

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2020-0030594
(43) 공개일자 2020년03월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 15/1137 (2013.01)
A61K 31/7105 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7005096
(22) 출원일자(국제) 2018년10월16일
심사청구일자 2020년02월21일
(85) 번역문제출일자 2020년02월21일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/078136
(87) 국제공개번호 WO 2019/076842
국제공개일자 2019년04월25일
- (30) 우선권주장
17196554.4 2017년10월16일
유럽특허청(EPO)(EP)
17208056.6 2017년12월18일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌자체스트라쎄 124
- (72) 발명자
카를러 주잔네
덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이
노베이션 센터 코펜하겐 에이/에스
로페즈 아나이스
스위스 4070 바젤 그렌자체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

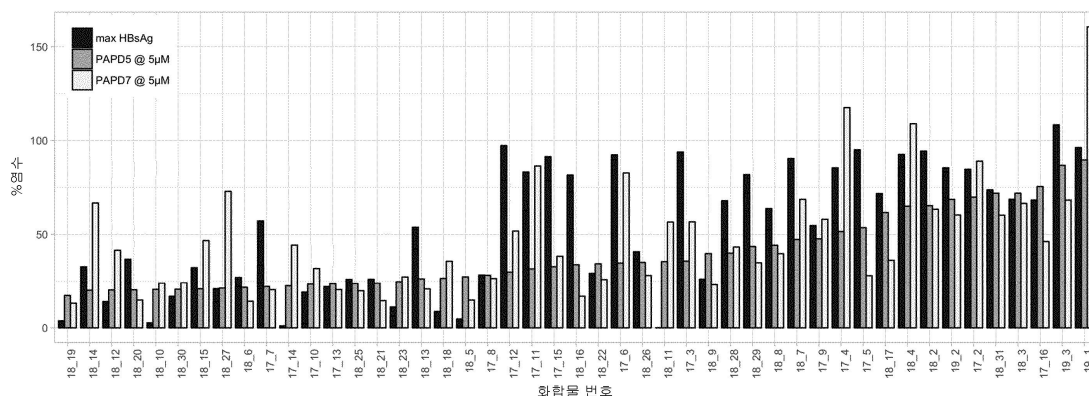
전체 청구항 수 : 총 24 항

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

(57) 요약

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

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/712 (2013.01)

A61P 31/20 (2018.01)

C07H 21/02 (2013.01)

C12N 2310/11 (2013.01)

C12N 2310/315 (2013.01)

C12N 2310/3231 (2013.01)

C12N 2310/341 (2013.01)

C12N 2310/343 (2013.01)

C12N 2310/346 (2013.01)

(72) 발명자

필러 헨리크

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

오토센 쇠렌

덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이노
베이션 센터 코펜하겐 에이/에스

페데르센 뤼케

덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이노
베이션 센터 코펜하겐 에이/에스

명세서

청구범위

청구항 1

PAP-연관된 도메인-함유 5(PAPD5) 및 PAP-연관된 도메인-함유 7(PAPD7) 둘 다의 발현을 억제할 수 있는 12 내지 20개의 뉴클레오타이드 길이의 연속적인 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 12 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

청구항 2

제1항에 있어서,

연속적인 뉴클레오타이드 서열이 서열번호 1 및 서열번호 2의 표적 핵산에 대해 93% 이상 상보적인, 핵산 분자.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

연속적인 뉴클레오타이드 서열이 서열번호 1 상의 위치 64669 내지 69429 및 서열번호 2 상의 위치 29514 내지 29530에 대해 상보적인, 핵산 분자.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

연속적인 뉴클레오타이드 서열이 서열번호 11 상의 위치 69414 내지 69429 및 서열번호 2 상의 위치 30731 내지 30746에 상보적인, 핵산 분자.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

연속적인 뉴클레오타이드 서열이 서열번호 17 또는 18을 포함하거나, 서열번호 17 또는 18로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 2' 당 변형된 뉴클레오시드를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

청구항 7

제6항에 있어서,

하나 이상의 2' 당 변형된 뉴클레오시드가 독립적으로 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA, 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-DNA, 아라비노 핵산(ANA), 2'-플루오로-ANA 및 LNA 뉴클레오시드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서,

하나 이상의 2' 당 변형된 뉴클레오시드가 LNA 뉴클레오시드인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서,

LNA 뉴클레오시드가 옥시-LNA 또는 cET인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

연속적인 뉴클레오타이드 서열 내의 75% 이상의 뉴클레오타이드간 연결기가 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

청구항 11

제10항에 있어서,

하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기가 입체정의(stereodefining)된, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

올리고뉴클레오타이드가 구조식 5'-F-G-F'-3'의 갭머(gapmer)이고, 이때 F 및 F' 날개 영역이 독립적으로 제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 기재된, 1 내지 8개의 2' 당 변형된 뉴클레오타이드를 포함하고, G가, RNase H를 동원(recruiting)할 수 있는 5 내지 16개의 뉴클레오타이드의 갭 영역인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

청구항 13

제12항에 있어서,

a) F 영역이 1 내지 6개의 뉴클레오타이드 길이이고, 1 내지 5개의 동일한 LNA 뉴클레오타이드 및 0 내지 3개의 DNA 뉴클레오타이드로 이루어지고;

b) F' 영역이 2 내지 6개의 뉴클레오타이드 길이이고, 2 내지 5개의 동일한 LNA 뉴클레오타이드 및 0 내지 3개의 DNA 뉴클레오타이드로 이루어지고;

c) G 영역이 5 내지 11개의 DNA 뉴클레오타이드로 이루어진,

안티센스 올리고뉴클레오타이드.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 번호 18_1, 18_5, 18_10, 18_15, 18_18, 18_19, 18_24, 18_27, 18_30, 18_346, 18_347, 18_357, 17_10, 17_137 및 17_139로 이루어진 군으로부터 선택되는 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 및 상기 올리고뉴클레오타이드에 공유 결합으로 부착된 하나 이상의 접합체 모이어티를 포함하는 접합체 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서,

접합체 모이어티가 도 1의 3가 GalNAc 모이어티 중 하나로부터 선택되는, 접합체 화합물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서,

접합체 모이어티가 도 1D의 3가 GalNAc 모이어티인, 접합체 화합물.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

안티센스 올리고뉴클레오타이드와 접합체 모이어티 사이에 위치한 연결기를 포함하는 접합체 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서,

연결기가, 안티센스 화합물의 연속적인 뉴클레오타이드 서열의 5' 또는 3' 말단에서 2 내지 5개의 연속적인 포스포다이에스터-연결된 뉴클레오타이드로 구성되는 생리학적으로 불안정한 연결기인, 접합체 화합물.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 번호 20_12, 20_13, 20_14, 20_15, 20_16, 20_18, 20_20, 20_21, 20_22, 20_30, 20_35, 20_36, 21_2, 21_33 및 21_34로 이루어진 군으로부터 선택되는 접합체 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 접합체 화합물, 또는 이들의 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 항원보강제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 또는 제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 접합체 화합물을 PAPD5 및 PAPD7을 발현하는 표적 세포에 효과량으로 투여함을 포함하는, 상기 표적 세포에서 PAPD5 및 PAPD7 발현을 조절하는 생체내 또는 시험관내 방법.

청구항 23

약제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 접합체 화합물, 또는 제21항에 따른 약학 조성물.

청구항 24

B형 간염 바이러스(HBV) 감염 또는 만성 HBV 감염의 치료 또는 예방, 또는 HBV 감염된 인간의 감염성의 감소에 사용하기 위한, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 접합체 화합물, 또는 제21항에 따른 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

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

배경 기술

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

[0003] HBV는 감싸진, 부분적인 이중-가닥의 DNA 바이러스이다. 조밀한 3.2 kb HBV 게놈은 코어, 중합효소(PoI), 외피 및 X-단백질을 코딩하는 4개의 중첩된 오픈 리딩 프레임(ORF)으로 이루어진다. PoI ORF는 가장 길고 외피 ORF는 PoI ORF 내에 위치되는 반면, X 및 코어 ORF는 PoI ORF와 중첩된다. HBV의 생명주기는 2개의 주요 사건을

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

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

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

[0006] HBsAg 정량화는 만성 B형 간염의 진단 및 치료 반응을 위한 유의미한 바이오마커이다. 그러나, HBsAg 손실 및 형질전환의 달성은 만성적으로 감염된 환자에서 드물게 관찰되지만 치료법의 궁극적인 목표 중 하나로 남아있다. 현재 치료법, 예컨대 뉴클레오시드(뉴클레오타이드) 유사체는 HBV DNA 합성을 억제하는 분자이지만, HBsAg 수준을 감소시키는 데 관여하지 않는다. 뉴클레오시드(뉴클레오타이드) 유사체는, 심지어 장기간의 치료법과 함께, 자연적으로 관찰된 것과 필적할 만한 약한 HBsAg 제거(-1% 내지 2%)만을 나타냈다(문헌[Janssen et al., Lancet, (2005), 365, 123-9]; 문헌[Marcellin et al., N. Engl. J. Med., (2004), 351, 1206-17]; 문헌[Buster et al., Hepatology, (2007), 46, 388-94]). 완전히 또는 부분적으로 통합된 B형 간염 바이러스 DNA가 만성적으로 감염된 개체에서 HBsAg 발현의 원인임이 최근 밝혀졌다(문헌[Wooddell et al. 2017 Sci. Transl. Med. Vol 9, Issue 409, ean0241] 참조).

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

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

79: 3016-3027]]).

- [0009] 따라서, HBsAg의 분비에 더해 HBeAg의 감소는 HBsAg 단독의 분비의 억제와 비교하여, 만성 HBV 감염의 발병의 개선된 억제를 야기할 수 있다. 또한, 만성으로의 급성 감염의 최고 전염 속도(80% 초과)가 HBeAg-양성 모체로부터의 모체-태아 및 신생아 HBV 전염의 경우에 보고되었다(문헌[Liaw, Lancet, 2009, 373: 582-592]; 문헌[Liaw, Dig. Dis. Sci., 2010, 55: 2727-2734]; 및 문헌[Hadziyannis, 2011, Journal of hepatology, 55: 183-191]). 따라서, 예측된 모체에서의 HBeAg의 감소는 환자의 전염력의 정도를 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라 자식의 만성 HBV 감염의 발병을 억제할 수 있다.
- [0010] 따라서, HBV의 치료법에서, 바이러스 발현을 억제하기 위한, 특히 HBsAg 및 HBeAg의 분비를 억제하기 위한 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다(문헌[Wieland, S. F. & F. V. Chisari. J Virol, (2005), 79, 9369-80]; 문헌[Kumar et al. J Virol, (2011), 85, 987-95]; 문헌[Woltman et al. PLoS One, (2011), 6, e15324]; 문헌[Op den Brouw et al. Immunology, (2009b), 126, 280-9]).
- [0011] 국제 공개공보 제WO 2017/066712호에서, 텔로미어의 치료 및 진단에 관한 PAPD5의 하향조절이 기술되었다. 이러한 목적을 위한 5개의 shRNA 구조가 기술되었다.
- [0012] 국제 출원 제PCT/EP2017/064980호는 핵산 분자에 의한 PAPD5 또는 PAPD7 표적화 및 HBV 감염의 치료를 위한 이러한 분자의 조합을 개시한다.

발명의 내용

[0013] 발명의 목적

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

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1은 올리고뉴클레오타이드가 물결선(A 내지 D) 또는 "올리고뉴클레오타이드"(E 내지 H) 또는 T₂(I)로 표시되고 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티가 3가 N-아세틸갈락토사민 모이어티인, 예시적인 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체를 도시한다. 화합물 A 내지 D는 다이-리신 분지(brancher) 분자 PEG3 스페이서 및 3개의 말단 GalNAc 탄수화물 모이어티를 포함한다. 화합물 A 및 B에서, 올리고뉴클레오타이드는 연결기 없이 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티에 직접 부착된다. 화합물 C 및 D에서, 올리고뉴클레오타이드는 C6 연결기를 통해 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티에 부착된다. 화합물 E 내지 I는 시판 중인 트레블러 분지 분자(treble brancher molecule) 및 길이 및 구조가 변하는 스페이서 및 3개의 말단 GalNAc 탄수화물 모이어티를 포함한다.
- 도 2는 3가 GalNAc 클러스터(GN2)의 화학식을 도시한다. GN2는 본 발명에서 접합 모이어티로서 유용하다. 물결선은, 예컨대 C6 아미노 연결기로의 또는 직접적으로 올리고뉴클레오타이드로의 클러스터의 접합 부위를 나타낸다.
- 도 3은 실시예 1로부터의 HeLa 세포에서의 PAPD5 및 PAPD7 녹-다운과 실시예 2로부터의 dHepRG 세포에서의 HBsAg 감소 사이의 상관관계를 도시한다.
- 도 4는 화합물 번호 20_12의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na⁺, K⁺ 및 Ca²⁺, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- 도 5는 화합물 번호 20_13의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na⁺, K⁺ 및 Ca²⁺, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- 도 6은 화합물 번호 20_14의 화학식을 도시한다. 이의 약학적인 염은 상기 화합물과 연관된 1가 또는 2가 양이온, 예컨대 Na⁺, K⁺ 및 Ca²⁺, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 발명의 요약

[0017] 정의

[0018] 핵산 분자

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

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

클레오티드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.

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

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

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

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

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

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

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

[0028] **올리고뉴클레오티드**

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

[0030] **안티센스 올리고뉴클레오티드**

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

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

[0033] **RNAi**

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

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

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

[0036] **연속적인 뉴클레오티드 서열**

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

[0038] **뉴클레오티드**

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

[0040] **변형된 뉴클레오시드**

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

[0042] **변형된 뉴클레오시드간 연결기**

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

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

시드간 연결기로 지칭된다. 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 연속적인 뉴클레오타이드 서열 중 뉴클레오타이드간 연결기의 50% 이상은 변형되고, 예컨대 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 연속적인 뉴클레오타이드 서열 중 뉴클레오타이드간 연결기의 60% 이상, 예컨대 70% 이상, 예컨대 80% 이상, 또는, 예컨대 90% 이상은 변형된다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 연속적인 뉴클레오타이드 서열의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 변형된다. 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드를 비-뉴클레오타이드 작용기, 예컨대 접합체에 연결하는 뉴클레오타이드가 포스포다이에스테르일 수 있음이 인정될 것이다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 연속적인 뉴클레오타이드 서열의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 뉴클레아제 내성 뉴클레오타이드간 연결기이다.

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

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

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

[0048] 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 중성 뉴클레오타이드간 연결기, 특히 포스포트라이에스테르, 메틸포스포네이트, MMI, 아마이드-3, 폼아세탈 및 티오폴아세탈로부터 선택되는 뉴클레오타이드간 연결기를 포함한다.

[0049] 추가의 뉴클레오타이드간 연결기는 국제 공개공보 제WO 2009/124238호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다. 한 양태에서, 뉴클레오타이드간 연결기는 국제 공개공보 제WO 2007/031091호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시된 연결기로부터 선택된다. 특히, 뉴클레오타이드간 연결기는 $-O-P(O)_2-O-$, $-O-P(O,S)-O-$, $-O-P(S)_2-O-$, $-S-P(O)_2-O-$, $-S-P(O,S)-O-$, $-S-P(S)_2-O-$, $-O-P(O)_2-S-$, $-O-P(O,S)-S-$, $-S-P(O)_2-S-$, $-O-PO(R^H)-O-$, $0-PO(OCH_3)-O-$, $-O-PO(NR^H)-O-$, $-O-PO(OCH_2CH_2S-R)-O-$, $-O-PO(BH_3)-O-$, $-O-PO(NHR^H)-O-$, $-O-P(O)_2-NR^H-$, $-NR^H-P(O)_2-O-$, $-NR^H-CO-O-$, $-NR^H-CO-NR^H-$ 로부터 선택될 수 있고/거나 뉴클레오타이드간 연결기는 $O-CO-O-$, $-O-CO-NR^H-$, $-NR^H-CO-CH_2-$, $-O-CH_2-CO-NR^H-$, $-O-CH_2-CH_2-NR^H-$, $-CO-NR^H-CH_2-$, $-CH_2-NR^H-CO-$, $-O-CH_2-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-O-$, $-S-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-CO-NR^H-$, $-O-CH_2-CH_2-NR^H-CO-$, $-CH_2-NCH_3-O-CH_2-$ (이때, R^H 는 수소 및 C_{1-4} -알킬로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

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

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

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

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

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

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

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

[0057] **입체정의된 뉴클레오시드간 연결기**

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

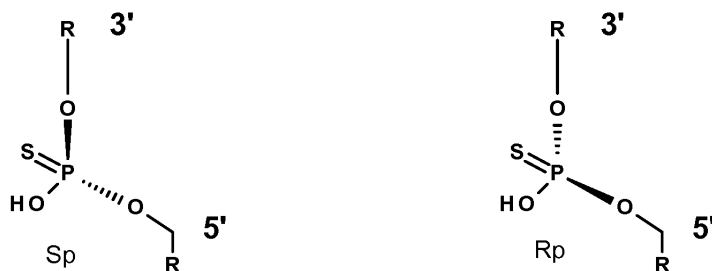
[0059] 당업계에 사용되는 입체선택적인 올리고뉴클레오타이드 합성 방법이 전형적으로 각각의 뉴클레오시드간 연결기 입체중심에서 약 90% 이상 또는 약 95% 이상의 입체선택성을 제공하고, 또한 약 10% 이하, 예컨대 약 5%의 올리고뉴클레오타이드 분자가 대안적인 입체 이성질체 형태를 가질 수 있음이 이해되어야 한다.

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

[0061] **입체정의된 포스포로티오에이트 연결기**

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

[0063] 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기의 입체 배열은 하기 제공된다:



[0064]

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

시드(3' 뉴클레오시드)의 5' 위치를 나타낸다.

- [0066] Rp 뉴클레오시드간 연결기는 또한 srP로 나타낼 수 있고, Sp 뉴클레오시드간 연결기는 본원에서 ssP로 나타낼 수 있다.
- [0067] 일부 양태에서, 각각의 입체정의된 포스포로티오에이트 입체중심의 입체 선택성은 약 97% 이상이다. 일부 양태에서, 각각의 입체정의된 포스포로티오에이트 입체중심의 입체선택성은 약 98% 이상이다. 일부 양태에서, 각각의 입체정의된 포스포로티오에이트 입체중심의 입체선택성은 약 99% 이상이다.
- [0068] 일부 양태에서, 입체선택적인 뉴클레오시드간 연결기는 올리고뉴클레오타이드 분자의 집단에 존재하는 올리고뉴클레오타이드 분자의 97% 이상, 예컨대 98% 이상, 예컨대 99% 이상, 또는 (본질적으로) 모두 동일한 입체 이성질체 형태이다.
- [0069] 입체선택성은 단지 비키랄 골격(즉, 포스포다이에스터)을 갖는 모델 시스템에서 측정될 수 있고, 예컨대, 입체 정의된 단량체를 하기 모델-시스템 "5' t-po-t-po-t-po 3'"에 커플링시킴으로써, 각각의 단량체의 입체선택성을 측정하는 것이 가능하다. 이어서, 이의 결과는 HPLC를 사용하여 분리할 수 있는 5' DMTr-t-srp-t-po-t-po-t-po 3' 또는 5' DMTr-t-ssp-t-po-t-po-t-po 3'를 제공한다. 입체선택성은 2개의 가능한 화합물로부터의 UV 신호를 통합함으로써 결정되고, 예컨대, 98:2, 99:1 또는 >99:1의 비를 제공한다.
- [0070] 특이적인 단일 부분입체 이성질체(단일 입체정의된 올리고뉴클레오타이드 분자)의 입체 % 순도는 각각의 뉴클레오시드간 위치에서 정의된 입체중심에 대한 커플링 선택성, 및 도입된 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기의 수의 함수일 것임이 이해될 것이다. 예를 들어, 각각의 위치에서의 커플링 선택성이 97%인 경우, 15개의 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기를 갖는 입체정의된 올리고뉴클레오타이드의 결과적인 순도는 0.97일 것이다¹⁵(즉, 37%의 다른 부분입체 이성질체와 비교되는 63%의 목적 부분입체 이성질체). 정의된 부분입체 이성질체의 순도는, 합성 후에, 정제, 예를 들어 HPLC, 예컨대 이온 교환 크로마토그래피 또는 역상 크로마토그래피에 의해 개선될 수 있다.
- [0071] 일부 양태에서, 입체정의된 올리고뉴클레오타이드는 집단 내의 약 40% 이상, 예컨대 약 50% 이상이 목적 부분입체 이성질체인 올리고뉴클레오타이드의 집단을 지칭한다.
- [0072] 달리 언급하자면, 일부 양태에서, 입체정의된 올리고뉴클레오타이드는 집단의 약 40% 이상, 예컨대 약 50% 이상이 목적(특정) 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기 모티프(입체정의된 모티프로도 지칭됨)로 이루어진 올리고뉴클레오타이드의 집단을 지칭한다.
- [0073] 스테레오랜덤 및 입체정의된 뉴클레오시드간 입체중심 둘 다를 포함하는 입체정의된 올리고뉴클레오타이드의 경우, 입체정의된 올리고뉴클레오타이드의 순도는 정의된 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기 모티프를 보유하고, 스테레오랜덤 연결기가 계산에서 제외된 올리고뉴클레오타이드의 집단의 %를 참고하여 결정된다.
- [0074] **핵염기**
- [0075] 용어 "핵염기"는 핵산 혼성화에서 수소 결합을 형성하는 뉴클레오시드 및 뉴클레오타이드에 존재하는 퓨린(예컨대, 아데닌 및 구아닌) 및 피리미딘(예컨대, 우라실, 티민 및 사이토신) 모이어티를 포함한다. 본 발명의 맥락에서, 용어 "핵염기"는 또한 천연 발생 핵염기와 상이할 수 있지만 핵산 혼성화 동안 작용성인 변형된 핵염기를 포함한다. 이러한 맥락에서, "핵염기"는 천연 발생 핵염기, 예컨대 아데닌, 구아닌, 사이토신, 티미딘, 우라실, 잔틴 및 하이포잔틴, 및 비-천연 발생 변이체를 둘 다 지칭한다. 이러한 변이체는, 예를 들어 문헌[Hirao et al (2012) Accounts of Chemical Research vol 45 page 2055] 및 문헌[Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1]에 기술되어 있다.
- [0076] 일부 양태에서, 핵염기 모이어티는 퓨린 또는 피리미딘을 변형된 퓨린 또는 피리미딘, 예컨대 치환된 퓨린 또는 치환된 피리미딘, 예컨대 이소사이토신, 슈도이소사이토신, 5-메틸-사이토신, 5-티오줄로-사이토신, 5-프로핀일-사이토신, 5-프로핀일-우라실, 5-브로모-우라실, 5-티아줄로-우라실, 2-티오-우라실, 2'-티오-티민, 이노신, 다이아미노퓨린, 6-아미노퓨린, 2-아미노퓨린, 2,6-다이아미노퓨린 및 2-클로로-6-아미노퓨린으로부터 선택되는 핵염기로 바꿈으로써 변형된다.
- [0077] 핵염기 모이어티는 각각의 상응하는 핵염기에 대한 문자 부호, 예컨대 A, T, G, C 또는 U로 표시될 수 있고, 이 때 각각의 문자는 임의적으로 균등한 기능의 변형된 핵염기를 포함한다. 예를 들어, 예시적인 올리고뉴클레오타이드에서, 핵염기 모이어티는 A, T, G, C 및 5-메틸-사이토신으로부터 선택된다. 임의적으로, LNA 갭머의

경우, 5-메틸-사이토신 LNA 뉴클레오시드가 사용될 수 있다.

[0078] **변형된 올리고뉴클레오타이드**

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

[0080] **입체정의된 올리고뉴클레오타이드**

[0081] 입체정의된 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 뉴클레오시드간 연결기가 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기인 올리고뉴클레오타이드이다.

[0082] 입체정의된 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 뉴클레오시드간 연결기가 입체정의된 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기인 올리고뉴클레오타이드이다.

[0083] **입체정의된 뉴클레오시드간 모티프**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0094] **모 올리고뉴클레오타이드**

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

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

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

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

[0098] 일부 양태에서, 모 올리고뉴클레오타이드는 스테레오랜덤 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오타이드이다. 일부 양태에서, 모 올리고뉴클레오타이드는 스테레오랜덤 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오타이드 잭머이다.

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

[0100] **입체정의된 변이체(자 올리고뉴클레오타이드)**

[0101] 올리고뉴클레오타이드의 입체정의된 변이체는 모 올리고뉴클레오타이드와 동일한 서열 및 뉴클레오타이드 변형(즉, 동일한 서열 및 뉴클레오타이드 변형 화학 및 디자인)을 공유하지만, 하나 이상의 입체정의된 뉴클레오타이드간 연결기, 예컨대 하나 이상의 입체정의된 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기(입체정의된 포스포로티오에이트 변이체)에 대해서는 상이한 올리고뉴클레오타이드이다.

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

[0103] **입체정의된 올리고뉴클레오타이드의 서브-라이브러리**

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

[0105] **완전히 입체정의된 올리고뉴클레오타이드**

[0106] 완전히 입체정의된 올리고뉴클레오타이드는 올리고뉴클레오타이드 내에 존재하는 모든 키랄 뉴클레오타이드간 연결기가 입체정의된 올리고뉴클레오타이드이다. 완전히 입체정의된 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오타이드는 올리고뉴클레오타이드 내에 존재하는 모든 키랄 뉴클레오타이드간 연결기가 입체정의된 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기인 올리고뉴클레오타이드이다.

[0107] 일부 양태에서, 완전히 입체정의된 올리고뉴클레오타이드가 하나 이상의 비-키랄 뉴클레오타이드간, 예컨대, 포스포다이에스터 뉴클레오타이드간 연결기를 포함할 수 있고, 예를 들어 포스포다이에스터 연결기가 잭머의 측면 영역 내에, 및/또는, 예컨대 잭머 서열 및 접합체 기를 연결하는 DNA 뉴클레오타이드(생체절단성 연결기)의 짧은 영역 사이의 중결 뉴클레오타이드를 연결할 때, 사용될 수 있음이 이해될 것이다.

[0108] 완전히 입체정의된 올리고뉴클레오타이드의 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드에 존재하는 모든 뉴클레오타이드간 연결기, 또는 이의 연속적인 뉴클레오타이드 영역, 예컨대 F-G-F' 잭머는 입체정의된 뉴클레오타이드간 연결기, 예컨대 입체정의된 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기이다.

[0109] **상보성**

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

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

인 뉴클레오티드 서열의 % 상보성의 계산에서 허락되지 않는다.

[0112] 용어 "완전히 상보성"은 100% 상보성을 지칭한다.

