcttaa cttcattata aattaaatgt ggttctggtt attcttagat aatggagtaa 121740
cgatttagca aatttcaaaa cctcttggaa atattatttg accattcaaa aagacttact 121800
aagtctctca ttatgggtgg ccctcttttt gtaaaaggtt ttcaggctta agctccattt 121860
ctaggtgctc caacactctg ttatttgtat acacgtggaa ataaaagctg tgacatcccc 121920
gccctagctg aatcctcagc acagtgtttc tggaaggctc aagatcccac actggggaaa 121980
agaagttcca gagagaaaag agggcaggtg ctgccgtgcc tctctgctca gtatggatac 122040
tgggccatgt gcggccaggg cttgcagtag ggccagttca tggcactcag ctggaaagtc 122100
cactgttggc gggcattcgt aaccatccac 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
aggtaaattt agtttggaat tcagcaagcg tcttcattca gccctctgag ggcaaactac 122400
agcttttcat aaatgtaggt aaattctctg tttcttgacc ccttctgacc cagttttcct 122460
ttataacctt ctgtattgtt ccattatcct gaaataacat taatagatta ggctgggtgt 122520
ggtggctcat gcctataatc ccagcacctt gggaggccaa ggcgggagga tcacctgagg 122580
ccaggacttc gagaccagcc cagcctggcc aacatggtga aaccctgtct ctactgaaaa 122640
taacaaaaat tagccaagcg tggtgacagg tgcctgtagt cccagctact cagaaggctg 122700
aggcaggaga attgcttgaa cccaggaggc aaaggttgca gcgagctgag atcacgccac 122760
tgcactctag gctgggtgac agagtgagac tccatctcaa aaaaaaaaaa aaaaattaat 122820
ggatcaatgg atttttaacc taatagttaa attaaaaaaa tatcattctt taatggtaat 122880
gtaaaggtaa aattaagaga agataatatg taacaagcat tttagtatgt gagtgtccaa 122940
ggtctccctg tggtggaagg 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 tgcttaccct tgatgccccc tcggttagtg tgcatctcct 123240
ttcaggctgg ctcccagatg ggagctggct ccaggcgaca ctgggtgctc tgctccagga 123300
ggtccttgtg tgggccctac cccggcctag cccctctctt atggactctg tcaccatggg 123360
tttgattcac tcaatctgtc ttacctttg gtgagctgtt agagtcctgc ctatacttca 123420
gcacttgtgg gtgtgttgtg gtacacatga catgttggtc acttcccagc tcatcttgtt 123480
ctgagtcacc ctggatttgg tacgttcatt cgccactagt agctggcggt atatggcctg 123540
cgatttggag gacttgtgct gctacaaatt ggggctgaat ttgagttgac actggccctt 123600
ctttatgtct actgctaata tttgaattgc aaatgctgcc tcttctcttt cagaggctca 123660
ttaccctata gctgtattat tgcaaagtac ataattacag cttgagtgta agtcacgctg 123720
ggctggcagg acagccaact gagaaagggc aagtttcctg ttagttttca cattgacaca 123780
taatttacaa tacagtagaa tgtacttttg tatcaactgt agtcagtaac agccccctcc 123840
cccaaccaca taagatatag agcagtgctg tcgcttcaca tagttccctc ttcctctgcc 123900
atgtcccgcc ctccccaggt ctaaccacca atccgtgctc tattcagccc attgcagagg 123960
gtcatagaaa tagaatctac aggctgggtg tggtggctca tgcctgtaat cccagtgctt 124020
tgagaggctg aagtggaagg atcacttgag gctaggagtt cgagactagc ctgggctacc 124080
tagcaagacc ccatctccag aaaaaaaaaa tttgaaaatt acaagcatgt ccctgtagtt 124140
ccagctgctt gggaagctga ggcgggagga tctcttgttg aggttacagt gagctatgat 124200
cgtgccactg tgctccagcc tgggtgacac agcaagacct tgtctttggg aaaaaaatta 124260
agaaagagat ggaaccacac agtgtgcagc cttttgagtc tggccccttg cagtgagcgg 124320
tgtctaccgt catgcgttgc acacgtgttg gtggctggct tcttgtgact gctgagcatt 124380

[0094]

atatggctgg gctgtagatt gctttcactt caccagttgg gaaacagaga aaaggcagtt 124440
tttaaaaagt ttaaatctgt agaattttgg tttttaccag ttctcttcta aatcctgagg 124500
gattacagga aaagttgttg tatttcagaa tattcttagc ttgatgtgac ctctctccct 124560
gttaaggccc tttgctgcaa tgggaaggac gtcgtcctcg gtcagaccct gaaggtcaga 124620
ggggcacttt gggagtgtgt caacatttta actgtatgga ctagagccaa gagtctcaag 124680
atttataatt cccacctatt caaaaagaaa aaataataat aataaagtga gaagaagtca 124740
atgtaaagtg aaataacctg tgttggtggg gaagaagtgt ttttaaacag aatttccata 124800
atgtataccc tgaacgtgtt tagagtggtg 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 ttttctttag tttttcatat gtggtttatt gtagcttggg aatagataac 125100
tgagagtata tattacacat acaacattct gatatggcaa tatttaaacc aacttgtctg 125160
ttttagaact agaattaaac ataatcatct tcagtatttt gcaaataagc tcactgccat 125220
ccagaaacat tgtcaatgca tctgttgctc cttctagaag acacagtctg tccagcacaa 125280
agttacttag tccccagatg tctggagaag aggaggattc tgacttggca gccaaacttg 125340
gaatgtgcaa tagagaaata gtacgaagag gggctctcat tctcttctgt gattatgtcg 125400
taagtttgaa atgcctgtaa acggggttga 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
atcaaatgcc cagctattgg cttcacgcct acacgatgct gggcatattt gttaattcaa 125700
gggaagcaat ggaataataa taactaatga tttgaaaaac aagataagtg cattgactat 125760
agtggggttc tgattttaaa ttttttaaaa aagtaatacc aggagcagtg gcttacgcct 125820
aaattctagc aactcgagag gctgaggtgg aaagatcact tgagcccagg agtttgagac 125880
aagcctgggc tacggtgtaa gacccccatc tctaaaaaaa taaaaaatga aaaattatcc 125940
aagtgtggtg gctcgtgcct gcaatcacag cttcttgaga agctgaggcc agaggatggc 126000
tagagcgtgg gagttcgaga ccagcctggc aacacagaga aaccctgccc ctaccgaaag 126060
aaagaaaaat tagcctgatg gtggtgcgtg cctgtggtcc cagctacctg agagactgag 126120
aagggaggat tgcttgagcc cagaagtttg aggctgcggt gagccgtgac tgtgtcactg 126180
cactttagcc tgggtgacaa ggcgagaccc ctgctctaaa aaacaatttt tttaagttaa 126240
tttgtagaaa aggtgttaga tgttcattgc cgtattttat gatggattcc tgtttaaatg 126300
ccattctctt aaaaaaaaaa aaataacttg taggagtttt taaccgtaaa attagcatca 126360
catgtttacc atggagaatt tacaaaaaac aaacagagga aaataaaacc tctgtaatca 126420
tactactcag agataacttg ctgttagatt tcggtgtaga tctaatactt tttctgtatt 126480
tatattaaaa atacttaaaa catatacatt tctttgttac aaacatggta tcttatagat 126540
agtgctgtca catagcaaaa cagtgttaaa tattctgaat cagaaaagga agccgactct 126600
ccaactgaaa gaggtgttat cctagagact ttttctggtg atggcaattt gttaatattc 126660
acttttgct ttacattctg tattgaaata gtttttctgt tttgttctac ttttaaggat 126720
aatataattg tatcatgctg tttttcacag aaatgtaaga aaaaaagata ttaattttgt 126780
aagttaatag aggttgagca tcccaaatcc aaaaatctga aatcccagat gctccaaatt 126840
ctgaagcttt ttgagtgctg acattatgtt caaaggaaat gttcattgga agatttcaga 126900
ttttttgatt tagggagctc aacaaataag tataatgcac atattccaaa acctgaaaaa 126960
aatcctacat tcagaatact tctgatccca aacatttcag ataagggtta ttcaaccttt 127020
actgtcagat gatcccaaat gaaaaatatt aatcgttaac caaatgtcaa ggaattgatc 127080
acattttaca gtttctgcct aggattatga atcaagatga aaaggctctg cgtgtttaaa 127140
aatatatata tttttatttt cttataaatc ttaaatgtat caacacttaa gatgtatttg 127200
atatgtggaa tccattcata ttttggatta aacaattctg tcaagaccgt ggcagtgata 127260
gaggattttt ttttcccact gaactatcac aaaattggaa aaagagtaat tggagaaccc 127320
cactggcttg gccagctcga agccccggag ggggcaggca gtgctgtgga tgggagcgtc 127380
gcagtaccac gctgcccctc ctgcccatgg atctctgagg cctgcctttg tcctttgacc 127440
cttggccatt tgttagtgtc tctgagagct ggactgctgt accctacttc cccaggggag 127500
cctgacttca cacagcctct gctgcagtgc gtggttggag gtgacggcct tggtaaatcc 127560
agtttcctgc ctcctcaatt atttgtgctc atacactgta tatttttag tgaggtttat 127620
atttgagatg tgttttctcc ttcttaccct ttctggcctt tctatggatt aatacctggt 127680
ctcttcttgt gtacttgaaa gtgaatctct catcgtattt ttccttagtg tcagaacctc 127740
catgactccg agcacttaac gtggctcatt gtaaatcaca ttcaagatct gatcagcctt 127800
tcccacgagc ctccagtaca ggacttcatc agtgctgttc atcggaactc cgctgccagc 127860

[0095]

ggcctcttca tccaggcaat tcagtctcgt tgtgaaaacc tttcaactgt acgtcttcat 127920
cctgccaaca attgccagtt gcagttttct ctgccttaaa aatggagtat tgaaattttt 127980
aactttaatt tctgactggc aaaatagtca tcttttgttc ttttccttct cgctgttagc 128040
caaccactct gaagaaaact cttcagtgct 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
tggctgcctt tttcctccat aggtgtggtc ttgacacggt caccaataga aacatggaaa 128340
tatctgcaaa cttgccattc ctcgtgtgtc tgatctgttt cttgaacttt tttctagtct 128400
gtccttacta ggatgaactg tacacatcag tttatccttt ttaaatgagc atgaggttat 128460
tttgggttgt acagtgtcac aaacacacta atgtgttttt gtctattaga gcagcatggc 128520
ccagttgcca atggaagaac tcaacagaat ccaggaatac cttcagagca gcgggctcgc 128580
tcagaggtaa tgctggaaac acaggtcatc cttgtgttag gagaacccag gatataaaag 128640
atatagattt gtgcgggaat aaattcacag gacaagaaat tgatgtgcgt tataggtggg 128700
tttgctgcag aagtgccata atagaaagct tcctactttt aaaacaacca gatctcactt 128760
tatatggagt aaaggacaac cagcaggatc acgtctatga catgagtgga ggcagtttgc 128820
actccttttg gctgtttgag aggtagtatt tagaatgcct gtattcactg tcctgtgatg 128880
agtgggaaaa taggttatca gctttatctt agcaaaatca aagcatatca tctaattgct 128940
aaacaagagt tggcaaatct gaaagacatt actgaatcct tggcatgcag gacttacatc 129000
tgcatcccgt tgccattttt tctcttcaaa gcatttaatc acttagttgt gtttgcaaag 129060
tcttttagaa gcctttatca gaaatcctta catctcctat gtgagtgtat ttccatgact 129120
gcaaaataag ttaaactttt acctttttc ttcccttggt gggggcggaa attgtgtgtg 129180
tgaaagggaa agagagacag cagagaagga gaatataatt atcatgctgt gtcctttgag 129240
ctgaaattgc aaaaaagaaa acacacacac acatgctttg atttcagtct taagagtacc 129300
ttgttgatgg tgtttttaaa tgggattggg cacaattagg tggacagttt ggggcgattt 129360
ttcggtctgt agggccaagc tgttttgtaa tttgctttat aaagttgtca ctctcatagc 129420
atatggtggc agataaacta ttattacttt ttgaccctag acttagtctt cagtccagat 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
atgagaaaat agctgtgaag aaaaagtttt aaacaagttt cattttcctt taagaagcca 129840
ctaatagtgc atccttaggg tgtatatttc tagaatccta gtgtgcagag tttagactaa 129900
gactaaaaaa aaaattgcac tgtaatttcc tttttgtttg tattttagac accagaggct 129960
ctattccctg ctggacaggt ttcgtctctc caccatgcaa gactcactta gtccctctcc 130020
cccagtctct tcccacccgc tggacgggga tgggcacgtg tcactggaaa cagtgagtcc 130080
ggacaaagta agtgtccagc gtgtctgcat gcgaggcaca gggcagagtg cctctgtcac 130140
ctgaggcaga tacagagagt gcagaggagg tgcggtggac ccaaggagtg ctggcgctct 130200
gctcggctca atgaagccgt ggttagagac ctgggggggac catcaatgtc cgagggagca 130260
aagcagtgct gatgtgggac cgtttcggta ggagtgcgag gtgagtcgtt agtgggtgac 130320
tcaagggaaa gtcaattgtg gcctgcaggc ccctgactgc acaggccttc aagcacatgt 130380
cagtgcattt agcctccctc catcgcctca taccttctgg ccacctgtga gttgcactgc 130440
cactgccagc catactggta tgttgtcagc acctccactg ctcatacctc accgttaggg 130500
accacttggg gccttggtag agccttggta ctctactttc ctggagagag ttcagcttat 130560
gaatatgaat ttagatttca aaaaccagca gcccaagtat aagaaagcga aggttcagtc 130620
ctgccgcctt aggctctatt tgctaagcat ctgccctgcc ctgccctggt tgctgggaag 130680
agatgagcaa agcagacagc ccaggagagg atggcaaagg ggccgctaac ccttagtagt 130740
ttagctatat ttggaaggac tattagaaat tcaccaggtg aaggggggagg ccgtgagagt 130800
acccaggtag gtaacagaag tccaaagagg aagacctgtg gtgtggtgag ctgtatagcc 130860
acaacatgcc ggccggaggc cctctcagtt agcctagtgc agtgttccca agcactggcc 130920
taggcctgta gctccaggga tgtgaagtcc ccttgaacgc cacccatcat gttcccctta 130980
ttcatctttt tcttcccagg actggtacat tcatcttgtc aaatcccagt gttggaccag 131040
gtcagattct gcgctgctgg aaggtgcaga gctggtgaat cggattcctg ctgaagatat 131100
gagtgccttc atgatgaact cggtacgggg ggagcagcgg aagcaaggaa tcctcagctt 131160
ttcttgtgac ttccaagtgg gatttgtctc ctcatgtgac ccacttgttg acaacacatg 131220
ttgaggactc cactctggat ggggacggga tgacggagag actccactct gaatggggct 131280
gggaactggg gaggactcca tttcaggggg ccgggacatg ggggatatgc tgatcgagat 131340