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

```

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

[0114]

[0115] **동일성**

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

[0117] **혼성화**

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

[0119] **표적 핵산**

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

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

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

[0123] [표 1A]

[0124] 중간 PAPD5에 대한 게놈 및 어셈블리 정보.

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

[0125]

[0126] [표 1B]

[0127] 중간 PAPD7에 대한 게놈 및 어셈블리 정보.

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

[0128]

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

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

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

[0132] [표 2]

[0133] 중간 PAPD5 및 PAPD7 에 대한 서열 세부사항.

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

[0134]

[0135] **표적 서열**

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

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

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

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

[0139] 올리고뉴클레오타이드가 상보적이거나 혼성화되는 표적 핵산 서열은 일반적으로 10개 이상의 뉴클레오타이드의 연속 핵염기의 스트레치를 포함한다. 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 10 내지 50개의 뉴클레오타이드, 예컨대 12 내지 30개, 예컨대 13 내지 25개, 예컨대 14 내지 20개, 예컨대 15 내지 18개의 연속적인 뉴클레오타이드이다.

[0140] 천연 발생 변이체

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

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

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

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

[0145] [표 3A]

[0146] PAPD5 다형성(천연 발생 변이체).

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

[0147]

[0148] [표 3B]

[0149] PAPD7 다형성(천연 발생 변이체).

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

[0150]

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

[0151]

[0152]

발현의 조절

[0153]

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

[0154]

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

[0155]

고 친화도 변형된 뉴클레오시드

[0156]

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

[0157]

당 변형

[0158]

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

[0159]

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

[0160]

이러한 변형은, 예컨대, 핵소스 고리(HNA), 리보스 고리 상의 C2와 C4 탄소 사이에 바이라디칼 가교를 전형적으로 갖는 이환형 고리(LNA), 또는 C2와 C3 탄소 사이에 결합이 전형적으로 결핍된 비연결된 리보스 고리(예컨대, UNA)에 의한 치환에 의해, 리보스 고리 구조가 변형된 것들을 포함한다. 다른 당 변형된 뉴클레오시드는, 예를 들어, 바이사이클로핵소스 핵산(국제 공개공보 제WO 2011/017521호) 또는 삼환형 핵산(국제 공개공보 WO 제 2013/154798호)을 포함한다. 변형된 뉴클레오시드는 또한, 예를 들어 펩티드 핵산(PNA) 또는 모폴리노 핵산의

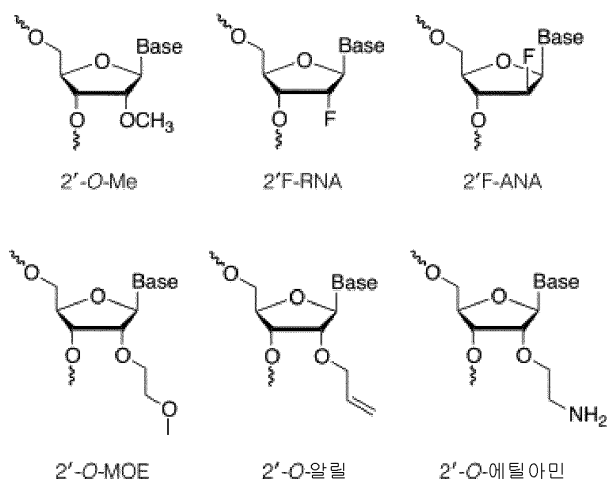
경우, 당 모이어티가 비-당 모이어티로 대체되는 뉴클레오시드를 포함한다.

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

[0162] **2' 당 변형된 뉴클레오시드**

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

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



[0165]

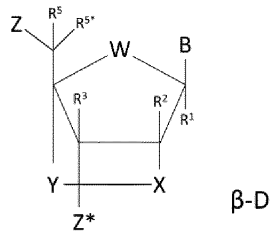
[0166] 본 발명에 관하여, "2' 치환된"은 LNA와 같은 2' 가교된 분자를 포함하지 않는다.

[0167] **잠금 핵산 뉴클레오시드(LNA)**

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

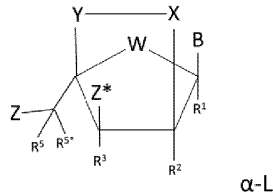
[0169] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고머의 2'-당 변형된 뉴클레오시드 또는 LNA 뉴클레오시드는 하기 화학식 I 또는 II의 일반적인 구조를 갖는다:

[0170] [화학식 I]



[0171]

[0172] [화학식 II]



[0173]

[0174] 상기 식에서,

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

[0176] B는 핵염기 또는 변형된 핵염기 모이어티이고;

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

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

[0179] X는 -C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)-, -C(R^a)=N-, -O-, -Si(R^a)₂-, -S-, -SO₂-, -N(R^a)- 및 >C=Z로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이고(일부 양태에서, X는 -O-, -S-, NH-, NR^aR^b-, -CH₂-, CR^aR^b-, -C(=CH₂)- 및 -C(CR^aR^b)-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, X는 -O-이다),

[0180] Y는 -C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)-, -C(R^a)=N-, -O-, -Si(R^a)₂-, -S-, -SO₂-, -N(R^a)- 및 >C=Z로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이거나(일부 양태에서, Y는 -CH₂-, -C(R^aR^b)-, -CH₂CH₂-, -C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)- 및 -C(R^a)=N-으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, Y는 -CH₂-, -CHR^a-, -CHCH₃- 및 CR^aR^b-로 이루어진 군으로부터 선택된다),

[0181] -X-Y-는 함께 2가 연결기(또한 라디칼로 지칭됨)이거나, -C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)-, -C(R^a)=N-, -O-, -Si(R^a)₂-, -S-, -SO₂-, -N(R^a)- 및 >C=Z로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 기/원자로 이루어진 2가 연결기이고(일부 양태에서, -X-Y-는 -X-CH₂-, -X-CR^aR^b-, -X-CHR^a-, -X-C(HCH₃)-, -O-Y-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -NH-CH₂-, -O-CHCH₃-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH(CH₃CH₃)-, -O-CH₂-CH₂-, OCH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂OCH₂-, -O-NCH₂-, -C(=CH₂)-CH₂-, -NR^a-CH₂-, N-O-CH₂-, -S-CR^aR^b- 및 -S-CHR^a-로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼이다. 일부 양태에서, -X-Y-는 -O-CH₂- 또는 -O-CH(CH₃)-이다. 이때, Z는 -O-, -S- 및 -N(R^a)-로부터 선택된다);

[0182] R^a, 및 존재하는 경우 R^b는 각각 수소, 임의적으로 치환된 C₁₋₆-알킬, 임의적으로 치환된 C₂₋₆-알켄일, 임의적으로 치환된 C₂₋₆-알킨일, 하이드록시, 임의적으로 치환된 C₁₋₆-알콕시, C₂₋₆-알콕시알킬, C₂₋₆-알켄일옥시, 카복시, C₁₋₆-알콕시카보닐, C₁₋₆-알킬카보닐, 폼일, 아릴, 아릴옥시-카보닐, 아릴옥시, 아릴카보닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴

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

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

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

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

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

[0187] 일부 양태에서, R^a 는 수소 또는 메틸이다. 일부 양태에서, 존재하는 경우, R^b 는 수소 또는 메틸이다.

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

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

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

[0191] 일부 양태에서, R^a 및 R^b 는 둘 다 메틸이다.

[0192] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CH₂-이고, W는 O이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{5*} 는 모두 수소이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 99/014226호, 제WO 00/66604호, 제WO 98/039352호 및 제WO 2004/046160호(모두 본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있고, 베타-D-옥시 LNA 및 알파-1-옥시 LNA 뉴클레오시드로서 공지된 것들을 포함한다.

[0193] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -S-CH₂-이고, W는 O이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{5*} 는 모두 수소이다. 이러한 티오 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 99/014226호 및 제WO 2004/046160호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0194] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -NH-CH₂-이고, W는 O이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{5*} 는 모두 수소이다. 이러한 아미노 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 99/014226호 및 제WO 2004/046160호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0195] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CH₂-CH₂- 또는 -O-CH₂-CH₂-CH₂-이고, W는 O이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{5*} 는 모두 수소이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 00/047599호 및 문헌[Morita et al, Bioorganic & Med.Chem. Lett. 12 73-76](본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있고, 2'-O-4'C-에틸렌 가교 핵산

(ENA)으로 통상적으로 공지된 것들을 포함한다.

- [0196] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 $-O-CH_2-$ 이고, W는 O이고, R^1 , R^2 및 R^3 모두 및 R^5 및 R^{5*} 중 하나는 수소이고, R^5 및 R^{5*} 중 다른 하나는 수소가 아닌 것, 예컨대 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 5' 치환된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 2007/134181호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0197] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 $-O-CR^aR^b-$ 이고, 이때 R^a 및 R^b 중 하나 또는 둘 다는 수소가 아닌 것, 예컨대 메틸이고, W는 O이고, R^1 , R^2 및 R^3 모두 및 R^5 및 R^{5*} 중 하나는 수소이고, R^5 및 R^{5*} 중 다른 하나는 수소가 아닌 것, 예컨대 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 비스 변형된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 2010/077578호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0198] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 2가 연결기 $-O-CH(CH_2OCH_3)-(2' \text{ O-메톡시에틸 이환형 핵산, 문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) pp. 1569-81]}]$ 을 나타낸다. 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 2가 연결기 $-O-CH(CH_2CH_3)-(2' \text{ O-에틸 이환형 핵산, 문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) pp. 1569-81]}]$ 을 나타낸다. 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 $-O-CHR^a-$ 이고, W는 O이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{5*} 는 모두 수소이다. 이러한 6' 치환된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 10/036698호 및 제WO 07/090071호(둘 다 본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0199] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 $-O-CH(CH_2OCH_3)-$ 이고, W는 O이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{5*} 는 모두 수소이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 당해 분야에서 환형 MOE(cMOE)로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제WO 07/090071호에 개시되어 있다.
- [0200] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 2가 연결기 $-O-CH(CH_3)-$ 을 나타낸다(R- 또는 S-배열). 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 함께 2가 연결기 $-O-CH_2-O-CH_2-$ 를 나타낸다(문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem]). 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 $-O-CH(CH_3)-$ 이고, W는 O이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{5*} 는 모두 수소이다. 이러한 6' 메틸 LNA 뉴클레오시드는 당해 분야에서 cET 뉴클레오시드로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제WO 07/090071호(베타-D) 및 국제 공개공보 제WO 2010/036698호(알파-L)(둘 다 본원에 참고로 혼입됨)에 개시된 바와 같이, (S)cET 또는 (R)cET 입체 이성질체일 수 있다.
- [0201] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 $-O-CR^aR^b-$ 이고, 이때 R^a 및 R^b 는 모두 수소가 아니고, W는 O이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{5*} 는 모두 수소이다. 일부 양태에서, R^a 및 R^b 는 둘 다 메틸이다. 이러한 6' 다이-치환된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 2009/006478호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0202] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 $-S-CHR^a-$ 이고, W는 O이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{5*} 는 모두 수소이다. 이러한 6' 치환된 티오 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 11/156202호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다. 일부 6' 치환된 티오 LNA 양태에서, R^a 는 메틸이다.
- [0203] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 $-C(=CH_2)-C(R^aR^b)-$, 예컨대 $-C(=CH_2)-CH_2-$ 또는 $-C(=CH_2)-CH(CH_3)-$ 이고, W는 O이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{5*} 는 모두 수소이다. 비닐 카보 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제WO 08/154401호 및 국제 공개공보 제WO 09/067647호(둘 다 본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0204] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 $-N(-OR^a)-$ 이고, W는 O이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{5*} 는 모두 수소이다. 일부 양태에서, R^a 는 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 N 치환된 LNA로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제WO 2008/150729호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다. 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 함께 2가 연결기 $-O-NR^a-CH_3-$ 을 나타낸다(문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem]). 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 $-N(R^a)-$ 이고, W는 O이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{5*} 는 모두 수소이다. 일부 양태에서, R^a 는 C_{1-6} 알킬,

예컨대 메틸이다.

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

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

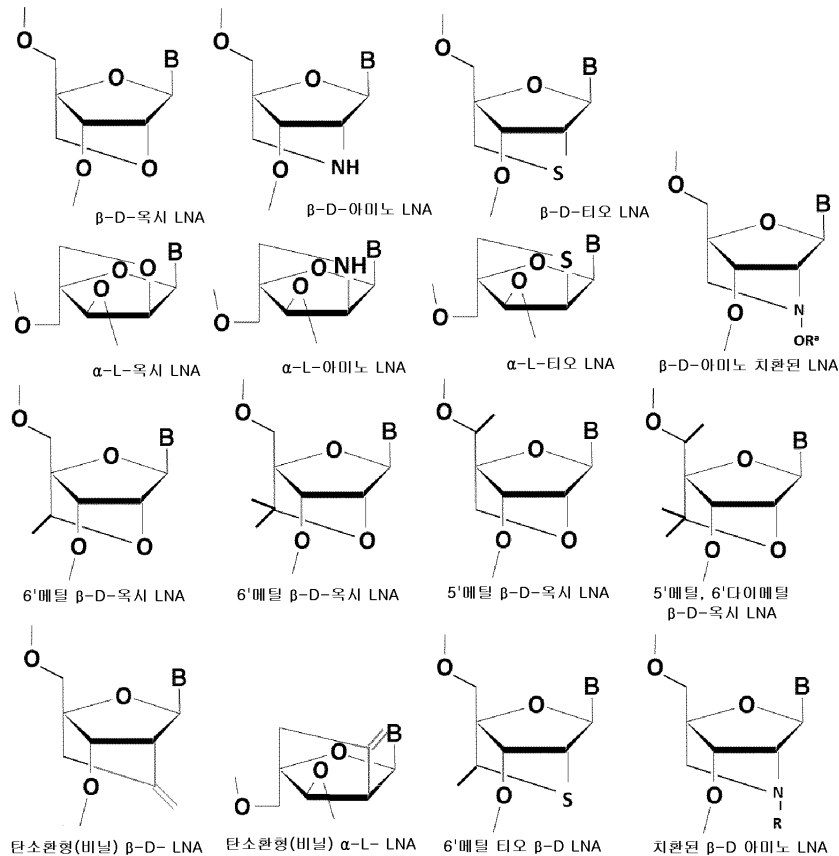
[0207] 일부 양태에서, 바이라디칼은 $-O-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$, 예컨대 $O-CH_2-O-CH_2-$ 이고, W는 O이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{5*} 는 모두 수소이다. 일부 양태에서, R^a 는 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 COC 뉴클레오티드로 공지되어 있고, 문헌[Mitsuoka et al., Nucleic Acids Research 2009 37(4), 1225-1238](본원에 참고로 혼입됨)에 개시되어 있다.

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

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

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

[0211] [도식 1]



[0212]

[0213]

상기 예에 예시된 바와 같이, 본 발명의 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 중 LNA 뉴클레오시드는 베타-D-옥시-LNA 뉴클레오시드이다.

[0214]

뉴클레아제 매개된 분해

[0215]

뉴클레아제 매개된 분해는 상보성 뉴클레오타이드 서열과 듀플렉스를 형성할 때, 상보성 뉴클레오타이드 서열의 분해를 매개할 수 있는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0216]

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

[0217]

RNase H 활성 및 동원

[0218]

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

[0219]

겹머

[0220]

본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 겹머일 수 있다. 안티센스 겹머는 RNase H 매개된 분해를 통해 표적 핵산을 억제하기 위해 통상적으로 사용된다. 겹머 올리고뉴클레오타이드는 3개 이상의 별개의 구조 영역 5'-플랭크(flank), 겹 및 3'-플랭크를 포함한다(5' → 3' 방향으로 F-G-F).

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

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

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

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

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

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

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

[0227] *갭머 - 갭, 영역 G*

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

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

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

[0231] *영역 G - "갭-브레이커(gap-breaker)"*

- [0232] 다르게는, 일부 RNase H 활성을 보유하면서, 갭머의 갭 영역에 3' 엔드 형태를 부여하는 변형된 뉴클레오시드의 삽입의 수많은 보고서가 존재한다. 하나 이상의 3' 엔드 변형된 뉴클레오시드를 포함하는 갭 영역을 갖는 이러한 갭머는 "갭-브레이커" 또는 "갭-분열된(gap-disrupted)" 갭머로 지칭된다(예를 들어, 국제 공개공보 제WO 2013/022984호 참조). 갭-브레이커 올리고뉴클레오티드는 RNase H 동원을 가능하게 하는 갭 영역 내에 DNA 뉴클레오시드의 충분한 영역을 보유한다. RNase H를 동원하는 갭-브레이커 올리고뉴클레오티드의 능력은 전형적으로 서열 특이적이거나 심지어 화합물 특이적이다(일부 경우에, 표적 RNA의 더욱 특이적인 절단을 제공하는 RNase H를 동원하는 "갭-브레이커" 올리고뉴클레오티드를 개시하는 문헌[Rukov et al. 2015 Nucl. Acids Res. Vol. 43 pp. 8476-8487] 참조). 갭-브레이커 올리고뉴클레오티드의 갭 영역 내에 사용된 변형된 뉴클레오시드는, 예를 들어 3' 엔드 형태를 부여하는 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2'-O-메틸(OMe) 또는 2'-O-MOE(MOE) 뉴클레오시드, 또는 베타-D LNA 뉴클레오시드(뉴클레오시드의 리보스 당의 C2'와 C4' 사이의 가교는 베타 형태임), 예컨대 베타-D-옥시 LNA 또는 ScET 뉴클레오시드일 수 있다.
- [0233] 전술된 영역 G를 함유하는 갭머와 같이, 갭-브레이커 또는 갭-분열된 갭머의 갭 영역은, 갭의 5' 단부에서의 DNA 뉴클레오시드(영역 F의 3' 뉴클레오시드에 인접함), 및 갭의 3' 단부에서의 DNA 뉴클레오시드(영역 F'의 5' 뉴클레오시드에 인접함)를 갖는다. 분열된 갭을 포함하는 갭머는 전형적으로 갭 영역의 5' 단부 또는 3' 단부에 3 또는 4개 이상의 연속 DNA 뉴클레오시드의 영역을 보유한다.
- [0234] 갭-브레이커 올리고뉴클레오티드의 예시적인 디자인은 다음을 포함한다:
- [0235] $F_{1-8}-[D_{3-4}-E_1-D_{3-4}]-F'_{1-8}$
- [0236] $F_{1-8}-[D_{1-4}-E_1-D_{3-4}]-F'_{1-8}$
- [0237] $F_{1-8}-[D_{3-4}-E_1-D_{1-4}]-F'_{1-8}$
- [0238] 이때, 영역 G는 대괄호 $[D_n-E_r-D_m]$ 에 존재하고, D는 DNA 뉴클레오시드의 연속 서열이고, E는 변형된 뉴클레오시드(갭-브레이커 또는 갭-분열된 뉴클레오시드)이고, F 및 F'는 본원에 정의된 플랭킹 영역이되, 갭머 영역 F-G-F'의 전체 길이는 12개 이상, 예컨대 14개 이상의 뉴클레오티드 길이이다.
- [0239] 일부 양태에서, 갭-분열된 갭머의 영역 G는 6개 이상의 DNA 뉴클레오시드, 예컨대 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 DNA 뉴클레오시드를 포함한다. 전술된 바와 같이, DNA 뉴클레오시드는 연속적일 수 있거나, 임의적으로 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드에 의해 산재될 수 있되, 갭 영역 G는 RNase H 동원을 매개할 수 있다.
- [0240] *갭머 - 플랭킹 영역, F 및 F'*
- [0241] 영역 F는 영역 G의 5' DNA 뉴클레오시드에 바로 인접하게 위치한다. 영역 F의 3' 최대 뉴클레오시드는 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 고 친화도 당 변형된 뉴클레오시드, 예를 들어 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 MOE 뉴클레오시드, 또는 LNA 뉴클레오시드이다.
- [0242] 영역 F'는 영역 G의 3' DNA 뉴클레오시드에 바로 인접하게 위치한다. 영역 F'의 5' 최대 뉴클레오시드는 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 고 친화도 당 변형된 뉴클레오시드, 예를 들어 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 MOE 뉴클레오시드, 또는 LNA 뉴클레오시드이다.
- [0243] 영역 F는 1 내지 8개의 연속적인 뉴클레오티드 길이, 예컨대 1 내지 6개, 예컨대 2 내지 6개, 예컨대 3 또는 4개의 연속적인 뉴클레오티드 길이이다. 유리하게는, 영역 F의 5' 최대 뉴클레오시드는 당 변형된 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F의 2개의 5' 최대 뉴클레오시드는 당 변형된 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F의 5' 최대 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F의 2개의 5' 최대 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F의 2개의 5' 최대 뉴클레오시드는 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 2개의 3' MOE 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F의 5' 최대 뉴클레오시드는 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 MOE 뉴클레오시드이다.
- [0244] 영역 F'는 2 내지 8개의 연속적인 뉴클레오티드 길이, 예컨대 3 내지 6개, 예컨대 4 또는 5개의 연속적인 뉴클레오티드 길이이다. 유리하게는, 일부 양태에서, 영역 F'의 3' 최대 뉴클레오시드는 당 변형된 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F'의 2개의 3' 최대 뉴클레오시드는 당 변형된 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F'의 2개의 3' 최대 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F'의 2개의 3' 최대 뉴클레오시드는 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 MOE 뉴클레오시드이다.

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

- [0245] 영역 F 또는 F'의 길이가 1개일 때, 유리하게는 LNA 뉴클레오시드임에 유의하여야 한다.
- [0246] 일부 양태에서, 영역 F 및 F'는 독립적으로 당 변형된 뉴클레오시드의 연속 서열로 이루어지거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 영역 F의 당 변형된 뉴클레오시드는 독립적으로 2'-O-알킬-RNA 단위, 2'-O-메틸-RNA, 2'-아미노-DNA 단위, 2'-플루오로-DNA 단위, 2'-알콕시-RNA, MOE 단위, LNA 단위, 아라비노 핵산(ANA) 단위 및 2'-플루오로-ANA 단위로부터 선택될 수 있다.
- [0247] 일부 양태에서, 영역 F 및 F'는 독립적으로 LNA 및 2' 치환된 변형된 뉴클레오시드 둘 다를 포함한다(혼합된 날개 디자인).
- [0248] 일부 양태에서, 영역 F 및 F'는 단지 하나의 유형의 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 MOE 만으로 또는 베타-D-옥시 LNA 만으로 또는 ScET 만으로 이루어진다. 이러한 디자인은 또한 동형 플랭크 또는 동형 갭머 디자인으로 지칭된다.
- [0249] 일부 양태에서, 영역 F 또는 F', 또는 F 및 F'의 모든 뉴클레오시드는, 예컨대 베타-D-옥시 LNA, ENA 및 ScET 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되는 LNA 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F는 1 내지 5개, 예컨대 2 내지 4개, 예컨대 3 또는 4개, 예컨대 1, 2, 3, 4 또는 5개의 연속 LNA 뉴클레오시드로 이루어진다. 일부 양태에서, 영역 F 및 F'의 모든 뉴클레오시드는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드이다.
- [0250] 일부 양태에서, 영역 F 또는 F', 또는 F 및 F'의 모든 뉴클레오시드는 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 OMe 또는 MOE 뉴클레오시드이다. 일부 양태에서, 영역 F는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 연속 OMe 또는 MOE 뉴클레오시드로 이루어진다. 일부 양태에서, 단지 하나의 플랭킹 영역은 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 OMe 또는 MOE 뉴클레오시드로 이루어질 수 있다. 일부 양태에서, 이것은 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 OMe 또는 MOE 뉴클레오시드로 이루어진 5' (F) 플랭킹 영역인 반면, 3' (F') 플랭킹 영역은 하나 이상의 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드 또는 cET 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 양태에서, 이것은 2' 치환된 뉴클레오시드, 예컨대 OMe 또는 MOE 뉴클레오시드로 이루어진 3' (F') 플랭킹 영역인 반면, 5' (F) 플랭킹 영역은 하나 이상의 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드 또는 cET 뉴클레오시드를 포함한다.
- [0251] 일부 양태에서, 영역 F 및 F'의 모든 변형된 뉴클레오시드는, 예컨대 베타-D-옥시 LNA, ENA 및 ScET 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되는 LNA 뉴클레오시드이고, 이때 영역 F 또는 F', 또는 F 및 F'는 임의적으로 DNA 뉴클레오시드를 포함할 수 있다(교호하는 플랭크, 더욱 상세한 사항은 이의 정의 참고). 일부 양태에서, 영역 F 및 F'의 모든 변형된 뉴클레오시드는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드이고, 이때 영역 F 또는 F', 또는 F 및 F'는 임의적으로 DNA 뉴클레오시드를 포함할 수 있다(교호하는 플랭크, 더욱 상세한 사항은 이의 정의 참고).
- [0252] 일부 양태에서, 영역 F 및 F'의 5' 최대 및 3' 최대 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드 또는 ScET 뉴클레오시드이다.
- [0253] 일부 양태에서, 영역 F와 영역 G 사이의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다. 일부 양태에서, 영역 F'와 영역 G 사이의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다. 일부 양태에서, 영역 F 또는 F', F 및 F'의 뉴클레오시드 사이의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다.
- [0254] 추가의 갭머 디자인은 국제 공개공보 제WO 2004/046160호, 제WO 2007/146511호 및 제WO 2008/113832호(본원에 참고로 혼입됨)에 개시된다.
- [0255] **LNA 갭머**
- [0256] LNA 갭머는 영역 F 및 F' 중 하나 또는 둘 다가 LNA 뉴클레오시드를 포함하거나 이로 이루어진 갭머이다. 베타-D-옥시 갭머는 영역 F 및 F' 중 하나 또는 둘 다가 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 포함하거나 이로 이루어진 갭머이다.
- [0257] 일부 양태에서, LNA 갭머는 하기 화학식을 갖는다: [LNA]₁₋₅-[영역 G]-[LNA]₁₋₅, 이때 영역 G는 갭머 영역 G의 정의에 정의된 바와 같다.
- [0258] 일부 양태에서, LNA는 베타-D-옥시-LNA이고, 갭머는 하기 구조식을 갖는다;

- [0259] F_{2-5} LNA, 0-2 DNA- G_{7-11} DNA- F'_{3-5} LNA, 0-2 DNA
- [0260] **MOE 잭머**
- [0261] MOE 잭머는 영역 F 및 F'가 MOE 뉴클레오타이드로 이루어진 잭머이다. 일부 양태에서, MOE 잭머는 디자인 $[MOE]_{1-8}$ -[영역 G]- $[MOE]_{1-8}$, 예컨대 $[MOE]_{2-7}$ -[영역 G]- $[MOE]_{2-7}$, 예컨대 $[MOE]_{3-6}$ -[영역 G]- $[MOE]_{3-6}$ 을 갖고, 이때 영역 G는 잭머의 정의에 정의된 바와 같다. 5-10-5 디자인을 갖는 MOE 잭머(MOE-DNA-MOE)는 당업계에서 광범위하게 사용된다.
- [0262] **혼합된 날개 잭머**
- [0263] 혼합된 날개 잭머는 영역 F 및 F' 중 하나 또는 둘 다가 2' 치환된 뉴클레오타이드, 예컨대 2'-O-알킬-RNA 단위, 2'-O-메틸-RNA, 2'-아미노-DNA 단위, 2'-플루오로-DNA 단위, 2'-알콕시-RNA, MOE 단위, 아라비노 핵산(ANA) 단위 및 2'-플루오로-ANA 단위로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2' 치환된 뉴클레오타이드, 예컨대 MOE 뉴클레오타이드인 LNA 잭머이다. 하나 이상의 영역 F 및 F', 또는 영역 F 및 F' 둘 다가 하나 이상의 LNA 뉴클레오타이드를 포함하는 일부 양태에서, 영역 F 및 F'의 나머지 뉴클레오타이드는 MOE 및 LNA로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 하나 이상의 영역 F 및 F', 또는 영역 F 및 F' 둘 다가 2개 이상의 LNA 뉴클레오타이드를 포함하는 일부 양태에서, 영역 F 및 F'의 나머지 뉴클레오타이드는 MOE 및 LNA로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 혼합된 날개 양태에서, 영역 F 및 F' 중 하나 또는 둘 다는 하나 이상의 DNA 뉴클레오타이드를 추가로 포함할 수 있다.
- [0264] 혼합된 날개 잭머 디자인은 국제 공개공보 제WO 2008/049085호 및 제WO 2012/109395호(이들 둘 다는 본원에 참고로 혼입됨)에 개시된다.
- [0265] **교호하는 플랭크 잭머**
- [0266] 교호하는 플랭크를 갖는 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 플랭크(F 또는 F')가 LNA 뉴클레오타이드 이외에 DNA를 포함하는 LNA 잭머 올리고뉴클레오타이드이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 영역 F 또는 F', 또는 영역 F 및 F' 둘 다는 LNA 뉴클레오타이드 및 DNA 뉴클레오타이드를 둘 다 포함한다. 이러한 양태에서, 플랭킹 영역 F 또는 F', 또는 F 및 F' 둘 다는 3개 이상의 뉴클레오타이드를 포함하고, 이때 F 및/또는 F' 영역의 5' 및 3' 최대 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드이다.
- [0267] 일부 양태에서, 하나 이상의 영역 F 또는 F', 또는 영역 F 및 F' 둘 다는 LNA 뉴클레오타이드 및 DNA 뉴클레오타이드를 둘 다 포함한다. 이러한 양태에서, 플랭킹 영역 F 또는 F', 또는 F 및 F' 둘 다는 3개 이상의 뉴클레오타이드를 포함하고, 이때 F 또는 F' 영역의 5' 및 3' 최대 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드이다. LNA 및 DNA 뉴클레오타이드를 둘 다 포함하는 플랭킹 영역은, 이들이 LNA-DNA-LNA 뉴클레오타이드의 교호하는 모티프를 포함하므로, 교호하는 플랭크로 지칭된다. 교호하는 플랭크 LNA 잭머는 국제 공개공보 제WO 2016/127002호에 개시된다.
- [0268] 교호하는 플랭크 영역은 3개 이하의 연속 DNA 뉴클레오타이드, 예컨대 1 또는 2개, 또는 1, 2 또는 3개의 연속 DNA 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.
- [0269] 교호하는 플랭크는 LNA 뉴클레오타이드(L)의 수 및 이어지는 DNA 뉴클레오타이드(D)의 수를 나타내는 일련의 정수로 서 주석될 수 있고, 예를 들어 하기 구조식과 같다:
- [0270] $[L]_{1-3}$ - $[D]_{1-4}$ - $[L]_{1-3}$
- [0271] $[L]_{1-2}$ - $[D]_{1-2}$ - $[L]_{1-2}$ - $[D]_{1-2}$ - $[L]_{1-2}$
- [0272] 올리고뉴클레오타이드 디자인에서, 이들은 2-2-1가 5' $[L]_2$ - $[D]_2$ - $[L]$ 3'를 나타내고, 1-1-1-1이 5' $[L]$ - $[D]$ - $[L]$ - $[D]$ - $[L]$ 3'를 나타내는 수로 종종 표시될 것이다. 교호하는 플랭크를 갖는 올리고뉴클레오타이드에서 플랭크(영역 F 및 F')의 길이는 독립적으로 3 내지 10개의 뉴클레오타이드, 예컨대 4 내지 8개, 예컨대 5 또는 6개 뉴클레오타이드, 예컨대 4, 5, 6 또는 7개의 변형된 뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 양태에서, 잭머 올리고뉴클레오타이드 내의 단지 하나의 플랭크는 교호하지만, 다른 것은 LNA 뉴클레오타이드로 구성된다. 추가적인 엑소뉴클레아제 내성을 부여하도록 3' 플랭크(F')의 3' 단부에 2개 이상의 LNA 뉴클레오타이드를 갖는 것이 이로울 수 있다. 교호하는 플랭크를 갖는 올리고뉴클레오타이드의 일부 예는 다음과 같다:
- [0273] $[L]_{1-5}$ - $[D]_{1-4}$ - $[L]_{1-3}$ - $[G]_{5-16}$ - $[L]_{2-6}$

- [0274] $[L]_{1-2}-[D]_{1-2}-[L]_{1-2}-[D]_{1-2}-[L]_{1-2}-[G]_{5-16}-[L]_{1-2}-[D]_{1-3}-[L]_{2-4}$
- [0275] $[L]_{1-5}-[G]_{5-16}-[L]-[D]-[L]-[D]-[L]_2$
- [0276] 단, 갭머의 전체 길이는 12개 이상, 예컨대 14개 이상의 뉴클레오타이드 길이이다.
- [0277] **올리고뉴클레오타이드의 영역 D' 또는 D"**
- [0278] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는, 일부 양태에서, 표적 핵산에 대해 상보적인 올리고뉴클레오타이드의 연속적인 뉴클레오타이드 서열, 예컨대 갭머 F-G-F', 및 추가로 5' 및/또는 3' 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 추가의 5' 및/또는 3' 뉴클레오타이드는 표적 핵산에 완전히 상보적이거나 그렇지 않을 수 있다. 이러한 추가의 5' 및/또는 3' 뉴클레오타이드는 본원에서 영역 D' 및 D"로 지칭될 수 있다.
- [0279] 영역 D' 또는 D"의 추가는 연속적인 뉴클레오타이드 서열, 예컨대 갭머를 접합체 모이어티 또는 다른 작용기에 접합시키기 위하여 사용될 수 있다. 연속적인 뉴클레오타이드 서열을 접합시키는 데 사용될 때, 접합체 모이어티는 생체절단성 연결기로서 역할을 한다. 다르게는, 엑소뉴클레아제 보호를 제공하기 위해 또는 합성 또는 제조의 용이함을 위해 사용될 수 있다.
- [0280] 영역 D' 및 D"는 각각 영역 F의 5' 단부 또는 영역 F'의 3' 단부에 부착되어 구조식 D'-F-G-F', F-G-F'-D" 또는 D'-F-G-F'-D"의 디자인을 생성할 수 있다. 이러한 경우에, F-G-F'는 올리고뉴클레오타이드의 갭머 부분이고, 영역 D' 또는 D"는 올리고뉴클레오타이드의 별개 부분을 구성한다.
- [0281] 영역 D' 또는 D"는 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적인 뉴클레오타이드(표적 핵산에 상보적이거나 비-상보적일 수 있음)를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. F 또는 F' 영역에 인접한 뉴클레오타이드는 당-변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 DNA 또는 RNA, 또는 이들의 염기 변형된 버전이 아니다. D' 또는 D" 영역은 뉴클레아제 민감성 생체절단성 연결기로서 역할을 할 수 있다(연결기의 정의 참고). 일부 양태에서, 추가적인 5' 및/또는 3' 단부 뉴클레오타이드는 포스포다이에스터 연결기와 연결되고, DNA 또는 RNA이다. 영역 D' 또는 D"로 사용하기에 적합한 뉴클레오타이드-기반 생체절단성 연결기는 국제 공개공보 제W0 2014/076195호에 개시되고, 이것은, 예를 들어 포스포다이에스터-연결된 DNA 다이뉴클레오타이드를 포함한다. 폴리-올리고머뉴클레오타이드 구조물에서 생체절단성 연결기의 사용은 국제 공개공보 제W0 2015/113922호에 개시되고, 이것은 단일 올리고뉴클레오타이드 내에서 다수의 안티센스 구조물(예컨대, 갭머 영역)을 연결하는 데 사용된다.
- [0282] 한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 갭머를 구성하는 연속적인 뉴클레오타이드 서열 이외에 영역 D' 및/또는 D"를 포함한다.
- [0283] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 하기 구조식으로 나타낼 수 있다:
- [0284] F-G-F', 특히 $F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}$
- [0285] D'-F-G-F', 특히 $D'_{1-3}-F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}$
- [0286] F-G-F'-D", 특히 $F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}-D"_{1-3}$
- [0287] D'-F-G-F'-D", 특히 $D'_{1-3}-F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}-D"_{1-3}$
- [0288] 일부 양태에서, 영역 D'와 영역 F 사이에 위치하는 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포다이에스터 연결기이다. 일부 양태에서, 영역 F'와 영역 D" 사이에 위치하는 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포다이에스터 연결기이다.
- [0289] **접합체**
- [0290] 본원에 사용된 용어 "접합체"는 비-뉴클레오타이드 모이어티(접합체 모이어티 또는 영역 C 또는 제3 영역)에 공유 결합으로 연결되는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.
- [0291] 하나 이상의 비-뉴클레오타이드 모이어티로의 본 발명의 올리고뉴클레오타이드의 접합은, 예컨대, 올리고뉴클레오타이드의 활성, 세포 분포, 세포 흡수 또는 안정성에 영향을 줌으로써, 올리고뉴클레오타이드의 약리학을 개선할 수 있다. 일부 양태에서, 접합체 모이어티는 세포 분포, 생체이용률, 대사, 배설, 투과성, 및/또는 올리고뉴클레오타이드의 세포 흡수를 개선함으로써, 약물동태학 특성을 변형시키거나 강화시킨다. 특히, 접합체는 특이적인 기관, 조직 또는 세포 유형에 대해 올리고뉴클레오타이드를 표적으로 할 수 있고, 이에 의해 상기 기관, 조직 또는 세포 유형에서 올리고뉴클레오타이드의 효능을 강화시킨다. 동시에, 접합체는 비-표적-세포 유형, 조직 또는

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

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

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

[0294] **접합체 연결기**

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

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

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

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

모이어티가, 표준과 비교될 때, 절단된 올리고뉴클레오타이드로부터 절단된다.

[0299] 접합체는 또한 비-생체절단성 연결기를 통해 올리고뉴클레오타이드에 연결될 수 있거나, 일부 양태에서, 접합체는 생체절단성 연결기에 공유 결합으로 부착된 비-절단성 연결기를 포함할 수 있다. 필수적으로 생체절단성이 아닌 연결기는 주로 접합체 모이어티를 올리고뉴클레오타이드 또는 생체절단성 연결기에 공유 결합으로 연결하는 역할을 하고, 잠재적으로 접합체 모이어티와 올리고뉴클레오타이드 사이에 일부 거리를 생성한다. 일부 예시적인 연결기(영역 Y)는 8-아미노-3,6-다이옥사옥탄산(ADO), 석신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC), 6-아미노헥산산(AHEX 또는 AHA), 6-아미노헥실옥시, 4-아미노부티르산, 4-아미노사이클로헥실카복실산, 석신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복시-(6-아미도-카프로에이트)(LCSMCC), 석신이미딜 m-말레이미도-벤조일레이트(MBS), 석신이미딜 N-e-말레이미도-카프로일레이트(EMCS), 석신이미딜 6-(베타-말레이미도-프로피온아미도)헥사노에이트(SMPH), 석신이미딜 N-(a-말레이미도 아세테이트)(AMAS), 석신이미딜 4-(p-말레이미도페닐)부티레이트(SMPB), 베타-알라닌(베타-ALA), 페닐글리신(PHG), 4-아미노사이클로헥산산(ACHC), 베타-(사이클로프로필)알라닌(베타-CYPR), 아미노 도데칸산(ADC), 알릴렌 다이올, 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 등을 포함한다. 비-절단성 연결기는 또한 반복 단위, 예컨대 에틸렌 글리콜, 아미노산 단위 또는 아미노 알킬 기의쇄 구조 또는 올리고머를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 연결기(영역 Y)는 아미노 알킬, 예컨대 C₂-C₃₆ 아미노 알킬 기, 예를 들어 C₆-C₁₂ 아미노 알킬 기이다. 일부 양태에서, 연결기(영역 Y)는 C₆ 아미노 알킬 기(C6 연결기로도 지칭됨)이다. 접합체 연결기는 통상적으로 아미노 변형된 올리고뉴클레오타이드, 및 접합체 기상의 활성화된 에스터 기의 사용을 통해 올리고뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 아미노 알킬과 올리고뉴클레오타이드 사이의 연결기는, 예를 들어 포스포로티오에이트 또는 포스포다이에스터, 또는 본원에 언급된 다른 뉴클레오시드 연결기 중 하나일 수 있다. 본 발명의 접합체 화합물은 하기 영역 C-B-A(접합체 모이어티-생체절단성 연결기-올리고뉴클레오타이드/연속적인 뉴클레오타이드 서열) 또는 C-Y-B-A(접합체 모이어티-비-절단성 연결기-생체절단성 연결기-올리고뉴클레오타이드/연속적인 뉴클레오타이드 서열)로 구성될 수 있다.

[0300] **치료**

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

[0302] **예방**

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

[0304] **환자**

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

[0306] **HBV 감염**

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

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

[0308] **화합물**

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

[0310] **조성물**

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

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

[0313] **발명의 상세한 설명**

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

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

[0316] **본 발명의 올리고뉴클레오타이드**

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

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

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

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

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

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

- [0322] 본 발명의 양상은 PAPD5 및 PAPD7 둘 다의 발현을 억제할 수 있는 12 내지 22개의 뉴클레오타이드 길이의 연속적인 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 12 내지 32개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 관한 것이다.
- [0323] 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 1 및 서열번호 2의 표적 핵산, 또는 이의 천연 변이체에 대해 90% 이상, 예컨대 91% 이상, 예컨대 92% 이상, 예컨대 93% 이상, 예컨대 94% 이상, 예컨대 95% 이상, 예컨대 96% 이상, 예컨대 97% 이상, 예컨대 98% 이상, 또는 100% 상보적인 연속 서열을 포함한다.
- [0324] 한 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 표적 핵산의 영역에 대해 완전히 상보적(100% 상보적)이거나, 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드와 표적 핵산 사이에 1 또는 2개의 미스매치를 포함할 수 있다.
- [0325] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 1 및 서열번호 2에 존재하는 표적 핵산 영역에 대해 93% 이상 상보적인, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보적인 12 내지 22개의 뉴클레오타이드 길이의 연속적인 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0326] 일부 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 표적 핵산에 대해 93% 이상 상보적인, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보적이다.
- [0327] 일부 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 5 및 서열번호 6의 표적 핵산에 대해 93% 이상 상보적인, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보적이다.
- [0328] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 1 상의 위치 64669 내지 69429 및 서열번호 2 상의 위치 29514 내지 29530에 대해 100% 상보적이다.
- [0329] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 1 상의 위치 64670 내지 64685 및 서열번호 2 상의 위치 29515 내지 29530에 대해 100% 상보적이다.
- [0330] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 1 상의 위치 69414 내지 69429 및 서열번호 2 상의 위치 30731 내지 30746에 대해 100% 상보적이다.
- [0331] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 1 상의 위치 759 내지 781 및 서열번호 2 상의 위치 1032 내지 1054에 대해 100% 상보적이다.
- [0332] 일부 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 12 내지 32개의 뉴클레오타이드 길이, 예컨대 14 내지 25개, 예컨대 15 내지 22개, 예컨대 16 내지 20개의 연속적인 뉴클레오타이드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0333] 일부 양태에서, 표적 핵산에 상보적인 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 20개, 예컨대 16 내지 20개, 예컨대 15 내지 18개, 예컨대 16 내지 18개, 예컨대 16 또는

17개의 연속적인 뉴클레오타이드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.

- [0334] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 22개 이하의 뉴클레오타이드, 예컨대 20개 이하의 뉴클레오타이드, 예컨대 17개 이하의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 본원에 제공된 임의의 범위가 범위 종료점을 포함함이 이해되어야 한다. 따라서, 올리고뉴클레오타이드가 12 내지 32개의 뉴클레오타이드를 포함하는 것으로 지칭되는 경우, 12개 및 32개의 뉴클레오타이드 둘 다 포함된다.
- [0335] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 7 내지 16으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 대해 93% 이상의 동일성, 바람직하게는 100%의 동일성을 갖는 12 내지 32개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0336] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 17 내지 19로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 대해 93% 이상의 동일성, 바람직하게는 100%의 동일성을 갖는 12 내지 32개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0337] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 17 또는 18의 서열에 대해 93% 이상의 동일성, 바람직하게는 100%의 동일성을 갖는 12 내지 32개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0338] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 연속적인 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 19의 서열에 대해 93% 이상의 동일성, 바람직하게는 100%의 동일성을 갖는 12 내지 32개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0339] 추가 양상에서, 본 발명은 안티센스 가닥이 서열번호 17 내지 19로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 대해 93% 이상의 동일성, 바람직하게는 100%의 동일성을 갖는 siRNA 분자에 관한 것이다.
- [0340] 추가 양상에서, 본 발명은 분자의 영역이 서열번호 17 내지 19로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 대해 93% 이상의 동일성, 바람직하게는 100%의 동일성을 갖는 shRNA 분자에 관한 것이다.
- [0341] 연속 핵염기 서열(모티프 서열)이, 예를 들어 뉴클레아제 내성 및/또는 표적 핵산에 대한 결합 친화도를 증가시키도록 변형될 수 있음이 이해된다.
- [0342] 고 친화도 변형된 뉴클레오타이드가 올리고뉴클레오타이드 서열에 혼입되는 패턴은 일반적으로 올리고뉴클레오타이드 디자인으로 지칭된다.
- [0343] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드 및 DNA 뉴클레오타이드에 의해 디자인된다. 유리하게는, 고 친화도 변형된 뉴클레오타이드가 사용된다.
- [0344] 한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 1개 이상의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 1 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 2 내지 9개의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 3 내지 8개의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 4 내지 7개의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 6 또는 7개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 적합한 변형은 "정의" 섹션에서 "변형된 뉴클레오타이드", "고 친화도 변형된 뉴클레오타이드", "당 변형", "2' 당 변형" 및 "잠금 핵산(LNA)" 하에 기술된다.
- [0345] 한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 2' 당 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA, 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-DNA, 아라비노 핵산(ANA), 2'-플루오로-ANA 및 LNA 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 2' 당 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드가 잠금 핵산(LNA)인 경우가 유리하다. 종종 사용된 LNA 뉴클레오타이드는 옥시-LNA 또는 cET이다.
- [0346] 추가 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드간 연결기를 포함한다. 적합한 뉴클레오타이드간 변형은 "정의" 섹션에서 "변형된 뉴클레오타이드간 연결기" 하에 기술된다. 연속적인 뉴클레오타이드 서열 내의 75% 이상, 예컨대 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포로티오에이트 또는 보라노포스페이트 뉴클레오타이드간 연결기인 경우가 유리하다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드의 인접한 서열 내의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이다.

- [0347] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 LNA 뉴클레오타이드, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 LNA 뉴클레오타이드, 예컨대 2 내지 6개의 LNA 뉴클레오타이드, 예컨대 3 내지 7개의 LNA 뉴클레오타이드, 4 내지 8개의 LNA 뉴클레오타이드, 또는 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 LNA 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드 내의 75% 이상의 변형된 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드이고, 예컨대 80%, 예컨대 85%, 예컨대 90%의 변형된 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드이다. 또 다른 양태에서, 올리고뉴클레오티드 내의 모든 변형된 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드이다. 추가 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 베타-D-옥시-LNA, 및 하기 LNA 뉴클레오타이드 중 하나 이상을 모두 포함할 수 있다: 티오-LNA, 아미노-LNA, 옥시-LNA, ScET 및/또는 베타-D 또는 알파-L 배열 또는 이들의 조합인 ENA. 추가 양태에서, 모든 LNA 사이토신 단위는 5-메틸-사이토신이다. 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오타이드 서열의 뉴클레아제 안정성이 뉴클레오타이드 서열의 5' 말단의 1개 이상의 LNA 뉴클레오타이드 및 3' 말단의 2개 이상의 LNA 뉴클레오타이드를 갖는 것이 유리하다.
- [0348] 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 RNase H를 동원할 수 있다.
- [0349] 본 발명에서, 유리한 구조 디자인은 "정의" 섹션에서, 예를 들어 "갭머", "LNA 갭머", "MOE 갭머", "혼합된 날개 플랭크, 교호하는 플랭크 및 갭-브레이커 디자인을 갖는 갭머를 포함한다. 본 발명에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드가 F-G-F' 디자인을 갖는 경우가 유리하다. "정의" 섹션에 기술된 F-G-F' 디자인 이외에, 하나의 디자인은 F 및 F' 날개 영역이 독립적으로 1 내지 8개의 2' 당 변형된 뉴클레오타이드를 포함하고, G가 동원 RNase H를 동원할 수 있는 5 내지 16개의 뉴클레오타이드의 갭 영역인 것일 수 있다.
- [0350] 일부 양태에서, 갭머는 동형 플랭크 또는 교호하는 플랭크를 갖는 LNA 갭머이다.
- [0351] 본 발명의 일부 양태에서, LNA 갭머는 하기 디자인으로부터 선택된다: 동형 플랭크 디자인 2-11-3, 2-11-4, 2-12-2, 2-12-3, 2-13-2, 2-9-6, 3-10-3, 3-10-4, 3-11-2, 3-11-3, 3-12-2, 3-9-4, 4-10-2, 4-10-3, 4-11-2, 4-7-5, 4-8-4, 4-9-3, 5-10-2, 5-6-5, 5-7-4, 5-7-5, 5-8-3, 5-8-4, 5-9-2 또는 6-9-2.
- [0352] 본 발명의 일부 양태에서, LNA 갭머는 교호하는 플랭크 디자인 4-7-1-1-3, 4-9-1-1-2, 1-1-3-7-1-1-2, 1-1-3-9-2, 2-1-1-9-2, 2-1-1-9-3으로부터 선택된다.
- [0353] 표 5 및 7("재료 및 방법" 섹션)은 각각의 모티프 서열의 바람직한 디자인을 열거한다.
- [0354] 모든 경우에, F-G-F' 디자인은 "정의" 섹션에서, "올리고뉴클레오타이드의 영역 D' 또는 D" 하에 기술된 영역 D' 및/또는 D"를 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 갭머 영역의 5' 또는 3' 단부에서 1, 2 또는 3개의 포스포다이에스터-연결된 뉴클레오타이드 단위, 예컨대 DNA 단위를 갖는다. 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 2개의 5' 포스포다이에스터-연결된 DNA 뉴클레오타이드 및 이어지는 "정의" 섹션에 정의된 F-G-F' 갭머 영역으로 이루어진다. "정의" 섹션에 기술된 D'-F-G-F'-D" 디자인 이외에, 하나의 디자인은 a) F 영역이 1 내지 6개의 뉴클레오타이드 길이이고, 2 내지 5개의 동일한 LNA 뉴클레오타이드, 예컨대 베타-D-옥시 LNA 또는 cET, 및 0 내지 3개의 DNA 뉴클레오타이드로 이루어지고; b) F' 영역이 2 내지 6개의 뉴클레오타이드 길이이고, 2 내지 5개의 동일한 LNA 뉴클레오타이드, 예컨대 베타-D-옥시 LNA 또는 cET, 및 0 내지 3개의 DNA 뉴클레오타이드로 이루어지고; c) G 영역이 5 내지 11개, 예컨대 7 내지 10개의 DNA 뉴클레오타이드로 이루어지고, d) 임의적으로 영역 D'가 1 내지 3개의 포스포다이에스터-연결된 DNA 뉴클레오타이드로 이루어진 안티센스 올리고뉴클레오타이드일 수 있다. 5' 또는 3' 단부에서 포스포다이에스터-연결된 DNA 단위를 함유하는 올리고뉴클레오타이드는 접합에 적합하고, 본원에 기술된 접합체 모이어티를 추가로 포함할 수 있다. 간으로의 전달을 위하여, ASGPR 표적화 모이어티는 접합체 모이어티로서 특히 이롭다(더욱 상세한 사항은 하기 "접합체" 섹션 참고).
- [0355] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 7_1 내지 7_83(표 5에 열거된 올리고뉴클레오타이드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0356] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 8_1 내지 8_81(표 5에 열거된 올리고뉴클레오타이드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0357] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 9_1 내지 9_12(표 5에 열거된 올리고뉴클레오타이드

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

- [0358] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 10_1 내지 10_18(표 5에 열거된 올리고뉴클레오타이드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0359] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 11_1 내지 11_26(표 5에 열거된 올리고뉴클레오타이드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0360] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 12_1 내지 12_15(표 5에 열거된 올리고뉴클레오타이드 참고)를 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0361] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 13_1 또는 13_2(표 5에 열거된 올리고뉴클레오타이드 참고)를 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0362] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 14_1 내지 14_13(표 5에 열거된 올리고뉴클레오타이드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0363] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 15_1 내지 15_21(표 5에 열거된 올리고뉴클레오타이드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0364] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 16_1 내지 16_5(표 5에 열거된 올리고뉴클레오타이드 참고)를 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0365] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 17_1 내지 17_183(표 7에 열거된 올리고뉴클레오타이드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0366] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 18_1 내지 18_31 또는 18_250 내지 18_361(표 7에 열거된 올리고뉴클레오타이드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0367] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 18_32 내지 18_249 또는 18_362 내지 18_610(표 7에 열거된 올리고뉴클레오타이드 참고)을 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0368] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 19_1 내지 19_22(표 7에 열거된 올리고뉴클레오타이드 참고)를 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0369] 본 발명의 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 18_1, 18_5, 18_10, 18_15, 18_18, 18_19, 18_24, 18_27, 18_30, 18_346, 18_347, 18_357, 17_10, 17_137 또는 17_139를 갖는 화합물을 갖는 올리고뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0370] 본 발명의 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 18_1, 18_15, 18_30, 17_10, 17_137 또는 17_139를 갖는 화합물을 갖는 올리고뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0371] 본 발명의 추가 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 입체정의된 뉴클레오시드간 연결기, 예컨대 입체정의된 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 포함할 수 있다.
- [0372] 입체정의된 올리고뉴클레오타이드 변이체를 생성하는 핵심 이점은 서열 모티프 전반에 걸친 다양성을 증가시키고, 입체정의된 올리고뉴클레오타이드의 서브-라이브러리를 비롯한 입체정의된 올리고뉴클레오타이드(모 올리고뉴클레오타이드와 비교하여 개선된 의학적 화학 특성을 가짐)를 선택하는 능력이다.

- [0373] 일부 양태에서, 개선된 의학적 화학 특성(또는 개선된 특성)은 하나 이상의 향상된 역가, 향상된 특이적인 활성, 향상된 조직 흡수, 향상된 세포 흡수, 향상된 효능, 변경된 생물분포, 감소된 오프-타겟 효과, 향상된 미스매치 식별, 감소된 독성, 감소된 면역원성, 변경된 혈청 단백질 결합, 개선된 작용 기간, 및 안정성으로부터 선택된다. 하나 이상의 특성에서의 개선은 모 올리고뉴클레오타이드, 예컨대 스테레오랜덤 모 올리고뉴클레오타이드와 비교하여 평가된다.
- [0374] 일부 양태에서, 개선된 특성은, 예컨대 표적 발현의 조절과 관련된 세포 기구와의 개선된 상호작용을 통해 표적 발현을 조절하는 올리고뉴클레오타이드의 능력, 예를 들어, 향상된 RNase H 활성, 개선된 스플라이스 조절 활성 또는 개선된 마이크로RNA 억제일 수 있다.
- [0375] 일부 양태에서, 개선된 특성은 RNase H 특이성, RNase H 대립형질 식별(즉, 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP) 및/또는 RNase H 활성 사이의 식별)이다. 일부 양태에서, 개선된 특성은 RNase H 특이성, RNase H 대립형질 식별 및/또는 RNase H 활성이 아니다. 일부 양태에서, 개선된 특성은 개선된 세포내 흡수이다. 일부 양태에서, 개선된 특성은 감소된 특성, 예컨대 세포독성 또는 간독성이다.
- [0376] 모 올리고뉴클레오타이드 또는 다른 입체정의된 올리고뉴클레오타이드와 비교하여 하나 이상의 개선된 특성을 나타내는 입체정의된 올리고뉴클레오타이드는 개선된 포스포로티오에이트 변이체로 지칭된다.
- [0377] 본 발명의 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 18_223, 18_36, 18_196, 18_188, 18_243을 갖는 화합물을 갖는 올리고뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0378] 본 발명의 추가 양상에서, 본 발명의 핵산 분자, 예컨대 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 아시알로당단백질 수용체(ASGPR), 예컨대 2가 또는 3가 GalNAc 클러스터에 결합할 수 있는 접합체 모이어티로 공유 결합으로 부착함으로써 간으로 직접 표적화된다.
- [0379] **접합체**
- [0380] HBV 감염이 주로 간의 간세포에 영향을 주므로, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 접합체 모이어티에 접합시켜 간으로의 올리고뉴클레오타이드의 전달을 비접합된 올리고뉴클레오타이드에 비해 증가시키는 것이 유리하다. 한 양태에서, 간 표적화 모이어티는 아시알로당단백질 수용체(ASGPR)에 결합할 수 있는 콜레스테롤 또는 다른 지질 또는 접합체 모이어티를 포함하는 모이어티로부터 선택된다.
- [0381] 일부 양태에서, 본 발명은 접합체 모이어티에 공유 결합으로 부착되는 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 접합체를 제공한다.
- [0382] 아시알로당단백질 수용체(ASGPR) 접합체 모이어티는 갈락토스의 친화도 이상의 친화도를 갖고 아시알로당단백질 수용체에 결합할 수 있는 하나 이상의 탄수화물 모이어티(ASGPR 표적화 모이어티)를 포함한다. 아시알로당단백질 수용체에 대한 수많은 갈락토스 유도체의 친화도는 연구되어 있거나(예를 들어, 문헌[Jobst, S.T. and Drickamer, K. JB.C. 1996, 271, 6686] 참고), 당해 분야에 전형적인 방법을 사용하여 즉시 측정된다.
- [0383] 한 양태에서, 접합체 모이어티는 갈락토스, 갈락토사민, N-폼일-갈락토사민, N-아세틸갈락토사민, N-프로피오닐-갈락토사민, N-n-부타노일-갈락토사민 및 N-이소부타노일갈락토사민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티를 포함한다. 유리하게는, 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc)이다.
- [0384] ASGPR 접합체 모이어티를 생성하기 위하여, ASGPR 표적화 모이어티(바람직하게는 GalNAc)는 접합체 스캐폴드에 부착될 수 있다. 일반적으로, ASGPR 표적화 모이어티는 스캐폴드의 동일한 단부에 존재할 수 있다. 한 양태에서, 접합체 모이어티는 각각의 GalNAc 모이어티를 분지 분자(안티센스 올리고뉴클레오타이드에 접합될 수 있음)에 연결하는 스페이스에 연결된 2 내지 4개의 말단 GalNAc 모이어티로 이루어진다.
- [0385] 추가 양태에서, 접합체 모이어티는 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티에 대하여 1가, 2가, 3가 또는 4가이다. 유리하게는, 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함한다.
- [0386] 접합체 모이어티를 구성하는 ASGPR 표적화 스캐폴드는, 예를 들어 GalNAc 모이어티를 이의 C-1 탄소를 통해 스페이스에 연결함으로써 생성될 수 있다. 바람직한 스페이스는 가요성 친수성 스페이스이다(미국 특허공보 제US 5,885,968호; 문헌[Biessen et al. J. Med. Chern. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546]). 바람직한 가요성 친수성 스페이스는 PEG 스페이스이다. 바람직한 PEG 스페이스는 PEG3 스페이스이다. 분지점은 2 또는 3개의 GalNAc 모

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

- [0387] 다른 GalNAc 접합체 모이어티는, 예를 들어, 국제 공개공보 제WO 2014/179620호 및 제WO 2016/055601호 및 국제 출원 제PCT/EP2017/059080호(본원에 참고로 혼입됨)에 기술된 것, 및 부착된 GalNAc 모이어티를 갖는 작은 펩티드, 예컨대 Tyr-Glu-Glu-(아미노핵심 GalNAc)3(YEE(ahGalNAc)3; 간세포 상의 아시알로당단백질 수용체에 결합하는 글리코트라이펩티드, 예컨대, 문헌[Duff, et al., Methods Enzymol, 2000, 313, 297] 참고); 리신-기반 갈락토스 클러스터(예컨대, L3G4; 문헌[Biessen, et al., Cardovasc. Med., 1999, 214]); 및 콜란-기반 갈락토스 클러스터(예컨대, 아시알로당단백질 수용체에 대한 탄수화물 인식 모티프)를 포함할 수 있다.
- [0388] ASGPR 접합체 모이어티, 특히 3가 GalNAc 접합체 모이어티는, 당업계에서 공지된 방법을 사용하여 올리고뉴클레오타이드의 3'- 또는 5'-단부에 부착될 수 있다. 한 양태에서, ASGPR 접합체 모이어티는 올리고뉴클레오타이드의 5'-단부에 연결된다.
- [0389] 하나 이상의 연결기는 접합체 모이어티(예컨대, 분지 분자에서)와 올리고뉴클레오타이드 사이에 삽입될 수 있다. 접합체 모이어티와 안티센스 올리고뉴클레오타이드 사이에, 임의적으로 비-절단성 연결기, 예컨대 C6 연결기와 조합으로 생체절단성 연결기를 갖는 것이 유리하다. 연결기는 "정의" 섹션에서 "접합체 연결기" 하에 기술된 연결기로부터 선택될 수 있고, 특히 생체절단성 영역 D' 또는 D" 연결기가 유리하다.
- [0390] 한 양태에서, 접합체 모이어티는 3가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc), 예컨대 도 1에 도시된 것, 특히 도 1D에 도시된 것이다.
- [0391] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 "재료 및 방법" 섹션에서 표 9의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0392] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_12이다.
- [0393] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_13이다.
- [0394] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_14이다.
- [0395] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_15이다.
- [0396] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_16이다.
- [0397] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_18이다.
- [0398] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_20이다.
- [0399] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_21이다.
- [0400] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_22이다.
- [0401] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_30이다.
- [0402] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_35이다.
- [0403] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 20_36이다.
- [0404] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 21_2이다.

- [0405] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 21_33이다.
- [0406] 본 발명의 양태에서, 접합체 화합물은 화합물 번호 21_34이다.
- [0407] **제조 방법**
- [0408] 추가 양상에서, 본 발명은 뉴클레오타이드 단위를 반응시키고, 이에 의해 올리고뉴클레오타이드에 포함된 공유 결합으로 연결된 연속적인 뉴클레오타이드 단위를 형성하는 단계를 포함하는, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 방법은 포스포라미다이트 화학을 사용한다(예를 들어, 문헌 [Caruthers et al, 1987, Methods in Enzymology vol. 154, pages 287-313]). 추가 양태에서, 상기 방법은 연속적인 뉴클레오타이드 서열을 접합 모이어티(리간드)와 반응시켜 접합체 모이어티를 올리고뉴클레오타이드에 공유 결합으로 부착시키는 단계를 추가로 포함한다. 추가 양상에서, 상기 방법은 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 접합된 올리고뉴클레오타이드와 약학적으로 허용되는 희석제, 용매, 담체, 염 및/또는 항원보강제를 혼합하는 단계를 포함하는, 본 발명의 조성물의 제조를 위해 제공된다.
- [0409] **약학 조성물**
- [0410] 추가 양상에서, 본 발명은 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 및/또는 접합체 화합물, 및 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 항원보강제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 전형적인 약학 조성물은, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 접합체 화합물, 및 희석제, 담체 또는 부형제를 혼합함으로써, 제조된다.
- [0411] 약학적으로 허용되는 희석제는 포스페이트-완충된 염수(PBS)를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 희석제는 멸균 포스페이트 완충된 염수이다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 약학적으로 허용되는 희석제에 50 내지 300 μ M 용액의 농도로 사용된다.
- [0412] 핵산 분자의 경우, 이러한 적합한 제형을 구성하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드 및 접합체 화합물은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985]에서 발견된다. 약물 전달을 위한 방법은 간단한 검토를 위해, 예컨대 문헌[Langer, Science 249:1527-1533, 1990]을 참고한다. 국제 공개공보 제WO 2007/031091호는 약학적으로 허용되는 희석제, 담체 및 항원보강제의 더욱 적합하고 바람직한 예를 제공한다(본원에 참고로 혼입됨). 적합한 투여량, 제형, 투여 경로, 조성물, 투여 형태, 다른 치료제와의 조합, 전구약물 제형은 또한 국제 공개공보 제WO 2007/031091호에 제공된다.
- [0413] 본 발명에 따른 화합물은 이의 약학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 통상적인 산-부가 염 또는 염기-부가 염을 지칭하고, 적합한 비독성 유기 또는 무기 산 또는 유기 또는 무기 염기로부터 형성된다. 산-부가 염은, 예를 들어 무기 산(예컨대, 염산, 브롬화 수소산, 요오드화 수소산, 황산, 설파산, 인산 및 질산)으로부터 유도된 것, 및 유기 산(예컨대, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 메탄설폰산, 옥살산, 석신산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산 등)으로부터 유도된 것을 포함한다. 염기-부가 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨 및 4차 암모늄 수산화물, 예컨대 테트라메틸 암모늄 수산화물로부터 유도된 것을 포함한다. 약학 화합물을 염으로 화학적으로 변형시키는 것은 화합물의 개선된 물리적 및 화학적 안정성, 흡습성, 유동성 및 가용성을 획득하기 위해 약제사에게 주어진 기술이다. 이는, 예를 들어 문헌[Bastin, Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435] 또는 문헌[Ansel, In: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed. (1995), pp. 196 and 1456-1457]에 기술되어 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염일 수 있다.
- [0414] **적용례**
- [0415] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는, 예를 들어 진단, 치료 및 예방을 위한 연구 시약으로서 이용될 수 있다.
- [0416] 연구에서, 이러한 올리고뉴클레오타이드는 세포(예컨대, 시험관내 세포 배양물) 및 실험 동물에서 PAPD5 및 PAPD7 단백질의 합성을 특이적으로 조절하는 데 사용될 수 있고, 이에 의해 표적의 기능적 분석 또는 치료 중재를 위한 표적으로서의 유용성의 사정을 용이하게 한다. 전형적으로, 표적 조절은 단백질을 생산하는 mRNA를 분해시키거나 억제하고, 이에 의해 단백질 형성을 방지함으로써, 또는 단백질을 생산하는 유전자 또는 mRNA의 조절자를 분해시키거나 억제함으로써 달성된다.
- [0417] 연구 또는 진단에서 본 발명의 올리고뉴클레오타이드를 사용하는 경우, 표적 핵산은 cDNA, 또는 DNA 또는 RNA로부

터 유래하는 합성 핵산일 수 있다.

- [0418] PAPD5 및 PAPD7을 발현하는 표적 세포에서 PAPD5 및 PAPD7 발현을 조절하는 생체내 또는 시험관내 방법이 또한 본 발명에 의해 포괄되고, 상기 방법은 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물을 효과량으로 상기 세포에 투여함을 포함한다.
- [0419] 일부 양태에서, 표적 세포는 포유동물 세포, 특히 인간 세포이다. 표적 세포는 포유동물 조직의 시험관내 세포 배양물 또는 생체내 세포 형성 부분일 수 있다. 바람직한 양태에서, 표적 세포는 간에 존재한다. 표적 세포는 간세포일 수 있다.
- [0420] 본 발명의 한 양상은 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0421] 본 발명의 양상에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물은 HBV의 증식을 억제할 수 있다. 특히, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 하기 변수 중 하나 이상에 영향을 줄 수 있다: i) 바이러스 RNA의 발현의 감소; ii) 바이러스 RNA(HBV RNA)로부터 유래하는 바이러스 DNA(HBV DNA)의 생산, iii) 새로운 바이러스 입자(HBV 입자)의 생산의 감소; iv) HBV 항원, 특히 HBsAg 및/또는 HBeAg의 생산의 감소.
- [0422] 예를 들어, HBV의 증식을 억제하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 i) 바이러스 RNA(HBV RNA)의 발현을 대조군과 비교하여 40% 이상, 예컨대 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%만큼 감소시키거나; ii) 바이러스 DNA(HBV DNA)의 생산을 대조군과 비교하여 40% 이상, 예컨대 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%만큼 감소시키거나; iii) 새로운 바이러스 입자(HBV 입자)의 생산을 대조군과 비교하여 40% 이상, 예컨대 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%만큼 감소시키거나; iv) HBsAg 및/또는 HBeAg의 생산 및/또는 분비를 대조군과 비교하여 50% 이상, 예컨대 60%, 70%, 80%, 90% 이상 또는 심지어 상기 항원 중 하나 또는 둘 다의 고갈을 완료할 때까지 감소시킬 수 있다. 대조군은 비처리된 세포 또는 동물, 또는 적절한 대조군으로 처리된 세포 또는 동물일 수 있다.
- [0423] HBV의 증식의 억제는 HBV 감염된 dHepaRG 세포 또는 ASGPR-dHepaRG 세포를 사용하여 시험관내 측정될 수 있거나, 마우스 PAPD5 및 PAPD7에 대해 상보적인 올리고뉴클레오타이드의 경우, "재료 및 방법" 섹션에 기술된 AAV/HBV 마우스 모델을 사용하여 생체내 측정될 수 있다. HBsAg 및/또는 HBeAg의 분비의 억제는 ELISA에 의해, 예컨대, 제조사의 지시에 따라 CLIA ELISA 키트(오토바이오 다이아그노스틱)에 의해 측정될 수 있다. 세포내 HBV mRNA의 생산의 억제는, 예컨대, "재료 및 방법" 섹션에 기술된 바와 같이, 실시간 PCR에 의해 측정될 수 있다. 시험 화합물이 HBV의 생산을 억제하는지 여부를 평가하는 추가 방법은, 예컨대, 국제 공개공보 제WO 2015/173208호에 기술된 또는 "재료 및 방법" 섹션에 기술된 RT-qPCR; 노던 블롯(Northern Blot); 동일 반응계 혼성화, 또는 면역-형광법에 의해 HBV DNA의 분비를 측정하는 것이다.
- [0424] HBsAg 분비의 감소에 기인하여, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물은 HBV 감염의 발병을 억제하거나 이의 치료에 사용될 수 있다. 특히, HBeAg 분비의 억제에 기인하여, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물은 단지 HBsAg의 분비를 감소시키는 화합물과 비교하여 만성 HBV 감염의 발병을 더욱 효율적으로 억제하거나 이를 치료한다. 또한, 기대 모체에서 HBeAg의 감소는 또한 이의 자손의 만성 HBV 감염의 발병을 억제할 수 있다. 따라서, HBeAg 분비의 감소에 기인하여, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물은 만성 HBV 감염의 발병(예컨대, HBV 감염된 모체의 자손에서의 만성 HBV 감염의 발병)을 억제하고, HBV 감염된 인간의 감염성을 감소시킨다.
- [0425] 따라서, 본 발명의 한 양상은 HBV 감염된 개체에서 HBsAg 및 HBeAg의 분비를 감소시키기 위한, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물이 숙주 게놈에 통합된 HBV DNA로부터 HBsAg 발현을 감소시킬 수 있는 경우가 유리하다.
- [0426] 본 발명의 추가 양상은 만성 HBV 감염의 발병을 억제하거나 치료하기 위한, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0427] 본 발명의 추가 양상은 HBV 감염된 인간의 감염성을 감소시키기 위한, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 특정 양상에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물은 HBV 감염된 모체의 자손에서 만성 HBV 감염의 발병을 억제한다. 이러한 모체는 바람직하게는 HBeAg 양성이다.
- [0428] 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 접합체 화합물 또는 약학 조성물로 치료될 대상(또는 본 발명의 안티

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

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

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

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

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

[0433] **투여**

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

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

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

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

[0438] **병용 요법**

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

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

기반 항바이러스제)와 병용으로 사용될 수 있다.

- [0441] 추가로, 예를 들어, 본 발명의 올리고머 또는 올리고머 접합체는 다른 작용제, 예컨대 면역 자극성 항바이러스제 화합물, 예컨대 인터페론(예컨대, 폐결화된 인터페론 알파), TLR7 작용제(예컨대, GS-9620) 또는 치료 백신과 병용으로 사용될 수 있다.
- [0442] 추가로, 예를 들어, 본 발명의 올리고머 또는 올리고머 접합체는 항바이러스제 활성을 갖는 다른 작용제, 예컨대 소분자와 병용으로 사용될 수 있다. 이러한 다른 작용제는, 예를 들어, 뉴클레오시드/뉴클레오티드 억제제(예컨대, 엔테카비르 또는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트), 이입(encapsidation) 억제제, 도입 억제제(예컨대, 미르클루덱스(Myrccludex) B)일 수 있다.
- [0443] 특정 양태에서, 추가적인 치료제는 HBV 제제, 간염 C 바이러스(HCV) 제제, 화학요법제, 항생제, 진통제, 비스테로이드성 항염증(NSAID) 제제, 항진균제, 구충제, 구토방지제, 지사제 또는 면역억제제일 수 있다.
- [0444] 특정 관련 양태에서, 추가적인 HBV 제제는 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a 및 인터페론 알파콘-1(폐결화된 및 비폐결화된), 리바비린; HBV RNA 복제 억제제; 제2 안티센스 올리고머; HBV 치료 백신; HBV 예방 백신; 라미부딘(3TC); 엔테카비르(ETV); 테노포비르 다이소프록실 푸마레이트(TDF); 텔비부딘(LdT); 아테포비르; 또는 HBV 항체 요법(단클론성 또는 다클론성)일 수 있다.
- [0445] 다른 특정 관련 양태에서, 추가적인 HCV 제제는 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a, 및 인터페론 알파콘-1(폐결화된 및 비폐결화된); 리바비린; 페가시스; HCV RNA 복제 억제제(예컨대, 비로파마(ViroPharma)의 VP50406 시리즈); HCV 안티센스 제제; HCV 치료 백신; HCV 프로테아제 억제제; HCV 헬리카제 억제제; 또는 HCV 단클론성 또는 다클론성 항체 요법일 수 있다.
- [0446] **본 발명의 양태**
- [0447] 본 발명의 하기 양태는 본원에 기술된 임의의 다른 양태와 조합될 수 있다.
- [0448] 1. 12 내지 32개의 뉴클레오티드 길이의 핵산 분자로서, PAPD5 및 PAPD7 둘 다의 발현을 억제할 수 있는 12 내지 22개의 뉴클레오티드 길이의 연속적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자.
- [0449] 2. 양태 1에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 서열번호 1 및 서열번호 2의 표적 핵산에 대해 93% 이상 상보적인, 핵산 분자.
- [0450] 3. 양태 1 또는 2에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 서열번호 1 및 서열번호 2의 표적 핵산에 대해 적어도 100% 상보적인, 핵산 분자.
- [0451] 4. 양태 1 또는 3에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 표적 핵산에 대해 상보적인, 핵산 분자.
- [0452] 5. 양태 1 또는 3에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열이 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 5 및 서열번호 6의 표적 핵산에 대해 상보적인, 핵산 분자.
- [0453] 6. 양태 1 내지 3 및 5 중 어느 한 양태에 있어서, 핵산 분자가 서열번호 1 상의 위치 759 내지 781 및 서열번호 2 상의 위치 1032 내지 1054에 상보적인, 핵산 분자.
- [0454] 7. 양태 1 내지 4 중 어느 한 양태에 있어서, 핵산 분자가 서열번호 1 상의 위치 64669 내지 69429 및 서열번호 2 상의 위치 29514 내지 29530에 상보적인, 핵산 분자.
- [0455] 8. 양태 1 내지 4 중 어느 한 양태에 있어서, 핵산 분자가 서열번호 1 상의 위치 69414 내지 69429 및 서열번호 2 상의 위치 30731 내지 30746에 상보적인, 핵산 분자.
- [0456] 9. 양태 1 내지 8 중 어느 한 양태에 있어서, -15 kcal 미만의 ΔG° 에 의해 서열번호 1 및 서열번호 2의 표적 핵산을 혼성화시킬 수 있는 핵산 분자.
- [0457] 10. 양태 2 내지 9 중 어느 한 양태에 있어서, 표적 핵산이 RNA인, 핵산 분자.
- [0458] 11. 양태 10에 있어서, RNA가 프리-mRNA인, 핵산 분자.
- [0459] 12. 양태 1 내지 11 중 어느 한 양태에 있어서, 핵산 분자가 안티센스 올리고뉴클레오티드, siRNA 및 shRNA로부터 선택되는, 핵산 분자.

- [0460] 13. 양태 1 내지 11 중 어느 한 양태에 있어서, 핵산 분자가 단일 가닥의 안티센스 올리고뉴클레오타이드인, 핵산 분자.
- [0461] 14. 연속적인 뉴클레오타이드 서열이 14개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드, 특히 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진, 양태 12 또는 13에 기재된 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0462] 15. 연속적인 뉴클레오타이드 서열이 14 내지 20개의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진, 양태 12 또는 13에 기재된 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0463] 16. 양태 15에 있어서, 연속적인 뉴클레오타이드 서열이 16 내지 18개의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0464] 17. 올리고뉴클레오타이드가 14 내지 25개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하거나 이로 이루어진, 양태 1 내지 16 중 어느 한 양태에 기재된 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0465] 18. 양태 17에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 15 내지 22개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0466] 19. 양태 17 또는 18에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 16 내지 20개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0467] 20. 양태 12 내지 19 중 어느 한 양태에 있어서, 연속적인 뉴클레오타이드 서열이 서열번호 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 및 19로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0468] 21. 양태 12 내지 20 중 어느 한 양태에 있어서, 연속적인 뉴클레오타이드 서열이 서열번호 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 및 16으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0469] 22. 양태 12 내지 20 중 어느 한 양태에 있어서, 연속적인 뉴클레오타이드 서열이 서열번호 17 및 서열번호 18로부터 선택되는 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0470] 23. 양태 12 내지 20 중 어느 한 양태에 있어서, 연속적인 뉴클레오타이드 서열이 서열번호 19를 포함하거나 이로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0471] 24. 양태 12 내지 23 중 어느 한 양태에 있어서, 연속적인 뉴클레오타이드 서열이 상보적인 표적 핵산과 비교하여 0 내지 3개의 미스매치를 갖는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0472] 25. 양태 24에 있어서, 연속적인 뉴클레오타이드 서열이 표적 핵산과 비교하여 1개의 미스매치를 갖는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0473] 26. 양태 24에 있어서, 연속적인 뉴클레오타이드 서열이 표적 핵산과 비교하여 2개의 미스매치를 갖는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0474] 27. 양태 24에 있어서, 연속적인 뉴클레오타이드 서열이 표적 핵산 서열 둘 다에 완전히 상보적인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0475] 28. 양태 12 내지 27 중 어느 한 양태에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0476] 29. 양태 28에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드가 고 친화도 변형된 뉴클레오타이드인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0477] 30. 양태 28 또는 29에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드가 2' 당 변형된 뉴클레오타이드인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0478] 31. 양태 30에 있어서, 하나 이상의 2' 당 변형된 뉴클레오타이드가 독립적으로 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA, 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-DNA, 2'-플루오로-ANA 및 LNA 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0479] 32. 양태 28 내지 31 중 어느 한 양태에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드가 LNA 뉴클레오타이드인, 안

티센스 올리고뉴클레오티드.

- [0480] 33. 양태 32에 있어서, 변형된 LNA 뉴클레오티드가 옥시-LNA, 아미노-LNA, 티오-LNA, cET 및 ENA로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0481] 34. 양태 32 또는 33에 있어서, 변형된 LNA 뉴클레오티드가 하기 2'-4' 가교 -O-CH₂-를 갖는 옥시-LNA인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0482] 35. 양태 34에 있어서, 옥시-LNA가 베타-D-옥시-LNA인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0483] 36. 양태 32 또는 33에 있어서, 변형된 LNA 뉴클레오티드가 하기 2'-4' 가교 -O-CH(CH₃)-을 갖는 cET인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0484] 37. 양태 36에 있어서, cET가 (S)cET, 즉, 6'(S)메틸-베타-D-옥시-LNA인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0485] 38. 양태 32 또는 33에 있어서, LNA가 하기 2'-4' 가교 -O-CH₂-CH₂-를 갖는 ENA인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0486] 39. 양태 12 내지 33 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드간 연결기를 포함하는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0487] 40. 양태 39에 있어서, 변형된 뉴클레오티드간 연결기가 뉴클레아제 내성인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0488] 41. 양태 39 또는 40에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열 내의 75% 이상의 뉴클레오티드간 연결기가 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결기 또는 보라노포스페이트 뉴클레오티드간 연결기인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0489] 42. 양태 39 또는 40에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 서열 내의 모든 뉴클레오티드간 연결기가 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결기인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0490] 43. 양태 41 또는 42에 있어서, 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결기가 임체정의된, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0491] 44. 양태 12 내지 43 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 RNase H를 동원할 수 있는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0492] 45. 양태 44에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 연속적인 뉴클레오티드 서열이 깎여진, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0493] 46. 양태 45에 있어서, 깎여진 구조식 5'-F-G-F'-3'를 갖고, 이때 F 및 F' 날개 영역이 독립적으로 양태 31 내지 38 중 어느 한 양태에 기재된 1 내지 7개의 2' 당 변형된 뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어지고, G가 RNase H를 동원할 수 있는 5 내지 16개의 뉴클레오티드의 영역인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0494] 47. 양태 46에 있어서, 각각의 날개(F 및 F')가 상기 날개의 5' 말단 및 3' 말단에서 하나 이상의 2' 당 변형된 뉴클레오티드를 가짐을 특징으로 하고, G 영역이 상기 날개 영역(예컨대, G 영역의 5' 및 3' 말단)에 인접한 하나 이상의 DNA 뉴클레오티드를 갖는, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0495] 48. 양태 46 또는 47에 있어서, 영역 F 및 F'의 모든 2' 당 변형된 뉴클레오티드가 동일한 LNA 뉴클레오티드인, 안티센스 올리고뉴클레오티드.
- [0496] 49. 양태 46 내지 48 중 어느 한 양태에 있어서,
- [0497] a) F 영역이 1 내지 6개의 뉴클레오티드 길이이고, 1 내지 5개의 동일한 LNA 뉴클레오티드 및 0 내지 3개의 DNA 뉴클레오티드로 이루어지고;
- [0498] b) F' 영역이 2 내지 6개의 뉴클레오티드 길이이고, 2 내지 5개의 동일한 LNA 뉴클레오티드 및 0 내지 3개의 DNA 뉴클레오티드로 이루어지고;
- [0499] c) G 영역이 RNase H를 동원할 수 있는 5 내지 11개의 뉴클레오티드이고;
- [0500] d) 임의적으로 1 내지 3개의 포스포다이에스터-연결된 DNA 뉴클레오티드를 갖는 D' 영역이 상기 F 영역의 5' 단부에 위치되는,

- [0501] 올리고뉴클레오타이드.
- [0502] 50. 양태 47에 있어서, 영역 F 및 F'가 동일한 LNA 뉴클레오타이드로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0503] 51. 양태 46 내지 48 중 어느 한 양태에 있어서, 영역 F 및 F'의 모든 2' 당 변형된 뉴클레오타이드가 옥시-LNA 뉴클레오타이드인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0504] 52. 양태 46 또는 47에 있어서, 하나 이상의 영역 F 또는 F'가 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA, 2'-아미노-DNA 및 2'-플루오로-DNA로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 2' 치환된 변형된 뉴클레오타이드를 추가로 포함하는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0505] 53. 양태 46 내지 52 중 어느 한 양태에 있어서, 영역 G의 RNase H 동원 뉴클레오타이드가 DNA, 알파-L-LNA, C4' 알킬화된 DNA, ANA 및 2' F-ANA 및 UNA로부터 독립적으로 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0506] 54. 양태 53에 있어서, 영역 G의 뉴클레오타이드가 DNA 및/또는 알파-L-LNA 뉴클레오타이드인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0507] 55. 양태 46, 53 및 54 중 어느 한 양태에 있어서, 영역 G가 75% 이상의 DNA 뉴클레오타이드로 이루어진, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0508] 56. 양태 55에 있어서, 영역 G의 모든 뉴클레오타이드가 DNA 뉴클레오타이드인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0509] 57. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 7_1 내지 7_83 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0510] 58. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 8_1 내지 8_81 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0511] 59. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 9_1 내지 9_12 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0512] 60. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 10_1 내지 10_18 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0513] 61. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 11_1 내지 11_26 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0514] 62. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 12_1 내지 12_15 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0515] 63. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 13_1 및 13_2 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0516] 64. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 14_1 내지 14_13 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0517] 65. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 15_1 내지 15_21 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0518] 66. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 16_1 내지 16_5 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0519] 67. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 17_1 내지 17_183 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0520] 68. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 18_1 내지 18_31 및 18_250 내지 18_361 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0521] 69. 양태 68에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 18_1, 18_5, 18_10, 18_15, 18_18, 18_19, 18_24, 18_27, 18_30, 18_346, 18_347, 18_357, 17_10, 17_137 및 17_139 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0522] 70. 양태 69에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 18_1, 18_15, 18_27, 18_30, 17_10,

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

- [0523] 71. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 18_32 내지 18_249 및 18_362 내지 18_610 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0524] 72. 양태 71에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 18_223, 18_36, 18_196, 18_188 및 18_243 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0525] 73. 양태 12 내지 55 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 19_1 내지 19_22 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.
- [0526] 74. 양태 1 내지 13 중 어느 한 양태에 따른 핵산 분자 또는 양태 14 내지 57 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 및 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 공유 결합으로 부착되는 하나 이상의 접합체 모이어티를 포함하는 접합체 화합물.
- [0527] 75. 양태 74에 있어서, 접합체 모이어티가 탄수화물, 세포 표면 수용체 리간드, 약물 물질, 호르몬, 친지성 물질, 중합체, 단백질, 펩티드, 독소, 비타민, 바이러스 단백질 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 접합체 화합물.
- [0528] 76. 양태 74 또는 75에 있어서, 접합체 모이어티가 아시알로당단백질 수용체에 결합할 수 있는, 접합체 화합물.
- [0529] 77. 양태 76에 있어서, 접합체 모이어티가 갈락토스, 갈락토사민, N-폼일-갈락토사민, N-아세틸갈락토사민, N-프로피오닐-갈락토사민, N-n-부타노일-갈락토사민 및 N-이소부타노일갈락토사민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티를 포함하는, 접합체 화합물.
- [0530] 78. 양태 77에 있어서, 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc)인, 접합체 화합물.
- [0531] 79. 양태 77 또는 78에 있어서, 접합체 모이어티가 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티에 대하여 1가, 2가, 3가 또는 4가인, 접합체 화합물.
- [0532] 80. 양태 79에 있어서, 접합체 모이어티가 2 내지 4개의 말단 GalNAc 모이어티, 및 각각의 GalNAc 모이어티를, 안티센스 화합물에 접합될 수 있는 분지 분자에 연결하는 스페이서로 이루어진, 접합체 화합물.
- [0533] 81. 양태 80에 있어서, 스페이서가 PEG 스페이서인, 접합체 화합물.
- [0534] 82. 양태 76 내지 81 중 어느 한 양태에 있어서, 접합체 모이어티가 3가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티인, 접합체 화합물.
- [0535] 83. 양태 76 내지 82 중 어느 한 양태에 있어서, 접합체 모이어티가 도 1의 3가 GalNAc 모이어티 중 하나로부터 선택되는, 접합체 화합물.
- [0536] 84. 양태 83에 있어서, 접합체 모이어티가 도 10의 3가 GalNAc 모이어티인, 접합체 화합물.
- [0537] 85. 양태 74 내지 84 중 어느 한 양태에 있어서, 핵산 분자 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 접합체 모이어티 사이에 위치되는 연결기를 포함하는 접합체 화합물.
- [0538] 86. 양태 85에 있어서, 연결기가 생리학적으로 불안정한 연결기인, 접합체 화합물.
- [0539] 87. 양태 86에 있어서, 생리학적으로 불안정한 연결기가 뉴클레아제 민감성 연결기인, 접합체 화합물.
- [0540] 88. 양태 86 또는 87에 있어서, 생리학적으로 불안정한 연결기가 2 내지 5개의 연속적인 포스포다이에스터 연결기로 구성되는, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0541] 89. 양태 86 내지 88 중 어느 한 양태에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 구조식 D'-F-G-F' 또는 F-G-F'-D"를 갖고, 이때 F, F' 및 G가 양태 46 내지 56 중 어느 한 양태에 정의된 바와 같고, D' 또는 D"가 포스포다이에스터 뉴클레오시드간 연결기를 갖는 1, 2 또는 3개의 DNA 뉴클레오시드를 포함하는, 접합체 화합물.
- [0542] 90. 양태 88 또는 89에 있어서, 2개 이상의 연속적인 포스포다이에스터 뉴클레오시드간 연결기가 CA 다이뉴클레오타이드와 연관되는, 올리고뉴클레오타이드 접합체.

- [0543] 91. 양태 76 내지 90 중 어느 한 양태에 있어서, 비접합된 핵산 분자 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 비교되는, 간과 신장 사이의 개선된 세포 분포, 또는 접합체 화합물의 간으로의 개선된 세포 흡수를 나타내는 접합체 화합물.
- [0544] 92. 양태 76 내지 91 중 어느 한 양태에 있어서, 접합체 화합물이 화합물 번호 20_12, 20_13, 20_14, 20_15, 20_16, 20_18, 20_20, 20_21, 20_22, 20_30, 20_35, 20_36, 21_2, 21_33 및 21_34로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체 화합물.
- [0545] 93. 양태 1 내지 13 중 어느 한 양태에 따른 핵산 분자, 양태 14 내지 73 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 양태 74 내지 92 중 어느 한 양태에 따른 접합체 화합물 또는 이의 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 항원보강제를 포함하는 약학 조성물.
- [0546] 94. 뉴클레오타이드 단위를 반응시켜 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 포함되는 공유 결합으로 연결된 연속적인 뉴클레오타이드 단위를 형성하는, 양태 14 내지 73 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 제조 방법.
- [0547] 95. 양태 94에 있어서, 연속적인 뉴클레오타이드 서열을, 양태 76 내지 84 중 어느 한 양태에 기술된 비-뉴클레오타이드 접합 모이어티와 반응시키는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.
- [0548] 96. 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 항원보강제와 혼합하는 단계를 포함하는, 양태 93에 따른 조성물의 제조 방법.
- [0549] 97. PAPD5 및 PAPD7을 발현하는 표적 세포에서 PAPD5 및 PAPD7 발현을 조절하는 생체내 또는 시험관내 방법으로서, 상기 방법이 양태 1 내지 13 중 어느 한 양태에 따른 핵산 분자, 양태 14 내지 73 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 양태 74 내지 92 중 어느 한 양태에 따른 접합체 화합물 또는 양태 93에 따른 약학 조성물을 효과량으로 상기 세포에 투여함을 포함하는, 방법.
- [0550] 98. 양태 97에 있어서, PAPD5 및 PAPD7 발현이, 어떠한 처리도 없는 수준과 비교하여, 표적 세포에서 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상만큼 감소되는, 방법.
- [0551] 99. 치료 또는 예방 효과량의 양태 1 내지 13 중 어느 한 양태에 따른 핵산 분자, 양태 14 내지 73 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 양태 74 내지 92 중 어느 한 양태에 따른 접합체 화합물 또는 양태 93에 따른 약학 조성물을 질병 또는 질병에 대한 민감성을 앓고 있는 대상에게 투여함을 포함하는, 상기 질병의 치료 또는 예방 방법.
- [0552] 100. 대상에서 질병의 치료 또는 예방용 약제로서 사용하기 위한, 양태 1 내지 13 중 어느 한 양태에 따른 핵산 분자, 양태 14 내지 57 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 양태 74 내지 92 중 어느 한 양태에 따른 접합체 화합물 또는 양태 93에 따른 약학 조성물.
- [0553] 101. 대상에서 질병의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한, 양태 1 내지 13 중 어느 한 양태에 따른 핵산 분자, 양태 14 내지 73 중 어느 한 양태에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 양태 74 내지 92 중 어느 한 양태에 따른 접합체 화합물의 용도.
- [0554] 102. 양태 99 내지 101 중 어느 한 양태에 있어서, 질병이 HBV 감염 또는 만성 HBV 감염인, 방법, 핵산 분자 또는 용도.
- [0555] 103. 양태 102에 있어서, HBsAg 및/또는 HBeAg 및/또는 세포내 HBV mRNA 및/또는 HBV DNA의 분비가 감소되는, 방법, 핵산 분자 또는 용도.
- [0556] 104. 양태 102 또는 103에 있어서, HBsAg가, 어떠한 처리도 없는 수준과 비교하여, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상만큼 감소되는, 방법, 핵산 분자 또는 용도.
- [0557] 105. 양태 99 내지 104 중 어느 한 양태에 있어서, 대상이 포유동물인, 방법, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 용도.
- [0558] 106. 양태 105에 있어서, 포유동물이 인간인, 방법, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 용도.
- [0559] **실시예**
- [0560] 실시예는 본 발명을 설명한다.

[0561] 재료 및 방법

[0562] 올리고뉴클레오타이드 모티프 서열 및 올리고뉴클레오타이드 화합물

[0563] [표 4]

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

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

[0565]

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

[0567] [표 5]

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

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

[0569]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호	dG
7	3-1-1-6-1-2-2	AGAtCtgcac cCacAG	7_46	-22
7	2-2-1-6-1-2-2	AGatCtgcac cCacAG	7_47	-21
7	1-1-3-6-1-2-2	AgATCtgcac cCacAG	7_48	-22
7	1-1-1-1-1-6-1-2-2	AgAtCtgcac cCacAG	7_49	-20
7	1-1-1-8-1-2-2	AgAtctgcac cCacAG	7_50	-19
7	1-2-2-6-1-2-2	AgATCtgcac cCacAG	7_51	-21
7	1-3-1-6-1-2-2	AgatCtgcac cCacAG	7_52	-20
7	1-10-1-2-2	Agatctgcac cCacAG	7_53	-19
7	1-1-1-1-1-7-4	AgAtCtgcac ccACAG	7_54	-22
7	1-1-1-9-4	AgAtctgcac ccACAG	7_55	-21
7	1-2-2-7-4	AgATCtgcac ccACAG	7_56	-23
7	1-3-1-7-4	AgatCtgcac ccACAG	7_57	-22
7	1-11-4	Agatctgcac ccACAG	7_58	-21
7	3-1-1-7-1-1-2	AGAtCtgcac ccAcAG	7_59	-22
7	3-9-1-1-2	AGAtctgcac ccAcAG	7_60	-21
7	2-2-1-7-1-1-2	AGatCtgcac ccAcAG	7_61	-20
7	1-1-3-7-1-1-2	AgATCtgcac ccAcAG	7_62	-22
7	1-1-1-1-1-7-1-1-2	AgAtCtgcac ccAcAG	7_63	-20
7	1-1-1-9-1-1-2	AgAtctgcac ccAcAG	7_64	-19
7	1-2-2-7-1-1-2	AgATCtgcac ccAcAG	7_65	-20
7	1-3-1-7-1-1-2	AgatCtgcac ccAcAG	7_66	-19
7	1-11-1-1-2	Agatctgcac ccAcAG	7_67	-18
7	3-10-3	AGAtctgcac ccaCAG	7_68	-23
7	1-1-1-1-1-8-3	AgAtCtgcac ccaCAG	7_69	-22
7	1-1-1-10-3	AgAtctgcac ccaCAG	7_70	-21
7	1-2-2-8-3	AgATCtgcac ccaCAG	7_71	-22
7	1-3-1-8-3	AgatCtgcac ccaCAG	7_72	-21
7	1-12-3	Agatctgcac ccaCAG	7_73	-20
7	3-1-1-9-2	AGATCtgcac ccacAG	7_74	-22
7	3-11-2	AGAtctgcac ccacAG	7_75	-21
7	2-1-2-9-2	AGATCtgcac ccacAG	7_76	-21
7	2-2-1-9-2	AGatCtgcac ccacAG	7_77	-20
7	1-1-3-9-2	AgATCtgcac ccacAG	7_78	-21
7	1-1-1-1-1-9-2	AgAtCtgcac ccacAG	7_79	-19
7	1-1-1-11-2	AgAtctgcac ccacAG	7_80	-18
7	1-2-2-9-2	AgATCtgcac ccacAG	7_81	-20
7	1-3-1-9-2	AgatCtgcac ccacAG	7_82	-19
7	1-13-2	Agatctgcac ccacAG	7_83	-18
8	1-2-1-7-2-2-2	CagAtctgcac CCacAG	8_1	-23
8	1-3-1-6-2-2-2	CagATctgcac CCacAG	8_2	-23
8	1-10-2-2-2	Cagatctgcac CCacAG	8_3	-22
8	1-2-1-7-1-1-4	CagAtctgcac CcACAG	8_4	-23
8	1-10-1-1-4	Cagatctgcac CcACAG	8_5	-23
8	2-1-1-7-1-1-1-2	CAGAtctgcac CcAcAG	8_6	-23
8	2-3-1-5-1-1-1-2	CAGatCtgcac CcAcAG	8_7	-23
8	2-9-1-1-1-1-2	CAGatctgcac CcAcAG	8_8	-22
8	1-1-2-7-1-1-1-1-2	CaGAtctgcac CcAcAG	8_9	-23
8	1-1-1-2-1-5-1-1-1-1-	CaGatCtgcac CcAcAG	8_10	-22

[0570]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호	dG
	2			
8	1-1-1-8-1-1-1-1-2	CaGatctgcatCcAcAG	8_11	-21
8	1-2-1-1-1-5-1-1-1-1-2	CagAtCtgcacCcAcAG	8_12	-22
8	1-2-1-7-1-1-1-1-2	CagAtctgcatCcAcAG	8_13	-21
8	1-3-2-5-1-1-1-1-2	CagaTctgcatCcAcAG	8_14	-22
8	1-4-1-5-1-1-1-1-2	CagatCtgcacCcAcAG	8_15	-21
8	1-10-1-1-1-1-2	CagatctgcatCcAcAG	8_16	-20
8	1-2-1-7-1-2-3	CagAtctgcatCcaCAG	8_17	-23
8	1-10-1-2-3	CagatctgcatCcaCAG	8_18	-22
8	2-1-1-7-1-3-2	CAgAtctgcatCcacAG	8_19	-23
8	2-3-1-5-1-3-2	CAgAtCtgcacCcacAG	8_20	-23
8	2-9-1-3-2	CAgAtctgcatCcacAG	8_21	-22
8	1-1-2-7-1-3-2	CAgAtctgcatCcacAG	8_22	-23
8	1-1-1-2-1-5-1-3-2	CaGatCtgcacCcacAG	8_23	-22
8	1-1-1-8-1-3-2	CaGatctgcatCcacAG	8_24	-21
8	1-2-1-1-1-5-1-3-2	CagAtCtgcacCcacAG	8_25	-22
8	1-2-1-7-1-3-2	CagAtctgcatCcacAG	8_26	-21
8	1-3-2-5-1-3-2	CagaTctgcatCcacAG	8_27	-22
8	1-4-1-5-1-3-2	CagatCtgcacCcacAG	8_28	-21
8	1-10-1-3-2	CagatctgcatCcacAG	8_29	-20
8	1-2-1-8-5	CagAtctgcatcCACAG	8_30	-24
8	1-2-1-1-1-6-2-1-2	CagAtCtgcacCcAcAG	8_31	-23
8	1-2-1-8-2-1-2	CagAtctgcatcCACAG	8_32	-22
8	1-4-1-6-2-1-2	CagatCtgcacCcAcAG	8_33	-22
8	1-11-2-1-2	CagatctgcatcCACAG	8_34	-21
8	1-2-1-8-1-1-3	CagAtctgcatcCaCAG	8_35	-22
8	1-4-1-6-1-1-3	CagatCtgcacCcAcAG	8_36	-23
8	1-11-1-1-3	CagatctgcatcCaCAG	8_37	-22
8	2-1-1-8-1-2-2	CAgAtctgcatcCacAG	8_38	-22
8	2-3-1-6-1-2-2	CAgAtCtgcacCcAcAG	8_39	-23
8	2-10-1-2-2	CAgAtctgcatcCacAG	8_40	-22
8	1-1-2-1-1-6-1-2-2	CaGAtCtgcacCcAcAG	8_41	-23
8	1-1-1-2-1-6-1-2-2	CaGatCtgcacCcAcAG	8_42	-22
8	1-2-3-6-1-2-2	CagATCtgcacCcAcAG	8_43	-23
8	1-2-1-1-1-6-1-2-2	CagAtCtgcacCcAcAG	8_44	-21
8	1-2-1-8-1-2-2	CagAtctgcatcCacAG	8_45	-20
8	1-3-2-6-1-2-2	CagaTctgcatcCacAG	8_46	-22
8	1-4-1-6-1-2-2	CagatCtgcacCcAcAG	8_47	-21
8	1-11-1-2-2	CagatctgcatcCacAG	8_48	-20
8	2-1-1-9-4	CAgAtctgcatccACAG	8_49	-24
8	1-2-1-1-1-7-4	CagAtCtgcacccACAG	8_50	-23
8	1-4-1-7-4	CagatCtgcacccACAG	8_51	-23
8	1-12-4	CagatctgcatccACAG	8_52	-22
8	2-1-1-1-1-7-1-1-2	CAgAtCtgcacccAcAG	8_53	-23
8	2-1-1-9-1-1-2	CAgAtctgcatccAcAG	8_54	-22
8	2-3-1-7-1-1-2	CAgAtCtgcacccAcAG	8_55	-22
8	2-11-1-1-2	CAgAtctgcatccAcAG	8_56	-21

[0571]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호	dG
8	1-1-2-1-1-7-1-1-2	CaGAtCtgcAtccAcAG	8_57	-23
8	1-1-1-2-1-7-1-1-2	CaGAtCtgcAtccAcAG	8_58	-21
8	1-2-3-7-1-1-2	CagATCtgcAtccAcAG	8_59	-23
8	1-2-1-1-1-7-1-1-2	CagAtCtgcAtccAcAG	8_60	-21
8	1-2-1-9-1-1-2	CagAtctgcAtccAcAG	8_61	-20
8	1-3-2-7-1-1-2	CagATCtgcAtccAcAG	8_62	-22
8	1-4-1-7-1-1-2	CagAtCtgcAtccAcAG	8_63	-20
8	1-12-1-1-2	CagatctgcAtccAcAG	8_64	-19
8	2-1-1-10-3	CAGAtctgcAtccaCAG	8_65	-24
8	1-2-1-1-1-8-3	CagAtCtgcAtccaCAG	8_66	-23
8	1-2-1-10-3	CagAtctgcAtccaCAG	8_67	-22
8	1-4-1-8-3	CagAtCtgcAtccaCAG	8_68	-22
8	1-13-3	CagatctgcAtccaCAG	8_69	-21
8	2-1-1-1-1-9-2	CAGAtCtgcAtccacAG	8_70	-23
8	2-1-1-11-2	CAGAtctgcAtccacAG	8_71	-22
8	2-2-2-9-2	CAGATCtgcAtccacAG	8_72	-23
8	2-3-1-9-2	CAGAtCtgcAtccacAG	8_73	-22
8	2-13-2	CAGatctgcAtccacAG	8_74	-21
8	1-1-2-1-1-9-2	CaGAtCtgcAtccacAG	8_75	-23
8	1-1-1-2-1-9-2	CaGAtCtgcAtccacAG	8_76	-21
8	1-2-1-1-1-9-2	CagAtCtgcAtccacAG	8_77	-21
8	1-2-1-11-2	CagAtctgcAtccacAG	8_78	-20
8	1-3-2-9-2	CAGATCtgcAtccacAG	8_79	-21
8	1-4-1-9-2	CagAtCtgcAtccacAG	8_80	-20
8	1-14-2	CagatctgcAtccacAG	8_81	-19
9	1-3-1-7-1-1-1-1-2	CcagAtctgcAtCcAcAG	9_1	-24
9	1-1-1-1-1-7-1-3-2	CcAGAtctgcAtCcAcAG	9_2	-24
9	1-1-1-10-1-2-2	CcAgatctgcAtcCacAG	9_3	-23
9	1-12-1-2-2	CcagatctgcAtcCacAG	9_4	-23
9	1-1-1-1-1-9-1-1-2	CcAGAtctgcAtccAcAG	9_5	-23
9	1-1-1-11-1-1-2	CcAgatctgcAtccAcAG	9_6	-23
9	1-3-1-9-1-1-2	CcagAtctgcAtccAcAG	9_7	-23
9	1-13-1-1-2	CcagatctgcAtccAcAG	9_8	-22
9	1-3-1-10-3	CcagAtctgcAtccaCAG	9_9	-25
9	2-2-1-11-2	CCagAtctgcAtccacAG	9_10	-25
9	1-1-1-13-2	CcAgatctgcAtccacAG	9_11	-23
9	1-2-2-11-2	CcaGAtctgcAtccacAG	9_12	-25
10	1-3-1-6-1-3-2	CcagAtctgcATccaCA	10_1	-23
10	1-3-1-7-1-1-3	CcagAtctgcAtCcACA	10_2	-24
10	1-1-1-9-1-2-2	CcAgatctgcAtCcACA	10_3	-23
10	1-3-1-7-1-2-2	CcagAtctgcAtCcACA	10_4	-23
10	1-11-1-2-2	CcagatctgcAtCcACA	10_5	-23
10	1-3-1-8-4	CcagAtctgcAtcCACA	10_6	-25
10	1-1-1-10-1-1-2	CcAGatctgcAtcCaCA	10_7	-23
10	1-3-1-8-1-1-2	CcagAtctgcAtcCaCA	10_8	-23
10	1-12-1-1-2	CcagatctgcAtcCaCA	10_9	-22
10	1-1-1-1-1-9-3	CcAGAtctgcAtccACA	10_10	-23
10	1-1-1-11-3	CcAgatctgcAtccACA	10_11	-23

[0572]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호	dG
10	1-3-1-9-3	CcagAtctgcatccACA	10_12	-23
10	1-13-3	CcagatctgcatccACA	10_13	-22
10	1-1-1-1-1-10-2	CcAgAtctgcatccaCA	10_14	-23
10	1-1-1-12-2	CcAgatctgcatccaCA	10_15	-22
10	1-2-2-10-2	CcAgAtctgcatccaCA	10_16	-24
10	1-3-1-10-2	CcagAtctgcatccaCA	10_17	-22
10	1-14-2	CcagatctgcatccaCA	10_18	-22
11	1-1-1-8-1-1-1-1-2	CcCagatctgcAtCcAC	11_1	-23
11	1-2-1-7-1-1-1-1-2	CccAgatctgcAtCcAC	11_2	-23
11	1-10-1-1-1-1-2	CccagatctgcAtCcAC	11_3	-23
11	1-1-1-8-1-2-3	CcCagatctgcAtcCAC	11_4	-25
11	1-2-1-7-1-2-3	CccAgatctgcAtcCAC	11_5	-25
11	1-10-1-2-3	CccagatctgcAtcCAC	11_6	-24
11	2-1-1-7-1-3-2	CCcAgatctgcAtccaAC	11_7	-25
11	2-9-1-3-2	CCcagatctgcAtccaAC	11_8	-24
11	1-1-2-7-1-3-2	CcCagatctgcAtccaAC	11_9	-25
11	1-1-1-1-1-6-1-3-2	CcCaGatctgcAtccaAC	11_10	-23
11	1-1-1-8-1-3-2	CcCagatctgcAtccaAC	11_11	-23
11	1-2-2-6-1-3-2	CccAgatctgcAtccaAC	11_12	-24
11	1-2-1-1-1-5-1-3-2	CccAgAtctgcAtccaAC	11_13	-23
11	1-2-1-7-1-3-2	CccAgatctgcAtccaAC	11_14	-23
11	1-10-1-3-2	CccagatctgcAtccaAC	11_15	-22
11	1-2-1-1-1-7-1-1-2	CccAgAtctgcatCcAC	11_16	-24
11	1-12-1-1-2	CccagatctgcatCcAC	11_17	-23
11	1-2-1-1-1-8-3	CccAgAtctgcatcCAC	11_18	-25
11	1-4-1-8-3	CccagAtctgcatcCAC	11_19	-24
11	2-3-1-9-2	CCcagAtctgcatccaAC	11_20	-25
11	1-1-2-1-1-9-2	CcCAGAtctgcatccaAC	11_21	-25
11	1-1-1-1-2-9-2	CcCaGAtctgcatccaAC	11_22	-25
11	1-1-1-12-2	CcCagatctgcatccaAC	11_23	-23
11	1-2-1-1-1-9-2	CccAgAtctgcatccaAC	11_24	-23
11	1-2-1-11-2	CccAgatctgcatccaAC	11_25	-23
11	1-14-2	CccagatctgcatccaAC	11_26	-22
12	1-9-2-2-2	CccagatctgCatcCA	12_1	-24
12	1-1-1-7-1-3-2	CcCagatctgCatcCA	12_2	-23
12	1-2-1-6-1-3-2	CccAgatctgCatcCA	12_3	-23
12	1-9-1-3-2	CccagatctgCatcCA	12_4	-23
12	1-2-1-7-1-1-3	CccAgatctgcAtCCA	12_5	-25
12	1-10-1-1-3	CccagatctgcAtCCA	12_6	-24
12	2-9-1-2-2	CCcagatctgcAtcCA	12_7	-24
12	1-1-1-8-1-2-2	CcCagatctgcAtcCA	12_8	-23
12	1-2-1-7-1-2-2	CccAgatctgcAtcCA	12_9	-23
12	1-3-1-6-1-2-2	CccaGatctgcAtcCA	12_10	-23
12	1-10-1-2-2	CccagatctgcAtcCA	12_11	-22
12	2-1-1-10-2	CCcAgatctgcatcCA	12_12	-25
12	1-1-1-11-2	CcCagatctgcatcCA	12_13	-22
12	1-2-1-10-2	CccAgatctgcatcCA	12_14	-22
12	1-13-2	CccagatctgcatcCA	12_15	-22

[0573]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호	dG
13	2-10-1-2-2	TCccagatctgcAtcCA	13_1	-24
13	2-2-1-10-2	TCccAgatctgcAtcCA	13_2	-25
14	1-3-1-6-1-1-1-1-2	GtctCccagatCtGcAT	14_1	-24
14	1-4-1-5-1-3-2	GtctcCcagatCtgcAT	14_2	-23
14	1-10-1-3-2	GtctcccagatCtgcAT	14_3	-23
14	1-1-1-2-1-6-1-2-2	GtCtcCcagatcTgcAT	14_4	-24
14	1-4-1-6-1-2-2	GtctcCcagatcTgcAT	14_5	-23
14	1-1-1-1-1-8-1-1-2	GtCtCccagatctGcAT	14_6	-24
14	1-2-2-8-1-1-2	GtCTccagatctGcAT	14_7	-24
14	1-4-1-7-1-1-2	GtctcCcagatctGcAT	14_8	-23
14	1-4-1-8-3	GtctcCcagatctgCAT	14_9	-25
14	1-1-1-2-1-9-2	GtCtcCcagatctgcAT	14_10	-23
14	1-1-1-12-2	GtCtcccagatctgcAT	14_11	-23
14	1-3-1-10-2	GtctCccagatctgcAT	14_12	-22
14	1-4-1-9-2	GtctcCcagatctgcAT	14_13	-22
15	2-8-1-1-1-1-2	TCtcccagatCtGcAT	15_1	-22
15	1-3-1-5-1-2-3	TctcCcagatCtgcAT	15_2	-23
15	2-1-1-6-1-3-2	TCtCccagatCtgcAT	15_3	-23
15	2-2-1-5-1-3-2	TCtCcagatCtgcAT	15_4	-23
15	2-8-1-3-2	TCtcccagatCtgcAT	15_5	-22
15	1-3-1-5-1-3-2	TctcCcagatCtgcAT	15_6	-21
15	2-9-2-1-2	TCtcccagatcTgcAT	15_7	-23
15	2-1-1-7-1-2-2	TCtCccagatcTgcAT	15_8	-23
15	2-2-1-6-1-2-2	TCtCcagatcTgcAT	15_9	-23
15	2-9-1-2-2	TCtcccagatcTgcAT	15_10	-22
15	4-8-1-1-2	TCTCccagatctGcAT	15_11	-24
15	3-9-1-1-2	TCTcccagatctGcAT	15_12	-23
15	2-2-1-7-1-1-2	TCtCcagatctGcAT	15_13	-22
15	2-10-1-1-2	TCtcccagatctGcAT	15_14	-21
15	2-2-1-8-3	TCtCcagatctgCAT	15_15	-24
15	1-3-1-8-3	TctcCcagatctgCAT	15_16	-22
15	3-11-2	TCTcccagatctgcAT	15_17	-22
15	2-1-1-10-2	TCtCccagatctgcAT	15_18	-22
15	2-2-1-9-2	TCtCcagatctgcAT	15_19	-22
15	2-12-2	TCtcccagatctgcAT	15_20	-21
15	1-2-2-9-2	TctCCcagatctgcAT	15_21	-23
16	1-3-1-6-1-2-2	GtctCccagatCtgcCA	16_1	-24
16	1-10-1-2-2	GtctcccagatCtgcCA	16_2	-23
16	1-1-1-1-1-9-2	GtCtCccagatctgcCA	16_3	-24
16	1-1-1-11-2	GtCtcccagatctgcCA	16_4	-23
16	1-3-1-9-2	GtctCccagatctgcCA	16_5	-23

[0574]

[0575]

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

[0576]

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

[0577]

[표 6]

[0578]

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

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

[0579]

[0580]

모티프 서열은 올리고뉴클레오타이드에 존재하는 핵염기의 연속 서열을 나타낸다.

[0581]

[표 7]

[0582]

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

서열번호	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호	dG
17	2-12-3	TCaactttcacttcAGT	17_1	-19
17	2-2-1-6-1-2-3	TCaaCtttcacTtcAGT	17_2	-21
17	2-9-1-2-3	TCaactttcacTtcAGT	17_3	-20
17	1-3-1-6-1-2-3	TcaaCtttcacTtcAGT	17_4	-20
17	2-9-1-3-2	TCaactttcacTtcaGT	17_5	-19
17	2-2-1-7-2-1-2	TCaaCtttcactTCaGT	17_6	-21
17	1-1-1-9-1-1-3	TcAactttcactTcAGT	17_7	-19
17	1-1-2-8-1-2-2	TcAActttcactTcaGT	17_8	-18
17	5-8-1-1-2	TCAACtttcacttCaGT	17_9	-23
17	4-9-1-1-2	TCAActtttcacttCaGT	17_10	-21
17	2-2-1-8-1-1-2	TCaaCtttcacttCaGT	17_11	-20
17	2-11-1-1-2	TCaactttcacttCaGT	17_12	-19
17	1-1-2-9-1-1-2	TcAActttcacttCaGT	17_13	-18
17	3-11-3	TCAactttcacttcAGT	17_14	-21
17	2-2-1-9-3	TCaaCtttcacttcAGT	17_15	-20
17	2-13-2	TCaactttcacttcaGT	17_16	-18
17	3-1-1-6-6	TCaaCtttcacTTCAGT	17_17	-26
17	2-1-2-6-6	TCaACtttcacTTCAGT	17_18	-25
17	2-2-1-6-6	TCaaCtttcacTTCAGT	17_19	-25
17	2-9-6	TCaactttcacTTCAGT	17_20	-24
17	1-1-3-6-6	TcAACTttcacTTCAGT	17_21	-24
17	1-1-2-1-1-5-6	TcAACTttcacTTCAGT	17_22	-23
17	1-3-1-6-6	TcaaCtttcacTTCAGT	17_23	-23
17	5-6-3-1-2	TCAACTttcacTTCaGT	17_24	-25
17	4-7-3-1-2	TCAACTttcacTTCaGT	17_25	-23
17	3-1-1-6-3-1-2	TCaaCtttcacTTCaGT	17_26	-24
17	3-2-1-5-3-1-2	TCaaCTttcacTTCaGT	17_27	-23
17	3-8-3-1-2	TCaactttcacTTCaGT	17_28	-23
17	2-1-2-6-3-1-2	TCaACTttcacTTCaGT	17_29	-23
17	2-1-1-1-1-5-3-1-2	TCaAcTttcacTTCaGT	17_30	-22
17	2-1-1-7-3-1-2	TCaActttcacTTCaGT	17_31	-21
17	2-2-1-6-3-1-2	TCaaCtttcacTTCaGT	17_32	-22
17	2-3-1-5-3-1-2	TCaacTttcacTTCaGT	17_33	-22
17	2-9-3-1-2	TCaactttcacTTCaGT	17_34	-21
17	1-1-3-6-3-1-2	TcAACTttcacTTCaGT	17_35	-22
17	5-6-2-1-3	TCAACTttcacTTCaGT	17_36	-24
17	4-1-1-5-2-1-3	TCAAcTttcacTTCaGT	17_37	-23
17	2-1-1-1-1-5-2-1-3	TCaAcTttcacTTCaGT	17_38	-22
17	1-1-2-1-1-5-2-1-3	TcAAcTttcacTTCaGT	17_39	-21
17	1-2-1-1-1-5-2-1-3	TcaAcTttcacTTCaGT	17_40	-20
17	1-3-1-6-2-1-3	TcaaCtttcacTTCaGT	17_41	-21
17	1-4-1-5-2-1-3	TcaacTttcacTTCaGT	17_42	-20
17	1-1-3-6-2-2-2	TcAACTttcacTTCaGT	17_43	-21
17	1-1-1-1-1-6-2-2-2	TcAaCtttcacTTCaGT	17_44	-20
17	1-3-1-6-2-2-2	TcaaCtttcacTTCaGT	17_45	-19

[0583]

시열번호	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호	dG
17	5-6-1-1-4	TCAACtttcacTtCAGT	17_46	-26
17	3-1-1-6-1-1-4	TCAACtttcacTtCAGT	17_47	-25
17	2-1-1-7-1-1-4	TCaActtttcacTtCAGT	17_48	-22
17	2-2-1-6-1-1-4	TCaaCtttcacTtCAGT	17_49	-23
17	2-3-1-5-1-1-4	TCaacTtttcacTtCAGT	17_50	-23
17	2-9-1-1-4	TCaacttttcacTtCAGT	17_51	-22
17	1-3-1-6-1-1-4	TcaaCtttcacTtCAGT	17_52	-22
17	5-6-1-1-1-1-2	TCAACtttcacTtCaGT	17_53	-23
17	4-1-1-5-1-1-1-1-2	TCAAcTtttcacTtCaGT	17_54	-22
17	4-7-1-1-1-1-2	TCAActtttcacTtCaGT	17_55	-22
17	3-1-1-6-1-1-1-1-2	TCaaCtttcacTtCaGT	17_56	-22
17	3-8-1-1-1-1-2	TCAacttttcacTtCaGT	17_57	-21
17	2-1-2-6-1-1-1-1-2	TCaACtttcacTtCaGT	17_58	-21
17	2-1-1-1-1-5-1-1-1-1-2	TCaAcTtttcacTtCaGT	17_59	-20
17	2-1-1-7-1-1-1-1-2	TCaActtttcacTtCaGT	17_60	-20
17	2-2-2-5-1-1-1-1-2	TCaaCtttcacTtCaGT	17_61	-22
17	2-2-1-6-1-1-1-1-2	TCaaCtttcacTtCaGT	17_62	-21
17	2-3-1-5-1-1-1-1-2	TCaacTtttcacTtCaGT	17_63	-20
17	2-9-1-1-1-1-2	TCaacttttcacTtCaGT	17_64	-20
17	5-6-1-2-3	TCAACtttcacTtcAGT	17_65	-23
17	4-1-1-5-1-2-3	TCAACtttcacTtcAGT	17_66	-23
17	4-7-1-2-3	TCAActtttcacTtcAGT	17_67	-22
17	3-1-1-6-1-2-3	TCaAcTtttcacTtcAGT	17_68	-22
17	3-2-1-5-1-2-3	TCaAcTtttcacTtcAGT	17_69	-22
17	2-1-2-6-1-2-3	TCaACtttcacTtcAGT	17_70	-22
17	2-1-1-1-1-5-1-2-3	TCaAcTtttcacTtcAGT	17_71	-21
17	1-1-2-1-1-5-1-2-3	TcAACTtttcacTtcAGT	17_72	-20
17	5-6-1-3-2	TCAACtttcacTtcaGT	17_73	-22
17	4-7-1-3-2	TCAActtttcacTtcaGT	17_74	-21
17	3-1-2-5-1-3-2	TCaAcTtttcacTtcaGT	17_75	-23
17	3-1-1-6-1-3-2	TCaAcTtttcacTtcaGT	17_76	-21
17	3-2-1-5-1-3-2	TCaAcTtttcacTtcaGT	17_77	-21
17	2-1-2-6-1-3-2	TCaACtttcacTtcaGT	17_78	-21
17	2-1-1-1-1-5-1-3-2	TCaAcTtttcacTtcaGT	17_79	-20
17	2-2-1-6-1-3-2	TCaaCtttcacTtcaGT	17_80	-20
17	2-3-1-5-1-3-2	TCaacTtttcacTtcaGT	17_81	-19
17	1-1-3-6-1-3-2	TcAACTtttcacTtcaGT	17_82	-20
17	1-1-1-1-1-6-1-3-2	TcAaCtttcacTtcaGT	17_83	-19
17	1-3-1-6-1-3-2	TcaaCtttcacTtcaGT	17_84	-19
17	5-7-5	TCAACtttcactTCAGT	17_85	-26
17	2-1-1-8-5	TCaActtttcactTCAGT	17_86	-23
17	2-2-1-7-5	TCaaCtttcactTCAGT	17_87	-23
17	2-3-1-6-5	TCaacTtttcactTCAGT	17_88	-23
17	2-10-5	TCaacttttcactTCAGT	17_89	-23
17	1-1-2-8-5	TcAACTtttcactTCAGT	17_90	-22
17	1-1-1-1-1-7-5	TcAaCtttcactTCAGT	17_91	-22
17	1-3-1-7-5	TcaaCtttcactTCAGT	17_92	-22

[0584]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호	dG
17	1-11-5	TcaacttttcaactTCAGT	17_93	-21
17	5-7-2-1-2	TCAACtttcaactTCaGT	17_94	-24
17	4-1-1-6-2-1-2	TCAAcTtttcaactTCaGT	17_95	-23
17	4-8-2-1-2	TCAActtttcaactTCaGT	17_96	-22
17	3-1-1-7-2-1-2	TCAaCtttcaactTCaGT	17_97	-22
17	3-2-1-6-2-1-2	TCAacTtttcaactTCaGT	17_98	-22
17	3-9-2-1-2	TCAacttttcaactTCaGT	17_99	-22
17	2-1-1-8-2-1-2	TCaActtttcaactTCaGT	17_100	-20
17	2-10-2-1-2	TCaacttttcaactTCaGT	17_101	-20
17	1-1-3-7-2-1-2	TcAACtttcaactTCaGT	17_102	-21
17	1-1-2-8-2-1-2	TcAActtttcaactTCaGT	17_103	-19
17	1-1-1-1-1-7-2-1-2	TcAaCtttcaactTCaGT	17_104	-20
17	1-1-1-2-1-6-2-1-2	TcAacTtttcaactTCaGT	17_105	-19
17	1-1-1-9-2-1-2	TcAacttttcaactTCaGT	17_106	-19
17	1-3-1-7-2-1-2	TcaaCtttcaactTCaGT	17_107	-20
17	1-11-2-1-2	TcaacttttcaactTCaGT	17_108	-19
17	4-8-1-1-3	TCAActtttcaactTcAGT	17_109	-22
17	3-1-1-7-1-1-3	TCAaCtttcaactTcAGT	17_110	-22