[0096]

tgtttcagcc acattagaat ccaaggaggc aagtcgattt cactcaacct ttcatgcatt 131400
taaagaaaat 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 tggtcctggg cactagggtg ggggacctga gcggnnnnnn nnnnnnnnnn 131700
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 131760
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 131820
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 131880
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 131940
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 132000
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 132060
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 132120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 132180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 132240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 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 ttttttttt gagacgaagt ctcgctcttg tcccccaggc 132540
tggagtgcga tggtagatct tggctcactg caacctctgc ctcctggatt taaacaattc 132600
tcctgcctca gcctcccgag tacaggcatg cgcccaccac gcccggctaa tttttgtatt 132660
tttagtagag acgcggtttc accgtgttgg ccaggcttgt cttaaactcc tgacctcagg 132720
tgatctccct gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcctgagcc actgcgcccg 132780
gcctaaaatt gtttatctta agattcatgc agtgaaaact aacttactga gtgataaatt 132840
tgcttagtga tctgtttatt aggttttcta aatttgctaa ttgggctttg aacagctgta 132900
aaagttctga ctgtaaaaga aagctgcaac ttttggcatt catgatgctt ttctgaatat 132960
taaactaaga tagatgtttt acctgaagaa ttggccccca atcttataaa tggctaaaca 133020
aaaaaggttg ctaaaacata atccaaattg tcataggaaa taccattttt ccaaccaaaa 133080
ttttgtcatt catatggcta cttttactta tttcagctgc atttgaccat ctttttcaaa 133140
cttcagggat ggctggtgta tcaccgagat cttggatgac actttagctt tgattttctg 133200
tttttatgaa ttaaaattgt cataccaaaa tttttacttc aagcaaatcc aagagcataa 133260
aaaattaaaa tatcacttaa agtaccaaga gagaacagaa atatatttta ctaagcgtac 133320
gttgaatgaa gttgttcaaa tatttgtaac aggcatagag tagaattttc ttaaaaacat 133380
ttttgatggt ataccaatct gtgttttctc agaaacattt gccttattct tttttctgtt 133440
gtgtttttct tacctgattg aaagctccta atctgttgtt attgtttgtt taacctttaa 133500
tgctctgatt tcaggagttc aacctaagcc tgctagctcc atgcttaagc ctagggatga 133560
gtgaaatttc tggtggccag aagagtccgc tttttgaagc agcctgtgag gtgactctgg 133620
cccgcgtgag cagcaccgtg cagcagctcc ctgctgtcca ccacgtcttc cagtccgacc 133680
tgcctgcaga gccggcggcc tactggagca agttgaatga tctatttggt aattaaaatt 133740
aaaatttatc ttatttttag aaaggttcca gggccagtat agtactttgc accaagtaaa 133800
tatacaataa aggcggtgga tctaatacag cgaaagcgtt tacagaggca gctaaagagc 133860
agcactggtg gcctcagcgc agaatttctt cctgcgtgtt tgccactttg ccgttcattg 133920
acgtggtcac ggacataggg ctctaagccc ttgaggaagg ctgggccaga cctcagggga 133980
gatgcagccc caaactacat gcagtcatgt ggatggatgc gtagatgtgc cattgaggag 134040
caatgtcttg tgctttcatc agattctcaa agaattgctt gactgccttt cgaaggtgtt 134100
gcatctgtgc tcatgtttgc acccacccac gagggccttc tgtttcaggg gatgctgcgc 134160
tgtatcagtc cctgaccact ctggcccggg ccctggcaca gtacctggtg gcggtctcca 134220
aactgcccag tcacttgcac 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 ctcctcacgg 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 agaaagggag gagtccaaag ggcatcagtg 134820

[0097]

ccgttactca caaaatgata aatacaccct 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 aacccacgct 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 cctccccaaa tgaaggtaca cgagcgggca ttctgtgact tggtacttcc 135540
ctttaggccc tgtcctggca tttgatccat gagcagattc cgctgagtct ggatctccag 135600
gcagggctgg actgctgctg cctggccctg cagctgcctg gcctctggag cgtggtctcc 135660
tccgcagagt ttgtgaccca cgcctgctcc ctcatccact gtgtgcactt catcctggag 135720
gccggtgagt ccccatccgt gaacaatggg ttcctatcct agttcctgtc tagttcacca 135780
tgtttatatt ttgtgctgcc tgtttgccag gtactaagct aggaattggg gatggagagg 135840
tagataaaat acgcattagg aagggctggg ctccatctct ttttttttt ttttttttt 135900
gagacggagt ctcgctctgt cgcccaggct ggagtgcagt ggccagatct cagctcactg 135960
caagctccgc ctcccgggtt cacgccattc tcttgcctca gcctcccgag tagctgggac 136020
tacaggtgcc cgccacctcg cccagctagt ttttcgtatt ttttagtaga gacggggttt 136080
caccgtgtta gccaggatgg tctcgatctc ctgacctcgt gatccgcccg tctcggcctc 136140
ccaaagtgct gggattacag gcttgagcca ccgcgcccgg ccggctccat ctcttactct 136200
ccaatatatt ggagtctaca ctggaattta acttgaattt gctttttag tcatttatt 136260
tagattttgg aatttcagct ttcatcaaaa ttacttctaa attttatgtc tctgtgatct 136320
ttggtcttag ctgactgttt tatgcattta gtcttatatg atcgaaaggt 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 gattttggta gtaatgaatc ttgagccgtc tgataataac 136740
ctcggggtga 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 tcaggaccca ttctttctta catgtggttc ctccaagact 137160
taaaagtcat tcacagagac gtgcgccgtg gtgagtgtgc actcctggaa gcgcaccgta 137220
gctcggctgt gtcctgctgc tcctccctcg ccgtgggagg ctttagtcca ttgctttgcc 137280
acactctttt gtttcaccgt atccctgtgc atgcggctgt ttctgaccct acagagcagc 137340
tgggatgcct ctgggggagc ccttccccgc tccagcactt ccacatgcgg ttactctggg 137400
ctcctggagg gcagggagca ggtttgtctt ctctgtgttc tcagaaatta atgcttggcc 137460
cctggtcagc aagcagcaac cttttgttga gtgatactga ataaatacat gtttcccaca 137520
tgagtattca gtaacctcag tgtcaggttc aggcatctgt tttggtggat atttaaaaga 137580
aaattccact tttcctacag aaaaaaaaaa ataaataaat ctaaatccca gtgatttaag 137640
ccagttatag acttagacat atactacggc ttttcatgcc ctttcctccc agttctagag 137700
tagtatttta ctaggaaaat ggtggcaatg cctgttgaga ggaaaagttt ttggccaagt 137760
gtctttcgtt cttgccaggg gccctaggct gctggggcta cttcagtttc tttagcccag 137820
tgtctggcag ggaatgctcc ctgtagcctg tcccacagag gcaggggtgc ctcacctggg 137880
gcctgtccac gcattttaca cagcaccctt acttggagca tcaggcatct tttccgcgtt 137940
ccgtggctca ggaaacacac cttttcaatc atgagttcgc cagtgctttt gggctttttc 138000
tcccagcttt tgtgcaatcc tagttatgga tggagttttc ctgcctttag tcttctgcat 138060
agtacttttt tcttctggtt cccggttcga ggttttgtaa ttaaagaatg acccagaagc 138120
agtggcattt tcttttcttt tctttctttt tttttttga gacagagtct ggctctgtcg 138180
tccaggctgg agtgcagtgg ccggatctca gctcactgca agctccgcct cccgggttca 138240
cgccattctc ccgcctcagc ctcccgagta gctgggacta caggcgcccg ccacctcgcc 138300

[0098]

cggctagttt tttgtatttt ttagtagaga cggggtttca ccgtgttagc caggatggtc 138360
tcgatctcct gacctcgtga ttcacccgtc ttggcctccc aaagtgctgg gattacaggc 138420
ttgagccacc acgcctggcc agcagtggca ttttcataca cagccaaggt cttctctgaa 138480
tttttatctc gaacctctgt gggtccttca ggcttcagtt tgtgatttca tgatttcttg 138540
ttgctaccta aggaatatga aaacacccac ctccctactc tgcgtcttcc agccgatggc 138600
acctcaggct cttggtcctg tgcttctgtg gcgaggataa gaatagtgcc aaccatgtgg 138660
attgagatag atcagttagt ccatccatgt caagcacctg gaatggatga cagtcttgtt 138720
gtgaatactc aacagatgct accatgactt tagttagatt tccattgctt tgaaacagtt 138780
gagacatctc agagctttga gccagagcag tgggccctga 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 ttcactgact 139080
caacgaatca tatttttagt agatacaata ttctagactc aagacaccat gatgtggatc 139140
ttcccagggg tgtgacgtgt tcctcggcgt ctgccttggg agtttccatt tccatcagaa 139200
ccatgcccca gggccctcaa acactctgat ctaggaaagc cagtgaagca aggatgacag 139260
cgtggccctt tgataccagc tgagggacag acacaggtcc tgggagacca gagaaagaca 139320
aggggcagag gaagtgtcct agagggtggg ccagagggct gggaacgaag gccagagctc 139380
aggttcagga ccattccagc aatcccagca gaaaatgggg aggattgtat ggtataggcg 139440
gatatgaagg aggtagactc tgcaagcttt cagtggccaa ctcattctag gtgattccac 139500
aattacagct tgagcagctg cttgtcggtc atgcttctta cactgggcaa gtagaatgtg 139560
ttttttaaaa agtcttctct taaccattgc ttgtttagat ccgaagtata tcaccgcagc 139620
ctgtgagatg gtggcagaaa tggtggagtc tctgcagtcg gtgttggctt tgggtcataa 139680
aaggaatagt ggcgtgccgg cgtttctcac gtcagtgctc aggaacatcg tcgtcagcct 139740
ggcccgcctg ccccttgtca acagctacac acgtgtgccc ccactggtga gtctggtcgt 139800
tccgtgtaga agaccaagta cggtgaaacg catgggtaag ccctgggctg ggcacaccgg 139860
agagggcagg gcagagtccc cgcggcccag aggctgccag ctgtggttct ggtgccagct 139920
gtggttctgg tgccagctgt ggttctggtg ccagctgtgg ttctcgtgcc aggctgcttt 139980
cctcaggcac cgtatgtgga ggtcgctagt agaaatactg ggttttctaa aatgaagtga 140040
ggccccacat ccctaagaga ttagtgttag acttgattct aaagcaacta gaccactttg 140100
cttactggta gaccagaaac cacactccct cgagtgagtg agattttcct ttggaaataa 140160
ttcatgtttt tctacacaat tttgctgttg tcttcagaat cggtttaaag taggtgttat 140220
tgctgggcac agtaactcat gcctgtaatc ccagcacttt gggaagccaa ggcgggcaga 140280
tcacttgagg tcaggagttt gagaccagcc tggccaacat ggtgaaaccc cgtctctact 140340
aaaaatacaa aaattagcca ggtgtggtgg tgtgcacctg taatcccagc tactcaggag 140400
actgagacag gagaatggct tgaacccagg aggcggaggt tgcagtgagc cgagatcacg 140460
ctactgcact ccagcctggg caacagagca atattttgtt tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa 140520
aaaaaaaaaa aagtaggtgt tattgatcag gatgcttgtt tcagataacg aagagcttag 140580
cttgaggaga gtgagggttg atggaagggg actggcttct gctcagtgaa atggcatcat 140640
cccccaccag cctgctgaag taagatgatg ggacctgttc cttagggact gcagcatcct 140700
caggcaagaa agaaaggccg accggcaggg tgtgagccag caggtatagg tcagtgacaa 140760
tggagctggg tcccagggaa gaggcttgtg gctgcttgag aagggcgcgt gcccgtctgc 140820
gtgcgcgtgt gtgtatgtac gctggagagt ctggggaggc ttgctccaag gacacagtat 140880
ttgatcctga gacatgagga gggttctgcc gcaggcgatg aaggtattca gatggagagc 140940
tcattcggaa gaagaggcca gggcctggtg gtgctggaag cagttgcaga acagggagtt 141000
gtaagctttc ctaggaagag cagcaggagt gctggagaag caggccaccc 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 agtgcggtca 141300
tctggaaggc agctgtgaaa ggcactgcag tctccccccg ggcaggtacc aggagcacag 141360
gggagcagaa ctgatttaaa gagagggctt tcctgtggtg aggtgagaga tgagctggtc 141420
attatcatag aacccctctg cctgtgtgca gatgcgctgt gggaatcctg gggttccgtt 141480
gggtcctctg tcacctcact gaaggcatgt cagctgagct ggccagacct tcagctgatc 141540
ctgccacttg aacagcatca agcctgcctc tggattcttc tgtgcacggt gcttgtctaa 141600
tcacctcatg cacagagaac tgtacttcag agtttacaga aataagctgt atggttcatt 141660
ttcgtgcctg cttgccaaca aacatatctg agctgaactt cattgaacgc ctgcctttat 141720
tctaacacac catctgctgt ttgtgggcga ggggtgctgt ctctaactcc tgcctgcctc 141780