17	2-10-1-1-3	TCaacttttcaactTcAGT	17_111	-20
17	1-1-3-7-1-1-3	TcAACtttcaactTcAGT	17_112	-21
17	1-1-2-8-1-1-3	TcAActtttcaactTcAGT	17_113	-19
17	1-1-1-1-1-7-1-1-3	TcAaCtttcaactTcAGT	17_114	-20
17	1-2-1-8-1-1-3	TcaActtttcaactTcAGT	17_115	-19
17	1-3-1-7-1-1-3	TcaaCtttcaactTcAGT	17_116	-20
17	1-11-1-1-3	TcaacttttcaactTcAGT	17_117	-19
17	5-7-1-2-2	TCAACtttcaactTcaGT	17_118	-22
17	4-8-1-2-2	TCAActtttcaactTcaGT	17_119	-21
17	3-1-1-7-1-2-2	TCAaCtttcaactTcaGT	17_120	-21
17	3-9-1-2-2	TCAacttttcaactTcaGT	17_121	-20
17	2-2-1-7-1-2-2	TCaaCtttcaactTcaGT	17_122	-20
17	2-10-1-2-2	TCaacttttcaactTcaGT	17_123	-19
17	1-1-1-1-1-7-1-2-2	TcAaCtttcaactTcaGT	17_124	-19
17	1-1-1-9-1-2-2	TcAacttttcaactTcaGT	17_125	-18
17	1-2-1-8-1-2-2	TcaActtttcaactTcaGT	17_126	-18
17	1-11-1-2-2	TcaacttttcaactTcaGT	17_127	-17
17	5-8-4	TCAACtttcaacttCAGT	17_128	-25
17	3-10-4	TCaacttttcaacttCAGT	17_129	-23
17	2-1-2-8-4	TCaACtttcaacttCAGT	17_130	-23
17	2-1-1-1-1-7-4	TCaAcTtttcaacttCAGT	17_131	-22
17	2-1-1-9-4	TCaActtttcaacttCAGT	17_132	-22
17	2-2-1-8-4	TCaaCtttcaacttCAGT	17_133	-23
17	2-3-1-7-4	TCaacTtttcaacttCAGT	17_134	-22
17	2-11-4	TCaacttttcaacttCAGT	17_135	-22
17	1-1-3-8-4	TcAACtttcaacttCAGT	17_136	-22
17	1-1-2-9-4	TcAActtttcaacttCAGT	17_137	-21
17	1-1-1-1-1-8-4	TcAaCtttcaacttCAGT	17_138	-21
17	1-1-1-10-4	TcAacttttcaacttCAGT	17_139	-20
17	4-1-1-7-1-1-2	TCAAcTtttcaacttCaGT	17_140	-22

[0585]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호	dG
17	3-1-2-7-1-1-2	TCAaCTttcacttCaGT	17_141	-23
17	3-1-1-8-1-1-2	TCAaCtttcacttCaGT	17_142	-22
17	3-2-1-7-1-1-2	TCAaCTttcacttCaGT	17_143	-21
17	3-10-1-1-2	TCAactttcacttCaGT	17_144	-21
17	2-1-3-7-1-1-2	TCaACTttcacttCaGT	17_145	-22
17	2-1-2-8-1-1-2	TCaACTttcacttCaGT	17_146	-21
17	2-1-1-1-7-1-1-2	TCaAcTttcacttCaGT	17_147	-20
17	2-2-2-7-1-1-2	TCaaCTttcacttCaGT	17_148	-21
17	2-3-1-7-1-1-2	TCaacTttcacttCaGT	17_149	-20
17	1-1-3-8-1-1-2	TcAACTttcacttCaGT	17_150	-20
17	1-1-1-1-8-1-1-2	TcAaCtttcacttCaGT	17_151	-19
17	1-1-1-10-1-1-2	TcAactttcacttCaGT	17_152	-18
17	1-2-1-9-1-1-2	TcaActttcacttCaGT	17_153	-18
17	1-3-2-7-1-1-2	TcaaCTttcacttCaGT	17_154	-20
17	1-12-1-1-2	TcaactttcacttCaGT	17_155	-18
17	4-1-1-8-3	TCAAcTttcacttcaGT	17_156	-22
17	4-10-3	TCAActttcacttcaGT	17_157	-22
17	3-1-2-8-3	TCAaCTttcacttcaGT	17_158	-23
17	3-1-1-9-3	TCAaCtttcacttcaGT	17_159	-22
17	2-2-2-8-3	TCaaCTttcacttcaGT	17_160	-22
17	2-3-1-8-3	TCaacTttcacttcaGT	17_161	-20
17	1-1-1-1-9-3	TcAaCtttcacttcaGT	17_162	-19
17	1-1-1-11-3	TcAactttcacttcaGT	17_163	-18
17	1-2-1-10-3	TcaActttcacttcaGT	17_164	-19
17	1-13-3	TcaactttcacttcaGT	17_165	-18
17	6-9-2	TCAACTttcacttcaGT	17_166	-23
17	5-10-2	TCAACtttcacttcaGT	17_167	-22
17	4-1-1-9-2	TCAAcTttcacttcaGT	17_168	-21
17	4-11-2	TCAActttcacttcaGT	17_169	-20
17	3-1-2-9-2	TCaaCTttcacttcaGT	17_170	-22
17	3-1-1-10-2	TCaACTttcacttcaGT	17_171	-21
17	3-12-2	TCAactttcacttcaGT	17_172	-20
17	2-1-3-9-2	TCaACTttcacttcaGT	17_173	-21
17	2-1-2-10-2	TCaACTttcacttcaGT	17_174	-20
17	2-1-1-11-2	TCaActttcacttcaGT	17_175	-19
17	2-2-1-10-2	TCaaCTttcacttcaGT	17_176	-19
17	2-3-1-9-2	TCaacTttcacttcaGT	17_177	-19
17	1-1-2-11-2	TcAACTttcacttcaGT	17_178	-18
17	1-1-1-1-10-2	TcAaCtttcacttcaGT	17_179	-18
17	1-1-1-12-2	TcAactttcacttcaGT	17_180	-17
17	1-2-1-11-2	TcaActttcacttcaGT	17_181	-17
17	1-3-1-10-2	TcaaCTttcacttcaGT	17_182	-18
17	1-14-2	TcaactttcacttcaGT	17_183	-17
18	3-10-3	TCAactttcacttCAG	18_1	-19
18	2-2-1-6-5	TCaaCtttcacTTCAG	18_2	-21
18	1-1-3-6-2-1-2	TcAACTttcacTTCAG	18_3	-18
18	5-6-1-1-3	TCAACTttcacTtCAG	18_4	-22
18	4-7-1-1-3	TCAActttcacTtCAG	18_5	-20

[0586]

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

[0587]

시열번호	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호	dG
18	2-1-2-5-2-2-2	TCaACttttcaCTtcAG	18_271	-20
18	2-1-1-6-2-2-2	TCaActtttcaCTtcAG	18_272	-18
18	1-1-1-1-1-5-2-2-2	TcAaCttttcaCTtcAG	18_273	-18
18	1-3-1-5-2-2-2	TcaaCttttcaCTtcAG	18_274	-18
18	5-5-1-1-4	TCAAACtttcaCtTCAG	18_275	-23
18	4-6-1-1-4	TCAACtttcaCtTCAG	18_276	-22
18	3-1-1-5-1-1-4	TCaACtttcaCtTCAG	18_277	-22
18	3-7-1-1-4	TCAacttttcaCtTCAG	18_278	-21
18	2-1-2-5-1-1-4	TCaACtttcaCtTCAG	18_279	-22
18	2-1-1-6-1-1-4	TCaActtttcaCtTCAG	18_280	-20
18	2-2-1-5-1-1-4	TCaaCtttcaCtTCAG	18_281	-21
18	2-8-1-1-4	TCaacttttcaCtTCAG	18_282	-20
18	2-2-1-5-1-1-1-1-2	TCaaCtttcaCtTcAG	18_283	-18
18	2-8-1-1-1-1-2	TCaacttttcaCtTcAG	18_284	-17
18	1-1-3-5-1-1-1-2	TcAACtttcaCtTcAG	18_285	-18
18	1-1-2-6-1-1-1-1-2	TcAAActtttcaCtTcAG	18_286	-16
18	1-1-1-1-1-5-1-1-1-1-2	TcAaCttttcaCtTcAG	18_287	-17
18	1-1-1-7-1-1-1-1-2	TcAacttttcaCtTcAG	18_288	-16
18	1-2-1-6-1-1-1-1-2	TcAacttttcaCtTcAG	18_289	-16
18	1-3-1-5-1-1-1-1-2	TcaaCttttcaCtTcAG	18_290	-17
18	1-9-1-1-1-1-2	TcaacttttcaCtTcAG	18_291	-16
18	5-5-1-2-3	TCAAACtttcaCttCAG	18_292	-22
18	4-6-1-2-3	TCAACtttcaCttCAG	18_293	-21
18	3-1-1-5-1-2-3	TCaACtttcaCttCAG	18_294	-21
18	3-7-1-2-3	TCAacttttcaCttCAG	18_295	-20
18	2-1-2-5-1-2-3	TCaACtttcaCttCAG	18_296	-21
18	2-1-1-6-1-2-3	TCaActtttcaCttCAG	18_297	-19
18	2-2-1-5-1-2-3	TCaaCtttcaCttCAG	18_298	-20
18	2-8-1-2-3	TCaacttttcaCttCAG	18_299	-19
18	1-1-3-5-1-2-3	TcAACtttcaCttCAG	18_300	-20
18	1-2-2-5-1-2-3	TcAaCtttcaCttCAG	18_301	-19
18	1-2-1-6-1-2-3	TcAacttttcaCttCAG	18_302	-18
18	5-5-1-3-2	TCAAACtttcaCttcAG	18_303	-20
18	4-6-1-3-2	TCAACtttcaCttcAG	18_304	-19
18	3-1-1-5-1-3-2	TCaACtttcaCttcAG	18_305	-19
18	3-7-1-3-2	TCAacttttcaCttcAG	18_306	-18
18	2-1-2-5-1-3-2	TCaACtttcaCttcAG	18_307	-18
18	2-1-1-6-1-3-2	TCaActtttcaCttcAG	18_308	-17
18	2-2-1-5-1-3-2	TCaaCtttcaCttcAG	18_309	-18
18	2-8-1-3-2	TCaacttttcaCttcAG	18_310	-17
18	1-1-3-5-1-3-2	TcAACtttcaCttcAG	18_311	-17
18	1-1-2-6-1-3-2	TcAAActtttcaCttcAG	18_312	-16
18	1-1-1-1-1-5-1-3-2	TcAaCtttcaCttcAG	18_313	-16
18	1-1-1-7-1-3-2	TcAacttttcaCttcAG	18_314	-15
18	1-2-2-5-1-3-2	TcAaCtttcaCttcAG	18_315	-17
18	1-3-1-5-1-3-2	TcaaCtttcaCttcAG	18_316	-16
18	1-9-1-3-2	TcaacttttcaCttcAG	18_317	-15

[0588]

시열번호	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호	dG
18	4-7-5	TCAactttcacTTCAG	18_318	-22
18	3-1-1-6-5	TCAaCtttcacTTCAG	18_319	-22
18	2-1-2-6-5	TCaACtttcacTTCAG	18_320	-22
18	1-1-3-6-5	TcAACtttcacTTCAG	18_321	-21
18	1-1-1-1-1-6-5	TcAaCtttcacTTCAG	18_322	-20
18	1-3-1-6-5	TcaaCtttcacTTCAG	18_323	-19
18	5-6-2-1-2	TCAACtttcacTtcAG	18_324	-21
18	3-1-1-6-2-1-2	TCAaCtttcacTtcAG	18_325	-20
18	2-2-1-6-2-1-2	TCaACtttcacTtcAG	18_326	-18
18	1-1-2-7-2-1-2	TcAactttcacTtcAG	18_327	-16
18	1-1-1-1-1-6-2-1-2	TcAaCtttcacTtcAG	18_328	-17
18	1-1-1-8-2-1-2	TcAactttcacTtcAG	18_329	-16
18	1-3-1-6-2-1-2	TcaaCtttcacTtcAG	18_330	-17
18	1-10-2-1-2	TcaactttcacTtcAG	18_331	-16
18	3-1-1-6-1-1-3	TCAaCtttcacTtCAG	18_332	-21
18	2-1-1-7-1-1-3	TCaACtttcacTtCAG	18_333	-19
18	2-2-1-6-1-1-3	TCaACtttcacTtCAG	18_334	-19
18	1-1-2-7-1-1-3	TcAactttcacTtCAG	18_335	-18
18	1-10-1-1-3	TcaactttcacTtCAG	18_336	-17
18	5-6-1-2-2	TCAACtttcacTtcAG	18_337	-20
18	4-7-1-2-2	TCAactttcacTtcAG	18_338	-18
18	3-1-1-6-1-2-2	TCAaCtttcacTtcAG	18_339	-19
18	2-2-1-6-1-2-2	TCaACtttcacTtcAG	18_340	-17
18	2-9-1-2-2	TCaactttcacTtcAG	18_341	-16
18	1-1-3-6-1-2-2	TcAACtttcacTtcAG	18_342	-17
18	1-1-1-1-1-6-1-2-2	TcAaCtttcacTtcAG	18_343	-16
18	1-3-1-6-1-2-2	TcaaCtttcacTtcAG	18_344	-16
18	2-1-2-7-4	TCaACtttcactTCAG	18_345	-21
18	2-1-1-8-4	TcAactttcactTCAG	18_346	-19
18	1-1-2-8-4	TcAactttcactTCAG	18_347	-18
18	1-2-1-8-4	TcaActttcactTCAG	18_348	-18
18	1-11-4	TcaactttcactTCAG	18_349	-17
18	4-8-1-1-2	TCAActttcactTcAG	18_350	-18
18	2-2-1-7-1-1-2	TCaACtttcactTcAG	18_351	-17
18	2-10-1-1-2	TCaactttcactTcAG	18_352	-16
18	1-1-2-8-1-1-2	TcAACtttcactTcAG	18_353	-15
18	1-2-2-7-1-1-2	TcaACtttcactTcAG	18_354	-17
18	1-2-1-8-1-1-2	TcaActttcactTcAG	18_355	-15
18	2-1-2-8-3	TCaACtttcacttCAG	18_356	-20
18	2-1-1-9-3	TCaActttcacttCAG	18_357	-18
18	1-2-2-8-3	TcaACtttcacttCAG	18_358	-18
18	1-2-1-9-3	TcaActttcacttCAG	18_359	-17
18	1-12-3	TcaactttcacttCAG	18_360	-16
18	1-1-1-1-1-9-2	TcAaCtttcacttCAG	18_361	-15
19	5-6-5	TGTTTcaatacTAAAA	19_1	-16
19	4-7-5	TGTTTcaatacTAAAA	19_2	-15
19	5-6-2-1-2	TGTTTcaatacTaaa	19_3	-16
19	5-5-6	TGTTTcaataCTAAAA	19_4	-18

[0589]

서열번호	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합물 번호	dG
19	4-6-6	TGTTtcaataCTAAAA	19_5	-17
19	3-1-1-5-6	TGTTtcaataCTAAAA	19_6	-17
19	3-7-6	TGTTtcaataCTAAAA	19_7	-16
19	2-1-2-5-6	TGTTtcaataCTAAAA	19_8	-16
19	2-2-1-5-6	TGTTtcaataCTAAAA	19_9	-15
19	1-1-3-5-6	TGTTTcaataCTAAAA	19_10	-16
19	5-5-3-1-2	TGTTTcaataCTAaAA	19_11	-17
19	4-6-3-1-2	TGTTtcaataCTAaAA	19_12	-16
19	3-1-1-5-3-1-2	TGTTtcaataCTAaAA	19_13	-16
19	3-7-3-1-2	TGTTtcaataCTAaAA	19_14	-16
19	2-1-2-5-3-1-2	TGTTTcaataCTAaAA	19_15	-15
19	1-1-3-5-3-1-2	TGTTTcaataCTAaAA	19_16	-15
19	5-5-2-1-3	TGTTTcaataCTaAAA	19_17	-17
19	4-6-2-1-3	TGTTtcaataCTaAAA	19_18	-16
19	3-1-1-5-2-1-3	TGTTtcaataCTaAAA	19_19	-15
19	5-5-2-2-2	TGTTTcaataCTaaAA	19_20	-16
19	4-6-2-2-2	TGTTtcaataCTaaAA	19_21	-15
19	5-5-1-1-4	TGTTTcaataCTAAAA	19_22	-15

[0590]

[0591]

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

[0592]

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

[0593]

표 8에서, 모 올리고뉴클레오티드 화합물은 이의 서열 모티프 및 디자인으로 표시된다. 상기 모 화합물의 뉴클 레오시드간 연결기의 입체정의 모티프 상기 서열 및 디자인 아래에 표시되고, 완전한 스테레오랜덤 포스포로티 오에이트 갭머를 나타낸다. 상기 모체의 입체정의된 변이체는 모 화합물 아래의 화합물 번호 및 입체정의된 모 티프에 의해 열거된다. 표는 3개의 모 화합물 화합물 번호 18_1, 18_347 및 18_12를 함유한다.

[0594]

[표 8]

[0595] 입체정의된 변이체의 목록.

서열번호	디자인	화합물 번호	모 화합물/ 입체정의
18	3-10-3	18_1	TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXH
화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_32	RSSRXXXXXXXXXXH	18_365	SSSSSRRRXXXXXXH
18_33	XRSSRXXXXXXXXXXH	18_366	SSSSSRRRXXXXXXH
18_34	XXRSSRXXXXXXXXXXH	18_367	SSSRRRRRXXXXXXH
18_35	XXXRSSRXXXXXXXXXXH	18_368	SSSRRRRRXXXXXXH
18_36	XXXXRSSRXXXXXXXXXXH	18_369	SSRRSSRRXXXXXXH
18_37	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_370	SSRRSRRRXXXXXXH
18_38	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_371	SSRRSSRRXXXXXXH
18_39	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_372	SSSRSRRRXXXXXXH
18_40	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_373	SSSSRRRRXXXXXXH
18_41	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_374	SSRSSRRRXXXXXXH
18_42	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_375	SSRSRRRRXXXXXXH
18_43	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_376	SSSRSSRRXXXXXXH
18_44	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_377	SSRRRRRRXXXXXXH
18_45	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_378	RSSRRSSRRRRSSH
18_46	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_379	SRSSRRSSRRRRSSH
18_47	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_380	SSRRSSRRRRSSH
18_48	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_381	SSSSRRSSRRRRSSH
18_49	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_382	SSSRSSRRRRSSH
18_50	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_383	SSRRSSRRRRSSH
18_51	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_384	SSRRSSRRRRSSH
18_52	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_385	SSRRSSRRRRSSH
18_53	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_386	SSRRSSRRRRSSH
18_54	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_387	SSRRSSRRRRSSH
18_55	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_388	SSRRSSRRRRSSH
18_56	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_389	SSRRSSRRRRSSH
18_57	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_390	SSRRSSRRRRSSH
18_58	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_391	SSRRSSRRRRSSH
18_59	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_392	SSRRSSRRRRSSH
18_60	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_393	SRSSRRSSRRRRSSH
18_61	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_394	SSRRSSRRRRSSH
18_62	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_395	SSRRSSRRRRSSH
18_63	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_396	SSRRSSRRRRSSH
18_64	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_397	SSRRSSRRRRSSH
18_65	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_398	SSRRSSRRRRSSH
18_66	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_399	SSRRSSRRRRSSH
18_67	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_400	SSRRSSRRRRSSH
18_68	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_401	SSRRSSRRRRSSH
18_69	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_402	RSSRRSSRRRRSSH
18_70	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_403	SRSSRRSSRRRRSSH
18_71	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_404	SSRRSSRRRRSSH
18_72	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_405	SSRRSSRRRRSSH
18_73	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_406	SSRRSSRRRRSSH

[0596]

화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_74	XXXXXXXXXSRSRRH	18_407	RSSRRSSRRRRSRH
18_75	XXXXXXXXXSRRSRH	18_408	SSSRSSRRRRRXXH
18_76	XXXXXXXXXRRSRSH	18_409	SSSSSSRRRRRXXH
18_77	XXXXXXXXSSSRRH	18_410	SSSRSSRRSRXXH
18_78	XXXXXXXXSRSRH	18_411	SSSRSSRRSRXXH
18_79	XXXXXXXXSRSRSH	18_412	SSSSSSRRSRXXH
18_80	XXXXXXXXXRRSRRH	18_413	SSSSSSRRSRXXH
18_81	XXXXXXXXSRSRH	18_414	SSSSSSRRSRXXH
18_82	XXXXXXXXSRSSRH	18_415	SSSRSSRRSRXXH
18_83	XXXXXXXXXRRSRH	18_416	SSRRRRRRRXXH
18_84	XXXXXXXXSSSRSH	18_417	SSSRRRRRRXXH
18_85	XXXXXXXXSRSSRH	18_418	SSRRRRRRRXXH
18_86	XXXXXXXXRSSSH	18_419	SSRRRRRRRXXH
18_87	XXXXXXXXSRSRSH	18_420	SSRRSRRRRXXH
18_88	XXXXXXXXSSSSH	18_421	SSSSSSRRRXXH
18_89	XXXXXXXXSRSSH	18_422	SSRSSRRRXXH
18_90	XXXXXXXXXRRSRH	18_423	SSSRSSRRRXXH
18_91	XXXXXXXXSSSRSH	18_424	SSSSSSRRRXXH
18_92	XXXXXXXXRRRSSH	18_425	SSSSSRRRRXXH
18_93	XXXXXXXXSRSSH	18_426	SSRSRRRRRXXH
18_94	XXXXXXXXSRSRH	18_427	SSSRSRRRRXXH
18_95	XXXXXXXXXRRSRH	18_428	SSSRRRRRRXXH
18_96	XXXXXXXXRRSRSH	18_429	SSRSSRRRXXH
18_97	XXXXXXXXSRRRH	18_430	SSRRSSRRRXXH
18_98	XXXXXXXXRRRRH	18_431	SSSSRRRRRXXH
18_99	XXXXXXXXSRSSH	18_432	SSSRSSSRRRSSH
18_100	XXXXXXXXSRRRH	18_433	XXXRSRXSSRXXH
18_101	XXXXXXXXSRSSH	18_434	XXXRSRXSSRXXH
18_102	XXXXXXXXRSSSSH	18_435	XXXRSSRXSRXXH
18_103	XXXXXXXXRSSRH	18_436	XXXRSRXSRXXH
18_104	XXXXXXXXRRRSSH	18_437	XXXRSSRXRRRXXH
18_105	XXXXXXXXRRRSSH	18_438	XXXRSSRXRRRXXH
18_106	XXXXXXXXSRSRSH	18_439	XXXRSSRXRRRXXH
18_107	XXXXXXXXSSRRRH	18_440	XXXRSSRXRRSXXH
18_108	XXXXXXXXSSRSSH	18_441	XXXRSSRXRRRXXH
18_109	XXXXXXXXRRRSSH	18_442	XXXRSSRXRSSXXH
18_110	XXXXXXXXRRSSRH	18_443	XXXRSSRXRRRXXH
18_111	XXXXXXXXRSSRH	18_444	XXXRSSRXSRXXH
18_112	XXXXXXXXRRRRH	18_445	XXXRSSRXSRXXH
18_113	XXXXXXXXSSSRH	18_446	XXXRSSRXSSSXXH
18_114	XXXXXXXXRRRRH	18_447	XXXRSSRXSRXXH
18_115	XXXXXXXXSRSSH	18_448	XXXRSSRXSRXXH
18_116	XXXXXXXXSRSRH	18_449	SSSRSSRRSSSSH
18_117	XXXXXXXXRSSRH	18_450	RSSRRSSRRRRSSH
18_118	XXXXXXXXRRRRH	18_451	SRSSRRRRRSSH
18_119	XXXXXXXXRRRRH	18_452	SSRRSSRRRRSSH
18_120	XXXXXXXXRRRRH	18_453	SSSRSSRRRRSSH
18_121	XXXXXXXXSSSRH	18_454	SSSRSSRRRRSSH

[0597]

화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_122	XXXXXXXXXRSSSH	18_455	SSSRSRSRRRRSSH
18_123	XXXXXXXXXSSSH	18_456	SSSRSSRRRRRSSH
18_124	XXXXXXXXXSRRSH	18_457	SSSRSSSRRRRSSH
18_125	XXXXXXXXXSRRSH	18_458	SSSRSSSRRRRSSH
18_126	XXXXXXXXXSRRSH	18_459	SSSRSSSRRRRSSH
18_127	XXXXXXXXXSRRSRH	18_460	SSSRSSSRRRRSSH
18_128	XXXXXXXXXSRRRH	18_461	SSSRSSSRRRRRSH
18_129	XXXXXXXXXSRRSH	18_462	SSSRSSSRRRRRSH
18_130	XXXXXXXXXSRRSSH	18_463	SSSRSSSRRRSSRH
18_131	XXXXXXXXXSRRSSH	18_464	SSSRSSSRRRSRSH
18_132	XXXXXXXXXSRRRH	18_465	XXXRSRXXRRRRSH
18_133	XXXXXXXXXSRRSH	18_466	XXXRSRXXRSSRH
18_134	XXXXXXXXXSRRRH	18_467	SSXXSRXXRXRXH
18_135	XXXXXXXXXSRRSH	18_468	SSXXSRXXRXRXH
18_136	XXXXXXXXXSRRRH	18_469	SSXSRRXXRXRXH
18_137	XXXXXXXXXSRRSH	18_470	SSXSRRXXRXRXH
18_138	XXXXXXXXXSRRRH	18_497	RRRSRRSRSSRRH
18_139	XXXXXXXXXSRRSH	18_498	SSSRSRSRRRRSSH
18_140	SSRRRSSSSRRSH	18_499	SSSRSRSRRRRRH
18_141	SSSSRRRRRRRRSH	18_500	SSSRSSSRSSSSH
18_142	SSSRSSSRRRRRSH	18_501	SSSRSSSRSSSSH
18_143	SSSRSSSRRRRRRH	18_502	RRRSRRSRSSRRRH
18_144	SSSRSSSRSSRRRH	18_503	SSSRSSSRSSSSH
18_145	SSSRSSSRSSRRRH	18_504	RRSSSRSSSRSSH
18_146	RRSRSSSRSSRRSH	18_505	RRSRSSSRSSRRH
18_147	SSSRSSSRSSRRSH	18_506	SSSRSSSRSSRRH
18_148	SSSRSSSRSSRRSH	18_507	SSSRSSSRSSRRH
18_149	SSSRSSSRSSRRRH	18_508	RRSRSSSRSSRRH
18_150	SSSRSSSRSSSSH	18_509	RRRSRRSRSSRRH
18_151	RRSRSSSRSSSSH	18_510	SSSRSSSRSSRRH
18_152	RRRSRRSRSSSSH	18_511	SSSRSSSRSSRRH
18_153	RRRSRRSRSSRRH	18_512	RRRSRRSRSSSSH
18_154	SSSRSSSRSSRRSH	18_513	SSSRSSSRSSSSH
18_155	SSSRSSSRSSSSH	18_514	SSSRSSSRSSRRH
18_156	RRSRSSSRSSRRSH	18_515	SSSRSSSRSSRRH
18_157	SSSRSSSRSSRRRH	18_516	SSSRSSSRSSSSH
18_158	RRSRSSSRSSRRRH	18_517	RRSRSSSRSSRRH
18_159	RRSRSSSRSSRRH	18_518	SSSRSSSRSSSSH
18_160	SSSRSSSRSSRRH	18_519	SSSRSSSRSSSSH
18_161	SSSRSSSRSSRRH	18_520	SSSRSSSRSSSSH
18_162	SSSRSSSRSSRRH	18_521	RRSRSSSRSSRRH
18_163	SSSRSSSRSSRRH	18_522	SSSRSSSRSSRRH
18_164	SSSRSSSRSSRRH	18_523	SSSRSSSRSSRRH
18_165	SSSRSSSRSSRRH	18_524	SSSRSSSRSSRRH
18_166	SSSRSSSRSSRRH	18_525	SSSRSSSRSSRRH
18_167	SSSRSSSRSSRRH	18_526	SSSRSSSRSSRRH
18_168	SSSRSSSRSSRRH	18_527	SSSRSSSRSSRRH
18_169	SSSRSSSRSSRRH	18_528	SSSRSSSRSSRRH

[0598]

화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_170	SSRRRRRSRSRSSH	18_529	RSRSSRRRRRSRSSH
18_171	SSSRSSRSRRRRSH	18_530	RRRSRSRSRSRSSH
18_172	RSSSSSSRSRRRRH	18_531	RRSSRSSSSRSRSSH
18_173	SSRSRSRSRRRRH	18_532	RRRSSSSRSRSSH
18_174	SRSSSSRRRSRRH	18_533	RRSSSSRRRSRRH
18_175	RRRRRRSSRRSSRH	18_534	RSRSRRRSRSSRRH
18_176	SSRSRRRRRSRRSH	18_535	SSSSRSSRRRSRRH
18_177	RRRRRRRSRRSH	18_536	RRSSRSRSRRRSRH
18_178	SSSSRRRRRRRRSH	18_537	RRRRRRRSRSSSH
18_179	SRRRSSRRRSRRSH	18_538	SSRSRRRSRRRSSH
18_180	SSRRRRRSRRSSRH	18_539	RSRRRRRSRSSRH
18_181	RRSSRSSRRRSRH	18_540	SSRSRSSRSRRH
18_182	SSRSRSRRRSSH	18_541	SSRSRSRRRRSH
18_183	SSRSRRRSRRSSRH	18_542	SSRRSSRSRRSSH
18_184	RRRSRRRSRRRRH	18_543	SSRRRRRSRRSH
18_185	RSRSSRSRRRSRH	18_544	SRSSSSRSRRSH
18_186	SSRRRSRRRSRRH	18_545	SRSSSSRRRSRRH
18_187	RSSRRRRRSRRSH	18_546	SSRRSSRRRRRSRH
18_188	SSRRSSRSRSSH	18_547	RSRRRSRSRRSH
18_189	RSRSSRSRRRSSH	18_548	RRRSRSSSSRSSH
18_190	SSRSSRSRRSSH	18_549	RSRRRSRRSSSH
18_191	RSRSSRSRSSSH	18_550	RSRRRSRSRRSRSH
18_192	RSRRSSRSRRSH	18_551	RRSSRSRRRRRRSH
18_193	RSSRRRSRRSSSH	18_552	SRSSRSRRRSSSH
18_194	RRSSRSRRRSSSH	18_553	RSRRRRRSRRRRH
18_195	RRRRSSRSRSSRH	18_554	RSRSSRSRSSSSRH
18_196	SSSRRRRSRRSH	18_555	RRRRSSRRRSRRH
18_197	RSRRRRRRRSRRH	18_556	SSRSRRSSRSRH
18_198	RSRRSSRSRSRH	18_557	SSRRSSRRRSRRH
18_199	SSRRSSRRRSRH	18_558	SSRRSSRRRSRRH
18_200	RRRSRRRSRSSH	18_559	SSRRSSRSRRRH
18_201	RSRRRRRSRRSH	18_560	RSRRRSRSRRSH
18_202	SRRSRRRSRSSH	18_561	RSRRRSRRRRRH
18_203	SRRSRSSRSSSH	18_562	RRRRRSRSRSRRH
18_204	SSRRRSRSRRSSH	18_563	SSRSSRSRRSRH
18_205	SSRSRSRSRRSH	18_564	SRRSRSSRSRRH
18_206	SSRRRSRRRSRH	18_565	SSSSRRRSRSRRH
18_207	SRSSRRSSSSRRH	18_566	SSRSRRRSRRSH
18_208	RRSSRSSSSRRH	18_567	SSRSRRRSRRSH
18_209	SRSSRSRRRSRH	18_568	SRSSRSRRRSRH
18_210	RSRRSSRSRSSH	18_569	SRSSRSRRSSRRH
18_211	RSSRRRSRSSSH	18_570	SRSSRRRSRSSSH
18_212	SSSSSSRSRRSSH	18_571	SRSSSSRSRSSH
18_213	RRSSSSSSRRRH	18_572	RSRSRSRRRSRRH
18_214	SSRRSSSSRRSSH	18_573	SSRSRRRRRSSSH
18_215	SSRRRRRSRRRH	18_574	RRSSRSSSSSSSH
18_216	RSRRRSRRRSRH	18_575	SRSSRRRRRSRH
18_217	SSSRRSRRRSRRH	18_576	SSSRRSRRRSRRH

[0599]

화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_218	RSSRRSSRRRRSSH	18_577	RSSSRSSRRRRSRH
18_219	RRSSSSRRRRRRSH	18_578	RRSRSSRRRRRRSH
18_220	RXXXXXXXXXXH	18_579	SRSSRRSSSSRRSH
18_221	XXXXXXXXXXXXH	18_580	RRSRSSSSSSRRH
18_222	XRXXXXXXXXXXH	18_581	RRSRSSRRSSRRSH
18_223	XSXXXXXXXXXXH	18_582	SSRRSSRRRRSSRH
18_224	XXXXXXXXXXXXH	18_583	RRSSSSRRRRSSRH
18_225	XXXXXXXXXXXXH	18_584	SRSSRRSSSSRRSH
18_226	XXRXXXXXXXXX	18_585	RSSSSRRSSSSRRH
18_227	XXXSXXXXXXXX	18_586	SRSSRRSSRRSSH
18_228	XXXXXXXXXXXXH	18_587	RRSRSSSSSSRRSH
18_229	XXXSXXXXXXXX	18_588	SSSRSSSRSSSSH
18_230	XXXXRXXXXXXXX	18_589	RRSRSSRRSSRRH
18_231	XXXXSXXXXXXXX	18_590	RRSSSRSSRRSSH
18_232	XXXXXXXXXXXXH	18_591	RRSRSSSSRRSSH
18_233	XXXXXSXXXXXXXX	18_592	RRSSRSSSRSSRH
18_234	XXXXXRXXXXXXXX	18_593	RRSRSSRRSSRRH
18_235	XXXXXSXXXXXXXX	18_594	SRSSRRSSRRSSH
18_236	XXXXXXXXXXXXH	18_595	RRSRSSRRSSRRH
18_237	XXXXXXXXXXXXH	18_596	SSSRSSRRSSSSH
18_238	XXXXXXXXRXXXX	18_597	RRSRSSRRSSRRH
18_239	XXXXXXXXXSXXXX	18_598	RRSSRRSSRRSSH
18_240	XXXXXXXXXRXXXX	18_599	SSSRSSRRSSSSH
18_241	XXXXXXXXXSXXXX	18_600	RRSRSSRRSSRRH
18_242	XXXXXXXXXRXXXX	18_601	SSSRSSRRSSRRH
18_243	XXXXXXXXXSXXXX	18_602	RRSRSSRRSSRRH
18_244	XXXXXXXXXRXXXX	18_603	SRSSSSRRSSRRH
18_245	XXXXXXXXXSXXXX	18_604	SSSRSSSSSSSRH
18_246	XXXXXXXXXSXXXX	18_605	SSSRSSSSSSSRH
18_247	XXXXXXXXXSXXXX	18_606	SRSSRRSSRRRRH
18_248	XXXXXXXXXSXXXX	18_607	SRSSRRSSRRSSH
18_249	XXXXXXXXXSXXXX	18_608	SRSSRRSSRRSSH
18_362	SSSSSRSSRRSSH	18_609	RRSSSSRRSSRRH
18_363	SSSRSSRRSSH	18_610	RRSSSSRRSSRRH
18_364	SSSRSSRRSSH		

[0600]

서열번호	디자인	화합물 번호	모 올리고뉴클레오타이드 화합물/ 입체정의
18	1-1-2-8-4	18_347	TcAactttcactTCAG XXXXXXXXXXXXH
화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_471	SSSRSSRRRRSSH	18_478	SSSRSSRRRRSSH
18_472	XXXXRSSRXXXXH	18_479	RRSRSSRRRRRH
18_473	XXXXXXXXRSSRH	18_480	RRSRSSRRSSSSH
18_474	XXXXXXXXRRSRH	18_481	RRSRSSRRSSSSH
18_475	SSSRSSRRRRSSH	18_482	RRSRSSRRRRRH
18_476	RRSRSSRRSSSSH	18_483	RRSRSSRRSSSSH
18_477	RRSRSSRRSSSSH		

[0601]

서열번호	디자인	화합물 번호	모 올리고뉴클레오타이드 화합물/ 입체정의
18	3-9-4	18_12	TCAactttcactTCAG XXXXXXXXXXXXH
화합물 번호	입체정의된 모티프	화합물 번호	입체정의된 모티프
18_484	SSSRSSRRRRSSH	18_491	SSSRSSRRRRSSH
18_485	XXXXRSSRXXXXH	18_492	RRSRSSRRRRRH
18_486	XXXXXXXXRSSRH	18_493	RRSRSSRRSSSSH
18_487	XXXXXXXXRRSRH	18_494	RRSRSSRRSSSSH
18_488	RRSRSSRRSSSSH	18_495	RRSRSSRRRRRH
18_489	RRSRSSRRSSSSH	18_496	RRSRSSRRSSSSH
18_490	SSSRSSRRSSSSH		

[0602]

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

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

[0605] [표 9]

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

서열번호	모티프 서열	C6 알킬 ca 생체절단성 링커를 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcacttCAG	20_1
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcactTCAG	20_2
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcacttCAG	20_3
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcacTtCAG	20_4
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TCAACtttcacttCAG	20_5
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TCAACtttcacttcAG	20_6
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcacttcAG	20_7
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcactTCAG	20_8
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TcAACtttcactTcAG	20_9
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TcAACtttcacttcAG	20_10
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TcAACtttcacttcAG	20_11
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TcAactttcacttCAG	20_23
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TcAactttcactTCAG	20_24
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TCAaCtttcacttCAG	20_25
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TcAaCtttcacttCAG	20_26
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TCAaCtttcacttcAG	20_27
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TcAactttcactTCAG	20_28
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TcAactttcactTCAG	20_29
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcactTcAG	20_37
20	CATCAACTTTCACITCAG	C ₆ c ₆ a ₀ TcaACtttcacttCAG	20_38
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcacttCaGT	21_1
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TcAactttcactTcAGT	21_3
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TcAACtttcacttCaGT	21_4
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcacttCaGT	21_5
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TcAactttcacTtCAGT	21_6
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcacTtCaGT	21_7
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TcAactttcactTCAGT	21_8
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TcAACtttcactTCAGT	21_9
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcactTCaGT	21_10
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcactTCaGT	21_11
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TcAactttcactTCaGT	21_12
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TcAactttcactTcAGT	21_13
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcacttCAGT	21_14
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TcAactttcacttCAGT	21_15
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TcAACtttcacttCAGT	21_16
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TcAactttcacttCAGT	21_17
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcacttCaGT	21_18
21	CATCAACTTTCACITCAGT	C ₆ c ₆ a ₀ TCAactttcacttcAGT	21_19

[0607]

서열번호	모티프 서열	C6 알킬 ca 생체절단성 링커를 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호
21	CATCAACTTTCAC TTCAGT	C ₆ c ₆ a ₆ TCaactttcactTCAGT	21_37
21	CATCAACTTTCAC TTCAGT	C ₆ c ₆ a ₆ TCaActttcactTCaGT	21_38
21	CATCAACTTTCAC TTCAGT	C ₆ c ₆ a ₆ TCAActttcactTcaGT	21_39
21	CATCAACTTTCAC TTCAGT	C ₆ c ₆ a ₆ TCaActttcacttCAGT	21_40

[0608]

[0609]

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

[0610]

[표 10]

[0611] GalNAc 접합된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 화합물.

서열번호	화합물 번호	안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체	네이키드 화합물의 상응하는 화합물 번호
20	20_12	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcacttCAG	18_1
20	20_13	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAActttcactTCAG	10_10
20	20_14	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAActttcacttCAG	18_19
20	20_15	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAActttcacTtCAG	18_5
20	20_16	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAActttcacttCAG	18_18
20	20_17	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAActttcacttcAG	18_23
20	20_18	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAActttcacttcAG	18_24
20	20_19	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcactTCAG	18_12
20	20_20	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcactTcAG	18_15
20	20_21	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcacttcAG	18_30
20	20_22	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcacttcAG	18_27
20	20_30	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcacttCAG	18_357
20	20_31	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcactTCAG	18_14
20	20_32	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcacttCAG	18_20
20	20_33	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcacttCAG	18_21
20	20_34	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcacttcAG	18_25
20	20_35	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcactTCAG	18_346
20	20_36	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcactTCAG	18_347
20	20_39	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcactTcAG	18_350
20	20_40	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcacttCAG	18_358
21	21_2	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAActttcacttCaGT	17_10
21	21_20	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcactTcAGT	17_7
21	21_21	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcacttCaGT	17_13
21	21_22	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcacttcAGT	17_14
21	21_23	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcacTtCAGT	17_51
21	21_24	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcacTtCaGT	17_57
21	21_25	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcactTCAGT	17_86
21	21_26	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcactTCAGT	17_90
21	21_27	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcactTCaGT	17_96
21	21_28	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcactTCaGT	17_99
21	21_29	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcactTCaGT	17_103
21	21_30	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcactTcAGT	17_111
21	21_31	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcacttCAGT	17_129
21	21_32	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcacttCAGT	17_135
21	21_33	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcacttCAGT	17_137
21	21_34	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcacttCAGT	17_139
21	21_35	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcacttCaGT	17_144
21	21_36	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcacttcAGT	17_157
21	21_41	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcactTCAGT	17_89

[0612]

서열번호	화합물 번호	안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체	네이키드 화합물의 상응하는 화합물 번호
21	21_42	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcactTCaGT	17_100
21	21_43	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcactTcaGT	17_119
21	21_44	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAActttcacttCAGT	17_132

[0613]

[0614]

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

- [0615] **AAV/HBV 마우스 모델**
- [0616] AAV/HBV 마우스 모델에서, IHBV 계놈(AAV/HBV)을 갖는 재조합 아데노-연관된 바이러스(AAV)에 감염된 마우스는 30주 초과 동안 안정한 바이러스혈증 및 항원혈증을 유지한다(문헌[Dan Yang, et al. 2014 Cellular & Molecular Immunology 11, 71-78]).
- [0617] 수컷 C57BL/6 마우스(4 내지 6주령)(특정 병원균 부재)를 SLAC(Shanghai Laboratory Animal Center of Chinese Academy of Sciences; 중국 과학원의 상하이 실험 동물 센터)로부터 구입하였고, 동물 관리 시설에서 개별적으로 환기되는 우리에서 사육하였다. 우시(WuXi) IACUC(Institutional Animal Care and Use Committee; 협회 동물 관리 및 사용 위원회, 우시 IACUC 프로토콜 번호 R20131126-마우스)에 의해 지시된 바와 같은 동물의 관리 및 사용을 위한 지침을 따랐다. 3일 동안 마우스가 새로운 환경에 익숙하게 하고, 실험 디자인에 따라 분류하였다.
- [0618] 재조합 AAV-HBV를 PBS(주사 당 200 μ L)에서 희석하였다. 이러한 재조합 바이러스는 1.3 카피의 HBV 계놈(유전자형 D, 혈청형 ayw)을 갖는다.
- [0619] 0일에, 모든 마우스에 꼬리 정맥을 통해 200 μ L AAV-HBV(1×10^{11} 벡터 계놈)를 주입하였다. 사전-투여 23일(AAV-HBV 주입 후 23일)에, HBV 마커의 혈청 수준 및 체중을 기준으로 동물을 군으로 분배하였다. 각각의 군을 옥수수 속대 깔집이 있는 폴리카보네이트 우리에 수용하였다(5 마리 이하/우리). 저, 중간 및 고 HBV 역가를 분산시켜 군 평균이 군 전반에 걸쳐 유사하도록 하였다. 동물 군을 비접합되거나 GalNAc 접합될 수 있는 올리고뉴클레오타이드로 처리할 수 있다. 모든 혈청 수집(0.1 mL 혈액/마우스)을, 동물을 이소플루란 흡입에 의해 마취시킨 후, 레트로-오비탈(retro-orbital) 출혈에 의해 수행하였다.
- [0620] **HeLa 세포주**
- [0621] HeLa 세포주를 인증된 세포 배양물의 유럽 컬렉션(European Collection of Authenticated Cell Cultures)(ECACC, #93021013)에서 구입하고, 37°C 및 5% CO₂의 습한 인큐베이터에서 공급자에 의해 추천된 바와 같이 유지하였다. 검정을 위하여, 2,500 세포/웰을 96 멀티 웰 플레이트 중에서 10% 태아 소 혈청(FBS), 2 mM 글루타민 AQ, 1% NEAA, 25 μ g/mL 젠타미신을 갖는 이글의 최소 필수 배지(Eagle's Minimum Essential Medium)(시그마(Sigma), M2279)에 시딩하였다.
- [0622] **분화된 HepaRG 세포 배양물(HBV 감염 없음)**
- [0623] HepaRG 세포(바이오프레딕스 인터내셔널, 프랑스 렌 소재, Cat# HPR101)를 윌리엄의 E 배지(William's E Medium)(시그마 W4128), 성장 배지 보충액(바이오프레딕스(Biopredics), Cat# ADD710) 및 1% (v/v) 글루타맥스(GlutaMAX)-I(깁코 #32551)으로 이루어진 완전 HepaRG 성장 배지에서 2주 동안 37°C에서 5% CO₂를 갖는 습한 대기 중에서 배양하였다.
- [0624] 분화를 개시하기 위하여, 이들이 완전히 합류될 때까지, 세포를 완전 HepaRG 성장 배지에서 2주 동안 성장시켰다. 상기 배지의 절반을 윌리엄의 E 배지(시그마 W4128), 성장 배지 보충액(바이오프레딕스, Cat# ADD720) 및 1% (v/v) 글루타맥스-I(깁코 #32551)로 이루어진 HepaRG 분화 배지로 교환하였고, DMSO의 최종 농도는 0.9% (v/v)였다. 3일 후, 배지를, 7일마다 분화 배지 재생되는 약 2주 동안 세포가 유지되는 완전한 분화 배지(DMSO 1.8% (v/v)의 최종 농도)로 완전히 대체하였다. 분화된 HepaRG 세포(dHepaRG)는, 담즙-유사 세포의 단일 층에 의해 둘러싸인 간세포-유사 세포 섬을 나타냈다. 화합물 처리 전에, dHepaRG 세포를 콜라겐 I 코팅된 96-웰 플레이트(코닝 바이오코트(Corning BioCoat) REF354407) 내에 100 μ L의 완전 분화 배지 중 웰 당 80,000 세포로 시딩하였다. 세포는 올리고뉴클레오타이드 처리 전에 평판배양한 후 약 1주 동안 96-웰 플레이트에서 이의 분화된 표현형을 회복하게 되었다. RNA를 처리 후 6일에 단리하였다.
- [0625] **HBV 감염된 dHepaRG 세포**
- [0626] HepaRG 세포(바이오프레딕스 인터내셔널(프랑스 렌 소재), 카탈로그 번호 HPR101)를 37°C에서 5% CO₂를 함유하는 가습된 대기에서 윌리엄 E 배지(깁코), 성장 배지 보충물(바이오프레딕스, 카탈로그 번호 ADD711C), 1%(v/v) 글루타맥스-I(깁코 #32551) 및 1x 펜/스트렙(Pen/Strep)(깁코, #15140)으로 이루어진 완전 HepaRG 성장 배지에서 2주 동안 배양하였다.
- [0627] 분화를 개시하기 위해, 0.9%(v/v) DMSO(시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), D2650)를 융합성 세포에 대한 성장

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

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

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

[0630] **HBV 감염된 ASGPR-dHepaRG**

[0631] HepaRG 세포주(바이오프레딕스 인터내셔널, 프랑스 렌 소재, Cat# HPR101)로부터, 인간 ASGPR1 및 ASGPR2를 안정적으로 과발현하는 HepaRG 세포주를, 렌티바이러스성 방법을 사용하여 생성하였다. 증식하는 HepaRG 세포를 CMV 프로모터 및 푸로마이신 내성 유전자의 제어 하에 인간 ASGPR1 및 2를 코딩하는, 시리온 바이오텍(Sirion biotech)에 의해 주문 생산된 렌티바이러스(CLV-CMV-ASGPR1-T2a-ASGPR2-IRES-Puro)와 함께 MOI 300에서 형질도입하였다. 형질도입된 세포를 1 μ g/mL 푸로마이신과 함께 11일 동안 선택하였고, 이어서 이식유전자의 안정한 발현을 보장하기 위해 동일한 농도의 항생제에서 유지하였다. ASGPR1/2 과발현을 RT-qPCR에 의해 mRNA 수준에서(ASGPR1: 8,560배 대 비-형질도입된, ASGPR2: 2,389 배 대 비-형질도입된) 및 유동 세포 분석에 의해 단백질 수준에서 모두 확인하였다. 분화된 세포는 ASGPR-dHepaRG 세포로 지칭된다.

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

[0633] **1차 마우스 간세포(PMH)**

[0634] 1차 마우스 간세포를 문헌[Berry and Friend, 1969, J. Cell Biol]; 문헌[Paterna et al., 1998, Toxicol.Appl. Pharmacol.]에 따라 2 단계 관류 프로토콜 후에 펜토바비탈로 마취한 C57BL/6J 마우스의 간으로부터 단리하였다. 제1 단계는 HBSS + 15 mM HEPES + 0.4 mM EGTA를 사용하는 5분 및 이어지는 HBSS + 20 mM NaHCO₃ + 0.04% BSA(시그마 #A7979) + 4 mM CaCl₂(시그마 #21115) + 0.2 mg/mL 콜라게나제 유형 2(워팅톤(Worthington) #4176)를 사용하는 12분이었다. 간세포를 얼음 상에서 5 mL의 차가운 윌리엄의 E 배지(WME)(시그마 #W1878, 1x 펜/스트랩/글루타민, 10% (v/v) FBS(ATCC #30-2030)가 보충됨) 중에 포획하였다.

[0635] 조 세포 현탁액을 70 μ m 및 이어서 40 μ m 세포 스트레이너(strainer)(팔콘(Falcon) #352350 및 #352340)를 통해 여과하고, WME로 25 mL까지 충전하고, 실온에서 5분 동안 50x g로 원심분리하여 간세포를 펠렛화시켰다. 상청액을 제거하고, 간세포를 25 mL WME에 재현탁하였다. 25 mL 90% 퍼콜(Percoll) 용액(시그마 #P4937; pH=8.5-9.5)을 첨가하고, 25°C에서 10분 동안 50x g로 상청액을 원심분리한 후, 부유 세포를 제거하였다. 나머지 퍼콜을 제거하기 위하여, 펠렛을 다시 50 mL WME 배지에 재현탁하고, 25°C에서 3분 동안 50x g로 원심분리하고, 상청액을 폐기하였다. 세포 펠렛을 20 mL WME에 재현탁하고, 세포 수 및 생존율을 측정하고[인비트로젠(Invitrogen), 셀카운트(Cellcount)], 250,000 세포/mL까지 희석하였다. 25,000 세포/웰을 콜라겐-코팅된 96-웰 플레이트(피비 바이오코트(PD Biocoat) 콜라겐 I #356407) 상에 시딩하고, 37°C, 5% CO₂에서 항온처리하였다. 3 내지 4시간 후, 세포를 WME로 세척하여 부착되지 않은 세포를 제거하고, 배지를 대체하였다. 시딩 후 24시간에, 올리고뉴클레오타이드를 목적하는 농도로 첨가하고, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 72 시간 동안 항온처리하였다. RNA 단리[키아젠(Qiagen), RNeasy 96]에 이어서, 제조사의 프로토콜에 따라 표적 유전자(PAPD5:Mm01244121_m1 FAM-MGB, PAPD7: Mm01349513_m1 FAM-MGB) 및 하우스 키핑 유전자(GusB Mm_01197698_m1, VIC-MGB)에 대한 태크맨(TaqMan)을 사용하는 1-단계 RT-QPCR[퀀타 바이오사이언스(Quanta Bioscience), qScript XLT 1-단계 RT-qPCR 터프믹스(ToughMix)]를 수행하였다.

[0636] **1차 인간 간세포(PHH) 천연 감염 검정**

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

[0638] **HBV 항원 측정**

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

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

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

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

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

[0644] PAPD5(Hs00223727_m1, FAM-MGB)

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

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

[0647] **HBV DNA 정량화 바이러스 입자 역가**

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

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

[0650] [표 11]

[0651] HBV 코어 특이적인 태크맨 프로브

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

[0652]

[0653] ZEN은 내부 켄처(quencher)이다.

[0654] 올리고뉴클레오타이드 합성

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

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

[0657] 올리고뉴클레오타이드의 신장:

[0658] β-시아노에틸-포스포라미다이트(DNA-A(Bz), DNA-G(ibu), DNA-C(Bz), DNA-T, LNA-5-메틸-C(Bz), LNA-A(Bz), LNA-G(dmf) 또는 LNA-T)의 커플링은 활성화제로서 아세트니트릴 중 DCI(4,5-다이시아노이미다졸)(0.25 M) 및 아세트니트릴 중 5'-O-DMT-보호된 아미다이트(0.1 M)의 용액을 사용하여 수행된다. 최종 사이클을 위하여, 목적 변형을 갖는 포스포라미다이트, 예컨대 접합체 기를 부착하기 위한 C₆ 연결기 또는 접합체 기 자체가 사용될 수 있다. 포스포로티오에이트 연결기의 도입을 위한 티올화가 잔탄 하이드라이드(아세트니트릴/피리딘 9:1 중 0.01 M)를 사용함으로써 수행된다. 포스포르다이에스터 연결기는 THF/피리딘/물 7:2:1 중 0.02 M 요오드를 사용하여 도입될 수 있다. 나머지 시약은 올리고뉴클레오타이드 합성에 전형적으로 사용되는 것들이다.

[0659] 고체 상 합성 후 접합을 위하여, 시판 중인 C₆ 아미노 연결기 포스포라미다이트가 고체 상 합성의 마지막 사이클에 사용될 수 있고, 탈보호 및 고체 지지체로부터의 절단 후, 아미노연결되고 탈보호된 올리고뉴클레오타이드가 단리된다. 접합체는 표준 합성 방법을 사용하는 작용기의 활성화에 의해 도입된다.

[0660] RP-HPLC에 의한 정제:

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

[0662] 약어:

[0663] DCI: 4,5-다이시아노이미다졸

[0664] DCM: 다이클로로메탄

[0665] DMF: 다이메틸폼아미드

[0666] DMT: 4,4'-다이메톡시트라이틸

[0667] THF: 테트라하이드로퓨란

[0668] Bz: 벤조일

[0669] Ibu: 이소부틸

- [0670] RP-HPLC: 역상 고성능 액체 크로마토그래피
- [0671] T_m 결정:
- [0672] 올리고뉴클레오타이드 및 RNA 표적(포스페이트 연결된, PO) 듀플렉스를 500 mL RNase-부재 물 중에서 3 mM까지 희석하고, 500 mL 2x T_m -완충액(200 mM NaCl, 0.2 mM EDTA, 20 mM Na 포스페이트, pH 7.0)과 혼합한다. 용액을 3분 동안 95℃까지 가열하고, 이어서 30분 동안 실온에서 어닐링하였다. 듀플렉스 용융 온도(T_m)를, 펠티어(Peltier) 온도 프로그래머 PTP6이 장착된 람다(Lambda) 40 UV/VIS 분광광도계 상에서 PE 템프랩(Templab) 소프트웨어(퍼킨 엘머)를 사용하여 측정하였다. 온도는 20℃에서 95℃까지 상승하고, 이어서 25℃까지 하락한다(260 nm에서 흡광도를 기록한다). 용융 및 어닐링 둘 다의 제1 미분계수 및 국소 최대치를 사용하여 듀플렉스 T_m 을 평가하였다.
- [0673] 실시예 1: HeLa 세포에서 PAPD5 및 PAPD7(이중특이적)을 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 시험관내 효능에 대한 선별.
- [0674] 16 내지 18량체 갭머 표적화 서열번호 17, 18 및 19를 사용하여 올리고뉴클레오타이드 스크린을 수행하였다. PAPD5 및 PAPD7 둘 다를 발현하는 HeLa 세포 중에서 시험관내 실험으로 효능 시험을 수행하였다.
- [0675] HeLa 세포를 "재료 및 방법" 섹션에 기술된 바와 같이 배양하였다. 세포를 PBS에 용해된 올리고뉴클레오타이드 접합체의 첨가 전에 24시간 동안 항온처리하였다. 올리고뉴클레오타이드의 최종 농도는 5 및 25 μ M이고, 최종 배양물 부피는 100 μ L/웰이었다. 올리고뉴클레오타이드 화합물의 첨가 후 3일에 세포를 수확하였고, 제조사의 지시에 따라 퓨어링크 프로(PureLink Pro) 96 RNA 정제 키트(암바이온(Ambion))를 사용하여 RNA를 추출하였다.
- [0676] PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준을 "재료 및 방법" 섹션에 기술된 실시간 PCR로 분석하였다.
- [0677] 상대적인 PAPD5 mRNA 및 PAPD7 mRNA 발현 수준은 평균 대조군 샘플(PBS-처리된 세포)의 %로서 표 12에 제시된다(즉, 값이 더 작을수록, 억제는 더 큼).
- [0678] [표 12]
- [0679] 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 시험관내 효능(듀플렉스 QPCR에 의한 단일 실험)(PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준은 HeLa 세포 내의 GUSB에 대해 정규화되고, 대조군(PBS 처리된 세포)의 %로서 제시됨).

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				화합물
	25 μ M		5 μ M		25 μ M		5 μ M		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
17_2	35.36	0.58	69.86	3.08	31.55	0.88	89.02	14.48	TCaaCtttcacTtcAGT
17_3	13.76	1.40	35.71	3.94	11.56	1.63	56.65	11.86	TCaacttttcacTtcAGT
17_4	39.72	2.23	51.51	4.97	83.29	11.18	117.6	14.81	TcaaCttttcacTtcAGT
17_5	24.87	2.09	53.56	8.57	62.21	2.96	27.92	2.32	TCaacttttcacTtcAGT
17_6	19.50	1.22	34.68	0.37	14.51	0.16	82.74	26.43	TCaaCtttcactTCaGT
17_7	6.17	1.04	22.09	0.01	13.47	3.64	20.41	3.12	TcAacttttcactTcAGT
17_8	9.85	1.44	28.15	4.60	25.29	4.47	26.39	3.48	TcAActtttcactTcaGT
17_9	18.73	2.57	47.62	3.48	31.00	3.51	58.02	6.32	TCAActtttcacttCaGT
17_10	6.13	1.18	23.39	0.44	5.88	0.34	31.76	3.25	TCAActtttcacttCaGT
17_11	14.04	2.09	31.58	4.40	42.82	6.50	86.43	11.95	TCaaCtttcacttCaGT
17_12	15.33	0.62	29.82	1.07	34.94	5.35	51.77	3.89	TCaacttttcacttCaGT
17_13	6.63	0.34	23.62	9.01	8.49	0.51	20.44	NA	TcAActtttcacttCaGT
17_14	4.61	1.98	22.51	5.00	6.19	0.36	44.27	6.69	TCAacttttcacttcAGT
17_15	17.99	2.70	32.73	4.67	26.59	2.61	38.30	4.15	TCaaCtttcacttcAGT
17_16	42.29	1.06	75.49	6.32	26.91	1.57	46.19	0.88	TCaacttttcacttcAGT
18_2	41.16	0.15	65.30	5.51	48.83	6.29	63.37	10.84	TCaaCtttcacTTCAG
18_3	54.39	3.08	71.95	2.89	69.99	0.89	66.50	3.56	TcAACtttcacTTCaG
18_4	40.86	1.32	64.99	4.39	78.13	1.60	109.0	0.49	TCAActtttcacTtCAG
18_5	9.30	0.76	27.26	0.91	7.32	1.32	14.80	1.92	TCAActtttcacTtCAG
18_6	7.49	0.75	21.64	2.49	10.32	0.39	14.16	0.82	TCaacttttcacTtCAG
18_7	25.02	0.30	47.25	4.07	37.93	10.34	68.66	5.11	TcaaCtttcacTtCAG
18_8	22.93	8.09	44.18	1.59	33.95	7.34	39.70	5.06	TCaActttcacTtcAG
18_9	15.21	2.21	39.74	0.32	12.21	1.80	23.08	0.01	TCAActtttcactTCAG
18_10	3.99	0.67	20.53	4.40	7.81	0.52	23.89	2.49	TCAActtttcactTCAG
18_11	13.84	3.93	35.46	1.52	28.39	1.96	56.56	11.43	TCaActtttcactTCAG
18_12	5.13	0.14	20.21	0.24	3.40	0.29	41.51	7.20	TCAacttttcactTCAG
18_13	11.90	1.05	26.20	0.47	26.51	0.82	20.79	5.61	TCaaCtttcactTCAG
18_14	5.42	0.33	20.05	2.62	8.85	1.46	66.72	8.16	TCaacttttcactTCAG
18_15	7.16	0.03	20.84	1.94	6.17	0.05	46.67	1.26	TcAACtttcactTcAG
18_16	14.28	2.44	33.79	1.00	29.49	1.95	16.87	2.38	TcAaCtttcactTcAG
18_17	27.49	2.66	61.62	9.21	55.71	3.61	36.14	0.32	TcaaCtttcactTcAG
18_18	5.43	0.61	26.45	0.75	3.16	0.61	35.64	2.03	TCAActtttcactTCAG
18_19	4.85	1.04	17.24	1.69	12.48	0.60	13.12	0.88	TCAActtttcactTCAG
18_20	5.51	0.05	20.28	1.07	12.76	1.24	14.83	0.13	TCaActtttcactTCAG
18_21	10.64	0.32	23.88	1.67	12.61	0.50	14.50	1.05	TCaaCtttcactTCAG
18_22	10.66	1.95	34.29	7.33	16.22	1.84	25.81	7.43	TCaacttttcactTCAG
18_23	5.50	1.99	24.63	0.61	10.97	0.12	27.22	1.51	TCAActtttcacttcAG
18_24	8.37	0.44	NA	NA	12.02	1.77	NA	NA	TCAActtttcacttcAG
18_25	7.58	0.80	23.71	3.32	9.03	0.05	19.79	1.14	TCaActtttcacttcAG
18_26	12.94	0.46	35.03	2.99	25.90	0.06	28.01	0.45	TCAacttttcacttcAG
18_27	7.21	1.46	21.24	2.15	19.27	2.92	72.92	25.73	TCaActtttcacttcAG
18_28	15.47	4.10	39.98	4.60	14.80	0.36	43.25	5.37	TCaaCtttcacttcAG
18_29	32.76	9.68	43.53	4.96	21.47	5.16	34.84	0.17	TCaaCtttcacttcAG
18_30	4.45	0.12	20.61	5.21	10.94	1.63	24.09	0.58	TcAACtttcacttcAG

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

실시예 2: HBV 감염된 HepaRG 세포에서 시험관내 EC50 및 효능.

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

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

접 비교하였다. HBV 표적화 올리고뉴클레오티드는 표 13에 제시된다.

[표 13]

비교되는 HBV 표적화 올리고뉴클레오티드

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

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

감염 후 11일에, 상청액 및 세포를 수확하였다.

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

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

[표 14]

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

화합물 번호	HBsAg				HBeAg				화합물
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
17_7	57.18	6.67	7.36	20.66	33.61	10.44	7.07	15.94	TcAactttcactTcAGT
17_8	28.29	13.46	4.75	1.59	23.75	11.32	5.14	1.69	TcAActttcactTcaGT
17_10	19.10	4.81	6.73	15.00	2.28	11.52	6.63	2.67	TCAactttcacttCaGT
17_13	22.07	8.55	5.74	1.01	4.09	15.51	4.40	1.52	TcAActttcacttCaGT
17_14	0.00	855.9 7	24.0 7	61.33	1.04	NA	21.3 7	NA	TCAactttcacttcAGT
18_1	5.42	9.05	4.67	0.71	5.88	14.10	4.12	1.22	TCAactttcacttCAG
18_5	4.70	9.40	6.67	1.20	0.30	7.04	4.86	0.80	TCAActttcacTtCAG
18_6	26.99	12.22	6.66	1.39	22.14	9.60	6.40	3.64	TCaactttcacTtCAG
18_10	0.00	10.01	4.94	0.88	2.68	10.92	4.40	1.09	TCAActttcactTCAG
18_12	14.01	8.21	6.52	0.60	3.86	14.96	6.12	1.14	TCAactttcactTCAG
18_15	15.87	25.90	6.22	3.82	32.23	7.88	2.10	4.75	TcAACtttcactTcAG
18_18	8.11	11.24	7.21	1.14	8.75	6.36	6.58	5.28	TCAActttcacttCAG
18_19	3.43	3.49	2.32	0.18	3.75	5.69	2.16	3.09	TCAActttcacttCAG
18_20	36.72	4.45	7.05	17.16	0.00	74.91	8.07	9.71	TCaActttcacttCAG
18_21	26.03	51.79	9.16	9.36	0.00	92.94	10.1 3	14.18	TCaActttcacttCAG
18_23	11.13	7.74	5.53	0.76	6.33	9.42	4.82	0.99	TCAActttcacttcAG
18_24	11.95	8.90	3.64	0.82	13.90	10.15	2.36	0.62	TCAActttcacttcAG
18_25	25.93	17.79	7.90	2.60	19.84	10.18	6.78	4.08	TCaActttcacttcAG