[0099]

tcccagcatc cctgagtggg gtgtgccagc agcctcaggg tgaggacagg aagtgggagg 141840
gcagagcaga tttggaaggg ccacttgatg gggaaggaag tcccaggaag cagttggagc 141900
tgttttctgg gggagaaggt gccagcttgg ggacagtgtt gtagtgagga ggaagcccag 141960
tggagagaag tggggcttcc tgcttcctca cagtgtgtct gtcctgactc agctcgggtg 142020
atgtcacttc cttttcatct tctcaggtgt ggaagcttgg atggtcaccc aaaccgggag 142080
gggattttgg cacagcattc cctgagatcc ccgtggagtt cctccaggaa aaggaagtct 142140
ttaaggagtt catctaccgc atcaacacgc taggtactct tggggcctct ttcaggtcac 142200
catcgtcggg catgtaccgg gaggaaatcc agagccccag tactgggatc ttctcatttg 142260
actccagaaa agatttaagc atgataataa tacaaacctg tgtgaataca ttttgcagtg 142320
tcagcaaaac tccttttact gagaaaatag atcccagttc ctgtgttttg tggcttgaat 142380
cccagctttt tatattctgg gcttgtttga agtcaggaaa gattcatgtg taacagacaa 142440
cgtgaggcca aattctgcct tcgattttgc atttaggctc aacagtggca gcgcttgtct 142500
cggagtgtgt tctcgtgttc accagtctga tcctgttgtg tctcactggt gcgttttctc 142560
acatgggaac aagcagacgg gagcagatgg agtcaagtct cttagcactc gccttcctca 142620
gagcctagag gcagcatggg gagaaagcgg gcttggggct cagacagtcc tggtctgctt 142680
ccagccctct gtagctgagc agcgcggaac aagtccttct aacctctaga gaccctcagt 142740
tttgtcaaat gtaaaatggg agtcacgtct atttcataga attgttgcag atttagaaat 142800
tacatttctt ttttttttt gagacggagt ctcggctctg tcacccaggc tggagtgcag 142860
tggcgcgatc tcggctcact ccaaactccg cctcctgggt tcacgccatt ctcctgcctc 142920
agcctcccga gtagctggga ctacaggcgc ccgctgccac gcctggctaa ttttttgtat 142980
ttttagtaga gacagggttt cattgtatta accaggatgg tctcgatctc ctgacctcgt 143040
gatccgccca cctcggtctc ccaaagtgct gggattacag gagtgagcca ccgtgcctgg 143100
cctagaaatt gcatttctaa acaagtgtta gcccttattt ctaaataagt gtcgaaatga 143160
ataagtcacc actttcgccc ctatttgatg gcaagaggtg tgatcttgtg gtgggattgt 143220
aatcagtcag tcctcagtga ctgtgccctg ctgtggtgtt tcctggaaag ttcttgtctt 143280
gtcctagaaa gtctggcagg ggcaccctgt ctccactgtc cagtcttctc cccaggccct 143340
tcaggcttct gcaaatttga ggcttgtttt catcccagaa ggttctggca gcagacgcct 143400
tgcgtctact gtccccttta gttaattaga taattcaatg tccaaaggga accctgagca 143460
ggaacctcaa gccagctgcc tcacggagct cctcctcttc ctcactgtga agattggtgt 143520
cagtggcctc ctggtctccc ccttgcctaa cacgagctcc tttgcttact tgggtgccct 143580
tgcccttgaa ctccccggca gacgtgcgtg acccaagact gtgctacagt ccttgttttt 143640
gttcatgctc atcttcttct tggttcattg ttttccctgt aatgtcaatt gttttatttg 143700
tctgtatctg tgtctgaatc agtcctgcac gctctccttc tctctgtctt ttgttctttc 143760
tttacccagt ttatcacagg gacccccgat gtccatttct ctagttctcc tgtcctaagc 143820
accccatcct gtctttctgg ccttatcaca agtggcgtgt ctgcctcaga catcatgatg 143880
ggggcatgaa gcacagctgt cagaaacaac tgttcgttag gtacactcga attcagctca 143940
tcaataggaa tggagggtct atcagatgtg ttttcactga 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

[0100]

gcagggacaa agcccactga ggtttggggg ctgcaattac caatggctgg aatgcatttg 145320
attacggtgc gttccatgtt aaggatcaat aagattgtgc tctttctgga aagtatcttt 145380
tagttttatt tattggtatt cagaggagtg taggttgaat taaaatgaaa aggcatttta 145440
taaaggccgt gagtagtaca tggtttcatt tttctaatgt cttgcagaga ttttattagg 145500
cttctcgaag tgttcacgta cattacgtta atgtgatact aagagtaact gtactctggc 145560
acagcgaagc cagcagaatg ggaagttgtg gaatgcaggc ccttgattct gatagaaggt 145620
gtggtatgaa ctcgcagaaa tgacagtttg gagggtagac atatgtcaca agtcatcaag 145680
attgtcttta aattcatcca tagaagctaa caggttgtca taagcaaagc ctctaaaatg 145740
tatgagggaa ttcaaggata atttatcaaa aagtaattca tgtttggagt tttgtgccca 145800
aaggagtcct tgatttgaaa aatgggtgtt tgcccatcag attgtttcag ggtccgtatg 145860
tgcagaggcc gtgcctcgtg ccccgtgagc tcagcctgac agaagtccct tggtagcact 145920
tagggacttg gttagcactt cttccctttg aggcagggtg gactctgggt tctgcattca 145980
gagctggctg tgggtgtctt gctgttcttg ttgacctgtg ggctctcctt ccaggaagac 146040
acagagagga cgcagatcaa cgtcctggcc gtgcaggcca tcacctcact ggtgctcagt 146100
gcaatgaccg tgcctgtggc cggcaaccca gctgtgagct gcttggagca gcagcctcgg 146160
aacaagcctc tgaaagctct ggacaccagg tttgcctgaa ttcccacgtg tctccaggac 146220
atcatgggtg ctgcggacag tggggtcccc gctgaagcat ccagcagctt cccccaggct 146280
gttttccttt gttgctagaa ttgaaaacgc tgtccatgtg gcctgtgcag gaggtgcaga 146340
cccaaaggtg gcctcttggc cattgaggag ctggaaacgc gacgggaact gacatggggt 146400
tattgggcat ttaggggtaa acattagcag agcaagaatg agcgggcaag tggtagaaca 146460
cccacctaag ggctcatgga caggtgctca cttaggaagt gagtttcgtt tggtattaca 146520
ccaggttcct ttaggcaggg cggagggaaa gttctggcgt ttttcacttg taagattttg 146580
aaggaaacaa aacactcttt acctttttc tgaaatgtag gtttgggagg aagctgagca 146640
ttatcagagg gattgtagag caagagattc aagcaatggt ttcaaagaga gagaacatcg 146700
ccacccatca tttataccag gcgtgggatc ctgtcccttc tctgtccccg gctaccacag 146760
gtacctgagg gagagggtgg ggggtggctg tacttgggct gggatgagaa aagactggcg 146820
tgctcaccac accagttatg caggaagacc tgagtgtggt ttgagttgga ggctgtggtg 146880
ctaaatagct gccccattca taagcaggag tcttattcag gcccagggag gaaataaaat 146940
ctggaaatga attaggagca ttatctcctg ccagtcaatt ctcacgggct gtaagaacag 147000
caggatttaa aagttgaatg agttccttat gttaagaact caaccgagtt catctacaca 147060
agctgaatct ccagctttc ctaagaaacc aggtgtggca gtggctgcag ggcggggcac 147120
agctgggcct gagcaccccg ctccctgcac ctctcccctc cctgggccct gtctgtcggt 147180
gcccactctc ccaccaagcc tgccagttgt gtgcctgccc tatcacaggc atcagagttt 147240
gtcacctggt ttaaaagaag ggagttgtgt agggatctgg ggatgcacat ttttcactga 147300
acagtatttt agcatagagg tttgtgattc cctggttatt taggagttta agcaccttaa 147360
aggctttaat tgcagaaagg tctatgtgga catgcaatgt gttatacgca gtgtctatga 147420
ccctcaaatg tttattaggg tattgaaata aactgagcac ttggagggcc atggatccag 147480
cttcaaggag ttcataggtc aggaggaccc aggagcaatg acctgtcgta gacggcagaa 147540
aagaggggca cagaggtggg ttgggggcat acacaggcag ctcctggagc tccaaggaga 147600
gcaagtgctt ccagggaagg gggtgtggag gctccttggg aggaggcgag ttgatgctgg 147660
ggtctggcag agggttagct ggggacattc ggctggaggc tgttgtctgg gaattggggg 147720
gatgcccagc agaaagacat gcggaggttg tttggcctgg ggcgtggggg gtgtgagagg 147780
tcgagtgggg gcattatcct gctcccgctc ctgctggctg tatctggtca gcctgggcac 147840
cgaggcgggt tctggaaagc actgttcaca gatgcttatc tgagtccccc 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 cagtgagcca 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 gtagatgcca tgaagggctc tgttgtgggg 148740

[0101]

ggctgcaggc ttggccctga gtgtccctgt ggccagttgt tgggggggcc ccagtgtgca 148800
ggcagacagc tcggccactt tgtggcaggt cacgttggtc tgtgcttctg tttcctcctc 148860
aggtaagtga agggatttaa gggtccaggt gtggtggctc acacctgtaa tgtataacat 148920
tttaggaggc tgaggccgga ggctcacctg agctcaggcg gttgaggctg cagtgagcca 148980
tgattgcacc actgcactcc agcctgggca acagaccaat actctgtcac ttaaaaaaag 149040
tgtaaacaga aacacagggc catttacata tgatggcaca tggcaggagc cccacaggtg 149100
tatgctcagg ggagggccca gctttgctgg ctgacttgca cctatccctc caccctgtgc 149160
tgtgtctttc gctcactggg ttcctggttt 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 gtatttttct agacatagtt 149460
ggaaaaagaa gtcacgctct tctgtcctct caccttgac agatgtttcc acctcaagat 149520
aagtggacat ggccaatagg acgcactgta cttttcctgg atgtgtttct gaagggcagg 149580
ctgagagtga gaggcctgga gctcactggg tgcctgtggc cttgtcctgg ccccggggac 149640
actggtctgt gcccgagata ctccctattc cccacgcccc actgcatttg cccacatcct 149700
tcgatgtttg ccctgtgtcc aatgtctgca aaccgactgt catgggatta tactggggct 149760
gaagtatagt gccacccctg ccctgtcggg gacgttcagc cccagatgcc actggactga 149820
gccactgctt gcttttagga aaggggggtgg gggttatggg tctgggcttg gggagcacag 149880
gggctgctcc ttggcctgag aattgttcat acagactccc tgcccactcc ctgcaggggt 149940
gctgggtccc agggggggaaa tggcccttgg tgccaagaac gtgagttggg cctagggcca 150000
gtgatgatgg agaacagctt tttatgggca cacagcccat agcactgtgc caagtgctcg 150060
aggctcccag agaagcaggc agaaaggagg acagtcgagg tgtgctgagc acgtggtggc 150120
tgtgtgatct ggagcgcggg tcacagaggc gcggggacgc tctggcctgg ggtttaccac 150180
aatgactgcc agtggcggag atcggaaaag aaatctcacg cgttggttcc gtgttttggg 150240
gggttccgtg ttttgggggg ttccgtgttt tgggggggttc cgtgttttgg ggactgcatt 150300
gagatctcac ttacgagtga gagcgtcccc ttcgtagagc ctctttctgt gtcgcctcct 150360
cagccgctcc tggggctggc tgactcctga tccaggccct tagcgtgtgc tggagcttcc 150420
cagcagcagt ccagccccca ccccaccctc tctgtggact cccttgcctg 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 ttcatcacca 150720
cccacgtctc cagtcaactc caggttttcc aatggccttt ttcttttcta cagaaatttg 150780
aaatttctta 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 cacagacacg 151080
ccacaccaca cgtaccacat gcaccacaca cacgtcacat cacacatacc ccacatgcac 151140
ggaacacaca cacgccacat gcacacgtac cccacatgca tgcaccacac acacacacca 151200
catgcacacg taccccaaat gcacgcccca tacacctcac atgcacacat accccacatg 151260
cacacaacac acacatgcca catgcacacg taccccgcat gcacacaaca cacacatgcc 151320
acatgcacac ataccccaca tgcacacaac acacacacgc cacacgtgca cacacataca 151380
ccacatgcac cacgcacagc acacatgcca cacgcacaca 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
cgcgtacacc acacacagac gcacacacgc gtcccgcgca gtcatgtctc ttaggtgtaa 151800
gaacacgact tgccagtagc ggcgttctgg atgtgttgcc tggattctaa ctgcgctact 151860
ctccccttgc tttcctggtg ttccacatct ccagcttctg gtggtctcag acttgttcac 151920
tgagcgcaac cagtttgagc tgatgtatgt gacgctgaca gaactgcgaa gggtgcatcc 151980
ttcagaagac gagatcctcg ctcagtacct ggtgcccgcc acctgcaagg cagctgccgt 152040
ccttgggatg gtaagtgaca ggtggtacag aggttcctgt cctgaagcca tgtgggccca 152100
tctgccttgg gacctggtgt tggccagagg tgccaggtgc ggctgcctcc ttccaagagt 152160
tgacccgagc cggactccac agcccacgtg agctgcagtg cttctcagct ggaggggttt 152220

[0102]

cagcgacggt cagtgccatc cacaggccac cgtgatgtgg gtcgtggcgg ccaagccatg 152280
gtttggggtc ccgtgtccct gggcttgtga catcattgta gtagcccatc cccacagaac 152340
catggtgtgt ggtagcactg aagcatcgta gatggtggaa acgcgactgg cttccccatg 152400
ctctgccctg aggcctgact gcctcactcc ccctcagtta tgttccaggc cccccgaact 152460
tcctgactgg acagcttctc tcctgggggc cattttgtca cagtgaccct gcgtttccag 152520
tcccaagtct gggtgctata gtgtcttctt agcatggtgt ttctcttagt ctatttcggc 152580
tgctaccaca aggtacctta gactgggtga tttataaaca gtggaaattc acttctcata 152640
gttctggggg ctggaagttc atggtcaagg tgccaacaga tttggtgttt ggtgagggct 152700
gctctctgct tcatagatgg catgttctca ctgggtcctc acggtgaaag gagtgaacaa 152760
gctccctcag gcctttcaaa agggccccaa tccacaaggg ctcacccctc atgacttcat 152820
caccacccga ggccccacct tctagtactg tggcactgca aattagttgt cagtgtaaga 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 ggcctgctta ccccatgctc tggatgggct 153300
cctgtcagta acaacgctgt cgtgacagtg atgatgtttt tttgccgtca ctccagctgc 153360
taacatttgc ggagctcttc ctcctgcacc ccacctgaca aaggcaccct aggcggccag 153420
cgtcagaggt tagctggctt gtctgggtca cacaaaatgc ggcagaggtg ggactgagcc 153480
catgtctgtg acctgaagcc tgactccctg cgagtcttga ctactcttgc ctggactctg 153540
tcctccccga gcccaaactc cagtcatctt cccttgtggg tggccgtcag cctggtgccg 153600
tgctggtgac ttggcagcca tccagggagt ggaaacaatg aacgcgtggg ctccctgtgt 153660
gggcatctct cttcactgcg agcaccctct gggtgttgcc cacatgatgt caaagcggct 153720
ctcggaaggg gtccttctcc tttatgggga gtttcagctg ctgggctaac ttgaattgta 153780
atgtggtttt gtgctcaggc ccagagctcc ttaggcaagt gttgtgccat cagtaatcaa 153840
atgagaaata atcattttga aaagcagatc ctaaggcagg atggtcatgg gcactaattc 153900
ccagctctgt gcatctttct tgaagacggt gatcctctgt gaaggtttc agcatgtcat 153960
gcttggtacc agcgtatcca gagcatgtca ttttgaggta tttgcctcct gttgtgaaat 154020
ccgtgccacc tgagagcagg tcctgatgtg ggactttcag aggtgggacc aggggccgtg 154080
ggagcgcagt ccttagggag gtgccgcgtg gcgttgtgtg tatgagggga tagcacaggg 154140
tgaggtgggg gcccaagaag gaagtgatcc accaaagaac agcctctttc ggtcctcatt 154200
cctgggatgg gtgggagcgg cttctgtgtc ttccggtcat ttcccctgcg gagaagctcc 154260
tgccactgcc aagaacctca tcttgttcca caacaagaag aggctgcctg gccatccagc 154320
gctccatggg aattctgtgt ccccatagtc ttgggctgaa agagagcgac ataccttggt 154380
gacttctgca ggggtctcct cactgttaaa gagcagattg aaagtgaaga atgtgggcta 154440
agtgtttagg tcgatattta accccattag gttttggata ctaagtgaaa ttgaggccat 154500
tttggttgaa ggttggcata aactactatc agggatcccc aagactaccc ccaggctttt 154560
ctagaaggac tctcagctaa gatgtaatac agtaaaagca cacaaaacac aatcagcaaa 154620
ccaaatcagc aagggcagag gcccatgggg cggtgtcccg aggaaaccag gcccgagctt 154680
ccagaatcct ctcccggcgg ggtcgtgcag gacacactga gctcccccag agtgagccgt 154740
gacagcgtgt gcagtgtcgt caccaggctc aagcttccag aatcctctcc cagtggggtc 154800
gtgcaggacg cactgagctc ccccagagtg agctgtgaca gtgtgtgcag tgttgtcacc 154860
agggaagccc actagagact cggtgccagg gttttgactg cgggctgggc acgtgggcac 154920
cttctgcctg cttcgtgccc atactctgga ctcccagagg gaaggcagat tctcagcaca 154980
aacaccgttg cccacacaag cagctgagca cagagagccc ctcctcagtg aggatggtgg 155040
gcaccgtccc gacaccagcc aggggccagc cttgcacaca gacctctcag gatggtcttg 155100
ggccgtgcac acaagcatga gggcagcgca ccgcccccgc 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 cccagtcatc agtgactatc tcctctccaa cctgaaaggg 155400
atcgcccagt gagtgggagc ctggctgggg ctaggacggg ggtctcggaa tgagctgcga 155460
aggaagcagc atcaccctct ccaagtgccc 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

[0103]

ttctcattct ctgctctcag aaccctctcc tcattaccca ggccagcctc ctctctgcac 155760
cttccccgcc ctggcccagc acctccctcc tgtttccact gtgactccga cctcacttta 155820
tcttaaagct gctgggcggc aggttctgca cagatgtgtc cttgacaaag cacggctggt 155880
gccacaaccc cttaacgagc aagtcaagct cttcacaacg atgtcttgtg agtgcggagg 155940
gctctgtgac accctggtct cacctccgct ctcccgaagt cgcagaggct ttagcagaga 156000
tgggcccagc ctctctgagt cacaggcttt agagctgtct gtagagggag ggtagaattt 156060
catcagccac ccacatgggg gagttgaggg caagaatttg gagcaaagat gggaaagggg 156120
ctgggaagaa tggccagtga tccccctttga caagtgggca ggagatgggg gccgggtcaa 156180
agttgagtgg aagacttgga gggagatggg aagatctctg taggcacagt tcagacagga 156240
gggaggtgtg agccagggca ctggctggtg gctgtctggc aggatttggg acatcctgga 156300
gcagggacag tggctcaaca ggggccattg ccctcatcca ggccagagtg gcacaagctt 156360
gtggggaggc ccttctcgtc tgtcatcctt gctgggcggt gggtgctgtg ctagcaggac 156420
gcaggacagg cggacagctg gcaactgtct ctgcatccct ggagcctggc atagggcaag 156480
tcacacgggg gacacaggcc tgcaaatcag gcacatgcgt tggtgcagcg aggtgatttt 156540
gggggcagc cccacaacag gccccaggca caggccaaag ccctggctgt gctggcgtgt 156600
tgggccgtct atggctcttg ctgtgggcat ggaggactca ggaaaggaga gttgaggtgg 156660
cccaggagtt gcgtttggga tgcagagagc ttgtggcatc caggtagaaa tggtgtgtgg 156720
ggctggcctc agtgccatgg gcacgggctg tgtcacatgc ctccgaggta gaggtgggac 156780
cacgtggtga tggatataag catcactggg cacatttctg tgggtggagg ggggcatctt 156840
actggctcct ctgttcacag tggccactca ttcagtccct ggctaccggg tccccattgt 156900
gccatgggga aggcaggtgc tgtcgggggа tcacacaagg cagcacgtca tggtggaatg 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 ggtaggtgct tccgggagcc agcctggccc gcagctcttc actcccgcgt 157260
ggggccgggc atgctgcgaa gccctctcta cgttggatgg 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 cctttctccc tgtgcagatg tgtggggtga 157620
tgctgtccgg aagtgaggag tccacccccc ctatcattta ccactgtgcc ctcagaggcc 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 agtgttgccc caagctggcc ccatcacctt gcaagagagg ctctggagcc 157980
cccagggctg gagtacctgg tcagggttga ccacccctct ggtcactcat cccatgtggc 158040
tgagctgtgc tgggtcctgg gctagcgagg ggctcacatc acctgctgtc aggtcttctc 158100
cagtgattca 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 gatcccctgg cgctgttgct 158400
ggagtcccgc cagtgattcc tgaccacagc ctgaccgtgg gctgccttgg ctcagggttc 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 gtgagcaggg tgaggggcag cagcaggagg aggaaggtga 158760
aacccacaca tgcatctttg agacccgtgt ggtcagtggc ttctcctcgc taccctccg 158820
ccccactgct gtgcgtgaat tggtgttgag aattggcttc gctcccctgc tctggaagtg 158880
ggttaggagc ttcgtagggc tttttctcaa ggacaaggct ccctgattgc tctcaggcct 158940
cagtcctggc gacatggcgg atctggggcg ttgttgtgct gccttgcctg tgctctccaa 159000
tcagggtgtc ccagtcctgg cgacatggcg gatctggggc gttgttgcac tgccttgcct 159060
gtgctctcca atcagggtgt ccagtgggga gccatttggc ttttctcaag agcatactca 159120
ggtggacttt gctctattct ttggccagat gaggtgttct gaacagctga gcctgtgctt 159180