18_30	16.85	5.93	2.51	0.38	12.47	8.12	2.22	0.27	TcAACtttcacttcAG
17_3	93.91	127.2 6	32.3 9	329.4 7	89.14	8.47	0.91	10.00	TCaactttcacTtcaGT
17_5	90.80	7.82	1.31	10.00	95.11	10.13	0.10	10.00	TCaactttcacTtcaGT
17_6	92.43	NA	0.57	NA	89.80	NA	0.00	NA	TCaActttcactTCaGT
17_9	54.71	6.03	7.08	14.69	15.37	35.83	8.44	3.80	TCAActttcacttCaGT
17_11	83.26	7.52	3.61	10.00	62.66	9.37	0.58	10.00	TCaActttcacttCaGT
17_12	97.35	7.36	19.8 9	10.00	78.78	8.65	0.35	10.00	TCaactttcacttCaGT
17_15	91.43	NA	0.67	NA	78.81	8.76	0.46	10.00	TCaActttcacttcAGT
18_7	90.45	NA	11.5 3	NA	85.05	8.27	0.34	10.00	TcaaCtttcacTtCAG
18_8	63.76	12.80	5.22	1.98	52.50	9.20	4.77	1.14	TCaActttcacTtCAG
18_9	23.40	156.3 5	12.0 6	23.00	26.07	11.37	7.57	16.01	TCAActttcactTCAG
18_11	0.00	236.5 9	23.9 5	50.46	0.05	NA	18.2 5	NA	TCaActttcactTCAG
18_13	53.81	6.31	7.16	11.60	42.15	8.15	7.31	13.89	TCaActttcactTCAG

[0694]

화합물 번호	HBsAg				HBeAg				화합물
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_14	32.71	11.10	5.13	1.25	24.27	14.19	4.20	1.31	TCaactttcactTCAG
18_16	81.65	6.89	7.15	17.43	72.67	8.30	7.01	9.77	TcAaCtttcactTcAG
18_22	29.19	5.87	6.40	7.22	16.60	18.52	4.54	1.31	TCaactttcacttCAG
18_26	40.75	8.16	5.35	0.90	36.63	6.43	5.34	1.09	TCAactttcacttcAG
18_27	20.92	10.83	4.61	1.10	13.89	13.63	4.03	1.20	TCaACtttcacttcAG
18_28	67.96	9.83	8.11	77.37	47.21	2274.2 8	18.7 0	138.8 9	TCaaCtttcacttcAG
17_2	84.70	14.17	0.28	10.00	61.86	9.52	0.21	10.00	TCaaCtttcacTtcAGT
17_4	85.48	10.18	0.31	10.00	55.95	9.53	0.13	10.00	TcaaCtttcacTtcAGT
17_16	68.31	10.41	0.10	10.00	39.65	9.69	0.27	10.00	TCaactttcacttcaGT
18_2	94.41	8.20	0.47	10.00	61.03	9.43	0.28	10.00	TCaaCtttcacTTCAG
18_3	68.72	9.16	0.24	10.00	51.03	9.02	0.14	10.00	TcAACtttcacTTCAG
18_4	92.64	8.61	0.12	10.00	85.97	8.77	0.18	10.00	TCAACtttcacTtCAG
18_17	71.76	8.21	0.59	10.00	49.14	8.82	0.83	10.00	TcaaCtttcactTcAG
18_29	81.88	9.30	1.00	10.00	72.13	9.16	0.24	10.00	TCaactttcacttcAG
18_31	73.12	9.07	0.43	10.00	73.76	8.47	0.47	10.00	TcaaCtttcacttcAG
19_1	82.69	9.37	0.20	10.00	96.30	10.43	0.06	10.00	TGTTTcaatacTAAAA
19_2	85.50	16.76	0.27	10.00	83.38	8.96	0.24	10.00	TGTTTcaatacTAAAA
19_3	103.9 1	NA	0.30	NA	108.3 9	8.81	0.09	10.00	TGTTTcaatacTaaa
HBV1	0.00	16.32	2.44	1.22	0.00	23.37	1.33	1.09	AGCgaagtcacaCGG
HBV2	0.00	55.69	16.8 0	19.97	0.00	NA	20.7 3	NA	GCGtaaagagaGG

[0695]

[0696]

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

[0697]

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

[0698]

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

[0699]

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

[0700]

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

[0701]

[표 15]

[0702]

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

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

[0703]

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

[0704]

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

[0705]

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

[0706]

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

[0707]

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

[0708]

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

[0709]

[0710]

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

[0711]

실시예 4: HeLa 세포 중에서 선택된 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 시험관내 EC50 및 효능.

[0712]

실시예 1 및 3으로부터의 최고 성능 올리고뉴클레오타이드의 EC50 및 효능(KD)을, 올리고뉴클레오타이드 농도 50, 15.81, 5.00, 1.58, 0.50, 0.16, 0.05 및 0.016 μ M에 의한 동일한 검정을 사용하여 측정하였다.

[0713]

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

[0714]

[표 16]

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

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

[0716]

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

[0717]

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

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

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

[0721] [표 17]

[0722] 단일 표적화 PAPD5 및 PAPD7 올리고뉴클레오타이드의 조합.

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

[0723]

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

[0725] [표 18]

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

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

[0727]

[0728] [표 19]

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

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

[0730]

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

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

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

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

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

[0736] [표 20]

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

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				임체정의
	1 μ M		5 μ M		1 μ M		5 μ M		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_1	100.0	6.3			100. 0	3.4			TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXXXXH
18_32	87.0	5.1			94.7	0.9			RSSRXXXXXXXXXXXXXH
18_33	76.4	NA			89.7	1.7			XRSSRXXXXXXXXXXXXXH
18_34	79.8	6.7			91.5	2.3			XXRSSRXXXXXXXXXXXXXH
18_35	70.0	10.8			86.7	3.8			XXXRSSRXXXXXXXXXXXXXH
18_36	102.5	7.8			107. 4	3.1			XXXXRSSRXXXXXXXXXXXXXH
18_37	88.8	7.6			95.1	4.5			XXXXXRSSRXXXXXXXXXH
18_38	68.3	6.5			82.0	3.6			XXXXXXRSSRXXXXXH
18_39	87.2	5.7			93.8	5.0			XXXXXXRCSRXXXXXH
18_40	92.2	3.5			96.3	5.5			XXXXXXRCSRXXXXXH
18_41	81.1	1.3			95.2	7.6			XXXXXXXXRCSRXXXH
18_42	78.0	3.8			92.0	9.4			XXXXXXXXXRCSRXH
18_43	80.4	3.4			92.7	3.6			XXXXXXXXXRCSRXH
18_44	79.4	3.5			89.7	3.4			XXXXXXXXXSRRSRH
18_45	75.2	8.2			88.7	2.4			XXXXXXXXXRRRRRH
18_46	86.2	6.5			91.0	6.7			XXXXXXXXXSRRSRH
18_47	79.7	6.2			85.7	1.5			XXXXXXXXXSRRSRH
18_48	80.6	1.6			87.5	1.5			XXXXXXXXXSRRSRH
18_49	79.9	3.2			101. 8	6.5			XXXXXXXXSRSSSSH
18_50	82.7	3.1			88.9	2.2			XXXXXXXXXRSRSRH
18_51	78.0	5.7			90.2	2.9			XXXXXXXXXSRRSRH
18_52	90.1	6.0			93.7	1.1			XXXXXXXXXSRRSSH
18_53	82.7	8.7			90.7	3.2			XXXXXXXXXRRSSSH
18_54	63.3	13.2			77.8	6.4			XXXXXXXXXRSRRRH
18_55	73.9	6.2			90.9	1.6			XXXXXXXXXSRRRRSH
18_56	83.1	5.6			98.5	6.4			XXXXXXXXXSRRSRH
18_57	73.4	6.8			89.6	8.2			XXXXXXXXXRRRSRH
18_58	89.1	2.2			98.7	2.8			XXXXXXXXXRRRSRH
18_59	73.2	8.5			91.7	2.5			XXXXXXXXXSRRRRSH
18_60	88.8	4.2			93.3	3.4			XXXXXXXXXSRRSSSH
18_61	77.0	13.6			81.6	13.7			XXXXXXXXXRRRRSH
18_62	75.6	8.7			87.8	8.5			XXXXXXXXXRRRSRH
18_63	74.8	5.0			85.5	1.4			XXXXXXXXXRSRRRH
18_64	86.9	7.3			92.2	2.5			XXXXXXXXXSRRSSH
18_65	77.8	10.3			89.0	7.4			XXXXXXXXXSRRSRH
18_66	81.7	10.2			88.9	6.1			XXXXXXXXXSRRSRH
18_67	77.6	7.4			81.1	4.7			XXXXXXXXXSRRSRH
18_68	88.9	9.2			91.3	2.7			XXXXXXXXXRRSSSRH
18_69	77.8	3.8			89.9	4.0			XXXXXXXXXSRRSRH
18_70	75.9	11.7			83.9	7.8			XXXXXXXXXSRRSRH
18_71	84.2	6.7			88.7	1.4			XXXXXXXXXSRRRRRH

[0738]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				입체정의
	1 μ M		5 μ M		1 μ M		5 μ M		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_72	93.6	2.3			95.0	1.7			XXXXXXXXRRSRSSH
18_73	90.5	4.3			92.4	2.9			XXXXXXXXRSRSSH
18_74	88.3	10.5			88.2	3.0			XXXXXXXXRSRSSH
18_75	85.2	7.1			89.0	3.1			XXXXXXXXSRRRSRH
18_76	99.6	2.7			99.5	2.2			XXXXXXXXRRSRSSH
18_77	87.4	1.5			87.2	1.8			XXXXXXXXSSSRRRH
18_78	80.6	10.4			83.5	5.2			XXXXXXXXSRRRSRH
18_79	89.3	6.8			98.7	3.4			XXXXXXXXSRRSRSH
18_80	85.9	2.0			83.2	2.8			XXXXXXXXRRSRRRH
18_81	92.4	5.0			84.1	NA			XXXXXXXXSRRSSRH
18_82	86.8	3.4			89.8	3.0			XXXXXXXXSRSSSRH
18_83	93.1	4.7			92.4	3.3			XXXXXXXXSRRRSH
18_84	91.1	4.9			93.4	5.2			XXXXXXXXSSSRSSH
18_85	84.3	3.9			87.9	1.6			XXXXXXXXSSSRSSH
18_86	86.2	8.1			84.6	2.2			XXXXXXXXRSSH
18_87	77.3	9.7			90.6	0.9			XXXXXXXXSRSRSH
18_88	85.8	5.4			92.4	3.0			XXXXXXXXSSSSSH
18_89	94.9	5.7			95.8	7.3			XXXXXXXXRSRSSH
18_90	91.2	6.3			92.9	2.3			XXXXXXXXRRRSRH
18_91	85.9	4.1			90.4	5.0			XXXXXXXXSSRSRH
18_92	84.7	6.5			90.1	9.3			XXXXXXXXRRRSSH
18_93	81.7	6.5			90.6	4.0			XXXXXXXXRSRSSH
18_94	82.2	7.7			82.9	8.0			XXXXXXXXRSSH
18_95	89.4	1.9			84.9	7.5			XXXXXXXXRRSRSH
18_96	80.1	3.7			85.0	5.9			XXXXXXXXRRSRSH
18_97	68.9	7.5			82.3	4.8			XXXXXXXXSRSSRH
18_98	81.7	4.1			93.9	6.9			XXXXXXXXSRRSRH
18_99	97.7	5.4			97.7	8.7			XXXXXXXXSRSSH
18_100	77.5	3.7			85.4	4.1			XXXXXXXXSRRRH
18_101	77.9	7.1			88.3	4.3			XXXXXXXXSSRSSH
18_102	77.3	6.3			93.0	2.8			XXXXXXXXRSSSSH
18_103	74.8	3.7			86.4	1.2			XXXXXXXXRSSSRH
18_104	90.3	6.1			91.5	2.3			XXXXXXXXRRSSRH
18_105	95.7	7.2			102.9	1.7			XXXXXXXXRRRSSH
18_106	79.7	5.4			85.7	1.2			XXXXXXXXSRRRSH
18_107	87.6	4.4			89.0	2.2			XXXXXXXXSSRRRH
18_108	86.4	10.6			95.3	4.0			XXXXXXXXSSRSSH
18_109	99.1	2.5			99.0	6.6			XXXXXXXXRRRSSH
18_110	91.1	5.4			93.1	3.5			XXXXXXXXRRSRH
18_111	103.1	2.9			99.1	6.2			XXXXXXXXRSSSRH
18_112	96.5	2.7			90.7	2.5			XXXXXXXXRRSRH
18_113	76.0	17.5			90.4	3.7			XXXXXXXXSSSRH
18_114	86.9	3.4			88.8	4.5			XXXXXXXXRRRRH
18_115	94.7	8.1			94.1	3.8			XXXXXXXXSSSSH
18_116	79.8	4.1			83.7	2.6			XXXXXXXXSSSRH

[0739]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				입체정의
	1 μ M		5 μ M		1 μ M		5 μ M		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_117	88.3	6.6			95.6	4.1			XXXXXXXXXXRSSRSH
18_118	83.6	7.9			86.8	2.1			XXXXXXXXXXSRRRRH
18_119	85.2	2.3			88.7	2.5			XXXXXXXXXXSRRRRH
18_120	86.2	6.8			91.9	0.7			XXXXXXXXXXSRRRSH
18_121	90.4	5.9			86.9	0.7			XXXXXXXXXXSSSRSH
18_122	74.2	8.8			79.5	7.8			XXXXXXXXXXRSRSSH
18_123	82.2	1.0			87.6	1.5			XXXXXXXXXXSSSSSH
18_124	91.0	12.7			111. 4	11.9			XXXXXXXXXXSRSSH
18_125	87.6	6.7			85.7	4.4			XXXXXXXXXXSRRRSH
18_126	81.5	7.1			85.5	1.9			XXXXXXXXXXSSRRSH
18_127	82.9	3.7			96.0	2.3			XXXXXXXXXXRRRSRH
18_128	79.0	3.7			83.5	4.3			XXXXXXXXXXSRSRRH
18_129	98.4	NA			91.7	6.2			XXXXXXXXXXRRSRSH
18_130	90.7	5.4			89.8	2.3			XXXXXXXXXXRRSSSH
18_131	82.2	6.1			89.6	1.0			XXXXXXXXXXRSSSSH
18_132	81.6	6.9			84.2	2.3			XXXXXXXXXXRSSRRH
18_133	88.9	4.1			94.5	4.0			XXXXXXXXXXSRRSRH
18_134	73.6	7.5			83.3	4.3			XXXXXXXXXXSRRRRH
18_135	86.6	10.3			91.0	7.1			XXXXXXXXXXSRSSRH
18_136	93.8	4.5			85.0	8.1			XXXXXXXXXXRRRRSH
18_137	100.6	6.4			83.2	7.2			XXXXXXXXXXRSRSRH
18_138	83.1	9.5			86.5	4.0			XXXXXXXXXXSSSRRH
18_139	82.4	10.8			87.3	2.9			XXXXXXXXXXSRSRSH
18_140	83.9	5.6			78.9	5.1			SSRRRRSSSSSRSSRH
18_141	96.7	9.9			89.2	13.8			SSSSRRRRRRSRRSH
18_142	81.7	13.0			83.7	7.7			SRSSRSSRRRSRRH
18_143	86.4	11.5			80.3	11.7			SRRSSSSRRSRRRRH
18_144	88.5	7.1			78.6	8.5			SSRRSRSSSSRSRRH
18_145	75.2	12.2			78.4	3.9			SSRRRRRRRSRRSH
18_146	109.4	6.8			105. 6	8.1			RRSRSSRRSSSRRSSH
18_147	82.8	7.1			80.3	2.9			RSSRRRSSRSSSRSH
18_148	78.2	7.1			73.3	9.6			SSSSRRRSRSSSRSH
18_149	78.5	3.9			77.1	14.5			SSSRSSSSSSSRRRRH
18_150	80.2	5.3			75.0	8.5			SSSSRSSSSSSSSSH
18_151	65.6	21.5			73.0	9.1			RRRRRRRSSSSSSSH
18_152	98.9	5.4			92.9	3.3			RRRRRSRRRRRSSH
18_153	92.1	9.5			93.2	3.1			RRRRRSSRRRSRRH
18_154	98.3	4.0			92.3	2.7			SSRRRRSRSRRSRSH
18_155	77.4	8.1			82.0	3.8			RSSSSRSRRSSSSH
18_156	79.9	7.8			81.6	5.9			RRSSSSSRSRSRRSH
18_157	76.8	4.3			82.6	3.5			RSSRSRSRRRSRRH
18_158	81.8	12.8			86.8	4.1			RRSRSSRRRRRRSH
18_159	76.4	12.4			77.9	2.8			RRSSSRSSRSSRRH
18_160	82.2	16.3			88.8	4.2			RSSRSRSRSRSRRH

[0740]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				입체정의
	1 μ M		5 μ M		1 μ M		5 μ M		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_161	76.4	14.9			77.9	4.9			SRRRSSSSRSRSRSH
18_162	66.6	15.9			80.4	4.1			SRSSSRRSRRRSSRH
18_163	76.8	14.0			85.3	2.9			RSSRRRSRRRSRSSRH
18_164	88.4	9.4			97.5	5.2			SSRRRSSRSRRRSSH
18_165	75.1	14.9			85.2	3.0			RSRSSRRSRRRSSRH
18_166	81.6	6.7			83.9	5.8			RRRSRRRSRSRRSSH
18_167	74.4	11.7			77.5	4.5			SRRRSSSRSRSSRRH
18_168	73.9	9.7			77.3	1.9			SRSSRSSSSSRSSSH
18_169	73.7	15.1			86.2	1.1			SSRRSRSSSSSRSSSH
18_170	75.8	7.0			82.4	2.0			SSRRRRRSRRRSSH
18_171	97.4	2.3			98.5	3.3			SSSRSSSRRRRRSSH
18_172	85.3	10.9			81.0	2.0			RSSSSSSSRRRRRH
18_173	88.5	10.0			92.5	1.4			SSRSRSSRSRRRRH
18_174	84.1	11.1			81.5	17.2			SRSSSSRRRSRRSSH
18_175	72.7	6.6			79.1	1.1			RRRRRRSSRRSSRH
18_176	77.0	14.4			81.9	4.8			SSRSRRRRSRRSSH
18_177	81.9	5.6			79.9	10.1			RRSRRRRRSSRRSSH
18_178	88.9	3.9			94.4	3.1			SSSRRRRRRRRSRH
18_179	87.6	11.8			81.5	8.6			SRRSSRRRSRRRSSH
18_180	75.9	2.9			72.9	11.0			SSSRRRRSRSSRRH
18_181	85.3	11.1			86.7	1.9			RRSRSSSSRRRSSH
18_182	93.0	9.2			95.4	7.3			SSRRSRSSRRSSSH
18_183	83.6	12.3			80.6	5.2			SSRSRRRSSRSSSRH
18_184	87.0	15.0			79.3	4.5			RRRSRRSSRSRRRH
18_185	98.7	4.6			96.8	1.7			RSRSSRSRRRSRH
18_186	87.9	3.7			87.7	5.2			SSSRRRSSRRRRRH
18_187	99.1	3.5			99.8	2.3			RSSRRSRRRSRRSSH
18_188	101.1	5.9			92.8	6.6			SSSRSSSRSRSSSH
18_189	106.9	4.2			105. 0	3.1			RSRSSSRSSRRSSH
18_190	104.8	3.5			96.7	2.2			SSSRSSSRRRRSSH
18_191	87.7	10.4			84.9	7.8			RSSRSSSRSSSSRH
18_192	86.5	7.9			96.1	1.6			RSSRRSSSSRRSRH
18_193	76.5	8.0			80.4	3.2			RSSRRSRSSSSRH
18_194	80.0	4.8			86.4	3.3			RRSSRRSRRRSSSH
18_195	100.4	8.3			99.3	1.6			RRRRSSSRSSSRH
18_196	109.5	2.6			113. 5	4.2			SSSRSRRRSRRSSH
18_197	82.6	1.9			81.0	4.8			RSRRRRRRRSRRSH
18_198	87.2	4.6			87.4	6.4			RSRRSSSRSSRRSH
18_199	80.9	2.8			91.5	1.0			SSRRSRSSRRSSRH
18_200	74.7	11.4			84.8	2.1			RRRRSSRRSRSSSH
18_201	73.5	13.7			82.0	1.3			RSRRRRRSRRSSH
18_202	70.6	8.6			81.4	1.4			SRRSRRRRSRSSSH
18_203	69.8	9.5			73.8	1.4			SRRSRSSSSSSSH
18_204	77.8	6.8			86.3	2.7			SSSRRRSRSTRSSH

[0741]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				입체정의
	1 μ M		5 μ M		1 μ M		5 μ M		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
18_205	73.4	4.2			77.8	2.6			SSRSRSRSSRSRSH
18_206	80.6	12.7			90.4	3.6			SSSRRRSRRRRSRSH
18_207	67.8	7.5			74.3	2.6			SRSSRRRSSSSRRRH
18_208	71.9	12.0			83.0	4.9			RRSSRSSSSSRSSRH
18_209	74.0	5.5			83.7	3.4			SRSSRRSSRRRSRKH
18_210	55.6	14.6	48.5	5.4	84.2	7.2	66.2	4.5	RSRRSSRSRSSRSSH
18_211	60.5	11.1	52.4	6.7	84.4	6.7	76.4	6.8	RSSRRRSRSSRSSSH
18_212	53.3	3.3	47.3	3.5	93.4	8.0	60.5	5.6	SSSSSSSRRRRSSH
18_213	43.0	8.3	26.1	6.0	72.4	10.7	38.3	8.4	RRSSSSSSRRSSSRKH
18_214	66.6	8.9	97.1	4.2	108. 3	7.0	106.6	7.8	SSSRRSSSSRRRRSSH
18_215	61.0	11.2	59.9	8.2	98.3	10.7	76.0	11.9	SSSRRRRRRSSSSSRKH
18_216	35.6	9.3	42.2	5.4	56.2	6.8	53.1	12.8	RSRSRRRRSSRRRSRKH
18_217	37.6	8.9	73.8	8.8	65.0	6.4	79.6	8.0	SSSSRRSRRRSRRRH
18_218	101.7	11.6	90.1	1.6	162. 0	9.8	100.5	2.4	RSSRRSSRSRRRSSSH
18_219	70.9	10.8	75.5	3.7	97.0	9.1	93.3	4.9	RRSSSSSRRRRSRRSH
18_220	58.0	11.3	62.5	4.0	92.0	8.6	79.5	6.3	RXXXXXXXXXXXXXH
18_221	66.8	8.8	89.8	4.1	101. 2	11.1	109.1	6.9	SXXXXXXXXXXXXXH
18_222	73.2	6.2	79.4	3.4	108. 4	8.8	95.1	4.2	XXXXXXXXXXXXXH
18_223	84.1	9.0	98.4	4.9	134. 3	6.6	134.7	5.5	XXXXXXXXXXXXXH
18_224	73.3	7.0	91.9	4.7	117. 0	6.4	131.4	5.2	XXRXXXXXXXXXXXXXH
18_225	76.5	9.3	94.3	7.7	110. 1	6.0	108.4	7.6	XXSXXXXXXXXXXXXXH
18_226	74.4	11.6	92.4	6.7	102. 3	7.6	108.8	6.3	XXXRXXXXXXXXXXXXXH
18_227	83.1	11.6	109.9	8.4	99.1	14.1	111.2	6.9	XXXSXXXXXXXXXXXXXH
18_228	56.4	7.2	55.0	5.5	87.4	3.7	74.5	7.5	XXXXRXXXXXXXXXXXXXH
18_229	69.4	6.2	81.4	4.4	113. 1	4.6	104.9	7.4	XXXXSXXXXXXXXXXXXXH
18_230	66.6	5.8	84.6	3.3	109. 3	6.6	106.4	6.7	XXXXRXXXXXXXXXXXXXH
18_231	80.7	2.7	109.0	1.1	114. 1	5.6	120.8	4.9	XXXXSXXXXXXXXXXXXXH
18_232	63.4	4.4	66.6	6.3	101. 7	5.2	88.0	8.2	XXXXRXXXXXXXXXXXXXH
18_233	68.3	3.1	96.4	8.0	102. 4	6.5	120.3	6.6	XXXXSXXXXXXXXXXXXXH
18_234	69.9	10.7	98.7	8.9	113. 0	5.2	124.2	7.1	XXXXRXXXXXXXXXXXXXH
18_235	68.6	16.7	82.3	7.5	91.1	12.4	90.3	9.2	XXXXSXXXXXXXXXXXXXH
18_236	114.6	7.6	90.5	2.8	187.	9.9	113.0	4.6	XXXXRXXXXXXXXXXXXXH

[0742]

화합물 번호	대조군의 % PAPD5 mRNA				대조군의 % PAPD7 mRNA				입체정의
	1 μ M		5 μ M		1 μ M		5 μ M		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
					8				
18_237	66.4	13.5	66.6	7.3	117. 3	12.3	93.2	7.3	XXXXXXXXXXXXXH
18_238	72.5	5.3	90.1	3.9	122. 5	6.6	126.8	4.3	XXXXXXXXXXXXXH
18_239	39.8	3.0	20.9	5.7	67.2	6.4	29.2	2.1	XXXXXXXXXXXXXH
18_240	63.0	12.0	92.7	2.0	116. 2	7.9	117.7	1.6	XXXXXXXXXXXXXH
18_241	65.1	15.1	75.4	4.4	105. 9	19.9	104.8	5.0	XXXXXXXXXXXXXH
18_242	65.0	12.7	85.0	3.2	106. 0	12.5	114.3	2.4	XXXXXXXXXXXXXH
18_243	145.2	7.8	112.0	6.0	180. 8	6.4	118.8	6.5	XXXXXXXXXXXXXH
18_244	75.3	9.9	87.8	2.8	110. 4	8.1	91.2	4.8	XXXXXXXXXXXXXH
18_245	81.7	8.6	63.6	5.6	100. 3	5.9	79.2	1.9	XXXXXXXXXXXXSXH
18_246	60.3	7.4	71.7	6.2	90.4	8.0	80.8	8.1	XXXXXXXXXXXXRXH
18_247	70.3	8.0	90.4	6.4	108. 4	7.5	94.4	8.1	XXXXXXXXXXXXSXH
18_248	74.0	7.7	77.4	5.1	87.4	19.5	86.7	7.3	XXXXXXXXXXXXXRH
18_249	74.8	4.9	88.2	5.4	114. 8	5.6	109.7	6.4	XXXXXXXXXXXXXSH

실시예 7: HeLa 세포에서 선택된 입체정의된 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 시험관내 EC50 및 효능.

실시예 6으로부터의 최고 성능 올리고뉴클레오타이드의 EC50 및 효능(KD)을, 올리고뉴클레오타이드 농도 33, 10.44, 3.33, 1.044, 0.33, 0.104, 0.033 및 0.01 μ M에 의한 동일한 검정을 사용하여 측정하였다.

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

[표 21]

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

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

[0749]

[0750]

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

[0751]

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

[0752]

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

[0753]

실험을 실시예 5에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0754]

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

[0755]

[표 22]

[0756]

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

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

[0757]

[0758]

[표 23]

[0759]

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

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

[0760]

[0761]

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

[0762]

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

[0763]

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

[0764]

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

[0765]

[표 24]

[0766]

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

화합물 번호	HBeAg				HBsAg				화합물
	최대 KD 염수의 %		EC50 nM		최대 KD 염수의 %		EC50 nM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
20_12	6.1	1.0	127.7	10.1	7.7	1.6	87.0	17.4	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcacttCAG
20_13	0.8	0.3	65.1	1.3	2.5	1.0	72.4	3.5	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAActttcactTCAG
20_14	0.3	1.1	43.2	3.4	1.2	1.3	58.5	5.1	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAActttcacttCAG
20_15	0.0	0.7	45.3	6.1	0.4	1.7	37.8	11.2	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAActtttcacTtCAG
20_16	3.9	2.9	58.2	6.6	1.9	2.4	84.2	11.6	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAACtttcacttCAG
20_17	5.9	1.9	83.8	11.8	11.2	1.7	110.4	14.3	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAACtttcacttcAG
20_18	6.5	2.1	75.6	34.3	13.9	2.4	77.8	33.2	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAActttcacttcAG
20_19	0.0	7.3	76.3	81.9	11.4	4.2	106.9	26.9	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAactttcactTCAG
20_20	0.0	6.1	79.6	59.4	9.2	2.4	135.0	16.2	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAACTttcactTcAG
20_21	1.8	2.4	41.5	8.7	7.8	2.6	74.9	17.6	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAACTttcacttcAG
20_22	7.2	1.2	60.6	6.8	10.7	0.7	126.7	6.9	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TcAACTttcacttcAG
21_2	14.6	5.5	79.2	40.8	18.8	3.3	125.9	23.6	GN2-C6 ₀ c ₀ a ₀ TCAActttcacttCaGT

[0767]

[0768]

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

[0769]

[표 24A]

[0770]

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

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

[0771]

[0772]

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

[0773]

실시예 10: dHepaRG 세포에서 PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 시험관내 효능에 대한 선별.

[0774]

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

[0775]

dHepaRG 세포를 "재료 및 방법" 섹션에 기술된 바와 같이 배양하였다. 올리고뉴클레오타이드 농도 50, 15.81, 5.00, 1.58, 0.50, 0.16, 0.05 및 0.016 μ M을 100 μ L/웰의 최종 배양물 부피로 사용하였다. 세포를 올리고뉴클레오타이드 화합물의 첨가 후 6일에 수확하고, RNA를 제조사의 지시에 따라 퓨어링 프로 96 RNA 정제 키트

(암비온)에 의해 추출하였다.

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

[0777] 결과는 표 25에 제시된다.

[0778] [표 25]

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

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

[0780]

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

[0782] 실시예 11: dHepaRG 세포에서 PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 입체정의된 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 시험관 내 효능에 대한 선별.

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

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

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

[0786] 결과는 표 26에 제시된다.

[0787] [표 26]

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

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

[0789]

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

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

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

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

[0794] [표 13A]

[0795] 비교되는 HBV 표적화 올리고뉴클레오타이드.

기술	화합물	서열번호	참조문헌
HBV 표적화 1	GN2 ₀ C ₆ a ₀ AGCgaagtgcacaCGG	29	WO2015/173208
HBV 표적화 2	GN2 ₀ C ₆ a ₀ GCGtaaagagaGG	30	WO2015/173208

[0796]

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

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

[0799] [표 27]

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

화합물 번호	HBeAg				HBsAg				화합물
	최대 KD 염수의 %		EC50 μM		최대 KD 염수의 %		EC50 μM		
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	
HBV1	26.4	3.6	0.124	0.026	39.6	7.3	0.220	0.104	GN2-C6caAGCgaagtgcacaCGG
HBV2	31.3	4.2	0.233	0.373	33.2	4.8	0.391	0.119	GN2-C6caGCGtaaagagaGG
21_26	11.4	15.7	0.175	0.113	18.1	8.9	0.201	0.070	GN2-C6caTcAAactttcactTCAGT
21_27	18.5	6.2	0.128	0.041	23.3	8.1	0.192	0.068	GN2-C6caTCAActttcactTcaGT
21_33	28.4	19.3	0.247	0.133	33.2	10.5	0.242	0.106	GN2-C6caTcAAactttcacttCAGT
21_34	17.6	5.5	0.083	0.037	27.3	3.7	0.085	0.091	GN2-C6caTcAactttcacttCAGT
21_36	13.8	6.0	0.086	0.156	20.6	9.6	0.193	0.086	GN2-C6caTCAActttcacttcAGT
20_12	0.0	2.6	0.073	0.088	9.9	1.9	0.057	0.005	GN2-C6caTCAactttcacttCAG
20_35	3.2	10.4	0.080	0.166	9.7	6.6	0.085	0.143	GN2-C6caTcAactttcactTCAG
20_36	3.7	4.0	0.082	0.001	3.9	3.1	0.082	0.014	GN2-C6caTcAActttcactTCAG
20_30	4.8	5.6	0.107	0.031	2.3	4.2	0.137	0.032	GN2-C6caTcAactttcacttCAG

[0801]

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

[0803] [표 27A]

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

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

Inf = EC50은 두어 반응의 결핍에 기인하여 계산될 수 없다.

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

실시예 13: PAPD5 및 PAPD7을 표적화하는 선택된 GalNAc 접합된 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 사용하는, HBV 감염된 PHH 세포에 대한 시험관내 효과.

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

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

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

[표 28]

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

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

표에 지시된 화합물은, 표 10에 지시된 바와 같이, C6 연결기에 이어서 ca 다이뉴클레오타이드에서 포스포다이에

스터 연결기를 갖는다.

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

[0817] [표 28A]

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

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

[0819]

[0820] NA = 기술적 오차에 기인하여 평가되지 않는다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[표 29]

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

화합물 번호	HBeAg		HBsAg		화합물
	최대 KD 염수의 %	EC50 μM	최대 KD 염수의 %	EC50 μM	
	평균	평균	평균	평균	
20_12	8.12	0.05	9.59	0.05	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
21_20	26.60	0.32	27.25	0.32	GN2-C6ocoaoTcAactttcactTcAGT
21_21	21.08	0.12	24.20	0.17	GN2-C6ocoaoTcAactttcacttCaGT
21_22	42.22	0.52	40.26	1.43	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAGT
20_31	17.80	0.18	17.19	0.29	GN2-C6ocoaoTCAactttcactTCAG
20_32	1.20	0.07	10.25	0.08	GN2-C6ocoaoTCAaCtttcacttCAG
20_33	15.30	0.13	22.90	0.17	GN2-C6ocoaoTCAaCtttcacttCAG
20_34	12.51	0.07	14.65	0.07	GN2-C6ocoaoTCAaCtttcacttCAG
21_41	26.52	4.25	37.88	4.84	GN2-C6ocoaoTCAactttcactTCAGT
21_44	35.05	0.11	37.69	0.23	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAGT
20_40	0.00	0.06	6.26	0.09	GN2-C6ocoaoTcaACtttcacttCAG
20_39	0.00	0.05	16.47	0.07	GN2-C6ocoaoTCAactttcactTcAG
21_42	23.75	0.13	26.69	0.17	GN2-C6ocoaoTCAactttcactTcAGT
21_43	8.92	0.08	16.60	0.16	GN2-C6ocoaoTCAactttcactTcaGT

[표 29A]

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

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

실시예 16: 선택된 이중특이적 PAPD5 및 PAPD7 표적화 올리고뉴클레오타이드를 사용하는, 염색체 통합된 HBV DNA

로부터의 HBsAg 발현에 대한 효과.

- [0839] 본 실험에서, PAPD5 및 PAPD7에 대한 양호한 역가를 갖는 GalNAc 접합된 항-PAPD5/7 올리고뉴클레오타이드의 선택이 염색체 통합된 HBV DNA로부터 HBs 항원을 분비하는 인간 간세포 암종 세포주 Hep3B로부터 HBs 항원 및 mRNA 발현을 감소시킬 수 있는지 여부를 시험하였다.
- [0840] Hep3B 세포(문헌[Knowles et al. 1980. Science 209 pp. 497-499])를 ATCC로부터 구입하고(ATCC HB-8064), 10% FBS가 보충된 이글의 최소 필수 배지(EMEM)에서 배양하였다. 세포를 콜라겐 코팅된 96-웰 플레이트 상에서 웰당 1.5×10^5 세포의 농도로 평판배양하고, 5% CO₂를 갖는 가습된 대기 하에 37℃에서 배양하였다. 시딩 후 1일에, 20 μM에서의 농도 개시 및 이의 3배 연속 희석(20.00, 6.67, 2.22, 0.74, 0.25, 0.08, 0.03, 0.01 μM 올리고뉴클레오타이드)을 사용하여 세포 올리고뉴클레오타이드를 상기 세포에 첨가하였다. 4일 및 7일에 배지를 바꾸면서 처리를 반복하였다. 11일에, 상청액을 HBsAg 측정("재료 및 방법" 섹션에 HBV 항원 측정 하에 기술된 바와 같이 수행됨)을 위해 수집하고, 세포를 PBS로 1회 세척하고, 200 μL 마그마 퓨어 용해 완충액을 각각의 웰에 첨가하고, RNA 추출을 위해, 플레이트를 -80℃에서 저장하였다.
- [0841] 제조사의 프로토콜에 따라 마그마 퓨어 로봇 및 마그마 퓨어 96 세포 RNA 대부피 키트(로슈, #05467535001)를 사용하여 세포내 mRNA를 용해된 Hep3B 세포로부터 추출하였다. 퀀타스튜디오 12K 플렉스(어플라이드 바이오시스템즈), 태크맨 RNA-to-CT 1-단계 키트(어플라이드 바이오시스템즈, #4392938), 인간 ACTB 내인성 대조군(어플라이드 바이오시스템즈, #4310881E), 및 PAPD5 및 PAPD7 mRNA 태크맨 프라이머 및 시약[라이프 테크놀로지스(Life Technologies), 검정 ID Hs00900790_m1(PAPD5) 및 Hs00173159_m1(PAPD7) 및 통상적인 검정 ID APMFW4G(소 HBs)]을 사용하는 별개의 RT-qPCR에 의한 기술적 반복으로 PAPD5 및 PAPD7 mRNA를 정량화시켰다. 하기 설정을 사용하여 qPCR을 수행하였다: UDG 항온처리(15분, 48℃), 효소 활성화(10분, 95℃) 및 qPCR(변성을 위해, 15초, 95℃, 및 어닐링 및 연장을 위해, 1분, 60℃로 40 사이클).
- [0842] HBsAg, HBs mRNA, PAPD5 및 PAPD7 감소의 EC50 및 최대 KD(염수의 %인 최대 효능)는 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 7.02 비선형 정합을 사용하여 계산되었다. 결과는 표 30 및 31에 제시된다.
- [0843] [표 30]
- [0844] Hep3B 세포에서 염색체 구성성분으로부터 발현된 염색체 통합된 HBs mRNA 및 HBsAg(3회의 생물학적 복제 및 2회의 기술적 반복의 평균)에 대한 항-PAPD5/PAPD7 화합물의 EC50 및 최대 KD.

화합물 번호	HBsAg		HBs mRNA		화합물
	최대 KD 염수의 %	EC50 μM	최대 KD 염수의 %	EC50 μM	
	평균	평균	평균	평균	
20_12	26.51	0.37	49.94	0.33	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
20_21	45.17	1.55	52.85	0.27	GN2-C6ocoaoTcAACtttcacttcAG
20_20	NA	>20	67.68	0.13	GN2-C6ocoaoTcAACtttcactTcAG
21_34	82.3	NA	86.73	NA	GN2-C6ocoaoTcAactttcacttCAGT
20_13	14.25	0.43	27.67	0.19	GN2-C6ocoaoTCAactttcactTCAG
20_14	19.60	0.39	35.97	0.15	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
21_33	56.68	5.33	68.22	0.02	GN2-C6ocoaoTcAactttcacttCAGT

[0845]

NA = 적용가능하지 않다.

[0846]

[표 31]

[0847]

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

화합물 번호	PAPD5 mRNA		PAPD7 mRNA		화합물
	최대 KD 염수의 %	EC50 μM	최대 KD 염수의 %	EC50 μM	
	평균	평균	평균	평균	
20_12	10.83	0.16	14.08	0.18	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
20_21	15.57	0.33	15.72	0.35	GN2-C6ocoaoTcAACTttcacttCAG
20_20	27.34	0.17	33.46	0.22	GN2-C6ocoaoTcAACTttcactTcAG
21_34	21.51	0.43	33.83	0.46	GN2-C6ocoaoTcAactttcacttCAGT
20_13	9.76	0.11	12.31	0.17	GN2-C6ocoaoTCAactttcactTCAG
20_14	5.17	0.15	7.78	0.17	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
21_33	21.19	0.16	30.13	0.31	GN2-C6ocoaoTcAACTttcacttCAGT

[0849]

[0850]

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

[0851]

실시예 17: 비-인간 영장류에서 선택된 이중특이적 PAPD5 및 PAPD7 표적화 올리고뉴클레오타이드의 효과.

[0852]

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

[0853]

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

[0854]

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

[0855]

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

[0856]

[표 32]

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

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

[0858]

[0859] * 동일한 시점에 대해 대조군 동물에 대해 정규화된다.

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

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

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

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

[0864] [표 33]

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

서열번호	모티프 서열	개시	종결	화합물 번호	화합물
22	caacataagctctacacatc c	서열번호 5		22_1	5'-GN2-C ₆ C ₆ a ₆ ACataagctctacacATCC
		60034	60051		
23	cagttttaccgattcatca	서열번호 6		23_1	5'-GN2-C ₆ C ₆ a ₆ GTtttaccgattCATCA
		10684	10700		

[0866]

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

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

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

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

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

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

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

[표 34]

PAPD5 및 PAPD7 표적화 올리고뉴클레오타이드로 처리된 AAV/HBV 마우스 중 HBsAg(Log10 IU/mL 혈청).

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

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

[표 35]

PAPD5 및 PAPD7 표적화 올리고뉴클레오타이드로 처리된 AAV/HBV 마우스에서의 HBeAg(Log10 IU/mL 혈청).

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

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

미하지 않았다.

[표 36]

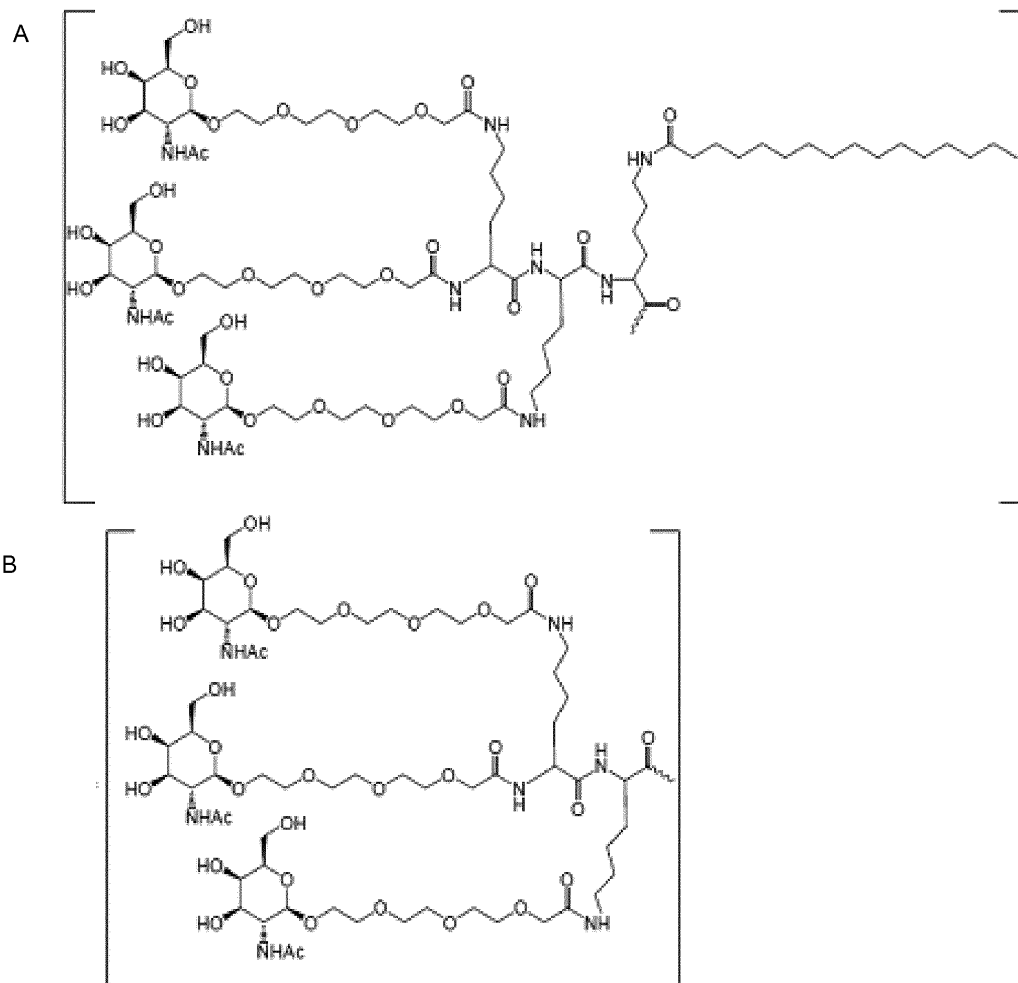
PAPD5 및 PAPD7 표적화 올리고뉴클레오타이드(각각 10 mg/kg)에 의한 단일 용량 처리 후 AAV/HBV 마우스(3일 및 14일에 3 마리 동물 및 27일에 5 마리 동물) 및 ALT 수준(0일에 11 마리 동물, 14일에 8 마리 동물, 및 27일에 5 마리 동물)에서 PAPD5 및 PAPD7 mRNA.

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

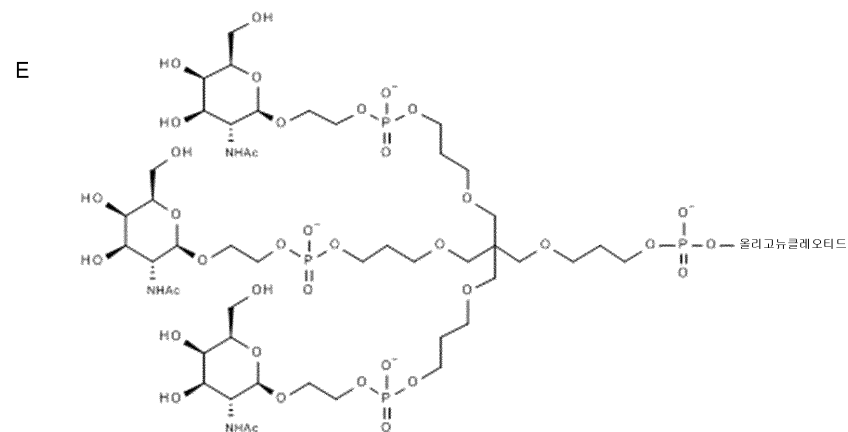
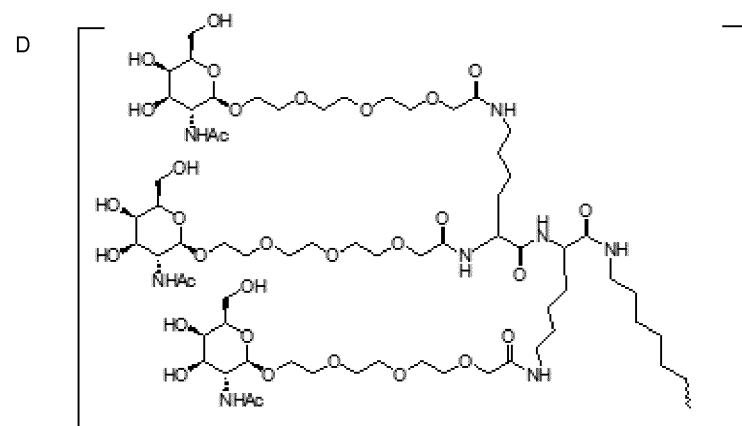
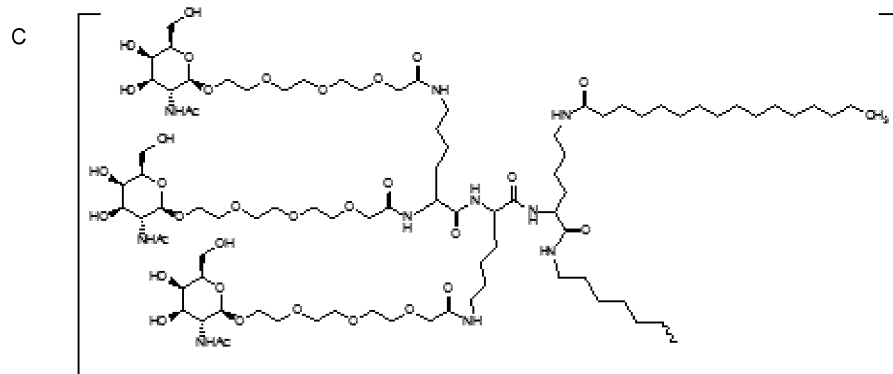
이러한 데이터로부터, PAPD5 및 PAPD7 표적화 올리고뉴클레오타이드가 각각 PAPD5 및 PAPD7 mRNA 수준에서 감소를 야기하였고, AAV/HBV 마우스 모델에서 양호한 내성이 있음을 확인할 수 있다.

도면

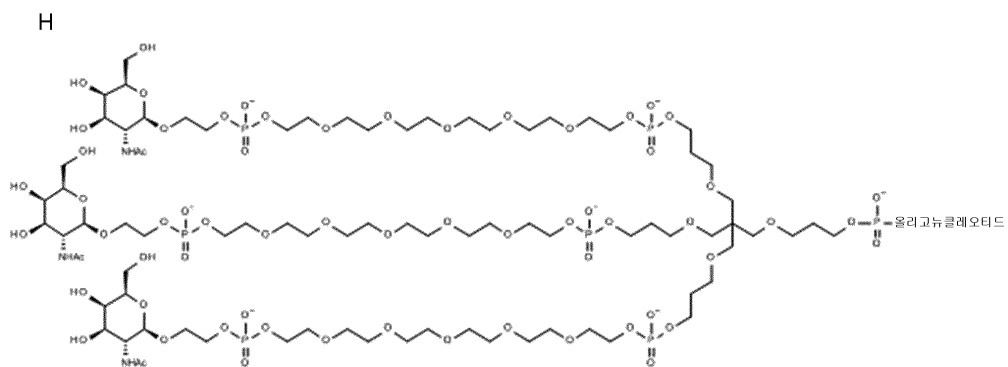
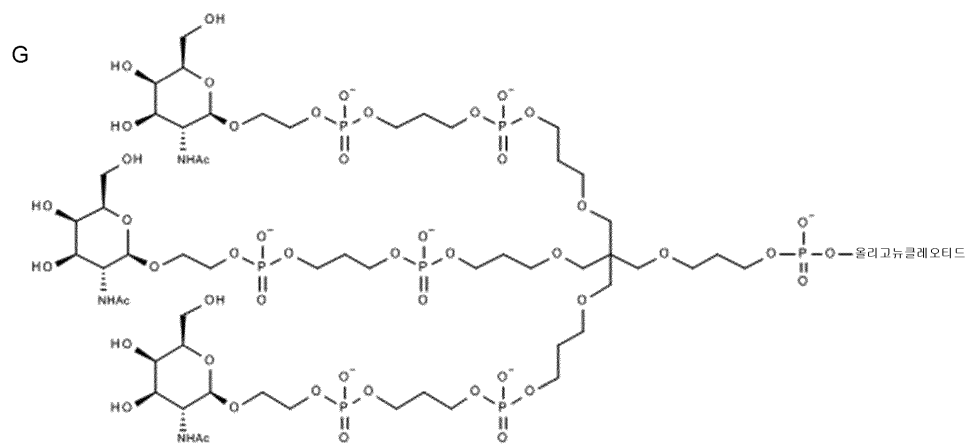
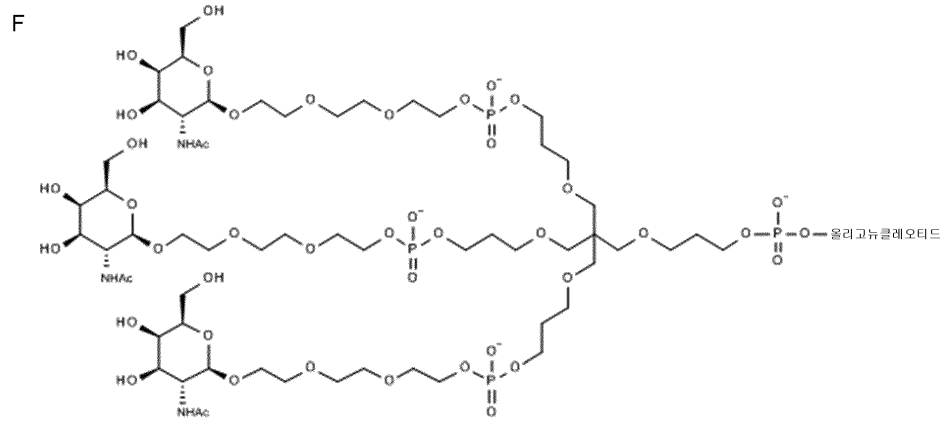
도면1a



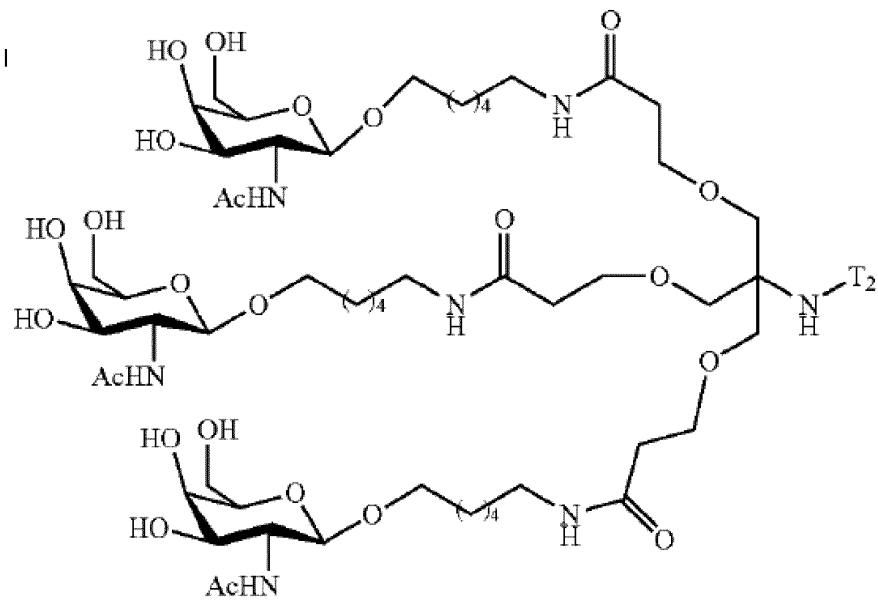
도면1b



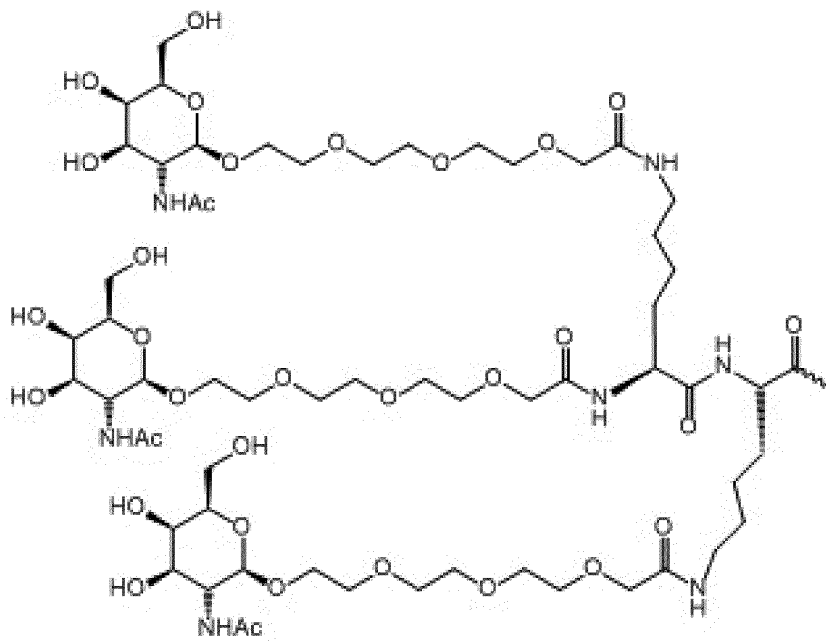
도면1c



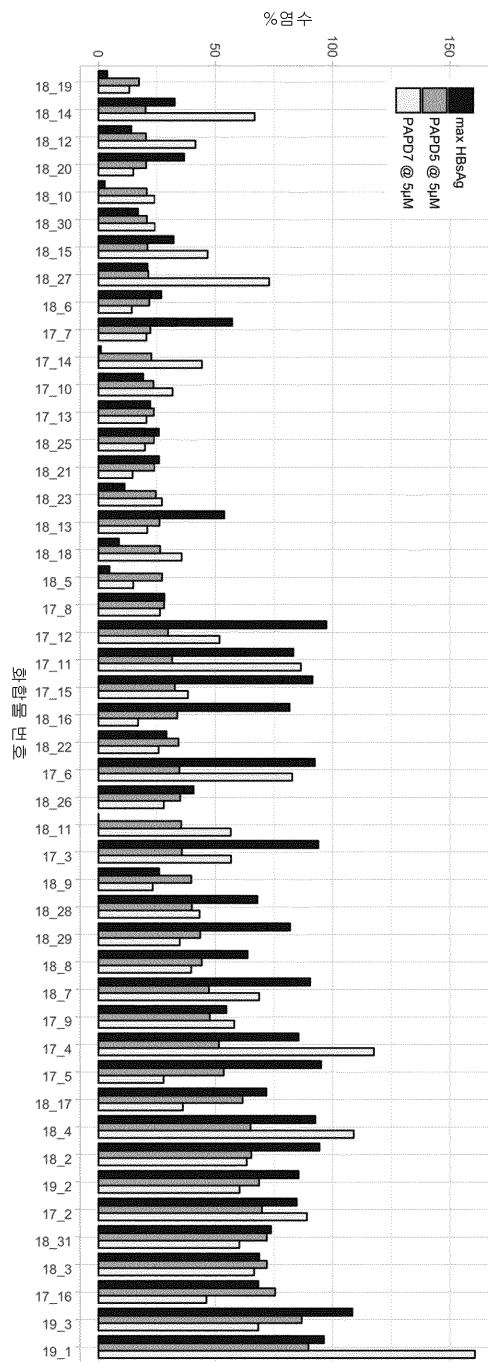
도면1d



도면2

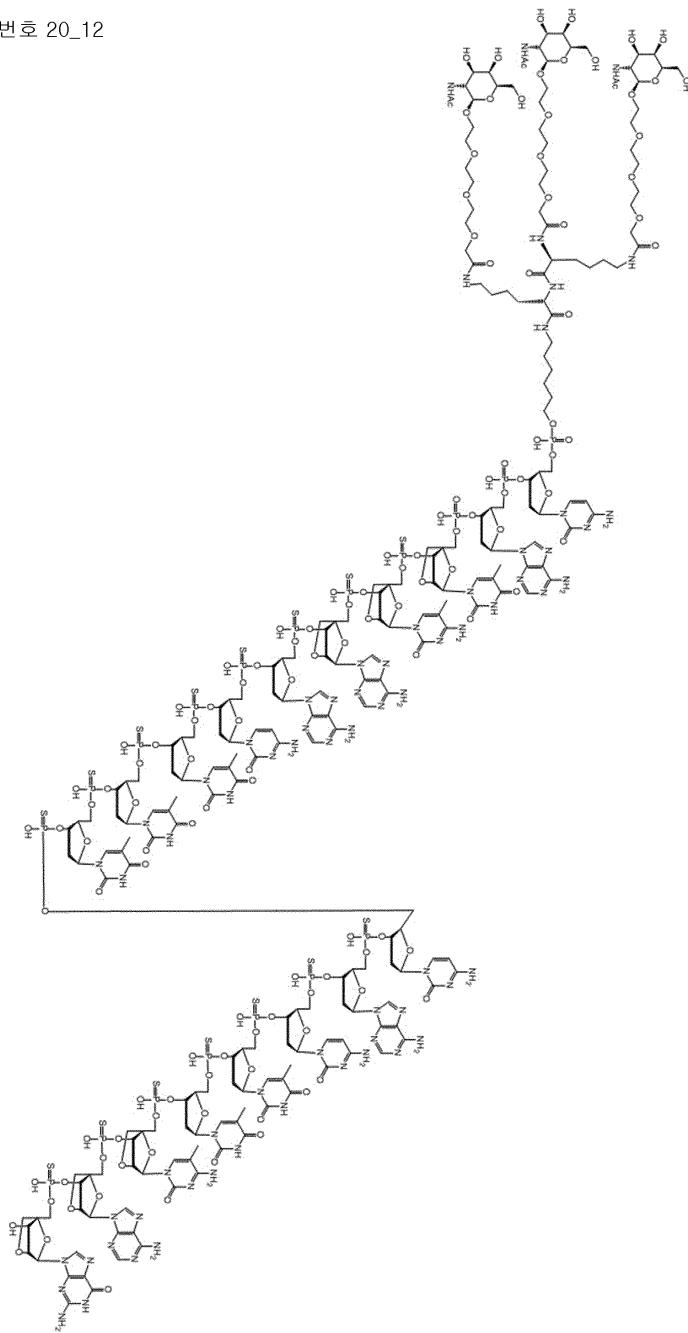


도면3



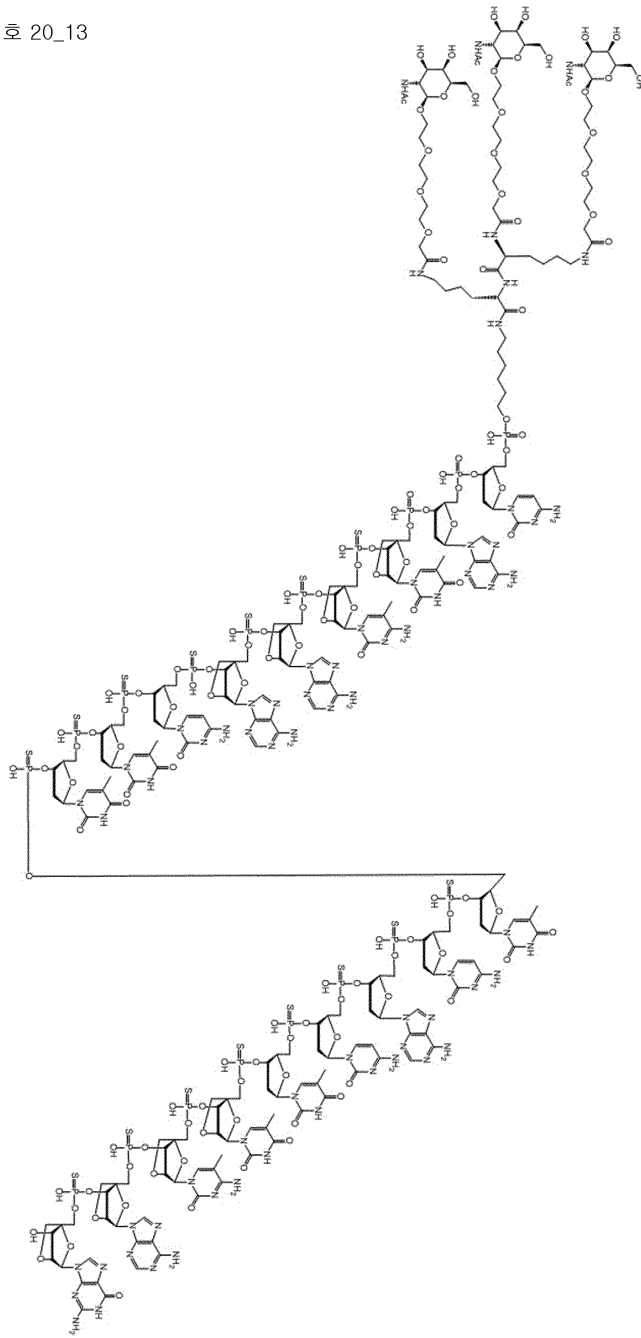
도면4

화합물 번호 20_12



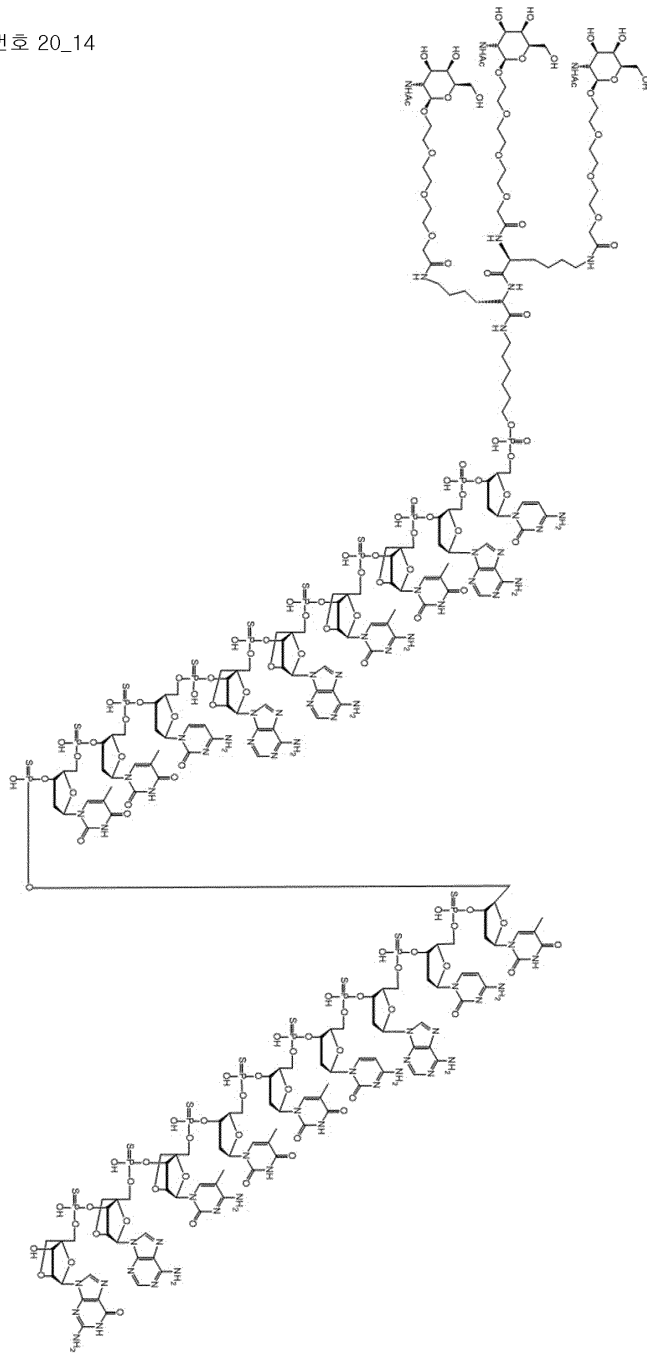
도면5

화합물 번호 20_13



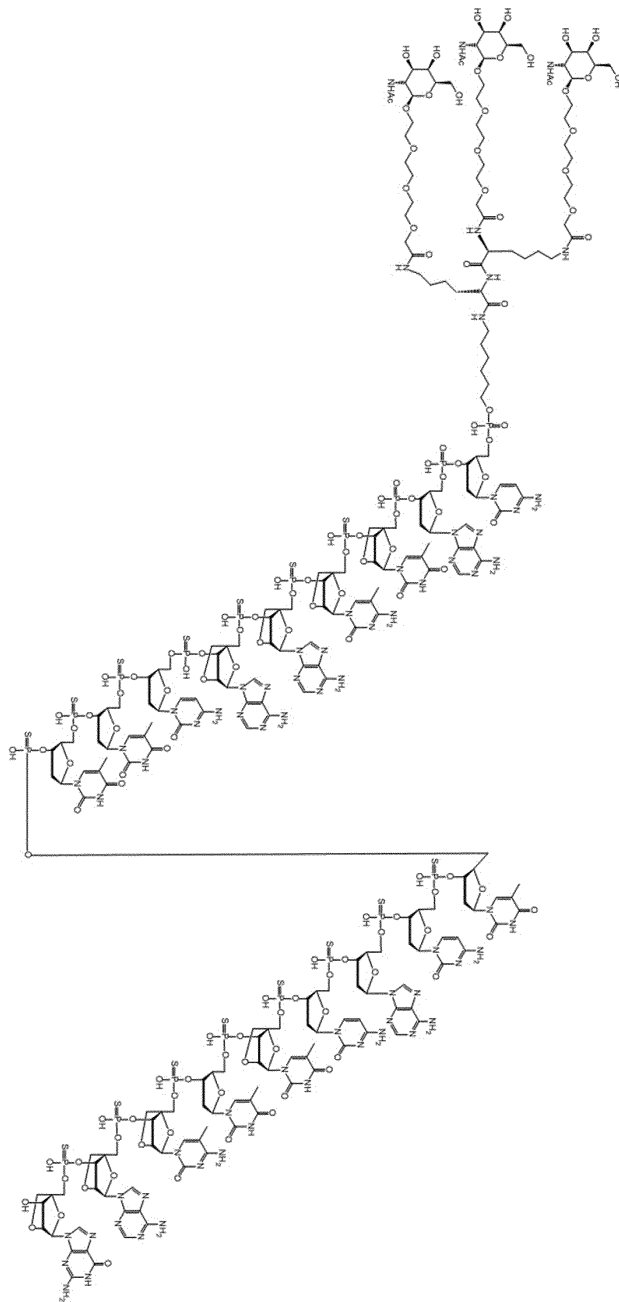
도면6

화합물 번호 20_14



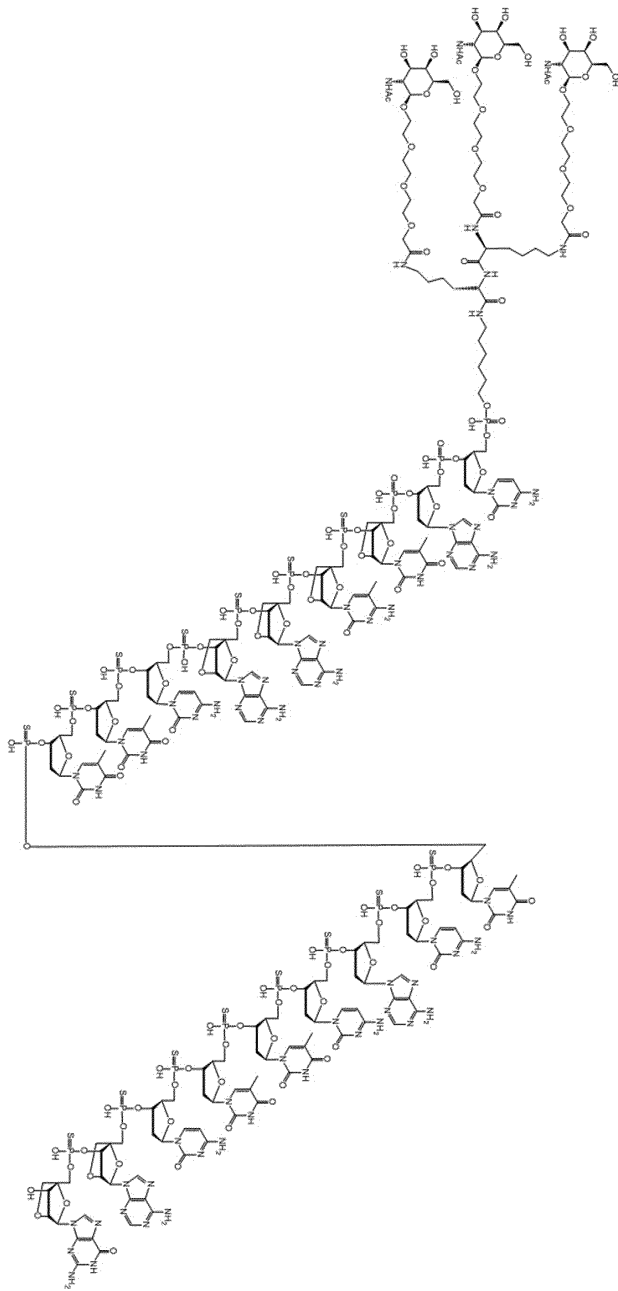
도면7

화합물 번호 20_15



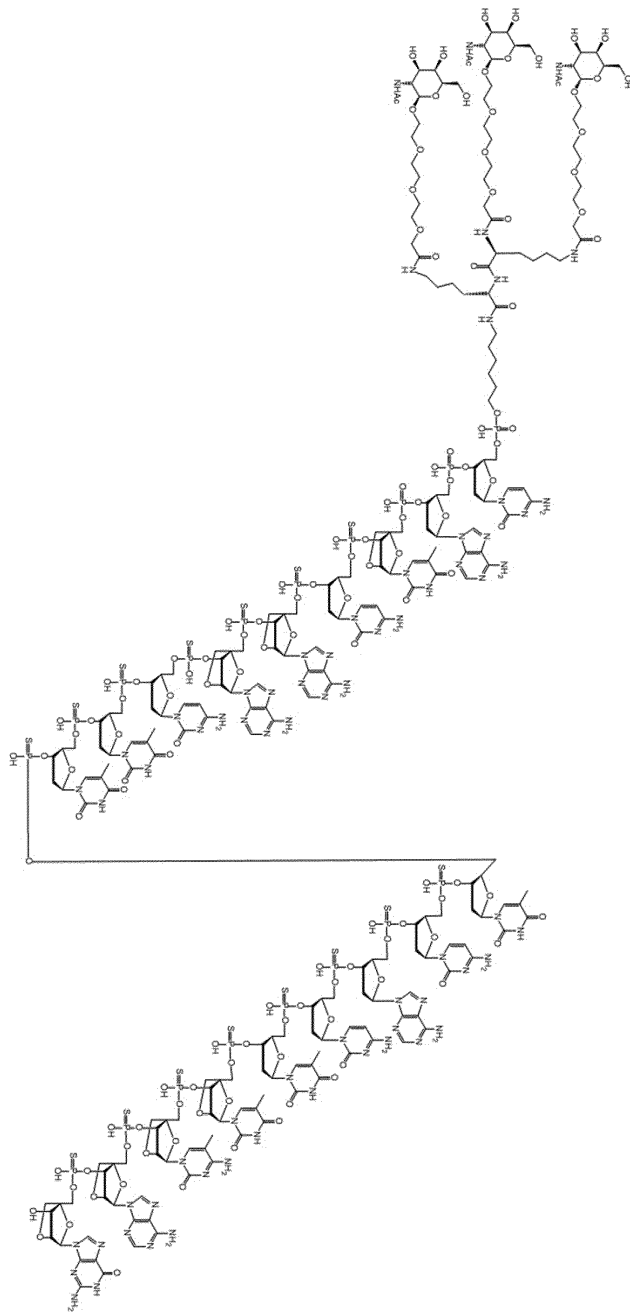
도면8

화합물 번호 20_18



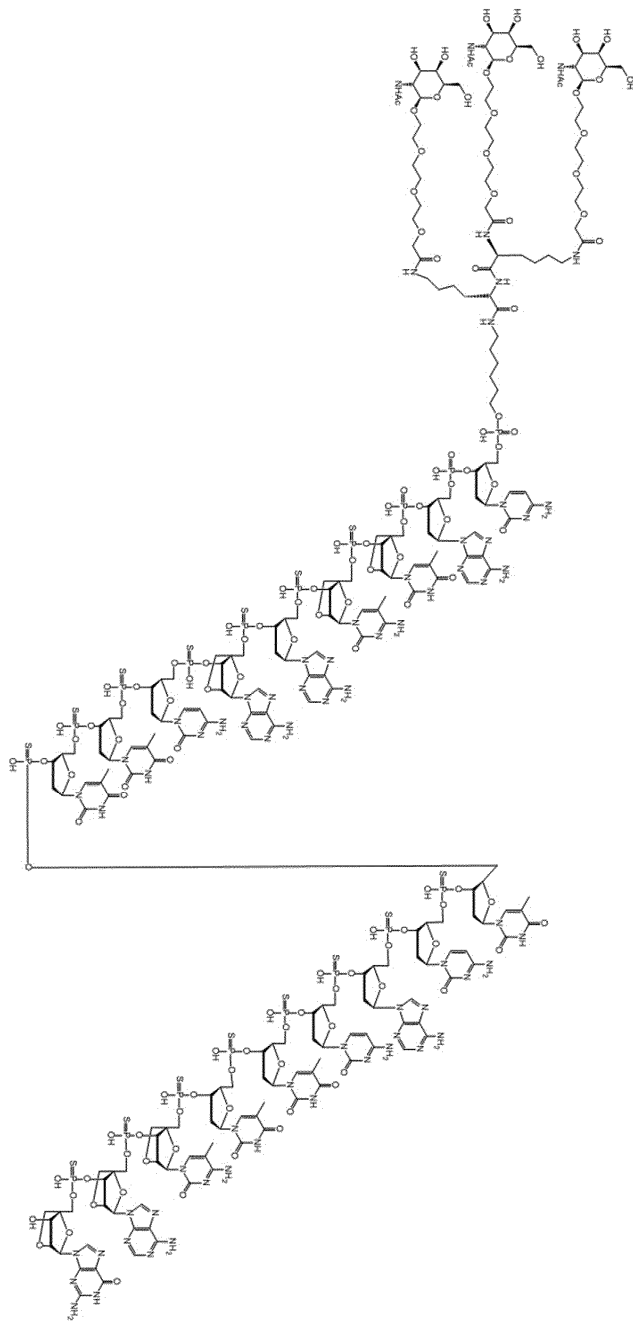
도면9

화합물 번호 20_36

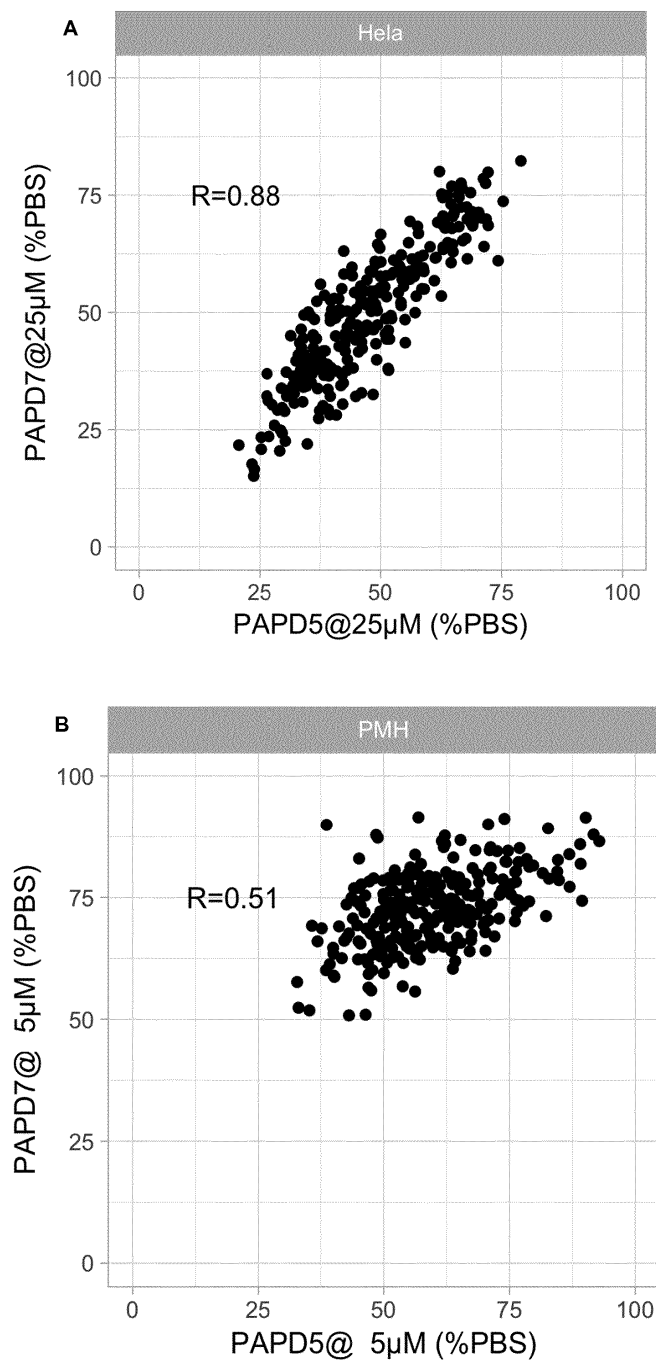


도면10

화합물 번호 20_30

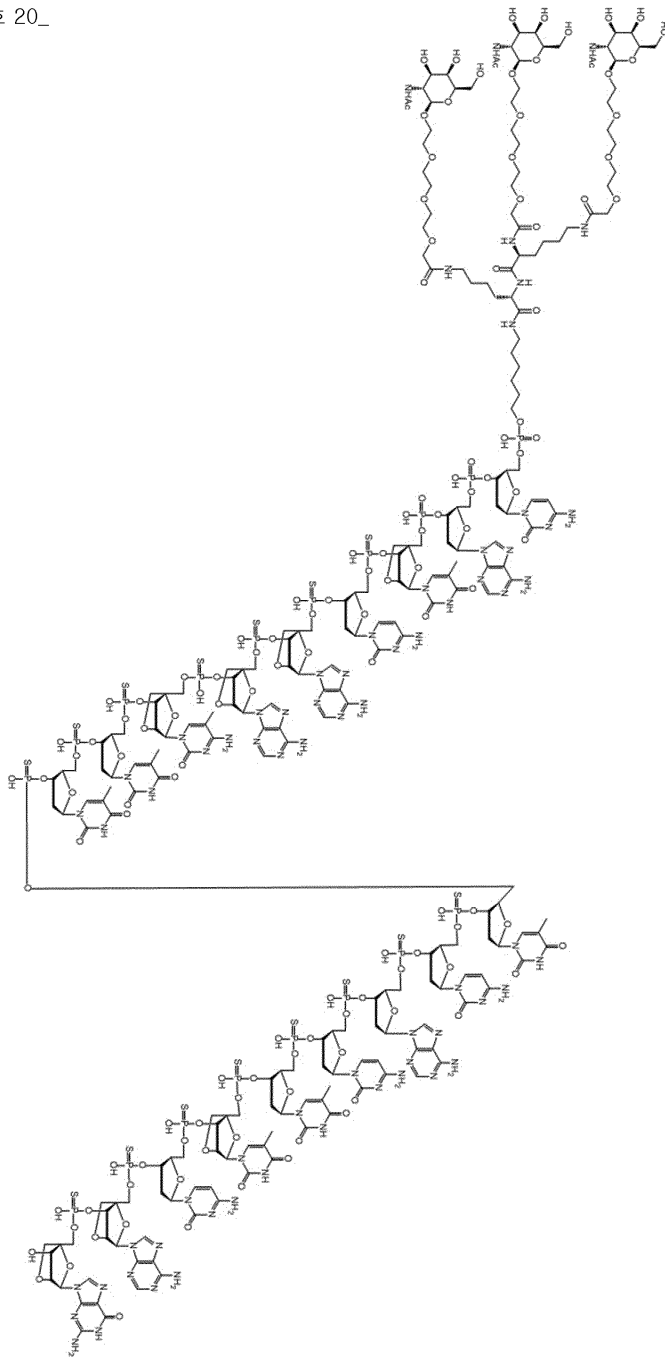


도면11



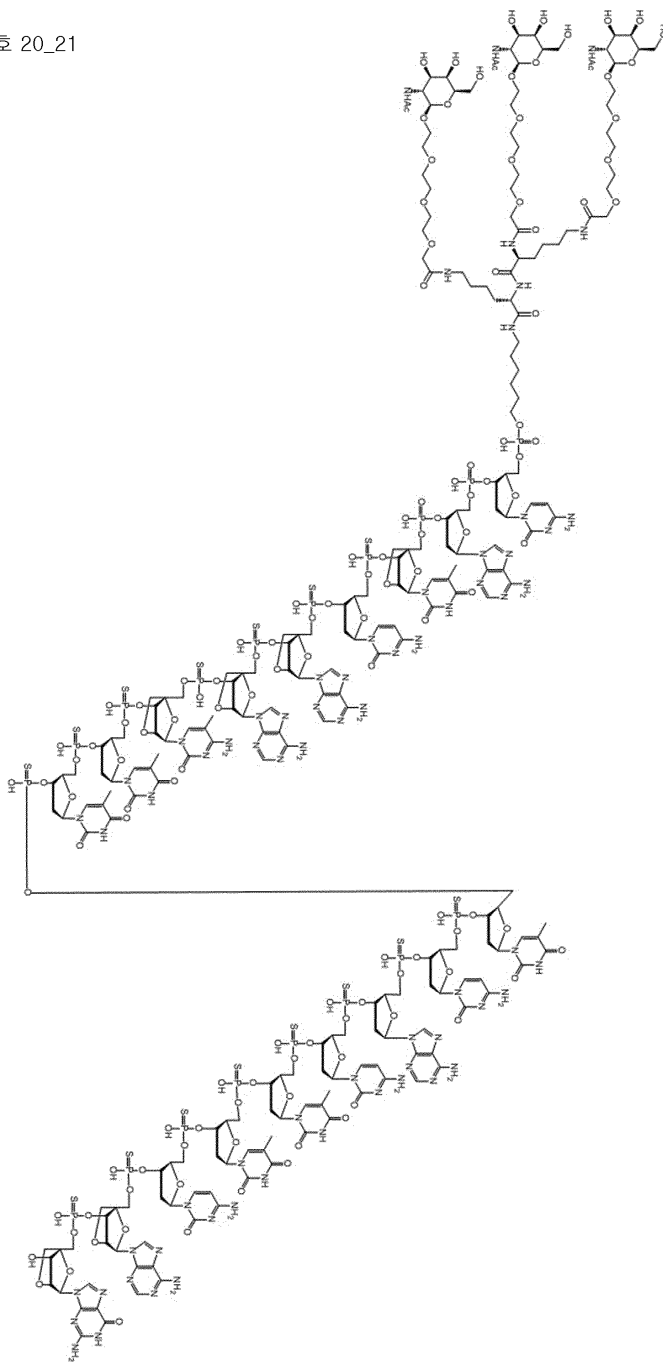
도면12

화합물 번호 20



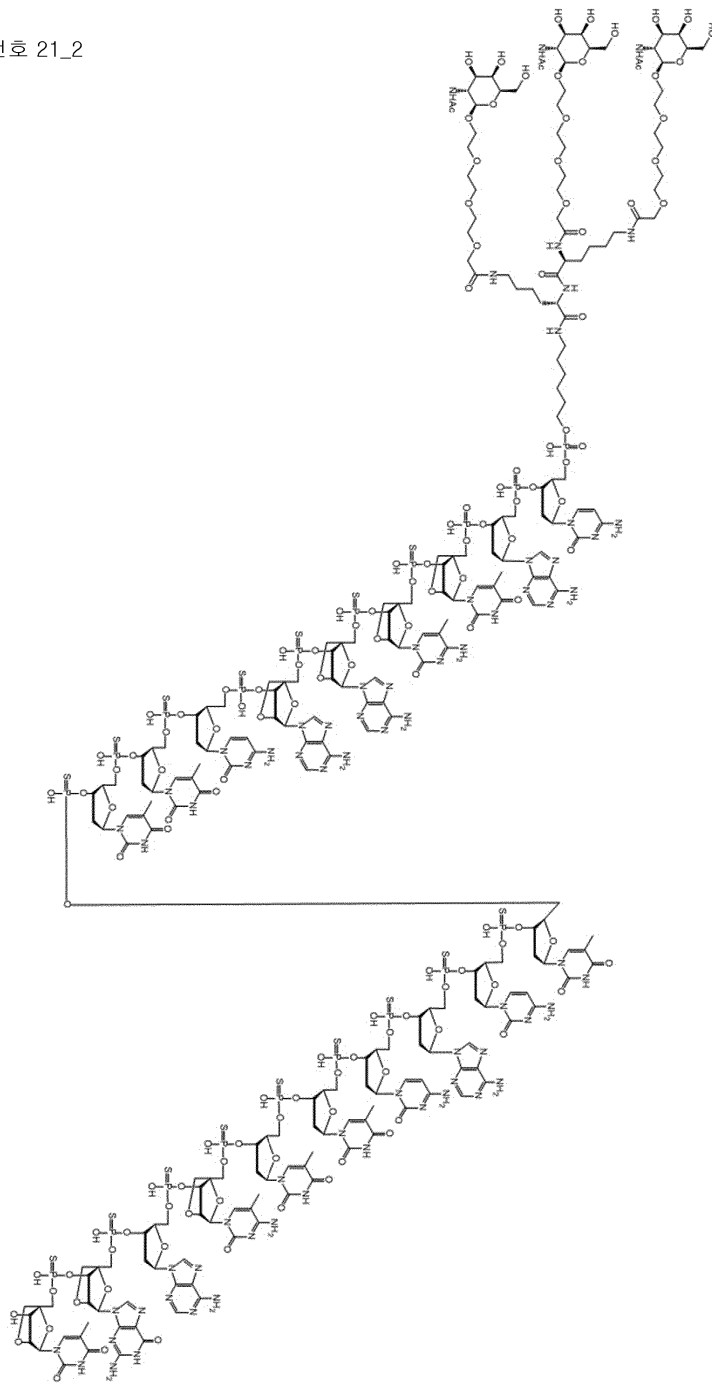
도면13

화합물 번호 20_21



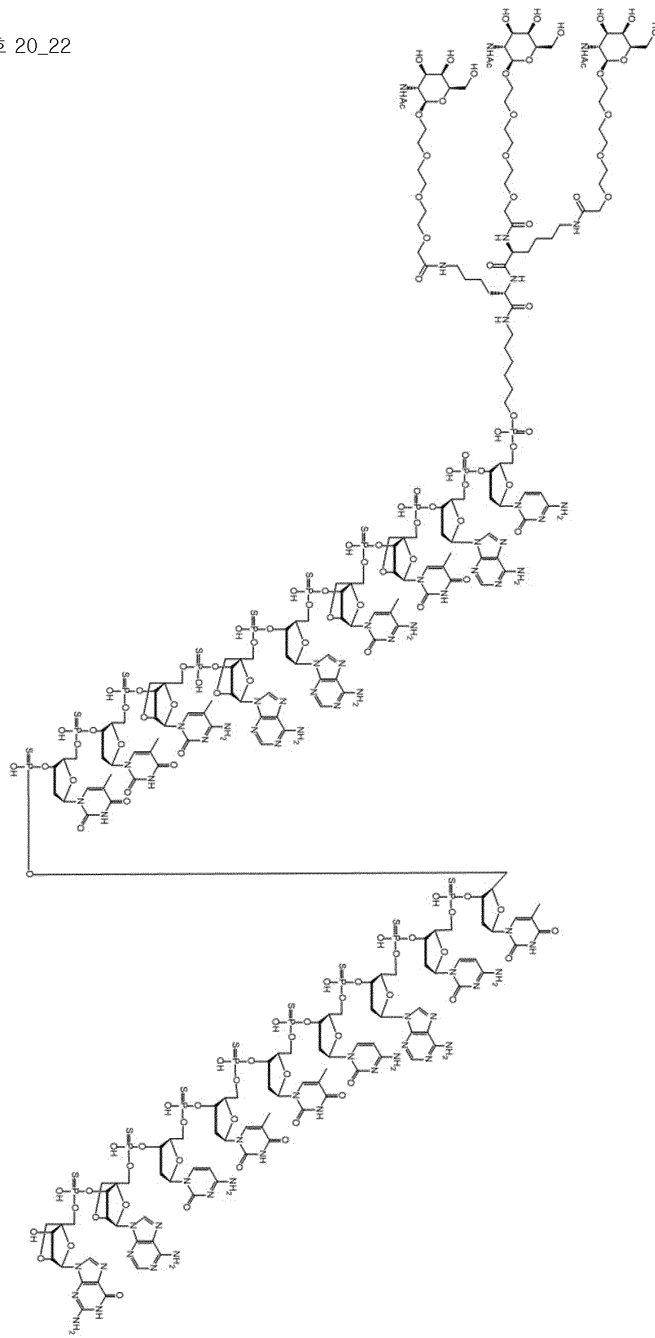
도면14

화합물 번호 21_2



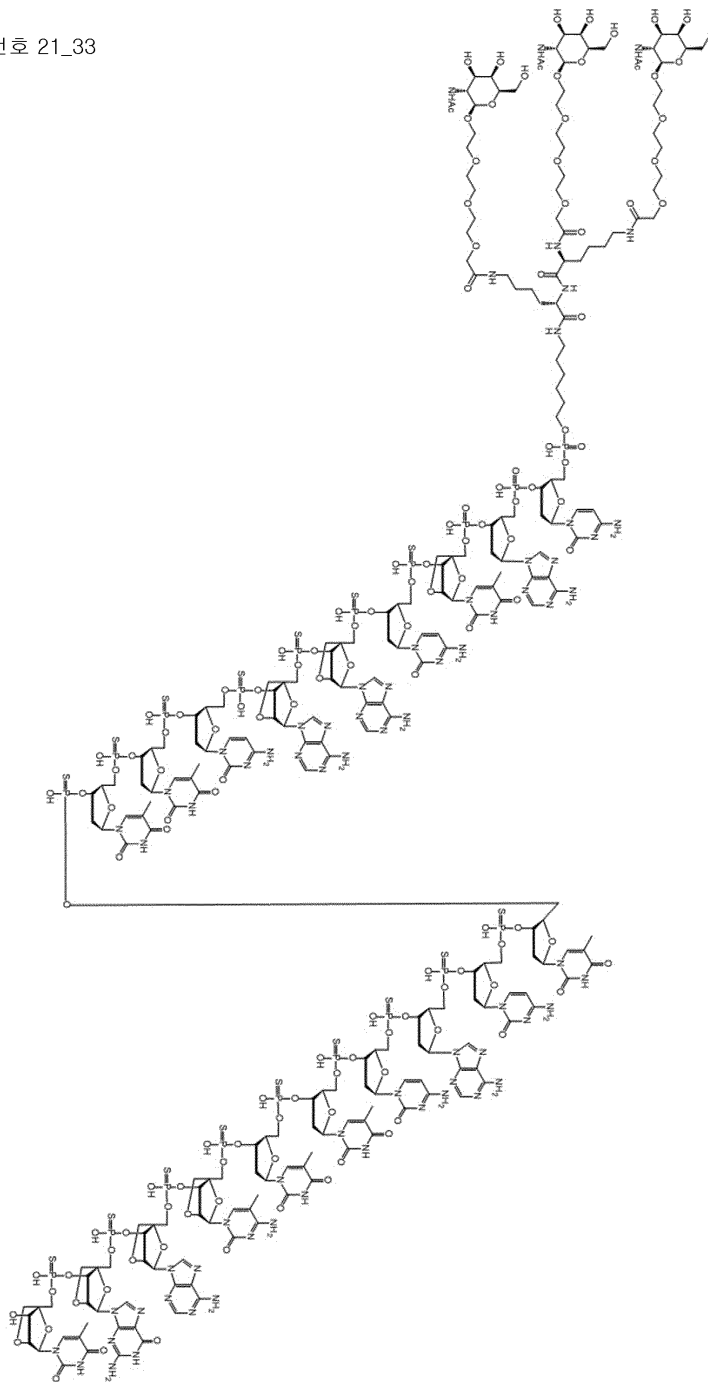
도면15

화합물 번호 20_22



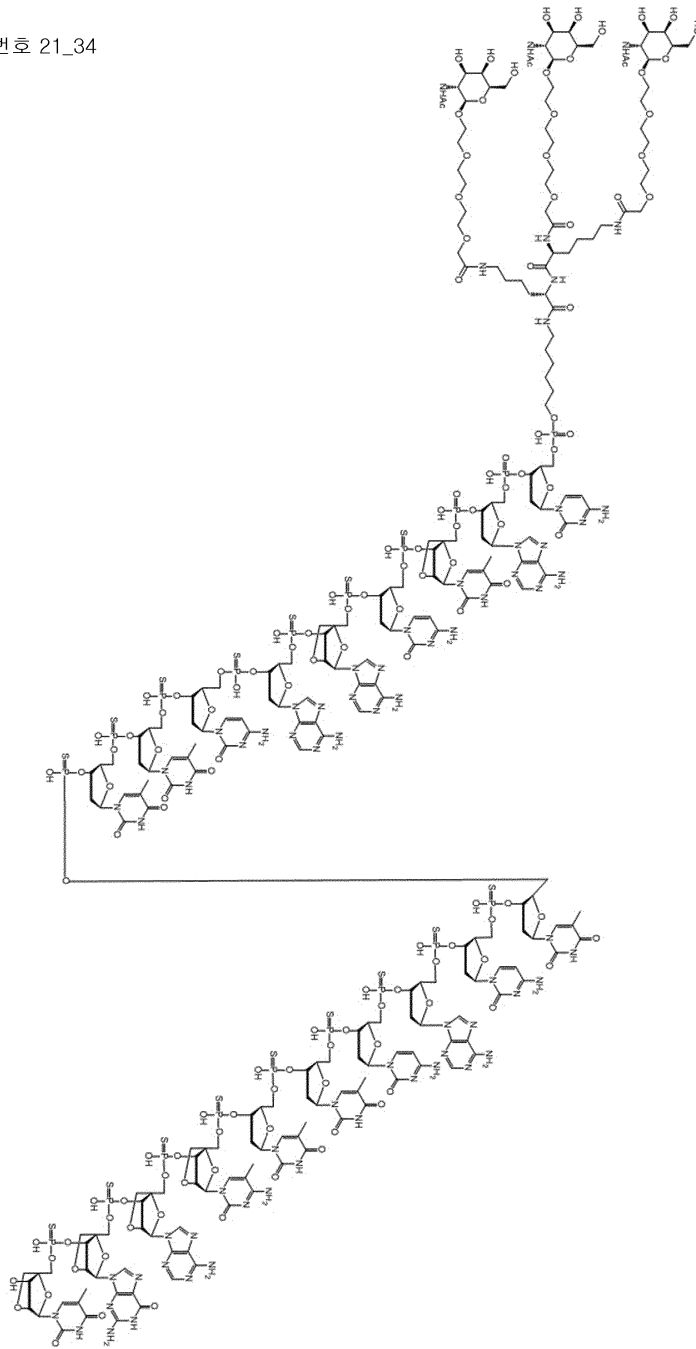
도면16

화합물 번호 21_33

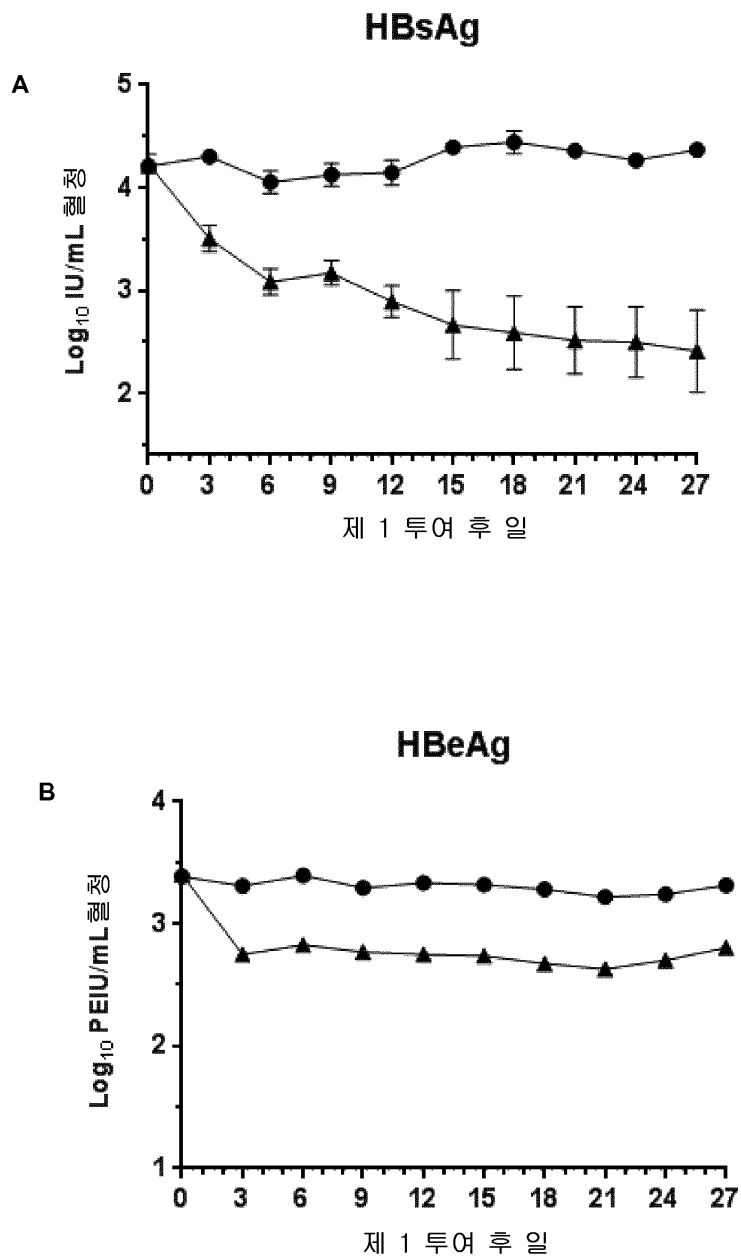


도면17

화합물 번호 21_34



도면18



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> F. Hoffmann-La Roche AG

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

<130> P34468-W0

<140> PCT/EP2018/078136

<141> 2018-10-16

<150> EP 17196554.4

<151> 2017-10-16

<150> EP 17208056.6

<151> 2017-12-18

<160> 34

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 82393

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

acaacgcgct ccctgcgggg cgggcgga cctccatgcg gcctcgcca cgctcagcac 60

cggggaagcc gaggcggaga agccgcgcgc gcctcagaag ctcccggacg cccaggtacg 120

tgggagcact ccacagatgg cgcaagtacg gttgggccag gcggttgcgg ccccgtcgcg 180

ccgcggcctc tgtgacgcac ggcgaggcct cccgggctgc tgcgcggcgc agcgggggcg 240

gggcgagcgc gtgagggcgg ggcggtgggg ggggggggag gagcgagagg ggcggagccg 300

gcagaggccc cgccccgggg ccggaggagc gaggacgcta cggagcaggc gcgtctcgct 360

gccgccgctg ccgccccgc cgctcgctct tctgtggagc cgccgccgc gccgccgcca 420

tttgacggg gacccagtg acaggggctc ggcgaggggg cggaggggag gaggaggggg 480

gggaggggccc gcggagcccc cgaggcgagg agcgacgccg ccggcgccgg cggggtccc 540

tgcgcgaccg cgccgccgc ggcgggcccc gagcagcagc agcagcagca gcggcagcag 600

cggcagcagc agcagcagc gaggcggggt gtgcgcctga ggcgcgggcg gcggcgggccc 660

tgcggcgggc cgggaggggc gggggcagcg gccgccgccg tttgatggat ccgaggatcg 720

cctggtttca gccagagcag ctcgaccgt ccaacagtct gtggatgcag atctgggaga 780

cgaccaggg gctgaggaac ctctacttca accaccactg tcacagcagc ggcggcgcga 840

gcggcgggcg cggcagcagc agcagcagca gcacggccac cggcgggagc ggcagcagca 900

ccggcagccc cgcgggcgcg gcctcgggcc cgccccggc cccggcgggc atgtatcgct 960

ccgggggagcg ctgctgggc agccacgcgc tgcccgcgga gcagcgggac ttcctgcccc 1020

tagagacgac caacaacaac aacaaccacc accagcccgg ggcttgggccc cgccggggcg 1080

gtctctcggc gtctctgct ccctcgggct cctcgteccc gcacccctcg gccgcccgtc 1140

ccgcccccga tccagccgat tcggcctcgg gcagcagcaa caagaggaag cgcgacaaca 1200

aggccagcac gtatggactc aactacagcc tgttcagccc cagcggaggg cgggcccggc 1260

ggggcggccg agcagacggc ggcggggtcg tgtacagcgg gaccccgagg aaacggagga 1320

actacaacca gggagtcgtg gggtagtggtc tggctctgcg gcccgatggc ctggccggtg 1380

cgaatgcgca gccgggcaca cgcccacaga ggggggttgt gaggtctag gagcgccac 1440

ccccacggcc tgccttcgtc gctgttgac gggggtgctg ctggccatcc ccaaccccc 1500

agtcgttcac acctttcccc aagcctcctt agcgtccac accctccgc tctgtcctc 1560

ccttagtcgt ccacaccttc ctcctctccc tcttaaccgt ccacaccttc cccaggcccc 1620

cccccttacc cttcactct cctcccatcc ccttagtta aacacatcta ccttgacca 1680

ccaccccgcc tcagccctc cacacctttt tcccatcat cacaactcaa gatgagaccg 1740

cttagcacgg gcctatcatt cattccctga gaacattggt gtgtgagtg tttttgatgg 1800

tgcaggacc gccaggtgctt tcttgccaa gaatagaaac atccagaatg ctctcccca 1860

tccccaatc ccagacgca attatgtcag cctgttaagg cattgcctgc tcttgacct 1920

ttggcccatc tttttatctt taaaaattc ccatgtcaca gatgccctgt ctatgcagag 1980

ggtggcgtgg gatgggtgac cactaagttt aggtgtgga aggtggtgag cccttctgag 2040

gccctgatag aactttccag gatttcattg tccgcggtc cagcttctca ctgtaaagtt 2100

gtcatcctgg cagaggcagc caatgctttt cattctaggg ggtagagatt tatgctaag 2160

agtgaatatt gcaccactag tgactttctg tttaaagttc agctcttaga aaatggaatc 2220

ttacctgacc cctagtgaat tatgtacata agcagggaat gttccaact agatctcct 2280

tcagaagagt cctgtgtcgt gaatagggtc ctgaatctta tttgttttgt aaaacaaagc 2340

ttttgggtct cgtgggtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtagctt 2400

gagtatggag aaccggcttt caaatgtctt ttcatcttc aggttgtgtt ttacattgag 2460

ggctttgaca tgcaaatgaa attaccaatt agtaatccca tgtgaacctt ttcctggatt 2520

tattcattca gatctgccct gctttggctg agagagagag ttctgtgtac ctttttgaag 2580

gtctggataa aatgagttgg tgggttccat ctgcttccag tgggctggtg tctgctctat 2640

gtactatta caactctac cttttgtgga aaatgcagtc aagcgttcta ggactggtgc 2700

tgtggtaac gtcaaacctg ccttcacatt ccagaaaggg aacctttta gggttgagtc 2760

ctctgtgtct aagcttcaag ggtgtctctc atggtcatca cgttttatta aaggcttgtg 2820

gttcacact gttagcattt ccaagtctac gcgtaaacct gtggtttagt gacaagcaaa 2880

ttgatgtga gggtttctgg tagtttcatt tcacaggagt aagctccagt taggtaatca 2940

ctgtcaacga aaaccttgaa gttccttaat tgcattttac tgaagcctct ttgcatgtgt 3000

ctagcaaaag atataagtc aagatgctta tttttttttt gataaattag aaattgtcct 3060

ctcctctact tgctatttaa tgcagaagat actctaaaag gtctcatattt atacttagaa 3120

gcaagatgtt cttgttcctg attcaaatat attgccctca aagggttag gagaggaatt 3180

ttcatttccc ggagggatta ctgtttaaaa actggttgta aacctcttta aaaactgctt 3240

atcacttcac cagattttcc attcttttgc ctctccctt agaggatgtc agcagttaat 3300

ttttttttta aattaaaaaa agttcaattc tgagacctcc tagtttcaaa aaatacatta 3360

aacaattccc aagagtgtta agagtgtctg ggtgcttaga aattcttgct ttgattcatg 3420

tattctgatt tttttttttt ttttgagacg gagtttcgct cttgttgccc aggttgaggt 3480

gcagtggctc gatctcagct caccgcaacc tctgcctccc aggttcaagc gattctgctg 3540

cctcagctc ccgagtagct gggattacag gcgcttgcca ccacgcctgg ctaatttttt 3600

atttttagta gagacggggt ttcttcatgt tggtcaggct ggtctcgaac tctgacctc 3660

aggtgatctg cccgtcttgg cctcccaaag gactgggatt acaggcatga gccaccgtgc 3720

ccggcctcat tatcctgatt tctttttttt cttttgagac tgggtctcac tctgctgctt 3780

aggttgaggt ggagtgcgt gatcatagct cactgtatcc tctaactctt gggctcaagt 3840

gatcctcctg ccttagcttc ctggagtagc tgggactaca ggcacatgtc accacacctg 3900

cctaattttt ttatttttac tttttgtaga gatggggcct ccatttgttg cctaggctgg 3960

ttttcaaccg gctcaagca gtctccccc cttggcctca cagagtgtg ggattatagg 4020

catgagccac cattctgcc agtatcctta tttcttaact ttagaaagt tttctatttt 4080

taatataggt atttaaaaa atctgaattc agagtgcacc tcgatgttat gctgttctga 4140

gattaaatat actaaaactg ttaccattgt tttctgaatt cttaatgt gactgatagt 4200

tagctaatag gttaacacat tgttggtggt cttggcctct gaactgatag tccagatggg 4260

gagaggagac cagaaagcat gtgaaaatgg actagaacca tgggacagct atatagtctc 4320

tcgcagctgt ctttgtgtt ctctgcttcc accaaattgg ttgatttatt tagaatgctg 4380

acctcttga ttgcctaagt cttgatgtt ttggtttct cctctgaact ctcaaaggta 4440

ctcacttcat gctcttggt tagccactt atgtttaact ttccttttat tatgtgttcc 4500

ctcttacaca tgacatggac atttctttaa tatgtagagt aagatattgg atttcatcct 4560

aaagtcttca aaataaaact cttgagctca tcactcaga cttcttcag taccacaga 4620

ccagggattt tgtttgctt ttaaaacatt tttttattt gtgttttatt atttttaaat 4680

tttaatttaa ttttatggag acagggtctc gctctgttgc ccaggctgga gtgcagtgg 4740

gtgatctcg ctcactgcag ctttgcctg ggtcaagcc atccacatgc cttggcctcc 4800

cagtgtgctg ggattacagg tgtgagccac tgtgcctggc ctaattttat ttttttaatt 4860

ttttttgaga cagggctcttg ctctgtcgct caggctggag tgcagtgtca taatcatggg	4920
tcacagcagc cttagcctcc caggctgaag tgaacttccc acctcagcct cctgagtagt	4980
tgggactaca ggcgagtgcc accatgcctg gctcattttg gtttttttg taaagatggg	5040
gtcttgtcat gttgcccatg aaggcttcca actcctggtc caagtgatcc tcccgcctcc	5100
gcctagcaaa atgttgggat tacaggtgtg agccaccatg cctggcctta tttatttatt	5160
taattatgaa tgaatgaatg aattaatgag agggagtctt gctctcttgc ccaggtgga	5220
gtgtgggtggc acaatcttgg cccactgcaa cctccgtctc ccaggttcga gcaattctcc	5280
tgctcagcc tcccagata ctgggattac aggcgcccgc caccatgccc agtaatttt	5340
tgtattttta gtagagatgg ggtctcacca tgttggccag actggtttcg aacttctgac	5400
ctcaagtgat ctgccacct tggcttcca aagtgtcagg attacaggca tgagccacca	5460
tgctggcct ggcttttat gttttaagt gcttccactg attctcttgg gctttgctcc	5520
ctccagaac tggccatggt ttaggatgct gtccacctgc tgctgcttgt ccatgaaaac	5580
gagccataaa ccttttctt ttgaaagact taattgttta tctactatgga gaaagagggg	5640
atggcaagaa gtagcaata caggaattt gcagaacttg gtcttgagcc ctgggtccag	5700
aaacttcttc tgggaaggtc ttggtgtttg tccaagctca tgataggttt ctgttggctg	5760
tactgccaga tctgtatag cttttttaag gcttggatga cttgttcaaa acaatgtttt	5820
ggagtacaaa ttggctgtg gggacatcaa gacctgttg ggaaacttgg gtttaaggt	5880
caatttctta aactaggatg gtgggaatgg ggatgtgaag ggagaatgaa tgtgagaggt	5940
attacagggt aaggatggag atgattcaga ttcccttaagt ggatttaata atcacactgt	6000
agctttgaac ttgagtact ggggaaatat ttgtgtgtt tttggaaata agggccagaa	6060
ggactattgg ttgggtaag aagatagtag ggggatgtat aggtggacct gctagtggg	6120
agctgagatt tggaggctg agatgtagt ctcttctactg ccgtagggca gtatctctt	6180
glatgtgcca tctctagtgc cccattgttc atcatgtcat agtaagcca agatgttcat	6240
gccttttttc agcactgcat tagggcttat atctgttct ctttctctct ctctctcgt	6300
ctcgtccct cctctctct ctcttctgt ttttttttt ttttagacg gagtttcaact	6360
tgtgttggc aggttggagt gcagtggcgc gatcttggct cattgcaacc tctgactccc	6420
gggttcaagc aattctctg cctcagctc ccaagtagct gggattacag gcatgtgcca	6480
ccatgcctaa ttttgtatct ttagtagaga tggggtttct ccatgttggg caggctgggtg	6540
tcaaactccc aacatcaggt gatctacctg cctcgccgc ccaaagtgt gggattacag	6600
gcatgagcca ccgcgccgg cctctctctg ctattttcta cacagtgtta ccaatgagat	6660
tgggtgtact gctgggctcc aaagcaatca gacagattaa agtagattga atatgaaaga	6720

atttagaggc ctttttccaa gtgatttggt cttctatttaa tttctgtgca ttgcagata 6780

tagccacag taattcttag tgaactagaa ctttcagggt attgaatttt actgatttgg 6840

gtactgacat gcgcttttaa gaagacatta ggttttctat agttagatt gtacactaac 6900

aataaattc atatttaaga atgtctcaaa atttagtata ctgtgttcaa ctaactaac 6960

tttctttgtt ttttttgtt tgttttgtt ttgttttttg agacggagtc ttgctatgcc 7020

accaggctg gaggcagtg gcgtgatctt ggcttactgc aacttcaaca ctctgggtt 7080

caagtattt tctgcctca gcctcctgag tagctgggat tacaggcacc cgccaccaca 7140

cgggctaatt ttgtatttt tagtagagac ggggtttcgc cgtgttgcc aggtggtct 7200

tggactcctg acicaaatga tctgcctgcc ttggcctccc acagtgtag gattacagac 7260

atgagccact gcgcccggcc gctaacttaa ctttcattcc acaactcca tcttttatcc 7320

aaaatctgtg atcattgaat actgtcacca ttaatcattg gcatttcagt gtttgactt 7380

ttttttccc cttctgtctt tgtggactct ttttaacac tcataaagt ttaactattg 7440

aaaagcaaag gaaacgggta gtgactttt ggagtctgtc taccagtgg tcacacaaaa 7500

ggcttactac attacaggaa agataggatg ggaaaggat actagaaaat tctaagtcag 7560

gaacgggggt gtgtattaga aaaattctga tctggcatg ccagatggcc ttacatctca 7620

atttcttccg tgaatttct gccacaaat catagtgtta gaagtacaga aggtccatg 7680

ggaacagaat ttaagggtc cgttggtgat acggaactga tcagatggtt ctcacttgtt 7740

ctcagataac ctgtatactg aatatcacag gaagggtata gacgtcatgg cagtggtag 7800

atattcttgc acctgtgaa gctgagaaaa ttaaagtaat ttttttctt gtggaaagta 7860

gaaaatcaag cttttgtatg atttcacaca gctttctatt ctccttttg ttgactctgt 7920

taagagtaac atttagtgtt ggaaactatt tcaggatcac accacaaca ctagagactg 7980

tattaatcac ttacacacac ataggtatag agtaatcttg aagggtctgt agggcaaaga 8040

taatgctttt ttgaagaatt agagactagt taccagcacc tggatttgc tgtttctac 8100

agagctgact ggacagccta gactctgtg aggaattcag aggatggcca gtagaatgtt 8160

ctttccccc cagaatatit ggtagggact cagctgtgtt ggaatgcaa aaaggctttg 8220

agtttgttc actattctta agattacacg taattgttt tttgtaagag attatatata 8280

ttcaagtga ggaaggcttt gatttagact ttcttaatt tggaaacaca cagcagatga 8340

tacatttatt tccatctgat aagtacttg atgatgtaa aagacattg agttaagat 8400

ttttgggaaa aaagctgaat gttgagccat ttatgttggt tactggttcc ctattcatt 8460

ggacaatttt aagtcctaaa acaatcttaa ccatgtgcac aagagatttc acatagtatt	8520
tggttaattaa attaaggaat tctagctcaa gtcatgcttt ttgctgaaat agttgtatat	8580
athtagtgcg gaaacctgtg ttttcaaatt aatgtaataa aagtttcaat aaaatggaag	8640
cctttattac cgigtctcaa atgctatgct aaaccttttc catttggtat tatattaacc	8700
tcctcataca tagccctact aattttttta ctttctatct tgaaataatt acagatttat	8760
aggaagtgtg gaaaaatagt acagagccca gtctcccttc accaagtttc acctaattgt	8820
agtagctcac ataacgataa tttaatgtca agaaccagga aattgtcatc gttgcaatcc	8880
ataagccttt ttagatttc accagtttca catgtatttg tgtgtgtgtg tatatatata	8940
attgtatgca attttatcat gtgtagatct ggatagccac tgtaacagtc tatagtctta	9000
tatacagagc tactccatca cctcagggct ccctatgcta ccactttata gccgcacgca	9060
cccttcacgc aaccactaat ctgtttgcat cctgttaatt ttgccatttt gagaatgtta	9120
tataaatgga atcatacaga atgtaacttt ggcttttttt cttttacat acttcctttg	9180
agagccatcc aaattgctgc atgtatcagt agttcatttc tttttactat tgagtagtag	9240
tcctagtagt ggctgaacca cacaatttgt ttaaccattt acttattgaa ggacatacca	9300
gaagggtgtt ttccagtttt ttggctattg caaataaagc tgctataaac attcatgtat	9360
ataaatatct ttatgtgaat ataaagtctt catcttgggg gaataaatgc ccaaatgttt	9420
ggattgtatg gtaagtgcac gtttggtttt tagagaaact gctgaactat ttattttcta	9480
gaatgactat atcctcttat attcctatca acaatatatg agatatccag tttctctgca	9540
tccttgctag catttagtgt taccactttt ttatttgagc ggttctaata tgtgtagtga	9600
tagcctgttt tgccctatat taatcaataa aaatagcctc atctaactct aacttttttt	9660
attttaaac atcttggcag tattgaactt tctcaatgaa aaatctctaa aattgtgact	9720
tgaaaggctt taattttcca gtttttcttt ggttttactc ttagcagtaa cattttaact	9780
ttttttgtc ttigaagtaa ttttcagtgt ttcccttaca tgttgctttt tcttagaaac	9840
tagttactag catgaagtag atcttttagc tcgttttcta aaaacataaa aaagtaaac	9900
tgtggggttt atttcaaat tgagagtccg gtcttttcat atgaggatat tttatagtct	9960
gttggcttgg ctatatttta gggagtaaac ctgtggtag tggtttggtg ttggtggtgg	10020
taaagtcttc ttacagtatt tttatactg aataataacct ttagactcta tagaatagat	10080
acttgatctt caaatctatc ctagaataaa ttgttttata taaacagctt tgtgacctga	10140
gaattgggac ttagtccctt agttttccct tactggccct ttgtagtcac tgttttgatt	10200
ttgtgaaagt aacttaactc ttagcactgt caggtagtgt acattcctgc caagcaaga	10260
ataagaatac ataggattgt gttttaattc tataattagg tgacttttgg ctaatttcca	10320

ggaacttggg ctttaataaag tactagtgat aagtttggaa attttagtgt ccttgttctt	10380
tgaagttatt caccctttac tttcttgttt gtttgggtg tttatactac tgcctctaaa	10440
tatagctgaa ataaaggaag aaaaataacc cctgtaatat cactaccagg atataatttc	10500
tttttttttt ttttttttga gatggagtct cgtctgtctg cccaccatct cggtcactg	10560
caagctctgc ctctgggtt cagccattc tctgcctca tctcccag tagctgggac	10620
tacaggcgcc cgccaccaca cccgcttat tttttgtatt ttttagtagag acgggtttc	10680
actgtgttag ccaggatggt ctgatctcc tgatctgtg atccacctgc ctccgctcc	10740
caaagtactg ggattacagg catgagccac cgcgccggc ctgatataat ttctgttaac	10800
agtttgatgt aaatatTTTT tgacttttta gtgtttttat atatataat attttatgtt	10860
tttcttttat caatacgcac tcttactgtg ggaataattt taatgttttt aaagagtgg	10920
gttttatgtt tttttttat tttatagaaa tgggtctctg ccgggtgcga tggctcacgc	10980
ctgtaatccc agtactttgg gaggccaagg caggagcatc acctgaggtc gggagtctga	11040
gaccagcctg accaacaagg ataaaccgcc tctctactaa aaatacaaaa ttagccgggc	11100
tggttgccac gtgcctgtaa ttccagctac ttgggaggct gaggcaggag aatcactga	11160
acccggccgg tggaggttgc agtgagcaaa gatttgtcca ttgactcca tctgggcag	11220
caagagttaa acttcatctc aaaaaaata aaaaataaaa aagaaagaaa gaaagaaatg	11280
ggatctcacc attttgctg gttttgaact tgtgtctca agcagtcttc ctacctcagc	11340
atcccaaagt attgggatta caggtgtgag cccatcctgt ttgttgtgt tctttgttg	11400
ttgttgtttt tagatgaagt ctccctctgt caccaggct ggagtgcagt ggcgtatct	11460
tggctcactg caagccccgc caccgaagt caagcaattt tctgcctcag cctcccgagt	11520
agctgggatt acaggcgccc accaccatac ctggctaatt tttgtatttt tagtggagac	11580
gaggtttcac catattggcc aggctagtct tgagctctg acctcgtgat ccacctgcct	11640
cggcctccca aagtgtggg attacagtg tgagccactg cgcctggcct gttgtgttt	11700
aaataaaaga aatttattct cttacagtcg aggccagaac ttagaactgg ttttcaatct	11760
aaattttttt tcttctttgg gagaagggca tcagaatatt gtggatatac tttttgact	11820
taaaaaaaaa ggttttactg ggctgggcat ggtggctcac ctgggattaa ctgcctgtaa	11880
ccttggcact ttgggaggct gaggcagtg gatcgctga gtccaggagt tcaagagcag	11940
cttgggtgac atggtgaaac tccgtctcia ccaaaaaaaaa aaaattagcc aggcattggtg	12000
atggcgtgcc ctggaagtc cagctacttg ggaggcttag ctgggaggat cgcttgagac	12060
caagaggcag aggttgcatg gagctaagtt catgccactg cactccagcc tgggtgacag	12120
agcgagacct cgtctgaaaa attttttttt ttttttacta atatgacaaa catcttttca	12180

tttcaaatat atttctatac cttttttaat atctcattgc ctttagaatg accttgtatt	12240
catagtacat atgtatgtga tattccattt atttattttt tttcttttgt ctttttttgg	12300
ttatatcca ttgatttaaat gtaccttaat ttatcttacc aatttcttgt tgacctttt	12360
gtttccagtc ttttgttttt ttaccagaca tggattaagc tgagcctttg ccccagacga	12420
cattatttct tttttatcag caaaatatgc gtgtaatgaa attagaatta aaaggcaaaa	12480
aaggttatcc tttatttttc tacttatttt tattgagata gtaattcaca taccataaat	12540
ttaacccttt taaagtgtaac agttcagtgg ttttcatata ttagaaggtt gtacaacat	12600
cgcaactaat tccagaacat tttcatcacc ccagaaagaa actctgaacc cattatcact	12660
ccccactccc tcacacaccc taacctggc agtcacatat agactctctg tctctgtgga	12720
tttgtttact ctggaccttt catataagtg gaatcataac agtttgtggc cttttgtgct	12780
tggcttctca aacttatctg tttccaaagg ttatctgtgt cgtagcatgt gtcagtactt	12840
cattcctttt taaggctgaa tattttattg catgtatatg ccacattttg tttatccatt	12900
cacctgtaga aggacattta ggttgtttcc attttttggc tgttatgaat attactgctg	12960
tagacgttca tgtacaagtt tttatgtgaa cgtgttttca ttttcttgg gtatatactt	13020
aagtgaggaa ttcttgggtc ttaagttaac tctctgttta acattttgag gaactgcca	13080
attatttttt aaagtggctg tgacatttta tattctacca gcagtgaatg aaatttcaa	13140
tttctccaca tacttgacag cacttttttt tttttttttt tttgaggtga agtcttgctt	13200
tattgcccag gctggagtgc agtagcatga tcttggctca ctgcaacctc cacctcccag	13260
gttcaagcaa ttcttgtatc tctcagcctc ccgagtagct gggattacag gcgcatgtca	13320
ccatgcctgg ctaatttttg tattttttat agagacaggg ttttgccatg ttggtcaggc	13380
tggctctgaa ctctgatatt caagtatcc acctgcctta gcctcccaga gttctgggat	13440
tacaggcgtg agccactgca cccagtctgc actttcttta ttatctgtct tctttattat	13500
agccaatcta gtgggtatga agtaagtgtg tcatttgtga ttttgattgt tagtggtgac	13560
taaaaatgtt gaatatcttt acatgagctt gttggccatg tgcacatctt tgttgagaa	13620
atatctattc aaatcttttg actattttta aattgggtta tttatctttt tattgttgag	13680
ctataggagt tctttatttt attttactga gacaggtctt tgctctgtca cctagcctgg	13740
agtgtagtga tgccatcttg actcactgca acctctgccc ccaccccagg ctcaagtgat	13800
cctcccacct cagtcagcat cccacagctg ggaccacagg cgcatgccac catgcctggc	13860
taattttttt tttttttttt tttttgtatt ttagtataga cagagtctca ccttattgcc	13920

caggctggtc tcaaacctct gagctgaagc aatccgcca tctcagcttc ccaaagtgt	13980
ggaattagag gcatgagcca ctgtgcctgg cctatatttat tttaaagatg aggcctcact	14040
ttgtcaccca ggttggagtg cagtggcgtg atcatagttc actgccattt tgcctcctg	14100
ggctcaaaca gtactcacga ctcatcttcc tgagtagcta ggactgcagg catgtcgcta	14160
gcatgcccag ctaaacagct tctttatatt ctagatcggg gtgtccaatc ttttgacttc	14220
cctgggccac attagaagaa gaagaattgt cttgggccac acataaaaata cactaacagt	14280
aatgacagct gatgagctaa aaaaagaatt accaaaacat ctcataatgt tttagaaag	14340
tttacaagtt tatgttgggc cacattcaaa gccatcgtgg gcctctggcc gtgggttggg	14400
tgagcttggt ctaaagcta gacccttacc agatggatgg tttgtagata tttatcgcat	14460
gctgtgggtt ttttttttt actttctttt aggttttttt ttttcttaa taattaaact	14520
gattaaaagc tttaatcttt tcatcttctt gataatgtct tttaaagcac aaagttttgt	14580
ttcaatgatg tctaatttgt ctattttttt tcttttggtt gcttgcata cgtaagaaac	14640
tgttgctaaa tccagaatgc tgaagattta cttgtgaact ttgtttcctt ctatgagttt	14700
tatagtttta gctcttgtat ttaggtcttt gatacatctt gaggtttttt tgttgttgtt	14760
gagacagtct tgctctgtcg cccaggtctg agtgcagtgg tgtgatcttg gcttactgca	14820
ccctctgect cctcggttca agcaattctc atgcttcagc acccgagtag ctcggattac	14880
aggcgtgcac caccaagcct ggctaatttt tgtattttta gtaaagaggg ggcttcacca	14940
tgtttgtcag gttagtcttg aactcctggg ctcaagcaat cctctcatct cggcctcccc	15000
aagtgtctggg attacaggca tgagccacca cggccagcct gttttgagtt catTTTTAAA	15060
atatggtgtg aggtagaggt cccatttcat tctttgcct gtgggtatcc agttgtccca	15120
gaaccatttg ttgaaatgac tcttgtttcc tcattgagca atgtcgtgag accctatctc	15180
cataaaaaat aattaaaaaa aaaaaagaat gcagaaggaa acagttttgc caattttgta	15240
gtatttactg acaatttgca tatgtcttta cattcttttag ctatttattt tcttttgaa	15300
ttactgcctt tgttcatttt tcttttgag ttgtttgtct ttttcttatt aatttgtaag	15360
agattttgca aatatafaca atttcttttc tcttttttt gagatggagt tttgtctctc	15420
ttgccaggc tggagtgcag tggcatgac ttggcttact gcagcctctg cctcctggtt	15480
tcaagagatt cttctgcctc agcttctga gtactggga ttacaggtgc ccaccaccac	15540
accagctaa tttttttttt tttttttgt atttttagta gagactcggg ttcacatgt	15600
tggccagact ggtctcaaac tctcaccctc agttgatcca cccaccttgg cctcccaaag	15660
tgctgggatt acagtttgtg gccaccgtgc ctggacctcc cacattattt tgaacaaat	15720
tccatatcac ataatttctt ttttttgaga cagagtctcg ctctgtcacc caggctggaa	15780

tgctgtggcg tgacctgtgc ttactgtacc ttctgcctcc taggttcaag cgattctcct	15840
gcctcagtct cctgagtagc tgggattaca ggcacgcacc accacacctg gctagttttt	15900
gtattttttag tagagatggg gtttcaacat gttggccagg ctggtcttga actcctggcc	15960
tcagggtggc cgiccacttc ggcctcccaa agtgctggga ttacaggctt gagccactgc	16020
accagccaa tatcatataa ttcatataa atagtcttt gtgtatcttt agataaggac	16080
ttaaaagaag gcataatcgt aacaccatta ttaataccta aaagaagtga gcaataaata	16140
attcatttgc cgtatcaaat atccaatgtt catatttctt ccatgtccc ataataattt	16200
ttaaaagttt gctcaaatca aaatccaaac aagattatit caaagcattg tttagagtac	16260
attttaaatc ttaatttata gatttctctg ctgtctcttt tccccatat ttatttgttg	16320
aagaaaccaa gcgttgtttc ctgtggactt tcctactctc tggattttgc tggttatatt	16380
cctctggtat cagtttacta tgatcccttt tccccctga ttttctgtaa atttgtaact	16440
agatctagag atttgtttag attttgtggg tttttttttt ttttttttt ttttttcaa	16500
aatgcatca taaatgggtg tgtgtacatc tctcagaaga cacatatctt aatgtctttt	16560
tgtggtatta gttattaatg attactgcct atattttatta attcattatt tggattgtaa	16620
gtttatgata gtctcttgat gctttttctg ttgttagctg gaatgcttct aaaaggagaa	16680
ggctttcttc ttcaagctac ttggttgtct tgagggtttg cttcttatag ggaaagcagg	16740
ctaagggtga aaaaggaaat agtttctaac tgggtctgtt aatgagctgt cacccaggc	16800
aaagagaagc aaggcaggtc acaggaaagt gaagtgggct tgggatgatt ggtgccccat	16860
gcgtgcatgc atgaaggga gttaatctc cctgtagtga actctactgg gcttttggtc	16920
agtagccaag acigtcaagg aagacctttg tcagaagcca tacctggcct ttgcttttag	16980
ctgttggtag ctgaaggaaa ccagaacaga cctatgacct gtgaacttct gctcagtaga	17040
caaagtctc tcagcctaaa ttcagtaagc aggagtaaga tgcttgcttt cccttgaagt	17100
gaaacgtgaa ttatatgttt cttcaacttg tgctaattatt ctttttttt ttgagatgga	17160
gtctcacact gtctcccagg ctggagtgc gtggtgcaat ctccgtcac tgcaacctca	17220
gcctcccag tagctgggat tacaggcgcc tgccaccacg cctggctaatt tttttgtatt	17280
tttagcagag atggggtttc actatgttgg ccaggctgga cttgaactcc tgacctcacg	17340
atctgcctgc ctcggtctcc caaagtctg ggattacagg cgtgagccac cacacctggg	17400
caacttgtgc taatattctt aaccttcatg tgaatcattc ctgccctcag gctagcataa	17460
cccatacagc cttccttata ggaagatttc ctactgggag tgaatttgct cagtgtattc	17520
ccaagatat cccccaatca aatattttta aagtcatcat ttacatgtaa aaactatgta	17580
acaagcatgg tagcagcagc gttaaagaaa tggcagtatg gccctgtaa gggaaggctc	17640

cagaagatga gccgcactca gcctctaggt cacagctacc ttaggagttt gcagttgttc	17700
ctggggaagt cagtagacaa agctatctct caggcctggg caagataggg atttttttt	17760
tttctttgag atggagtctc accctgtcat ccaggctgga gtgcagcagc atgatctcg	17820
ttcaccacaa cctccacctc ctgggttcaa gtgattttac tgcctcagcc tctgagtag	17880
ctgggactac aggtgcgggc catcatgcct ggctcatttt tgtattttta gtagagatgg	17940
ggtttcacca tgttggctag gctagtctca aactcctgac ctcaggtgat ccacctgcct	18000
cccagagtgc tgggattata ggcatgagcc actgtgcca gtgtttttt tttttaatt	18060
gtagtacag gatctcactt tgtttcctgg gctattccca aactccaggc ctcaagccgt	18120
ctcctacct tagcctccca gagtctggg gttacagggt tgaccactg tgcctagtct	18180
cagaattcat gtttttaaa gtcactctgt gccaggtca tgcctgtaat cctaatactt	18240
tgggaggctg aggcaggagg gttgcttgag ccaggaggt tgagaccagc ctggaaacca	18300
tagcaaaatc ctaactctac aaaaaataca aaaaatagcc aggtgtggtg gcatgcacct	18360
gtagtcccg ttacttggga ggctgaagtg caaggatcg ttagccctag gaagttgagg	18420
ctgcagttag ctgtgatcat gccactgcac aacagcctgg gcaacagagt gagaagtaac	18480
tctggctgtg gtggggaag tggattagt gagaatggaa gctgggaaac atggtggttc	18540
ttgctaagtc agtatcaagg gatcacagat gagggggcta tttcgtccta ataaggcct	18600
tggctcctca gatagtcag gatttttcta tttagaagct cttctcagt tttcttgcc	18660
caaggcatat acggttgata tttgtacaac acaggctgga tctgtatggg tccattata	18720
tgtggatttt tttcaacca aacttggatt aaaaatatag ttgtaggcca ggcacagtga	18780
cttatgcctg taagcctagc actttgggag cccaaggcag gcggatcagc tgaggtcagg	18840
agtttgagac cagcctggcc aatgtggtga aacctgtgc ctactaaaaa tacaaaaaat	18900
agctgggtgt ggtggtgtgc acttgaatc ccagctactc aggaggctga agccagagaa	18960
ttgcttgaac ccgggagggt gaggttgagc tgagctaacg cagcagaggt tgcagtgagc	19020
taacgcagca gaggttgagc tgagccaacg gggtggaggt tgcagtgagc caagattgca	19080
ccaccacact ctacctgtg tgacagagca agactctgtc tcaaaaataa ataaataaaa	19140
atacagtgtg ggccaggat agtggtcat gcctataatc ccagaacttt gagaggccaa	19200
ggcaggcaga tcagttgaag ccaggagttt gagaccaacc tggctaacat ggtagaacct	19260
cacctctact aaacagaagt acagaaatta accaggcata ggtggtgcat gcctgtaatc	19320
ccagctgctt gctaaactga ggcaggagaa ttgggaggca gaggttgagc tgagctacga	19380

ttgtgccact ggactccaga ctgggtgaca gagcgagact ctgtctccaa gagaaaaaaa	19440
aaaattgtac ttacaggaca tgaaccacac ctgtacggtg tgctgactgg gagactggag	19500
tatgcatagt tcttggtaaa caaggggatt cctgaaacca atccccctgag tatatggagg	19560
gttgactata tattttaata gaatttattt cttttttttt ttttttttagc agtttttaggt	19620
ttatggaaaa attgagcagg agtacatagt ttctctatct ccctcacatt tccccattac	19680
tagcatcttg aaatagtgtg gtacatttgt tacaactgaa gagccaaata ttgatacatt	19740
actgttaact aaggctccgta atttacttta gagttcactc ttggtgttgc agttttctatg	19800
agtgttggca aatatatcat gacatgtatc tagcattata gtatcatatt gagtagtttc	19860
actgccctaa aaatccccct tgttccacct ttctcatcct ccatctacct gaaccctga	19920
taaccactga tccttttaca gtctctatag ttttaccttt tacagaatgt catatagtgtg	19980
gaatcataca gattggcttc tttccatgtt ccttctctggc ttgatagctc ttttcttttt	20040
tttgagatgg agtctcgtc tcgcccaggc tggagtgcag tggcgcaatc ttggctcact	20100
gcaaactctc cgctcctgg gttcaagcaa ttctctgtc tcagcctccc aagtagcttg	20160
gactacaggc gcataacctc cctgcctggc taatgtttgt attttttgta aagggtgggt	20220
tttaccatat tggtcaggct ggtctcaaac acctgtctc aggtgatcca cccacctcg	20280
cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccacctgc cctgccagct ctttttttg	20340
tactgctgaa taatactcca ttgtataggt gtatgagttt atctattcac cttctgaagg	20400
acattttggt tgctcctaag ttttggcaat tatgcatgaa gttactataa acatctgtgt	20460
gtaggttttt gtgtggtcat gtttttagct catttggata aataccaagg agcacgattg	20520
ttggatcgta tggtaagagt atgtttagtt ttgtaagaaa ctgccaaact gtctttcagg	20580
gtgactgtac cattttgcat tcccaccagc aatgaatcaa gttctgtcg ctccacatcc	20640
tcgttagcat ttggtgttgt cagtgttttg gcttttcacc attctaatag atatgtagtg	20700
atatcttgtc ttactttgca gttctctaata gacgtatgat gttgagcatc ttttcatctg	20760
cttattttgt gtgtttgttg ttgtgttgtt cattgaaatg gaatctcgt ctattgccca	20820
ggctggagtg caatggtaca atcttggtc actgcaacct ctgcctcctg ggttcaagt	20880
attctctgc ctgagctccc caggtagctg ggattacagg cgcgccccac catgcccggc	20940
tagtttttgt attttttaga gagacaggat ttcacatgt tggccaggct ggtcttgaac	21000
tcctgacctt aggtgatctg cccgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga	21060
gccactgcgc ctggctttca tctgcttatt tgatatgtgt atatgttatt tggcaaagta	21120
tctgttctga tcttttgcce attttttaata cagattgttc ttttattgct tctggggttc	21180
ttttgtttg ctttttttga gacagagtct tgctctgtcg ccagctctgg aatgcagtgg	21240

catgatctca gctcactgcg acctctgctt cctgggttca agtgattctt gtgccttagc	21300
ctcccaaata gctgggatta caagcatgtg ccaactgcacc tggctaattt ttgtatttat	21360
agtagggaca gggttttgcc atgttggcca ggctggtctt ggactcctgg tcttcagtga	21420
tccaccacc tttgcctccc aaagtaatga gattacaggc gtgagccacc atgcccggct	21480
tattgttaag ttttaagagt tctttgtata tgttatattt ttgattcttt taaaattaat	21540
acttaataaa ataattgtac atatttatgg gatgcatgtg atattttgat acatgcatac	21600
aatgtggatc aaatcaaggt aattagagta ttacctcaaa catttgtcat ttctttatgt	21660
tgggaacatt tcaaatgtc tagctatttt gaaatatata ataaattatt atctataagt	21720
cacctcattg tgctgtcaaa cattagaact tattctttct acctggcttt attttttta	21780
ccccttaacc aaccattctt catcagctcc ccgtctcccc tactcttttt ttttttttt	21840
ttttttgata cggagtcgct ctgttaccga ggctagagta cagtggcaca atctcgactc	21900
actgcagctt ccgcctccca ggtttaagca attctctgcc tcagcctccc gagtagctgg	21960
gattacaggc gaatgtacc acacccgact aatttttata tttttagtag agatgggggt	22020
tcaccatctt agccagactg gtcttgaact ctgacctcc tgatccaccc gcctcagcct	22080
cccaaagtgc cgggattaca ggggtgagcc accatgcctg gccccctta ctcttttctt	22140
agcctctggt atctatcatt ctactctcta ctctatgag atcaactttt ttttagctcc	22200
cacatatgag taagaacatg taatatctt ctctctgggt ctggcttctt tgtatatatt	22260
ggataataag tcttttatta gatactgtt ttgcaaatat ttttccgag tccgtgactt	22320
atcttttcat tctcttaaat agtgtctttt gcagagcaca cattatacat tttagtgcag	22380
tccagtttac caattcttct tttgatggat tttgcttttg gtattgtgtc tagaaagtct	22440
tcgccaaacc acagtcatct agagttcccc ttatattatc ttacaggagt tttatagttt	22500
ttgttttaca tttaggctct tgatctattt taagttaatt tttatgtgaa agatataaga	22560
tctatgtctg gattctctct tttttgaga tggagtctcg ctttgtcgcc aggctgaagt	22620
gcagtggcgc gatctcggtc cactgcaacc tctgactccc tggttcaagg gattctcctg	22680
cctcagcctc ccgagtagca catgacacca cgcccagcta atttttgtat tttgagtaga	22740
gacgggggtg caccatgttg gccaggatgg tcttgatctc ttgacctcgt gatccgcccg	22800
cctcagcctc ccaaagtgtc gagattacag gcatgagcca ccacgtccgg ccagtttttt	22860
tgttttatatt attatttat ttgaaacagg gtcttgttct gttgccagg ctgcagtata	22920
gtgacaccat caaggcttcg ttgcagcctt gacctcctag ggtcaagtta tcttcttct	22980
tcagcctcct gagtagctgg gactacaggt gagcaccact ctgaccaggt actttttaaa	23040
tttatatttag agacagggtt ttacatgtt gccaggctg gtcttgaact cctgggctga	23100

aatgcccttc ctaccttggc ctcccaaagt gttgggatta cagacatgag gcactcagcc	23160
cagccaatat aattcttttt ttttttttg agacagtctt actctgttgc ccaggctgga	23220
gtgcagtggc atgacacag ctactgcaa cctctgcctc ctggactcaa gctgtcctcc	23280
cacctcagcc tccaagcag ctgggattat gggtgcccat gaccacacc agctaagttt	23340
ttaaattttt ttagagattg aatctttctt tttctcagcc tggctcctcaa ctctgagct	23400
catatgatct gccgcctcc gtctccaaa gtgctgcgat tacaggcatg aaccactacg	23460
cccagctac aatttatttg taatccaagt ttattgaaa aaaaaatcca catataagtg	23520
gacatatgta gatccaacct gtgtgttcc agtgtcaacc atatatacca ataattcttt	23580
ttttttttt ttttttttt ttttttgag atggagtctt gctctgtcgc ccaggctgga	23640
gtgcagcggg gcaatctcat ctactgcaa cctctgcctc ccgggttcaa gtaattctcc	23700
tgctcagcc tctgagcag ctgggactac aggcattcac caccacgcc agataatttt	23760
tgtattttta gtagagatgg ggtttacca tattggccag gctggtctca aactcctgac	23820
ctcaagtgat ccaccgcct tggcctcca aagtgttggg attacaggag tgagccactg	23880
tgctggcct ataattcttt acgtatattg ttagattcag ttgtctagta tttatttag	23940
catttgtgta tctgtgttca tgagaggtat gtctctgtag tttcttttg tttctttct	24000
gtctggttta gggtaatgct ggctcatag aataggttag gaaatatttc ctctgcttct	24060
gtttctgaaa gagaattgag gtaatatcta ttttttttt tttagatgg aatcttgctc	24120
tgtcgcttag gctggagtg agtgccgcaa tcttggttca ctgcaacctc tgctcccag	24180
gttcaagtga ttctctgcc tcagtctctt gagtagctag aattacaggc atgcaccacc	24240
atgcctggct aatttttgta tttttagtag agatggggtt tcactatgtg ggccaggctg	24300
gtcttgaact tctgatctca ggtgatccac ctgtcttgc ctccaatgt gctgggatta	24360
caggcgtgag tcaactgtcc tggcccgaga taatatctaa tttaacagtt tggtagaatt	24420
caccagtga cccatctggg cctggctcct ttgtcttag aaggttattg attattgatt	24480
caatttctt aatagataaa ggtgcattga gatgtcttt tcttcttggg taagtttta	24540
tacatttgtt cttcaagaa attgttccat ttcatttagg ttatcaaatt tgtgggatta	24600
gagtccttca taatattctt ttgttttgc tttggtgtcc ataggttcag aagtgatggc	24660
ccttttctat ttttctatt agtaatttgt gtctttgccc tttttttct ttgttaact	24720
ggctagaagc ttatcaattt tgttgatctt ttcaaagaac cagtttttgg tttcactgat	24780
tttctctat taattttgtt ttcaatttaa ttgatttctg ctctaattgg tttcttctg	24840

ctcactttgg atttaatttt ttttagtttt tctagaaaac taagttttta agtgaaaact	24900
gagattattg atttttagat cttttttcta atgtttacag ttaacactgt acaatttcct	24960
gtaagcactg ctttctctat atcttacaaa ttttgatgtc atattttcat tttcatttag	25020
ttagaaatat ctcttgagac ttctttgacc catctgttat ttagaagtgt attgtttaat	25080
ctccaagtat gtattttggg atttttctgg ctatctttct gctgttgatt tctagttaa	25140
ttacatgtgg tctgagagca taccttgtat gctttctatt cttttcaatt tgtaaagggtg	25200
ctctttgtgg ctcaagggtg tctacttttt tttttttttt ttttttaaag aaaagctggc	25260
caggtgcagt ggcttatgcc tgtactccag cactttggga ggcgtaagtg ggaggatcac	25320
ttgaggctag gagtttgaga ccagcctggg caacatatag agacttcact tgcacaacaa	25380
atttttaaaa tattagtgg gtatggtggc atatacctgt atatggctga agtgggagga	25440
ttgcttgagc cctggagggt gaggtacat gagccatgat cgcaccactg tactccagcc	25500
tgggcaacag agtgaaattt tgttctctct tgaaaagaaa aaaaaagttg atgacataaa	25560
gttcattcat cttttttgta tgtgacttca aaataactac tgatggttaa aaaaaaatc	25620
agaatgatgc aaccaagtg tccatcaatg gatgaataga taatatgtgg tgtatgaata	25680
caatgggcta ctattattca gcctttaaaa ataagaaaat gctgacactg ctgtaacatg	25740
gatgaacgtt cagatcatta tgctaaatga gaaaagccag acacaaaagg acaaatattg	25800
catgattgca cttatatgag gtatctggaa tataagagtc atagaaacag taattcagta	25860
attagaataa tgcttgccag ggccctgtggg gaggagggaa tgaggaattc atgtttaatg	25920
ggtacagagt ttcatttga aaagattaaa aagtattgga ggtggatggt ggtgaggatt	25980
gcacaacagt gtgaatgtac ttaataccac tgaactgtac acctaaaaat gattaaaatg	26040
gtacatttta tgttacatat gttttacaac aatttttaca gatggaaaaa aattataaaa	26100
aacatcagga tgggtgtgac agtgaaaagg ttaaagagtt actttaaaaa tttactttat	26160
tccagccggg tgcggtggct cacacctgta atcccagcac tttgggagac cgaggcgggt	26220
ggatcacctg aggtcaggag tttgagacca gcctgaccaa catggagaaa ccccgctctt	26280
actaaaaata caaaattagc caggtgtggt ggcgcatgcc tgtaatcca gctacttggg	26340
aggctgaggc aggagaatcg cttgaacccg ggtgggtggag gttgcagtga gccgagatct	26400
tgccattgca ctccagcctg ggcaacaaag cgcaactccg tctcaaaaga aaattttttt	26460
tttttacttt atcccaaatg tttatattta ctttggggct tatgtgacca gttaaatttt	26520
catttgtaat tgacttgata gaacacacta atgttcagtt aagatttctt atggtgtggt	26580
gaggagtagg atttttatgt aaataagccc aaaattgtat atatgaggtt aatctgatat	26640
ttgcagaaga tattcatgca ttactgtaag gaccactctg cttattcatt tgaccgattt	26700

gttacaacat ggtagaaat catcaagggtg tttagatca aaggatcttc agaggtagatt	26760
tactccaatc cttttttaa aaattaataa cttagagctc agagaagtta agtgacatta	26820
ccaagttctg ctgttagtat agtgacttta tctttacctg aatccagggt ttcttagccc	26880
tagtctgtaa tgtgtcctag tgtgcctcia gaatctggtc ctgtcagccc aagtctgtta	26940
aatcaataa aaccagggtt tggtagcttc cttgtcttc tgccataaccg ttgggtttcc	27000
tgtggacat gcagataatg atgatgggtc cagtgggtt gatagtata actcctaaag	27060
cagctccttc taagtgcgtt tctcaatctg aggaagttaa aaaaaaatt agtgactaga	27120
accacttct caggtactct gataaaatac attttaggg gagtgatagt ttctactttc	27180
tttttttctt ttctttttt tttagatg gcgtctcgct cttttgccca ggctggagtg	27240
caatggtagc atctcagctt actgcaacct ctgcctcca gttcaagtg attcttctgc	27300
cttagcttcc tgatagctg agattacagg tgtgtgccac catgcctggc taattttgt	27360
attttatta gagacgggat ttcacatgg ttggtcaggt tggctcgaa ctctaacct	27420
tgtgatctgc ctgcctcagc ctccagagt gctgggatta caggcatgag ccactgtgcc	27480
cagccttcac atattttttg aaataatagg ccagttgcgg tggttcatgc ctgtaatctc	27540
acactttggg aggccgaggt gggcagatca cttagggcca ggagttcaag gccaccctgg	27600
ccaacatggc gaaacctgt ttctactaaa aatacaaaaa aattagccgg gtatgatggc	27660
atgtgcctgt ggtccagct actctggaag ttgagcatg agaatcgctt taacttagga	27720
ggtggaggtt gcagtgagc aagatcgtgc cctgcactc cagcctgggt gacagagcga	27780
gactccatct caaaaaaaaa aaaaaaatc gtatgcagta aaggttgaaa actgctgccc	27840
aaaggcgcta ttaaacataa ggttcccaaa cctggccaat tgtcaaaatc cctcaagaag	27900
gggcagtggt gtctaaggga cccattgct gtagaggaga ttagtagtcc aagagtgaga	27960
tgaactgttg gaagtcctca aacttccaaa ctattaaaat agaatagttt tgcttcctta	28020
aaatagaata gttttcttc tctgtattt ttctgtattg attagaacca taacaagtga	28080
attaacaac taaaaaatg ttatgtgggc cacagacatt attgtaatga agtgaagttt	28140
ggctcaggcc ttgtaacaca attgcttttt ggattaaaag taaaaatatt aaattgtgaa	28200
attatgtgta agttttaaaa aattggtctt gtacaaaagt gttgggtttt tctttgtttt	28260
taactggatt tgtttttaag caagacagaa tatttatatt gttggagagt cacaaaggag	28320
gtgtgtttgt ggattttaat gtggagacag tgtgccttga aatgcccttt atcagctga	28380
ttcaagccac ctgcaatcat ggatttgaac ttttttttt ttttcccctg agatagggtt	28440
gcctaggctg gggtagctg gtgtgatctt ggtcactgc aacctctggc tcagctcttt	28500
ggagtacctg ggactatagg cacacaacat catatccagc tattgtattt tttttttttt	28560

ttttttttat agagacagag ttccacatg ttgtccaggc tggctcttgaa ctctgagct	28620
caagcaactc acctgcctcg gccttccaga gtgctgagat tataaggtgtg agccaccatg	28680
cccagccttc actttattta aaaaccatag tttttaaaag ccacattcct actgatgaac	28740
acagaggttg ttccagtggt ttctatttgc agggctgtag tgattgtttt tgcacatgcc	28800
tctttatgta catgtgctgt gtcttctggg acagagagtg gacattttaa gtgttttatt	28860
ggctctgcta aattgtcttt cagccaaact gctgcagagg tgatggagat gaggtgggta	28920
ctcaggagaa ttatgctcag tgcttgtgtg ctagtactg acctggaaac atttatttaa	28980
aaatgctaga ttaggttagt gatgtaaata ccaggtgata gtaaccagaa taattgtgtc	29040
aaaacatcaa gaatcatcaa gagatgccag gcatggtggc tcatgcctgt aatctcagcc	29100
cttttagtagg aggccgaggt gggcagattg cttagactca ggagttcaag accagcctag	29160
gcaacatggt gaaacctgt ctctacaaaa aatacaaaaa tttgctggat gcagtggtag	29220
gtgcatgtgg tcccagctac tcagtaggct gaggcgggag gatcgcttga gcctgggagg	29280
cagaggttgc agtgagccaa gactacacta cagcccgggc aacagagtga aaccctgcca	29340
taaaaaaagg agaaaaagaa tcatcaagag aaaacttaat ttgatgtgct ctgcgttttc	29400
tttgggtgctt catgtcagtg ttagaaacta taggttgtat atttattaat ttttctcta	29460
catttggtca acttgactaa aatattaact ccaaatgcct agaatttcaa aatacctctt	29520
cgttataaag tatcaactat ttcttagtcc ccttaagctg atagtattgt gtcattgtaa	29580
aagatccctt gtgaaaaata atttttgtca acatgaaagg tcttaatgtg tctcctagtt	29640
tacattttac atggctcttt ccatgtattt atatagtga catatatagc tttttttgta	29700
aatacacttt cctatgtgaa catgccaagg ttactttaag cattctctta ttcttggaca	29760
tctaaattgc ttcttatttt ctattgtaaa taaagtgcta gaagcttctt tcctgaaaag	29820
ttatttactt ttcacctagt atttccatct gtgttctca aaataagatt gctgagattc	29880
atgtatgttg ccagaaagat tgtgaggttt aacagtgaat gaggaaaact tttaacactc	29940
aaggtctacc aagtacagca agttttattt tacctttttt tttttttttt tttttttttt	30000
tttttgagtt aggccaagtt gcctaggctg ggctcaagca atccttctgc ctccagctcc	30060
ggagtagctg ggattatagg tgtgcagcac cacaccggc tttcttgtat ttttttttta	30120
tttttattta tttttttatt tttagatgg agtttcactc ttgtcaccca ggctggagtg	30180
caatggccca atctgactc accgcaacct ctgcctccca ggttcaagcg attcttctgc	30240
ctcagcctcc caagtagctg ggattacagg catgtgccac cacaccggc taatttttct	30300

atTTTTtagta gagacgggggt tcctccatgt tggtcaggct ggtctcaaac tcccgaacctc	30360
aggtgatcca cccacctgag cctcccaaag tgctgggatt acaggtgtga gccaccgtgc	30420
ctggctgctt tcttgtatTT tatcttgctg tagcggttgt gggatTTTTg cctgggtgtgt	30480
tcattggagt gtgtgtgtgt gttttgagat gtatgactgt gttggttgtg ttgtcatact	30540
ttgaaggTtc attaatgtgc tggTctttct atTTTTcttg ttatacttag tcacttaaaa	30600
accctTTTTt tTTTTTTTTt ggaattctta tttttacagt actttgaatt cctgttttat	30660
taatcacctt ctatctgaa agtgaagtaa tagtgtactt ggcaccattg aattagaaaa	30720
ttgtgtgtcc ttggccagaa gatcacatac acaggaaactc gataagttga gagatttagc	30780
cgtttcagaa atgggcattt gtgtcttcca gtggagaagc atctgcaaaa gaattgggca	30840
gatttggcca ggcgcggtag ctcatgcctg taatcccagc actttgggag gccgaggTgg	30900
gcagatcacc tgaggTcagg agtttgagac cagcctggcc aacatggtga aaccccgTct	30960
ctactaaaaa taaaaatta gccaggcgtg gtggctaacc catttaaagt gggTgaatta	31020
tatcttttat gttttaatgt attcctagag ttgtgcaacc atcaccagaa taagttgtag	31080
aacattttca tcaacccaaa aagaaacttt gtattcatta gtcgttctc ctcatTTctc	31140
ccctaacctc ccagcactag gcaacatca gaatactttt tgtctccacg gatttgactg	31200
ttttggacat ttcatattaa tggaatgcac aatacagtag tataatacat taattttgga	31260
aggccaaaat taatggcttt tgatgtctgc cttttttcac ttagaataat gtcttccagg	31320
tccatctgtg ttatagcatg tatcattact ttatccttta tgtggctggg taatattcca	31380
ttgtatggtt ataccatgtt ttgtttatct attcatcagt tgatggacat ttaggttgtt	31440
ttccattgac tattaagagt aatgctgccg gccgggcgcg gtggctcacg cctgtaatcc	31500
cagcactttg ggaggctgag gcgggtggat acgagggtca ggagatcgag accatcctgg	31560
ctaacacggt gaaaccccgT ctctactaaa aaacaaaaaa ttagccgggc gtggtggcgg	31620
gcgcctatag tcccagctac gcaggaggct gaggcaggag aatggcgtaa acccgggagg	31680
cggagctggc agtgagccga gatggcgcca ctgcactcca gcctgggcga cagagcgaga	31740
ctccatctca aaaagaaaaa aaaaagagaa taatgctgcc atcatgcttg agggTTTTtt	31800
tttattttgt ttgtttttgt ttgtgggggg agcggagggc acagtctcac tctgttacgc	31860
aggctggagt gtagtaggct tactgcagcc tcctccgccc cctggttcta gtgattcttg	31920
tgctcaggc tcctgagtat catgctgcaa tttttgtgtg agcatacatt ttcatTTct	31980
cttgggtcaa tatctaggag tatccccact tttggttctg agtgTTaatt gacctgttg	32040
tgttctcaca ttccctgtac ttagatggaa atagtcttt gcctaaaaag aaaataaaag	32100
acctgattgt gcaggcgagt gagaaagaga gagaggcgct agggTTatTT ccacctgat	32160

actctttggg tagtcttggg atgactagca aagaagcaag ctccaagttg tagtttgctt	32220
ccaagtttct ggcttctgtg ggaatttctg catctaagta atgacaattt tcagttactt	32280
gcagtaagta aattatcaac caatcttact gtgtattact agcctagtag gaatttactt	32340
gtatatcgag aggaatgctg cagctttcac cttacttcta atggggatta atgcttactt	32400
aacttgcagt tttggaggca agtacaaagt acaggaccaa ttatggatcat gaagtgagag	32460
agaagtcctg ctagtgaatg gtgattggca actccagttg actgttcatg gcatcttaga	32520
tctgtgagga gggaggaggg aaggaaagt t caagctggtc tttatggtaa gttctggaac	32580
atttccctgt gtcaatgggt catctgttca ttcactgtgt aaaatggttg agggaagttt	32640
taatttacat gcttccctat tgtgtaaacc tttgattttt agtgatttca gagtttgttt	32700
ttataattac ttaacacgtg aagaggatgc agagtaacgt atcgaagctc tggttacctt	32760
ccactgggat ttgacacatt tgatttctt tattccctcc ttccttccct tcctccctct	32820
ctcttttctt aaggaatgca actactcaga ttcacctgca cacccttggc ataccttca	32880
ctccccctta ccccttctc ctcagagggtg acctgtctc agaggcaaat gtgtgccctt	32940
tccatccgta cttttatgct ctcactatg tttacatcta ttagtacact attgtctgta	33000
tttttaaca ttacataaat ggtgtaattt ttacttttaa ttcgttagtg gtgtttctca	33060
aattaagttc tgcacaaaac atttttatag atatccagtg ttagcttaac gtttttctta	33120
ttgtggtaaa atatacataa gataaaattt accatttttag ccatttttaa gtttacaagt	33180
cagtggcatt aagtacatc acagtgttgi ataaccatca ccattgtcca ttgccagaac	33240
ttttcatcat cctaaacaga aactctgtac tcattaaaca atagtttate actccttccc	33300
tgcaactaga tgctggcaat caccatttca ctttctatct ctatcaattt gcctcttcca	33360
tctaagtgga atcttacata tttgtcgctt tgtttctggc ttttttttct tcttgtgatg	33420
ctttgtttta attatgttcc tggctttcat catctagcag gctgattcca aggtttgtcc	33480
atgtggtagc ttgtatcact ttaatgtttt tagagatagt taatattaca ttgtttatat	33540
ataccacatt ttgttttttc attcaacctt gatggacatt tgaattgttt ccccttttac	33600
ctgttgtgaa taatgtgcc gtgaacattg ataaccaaat attgtttga atctctgatt	33660
tcagttcttt tggttccata ctaggagtg gaattgctgg atcatatgat aattctatgt	33720
ttactctttt gagggatggc cagacttttc caccatagct aaatcatttt accttcccac	33780
aagcaaagtt caagggctcc agtctctccc cataaggtcc tttgcacttt tttttttgag	33840
acggaatctc actctgttgc ccagctgga gaacagtggc accatcttgc ctgacctcaa	33900
gtggcacctg ccttggcctc ccaaagtgt aggattgtag gcgtgggcca ctgcactctg	33960
ccaatttttt aatttttatt ttcatttatt tttctttttt taatttttaa tttttttatt	34020

ttttgaaggg ataaggtctc actttgttgc ccaggctggg cttgaactcc tggcttcaag	34080
caatcctcct acctcggtt ctcagagtgc tgagattata ggtgtaagcc cctgcacatg	34140
gcctttactc tcttgatagt gtcccttgat gcacaaaagc tttcaatttt gatgaagttt	34200
atTTTTatc ttgttacctg tacatttggg gtcatatata taagagacca ttgccaaatg	34260
cagtgtcatg aagctttccc tcagtgtttt ctttctgcag ttttatgatt ttagctccta	34320
agtttaggtc ttgatccat tttaggttaa tttttgtata cagtttgaga gtcacacttg	34380
aggctctggg cgcagtggct cagcctgta atcccactac ttggggaggc cgaggcggat	34440
ggatcacctg aggtcaggag tttagacca gcctggccaa catgccgaaa ccctgtctct	34500
actaaaaata caaaaattag ccaggcatgg tgatgcatac ctgtgggtccc agctacttgg	34560
gaggctgagg caggagaatt gcttgaacac aggaggcgga ggttgcagtg agccgagatt	34620
tgccactgc actccagcct gggcgacaga gcgagactcc atcgtgcggg gtggggggta	34680
aaagtcaaac ttgagtcttt tgcctgtgga tatccagttt tccatcact atttgttgaa	34740
aagactatcc tttctcaact gtgaatggc ttggtaccct agctgaagtt attttatta	34800
ttatgttact taggaatgca cataaggcct ggcacgttgg ctcatgcttg taattgcagc	34860
actttgagag gtcaagggtg gaggattcct tgagccgagg agtttgagac cagcctgggc	34920
aatatagcag caagacccca tctctatatt ttaaaaaaag aagaaaaaaa aacctctgat	34980
gcataaaata tttaacttg tatgcattct tttctttctt tattttttaa aaattgagac	35040
agcagcttac tctgttgcc aggttggctt tgaactcctg ggctcaagca gttcctctca	35100
ccttggcctg cagtgtgag atgacagggtg tgaaccacta cacctggcct gcttacagat	35160
tataaaaaga aaataagttt acaagttaa gacagataaa atgacaaaat cagtaaaatt	35220
aaaattactt ttatggagcc gatgatgttt attccagttg ctccctctcat tgtgaatatg	35280
gtattgttgc tgtggcagat ttggaggccg tggcagattt ggaggctttg gcaatggctt	35340
ctgttacctt gccatgaggt aactcagttc cctcatcact tttctctgag aactataaaa	35400
ccttggaggg gtgccttctg ccttcgctt ggcatgtata ttatgcaggg atcaggtctt	35460
actccgttct tgattgttag taaaaattag ttaaaattgt attgtttggc cttagcctga	35520
tggtaaacac aacagcacac gtgggctgtg aaatctctgg gcagctctgt gtttctaggg	35580
aagcatctcg atgatccaga acaggcttat actaatgttt tagtgtaatt ttgaaatgaa	35640
aacacagcat ttaaaaattc ttatagagaa tgtatagacc ttgagaagtg ttagcagacc	35700
cagtttacga catgtctcaa tattatgaaa cattgcttta ttcctatcc tgcttgtaca	35760

tttaatTTTT tcatccagtt ttaaacaact tgggtactgt ggcctgtgcc tgtattccca	35820
gctactaggg aggctgaggg aggaggattg cttgagcaca ggactttgag ggctgtagt	35880
agctgtgatt gtgcctgtga atagccattg tgcctcagcc tgggcaacat agcaagaccc	35940
tgataccctg ggTTTTTaaa aaacaaaaca agatacatgc tgacatttct ggTTTggcag	36000
gcagagcttg ttctgtcccc caccctccct ttcccatag taaccattta taggacatct	36060
cactgtgtgc tactctgtgt tgccctctgt tccctgcgtg gtagatctag gaatcttagg	36120
atttcttagt ttiagctggg gatccgtatc tttttcttaa ttccattgta acttcagctt	36180
ttcttattgc ttgtaggaag gctgtttcca ttgaatacaa aaaaataaa agcttttatt	36240
cttaatctta gagataggat gtttgtattt aaaaataatt gtgctgtcaa aattctgtca	36300
agttggcttt taccacatta gtttttttta atgtggttta tatgaccctg gagtaccttg	36360
tcttctcact gttaaattct caactgagtt gtccctattt aaagtgtgag actgtgccag	36420
tttgatttta aaatattgca agtgcgttat ggcaagataa aactgcaaag aaagaacctt	36480
catgtccctt tgattataaa tgcttttggc acttgtttct acttttctt aatgtttttt	36540
gaggaaagaa cctccaactc tccagacagg tctgggggca aatgactaaa acatgaactg	36600
aggccctggg ctgtctctgt gaggatatcc cctctattct ctctgaaatg tcccagcatg	36660
tgggtgcatTT cttgttagtg tggactctc tgtatataac acatcttatt tatcttctgt	36720
gcataacatg aagtagtgcc ctaatgcaat tccaggatgt aattcagcat ttctataaaa	36780
atacagtgtt ttctacatt tgcatcaaaa aataaccaga taattatatt tattaagaaa	36840
atagcatTTT tggtgggtg tggtagctca cgtaatccca gcactttggg aggccgaggc	36900
aggcagatca cttgaggTca ggagtgaggc aggcagatca cttgagatca ggagtTcgag	36960
accagcctgg ccaacatggg gaaaccccat ctctactaaa aatgcaaaat tagcctggcg	37020
tagtggtgca tgccgtgaat cctagctact caggagactg aggcaggaga atcacttgaa	37080
cttgggaagg ggagattgca gtgagctgag attgtgccac tgactccag ctaggcaac	37140
agagtgagac tctgtttcaa aaaaaaaaaa aaaaaacaaa gaaaagaaaa gaaagaaaga	37200
aatgtatTTT tggatattgt ttccacaaac tagagcatTT atgtgaaata acattgctag	37260
tattgatatt ataccatagt ataacttta gtcttccagc gatgtatctc tgctgatcag	37320
ctacatgata tctacttgag ctgttggatt ttttttaaga acagtgcatt tttgaatgct	37380
tttgaaaaat tgiagtaaaa tacataaaac aacatttacc ttgtaagcat tttaatggg	37440
acaattcagt gacattaagt acagtcccag tttagtgcaa ccactgttac tgtctagttt	37500
cagaacgttt ttccccaga tggatactct gtacctgttg aacattcagt cctcatggcc	37560
caataatctt tatgtctgta tagatttgcc tattctgcat atttatata aatggaatca	37620

tgctttttgt gtctggcttc ttttacctag catagtattt tcaaggttca tccatgttgc	37680
agcatgtttc aatactttgt tcctttttat gtccattgta tggatatgcc acatttcgtt	37740
aatgacaatt cttttgggta gctacatttt aaaacattat agtagaatac atatagcata	37800
caatttacta tcctaaccat ttaagcctgc agttcagtgg cattaaatac attcacgtta	37860
ctgtgcaatt atcaccacca tctgtttgca gaaacttttc atctcctcca ttigaaactc	37920
tgtatacatt aaacatgaac tctcccttct ccccttcctc cagccctggc agccaccgtt	37980
ctacattttt atctttctga cagagatttt actactctag gtacctcaca taagtgaat	38040
caaccagtat ttatcctttt gtgaccagct tatttcatta gcttaatgtc ctcaaggttc	38100
atccatgttg tagcatagt caacatgact ttcccttttaa ggttgaataa tattccattg	38160
tatgtatatg tcacaatttg tttctccatt tatccatcac tggacatttg ggttgctttt	38220
acctatcggc tgtcttgaat catgttgcta tagctgtaca agtatctatt tgagtttctg	38280
ctatcaattc tttaagtata tgcccagaag tggaattgct ggatcatatg gtaattccgt	38340
gtctggtttt ttttttgagg aagtgccatg ctgttttcca cacagctgta ccattgtaca	38400
ttccccccag caatgtacca gggctctgat ttcttcacat ccttgctaac acttagtatt	38460
ttttttgata gaatagccat cctaattggct acttttaaag tatgtttaac attatttatt	38520
tatttttaat tttttttgta gagatggcat cttactgtgt tgcccaggct ggtcatgaac	38580
tcctgggctc aagcagtcct cctgcttcag cctcccaaag tgttcggatt ataggcgtga	38640
gccaccatgc ccagcccaaa tttaaatata taactaaca catagcagct aacaccaagc	38700
ctttaaaaat atcattaata ggccaggcgc agtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt	38760
gggaggccga ggcgggcaga tcacctgagg tcgcgagttc gagaccagcc tgaccaacat	38820
ggagaaaccc tgtctctact aaaaatacaa aattagccgg gcattggtgc acatgcctgt	38880
aatcccagct actggggagg ctgaggcagg agaatacatt gaacctggga ggcggagggt	38940
gcggtgagtc gagatgcac cattgccctc cagcctgggc aacaagagca aaactccatc	39000
tcaaaaaaac aaacaaaca acaaaatata tatatcatta ataggccggg catggtgtct	39060
cacgcttgta atcccagtgc tttgagaggc cgagggtgggc agatcactgg ggtcaggagt	39120
tcgataccag cctgggcaac atggtgaaac cctgtctctg ctaaaaatc aaaaattagc	39180
cacgcatggt ggtaagcacc tgtaatccca gctactcagg aggctgaggc tggagaatgc	39240
ttggacctgg gaggtggagg ctacagttag ctgagatcac actccagcct gggtagacaga	39300
gcaagactct gtctcaaaaa aaaaaaaaaa aatcattaat aaatgtgatc tttttcttc	39360
ctatacaaca agttgtcaag caagtatgac cttcttaatt gacctttga catgaactgg	39420
gatgagatcg tggaggatgt tgaggagaca gttgttacca tagtgactt ctaaaaactt	39480

taattctata gatttcttta aaattttttt taaaattatt atgagtacac aataggtgca	39540
tctatagatt tcattaccct caaataaatg tacaaggcaa tgcagagaaa tgcacagtgt	39600
aacttggtag acttgaccta tcaagttact gttgaatata ttatggagcc tgtgtattac	39660
caggggcagc agacttttcc tgtaaagata gttgttttca gctttgttga atctgtggtc	39720
tctgtcttaa ctacaactga gaaagccatt gacaatatat agatgaatgt acatgactat	39780
tctaataaaa ctgtgtacac tgtaatttga attgcacata attttcatgt gtctctctga	39840
taattcttct ttigacttct ttccaacct taaaaaatgt aaaaacaggc caggcgtgggt	39900
ggctcatgct tgtaatccca gcactttggg aggcctgggtg gattgctgga gcccaggagc	39960
ttgagatcag ccigagcaat gtgatgaaac cctgtctcta caaaaaatta gctgggcatg	40020
gtgttatgtg cctgtgggcc cagctacttg ggaggctgag gtaggaggat tgcctgaacc	40080
cgaggaagtc aaggctacag tggtttgtgc cactgcactc tagcctaggt gacagagtga	40140
gaccctgtct cagtgaatga atgaatacat tattagcttg tggactatac aaaaatcaga	40200
ggctggaggt gagctgggta tggccattgg gtgtgggttg ctgacttctg gtagagagga	40260
attaggagat gttaaagggt gtggaactgt cagatacttg cattctttta gaaatacttt	40320
ggagttagct ttttggttca ggcaaaggac caaagggtta ggagagtcag gccggtaaag	40380
aggagtgggt ggcccatagc agcagttcct ggagtttttt ttttttttt ttttttgtga	40440
gacggagttt tgctctgtcg cccaggctgg agtgagtggt cacgatctcg gctcactgca	40500
acctctgcct cctgggctca agcaattctc ctgcctcagc ctcccagta gctgggacta	40560
caggtgcccc ccgccacgcc cggccaattt ttttctatit ttagtagaga tgggatttca	40620
ccgtgtttgc taggatggtc tcatctcct gacctcgtga tccacctgcc tcggcctccc	40680
aaagtgttgg gattacaggt gtgagtcacc gcgcctggcc aggtcctgga gtctttaaga	40740
ggaggtttgt ctgatggttg gttggacaaa agcctgggca tgttgtcacc ttccataagt	40800
gtttgtggga atgtaggtaa tgaggaggag taaaggattc ctgaaggatg aggaggaggg	40860
ctggtggctg ccataggaag tgatcactgt ttggcagac ctgtcttaga gtaatgaccg	40920
tcatactctc tcattgcctt tgtgaactca tgaaatccca tggctgctaa agctgaaggt	40980
caagtgggga cttcccgccc actgggctta gcacccaca gagctgtgga gtgggcatta	41040
atgtcccttt tttatagatg cggagactga gaatgaggac tgttggtaac ttttgaaagg	41100
gcactcagct agaaaagtct gagccaggat ttcaagtcac atggctttac ctctgtggtc	41160
ctaataattg gtgtgttcaa gtgagatctg ttttttctt atttcatttt gattattgat	41220

tttcataaat ttttttctct tttagatatag tatcttctct ctcttttctt ttttctgttc	41280
tttctttctc ttttctttct tttttttttt ttctctgaga cggagtcttg ctctgtcgcc	41340
caggctggag tgcaatgggt caatctcagt tcaactgcaac ctctgcctct cgggttcaag	41400
cgattctccc atctcagcct cctgagttgc tgagattaca ggacactgcc atcttgccctg	41460
gctagttttt gtatttttgt agagacgggg ttcatcacg ttggccaggc tggctctgaa	41520
cttctgacct caggcgatcc acccgctctt gcttcccaaa gcgtctgtat tatatgcatg	41580
agccaccatg cctggccatt atttctttct ttcttttctt ttcttttttt caggttcatt	41640
gaatttgctt tgagacaggg tcttgctctg ttgccaggc tgaagcgag tggcgcagtc	41700
atggctcact ggagcatcaa ttctctgggc tcaagcgata cttgcacttc agcacccctc	41760
cacccccacc cgctcttttc cccacagta gctggaacta caggcgctag ccaccgtgct	41820
tggctaattt tttttttttt tttttttttg agacggagtc tgcctctgtc acccaggctg	41880
gagtgcagtg gcgcgatctc ggctcactgc aagctctgcc tcccaggctc acatcattct	41940
cctgcctcag cctcccaagt agctgggact acaggcgccc gccaccatgc ccggctaatt	42000
ttttgtattt tttagtagag acgggggttc accgtgttag ccaggatggt ctcgatctcc	42060
tgacctgtg atccgcctgc ctccgcctcc caaagtctg ggattacagg catgagccac	42120
tgcaccggc ctggctaatt tttaaatatt tttttgtaga ctgccaggc ttgtttaatt	42180
gattttctat gtgatcttag ggaaatcgat tatttccat aaacattttt ttaattagaa	42240
gttaaatctt gcctagtttg attcacagga ttattgtgga tgactgaaac agagaatagg	42300
taagagcttc ttgaaaaat atgaggtacc atacagaagt tagatgcttt gtcctgggtga	42360
tacccctcc aaagcacagc taaggaaatg tggaaggcac tcttatctca tcatatagct	42420
ttgaaagcct agcattgaaa gtacgaactt gattcttttg gagaaatcct ttggctctca	42480
gtgagtttac ttctatttaa tgactgtgtt aagcggaatg aaaactgaaa gaggaaaggg	42540
gaggaagtca gaattaagca ggaagagtga gcccatagca gaggccagat ttagaccca	42600
agctacttgg aatgatactg gacaattatg ggtgtgttta atgatgttcc tgagtcatga	42660
aaacaaaagg aggcctttaa ttatgtctgg cttagtgtac agcatatttt tgtcattatt	42720
caagttttag catgtaaaga ggaaagtgtg cagtacttat gcatatcatt ttcattaatg	42780
aaactaaatg aggcctcttt aaaattatca gtgttcacag tatcttccaa aagacatgta	42840
aatgtataaa ggtataaaaa atatacatat aaattttaca attttgtgag ctatatagta	42900
gatctcttat ttgtccata ggtcttaaag atcttatact gtattcagga ataaagataa	42960
cttcagtggg aggcctttac agggctaatt agtaagcatt attttgataa agttctgtgt	43020
tgtctacaat agatatagta gaaatactct tggaatggta atcatcccag gccctgcttt	43080

ggagcggaag aaatagtcaa tgtagaacit tacagtatat tgtacacaga tgtgcctgct 43140
 aataacttct gtagacagca aagtttaaga gaaattaggt ggtaaatgca acatatgtat 43200
 ctaaataaat ttggtctgag ggatttgata agatgaaaca gtacatagtc cagaaaattt 43260
 ttatactcaa agaattatag aaaatatctg aaatgttttc agttttgtgc atatccagaa 43320

 aatgtcatcc tgtgatctgc tggttggcag cccaatggca gtattagatg tattgttttt 43380
 attttgtttt gtttgcattt tatttggtta agagagttac ctaattagga gtgtgaaaaa 43440
 aaagatttat tatagtagtg ggcttttgtt tgacttaaaa catttttgtt gttaccacag 43500