[0104]

gtctgttttc atgtttttt ttttttttga gatggagttt tgcccttgtc acccaggctg 159240
gagtgcaatg gcgcgatctc ggctcactgc aacctccacc tcccgggttc aagcgattct 159300
cctgcctcag cctcccaagt agctgggatt acaggcacgt gccaccacgc ccagctaatt 159360
tttgtgtttt tagtagagac agtgcttcac cgtgttggcc gaactggtct cgaacttctg 159420
aactcaagtg atccaccctc ctcggcctcc caaagtgctg ggattgcagg catgagccac 159480
cgtgcctggc ccccatgtcg attttaaaac gcacctctgc atcattcttc agttcccaca 159540
tgctcactga gcaccaccac agctggcaga cggacacagg gaggcgccac gaccagtcct 159600
ggccttcaag gggcttgtgg tctagtggac ccagtgctag gtggcgagtg ctccagagag 159660
cgtggtgtat gccttccgct ctaccgccct ccagacgccg cagggaggca ccttggagct 159720
gaccacagat ctccctccgt ggagcactgt cttcagcgca gccgccatgc cactgctggg 159780
cgagggtctg cgggcgggta gagccaggag cacctctgag aaagtgcact gccgtttctt 159840
ggctgcttcc tgtgcatctc agttacacac agctggcatg tgtgcactga tgagacagga 159900
acatgatggt tgcttttcag cactaaaaag gatactgctc agggggcgtg tttcaggatc 159960
tggttaggga aaaagcagcg agagcacaga tggggccctg tttggtaaca agaaaaaagt 160020
cccggttgac aacagtgcta caaagtgtta gaacacatag aaatgtttat ggagcatttg 160080
gatgtggaaa gcagcaaaaa cataatgaga aggggttctt ttgttaggat ttttaaaaat 160140
ctcttttgta acatccttcc ggctgcacca tttctgcata ttcttttatg tagctttcag 160200
actcttagga tttctggtca ctgcagggcg tgggagccag acagagccta tgcctagcag 160260
cctgtcttca cgagctggac agaggaggag ctggggtttt gccttttag cctcaaattt 160320
catactccag ttgcttaggc tctgactttc cccacttgga aagtccctca cggccaaggg 160380
tacctcccag ccctgatttc acatcagcat tttccccaga gccaaggccc tccgcgggca 160440
ggtggggcag ctgtgggagc tggtgccagg ctctgacctg tgtccctcct cccaggatca 160500
ggaaaggctt tccttgtgaa gccagagtgg tggcgaggat cctgccccag tttctagacg 160560
acttcttccc accccaggac atcatgaaca aagtcatcgg agagtttctg tccaaccagc 160620
agccataccc ccagttcatg gccaccgtgg tgtataaggt gaggttgcat gtgggatggg 160680
gatggagtgg ggaagcctgg aggtggaatt gaccccgact tgccagcaga ttcgccagaa 160740
gaacccagct cctccccttt aaagcagcaa tgcctctggc ccccacccca cccccaccac 160800
ccgggcacag caggtgcttc ccgcccccca gccctgacac tcaggcgccc gcttgctcct 160860
ggcaggtgtt tcagactctg cacagcaccg ggcagtcatc catggtccgg gactgggtca 160920
tgctgtccct ctccaacttc acacagagga ccccagtcgc catggccaca tggagcctct 160980
cctgcttctt cgtcagcgcg tccaccagcc catgggttgc ggcgatgtat cctctctggg 161040
tccctggtgc tggccccgtt tccctcgtca acaccgaggc tcatgtttca tgataaagtt 161100
ttgaaaccta acctttgcaa aagccccaca gatgccaagg tgacaggccc tcagccccag 161160
ggaagtacaa tgctgacagg gatacagaaa ggagcacatc cagacatttg ctgaccaggg 161220
cctctcagag gggcccgtgt atggcagaag ggtcgaagct gctaaggggc ccttctgtgg 161280
agggcctggg tgaggggagc gagggtgggc ggcggtctct gcagacctcc cgcccactcg 161340
cgggctctgt gtggctgggc ttctcctgac actgcttctc attagctttg gtcattgtgc 161400
ctcgatcacc ctctcgggga aaggcttaag taaagatcca gttcccaccc ccagatgctg 161460
gctgccagga gtttcccttt ccacagccct cccccaagac agaccacaag agcctccgag 161520
cagcacggtt gtcctggtgc tgacagcaca gcctcgccca gtgtgcctgg cgtggctctg 161580
cccgcactgt actggagcag ggctcgtggg ggccagcagg acagcaggag catcggccac 161640
cagcgctaca caggagccag gccaggtgag tgctgccgag tgggtgcctg cctgcaggcc 161700
tcctgcttcc ttggccagct ctgcccagct cacttctgcc ctgctggcct tccagcaggg 161760
tgtccagcca gccaagggtt gcaggaatga aggtggaggc gctgctgcag ctggagccat 161820
ccaggtagcc cttccggggc tctgctggct ctccaggctc cctgggcccc ttcgtaggct 161880
gtttcaggag aggagctccc aggtgaggac agggaggcag cattcccctc atttgccggc 161940
ctttttcctt aactcctgca ccagcctccc acatgtcatc agcaggatgg gaaagctgga 162000
gcaggtggac gtcaaccttt tctgcctggt tgccacagac ttttacagac accagataga 162060
ggaggagctc gaccgcaggg ccttccagtc tgtgtttgag gtggttgcag ctccaggaag 162120
cccatatcac cggctgctga cttgtttacg aaatgtccac aaggtcacca cctgctgagc 162180
gccatggtgg 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
ctgtgggccc ctctgctgtc ctgcagtaga aggtgccgtg agcaggcttt gggaacactg 162600
gcctgtgtct tcctggtggg gtgtgcatgc cacgccctgt gtctgtatgc acagatgcca 162660

[0105]

tggcatgtgc tgggccagtg gctgggggtg ctagacaccc agcaccattc tcccttctct 162720
cttttcttct caggatttaa aatttaatta tatcagtaaa gagattaatt ttaacgtaac 162780
tctttctatg cccgtgtaaa gtatgtgaat tgcaaggcct gtgctgcatg cgacagtgtt 162840
cggggaggtg ggcagggccc ctggccacgc tccctctcct gtagccactg gcatagcctt 162900
cctgagcacc cgctgacatt tccgttgtac atgttcctgt ttatgcattc acaaggtgac 162960
tgggatgtag agaggcgcta gtgtgcaggt ggccacagca ggactaagga caggccccca 163020
ctgtcctagg ggcatgctcg cctgcagccc ctccttcttg ggcacagaca actgttgttc 163080
tccacccaca ttagggacag cagcctccct atcagctgag aaggccagcc ctccctggct 163140
gtgagcagcc tccgctgtgt ccagagacat gggcctccca ctcctgttcc ttgctagccc 163200
tggggcggtg tctgcccagg agctggctgg ccggtgatgg gatctgccgt tccatggatg 163260
catgccccaa gggtgtcact gagctgtgtt ttgtctgagc ctctcttggt caacagcaaa 163320
gcttggcgtc ttggcactgt tagtgacaga gcctggcatc ccttctgccc ccgttccagc 163380
tgacatcttg cacggggacc ccttttagtc 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 ggtttgctca 163680
tgcctgttga tgttttgggt attgaatatg gtaagtggag gaaatgcttt tctggagtct 163740
gtgcaggtgc tgccttgaga ccctcaagct tccacctgtc cctctcctat gtggcagctg 163800
aggagcagct gacatgtgga cttgtgtgct gcccacatac atgagggggc gctgaaaggg 163860
agcccctgct caaagggagc ccctcctctg agcagccttt gacaggcctg tatgaggctt 163920
ttcccaccag ctcccaacag aggcctcccc cagccaggac cacctcgtcc tcgtggcagg 163980
gcagcaggag cggtagaaag gggtctgatg tttgaggagg cccttaaggg aagctactga 164040
attttaacaa gaaagccacc attcttccgt attggttggg ggctcctgtt tctcatccta 164100
gcttcttcct ggaaagcctg ctagaagctt tgggaatgag gggaaagttc tcagaaccgt 164160
tgctgctccc cacccacctc ccctgcagta agttatgtca acagctcgga gacagaagta 164220
tcacaggcca gatgttgttc tgctagatgt ttacatttgt aagaaataac actgtgaatg 164280
taaaacggag ccattcccct tggaatgcat atcgctgggc tcaacacaga gtttgtcttc 164340
cttttgttta cgacgtgatc taaaacagtc cttagcaagg ggctcagaac accccgctct 164400
ggcagtgggt gtcccccact cccaaaggcc tgcctgtgtg ctccagagat gaatatgagc 164460
tcattagtaa aatgacttta cccatgcgta agtcaagtac acgtgcacgt gcatatggac 164520
acatctgtag ttttatacac gcacatctca agacagagat gcatggcctc caagagtgcc 164580
cgtgtcggtt cttcctggaa gttgactttc ctcagacctg ccaggtaaag ttagctgtgt 164640
gacgggcgtc caggcgcggg gcttggtcag agcagggctc 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 aagactttaa tgaaaccagg gtagaattgt ttggcaatgc actgaagcgc 164940
gtttctgtcc caaaacgtgc ctcccttccg ctgcgggccc agctgagtct gtgtaggtga 165000
cgtttccggc tgccaagcgc tctttgttac tgtccacccc catttctgcc agcacacgtg 165060
tcctttcagg aggaaaatgt gaagctgaaa cccctccaga cacccagaat gtagcatctg 165120
agaaggccct gtgccctaaa ggacaccccc gcccccacct tcatggaggg gtcattccag 165180
agccctcgga gccgatgaac agctcgtcct cttggagctg agctgagccc cccacggagc 165240
tcgggacgga tagtaaacag caataactcg gtctgtggct gcctggcagg tggaagttcc 165300
tccccctgag gggcggagtg aggttagttc tgtgtgtctg tggggtggag tcagcctgct 165360
cctgctacct gtgagcatcc tgcccagcag acatcctcac ccggctttgt ccctccccac 165420
ttcctccctc tgcggggagg acccaggacc acagctgctg gccagggtag gcttggagct 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 gtcacgctct ggtgcagtcc aaggaacgcc 165720
ttcccctcag ttgtttccaa aagcagagtc tcccgctgca atctgggtgg tgattgccag 165780
ccttggagga ttgtggccaa cgtggacctg cctacggagg gtgggctctg acccacgtgg 165840
ggcctccttg tccaggtctc attgctttgt gctgtggtca 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 tgagaaccta gaccttgctg agctggagtc ttaggaaact 166140

[0106]

```
gtctcctaag tgcttatcca gcaggggcag aaactgtccc accagctaac atctgacatt 166200
acggagggtc ccgcaggcag ctgccagcaa ggacaagccc tgtgttttct gtagccaggg 166260
atgaggaagt ggccccaggg gcctggctgg gtgctgcttc aagggccttc gcaaaccaca 166320
gtacaggtgg tcttcctgca ctgcagatgg gagctgtggg agctgctgga tccttcatgg 166380
tcaagtgaca tcataagctt atatgacaca cacaagcctc aggacttggc ccatggcact 166440
ggagcaggtc atcaggccca gcagactaga gctgtgttct cacagggccc atgacccttc 166500
tagctccttg gccattgaaa cctgtgtccc tgacccagct gctcccaggt acccccccaaa 166560
gcagctggca catcccacct ctggtgtggc ctgggctgct gtgtgtccgc agggcctgcc 166620
ccgtctgttc tagcttgttt ctcctgtctg aaccagcgcc tactccaaga aggctctgct 166680
cagcccagcg gggatgcttc taagctcggc ccagcctctg ggaagccttg gtggtcggtg 166740
gtgtagtcat cctgggatgc agaacgaaaa cctgcaagaa caaaactgtg gcttcgtctg 166800
gtgcagggta tttagttact gtttgctgag gtcctgtctg gttctggcga atgggcaggg 166860
gtcgcccacc cattctttcc ctgctctgct gtccgtgcca ggagagacgg gggcctgttg 166920
gccaaggggg cagctcctgc tgcctgctgt ccttaggcac gtgcagggac ccccttctc 166980
tgagcaggat ggggatcagt ctgccagagg gatgtggtgg acaggcccag ccgggtaaaa 167040
aattccccca gttgctcaaa gcatttgggg cggggcatgc cacttgagct ccttaaatct 167100
gtctcatagg tgacaccgct ccagggcgcc ccaggggctt ctcccttcag agctaccaaa 167160
gttctggtca cttcagaaaa atggagcacc cccttctccc tggtccagat gtggacagcc 167220
agacccttgg cacacctagc acacctggca tggctggtaa tttcagaaag aaaaggggcc 167280
ggggtccagt gggaagcagt ggcgaacccc tcatgcgtgg gctttgcgat ccctcccccct 167340
gccacggcag agctgccctc agcacagcct tcctcttcct catcggagag cacaccctgt 167400
ccccttgccg gggctgtgct ctgtgcctgc agtggtattt ggttttggct gctactggct 167460
ttgttccaaa gaggatctgg aagtcgcttc ccctgtgtgg agcgtggagc actgtgagtc 167520
agatgaggga agtagccagg gggaggtgag tacccggcgg agccgccaca gaaaggactg 167580
ggtagggggc cttgcctcca cgtgatgtga cacggccagc cgaggacaga ggaagccccg 167640
ttcctggggg tgtggggtgc acccctcagg gaagcctgca gtggggccca aggaaaggcg 167700
ttctctgcga gcccacgagt ctgctctgtg ggcaccgtga caatgcccgt gggcagaggt 167760
gggcccggcc ttgtgtcgtc accaggacct cttttgggaa accatgtggg catcccttgc 167820
gggtccccca ggttctgcag tcccagcggc ctggctgcct gttgggcaca tggcttgagc 167880
cgcccagagg gcccagccct gttggcagcc acatcctctg gaggccctgc cggtggggct 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 cgtagtgcga 120
ataggctcca agccttcagg gtctgtcctg tcgggcagga ggccgtcatg gcaaccctgg 180
aaaaactgat gaaggctttc gagtcgctca agtcgttcca gcagcaacag cagcagcagc 240
agccgccgcc gcaggcgccg ccaccaccgc cgccgccgcc gcctcaaccc cctcagccgc 300
cgcctcaggg gcagccgccg ccaccaccgc cgctgccagg tccggccgag gagccgctgc 360
accgaccaaa gaaggaactc tcagccacca agaaggaccg tgtgaatcac tgtctaacaa 420
tatgtgaaaa cattgtggca cagtctctca gaaattctcc agaatttcag aaactcttgg 480
gcattgctat ggaactgttt ctgctgtgca gcgacgatgc ggagtcagac gtcagaatgg 540
tggctgatga gtgcctcaac aaagtcatca aagctttgat ggactctaat cttccaaggc 600
tacagttaga actctataag gaaattaaaa agaatggtgc tcctcgaagt ttgcgtgcag 660
ctctgtggag gtttgctgag ctggctcacc tggttcgacc tcagaagtgc aggccttatc 720
tggtgaatct tcttccatgt ttgacccgaa caagcaaacg accggaggag tcagttcagg 780
agactttggc tgcagctgtt cctaaaatta tggcctcttt tggcaatttc gcgaatgaca 840
atgaaattaa ggttctattg aaagctttca tagcaaatct gaagtcaagc tctcccactg 900
tgcggcggac agcagctggg tcagcagtga gtatctgcca gcactctagg aggacacagt 960
acttctacaa ctggctcctg aatgtgctcc taggtttgct ggttcccatg gaggaagacc 1020
accccactct cctgatcctt ggtgtgttgc tcacactgag gtgtctagtg cccttgctcc 1080
```