 tatgagtgcc ttgtttgtga aatttgttta ccgggaagcc atatacttag agtagctttt 43560
 agtttatcat tatcatcatc atcatcatca tcatcatcat catcatcatc tccttcatca 43620
 tgaaaggaag aagctaccaa tgttgcttta ttctgcaaaa aatacaatag atgcttgttg 43680
 aaagtatgga gtgaaatctt aaatatgtct gttaaaaaga gtacaactgg ccaggggtag 43740

 tgcctcatgc ctgtaatccc agcacttttg gaggccaagg cgggcagatc gcttgagcca 43800
 ggagtttag accagcctgg gcaacatggt gaaatcctgt ctctacaaaa aaaaaaaaaa 43860
 tagacaaaaa ttagctgggt gtgatggcat gcagctgtag tcccagctac agtggggctg 43920
 aggcaggggg attgcttag cccaggaagt aaaggctgca gtgagctatg gttgtgccac 43980
 tgcattccag tgtgggtaac agaacgaaac cctgtctcaa aaaaaaaaaa atagtacaac 44040
 ttttaagcagg atgtgggcac atgctgttag tctcagctac ttgggaggct aagtcaggag 44100
 agtcacttga gcccaggagc ttgatgctgc agtgagatgt gattgtgcca ctgccttcca 44160

 gcctggggat gatagcaaga ccccatctct aaaaaaaaaa caaaaaacaa aaaaaaaca 44220
 gagtacaaca acctttggtt aacttgaat ataaagggtt ttccttaacc tgttaagag 44280
 ctgataaaga gtgttacttt caaaccagta cacattatgt gaaacactag agacacttcc 44340
 catttgttaa aagaaaaacc ttagccaaat taaatttaag ttttttttgg agacagagtc 44400
 ttgctttgtc acccaggctg gagtgcagtg gtgcaagcac agtcactgc aacctccgcc 44460
 ttctgggttc aagtattttt cctgcctcag cctcctgcgt agctgggact acagggtgtc 44520
 accaccacgc ctgggtgatt tttgtatttt ttgtagacat ggggttttgc catgttgccc 44580

 agtctggtct tgaactcctg ggctcaagca atctgcctgc ctgggcctct gaaagtctg 44640
 ggattacagg cgtgagccac catgccattt aatggtttta ttgagcaaag aatgatttgc 44700
 aaattgggca gcctcccag ccagagtagg ttcagagact ccagcacagc catgtcgtgg 44760
 aaaaagattt atgaatggaa agaggaaagt gatgtaccga aaacggaagt gaggtacaga 44820
 aacagccgga ttggttacag ctctgaattt gccttatttg aacacaagtt gaggtttgta 44880
 cagttggcca cctttgattg gccaaaactc ggtgattggc acaagagcag gttatagtct 44940

gtttacatct ccatTTTggt tatagtTcat tatggacaga aaaacctgta ggtcaaactt	45000
aaaatatgta aggagacagt tttaggctaa acttgattta acacattaaa tccgtaacaa	45060
gacaggatgc ctgccctcac catgttattt gatcttattt tagtaattct agccaatgta	45120
gtagggaag aaaactgcct gcttggctac aaaataaaca caaaaagtc agtatctgta	45180
atatgtgaca gaaaatataa ttaaaaaaaa aaaaaaagc cgggcacagt ggcccatgac	45240
tgtaatccta gcactttggg aggccaacgt ggggtgatct cttgagctca ggagttcaag	45300
accatcctag gcaacatggc aaaaccccgT ctctacaaaa aatacaaaaa aattagccac	45360
gtgtggtggt gagctcctat agtcccagct actttggagg ctgaggttgg aggatcattt	45420
gaacctgaga agcacaggtt atagtgagct gagatcacgc cactgcactc cagcctgggt	45480
gacaaagtga gactctgtct aaaaaaaaaa aaaaaagaag aaaaggaaag gaaagtaaaa	45540
gaaaaataa tttcacttac tagagcatca aatccctaag ataatttaga gcaaagccag	45600
aaaagtgaag aaaatataaa aatctttaca gtgggttgca ttttaaaaaa aaacttgaag	45660
atatcagatc aactcactaa tgtatttaatt aatataattt aaattaaaaat cccactgatt	45720
tttttgtggg gaggggtggga gagtcatttg ttaaaatgat tctaaagagc atctggaaga	45780
ataagcaggc aagaatagcc aagaacattt tgaaaactaa agatgagttt ggaagacgat	45840
tggttttgta ctgtcaacta cttatagatt ttacatgaat tttaaagggt aatctgagcc	45900
ctcgaataga cagaaatagc catagatctg aaagaacact taagacctga tccagctatc	45960
catgagagta tatataatca aagtctttgt gtgtgaatca ggagctcttc aggtgcaagg	46020
taaataaact cataattgct tacgcaaagg tggatattgc tttagtgact ccagagaaag	46080
ctcaagtgcc tatctctccc ctgactttga ttctttttgg ggttggctcc attctctcct	46140
gttgctaagt gcttcttttg tgcagccaga ggaaaggagg tgtggttttt tgatacttcc	46200
aggcttctat ttttatagct tgagatcaaa gagggaagtg accttctta gagtcagtgt	46260
glaaagtctt aaggaagata ccacgtgggg tgctggggcc atgtgcccat ccttgccca	46320
tgaccatggg gatgctacac taactggggg ccacgcatgg ctgttctgc cctgaactgc	46380
cagctggctt tgcagtgcag cctcaccaga atcacatgga atagtaggga tatgaattgt	46440
ttcccaaaga aagtgtgtgg ggtggtagaa ttactagtgg gggagtaagg ggacaggcca	46500
ttgggcatac tggagcagca ttacttcagt cattgagaaa aggatggaac attcaataaa	46560
gggtgctgga cacatttgtg ctctaaaaat ttgtgtttc acctattaat ttatccctcc	46620
ccttagcccc tggcaaacac tgatctgttt actgtctcca tagttttgcc tttccagaa	46680

tgacacaccc ttggaatcat acagcatgia accttttcag attggcttct tttacgtagt	46740
aatatgcatt taggattcct tcatgccttt tcctggattg atagctcatt tctttttagt	46800
cctgaataat attccattct atggatatac cacaattgat ccattcacct actgaaggtc	46860
atitttgattg cticcaagtt ttgataatit aaaaaatit ttaagacagg gtgtcattgt	46920
gttttccata ctggtctcct gaacacctgg gctgatgtga acccctctcc tcagcctcct	46980
gggtaactgg gattacagct atacaccact gtgcccagtg tgacaattat gaataaggct	47040
gctgtaaact tctgtgtagg tttttttgtg tgtggacatt ggttttcagt tcattatggt	47100
aaataccaag gagtgcagtt gctggattgt atggtaaaag tatgtttagt ttgctaagga	47160
actgccagct ggggtgtgtg gctcatgcct gtaatcctag cataatggga ggctgagaca	47220
ggaggatccc ttgaagccag gatttcgaga ctagcctggg caacatagtg agacctcatc	47280
tctacaaaaa atttaaaaaa tagctgggcg tggctttatg tgcctatagt cctaactgct	47340
tgggagactg aggtgggagg atcacttgag ccagaggagct ggaggtggca gtaaaactgtg	47400
atcataccac tgcactgctg cctgggtgac aaagcaagac cctgacttaa aaaaaaaaag	47460
agaaaagaaa aaaagatgag tcagagggta aggaagcaaa aataagtaaa taaataaata	47520
gaagagaaaa gaaaaaagaa aaaactgtct ttcaaagtgg ctgcgccatt ttgcattcct	47580
accagcaatg aatgagagtc tgtttgtgca catctcacc agcatttggt gttgtcagtg	47640
ttctggattt tgaatattct attaggtata taatgctgct tcaactgttt taatcaatga	47700
tatatgacat tgagcatctt tttaatatgt ttacttctca tctatgtatc ttcttttagtg	47760
aggcctttgt ttaggtcttc tgcccatttt aaaaaatggg ttcatTTTTt tattgttgaa	47820
tatcatgagt tctttgtcta ttttgaatac ctgcccTTTT ctttattttt gtgtttttta	47880
tttttttttt ttattgagac aagtctcac tctgttgccc aggctagagt gcagtggcat	47940
gaacatggct cactgcagcc tcaacttctc ccagcctcaa gcaatcctct tgcctcagcc	48000
ttccgagtag ctgggactat aggcacacac caccatgccc tgctaattta aaagagtttt	48060
ttttttaga ggtgggatct cgccatgtta ccaggtgggt cttgaactcc tggcctcagg	48120
caatcttcca gccctcagcc tcccaaagtg ctgattatag gcctgagcca cttagcctag	48180
ctcagaattt attttttatt tgttaatttt gaaaaaatat aggacctcat aaaagtcagt	48240
ctacatttgt acacattatg tttttggtga atatgtaaat ggattctttg tgaatcaatt	48300
tggttttgtt tttttgcttt taaaaatacc agccctgggc tggatgcggt ggctcacgcc	48360
tgtaatccta gcactttggg aggctgaggc aggtggatct cctgaggtca ggagtttgag	48420
accagcctgg ccaacatggt gaaacgctgt ctctactaaa aatacaaaaa ttagctgggc	48480
gtggtggcgc atgtcagtaa tcccagctac ttaggaggct gaggcagtag aatcgattga	48540

acctgggagg cagaggttgc agtgagccga gatcgcgcca ctgcactcca accttggcga	48600
tagagcaaga ctctgtctca agaaaaaaaa aaatgccagc agtggctggc tgaggtggct	48660
cacacctata atcccagcac tttgggaagc caaggcaggt agatctcttg tggtcaggag	48720
ttcaagacca gcctggcgaa catggcgaaa ccccatctct accaaaaata caaaaattag	48780
ctggatgtgg tagtgcgcac ctgtaatttc agctgctggg gaggtgaga catgagaatc	48840
acttggaccc tggaggcaga ggttggagt agccactgta ttccagcctg ggtgaaagag	48900
ggatactcta tttaaaaaaaa aaaaaaaaaa aagcgggctg gatacagtgg tgcacacctg	48960
taacctagc acttgggag gctgaggtgc tcagattgct tgagctcagg agtttgagac	49020
cagcctagac aacatagtga gacatcgtcc cttaaagaaa aaaaaaata ccagcactta	49080
gccaaaagat ttcaacagtg cagaaaaaga aagtgtgat atcttttctc caaattagtc	49140
ttgttttcag ttccattatc caagtaacca ctactaatag ttaaacatt tgaaatacgt	49200
gtgggagctt gtctattta atataaatta tttattgagc aaataatcac cactagtatg	49260
ttttggatac tggaattttc atatgtagga gtcttgaat gtaagggtgc cttttgtag	49320
ttctgtgctt cttttacctg tactgtaaca tagggaaaga tgttacaat ggttgtat	49380
ttaacagagc agtatctatt cttaaacacc agcccttcca ctaaaggtaa acaacaaatg	49440
aatacataaa tgaagttttg gtattgggat tatgtgggtt aaacacatcc atatttcatt	49500
attaatattt aagaataata caaacttttt attggcattt ggaccttgta gctaaggaaa	49560
gattaaactt tgtttatttg tgctttgttt tttttcttca ctcagatatt tgaggatttc	49620
ccatttgagg aatacattta ttaatcaagc tttagtttca agatccttga tcttagggaa	49680
taccatcaac cgttcttctt taagcttctt aactttgccc aaatttggtt agaactactc	49740
aagagtagtt tgggtaattc agaaatttta ttggaagggg aaagaatttt tgacccaaat	49800
tagataaagc aactcttggg taatgatttc ttttcttggt ctctctttat aatcaattga	49860
aagtagtagt aaggctgggt ggcaaaagaa agaggcctgg ggagaatcgc gtggttttca	49920
ttatctcttt tcatagcagc aaagtgggaa gggaccaaga ggaaatcaac tgaaaaacca	49980
tccttctgaa acattggcct aaaaaactgt agtccagaaa ttgagtgcaa ctggcagtg	50040
catttaaaag gaatgtctta atttctagga aagcaggcac gactacctct taaaagaaga	50100
aaaaaatgaa aactgtaatt taggacacat agacgagtat ccattccctg tacttttact	50160
ctcatgtcct aaccaaggaa gggttgccat agcaaatatg gcattcctta gccatgattc	50220
actgttgtaa atgcctgcag cattcataaa agtaagatat atgggctctt ctttttctt	50280
ttaaactctt atttctgtat taaatctgt atgtcatcat ctgtattttc tctcttggtt	50340
tttttaaatc ttgggagatg gtacaaatta tttaggggag ggaatgagtt tcttgtccac	50400

aaatagagga gagagagggc tttttgtctt tctgctttgg aactggagag cticctattt	50460
aggcatggcc tttttcaagt gaccttgat tgttatcagt actgtagaag gtaggcacgt	50520
tgtgtaaact ttaaaattga aagccattag gcattccact tgtaaacctt ggctttttta	50580
agaaaattac atgttcattg tgaatatttt cttatcgacc tatctctgtg cacatgcaga	50640
cttcctttgc ctacattctg aaaggtgtaa ttgccttctt taaggacagc ggacatctat	50700
agttcttggg tcaaattgtc ctcccttctg ttttgtcagt tctcagccac actgtgtgag	50760
catccatttt ctiggattct gggttcggagc tcattttaag gaacatcatg tcccttttga	50820
gactctgtgg acattggggg gggtagatgt cccctgtga acagaaggtc cctccctaag	50880
gaggtgcttc tcigtgttga gtcctgcatc tgggcacaca gagcccgaag caggaagagt	50940
tgagtctgaa tagggaggcc tgtaagcctg actgctctgc cacgggtagg cctggctctgc	51000
catgtccag gagccccag gagctctga agtcattctg cctctgggaa ttttacagag	51060
gagctaatat ttgagctgag tgagaagggt attcttgaag aagcaaggcg tgccctgggtc	51120
cagttctgtg gggctgtcgt agaagagggc tcggaagctc ttgggagtga ggctagaaag	51180
gtaggcagtg ttaccataag gaggttggaa gtgacacaga taggctaagg aaggggactt	51240
cagtaatcat gcagcaatgg cctggaaaag ggagaggctc atagtaggga gaccagtttg	51300
gaggctgcc tagtgttcta ctgagagaga aaaagacttg aactcagagc acggtcaggg	51360
aaggtggagg ggcagggtct gatttgggaag tgttttgttt tttggttttg ggaacaagga	51420
tttggaaacc tcttggtccc gtagatgaag aaaggtgaac caaggaagac tgaagtttcc	51480
actcaaggaa acagtaactc aggggaagaaa acacaggagt aggaataggt ttaagagaat	51540
gacaagcagt tgtgttttgg acttgttttag ttcgaggtga catcttttga gggatgtcta	51600
gctggtagct gcaagtatag gaggaggctg gatgtgtgca tgagtttctt ggtaaagatc	51660
catctgcagt ctctgaaga tgtcacccag attgcctgc catcaccca gggccttgag	51720
tcactcgctt ctcttggtgt ctaggcaggc ttgaagaaaa tcaaacagta caaatcatg	51780
caaatcaga cctctattcc accccagagg aaagtctgc tagcagtttt tgtgtattct	51840
tccagaaatt tgccttgcaa cgcgtttgag tatataaata atcccagaaa ggatgggcca	51900
gacactagca gaaactcacc acacacactg cactgggcat gcagaaactt tgcaaatgt	51960
actggtgtgt gctgtcactg cattcctggg ttggagggtc ttctgtgtcc ccagctgtca	52020
gtattgcccc caggctgacc actgagctcc ttccacagcc ggcccatatc accctctttc	52080
gaagtgtgtc tgcaaggcta gattattaga gtaatttaag tgtttctgct ttgtgttttc	52140

ttaaataaat tttttatga tgaagtcttt gttttaaaaa tatacagtggt taattaacat	52200
gtagtcatatt ttcttaaaat gacccccca gtccctcttc ggatgtgatc actgttaaca	52260
gtagctgata tagacctgt tctgtgtggg gcgggcagag ggctggttag tgggtggaac	52320
atgcatactc acaaccatat ttttcacatg ggaaaatata aaggtgacaa caaatctcct	52380
ggactataat ctcatcaagc agacaataat ctctgtttca aaagtggaac aatacatgct	52440
gattttttaa aaaaaattat aatagtagag aaagatacaa aaataagtta aagtcttcct	52500
aactctcctg cctgtgcctt ccactgggca aaagtccctg tccctaaggt aatatctgtt	52560
aacagtcttc cttccagaaa acttgcaatg caaataggaa cattttgtgt gtctgcctct	52620
gtgtgtatgt gtttacaatg cttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	52680
tttttttttt tgagacagag tcttgctctg ttatccaggc tggagtgcag tggcatgatc	52740
tcagcttgct gtgactctg cctcctgggt tcaagtatt ctcatgcctc agcctccga	52800
gtagctggaa ttacaggcgc ctgccaccac acccagctaa tttttgtatt ttttagtagag	52860
atgggggttc gccatgttgg ccaggctggg ctgaaactcc tgacatcaag tgatctacc	52920
gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc actgcttctg cccctgcaca	52980
tgtctaaccg acacaaaaga gattctgctg aacacatttt ttatgctttt tctttccaat	53040
ttaacatatt tgacatcttt atcagcttat atagctttat ttttttaaga ggttattggc	53100
tataaaggga aagtgtctta tgggtgcttc tgttgttatt taattggatc ctgttgatgg	53160
acattgatat catttctaaa ttttttagta tcctaattaa tcctgtgttg agcatcctta	53220
tacagatata cttgttcctt catgaaaata tttctggagg atggaaagaa gggaaatttt	53280
aaaaattatt tgtgtaaca ttatcgtttg ttagtagaat gacctcagga gagatttag	53340
taatttatac ttccccacat gcatatgaat gccttttcaa tatattgttt caaaattgga	53400
tatcatgaac ctttaagagat aaatatatat gtagtatttt tttttttttt tttttttttg	53460
gtgggggcat gtctgttat tgacagtttg ttttggtgga gggatgtcct gttattgaca	53520
gttatcgaat agaactttgt cagttccttc atgtaaggga tgaatttggg aataaaacag	53580
gtctgacttc agttatggaa ctgggaaagc tggacctga tgtggagggt ggctcagaca	53640
tgctgtgtct gggcagglat ctcttgggaa gcagtgtcat ccctgaacag aaacatggat	53700
gagccgagg ggacggtgct gagcagaggg gctggccgtg ggtcatctgc ctcccttggc	53760
ctagaaggca caaggagct ttccaccttg cctttggttt tgagaatgca gaagctacta	53820
agcaactcac agtgtgcccc ggggtgtcca gctgaaggat gcgaaatggt tcttcctttt	53880
ccagccaaag atcttgaacc tcccaccca tgacaagcat tataaaattc acataatttt	53940
gataggctgg attccttttc tgtagcagat ctttcctcag aacagaagtt tgtttttttt	54000

ttttaaccta aattacctgt gagttttatt ttttaaatat ggaatctgtt ttttggacac	54060
ctccttgtca tattaaatgt tctgttatta attttgagat tttaatgtaa attttaccac	54120
agcaaattaa ttttgtttct cttgtctctc cttttttttt ttttggcatc ctttcccgtt	54180
gtatagtggg gctcatttta tcatactgct tttatatgac ttttcttttg tgaacaggga	54240
tcttgttcac ttttctttt ttaaaaattt ttttattttt ttgagacgga gtcttgctct	54300
gttgcccagg ctggagaaca gaggcacaat ctcagccac tgcaagtttt gtcttccggg	54360
ctcaagcgtat tctccacct tagcctcttg agtagctggg attacaggcg tgcacatca	54420
cgcttgcta attttttgt atttttgtag agatgggggt tctactatgc atccaggctg	54480
gtctcgaact cctggactca agcgatccac ccgcctcagc ctcacaaaat gctagggtta	54540
caggcgtgag ccactgtgcc cgagccactt ttcttttaaa cataaaaaca ttgatatcct	54600
agagagggca ctgtattttg ggtacataca ggttcagatc acggaagagt tgtattctat	54660
acttttttc atcattctta gttagctatg atgtatttta taatttcata tgagaaactg	54720
taacaatggg catgtgtcat ccagcaatac ctactcataa atcatattaa attttgatcc	54780
aaacatggga gaaactgaag ttttctctgt gtacttggat gctttcagag gcataaaatt	54840
atattacat gtgaaagcaa gcctacaaaa ttctcaggt ggtccactct gccactcaa	54900
tgagagccag acttacagtg cacactctac aaacggactt ccagctcgtc agggatattt	54960
aagtgcctga atatgcaagg cactgtgcca gtaaaattac tcagtcctga ggatagagcc	55020
tgtagaatt attttaaaat ctgtacttga agtttatttc ctcagtattc caagatattt	55080
tatctggttg ttctctgagt atttcacacg tagctagtta catatagggt agatggtgat	55140
gcttgtgcct gggttggtat agaaactgag cctggcagac ccgagattgg atttctctt	55200
ctgactttgc aagtgtggct ttgtcttaat aatagccctc cttttttct gtattctct	55260
tttctcttc cagtgtggca aatatgcac aatcaaaata caataacctg tggaaccatt	55320
ttttctaaaa taggaagggt gtgccatggg ctattgattg ttgagggtag tcttcagagc	55380
ctgtcttata aatctataat aattccccc aaattaatgt gctagttaga accctagaat	55440
tgcagcactg aaagtgaatt ttagaatctt ttccaacttt ttaccaagct cagaaagccc	55500
ttttattgga ctttgtttg cctcatggtc atctggtttc tttatgctgg tagtaacagg	55560
aaccttacta acctacaagg tgaccagtc catctgggc agctgtgac attggaagc	55620
tctgaatcat tcatctggaa gctgcctgtg gcagaatagt acagaacata tgcattgcac	55680
acactacaaa actgctttaa ataagtgtt cttttcattg ttagatggaa gtgaccagg	55740
gcaaggatca tgttttatga gccagttttc tctagtgcc ttgaacatag gcacttggt	55800
gtgtttagag aatgaattgt ctttttttt tttgagacaa agtctcactc cattgcccag	55860

gctggattgc agtggcacgg tgtcagctca ctgcagcctc cacctcccaa gttgaagtga 55920

tttttgtgcc tcatcctccc gaggagctgg aattacaggc atgcgccacc acaccagct 55980

aatTTTTata ttttagtag agatgggggtt ttgcgtgttg gccagatggt ctccaactec 56040

tggcctcagg cgatctgcct gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc 56100

actgcgcctg gccagagaat gaattcttaa taagtctctt atgacttcag attgactggc 56160

agtttgtcta aatatttttt gcctttatit gaattagaaa attcgttaagg gggccttgag 56220

agtagatgca gtcacattta ggagattttt cccccccatt ggttaaaatg cagtttttct 56280

atggatctgc tttagaacta caaataaact ccgatcactc acagcagact acgcaatgag 56340

ataagaagca gtccatttgt tctgtcgttt attcatggcc ctcatctttg ccagccaacc 56400

tgtgcagaag agcacagcaa agcataagct tcctaacagc tattccatt cagctgctgt 56460

cttcaagaag cagaagggtt tagataacct tagagaacat aatcaaact gggaaactca 56520

aatcaaaaca aaacttcgaa acggaagtig aaggctctga ggtaccaga ggcatagcaa 56580

ggaaaacgtc cccactggga tatcttctgg attcacctac agacctctct ggagtittaa 56640

gatccacgtt ttatgacata ttgcatagca aacaggccga acgtgttgt aaatcatcct 56700

ctacgaaagg cccaggtttt gaaactgaag gcctgaaaag gctcctgctt accagctgtg 56760

tgtgtacct gacacactga agcctgagag tgccagtcac ctgtcagagg gaacacagct 56820

gccctcaggc agaacctgag tctagaactc aagggttttg actcttaggc taaaaataaa 56880

aaatcagaag gaggaactat ggattgctta atcagtcaca ttttacttt ctaaggtttc 56940

ttgtagcaaa agttatagtc ttgggggatt gggatgtaga cactttttt tcttcccta 57000

aaacaatttt tggcctgcca gtttttcgag ctctctgctc tggacctga agttgccatg 57060

cagttgcaga catgctctc ctccaaggct ctgttaagct gtggtgccc ttccttacca 57120

ctgtgtgcc ccaggccaaa cccctgccc ctcttcccc taaggcaatt tgcacctgtt 57180

gctccgagcc ttctggtcta tcccagttgg tagagtcct gtgcttacct ctgtggctca 57240

gtctcgtgg gtggtcagtg ctctagggaa ggtgagctga ccacttact ttccttccc 57300

agccatagct ctacacagcc tcaccaactt agaaaggaat gctgctttc tctctgtccc 57360

ccgtcctgac tatgttcaag tcattgtca gccagtgag tttgtcttt ctccagacc 57420

agtagtttt cccagtcce tcaggcttca gccctgaag gcaccttag cccccacca 57480

ccatgatagt caggcgctgc gcctatccgc aggggtgtggg tatgtgtgtg tctttgttt 57540

ctggagccca ttcctttcct tcaccagcc tctagcctt catccaatcc ttttgcaact 57600

cagtgtattca tgacttttcc ctgcatccag tctagtctct ttgctgggcc attgtttcca 57660
 tagttgccag tttaatcttc ttaaaatgct gcatttttga agtcagtcctc ttttgggtccc 57720
 tctcagaaac atttaaatag ctatctgttg ccacaggggg aaagcttgaa cctcttagcc 57780
 agtcattcag agcctgcctt ctgctggggc ctgctttcct ctacagatgc ttctcccact 57840
 ctgctgccca cagcccttgt agctggctga ttgccctgta cctcgcaggc tctggaagtc 57900
 ttcagctcct tcatggagcc ttggccagcc attcttttca agactttgct gtgtttcact 57960
 gcctgatttg ttcatttgac acttaattca ctgagcaaac attatgaaag atgtactgtt 58020

 tgctactgtg aggaatggat cccaagaga taagagggtc agtccctact gccaggaaac 58080
 ttgcctgtgt caccitgggtt cagtatcttg tgtctattag atcagaagtg gaaaggcaga 58140
 ggccagcccc tatgcttggt tttttttatt taaatcacca gcaccccagc aagtgttttg 58200
 cacaggaaat ttctcattat ttaattattt tgggtttttt gattaaattc tgtacattcc 58260
 ctttttagct tatcttgagt tataacatta aaattaaggt agtcatcagc tgaattataa 58320
 gacttaatta gataagatta ttaagatag tgatttctca ttagattggc cctgttcata 58380
 ttaacttttc tgttttttcc ttcagtctgc atgaagaaat cagtgtttt tatgaataca 58440

 tgtctccaag acctgaggag gagaagatgc ggatggaggt ggtgaacagg atcgagagtg 58500
 taattaagga gctctggccc agcgtgacg tgagtccctt cctgggtagc ttatgcttcg 58560
 gacagtcctt gtccacgggc tagaagccta tctgctggta tctcatgcta gtcctcacat 58620
 gcaagtagaa gtgctctgta gaggttgtgt ctaattaaat tttaaaggca aacaattttc 58680
 tgcagctttt agaattgagg ctctctaact attttcattg gattggatga ctaacaacta 58740
 tttttttttt gtagtgctaa tagcaactac taaaggcaag ctatccttag aaattattag 58800
 tgtaaagaga agaaagacaa atcaaacctc attgttgtag tggctctgta ttggatatga 58860

 tatatcaaaa cctcattact acttagttcc agcctgccag ggtaaacatt atataattgt 58920
 ttacagctaa atgaaaatgt caagtaagaa cttttgtcac ttgaagtcca tttcctttgg 58980
 ctaatgcacg cataagtctt ttcttatttc ttctctgaaa ttgccatttt tcatctctct 59040
 cagaccagct aattgccttt tagacagctc ccagtcagtg aacaaaatga ttactcagga 59100
 tttcttcttg gcttatttgt cgtttttgtt actggtacta agtcttttgt tttttgtttt 59160
 tgagatgggg tctcactctg ttgctgaggc tggagtgcga tagtgcgac acgacttact 59220
 gcagcctcga ttctctgggc tcaggtgatc cacctcagca tcccagtag ctgggactgc 59280

 aggtgcacgc caccacactt agctaatttt tgtatttttt ttagagact gagtctcact 59340
 atgttgccca ggttggcttt gaactcctgg gttaagcaa tgtgcccgcc ttggcctccc 59400
 aaagtgctag gattacaggt gtgagccacc acacttgccc tgttactggt actaagttaa 59460

tacgtcactt ttiagggcac tttgagggcc tgttctacaa ttttgtgtat gcaaagaagt	59520
acacaaaata atactaataa aatccattac tttgtgtttg tagcttttct tcaggcactg	59580
tcctgggtgg tgggtgggaag ctagggaagg tttttttcca attggcaaaa caaagaagtt	59640
tcattgtatg taaaacttgc aagtatatga cagtatgtat atgacactgt aggtaaaggg	59700
aaaaggcaag ggtactaatg ttttatgagc aatgaccata catcgcatte tttctcctat	59760
gtgatccaaa tcagtgggtc tcagctagtg gctattttgt tctccagggg gcatttggca	59820
atgtccgaga catatttgat tgtcctgact gggtagcac tgctagtacc tagtgggtag	59880
aggccatgga tgccatcagc cattctatga tgaacagtat aggcccttac aacaaagaat	59940
tatccacccc caaatgccaa tgttgagaag ccgtgatcta acttaaccct tatctttctt	60000
aggtggaggt tgattatcta tctatctctt tctctccagc cagccaggca gccatcatct	60060
gtctacctac agatgaggaa catgagcttg tggtaggtt cccaggtcca tctcgctca	60120
gaggttgaac tggtttctact gtttatcatt tttttccccc gagatggagt ctcgctctgt	60180
cgcccaggct ggagtgcagt gacatgatct cagctcactg cagcctttgc ctcccagggt	60240
caagaaattt tctgtctca gcctcccaag tagctggggg tcaggcgccc gtcaccacac	60300
ctggctgatt tttgtaattt tagtagaggt gggatttcat catgttggcc aggtggtct	60360
tgaactctg acatcagggtg acccacctgc ctggcctcc caaagtgtg ggattacagg	60420
cgtgagccac tgtgcccggc ctatcctttt ttattacaa ttacctgcat acatatttct	60480
gcctgagttc caccgttctc catgggttga gatggaatgc atcccagttt tatgccacag	60540
catgatgtta cctgatgttc tttgtggaat tgacctaaag gccctcactt gccctacagt	60600
taaagtagtc tgatcccaat ttagtaatct attcgaagac tcctgcttag agaacaaaaa	60660
tgaaggattt gtgatttgtt ctctggataa tgagggaaca ttagtgatct gaactgcttc	60720
tgaaagtttc ctgtggttgg ctttctgtat ccacaggtac cacacctcca tattaaacca	60780
acaatggatt gaaaatatc agaaaaaact ataaaaataa caatgtacca ataaaaaca	60840
tacaaattat tttaaaaata cagtataaca actatttagg tagcatttac atcatacttg	60900
gtattatagg tattataagt aatctaaga tgatgtaaag tacatgggag gactagcata	60960
ggttgcatgc aaatactcta ccattttata gcagggactc aagcatcttc agattttggc	61020
atggtgggac tggaaccaat ctctgccga taccaaggga caactgtatt ttggtctatg	61080
tgtttcatat tgaaccagat aagtttaaata tatattcaga atgtctgctt gtgaaacaga	61140
atccccgctt catgaagctt ggggttagaa aaaaatgctc ttgtcatacc aaaaagtacc	61200
agtagagggt agcaaaaact gacatttctc catatcttgg tgactcaata tgataacaac	61260
ttctgataac tcaatataat aacaacttct ttttctgttt cagggtccaga tatttggag	61320

ttttaaaact ggacttttatt tacctactag gttagtacac tcatgaatct ttcaaaggac	61380
ttttcttaga gtgtattcat tttggctgtc aaatttgtaa ggagtagaaa caaaacaaat	61440
ttataaaaca aaatggggct gggcatgggt gctcatgcct gtaatcctag cacttcggga	61500
ggccaaggag ggiggatcat ttgaggtcag gagttcaaga ccagcctggc caacatggta	61560
aaaccccatc tctactagaa atacaagaat tagccaggcg tagcagtgcg cacctgtaat	61620
cccagctact caggaggctg aggcaggaga attgcttgaa cccgggaggt gaaggttgca	61680
gtgagccgag atcgcgccac tgcactccag cctgggcgac agagcaagac tctgtctcaa	61740
aaaataagta agtaataaaa taaaggattt accagcattt aatttgattt accttgaagt	61800
agaatatcac ttcacatcat cttaccaaga catagatggt acagagagat ggaaaaggga	61860
tcatgttgca atggaatcaa ttagttacta attttagaaa ttgactgcct ggcagagtat	61920
tgctcagtc cataacttaa cccactgaca cagatgttaa tgtagtatca tgataaaatg	61980
tctgattata tatcctcttg aatgtgagtt cccgctgtct tgctcactca ctcttacact	62040
caccctcgct ttcaaattaa gaactcattc tactagtat ggctccagca tctgatcca	62100
gaaattcagg gtacagatct ctctctgag aaagatcttg gcctttcagg actgttgttc	62160
agtttcagtc ttctcaaatg agacctcttg tgacgcacag ccttgagggc tctcttttgg	62220
gaaatgataa tgtttctcca aagggtgaat acttgctctc taagaattga aattgtttga	62280
acattccatc atggttatta ttattattac cttaaatttt aatctctcca gaataaagtc	62340
agcatcatgt ttttccattt gagcttgatt tggataactt taccccaact taaagtgtgc	62400
tgaagtggat ggacctggc aatttccgtt ctctcatag atgcccttgg cctgcaaaag	62460
tcataaaata ctcaacttcg agttaatatt tcttatttag gttgtcagca tcagtaaaac	62520
atgaaaaatc acctttctta aaaaatttaa ttaaatttta tgaataggta gtacattcac	62580
atagttcaca ttggaaaag gcacaaaaat caatacaggg aaaagtctca gtcccacctc	62640
tgccccctgg ttctccttgg aacagccgct tttaccagtt tctcacatat cctttcagag	62700
atatctgtgc atataaaagg acatgtgtgt atattaacac aatggtagc atgctggata	62760
cctgttctgc atccagctta aagcacttca taatatttct gagttgcaat taatctcatc	62820
cggataggaa aatcattatg tctagtacca caagcgttta ttaaagaaaa tacatgaagt	62880
gttttttgtt ttttttctt tgaggtttta ctctttcaa aatcaccta tttctgagg	62940
cctgaattct gtgaaatgac tgagaggagg agtttgtaa aatcaacaac tactatttcc	63000
cttctccaca aaaccattat caccaacaca tttagtcttc gttggccagg gtgggaaata	63060

ggttttaatt gtactaatga agtctataag catgagtgtc agttaaaaca agtttccaac	63120
ttcttccgac cctcttgtat atgtattctg tgttcagtga catcgaccta gtggtgtttg	63180
ggaagtggga gaacctaccc ctctggactc tggaagaagc tcttcggaaa cacaaagtcg	63240
cagatgagga ttcggtgaaa gttttagaca aagcaactgt aagtcttgca gcatttcata	63300
ttaaaatcct tagttattta cctatgaaac ttgaattaaa attaaagttt ggtgagcaca	63360
gttgcatgac aagtgagtga ttctttcatt ttgttaatgt caccgtgctt gcacataaaa	63420
agttttctgg ttgtccacac tggagtgtga ccatacaatc tcggctcact acaacctgtg	63480
cctectcggc tcaagtgate cttctacctc agcctcttgg ggagctgtac taaaaacaca	63540
acctgccatg cctggctaata tttgttgtat tttttgtaga gacggggttt caccgtgtta	63600
cccagactga tctccaactc ctgggctcaa gtgatccacc cacctctgcc tcccaaatg	63660
ctgggattac aggcgtgagc cactgcacct ggtctgcatt tcttttcaca gcagcaaat	63720
atgcaatfff attatacaca gtactcactg tagagatfff tgtttgtttt attcatfff	63780
tttagagaga tacagtctca ctatgttgcc caggctggtc tctaactcct ggactcaagt	63840
gatactccca cctcagcctt atgtgtatct gggactaagg cgcacctac cagccctgc	63900
ttatttaaaa aatftttttt tgtagagata gggctctcct gtgttgccca agttaggcca	63960
ttttttgaaa agaactgctg atagctcatg taaataatcc tgtcagcttt ttagaataat	64020
ttttatattt tatcttgta ggttgttttt tgggctatft gcaaaactga ccagtaatgc	64080
aagtgggttg tagtgtacac cttagaatc cagcaatfff cttattagaa acagtttgat	64140
gatacaaac atttaatacc tggcattcct agttcttcat cttatactca gaaagtgttc	64200
tccaaattat tgaggaaggt tttgttcat tttaaaatta tcattataac tatatgtcaa	64260
ctaataaatg agatgatggg catattaatt tatttaactg tagtaatcac ttcagtatgt	64320
atatcaagat aagtatatca aaacatgtac acctaaata taaacaataa aaataaataa	64380
taaaaattg gacaccaaac aaaattctcg gttgatagaa attatactgt aatatactgt	64440
atgggaccca gtgctaaata tgcagcatat agtatttgta gcagaccagg tttactgggg	64500
tgtgccatat ttagaatact cagtgttctt atgctctcat gagatgatgg agacctcatg	64560
tctagtaggc ttccatcccc tgattttatc atttaacttg gttaaagcat ttacatttta	64620
cctttcttct ctttataggt acctattatt aaattaacag attcttttac tgaagtgaaa	64680
gttgatatca gcittaatgt acagaatggc gtgagagcag ctgacctcat caaagatfff	64740
accaaggtca gagaatttag cgtttataca acaaaactat tagaaacgta attttaagat	64800
tctgttgttg tgggtgttcta atatttttat atgcatgttg ctgtctctct ctctctcttt	64860
taaatagagc taggggtctca ctctgtcacc taggctggag tgcagtggct ggatcatggc	64920

ccgctgcagc ctcaaaactcc tgggttcaag tggctatctc acctcagcct cccaagtagc	64980
tgggactaca gacgtgagcc actacacctg gctatTTTTT gtatTTTTT tTTTTTTT	65040
gtgttgggggt ctgcgtgtgt tggccaggct ggtctcttaa ctctggcct tagcctccca	65100
aagcactggg attacaggca tgagccacca tgctcagcct gcaccttact tttgtatgca	65160
acggTTTTgc tttctttgaa tctgcttgta atgatcagtg attaacttat aatgtgacct	65220
caagtaagaa ttaaaagtgt agaaagcttt tgaagaaatt gtctgctcta gatccttcct	65280
tgtagagaca gaagagatgg aattctacta cacagttgat tccatctgtt tttaaccttc	65340
aggagttcag attaagaacc tttcttttaa cccatttccc atatgcccc agaatactgt	65400
gcgggcagtg agctgcactt ttttttttc ttttttcgag gcagagtctc tctctgtcac	65460
ccgggctgga gtgcagtggc acgatcttgg ttactgcca cctccgcctc ccgggttcaa	65520
gcaattcttc tgcctcagtc tcatgagtac ctgggactcg tgcctgggac gagtaccagg	65580
cacctgccac catgacctgc taatttttgt atttttatta gagatgggggt ttcacatat	65640
tggccaggct ggtctgaac tctgacctt gtgatccgcc tacctcggcc tcccaaagt	65700
cccggattac aggcgtgagc caccgtgcc agctgtactt tttttttcc taaacaggaa	65760
ataggttaag agttttaaga gccctttcta gatttcaatc cctaaattac ctttaagggt	65820
tttctacag gcttcttac tctgttttg aaattattta agtttatttc tattctgttt	65880
tcttccaaga tagagaataa tttgtacca tcatctgtgg aacattttac atacttaggt	65940
agttgtcagc tttctacct ctaacctaa ccatctaact ctttggcttc tgtagaata	66000
ttcacaattt ttttttctg tagcagctct aaagtttcta tttcttctt tttgttttt	66060
aagaaaaaa tgtaactac ttgatgttac aagcattatc atcttgcata aatgtatgga	66120
agacagaaaa gcagaaaaat aaaagaaaga ttatccataa tcgcactata ttgggggtgt	66180
gtgtgtgtgt gtctgtctaa tattttcttt tcttgaaaa aacttttaaa aattgaaatt	66240
catatgcatg ataacattca tcagtataa gagacagtgt aaagtgagtc acccttacac	66300
catagatact tagatcattt ttacagaatt tctcattgcc aattattgtt ttttgcgttg	66360
cttttttatg ttttttaaaa ttataagcaa aaggagtagc acattataca cacattgtct	66420
tataacttca taaaaactta atgttttgga ggtttcttcc atattagcac atacaggctt	66480
gttttattct tttgttgggt tacacaggca gtagtctttt ataaggctgt gactgcttga	66540
tttagcagtt cticagtatt gttccagttt tcttttgcta ttagaaaaag ggattgatga	66600
atatacttcc atacatgcat cttgctttac acatgcaaaa tgtttgtaga aagattccca	66660
aaagcaaaa tttgaggctg aagggtatat ccagataaaa tctgtttgga tatttccta	66720
attatttatt ctttcatatt ctcatcttct ctctctccct ccccttttc tctccctcc	66780

ccctcttctt ctatccctcc ctttcccttt tctctctttt tctttccctc ccttttcttt 66840

tctcttttct cttcttcttt tttcttcttt cccctttccc ttttcttccc ttctgcttcc 66900

tttttttctt ttctttcatt ttttgacacc gagtctcact ctgttaccca ggctagagcg 66960

cagtgatcat ggctcactgc agcctcggct tcttgggctc aagtatcct cccaccttgg 67020

cctgagtatc tgggatcaca ggcttgccca ccacacctgg ctaacttttt ttttaatttt 67080

tttttttttg agatggagtc tcaactctgt gcccaggctg gagtgcagtg gcgcgatctt 67140

ggctcactgc aacctccgtc tcccagggtc aagcgattct cctgccttag cctcctgagt 67200

agctgggatt agaggcgac accaccacgc tcagctaatt tttgtatttg tagtagagat 67260

gtggttgacac caigtggcc aggggtgtct caaacctga cctcaggatga tccgcctcc 67320

tcagcctccc gcagtgtgg gattacaggc gtgagccact gagcccgcc acttttttat 67380

tttatttttt aagtagagat gaggtcttgc tatgtggcca cttttttttt tctttttttt 67440

taagtagaga taaggctctg ctatgttgcc caagctgttc ttaaactcct gggtcaagc 67500

agtcctctt ccttgacctc ccaaagtgtt gggattacag gcatgaacca ccacacctga 67560

cccctaattg ttctttgaaa gggaactgta tctagactga ctttaaccacc atgttttgtt 67620

ttgttttttg agacagagtc ttgctctgtc actcaggctg gagtgcattg gtgcgatcat 67680

ggctcattgt accctccgcc tctgagttc aaacgattct tgtgcctcag cctccagaat 67740

agctgggact acatatgtgt gccaccacgc tgggctaatt tttgtatttt tagtagagat 67800

ggggtttctc catgttgcc aggtcgtgtc tgaactctg acctcaagag atccaccgc 67860

ctcagcctcc cagagtgtg ggattacaga tatgagccac cgtgcccagc ccacaatgtt 67920

taaaaatact tatttctcca tatttttgtt ctttctatg cttgcttagt ttgatacaat 67980

ttgcaaaagt ataagctttt ttttctttt tatagaagcc atgcgtgttc attgtaggac 68040

atctagaaaa cagagataag agtaaagaaa aaaaaatgga aatcacccgc caggtgctat 68100

gtttcacacc tgtaatccca acactttggg agggccagac aggcagatca tttgagctta 68160

ggagtccaag accagcccg gcaatgtgtt gaaacctgt cttacaaaa atacaaaaat 68220

tagctgggca tgggtggctg aggtcggagg atcacttgag cccaggagct ggagattgca 68280

atgagccaag attgtgttac tgtactccag cctgggtgac agaattgagg ggaaaaaat 68340

ggaaatcact agtaatttta ccacctaaag taataatagc tgttaagact tctttgaaga 68400

tgttgtgctt gctttgttc cctccgtggc cccagcctat ggcatggttt acagaggagt 68460

gaatgaatat gtgcacagca aaaggtggac tcattctgta catacttgcc cactcaggtg 68520

tctctcggg tagccctgcc tcattccctg tgaagcgtgg aaggaggaggg tggctctgtg	68580
glagtcatca gcccatgtgc aagtcagcag gcaggactct tgtttgccc agggctgtgg	68640
cagaataatc taaaggtcgc tagtctacag tggtagatca ccaagaaaag tgattcttaa	68700
aaatctcact gatttagtgc ttaagatgt tggttacttt gtccttgtag tctttctatt	68760
ctctgtttac aaatgaatat tagagggtca tggtcacaaa tgagcatcat cagttacatg	68820
ctgttagtgt ttctatccta tagcaagtac ttttttttt ttttgagatg gagtcttgct	68880
ctgtcaccca ggctgggggtg caatggcacg atctgcctc actacatcct ctgcctcccg	68940
ggttcaagtg attctctgc ctacgcctcc caagtagctg ggattacagg ctcccaccac	69000
cactcctggc tattttttgt attttttagta gagataggcg tttcacatg ttggccaggc	69060
tggctctgaa ctctgacct caggtagctt gccgccttg gtctccaaa gtgctaggat	69120
tacaggcatg agccaccatg cccagccctg tagcaagtac ttagatacta ttattcattt	69180
gtacatgtct tacaatttaa gtataagggg agaaccattc attacctata gtttactttt	69240
ttttaatagc ttactcttaa aatagaaaat taagtatgtt gtatatctct accaaatfff	69300
ataatgtaag gaccaattta tgccctctt aatgcttaga tctgttgctg atacaggaat	69360
tcattgaaaa tacaattttc ttttcagaa atatcctgta ttgccatact tggttttagt	69420
attgaaacaa ttctattgc agagggacct taatgaagta ttacaggtg gaattggttc	69480
ttatagtctc ttttaatgg cagtcagttt cttcaggta agtcatatgg gtatagcatg	69540
ctagtcaca ctaaaagcaa aagtatcaa tcagctggga aacattttgg aaaaaatcga	69600
aatcaacctg taattgcatt gctttccttg attacttaac ggcttttccc tttaaaactgg	69660
gtacatttta tcatttagca aatatgtatt tttaaattcc tatgaaagaa tatttttggt	69720
tttaaatccc atacattcta gtatttttga gacttttcac tgcaaatttt aacatgcaaa	69780
atgtacggcc tggtttccat aagcataaat agtataaatg ccaacaataa gaatgtcttc	69840
taagcagcta aatcttgtaa gtttagttgg aattgagacc agctatttgg gtaagcgaat	69900
tagagtctta gtattgtaag tgggtatgtt tatgtggcac agggttgcca actgcctgag	69960
tctattcgtg agtcagaacg actttgctga tgtgttgggc caagccagcc ctggttggca	70020
gcctgggtga gccgtaaaat tcagccttac aaacagtctc ccgccattcc cgcaccatgg	70080
gactttagt tttgtgtgaa caacagtata acctgctgtt agccattat caactgactg	70140
ctatgctaaa ccaaaattat aataatattg ctgtagaag ttagaatata atttattccc	70200
cctctccttg ataatttagc aaaaatccaa tataatttct tctttctgc ttttagttac	70260
atcccaggga agatgcttgc atcccataa caaactatgg tgttctctta atagaatttt	70320
ttgaattata tggacgacac ttcaattatt taaagactgg catccggata aaggatggtg	70380

gttcatatgt ggccaaagat gaagtacaga aaaatatgct agatggctac aggccatcaa	70440
tgctttatat cgaagatcct ttacaaccag gtattgaaat taggtaaatt tgtgggcatt	70500
caaagagagg gcactgtcag tcaccttatt atactttaaa ttctcttttag atgaaaaatg	70560
aaggaacaac ttctaattgt tattcttttt tcatcgaaat atttcatgag caaacatact	70620
aaaataaaca gacacagaca atagaaaaac accttggaga cttccagata agtagggagt	70680
agaatctgtt taaccctaaa agcatagtag aaaaggcatt cacttatttg gatgggttca	70740
tgttttggtg ctgtttctcc ttcttgggtc cttattgcct tgattacaac caattgtcag	70800
caattaatga ggctttaatg agatgattct gaagtccctga gaggcagcaa gcatagtaat	70860
atatctttga attcatgagc agaagggtgc aaggagacaa tgtattttct ttttgaattt	70920
ctcctttcct gtittgatttt gcatgtctct ttgtgctttt tccagcttca tgtgggcttg	70980
aaagtaagca gaaagtaaat tccttccatg cttttctgaa gttctgtttg cttgcttgtg	71040
tcttgatttt tgtgagcaat attttttctt gatataattg taaaatagat tctgcgttat	71100
tggacttcag tggaagtgtc tttagtcatt tgctttaatg tgtaaacctt gaaaatgagt	71160
aaggaaaggg gggaagaga tagagtagtt gcctaggaac cttttctgg cttattgagc	71220
tgccctataa acattaatag ttctatgtgt ttattcattg aggaacatt acattgattg	71280
ggagcctgct ctgttcaaaa gtattgggcc aaaggacacg aagacttttc agcaagacga	71340
tccttgcttt ttaggggctc ataatttaga gtgagaaata gatatatagc taatataaac	71400
ccaaaaata tagaagtatt tctgatgtaa cttgggggtt cactcttagg agtgaacagg	71460
gcactatttc ttttgtttgc ataactgttt atgtatggaa tgggataatt cttgatgggc	71520
cagaatacat tccggcaact gataccat aatgaagtac caactgcatg attcacatat	71580
tcagagactg gggagctttg gggacagctc acagctcagc ttccaggcac aactctggtg	71640
ggataactat ggcccttgct ctccctggaag agagtcacat acatttagtg catattaagc	71700
acagtcaggc ttactatgtt acgtatattt cttttaagg taacgatgtt ggaaggagt	71760
catatggggc catgcaagtg aagcaggcct ttgattatgc ctacgttgtt ttgagtcag	71820
ctgtatcacc aatagcaaaag tactatccca acaatgaaac agaaaggtaa aagttcatct	71880
ataaccagcc cattgtgtca aaattagttg tgcttctta tcttcaaatt aatgttattc	71940
cctccctctc cttttctttt taaacacatg cagcactacta ggtagaataa ttagagtaac	72000
agatgaagtt gccacatata gagattggat atcaaagcag tggggcttga agaatagacc	72060
tgagccttca tgcaatggta agatattttc cttggctgat tgactgagta ttagaggctt	72120
ttctgtgttg tgtgcgttta atgggaagaa acgttttcca atcttttgcc actctttcag	72180
gaaatggtgt taccttgata gtagatactc agcagttaga taaatgtaat aataatctat	72240

ctgaagaaaa tgaagccctt ggaaaaatgia gaagtaaaac ctcggaatct cttagtaaac	72300
actcttcaaa ctcttcatca ggtccagtgt cgtcctcttc tgccacacag tccagctcta	72360
gtgatgtagt aagtatgaaa gcctcggtc tctgaactc agatgcatgc acgttctctt	72420
gctggggtta acactgtctc gaaggctaag gctacttctt ttgcttacat gttactggga	72480
tattttaata actttcatgc ttgtacattt tctcaacatt ttgttatgaa aaagtccaag	72540
catatagtaa aagtgaacaa attttagtga gcattcatgt actcaccagt agattctgct	72600
attaaccttt tacttgctta tgtcatacct gtctatccat cactctatcc attaattcat	72660
cttattcttt gatccatttc aaagtagatt acagacatca gttcccctag agtactgtag	72720
cttgtgcatc ctigtageca gactccaglia tttgtttatt gtttttctt ttttttttt	72780
tttgagacgg gatctccctc tgtcaccag gctggagtgc agtggatga tctcggtca	72840
ctgaacctc cgctcccat gttcaaacga tctcctgcc tcaacctct gagtagctgg	72900
gattacaggt gcgtaccacc ataccagct aatttttgt attttagta gagacggggt	72960
ttcaccatgt tggtcaggt ggtcctgaac tctgatctt gtgatccacc cgctcaacc	73020
tcctaaattg ctgggattac aggcattgac caccacacct ggctttaac gttttcttt	73080
tcttttcttt tcttttttt gagacggagt ctgtctctgt caccaggct ggaatglaa	73140
ggcatgatct tcactacct caaccttcgc ctctgggtt caagcgattc tctgcctca	73200
gcctcctgag taactaggat tacaggcatg tgccaccaca ccagctaatt tttttgtatt	73260
tttagtagag atggggtttc accatgttgg ccaggctggt ctgaattcc tgacctcaag	73320
agatccacc gcctcagct cccaaagtgc tgggattaca ggctgagcc cagctgttat	73380
gactttttaa caccatagtt agttttgcct gtttcagaat ttcatacaaa tggaccaca	73440
tagaatatag tcttgttaa ggcttcttct actcaatttt tttcagctt tctggttgaa	73500
ttttttgtt ttgtgtttt gttttgttt ttgagacgga gtctcgctt gtcgccagg	73560
ctggagtgca gtggcgcgat ctggctcac tgcaagctcc gcctcccggg ttcatgcat	73620
tctgcctcag cctcccaagt agctgggact acaggtgccc gccaccacac ccgctaatt	73680
ttttgtatt ttagtagagc cagggtttca ccgtggctt gatcgctga cctcatgatc	73740
cgactgcctc ggctcccaa agtgcctgga ttacagcgt gagccaccac gcctggccaa	73800
atttttttt agttgagata tagttaacat aaaattcagc attaaaaatg tacaattcag	73860
tggtttttag aacataattca caatgttggt cagccatctc cagtaattct agaacattc	73920
catcaccca agaagaaacc ctgcatttag cagtagtttc ttctaattct tcttccctc	73980

ccttaacctc tggtaacctc taatctactt tctctttcta tccgataga attttttttg	74040
ttccccatc ctgatagaat ttatgtgtca attataatgt aagttacctt ttaaaatcaa	74100
agtgaatttg tagtgtactg atttgagatc taaagcaggc ttacctgttt gagtttaact	74160
ttattaagtg taggacatga aaagtaatct aaatatgtga tgttgttgat gatgaccatg	74220
tgtcaatatg gaatcataaa tctctctgtg cagaatctcc ctgtgtgctt ttttggttcc	74280
tagagcagta tgctttggag gacagaagcc aagctagatg tcacagacac agggagatgg	74340
agtgttgggg actgagagaa tgtgactctg acatgctggg tagagtgccca gggccagggt	74400
ggagacctgc agagagacgt agcattgtca tggcccatgc agcccagaaa taggtggagc	74460
tcagcccaact gtcgcgggaa gtccaccccc acccacacca gtatgtttgg ttagaatgat	74520
cactgatattg tcatcacaga ctctcagaga ttgaaccctt taaaccatc atcttgtgtc	74580
tggctgaagc cagggactag gacctagggt cctcactctt taccatactc tttcattttc	74640
tataaataaa aaaacaaata aacttagacc tctgtgagct cttcaaggt cagatgtggg	74700
cagtggattt aacaatgaac agaagctctc tgataaaatc agtcatttta aatgtttgga	74760
ggaaaattta aacaacagt taattttttg tgtgcttctt ttaactccca aatgtttaaa	74820
tttagtccag agagtacttt aaccaaattt gtttttcttt ctgaatatg agtatctaaa	74880
ttactaatat gtcacattat aactcacgtg acttgtgtta ggattccgat gcaacaccat	74940
gcaaaacccc gaaacagctg ctttgccgtc cgtccactgg gaaccgagta gggtcgcaag	75000
atgtatcctt ggagtcctct caggcagttg ggaaaatgca aagcaccaa accactaaca	75060
catccaacag caccaacaaa tctcaggtgt gtggaacgtg ggtttttaat tgttagtatt	75120
tgatacaaaa tatttagaat ttcccatatg taaataatat gcagcatggg tttgaagaaa	75180
acgctagatt gaagaacaaa cttattttat tctaagaggt tccaacacat gacagtgtt	75240
ctaggaacag gatgtcctaa ggatccttgt gagacacat tgtaacataa atctcttcag	75300
gaatctattg actggctcctt ataagatgtt ccagccaaac taccatataa aaagtgtctc	75360
agttgtacat gaaataagct ggcatgaagg ttttgtgagg cctcatggca gtgtgcatat	75420
ctgggaataa tgtatccttt tctaataatt taatgttcaa taccttgttg ctggtgttga	75480
aatgatcagc tggctgtcag gcgtggtcag ttgattaaca ttagcttgga cttaaaaggc	75540
cacagagata ctctagttaa agtttttttg ttgcctagaa ttgtcattaa ctgagtaatg	75600
actcagagtg aggggaggaa gccattgata tggggctctg gcctaaggct gggtcactcc	75660
tcactatagc tgggaacctg ggaataggcc tcttggtgtg aaccttgtgt ctgatttgac	75720
tcactgagtt cactttacct acgcggcctt agccatgtat gccagacaca gacttatcac	75780
aaaataccag ttcaagtac aggggttgaca gaagggactg aggtcacgag aaagccacag	75840

gccatgagta gcaggaaggg agtagccacc tgtgctgacc caaacctacc agtgtgcctg	75900
tcatgcccac gagcctcttc ccgctctgtc acttatgatg tgggttttgg gttggtaagt	75960
ttcttaagaa aaccttttga tcccacacac tgttaagaag gcgggcgagt ggtctatgct	76020
tttcattatt tccattaaaa taaagtaagg gtttttagagc taaaaagaac ccctgtaaca	76080
gctttttctg ccacttagat aagtcagtga tcagtaaggt aacaatctag ccagcatatt	76140
cctagttttg aaagcttccc caaatccagg tgtttgagaa cactctgctt ttctgcaata	76200
ctgatgtctt tgggtcgtt ttctgtttct gcagcatgga tcagcaaggc tctttcgttc	76260
ttccagcaaa ggcttccaag gtacaactca aacaagccat ggttccttga tgacaaacaa	76320
acaacatcaa ggcaaatcca ataatcagta ttacatggc aaaaagagga aacacaagag	76380
ggacgcgcc ctctcagacc tctgtagata gtcagcgtg cgcggtggac tgtcttctct	76440
gtgcaatgat ctcatgctca ggacagttgc gcagggactc ctgggagata ttcaggagcc	76500
tcacactgtt cagacgttga cttagcaact gcgttttttc ccagctcgcc acagaatgga	76560
tcatgaagac tgacaactgc aaaaaaaca aaacaaaaca aaaaaaaaag caagcaaaaa	76620
agagggaaaa aaaaggtcgc ttatttgata agtcatatgc tacaacaggg tcattttaag	76680
atttaagct tgaatgtaaa ataatatata ttctcattgg ctttatgcag agttataggg	76740
aatagtattc agtgttggtg gggatgata aacaaaaaac agtatcagag gatgaggtgg	76800
ggaaggaaaa caaaggtatc tgataggaag tccagattcc aaaggggaaa gtgatctgtg	76860
catgtttttt ttttaaatat ttttgcataat atttaccatt ttattgtgtg tatatataga	76920
agaccatata ggagattgat atttgtaata gtggatttgt taataatact ttttacataa	76980
cattactgtt taaattgtaa acagattttt tctcaggatt agtttgaaaa ataactctaa	77040
ttgtcatctt aacatccata tatagggaag tgattagttc tattactcaa ttgttttttc	77100
tcagcattga aatgacttaa tagaacctt gtgtcctgct gcaaaaattt ttcctctcta	77160
aagaaaaggt ttatgggtgc aaatgatgtt tattttatit tgtaaaaaaa aaaaaatgta	77220
ctatgtactt ttgtgtaaac actgaaaaat ctctgggtcat ctccgagaat taacttgcaa	77280
ctgttttcta tagtgcctgc gtcttgggca atgggcaatt acatgacttt gtgtttgctt	77340
cctttgcagt cttttttttt tcccccat tcttctaata aggaaaaaaa aaaaaaaa	77400
ggtcacccat gtcgtgtctc attcctgttg cagtgaact tcgagttcca cagactttgc	77460
atgctggctt ctctaacct gtgtgctgctg tgtgcctgtt tctcatctct tattcttttt	77520
aaaattcatg cttaactact gtgggagaat aactgtaaac agctttaatt aaatcatact	77580
tataaaaaac tattttctta tattccactc tatgcttttg gtattgttga tctttacaaa	77640
ttaaatggtc ttgataatg gatctatttt gtattgcctt attagacca aatacttctt	77700

gfcacccat tctttatcct cttctttcat ggaattgtta tcgttaatta aaactttttt 77760

aaacattggc ttgtttcaat catactgtaa attttggttg tagtcagctt tgagtgcaat 77820

gagatgtata attctgttat cattacctgt tgagtttgaa actcagttgg gaatatattaa 77880

tataatagaa tgtaagtac atttctgaaa atgctttctt tcagggtgaa agctcttatg 77940

tttagcatca atgtgtatgg ctctgtttaa tgcagccatt tctgagacga gattctttta 78000

tatatatata catataaagt actattggct tttaggagt tcttttatat acatttatga 78060