[0107]

agcagcaggt caaggacaca agtctaaagg gcagctttgg ggtaacacgg aaagaaatgg 1140
aagtctctcc ttctgcagag cagcttgtcc aggtttatga actgactttg catcacacac 1200
agcaccaaga ccataatgtg gtgacagggg cattggagct cctgcagcag ctcttccgta 1260
cccctccacc tgagctgctg caagcactga ccacaccagg agggctcggg cagctcactc 1320
tggttcgaga ggaagccggg ggccgaggcc gcagcgggag tatcgtggag cttttagctg 1380
gaggggttc ctcatgcagc cctgttctct caagaaagca aaaaggcaaa gtgctcttag 1440
gagaggaaga agccttggag gatgactcgg agtccaggtc agatgtcagc agctcagcct 1500
ttgcagcctc tgtgaagagt gagattggtg gagagctcgc tgcttcttct tcgggtgtct 1560
ccactcccgg ttctgtaggt cacgacatca tcactgagca gcctcgatcc cagcacacac 1620
ttcaagcaga ctctgtggat ttgtcaggct gtgacttgac cagtgctgct actgatggag 1680
atgaggaaga catcttgagc cacagctcca gccagttcag tgctgttcca tccgaccctg 1740
ccatggacct gaatgatggg acccaggcct cctcacccat cagtgacagt tctcagacca 1800
ccactgaagg acctgattca gctgtgactc cttctgacag ttctgaaatt gtcttagatg 1860
gtgctgacag ccagtattta ggcgtgcaga taggacagcc acaggaggaa gacgaggagg 1920
aagctgcagg tgttctttct ggtgaagtct cagacgtttt cagaaactct tctctggccc 1980
ttcagcaggc acacttgttg gaaagaatgg gtcatagccg gcagccttct gacagcagtg 2040
ttgataagtt tgtttcaaaa gatgaggttg ctgaagctgg ggacccagaa agcaagcctt 2100
gccgaatcaa aggtgacata ggacagccta atgatgatga ttctgctcct ctggtacatt 2160
gtgtccgtct tttatccgct tccttttgt taactggcga aaagaaagca ctggttccag 2220
acagagatgt gagagtcagt gtgaaggccc tggccctcag ctgtattggt gcagctgtgg 2280
cccttcatcc agagtcgttc ttcagcaaac tctacaaagt acctctcagt accatggaaa 2340
gtactgagga acagtatgtc tctgacatcc tgaactacat cgatcatgga gaccctcagg 2400
tgcgaggagc tactgccatt ctctgtggga cccttgtcta ctccatcctc agcaggtccc 2460
gtctccgtgt tggtgactgg ctgggcacca tcagggccct gacaggaaat acattttctc 2520
tggtggactg cattccttta ctgcagaaaa ctttgaagga tgaatcttct gttacttgca 2580
agttggcttg tacagctgtg aggcactgtg tcctgagtct ttgcagcagc agctacagtg 2640
acttgggatt acaactgctt attgacatgc tgcctctgaa gaacagctcc tactggctgg 2700
tgaggactga actgctggaa actcttgcag agattgattt caggctggtg agtttttgg 2760
aggcaaaagc agaaagttta caccgagggg ctcatcatta tacagggttt ctaaaactac 2820
aagaacgagt actcaataat gtggtcattt atttgcttgg agatgaagac cccagggttc 2880
gacatgttgc tgcgacgaca ttgacaagac ttgtcccaaa gctgttttat aagtgtgacc 2940
aaggacaggc tgacccagtc gtggctgtag caagagatca aagtagtgtt tacctgaagc 3000
tcctcatgca tgagacccag 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 tggagtgccc ccactgagtg cctctgatga gtccaggaag agctgcactg 3300
ttgggatggc ctccatgatt ctcaccttgc tttcatcagc ttggttccca ctggatctct 3360
cagcccatca ggatgccttg attttggctg gaaacttgct agcagcgagt gcccccaagt 3420
ctctgagaag ctcatgggcc tcggaagaag aaggcagctc agcagccacc agacaggagg 3480
agatctggcc tgccctgggg gatcggactc tggtgcccat ggtggagcag cttttctccc 3540
acctgctgaa ggtgatcaat atctgtgctc atgtcttgga tgacgtgact cctggaccag 3600
caatcaaggc agctttgcct tctctcacaa acccccccttc tctaagtcct attcgacgga 3660
aagggaagga gaaagagccc ggagaacaaa catccactcc gatgagtccc aagaaaggtg 3720
gagaggccag tacagcctct cgacagtcag acacctcagg acctgtcaca gcgagtaaat 3780
catcttcact tgggagtttc taccatctcc cttcctacct 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 gtttgatggc ttatcttcca accccagcaa gtctcagtgc cgagcacagc 4140
gccttggctc ttccagtgtg aggcccggct tatatcacta ctgcttcatg gcaccataca 4200
cgcacttcac gcaggctttg gctgatgcca gcctgaggaa catggtacag gcggaccagg 4260
agcacgatgc ctcagggtgg tttgatgtac tccagaaagt gtctgctcag ttgaagacga 4320
accttacaag tgtcacaaag aaccgtgcag ataagaacgc tattcataac cacattaggt 4380
tatttgagcc tcttgttata aaagcattga agcagtacac cacgacaaca tcagtacaac 4440
tgcagaagca ggttttggat ttgctggcac agctggttca gctacgggtc aattactgtc 4500
tactggattc agatcaggtg ttcatcgggt ttgtgctgaa gcagtttgag tacattgaag 4560

[0108]

tgggccagtt cagggaatca gaggcaatta ttccaaatat atttttcttc ctggtactat 4620
tatcttatga gcgctaccat tcaaaacaga tcattggaat tcctaaaatc atccagctgt 4680
gtgatggcat catggccagt ggaaggaagg ctgtcacaca tgctattcct gcgctgcagc 4740
ccattgtcca tgacctcttt gtgttaagag gaacaaataa agctgatgca gggaaagagc 4800
ttgaaaccca gaaggaggtg gtggtctcaa tgctgttacg actcatccag taccatcagg 4860
tgctagagat gttcatcctc gtcctgcagc agtgccacaa agagaatgag gacaagtgga 4920
aacggctctc tcggcaggtc gcagacatca tcctgcccat 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 tgaagggaaa caagtaaaga atttgccaga agatacattc tcaaggtttc 5340
tcttacagct ggttggtatt cttctggaag acattgttac aaaacagctc aaagtggaca 5400
tgagtgaaca gcagcataca ttctattgcc aagagctcgg cacactgctc atgtgtctga 5460
tccacatatt caaatctgga atgttccgga gaatcacagc cgctgccact agactcttca 5520
ccagtgatgg ctgtgaaggc agcttctata ctctagatag cctgaatgca cgggtgcgag 5580
ccatggtgcc cacacaccca gctctggtac tgctctggtg tcagatccta ctgctcatca 5640
accacactga ccaccgatgg tgggccgagg tgcagcagac gcccaagaga cacagtctgt 5700
cctgcacgaa gtcactaaac ccccagatat ctgctgaaga ggattctggc tcagcagctc 5760
agcttggaat gtgcaataga gaaatagtac gaagaggggc ccttattctc ttctgtgatt 5820
atgtctgtca gaatctccat gactcagaac acttaacatg gctcattgtg aatcacattc 5880
aagatctgat cagcttgtcc cacgagcctc cagttcaaga ctttattagt gccattcatc 5940
gtaattctgc agctagtggt ctttttatcc aggcaattca gtctcgctgt gaaaatcttt 6000
caactccaac cactctgaag aaaacacttc agtgcttgga aggcatccat ctcagccagt 6060
ctggtgctgt gctcacactg tatgtggaca ggctactggg cacccctttc cgtgcgctgg 6120
ctcgcatggt cgacaccctg gcctgtcgcc gagtagaaat gcttttggct gcaaatttac 6180
agagcagcat ggcccagttg ccagaggagg aactgaacag aatccaggaa cacctccaga 6240
acactgggct tgcacaaaga caccaaaggc tctattcact gctggacaga ttccgactct 6300
ctactgtgca ggactcactt agccccttgc ccccagtcac ttcccaccct ctggatgggg 6360
atgggcacac atccctggaa acagtgaatc cggacaaaga ctggtacctc cagcttgtca 6420
gatcccagtg ttggaccagg tcagattctg cactgctgga aggtgcagag ctggtgaacc 6480
gtatccctgc tgaagatatg agtgacttca tgatgagctc ggagttcaac ctaagccttt 6540
tggctccctg cttaagcctt ggcatgagcg agattgctaa tggccaaaag agtccccttt 6600
ttgaagcggc tcgtagggtg actctggacc gggtgaccaa tgtggttcag cagctgcctg 6660
cagtccatca agtcttccag cctttcctgc ctacagaacc cacagcctac tggagcaagc 6720
tgaatgatct ctttggtgat accacatcat accagtctct gaccacactt gcccgtgccc 6780
tggcacagta cctggtggtg ctctccaaag tgcctgctcc tttgcacctt cctcctgaga 6840
aggaggggca cacggtgaag tttgtggtaa tgacacttga ggccctgtca tggcatttga 6900
tccatgagca gatcccactg agtctggacc tccaagccgg cctagactgc tgctgcctgg 6960
cactgcaggt gcctggcctc tgggggggtgc tgtcctcccc agagtacgtg actcatactt 7020
gctcccttat ccactgtgtg cgattcatcc tggaagccat tgcagtacaa cctggagacc 7080
aacttcttgg tccggaaagc aggtcacata ctccaagggc tgtcagaaag gaggaagtag 7140
actcagatat acaaaacctc agtcacatca cttcggcctg cgagatggtg gcagacatgg 7200
tggaatccct gcagtcggtg ctggccctgg gccacaagag gaacagcacc ctaccttcat 7260
ttctcacagc tgtgctgaag aacattgttg tcagtctggc ccgcctcccc ctcgttaaca 7320
gctatactcg tgtgcctcct ctggtatgga aactcgggtg gtcacccaag cctggagggg 7380
atttcggcac agtgtttcct gagatccctg tagagttcct ccaggagaag gaggtcctca 7440
aggagttcat ctaccgcatc aacaccctag ggtggaccag tcgtactcaa ttcgaagaaa 7500
cttgggccac cctccttggt gtcctggtga ctcagcccct ggtgatggaa caggaagaga 7560
gcccaccaga ggaagacacc gaaaggaccc agatccacgt cctggctgta caggccatca 7620
cctctctagt gctcagcgca atggctgtgc ctgtggctgg caatccagct gtaagctgct 7680
tggagcaaca gccccggaac aagccactga aggctctcga 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 gcggatgccc 8040

[0109]

```
ctgcgccaac atcaccacct gtgtctccag tcaattccag aaaacaccgt gctggggttg 8100
atattcactc ctgttcgcag tttctgcttg aattatacag ccgttggatc ctgccatcca 8160
gtgcagccag aaggacccct gtcatcctga tcagtgaagt ggttcgatct cttcttgtgg 8220
tgtcagactt attcactgaa cgtacccagt ttgaaatgat gtatctgacg ctgacagaac 8280
tacggagagt gcacccttca gaagatgaga tcctcattca atacctggtg cctgccacct 8340
gtaaggcagc tgctgttctt ggaatggaca aaactgtggc agagccggtc agccgcctac 8400
tggagagcac actcaggagc acccacctgc ccagccagat cggagccctg catggcatcc 8460
tctatgtgtt ggagtgtgac ctcttggatg acactgtaaa gcagctcatt ccagttgtta 8520
gtgactatct gctgtccaac ctcaaaggaa tagcccactg cgtgaacatt cacagccagc 8580
agcatgtgct ggtgatgtgt gccactgcat tctacctgat ggaaaactac cctctggatg 8640
tggggccaga attctcagca tctgtgatac agatgtgtgg agtaatgctg tctggaagtg 8700
aggagtccac cccctccatc atttaccact gtgccctccg gggtctggaa cggctcctgc 8760
tgtctgagca gctctctcgg ctagacacgg agtccttggt caagctaagt gtggacagag 8820
tgaatgtaca aagcccacac agggccatgg cagccctagg cctgatgctt acctgcatgt 8880
acacaggaaa ggaaaaagcc agtccaggca gagcttctga ccccagccct gctacccctg 8940
acagcgagtc tgtgattgta gctatggagc gagtgtctgt gctctttgac aggatccgca 9000
agggatttcc ctgtgaagcc agggtcgtgg caaggatcct gcctcagttt ctagatgact 9060
tctttccacc tcaagatgtc atgaacaaag tcattggaga gttcctgtcc aaccagcagc 9120
catacccaca gttcatggcc actgtagtat acaaggtttt tcagactctg cacagtgctg 9180
ggcagtcatc catggtccgg gactgggtta tgctgtctct gtccaacttc acacaaagaa 9240
ctccagttgc catggccatg tggagcctct cctgcttcct tgtcagtgca tctaccagcc 9300
catgggtttc tgcaatcctt ccacacgtca tcagcaggat gggcaaactg gagcaggtgg 9360
atgtgaacct tttctgcctg gttgccacag acttctacag acaccagata gaggaggaat 9420
tcgaccgcag ggctttccag tctgtgtttg aggtggtggc agcaccagga agtccatacc 9480
acaggctgct tgcttgtttg caaaatgttc acaaggtcac cgcctgctga gtagtacctg 9540
tggaacaaga ggctgagagg aggcaactgc tgtggctaca gcctccaggg gcctgcacca 9600
agcttctgct aaggctgcct tggacgtgca ggcttccact tgtgtcaagt ggacagccag 9660
gcaatggcag gagtgctttg caatgagagc tatgcaggga acatgcacta tgttggggtt 9720
gagcctgagt cctgggtcct ggcatcactg cagctggtgg cagtgctagg ttgaccaggt 9780
gtttgtcttt ttcttagtgt tgccctggcc atagttgcca ggttgcagct gccctggtat 9840
gtggaacaga atccgagctc ttgtaagatg gttctgagcc cccctgtccc actgggctgg 9900
agagctccct cccacattta cccagcaggt gtacctgcca caccagtgtc tggacacaaa 9960
gtgaatggtg tgggggctgg gaactgggac tgccaggtgt ccagcatcat tttccctttc 10020
tctgttttct tctcaggagt taaaatttaa ttatatcagt aaagagatta attttaatgt 10080
aactcttcct atgcccgtgt aaagtgtgtg acttggcaag gcctgtgctg catgtgacaa 10140
agtttatgga agtggatgcg ccttctggcc accactctct ctcctgtagc tactcagtct 10200
agtcgggcag gtccctcatg tagccctccc aacaccctat ggcacttgca cttcacacgg 10260
ctccttttc 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
tagcattctt 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
[0110] <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

[0111]

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 15
gtttggaatg attgcctc 18

<210> 16
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 16
ccaatgatct gttttgaatg 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 tttatttgtt 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

[0112]

<400> 20
agctcttttc 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

[0113] <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
[0114] <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>
[0115] <223> 合成寡核苷酸

<400> 36
ctctctgtgt atcaccttcc 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 ctctcggtca a 21

<210> 41
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物

[0116] <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
cagagctggt 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

[0117] <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
[0118] <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
tggtccccca gccaaga 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

[0119]

<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
tcccatttca ggagacctgg 20

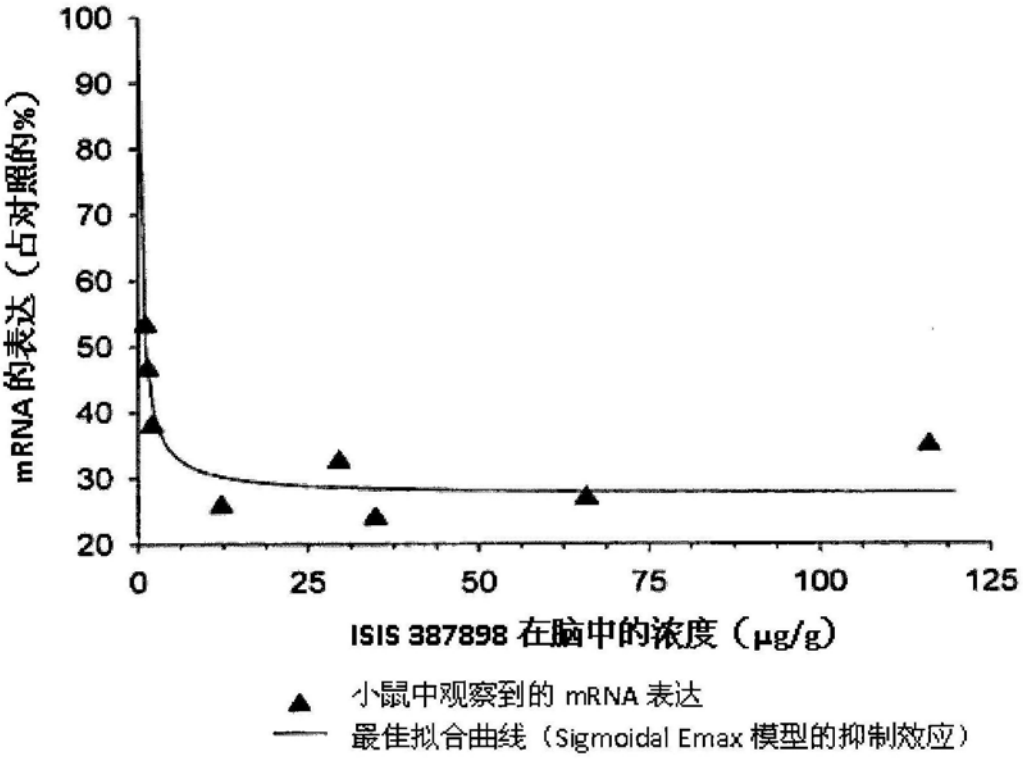

mRNA 的表达（占对照的%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
0
25
50
75
100
125
ISIS 387898 在脑中的浓度（μg/g）
小鼠中观察到的 mRNA 表达
最佳拟合曲线（Sigmoidal Emax 模型的抑制效应）

图1

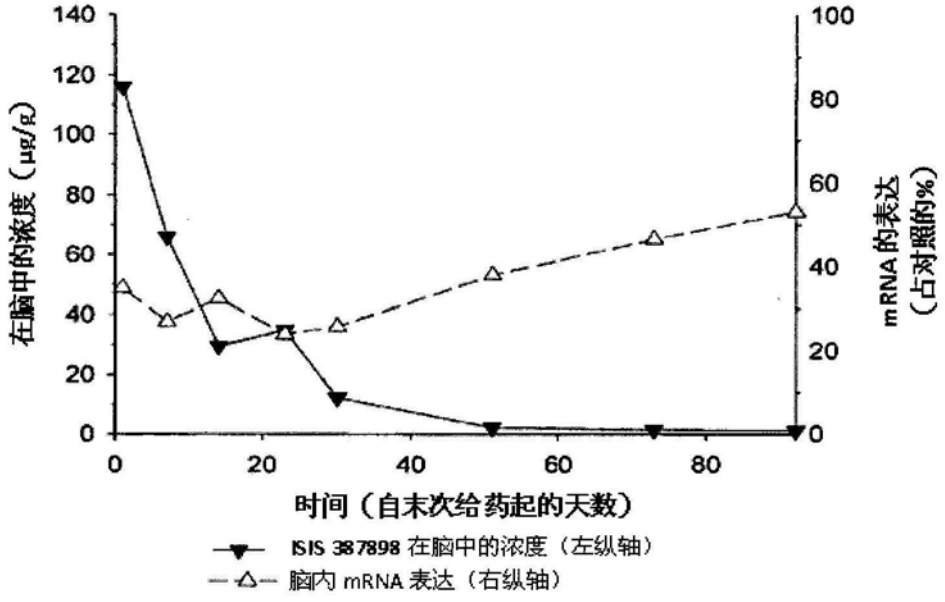

在脑中的浓度（μg/g）
140
120
100
80
60
40
20
0
mRNA 的表达（占对照的%）
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
时间（自末次给药起的天数）
ISIS 387898 在脑中的浓度（左纵轴）
脑内 mRNA 表达（右纵轴）

图2

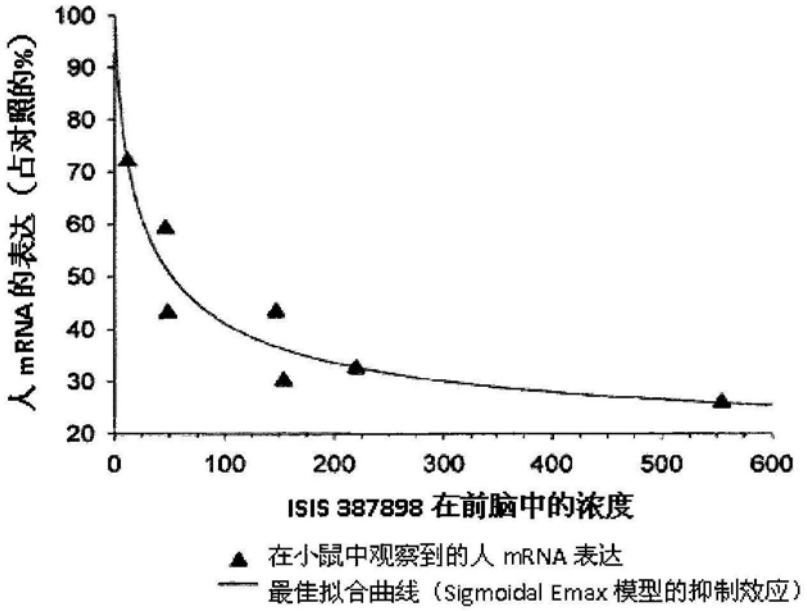

人 mRNA 的表达（占对照的%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
0
100
200
300
400
500
600
ISIS 387898 在前脑中的浓度
在小鼠中观察到的人 mRNA 表达
最佳拟合曲线（Sigmoidal Emax 模型的抑制效应）

图3

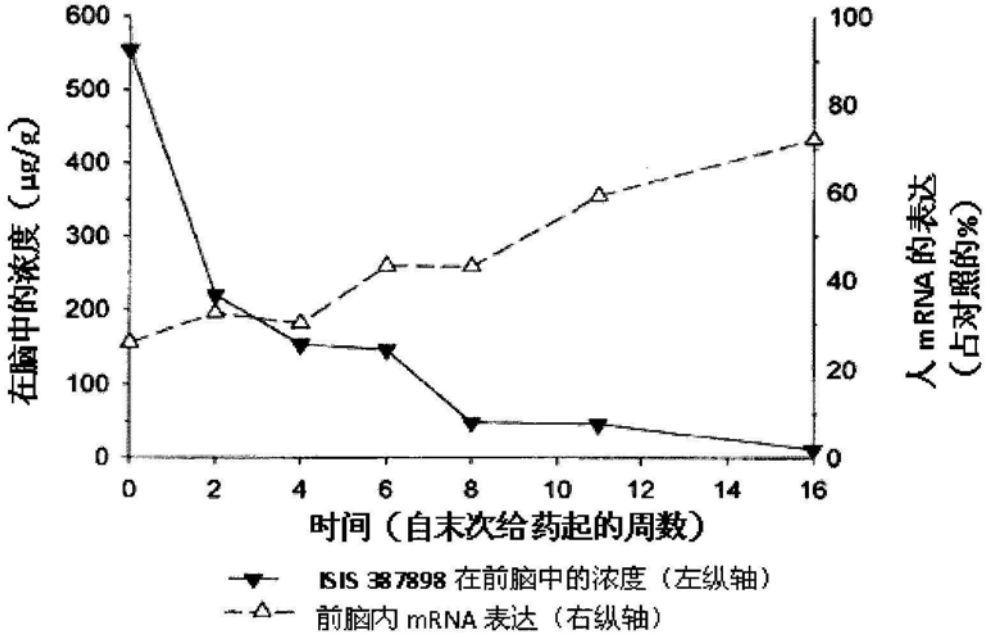

在脑中的浓度（μg/g）
600
500
400
300
200
100
0
人 mRNA 的表达
（占对照的%）
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
时间（自末次给药起的周数）
ISIS 387898 在前脑中的浓度（左纵轴）
前脑内 mRNA 表达（右纵轴）

图4

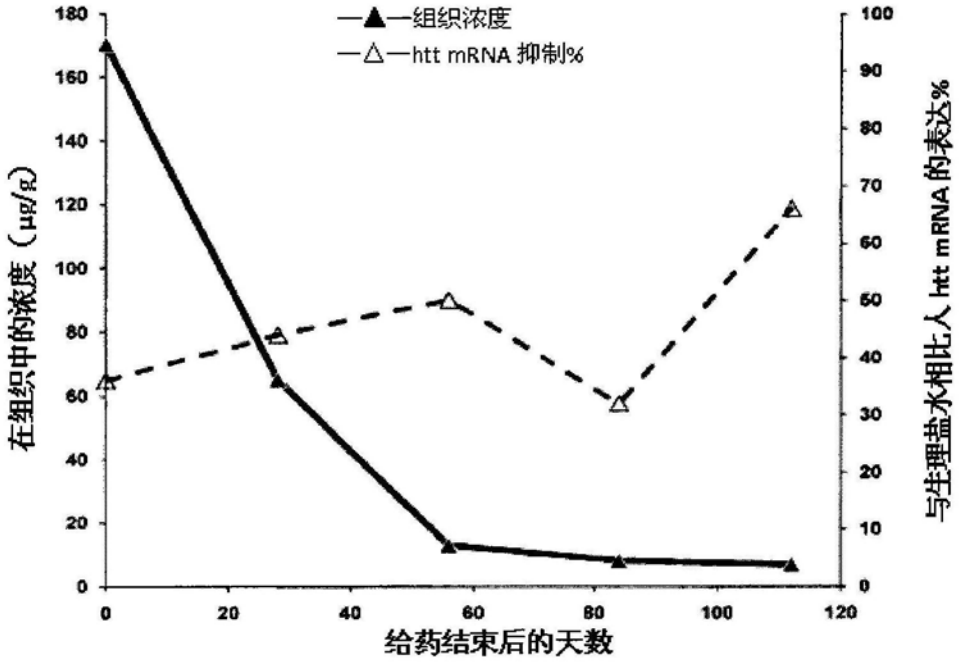

—▲—组织浓度
—△—htt mRNA 抑制%
在组织中的浓度（μg/g）
与生理盐水相比人 htt mRNA 的表达%
给药结束后的天数
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
10
30
50
70
90

图5

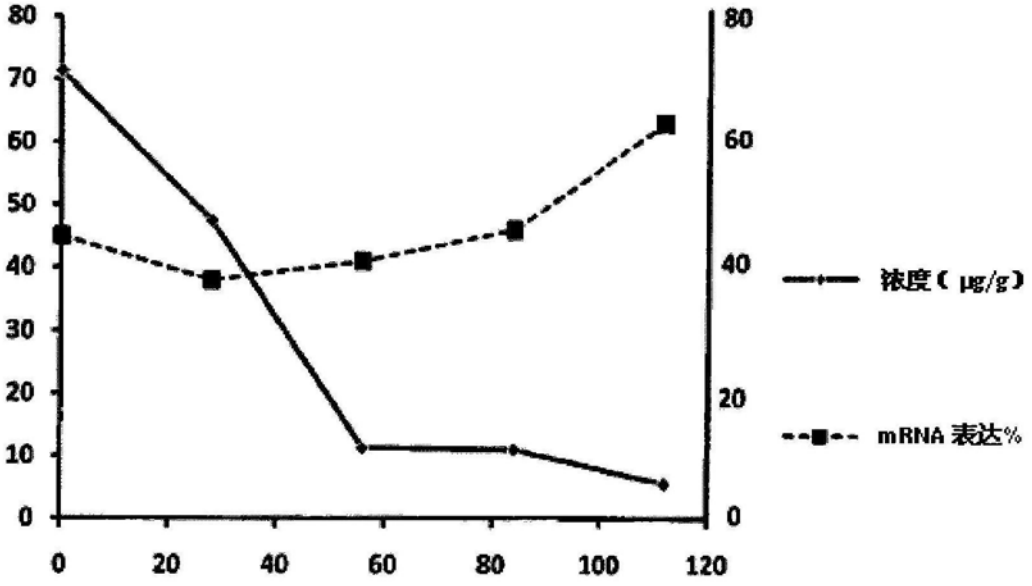

浓度（μg/g）
mRNA 表达%
0
10
20
30
40
50
60
70
80
100
120

图6

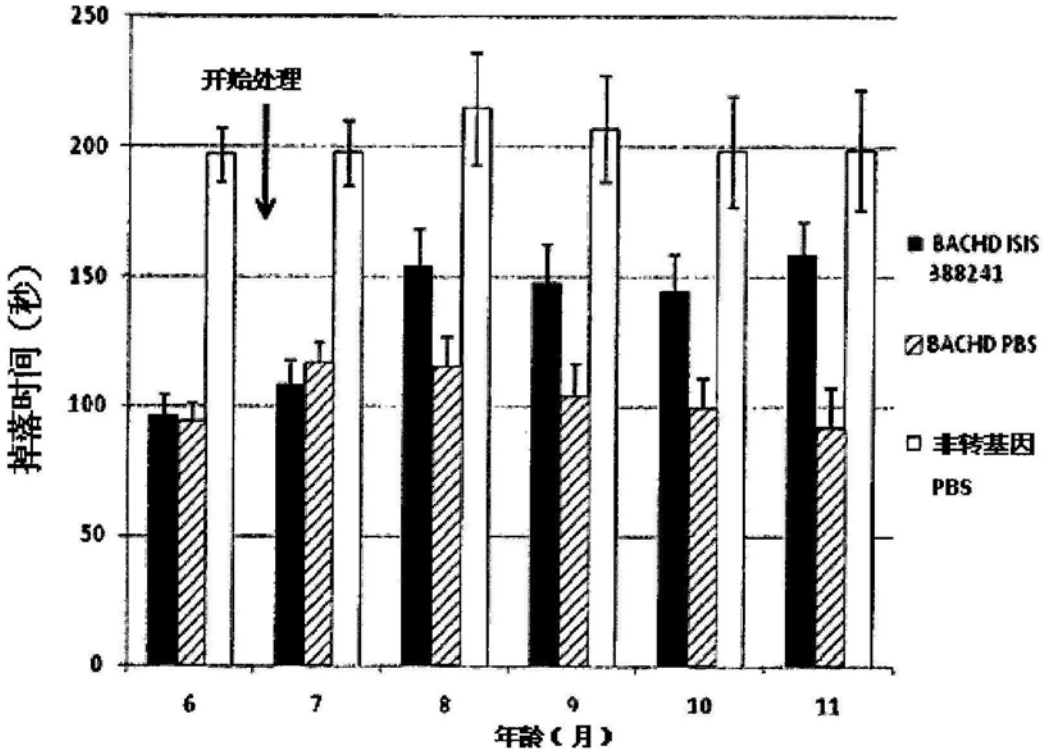

250
200
150
100
50
0
开始处理
掉落时间（秒）
6
7
8
9
10
11
年龄（月）
BACHD ISIS 388241
BACHD PBS
非转基因 PBS

图7

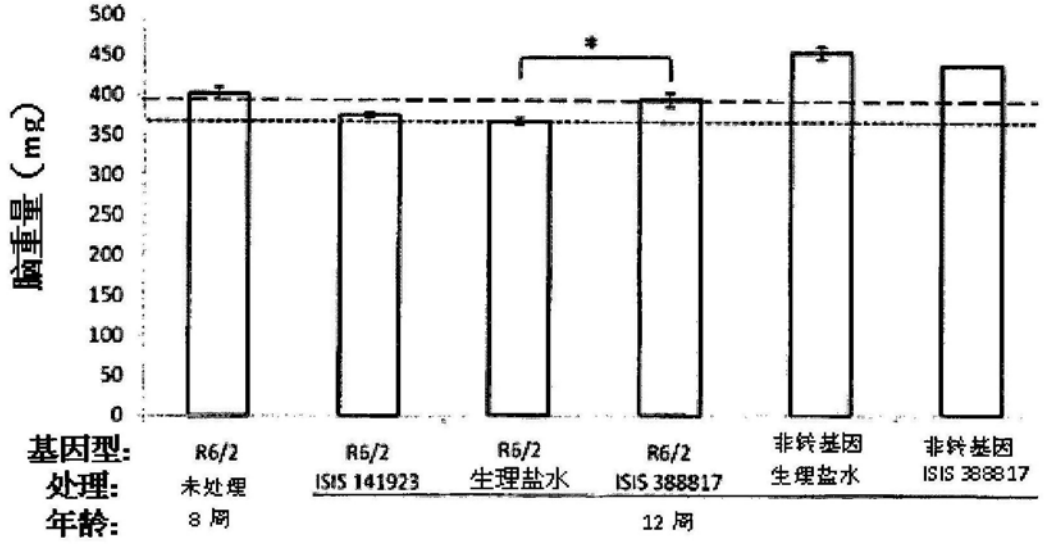

500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
脑重量（mg）
*
基因型:
处理:
年龄:
R6/2
未处理
8 周
R6/2
ISIS 141923
R6/2
生理盐水
R6/2
ISIS 388817
非转基因
生理盐水
非转基因
ISIS 388817
12 周

图8

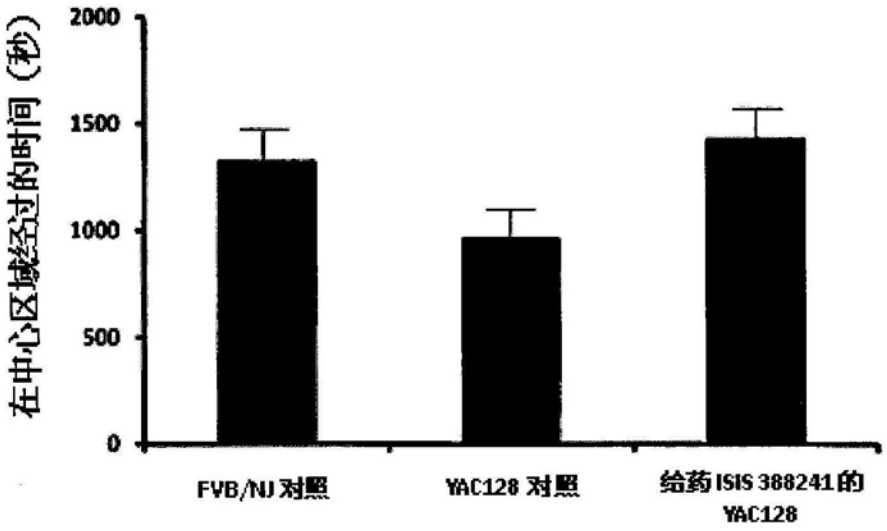

在中心区域经过的时间（秒）
2000
1500
1000
500
0
FVB/NJ对照
YAC128 对照
给药ISIS 388241的YAC128

图9

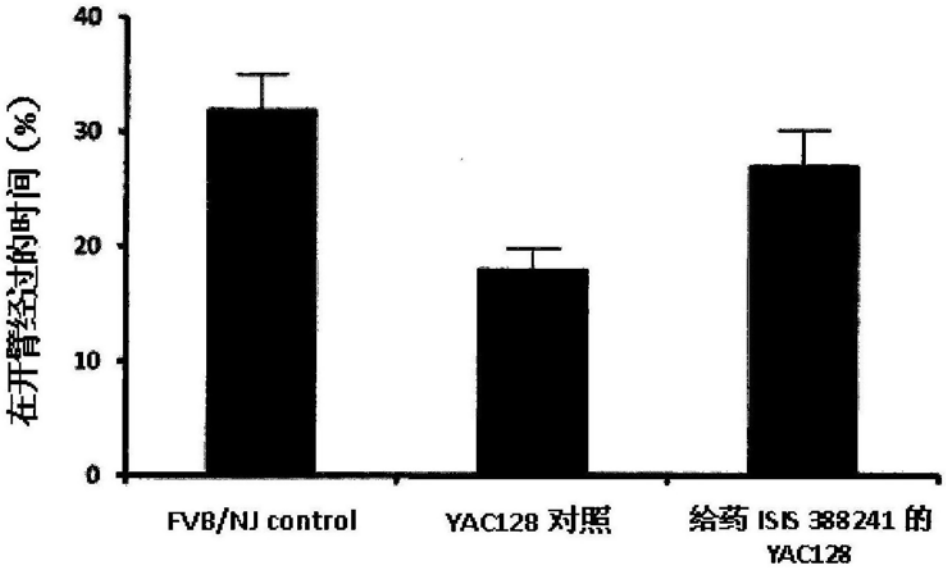

在开臂经过的时间（%）
40
30
20
10
0
FVB/NJ control
YAC128 对照
给药 ISIS 388241 的YAC128

图10