aatactgaag accaatcaga ccattaatgg acacttagtg taacttttta taaagaaaat 78120

aatgctaaag taagacaaa actgatgtca tctactgaaat taacaatttt caatatgttc 78180

atattttaat tcacaatgga aaaatgtgtt ccaaaactgg aaactcatag tactcgtgta 78240

aactgtggaa gatttcaat gtgatgttat ttgacaatg ttttaattt tagagtcaca 78300

ttttattctg atcagaattt ttattgagat gttgagcttt tgtttttgaa actagtttgt 78360

cataacattg tgcataatca cagtatttat ttctaggac aattgtgaat gtgtagactt 78420

atgtttactg ctaagggaac aattatttat aaaataatat taaatccagt attagctgcc 78480

tatttcagac acttaatact tgcagagatc tatgttacat ttaccacact gaagtttttt 78540

ttgttgtttt ttgtttgttt ttaaagaatc accctcattg ttgaaagtaa atgtactctt 78600

agggtgcgaa tattagtgtt ccaataagca tgtgattata ttaagggtgt ggtagcggga 78660

agataattct gattccattg ggaatcttag gttttcgtaa atttattggg aaaatagttt 78720

ttcctgtact gctgaagttt ctttttggtt aacagtatct ttctaaaaga aaaaagcatg 78780

aaggagaaat tgagggtgtg atacatttcc tcaaatgacc agcatgtat tcgtgaatac 78840

tgtgtatctt gcagtgaaca gtgtggaagc tgttcatttt tcaatctgaa gtaaaatact 78900

ttcaagaact tttagtttg ctgctcattt gttttataca ttcatctat ttgactccta 78960

tcttatttct tttttgagt ttaatacttc ctatatattg tgaatatac agaaatgtgt 79020

catttatata ttagagtcca ttcatatcca tgaatcataa ccttcctttg ctaatacttg 79080

ttgaatggga ttttacaat tctccctcac tctggtgaca tttctcaggc agtcatgtat 79140

gtgtacctgg ccattagaaa tattaatatt taaagactgt ttttagagg agctgatggg 79200

ttggtgaggt gtcagcacia aatcttactg gttatgttt gatgataaaa gtatatccat 79260

ttttccctc cagctttaag gtgactgtga aggtgcctgg ttttgatgt cttgttttg 79320

tttgagatg tcgcactcag ttttcaaat tagcttggat ctgtaggacc tatgtttttt 79380

acaagtaatt gccctccagt cttcaacagt tgattctgtt ttatttttat cctgttttga 79440

gtgtacttta cctttacttg cattttgagc ctcattaata tttaggttat ttgatttggc	79500
tccagatatt cctagatctg cacagggcaa aacatgggct atagggtgag catttttaat	79560
tgtctttttc tgcctggaacc ttatatctct ccatgtgttt tctgctcctt ccttccccca	79620
tgaaatggta agtgtgactt gtgtttgcct gaacctgtgg actagtgttt ggggtttctg	79680
gaaacactag agggtcagaa aagagtaatg accaccgtga cgtgcaggat tctcttgctg	79740
tgacatgttc attgcaaagc cctctccagt gactaggagg tgtagtattt aaggttgatc	79800
tgttagaaat caccattatt aggtattagt ggtagatgtt gctgatactt ttatttgtca	79860
tgactacatc tcagttttac tttaatattg atctatagtt tgatcagttc ctigaattct	79920
aatatgttga tttctcagtg tttctgtcac taaccaagaa tgtttctagg cagttggttg	79980
cttcacagtc aaaactaaat ggtaactat caaaaatata ttcccaattt tgctgtgata	80040
aatatgaaa tgttaaaatt aatgaacaga agaatttatt cttacccatc tattcttggt	80100
ctcctagttc attaaacttt cagttattgg aaaggcacat tctcaaagta ttttatgagc	80160
aaaatattct ataaatgcgt ctaacaaacc taattgaata taaaagttat atttagtagt	80220
tactgttgat agtaattttc atcagggtca tagttcatct agtaaaatat ttagagaatg	80280
atgttaacat tccagcatta aagtgggaac aaagatttat atatgaaatt ccttaaaaga	80340
gttcactctg ccttggtttc tgaccctcaa gactctagct acctgccatc ttgtcaaaac	80400
atttgtgggt agaataagtg ttaaagatca aattttaata tgccttctga tatttaacat	80460
agctaagaag ccagatttta ctgtagaagt tatttacatg atttgaaaac ttgacctaac	80520
tggaagcctt tttctcagtc atcttggtct aagccatctt gacttcacac ccttagcgac	80580
ttttcttttt tttttggcca aagataatga gctaaatata tatagacgtt gaatgttgac	80640
aaaattatta accagaaaaa ttgcttataa aggcctgctga tctatttgat acctagaatt	80700
aaatatattga ggacagtttt tagttaataa actgctaag tttattttac tgtctctcag	80760
gtttttgggt tttttaaaaa aaatgtgttt ggcctttaca ttttctactt aagtgtgtac	80820
tttattgagt ttaaccttgt ctgtagccta gtagcctgaa agaaaaggag acagaaccag	80880
agagatggat gtagtgcatc ccctttgggt attacacatt tgtggtagct cctggattta	80940
ctgagagata ttttagctat gtcaataaga acagctaag atgtggaaat caggtgttct	81000
cttgtgtatt tcagtgaaca tttttattag tagttgcata tcactcttag ttccacattt	81060
taacttaacg tctttgtggc ttaccacttg agctacctt cactacacca gcttctgtgt	81120
ggcctggtaa catggaaggt ctctcctaag gacagtctgg acgtattttg ggggaatgtt	81180
atttatctta aagatgccta gaaacaaaac gcatatagta ccagtgagaa actatgaagt	81240
aaacaagttg ctcaggccgg gcatggtggc tcacgcctgt aatcccagca ctttgggagg	81300

ccgaagcggg aggatggctt gaggtctgga gtttgagacc ttcattctctt aaaaaaacia	81360
acaaaaacct gaatggtgag gtgtggtgga attgggtagg ggagggaag gaggacttgg	81420
aaaagcattc tccaaagcca gcaacttggg gaagttcagt acttgccctct tagaggttag	81480
gccatgcctt tcaaagagag tgaaatgatg ggttatcagc cacattcttg gagttaatat	81540
ttttcttcat ctttcagttt gggttctgtg ctattcatag ttcttccta agaccatttc	81600
attattacct ttatatatta gttgcaattt attataatat gttgttttgc ccctgaactt	81660
aatctcctaa ttttaagatc ctctctgatt ttgcatatt gaaacttaca gaagtcactt	81720
taaaaaagtc ttttgaaagt cctacaatcc taaaataaat cacaagcttg ttgttagac	81780
gtgtcaagag tctccagctt ttactactaa aaagcagcac tgccttaaca cacattgtta	81840
tgggtgaaaa gtgaggacg accagtgtag ttcttgata taaagtgtga aggactgttg	81900
agttaaacat ttttagtgga atatacatag ataacgtga tttagaaact ttggtgaagc	81960
cagtatttgc ttttagtaac ctttttatgt atttccttct ttgattagca ttgtcttcag	82020
tgtaagaaa tgtggactcc tgtgaggtgc tggaggttg aatcatcttg aaaactttcc	82080
aatcttgcct agttaccact gcagagacac taaggaattt accagaaaaa gatatttgat	82140
acaagtgcct taagaaatct caacatttcc tgaggccgta tcaactgggc accagtgcct	82200
aaaactatga atgaattgca cacctggaag attttttaag ctaatgacag tttcttcaaa	82260
gatgtcaatt atttgccttg gaaattttat aaattgcatt tctatgcaca tcggcctcta	82320
gtgcttacca ctcggtttat tattcataat ctgcaattca ataaaggctt tgtgttttca	82380
tttatcttca aaa	82393
<210> 2	
<211> 44042	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 2	
ccacgtgcc ctgcgcacgc gcagcgcggc tcaggcggca gcccggtgac accggcccta	60
gcgcgcctgt ctgcacgccg gggctctgcg gccgcggcgg gccgaggcgc gcgtgcgggc	120
cttcagccgc ctgcctattc caccacacgc cggcctagtc agtaattgct caacgccacc	180
gcctctccct ccagccctc ccagtcgcgt agcttctgac gccgtcctca cccgcccgc	240
ggccgacggg gccccaacgc gcaggcgcgg taaccacggc ggagtgctct agtgaggatt	300
tgaaatcggg cgcgctgcg caccggcgac acggcccggc gaccgaggcc gcgttctctc	360
ctgccgccc cgccccgc cctccccgc cctctcattg gagcggacgc ggcggcggcc	420

ccctccttcc cccgcgtgt cgccgccgag agtgtctttt caccgccgcc gccgccgccg 480

ccgcaggagc gccgagccag cggcgcgagc gtgactgagg gctagccgca cgggcggcgg 540

cgcctcccgc gggctcctca gccgtcggc gcctgggccc gccccctcgg ccccgccgcc 600

cgcccttctc cgatggcctc tccccgcggc ccgagtggaa cgccgccgcc gccgcggccc 660

ccgcgcccgc cccgcgccgc gtgaagcggg agcccggaga ccgcagccgc ccgtgggac 720

gcgccaagcg cgggagccgc ccgcgcggc ctgccggggc ccatcaccgc gccgccgcc 780

ccacgccgga gcccgacggg agcgcggtca gagcaggagg cgggggtcgc gccgcccgc 840

cgcgccgcc gcccgccgc ccaccggccc agggccgtcc gtccgtccgt gcgcgcgcgg 900

ccgggcctcg gggcgcgcg ggggcggggc cgcgtcgggg cgggcgggcg cgcgggcccc 960

gcggggggcg cgcgtggatg gatccgcgcg tggcctggat ccagcccag cagaaggggc 1020

cggccaatgc cctgtgatg cagatctggg agacctcgca gggcgtgggc cgcggcggt 1080

cgggcttcgc gtctatttc tgcctcaact cgccggcgct ggacacggcg gccgcggcgg 1140

gggcggcccg gcggggcagt ggcggcctgg gccccgcgt gccgcgcgcg tcgccccgc 1200

cgcggggccc caccgcgcc gccgcgtgc cccccgcgt gctgacggcg ctggggcccg 1260

cggccgaggc cgcgcggcgc ttgacaagt cgcgtcgt gtctctctcg tcgtctct 1320

cctcgtccaa cgcggagtgc ggcaccgaga gccccgctg ctctctctcg tcctccagca 1380

gcgcctcgt gggccggccc ggcggcgcc gcggcggcgc cttcttcaac ttcgccgacg 1440

gcgcgcccag cggccctggc acagccaacg ggcaccccg gccgcgcgcg cccgcgcccg 1500

ccggctcccc gtgcgagcac cagtccacc cgggtcgccg gaaacgcgag aacaaggcca 1560

gcacctacgg cctcaactac ctgtgtccg gcagccgcgc ggccgctctc agcggagggg 1620

gcggcccccg gggccaggcg ccgcggcccg gcaccccggt gaagagccgc gcgtacagc 1680

cgggcatcca ggggtgagtgc cgcggggagg ccgcgggggc gggggcgggg cccatggtec 1740

tggccggcgc ccgcggtgca gacacccgtc ccaggcggc gggcttttgg aggatggatg 1800

ttgaaggcta aggccaaggc ccgactctgc actgaaagt ttttttttaa acatcagact 1860

catttatcgt ggagtgaact gccagatcc tacaagtaac agtccaagaa aaggggctgc 1920

tgggtaggac ctgcaggtat ttgtctttt tactcttgag attggaacgg gaaatcgact 1980

ctctaccct ccacccgcc tccgggcaag tgaggaaacc cttgtcaaag tggggcgtag 2040

ataagtgtgg agtttcagt aagttaagt gcagaataat ttagcattgc caggaaactc 2100

aatcacgtcg aaggtaaata ttaacctttt taatttcatt ttttaaaaa atttaactgt 2160

caacttagag gtgattcatt ttttggggg tgttgtgtcc ttttaatttg tgctgcaatt 2220

accataagca tcgcctatgg tttataaaca ttggcttaat tcaaagaaaa aaccagattt 2280

gtcatatatg tctattcttt ggaagggtgcc atttttatatt taaatatttc tacatccgcc 2340
tagaggggaat tagaggctct acttaaattt agtgcactta cagacggcaa ggaatgaaac 2400

gaaaggtggt gtgtgtttcg gggttggaat tgtcccaggt gaggtgttc aggtgtgatg 2460
ctgttgacgc agccccittg ccatittggg cttttctgag cgtctggaag caatttatgt 2520
gtaggttgta tgtcagtatt ttaagactta aatgataatt tttccttgca caatttttc 2580
ccccaattta aaaaacaatt aaggatttgc tggggtatga gggttgttgc atgcagtaga 2640
gtcctacaaa taaccacaat tgctaggtgt tgggagtctt tatagtaaac ttttgcttgt 2700
aactcttttt ctcatattgaa gtatgttggg aaacacgagt tgatacttct ttaaagcgtg 2760
tgatacactg taatagctgc atgttctgtt acttatttca cctggcttgg gctacaagcg 2820

ataccttcta aatttcccga agtgtaaaca tgcagtgcag acgccggcag gagcgcagac 2880
tcctcttctc tcctccaggt tcttacctgt agaactttct gagagcaggt ggttgggagc 2940
agtttcttct tgatgaatag caatatatac ctaagggtctc gcttggggag gacctttagg 3000
tttccagcct gttatgtaac tggaatggac tccgtttctc ttagcactag aaaaaacagg 3060
aagacacgtg gtctctgcca gtcttgggtt gtacctctgc tcttagaaag tggtagcgca 3120
tcaggtecca tgcacctcac ttgggtctcc cgagctgttt cctccaggta actctagtca 3180
ggctcagtag gtggtgttgc ttttgtagt gaatgagccc actaggatca ggtgctgtgc 3240

taggatctgg ggatctgggg cagggacggc atgggagaca cagtctcatg atcttgaccc 3300
accctgaaac ctgcctgcaa gtgccccctg cctagagcac aagagtaccc tgctcagttg 3360
tgcaggtccc ctctcacgt ctctgtcacc caggtccagt ctctcatcac atgctgttcg 3420
tttggccctt ttaatctctc cacacctcat cctccctcat gcaggctctt gttacttctg 3480
tggagattgc tcaagcagcc ggaggtgcct ttgatgcact ctggctctgc ttgagtcctt 3540
tcccatcaca ggtaatgggg caatcttctc tgccagcagg tctggtcaga ttcccttca 3600
ccctgtgatg tcacctcccc catctccaat cccccacatt aaagactaaa gcctaaaact 3660

cagcaacacc tccagggtct tgcgtctcag atgcccttag gtcttggtct ctggccccac 3720
cccttgccaa cccgttagaa cctagctgtt aggcagtatg gtgtagggca tgagagggt 3780
ctgaagccca ccaggaggtc tggtttgata ctgcagtcac gctcttgaa ctttctttt 3840
cccccttgcg ggagacctct ccttgccgtt ctctgggttg tgtgtaccat gcctccagta 3900
tggccttggg tgcattccgt tcctgccgtc tctgcccaca ggggcctgtg aggaccacct 3960
gctctgtgcc cagaagggca cggtagacct tgcttgggtg gctattccag ctactcttc 4020

agaagcaaac ctaagctgtg gtagagttgg gcctgtggct agaggaggta aggtccccc	4080
tgtgatcatt tccacatggc ctgttggctc tatataaact aacctttttg tatcaataaa	4140
tagttctgtc tagaacttgc ttctggccat cagcttaccc agagtgttga gaaaggccac	4200
caaaaagtct ttcggttgtg gcttagctaa ggaaataact gagttttaaa ggctcacctg	4260
ggctggccaa tagtaaagga cttgtttgct gagaagctgc ttggggttgt gatatagtc	4320
caggacatgc acttctgaaa atgcagtgtg tattcctcat gggaggatga gcctgctgtg	4380
gagcattggc tgaaccagct tgggtctttg cctggtagcc catgtggcaa ccctcactgt	4440
ttgtcctttt ctggggagga gttttctgcc ctgggacact ttgcctggtg gcttggcctt	4500
gtgagactgc cagtctgcct tctgcttcaa gtaggatgaa gaaaaagcag gtgaaagagg	4560
acagggattg gtgcaagaac cttcagagga gaggaggtga aatgcttctt ttggctctgg	4620
ttcttgaatc attgtttgat tgaaatctca agcctttgtt ttgggagtgg tgtgcttagc	4680
gtgagctgtg ctatctacct gggcttctga cctagagatg ttgggcaggt gtttgacag	4740
gccctgggcc ctttgcaccc cagcctctgg ctgctgtcac ttgcaagtgc tctcatccc	4800
tgaccagca gggctttggg ctgttgttac ttgtcatgg tcgttctagc agctttggaa	4860
acctcttcag gtttaagatc ttgcataagt gagagtggga gcatggccct cagatatattg	4920
gccacatcct tactggtgtg ttacagagac ccaggaagaa tgtagttgaa cgaggacaca	4980
tgcaggtgtc ccgggccctg aacagcttct attcagagtt tggcctttcg aaggctgtgc	5040
catctcaggt gtgcctgcag tgtgcagcag gtgtatgcag ctctctctt gcaggtttct	5100
tggtatttaa tctcatcctt taatatcttc tattaaactca aaggaaatc tgttcttagt	5160
ttgaagtctg agagagaccg acgactgtcg gcataggaca tggtcagcca tgccccgcaa	5220
ggcgtctggt gagatgcgtt tccaacttgg tgcattgtt tctcaattct ttcttgcgaa	5280
ggagtacag cttggaggcg caaccaggat cccccctct cctctagcct gacctcactg	5340
acataaagta gagcagggtg gacctgtccg gaacatcctt gtgatgtca gcagggcctg	5400
ctgcagagca cgggaggcat cactctaggg gcctttccct ccatacttt cctgtgagt	5460
tccaggatgc atgagagagg ttgttgtgag acctgcctta aagggtggcg gtggcacgtg	5520
tggaccttgc tttctgagtt tcactctccg agtcccagag gtataagctt gtgaagagaa	5580
gcgtgtatgt atgatcacac taagcagata ctgtctctg cactgttggg ggaggaagag	5640
gagttaattt catcaattaa ctcttccaac actccttcca tttagtaata gcatcacttg	5700
ttcctgtctt ttgttccatg gccaaagctcc acaaggtgaa attgaaaatc gagtgaaga	5760

cactggctgt gctggagtgt aggaaagttt tgcctggagac ctgcttgacac catatgtctg 5820
 gtcactgata gatgaggact ggccagggtca ggacagctga cacttggaga aggggctgcc 5880
 caggagggca tgacagactc tggaaaagga gggtcggagt attaaactgg ctgggaatga 5940
 gaggcctcca atcttttcgc aggaaaaaaa aaaaaaggct taatgctcgt gctgtggaag 6000
 tcagaatgga gcaaagtggg ttctgtctgt cttgctgctg tgagcgtgtg atggaacaac 6060
 agtgtcattt gctttttctc agaaatattt aatgcatgtt tgtgacataa tttttcaaag 6120
 taattttaag taaatatttt aaagtaaaaa gtcttaagat ttgtgtctca aggtaaagtc 6180

 tcaaacgttc tttggctact atttaatatg agattttgtc ctcatittta atggattcat 6240
 gtaagcgtcc tgtggaagaa gagttaatag ttatccttgg aaaataagaa ctttttatgc 6300
 ctgagttagg tcatatggtt taggatctga tttttagtct gtggagtaaa ggttaagaaa 6360
 aaaaaacagc aaaccttgat attcaaatc agaaacttga tttttgagga tgcaaccaga 6420
 atttggacta aaggtacaga ggggtggcag agtcagacca cccagacttg cagaagattg 6480
 aagaagccgc agtgcgtcca tgaagaggcc ctttctagga ggtgtggctg gcttgtcagt 6540
 gctttgtctt ctctgcagtg aattggatgg caagcctcgc cctcttcgaa agctgccact 6600

 ctgaacctgc ctigagaagc acctcaggga gggcaggcag gtggtctcag tcagcgtga 6660
 cagggtgcc aattacctga cctgttggga acatgtgcct gactgaggtg gccaggatgc 6720
 cttttctccc aacctgggg atgcacactc gtcagcatcc tatttttgag atttctatgt 6780
 tgtggtagt ctctgttct gtgtagcaaa ttaacataaa ctgagaggct tagaagaaca 6840
 ctcaattatg gtcttaagga ttttgtgtgt cagatcaggg atggcggggc tgggttctct 6900
 gcttaggctt ttgcaaggct gaagtcaagg tgttggccag ctgtgttctc agctggcact 6960
 cagggtcctc ttaccagcac attcctgtta ttgtcagaat tcagttcctt gcaggatgga 7020

 agtccttgat tgccttctag ctgccagcag gggaattggg tagggcgtg tcagcttctt 7080
 aaggccacct gcattccatc tgcaaagcaa ggtactttga atttctctga tgtttccgc 7140
 cagctggagg aagccccctg tttctatggg cttgtgttat tgagtcagc tcctgcagat 7200
 aacctgccta cctgaaggct atgtagtagt acaacatgat catggtgtga taacctcatc 7260
 agagccacag gtccaagga gtaggtgtga ggaccttgag gggaggaggt tcttctgtgg 7320
 gtagacttcc cctggcatag aatccgttga tgagcaggtt gtggttcttc ttgtccaaca 7380
 cttttccct gactggactc cagcccatcg caatgactct tgcagattgc cagttccgtc 7440

 ctctggcttg gtggttacta ctgaactcag gcagccacta taaccaggag aacctttctg 7500
 tgctgcactc agatgaacat tctttaaaat atgtcattta agaaaagttt gcaggactac 7560
 tcgggaggca gaggcaggag aatcctttga actggagagt tggaggttgc agtgagccga 7620

gatcgacca cagcactcta gcctggtagac agagcgagac tctgtctcaa aataaataaa	7680
tataataata aataaataaa taaataaata aataaaagtt tgcaggaaag ccgtgtgaat	7740
atatgaaat acagtgattg aaaagtctg ttcacgaggt gtctgcatt ggctagtta	7800
ggaaaggggt ctttcctatg caggtagggg ttgatgactt acccaagagt cacctctgga	7860
acccagtctt ctttaagtga tagcagtcta tctttgcttt gcagaagatg tggggaacac	7920
ttgtcctgca agcccaggtt cgtagcaatg ttggcttccc cagaaccttg gcttcagagc	7980
actgtgcctc ctttaggagg cacaagaaaa ctccacacg gttcttcct ctgtcccttc	8040
ctgagccccc tgagtgttg gctcttgtag agttgctgct attactaagt tgatccact	8100
gccctcctga gtctcctcag ggaaggagg gctgtattgt agcccgcat cttagtcca	8160
agcacacgt agccactaag taagtatct ccaagaaaga agagcaggag gaggatctgc	8220
caactcagga gagcaggtgg gggatggcaa gtcttcggag tattcataaa ccaaatgcta	8280
agggaactt ttgtgttg tcttagaatt ttaaaaaata aagtctgtg cagtttatct	8340
gctttccttc ctggagagt gctaaactag tgtctgttt tacaatgtag aatgcaaaag	8400
cagaaaaat tcaagaaat tctatactgt attgaaaaa catcaccatt tagttttaac	8460
tgctctttgt ttcttattat aaaaattaat acctaatat gaaaagttag aaagcctgga	8520
gaagtatgga ggtgagttgt ccaccattgg gccactagag agtgccctat gagcctgtcc	8580
ctggtgtcct ggactctggt ggtgtgact gcatttgctg gcagttagcc agggggtggg	8640
ccacatctgg gcccgggcgg ggtggatctc tgcagaagtt tatccatctc ttggctgaca	8700
gggtgggcga gatgggagca gctctgaggg tccctgttgg cagagaatgt ctttgattat	8760
caacaacatg ctttttgtt gtgggcttgt gatccttttc tttcctaat cagctgccgt	8820
gcataaccag ttaggtctc ctgtggcttc agattggagt tagtttcca agtgctagga	8880
tgtgggtgtt aggtgatttc tgtctttccg ttgaaagag atttcagatc attgtaacat	8940
ttctggaatc ctgtgatct gaaggatgg ctaggatgta gtagtttaag ggaaatgaaa	9000
agtcgaatgt atttgatgt ttctgcatca gacctgctg gtggagtcca tttctcagct	9060
tcgggagcca cgtgcttggc tcttgagagc ctagtccat cagcccatgt cacacactca	9120
caggtctggc tttagctggt ttcccatgg tttctaactt gagcctcagt tccccccct	9180
gtgaagcaga gccgttgga cccacctcag agagtacatg aaagacttgg aagcactctg	9240
tgagtgtca tgcgagagat taaaaggcc accgtgccc tttctcctc tctttaagga	9300
aattgaaacc aaaaattaag tcttcttgc cagctggaca ggaaaagcct tttcttggt	9360
ttttgaaat acaacttcca ctttcagacc aaagtgaata ctgctaaaga ctgaatattc	9420
tgagtcttg gagtggggg ctagaggggt gttgtgaatt gaaagatacc tttctatctt	9480

taaaacattt taacaatgcc ttaatgatga ataatgtctg ttctagtttt gcatttgta	9540
gttttttttt tttttttttt ttaactgttc tgaaggtaca tcagcactgt tctacagctt	9600
taaataagaa tctcatctcc ccagaggcaa gggctactctt gatgtatttg ctcagggtg	9660
tatgtgctgc tccgtgtaac tcatttaaag ttggttaagg tttttttatt tcttgacat	9720
agtagaagga gtggatgaag tgttttctga actctttgca gcttctaaca tagtgttctg	9780
tgtatagtga aggaaaacaa aattaagggc cagggaacat taagtaggca actagaacag	9840
cactgtccag tagaacttcc tgtggagatg gaataattct atttttgcac taatacagta	9900
gccactggcc atatgtgact tttgagcact tgaaatgtga caaatgcaac tgaggagctg	9960
aattttaatt ttatttactt ttaattaaaa tttaaatggc catgtattta gacagctctg	10020
aactgcagta actttaggct ctatttgaaa cagtgtttga ttcagtaact gttgctgaaa	10080
taaattgaaa ctcatacaac agtaaaagct gtgttactca gcaagttatc actgtgaaag	10140
ctctagaaat tgtttgagtt tccaatgcaa atccttttca aaaagccgct gttttaatag	10200
cacatgaagc ataaaatagg ttcatagcag agcgcagcac agagcaacat ggagcaactg	10260
ttatgacctg gagtgtctcc agtccagcat gcaggtgata ggtctcagca tttttgcacg	10320
caggttaatg atgggtgcaga cggtcacttc ctctctcaa cagtcttcct ggtcacgagc	10380
accattgtgg ctctgtgtg gggctctttt ggcttagctc tctgcacgag ttgctcctt	10440
tagttccag agctgacctt tgaaatgagt gatattactc ctgttttgta gacagaaaac	10500
tgaagccttg acagtctgac gtgacctggc aagagggtgt gcagttggaa atgtgaattc	10560
acggctgaca tctgggcaact ttactcctaa cagtgttcag tgaacaagac gtcgctaaca	10620
tgcgggggat ggaacctagc aactcattct acaaacatgg ttcaaataatg ttggtgcagg	10680
gccttttctt ttgttttctt aaagagatta gattcagatg ttggtgggtg ctttgacagc	10740
caccgcagga caaagttgat agctgtgggg ttgcggagtg ttgaggattt cataggaag	10800
ccagtcctgc gcagtagtac gctcagggtc gtgctttctt gaggtgttcc agaactggcc	10860
tggagggagg ctgcagtgtg gaagcgggat ttctgtcacc tggagtattc ttagaagttg	10920
cattctatga agagtggagc atctgatgag ctgtttactc gctgtttcat ctgacggcag	10980
ttgaaagaca aggcaggact ggcagcgag ctgcctcagt cagcactgct gcactggggg	11040
cttgacctgc agtctcgcaa tcttgacta taactcattt tgaagagaga aaaattaagc	11100
attaagtgat tcaagcgtct tgcccaaggc gctactagaa aataaaggca ctggtgcccc	11160
gatgcaggtc tgcattggtat gcaagcctgg gcttcttccc acctccccca cagagagggc	11220

actggtatgt tggagtgaag agccacgcaa gacctctgtg aatgggcaga gatgggccag	11280
tgacgcaaca cagtaaaagt tatttttggt atagggcatcg tctctaaact tatgtaaaac	11340
attattaaaa aatggaagga caacgatgaa atgatggcca aaaatataga aaaggatacc	11400
ttgcatgtcc tigtaaaatgc aaaggaattc taaagtgtca ttatgagtta cctcatggaa	11460
gaaagcaaaa ggtgaatcta tctagagttt gtggttctga ctcaacagag actgatgttc	11520
atgctgaagg acgagtgtga cagggtggaag gatagagcac cgagaccaca ctctaaaggg	11580
taggaatcta tgggaactat tcagggagat gaaagcatgg aatgaactga agcttgcaga	11640
ctcgttgagt aaaaagcgcg ttttaggatt ggttttagaa taaaataaca aggcctgtgg	11700
ttggggaaga tgacttgcgt ttcacagagc ctcccttaat aggtggggac ctacagctttt	11760
cctctgctgc catcagggtga gtggtgtaca gtcctagcca cagtagtaat caccactggc	11820
ctgactgagc cctcaccttt tatacagtgt ctctctgccac cctcctggga gaggtgttc	11880
tcggcacagc tggcctgggg tcacacagct ggtagggtga aagcaggcat tggagtccag	11940
gtagtctcac tccgtagcct gtctcttttag ccactggaaa tgtagagcaa agcgagaatt	12000
gtccaaagag ataagctaata aaagaggaaa acaggctggg tgcaatggct cacgcctgta	12060
atcccagcac ttitgggaggc caaggagggc ggatcacaag ttcaggagat cgagaccatc	12120
ctggctaaca cagtaaaacc ccatctctac taaaaataca aaaaattatc cgggcgtgat	12180
ggcacgcacc ttagtccca gctacttggg aggctgaggc aggagaatct cttgaatcca	12240
ggaggcggag gttagcagtg gccgagatca cactactgca ctccagcctg cgtgacagag	12300
cgagactccg tctcaaaaaa agaaaaaaa aagaaaacaa ttatgctgag ttccagagaa	12360
gtgatgtctg tcttctcagg agagatgccg atgctgtctg agggcctgcc cagtctccac	12420
atgattcaga gactccagag atggacagct agtgcctga ttttccaag aggattctga	12480
gggtgacttc tgtcaaccaa acaggaggac ctggtgctgt catcaccagt ttagagagg	12540
ctgcggacca cctgctgtgt gtgccatctt aactgccaat ttgctgattg cttcaaagct	12600
agaggttggt tctaagagtg cttcgtgcta actaactaaa acataatgac attgtttttg	12660
taaaactgat ccgtggtttg ttttttaaag cagaaagctc taaagtcact cagteccacc	12720
accagaagc acaagcaggt ggctgccact gtaggacctc tctctctagg ctctgtlaga	12780
tggacacatg gattggtcag tagaaatact tttattaaaa gtcttatctt tacataaatt	12840
tgccaaatta ttaattttgc ttgaaaggga aagggtgtcca acttcagttg gaaatactag	12900
tttctaagag atactgctga gactaagagc ataaaacatg atgaaaacct taagtggcta	12960
agtgcagcaa cgtcagagta aaagctttga tgaagtcttg gtttgcttgg gctgtgtagg	13020
ttggaggctc agcctttgtt tctccctcct ctggtgccca gtggtggtgt ttgtgtccgt	13080

gaattttcaa ccctgtagt ttgtttgtag ttaatgaccac tgttgaccg aacccttacc	13140
gagggccagg ccctgtgcta agcacttgcc agtgtggatt tattaagtct tcatgacagc	13200
accatgtagg gggagctgcg tcctgtgtt gtacttggga cgcgatctga cctcaggcac	13260
ttcaggctcc tgaagggtct gcagtcctgt ctctgcctgg gaaaccacga ttgcagcat	13320
attccacaga cctcatgctc atcatcagga ggcttcccgg gactgctgcc tgagatttct	13380
aagttcctaa tgtggttcat gcttctgggt agtttctttg aggcgacgcc ccctgcgttg	13440
cctctggta gctcagtcct gtggctctgc agggcatcct acagtgtcct ctgtctgtga	13500
cttgtccgt gccacctga cctggcatcc actgtcctct accgcgtttg cagataggag	13560
ccactgttgg tgccittttg tcgtgtgtgt tgaatggtca gggccccaaa tagctgattg	13620
ggagcactct ccttgaatct gccatgtgcc tgggtctcag gtgactgggc cctccttgc	13680
ttcagaacct acgtgcgttg cctgtcctct ctggcttggg gggttgtgtg gaatcagagg	13740
tgagaccag tccccagga tgggcagtig cctttgattg ccagctgtc ctcagcgcce	13800
tccctcctgc gcccaactgc tgtctcagtt gcttgcttga ggatccgat atagactgag	13860
gtcgccctta gcgtggcggg gggttttctc ttgagtcttg gatactttgt taccggtccc	13920
atcttctgt ggggtggagt gtctgtcttg ctggcccag cctcccagag accttagctc	13980
tcttagtaca tgggctctgc ctacctgat cccagctca ccacctagt gcagttgctt	14040
cttcgtctt gtccactcc ttgtcgccat ccacctgtg ctttctcgat gtgtccttac	14100
tcggtgtttc tgtggagcag ggcacccctg gcttccttcc tgatccctgg ctctgtgat	14160
cttccgtgct gggctccctc ttcccttccc ttctccactg tgttgccctc acacagctgg	14220
catgccatgg atgtcgctca cccaagccct tctaattgt gctcacaaa acccctccca	14280
ccttgccct gggaccttct ccccttccag gctgcatgca ggccgagggc ctggcgtctc	14340
agcaggaggc agtggggcct ttgttggcac ctgggctctg catcctgacc ttctgagggc	14400
ttggtccttt aggtccatct tgaatctct ccaggcttcg gactctctgc tctgtagctg	14460
gccccaggag acgggtacac tcaggcctgg tcttagactc cgtgcttgg gctgtgctgg	14520
tgcccttggg gccctcttag tccatccac ctgggggccc tgtcctgctg tccattgtgc	14580
cagagtgtg tccccctgtc ttccgtaac tggtgtctg ttaccttcc catctcagcc	14640
tcagtaccag ccacttggtg tcaggagggc tctccctgac caacctaaag ttacagccg	14700
tggttgccag tttaaatttc tgcatagcaa ctttttgggt tattttggct acttatcttc	14760
cccatcatgc cccctgtccc tccatataa actcagttag agtaggggcc acatctcatc	14820
atcctgcccc cagctctgct gtctgtatca gccagggtat gctgtgcaga ggctcacggt	14880
aaatagctgc agaccacgaa tcccatctgc ttgctgtgct ttaatatgg cttacatctt	14940

tggatccagt gagtcttttt ctctgtctcc ctctctctca ctcgctcata cttactttgt	15000
gtaattggtg atttccagcc ttttgtatag tcctttctcg aatagttgtt ttctgtcatc	15060
ttggcggggg cctcaagggg ttgactgtac ggagggcagg ggctgcagag ctgcagctgc	15120
tgcctggggt ctcacggcgc ccgtgagggt taggcagggt ctttgcctct gagctgtctg	15180
tagaatgggg tgacggcggg ttcacagac tcagtgaagc atgtcataca gtgagtgtct	15240
ggtcacagca ggaagatggt gaatgtcagc taatgagtat tcatacacia tgaatagtaa	15300
cagttttttt tactaaggct atgtaatgta gcctcagaat tccactcagc acagccccct	15360
ggcagcggtg cctctgagag ctggcatgat ggagagagcc tggttggcct tactggtgtg	15420
gttggggcac ttgggagaac gccttctca caaagctcat ctggagggtt ttcggacttg	15480
taggatagct ttttcagggg ccttgccttt ggacgggcag ggacgtgtac tgctgcagtc	15540
tagggatagg gataactttc taaaccagac ccagaacttc atggccgcag gggcctttta	15600
gccatgcggg gctaggagct gacacagcgt cagcagcatg agggcctgtg gtgctgggcg	15660
gcagagccca gagggagccc ctgctggtgt gacttttagtg taaaggctgg gggataccag	15720
attcttacag aagacttaag acgggcacag tgatgtctgc tctttgaccc ttgcagtatg	15780
aattagtaaa actgaaatta ttacatttcc tttattagga ttataaaagc aatgatgact	15840
tattgaagaa aatttggaaa atacagaaac tacctataat ttttccattg ttaacatttg	15900
agcatatttc ttgtcacttt taatgggtgt ttaaataatgt agcaaagtga tcatttcgta	15960
ttttaaaaa atgctaggtg agcatttccct cctgtcctta aaaagctctt ttaacaact	16020
ttaaaatatt gtatagatag atgtacacia ttttctgaat aattggagtt atatttacat	16080
cttttcactc ttiaggaaag gactggcctg tttctgtgtt gggttccttc ctgagtgtgg	16140
cttcagctc agtggctcag acttcaagat gaagacttca gtcctggttg tgtatggtct	16200
tgggccagtt accatatgtc taatgaatac ttagttttgt catctacaaa atgaaaatag	16260
taatatattg ctaaagact attatttggg aggatctagt gcaaatgtta gtaatgtgga	16320
tattgtgtag tgtcccagga tattaatgtt tttagcctct tggcttttat tctgtattgt	16380
tgccccaaaa gatgatgtc acttatcttt catccagtgt aaggatatct ggaaagacaa	16440
cagaaagtat agctgttttc atttcaaaag tgatcagctg cttgagctag caagcaaggc	16500
ttgcactagc ttccaggcgc agtcacgcag ttccacagca ggccggttcc cctcggagca	16560
cccagagctg ccctgcggta gtcagcagtt gtgctgtggc tgactgcca ggctgggtgg	16620
caggtggatc ggagccagca gatgtggctc aggaagtgcc ttcctggcct ctccttaatc	16680

tctttcagag tctgtgggcc cttgattgca ctgtgggttg tttcagactc cagtattagg	16740
agactgaacc ccttggtggt ttttttgtgt gtgtgtgctg agctgggttg aggacatgtt	16800
aagcaggtgg ggtgcctccc ctgggtttgc tccgggtggt acctgtggtg tggggtggtt	16860
ctgagtagtt ctggcccccac tgctggagta tctgccact cagtttgtga gatggcaggg	16920
cttcatcctg gtctggtgcc tcattttctt ctttagcagt gggcttagaa ccaatgcaga	16980
ttcccaagtt aagtattttt tctgtagctt aattattaca ggcttctggt acctaagccc	17040
tttcttactt tctgttctga ggggaagaga agataatgtt gtttctccgc cccccccgg	17100
agtggcccca ggaccttgca tggcatttgc agcatttgc gcgtgcttg gtttgcitta	17160
ctagggtgaa agtgttgca cccccagcac ccacaaaggc acctctgctc acactccggt	17220
gaggttctga ctggccctgg gacatcacct gctccaggat cctatgtggc tcatcccagg	17280
agagatgtgg gagggaagg gaaaaaaggc ttacatttgc tgagtggaat tcatgtagat	17340
ctgagttccg cattgattcc taagctgcag agcccttatg ccttggtgt tttgtgaatg	17400
ttagtcggtc ttaacctttt tcaccgagtt agcattggct gtctcaggag gctcacagct	17460
cctgctctc ctccagggga gtgcgccctc ctctctgtc ggtagctgtc aggtgccct	17520
ttctctgca gcagactgtc ctgggtcctt gcctggcctt ccccttacac gtgagcctgc	17580
agcttcattc acagcccctg tgtagaaaga taggcacatc gataggctcc tccctgcca	17640
gagtgggagg aactgaggca ggcactaaaa gcagctgact ggcagcccta gaaacatgaa	17700
gggtttcatt tatagtttca gtccctttcc ttctttcgag ccttaattta aaaaaaaaa	17760
aaaaaaaaagc cttgaagtcc tgcttctgag ttttctaatt tgtgcaggta ttagttgcct	17820
tgtaacataa tcaaaaataa ataaaaatga ttataatta gcttattaac tgtatcagta	17880
aatggatact ttaaagagga tcattgatcc ctcaaatag aagcaatgca gtcattccct	17940
cattatgctt tacttgtgat ttgcttacia cccactcttc ctagttaaag ttaaataatta	18000
atccagacc tatcagtgcg atgtagtagt gtctgaatca gttgttgttt tgggtgtaac	18060
gtatcaaagc atgttataaa atctacaaaa ttgcagggtt aactccaaat attttacta	18120
aggtattgtt tttttgggca aaaatgcata gtgaacattg tggagctgaa gtgagggaac	18180
ttcgatttct gagaaaccac tagttttaag ggttttgaag gaagagtgg aggaggagag	18240
gaagagaata aattcacagt taatgagttt ccagtatttt ctgtcgatt ttacgttgta	18300
atggaaaaga ctgggaactg aactcacatg cagtttgtca aatcactttt tccctagaat	18360
tcaggattga tgagattaac ggggtgttaa aggtaaactg aggcacataa ttaacatgga	18420
cagaactgta gacctgagtg ttgagagttg ggaaatttca gtgagttggg aagactggaa	18480
gcacctgttc ttcagagtgc aggtcctcat attcagtggt ttaaggtgc tgaaactttt	18540

ttttttttt tgagatgggg tcttcacatg ttgccagac tagatgcag tgggtgaatc	18600
accactcact gtagcttca atcctgggct gtcagcctat cctccacat cagcctcctg	18660
actagctgga ctgcaggcct gggccaaaac tcctggcttg aaacttcttg taaccagatt	18720
ggaggaggag ggcatgttca ttttcgtgac gtttcctttc ccttaaacat ccagtgaat	18780
ctgacctttg accatcactt tgcctaaaag aagctactgg atttaaagtc taggagaatg	18840
tcctagacaa gcccatagta tgttctgtta tgttcccccac ccagagacct gcgttatgaa	18900
gtgtttgggtg tgcttcttcc agccccactg ttttttctaa agtgttttat ttacatacg	18960
ctgtcctggc ttcctgggcta tgacctttgc cttttttgcc ctttagttcc ttgcccctt	19020
acctactgca gtgcagctgc ctgtccttgg gttgactaca aagaagtcac ctttgaacaa	19080
cttagaaatt gtgacttttg gggaaggcag ggcagagcct tggggctgag atgggggagg	19140
agccagctct gccctgggag agatacaaag cgctgcctg ggtgaggcag tgcacgggtg	19200
ggcttgcttc acctcttttg cccagcttc aaaaccagcc agtcctccct ggctttggct	19260
ttaattcaca ttacaagct tgaaaaccag ttaatcccat tagctcagct tctaaagctg	19320
aaaatcgcc cctaattggg tcacctgttg tcatcaatag ctttattagc tatggaataa	19380
tatagttttg ttctctaact gtaggatcct tcttttgctc ttaaaatagc tcagtaagtt	19440
gggtctcata aatacatata gcaagcatat accagatact aaaatacaaa aacattgctg	19500
atcttgcttt tcagtactaa aagcagaaaa tcgggaattt actaaattga gaagtcagtc	19560
attacctttc gatgggtttg gactcttgca aggcagtgat tgtaaacgag agtgatcttt	19620
tggtgttttt caatgaactt tattctctaa tttttagtaa agcacactag gaaataatgc	19680
ttcagaattc tgttttcgag tagtttcttg actaaaataa aaattcacta aaaaaaacct	19740
ctgctgtcac catttcttt tttcttaaga taactaggaa atgaatcatt aagagtttgc	19800
tccgtggcaa tggatcgga agctgacct gctctctgtg gggtgagc cttgctaattg	19860
tcccaggatt tcacttcaca gagacaagca tcagaggctt gcttcattta tagatcctac	19920
ttcttttcta caccacagcc aactcaaat ggtgacagaa tctaagacga ggctagaagt	19980
caccacggag cagttggaag ctctgcttcc ggttctgggg gcagtggtcc tggcgttgtg	20040
tcctttggcc ccacctcagt ttgtccgttt agtcctcag ctgagaatga gatgtgtatc	20100
atataggagt ttctgggcc actcacagcc ccaagctgga gagtccagc ctaatgtgtc	20160
aggagtaggg ggtgaggcca gagggctgtg tgccaactcc tccctaagaa gcctcctggg	20220
aaagccctcc caggcacttc ccaggtctca ctggccgct gaggtgcag gggaggatgg	20280
tcaggccgcc tcttggtgg cactgcttcc cggcgtgccg ccagccttcc tcatggggag	20340
gggaatgatg gcatgcctgg ggggcagcag ggccccaggg ctgcctaggg ctctcactgt	20400

gtcctcctgg ttctgagatg ccacctttgt gatccactgt agagggattt attctattat	20460
gatcaatgca tagaaatttc ttcgatttgg agactgaaca ctagtgagca gaactgaaat	20520
tgagctttaa aagatattga tgacgggtct gtggatagga gacttttagtg tggtttttat	20580
gcagacgtcc tgccagctgt aaattccctg gaggtttggt atgtgagaac ataagactaa	20640
acttatttct attttgttga ggagaaatga ttaaaacttt tcattgatgt acttctgttg	20700
cagacttttt ggagaattga accagcgggc atattcagta tttgaagtca tagatgagta	20760
aaggaggat gtgttagitt gcgctggcgg cgtggcctgt ggtcggcagg gcttatctgt	20820
gaaggtatgt gcacagcttc ctaaggcagt gaaaagtcct ggcaagtgtta gtattgaatg	20880
agataatcca aaaaatgtaa aaatgtttac atttttaaag ggatagttag cgatttaa	20940
ggtttctgct aacaaatcaa attattcatt gcagaggtaa aatattttca gaatgtta	21000
tttagatgtc gtagagagtg tacatcagca atgacaagg cagcaaaata tcttagcaaa	21060
acttgattga ttgattccat gcacaggcaa gcgctgttct gggcacccga gacggagcag	21120
tgcgctgttg cgtccatcca cagatggcct ccagagtcac gcggttcag ggaggccgaa	21180
gggccaggga ggccgctggg tgggcacggc tgggcggtgc cctcacgtgg gttttgttgg	21240
gctactctta ctgtgcactt tttctcagtt tggtcagtgt tccgccttgc tgcctggccc	21300
ccaacctcg cctctgagg gcctcacaaa gagccaagca gaaggcaggc tgggggcttt	21360
tcaggccagc ccagaggatg taatgatgat ggttggcact gtccacggc cgccaccagt	21420
ctcacactgc ctctgggca gtcttgagc cgtgcggcac cttgtgtgc cctgctctcc	21480
ttgaagaagg gccagtgggg cacttcgcca gagccttctt gtctgactcc gtcaccaag	21540
aggcatggat ggccggggccc ccggcagttt ccattctatt ctgagaaggc aaaacaaaat	21600
tattctgtc tcttattatc taatatgtgt tacagcagtt gctcactttt aggtgcattt	21660
tattacagat ttcagacagg tgtggttatt agtgcagctt actgtttgga cacaatgcca	21720
aggtcaggag gacagtgttc ccctgagcac cacttctgct aggagcatgg gcaggccatg	21780
cctcgccatt aatctctcct gatttagggg aggaatacca ggccaccccc tcttctcct	21840
gtgcaaggga acagacattt gacaaaaacg gatgcatgt tacgtgatt ttgtgtgtct	21900
aaggcagact gcagcaggtg ttatctccgt gctcttctt tcctggagtg ttgagcatct	21960
cttgatagta ggggatgcc ctgagggtgg tgaatgtggc tgcacaggtc ctgaaagcta	22020
tttgatgttg ccgttacttc aggtagaact taaagttgac agtacattct actctgcagg	22080
tggaaatgtg gagtgccatt ttgacaaatt ggaatgcct gttacaata tgctttaatg	22140

agttaaatct ggggatgtg gatagaattt tagtatccta gctttggcat tcttccatga 22200
 ctttgggcca attattttaat aattccaagc ctgcatcttt gttagaatct ctaaatttct 22260
 ctactcctgt tattatcctc agaacaggac tgtgaggtgc agtaggccac atggtgtagt 22320
 ggtttaggtg gacagacttg ccagtgctgt tctcatggat agcctaggac tgtccctagc 22380
 tctctgcagt gacagtata gtgactgttg aaggtgaagg gatccacca gacgttcttc 22440
 ctgatggaga gaggttgcc tgtggctctt cctgggggtg gatgttaacc tgctaactg 22500
 acatatctag tctgcttac attactaagt ggtaggaaat tttaggtaac acctcagact 22560

 ttaaagtggc ctactgagct ggtagaaaag tgtgtagtgt gtgctcagta attgttgaaa 22620
 agatagaagc ttacttcaa agctcttgta gtttgatcag tttggaaaaa atattttaat 22680
 gttgggctct gttaacagct ggactgggtg ctgtctgaat tgggaccatg cttgggggtga 22740
 ggttttttct tacttttttt tttttttttg gtgagacaga gtcttgctct gtcgccagc 22800
 ctggagtaca gtgtgcaat ctggcccccac tgcagcctct gcctcctggg ttcaagcgat 22860
 tctctgcct cagttttctg agtagctggg actacaagca tgtgccacca cgcctggcta 22920
 atttttttct attttttagca gagatggggt ttcacattt tagtcaggat ggtcttgatc 22980

 tctgaactt gtgatccac caccicagcc tcccaaagt ctgggattac aggcgtgagc 23040
 caccgcact ggccacatat tttttttaat taaatgtgat acataaaatt aggcgtcagg 23100
 catggcctga ttgacagtg ctctcatgac aagcgtgcac agcatttatt tgctgtctct 23160
 ggagtctctc gtgtgtgctt gtagcctagc cttaagccct ctgtggacgg cttggaatgc 23220
 gtactccaaa tgactctttt ggccgggttg gaagtggcaa tactttaggt gactgacagt 23280
 tgaaattaac cttacacaag agccaaactg taggctgatg cagggccact cacctttgta 23340
 ctcccccctg gcaggtcctg taagaggtgc tacttgcttc cactttgcca gctgttcgtt 23400

 ggccctgttt tgtcttctgc tgtttgcctt atttatgaaa cagaatggaa acaggcgagt 23460
 ttgatttgtt ataattccta ggagtcataa aatggaagca ggtgagtttg atttgttata 23520
 attcctagga ttggataatt tgccttcccc tctctccatc ttttaattaat cccttaaagg 23580
 aaaagaggac gacagcactt ttctgtcagt catctgtgta ggccctcagc ttaactcatg 23640
 acataggctg gtgccactgg ccacagggtc gacctcagct cttggagccc atggggtgac 23700
 aggagatcag caccttttag gtggcggcgt gaggcgtctt ccaggccttg ctcatggtgc 23760
 ttgaaaacac tgcttttagag ctttgtaaag agagagaggc cctacttact cctgtccac 23820

 aggcatttgg gtgttgacct cttgtttggc ctcttaagga gagaatactt gagtattgaa 23880
 ttcgatcagc ttttctgcct ccagggaacc tgtttctctc tgctgagact gtggcggtgac 23940
 aaaccaggat ttagtggatg gtcaccaggt agcttgggca gacctgggcc gcggggcccc 24000

tgaggactca tacgtctttt tcctgttcac atgttccttc cccacacctt ggcccattct	24060
cagtcctcc catgtcctt agcgtgaggc actcaggag gtgcccattg ggccttggg	24120
cctgtgctgg agctggtcc cagcctcaga agtgtgccta actgtgccac attcattgga	24180
aagctgcttt cacacttcct ggatggaatt ctctcathtt ttcaatataa agtcactgag	24240
atgatttttt tggagaagtc tttaaaggcc agttatacat ttattgatac ttggtattga	24300
caaagttagc ttgttttagtg ttgctaagtc atactgtgta agtttgttga gcacagagtt	24360
ttcattttat actttcagag gagaaatgaa actgaatttc gtggccagaa atatgtttga	24420
gcgtcatcct gatgtaagaa cagaacagaa aatgtgtgta catttcattg taactctagt	24480
atgttttctt tttgtccat tagactacat gaggaaataa ttgactttta taacttcattg	24540
tcccctgtc ctgaagaagc agctatgaga agagaggtgg tgaaacggat cgaaactgtg	24600
gtgaaagacc tttggccgac ggctgatgtg agtatgttct ttggagttct gtgtcgacg	24660
tcacgtgcga gtaaatttaa atacctgtg atgatgatgt gtcggctaga tccacacaga	24720
ccttttctcg ttggcccgag gcagcagttc tccaagtgtg ctttgagaag gcctccgttg	24780
cctggaatgc atggccccc gcgcacctgc acctgctgtc ttagacacct gcggtggccg	24840
cacatcttcg tgatgctggc gcgcactcaa gtgcgaagac catcggctga gggatttgtt	24900
gggttttttt ttttttttt tgggaagggg agaatggtgt gattgtttct ctttaagtta	24960
ccttaaaatt tagaaatttc acctgttcac ccacctgc tccccacca ccacacatag	25020
tagcatataa tgtgctcatt tttgtaaac ttggaagtgt tccctcatca cacaccactc	25080
ttgcagtga ggaacaagt ttttttgaca tgtggagtgg ggcttcttg aatgcttgg	25140
gcaggtggcg tgaagctgc ccctggccgg ctctattcag cagccttccc tactgctgac	25200
tgggctcagt ggaccagcag ggctggccgt gccccagctg tgaggggcat gtgtgctctt	25260
ggtgggcaag ggcaaccag ttttctgcgc ctcttttaaa atgatacaga tttttggctt	25320
taaacttcag agtcctagga caaagccctg cccagtgcc ttagctgtgg gtttaagaag	25380
aggttgaagg gtttgaagct agctctgaaa agtctcagc tttgaagggt tatagggtga	25440
ggacaaaact tgtttacct ctttaatttg agtttttaaa cattcctttt ttgggcatgt	25500
ctttaactta aagggaattt tctggttgat tgttatacgg tcccctccat cagtttccaa	25560
ggtagtttta ttttttacc aagggtatag tgagggttt ctttttagtaa gaaataatgg	25620
tagtgtgact gcttggtttg tggatatacat ttttaaggcaa ccactcttc tttcaggtac	25680
agatatattg cagctttagt acaggtcttt atcttccaac taggtgagta ccagactgca	25740
tggcatgggc tagtgggggg ctgggatggt gtctatgcaa tattaagggc tacaaataga	25800
ttctttgtaa ttgagtctaa ggcgagaaat gccagctaaa ggaaaagact gtggttacag	25860

agggaattg gcagaaagat ttaatttagt gttatgatga attcattgct ttgcattttt	25920
cctctcacac ttaatttggt ggggtgcaaa aatgcttcat gctggaaata tgaagaagac	25980
aggtgggagg actgtgggaa gtaaacgcaa tagaagacat tctgctgata ttttaggaca	26040
tgtgtttgaa aaattgatct tatgttttga tgaagattca agcaaaattc tctttaaata	26100
gtattttcta agtattttta cctgatagga aaatgtcaaa caagtttgca ttctaaaata	26160
caaactagta ttttctcatt aaggattctt gatagccaaa taaatttcct gtgcactgtc	26220
tcattaaaag cttaccttct attaaccac tgctagttag catttgagg ccgaagaggc	26280
tataatctca ggatttgggg gttgacatta gcagggccag tgggtaattg aacaggtttg	26340
ggtatccagg aatctctggg tccgcaggag tgatccagcg taggcagtgc cggagtaggt	26400
gctgggagag cggggcctca gcctggtttg ggggcaggca ttttcatttg aatcccctca	26460
catacctagt gctgttggga gaatgattta accttcttgc tttccatctt atgctacaaa	26520
tatggaagtc ttcccttaag ttcagcgagg acttgctgta gttcatgaac tgcacttcac	26580
ctccttaggg gccataggt agtgggattg tgccttggcc tttgtgggag acacaggcac	26640
atgtgccttg gtgcttatcc tccccacag agtgtgtagg ctgtggcgag gggagcagtg	26700
gctgacgtgc gttttcttct gtcagcgaca tagacctggt ggtcttcggg aaatgggagc	26760
gtctccttt acagctgctg gagcaagccc tgcggaagca caacgtggct gagccgtgtt	26820
ccatcaaagt ccttgacaag gctacgggtga gtgcctggct ttggccctc tgaccgggca	26880
ggagccttgt cacatcccag gtggtcacag gatacgctg cgtcacgagc ttgtgtatt	26940
ttacacagtt attggctaca gttttgaaga ttaatctgct tctggtatag acatgtgttt	27000
tatgtttttg ttcatagtc gtgatcacca actgagaaca tgtttagtga cagtctgaac	27060
ttttgggact tgtgagccca ttaaactgtt ctgtgaatga aaatatatga ttgtgtctac	27120
ttgtgttagg atgaatagga aaggagagtc atctgaaacc ggacactgac attcaggtgc	27180
tgccattat ggagagtgtg gctcaatgat taaacatgg ttttatgat taccatttgc	27240
tatgttatgt taaagaggaa caacttagct gtctcttcg tggttccaaa aaatatacat	27300
atatgaaaag cttttatct ttgggggaag ttgaagatg agactgtttc tgggtgttac	27360
ttgctaaggt ttaatgcagt tcaagattat aagccccca gggactatga ggtacttgc	27420
tgttgtatga cagtcttag ctcaccttg cgaccgcta gcatttcatt tttaaatttg	27480
tgtgtcaact tgtgtgtgat tcacatcctt atagtgttta gcagaatgta agttaaggca	27540
ggagcttctt cctgcctgtg tggatgatagg ggagggggca ttcacatgtt tctcattgtc	27600

agggtgctttt gattgaggct gggggcaagt tttaaaacat gatatatgca ctgaaaagtg	27660
cacatgtacc aggtgcacct cttggtgaga gttaacgaag tgcacatgct catgtcactg	27720
tcatgtggac cagagcgagc aggcagcacc agaggttccc tccaggccca ggttccagaa	27780
ggggctgttg gcctttctca ttagcacgag acaagccctg gccggccact ttctcaaagt	27840
cttacgggcc ttattgcaat tagctctccc agccactctc atcagcagat gctgttgctg	27900
ttcacatttt acagggtagg aaactgagat gcggagaggt gaggtcatta gcccagggtg	27960
ggtcagcggc atagtccagg ccgctgttgt ctgctgctcc tctgtgtgtg ccaaggggca	28020
gcggggagggt ggggtgggaat cctgaccagg cgaccacctt tggagtagag gaactaaggc	28080
gcggctgtcc tgaggccaca cagtaggttg agcagttaca gtaactgctt agtcccagtg	28140
acctcgttac tgtcgcatat tggctactaa gtatcttttc ctctgttacc tgagggccag	28200
tgtagactgt agggagagcc tggagcctgc cactgctcat ttctggggag cactgtgcag	28260
ccggccagtc atgggcacaa gagacccagg gcgagggtg agtttaaggt gaaatcttgt	28320
ctatttggaa caacaacca aaactgtgtt acagtgttaa ctctcacct ccaggatttg	28380
gggttctctg cgtgagttag tgtgtgcaag agtagggcag gagagtcca ggagtgattg	28440
tgggaaggag tctatgagat ggaaaggaag ctgcttccta aactgtgggt gtcaggagg	28500
catagccatt gagtgttggc ttcttccaaa gcagtttctg atgagttctt tgggaaagta	28560
tttctttctc tgcctttcta agaacatact ggcctcaggg cttaccctgc ctggtggtcg	28620
cagtgtgtgc caggtgactc tggcccccact ggcatgtcct cacacgtga gtccttggtt	28680
ggttgccctc aagtgtagac attaaagccc agaataagggt tgtactgaat gcactgtccc	28740
tacgttgccct atcactggca tttagaacttt tcgttagaca ctgattgttt tgggttaaagg	28800
aattcctttt tttaatcctt caaggctgaa ggaaacaaaa cattgccttt tcttctggaa	28860
gaattcagtt ttactggtgg ggtggagggt ggggcatgag tgtggtctgg acagttgctc	28920
aggcagattt tgaatgccat tcggtgacag ttcttgttgg tgagaatatt tctaaaatag	28980
ccttttattt gctgaatttt ttaggggaaa aattttttta gtaaagttgt cttaaagagt	29040
gaaaacccaa agtagagaaa caatatcagt ataacataca atttaaaaaa tggcttcgaa	29100
gttacattaa atgatttcaa aaattctgcc aaataaaagt ctggggccaa gcacctctct	29160
ccatcccagc acatagggtg ggcgtggcag agactaactc ctgttccctg ttggctccct	29220
cccctcacgt ctctttgatg cttggtcacc tctggtgctg atccagggt acaggggctg	29280
ggcagaatgt gggctctgct gtgaggggct ggggcctggg agtcgtcctg ggttcaggga	29340
ctactgatgc tgacagtgtt ctctgacccc ctttcattac taagaaaaaa caccaaacct	29400
ctgtacagct ttggcagcat tttagtcct ggctgtggag agtcctgcat gttaaagcag	29460

tttttaaaat gaaatcttta caggtaccaa taataaagct cacagatcag gagactgaag	29520
tgaaagttag catcagcttt aacatggaga cgggcgtccg ggcagcggag ttcatacaaga	29580
attacatgaa ggtactgtgc ttggtgaccc agcgcggcga gagtgcagga ctggagtgt	29640
tgtgcttggg ggcatcctac gatgtttaca gctgtcagct gcacacacaa gtccttcgta	29700
acacagacta cacttacatt atttctccta caatattatt tctagagata ctttgaaatt	29760
acatagctgt ttttaaaatt tgcttttctt gagtaaccat tttataaagt tgacaattat	29820
tttagagagc ttigttaaaa tgttctttct agttattaca gactttgctt ctagctcagt	29880
gtgcctcatt cgcaggtttt acccaggtgg aagttagata atcatgaggt gccttaata	29940
tactcacttt gggaggcttc agtgcctgag gatgggcaga gagacttggg tgagctgaca	30000
tgtttgggac tctgaccatg tgccctgtct taaacgggtg gtcatgacct cctgttacag	30060
tagaggccgt gcagtcctta gcaggggcag acgcacctcc gggtggctgt gacctcctgt	30120
tgcagtagag gctgttgcaa tcttagcag gggcaaatcc acccctgcaa tctgggccca	30180
tcttgttcca tttcaaggg ccttgcctct caggttcccc cttccccctt gtcactgtgt	30240
ctgaggggagc atgtccacc caagcgcaac acgaacagca gcagccaggc tttccctccc	30300
tcttgccatc tctgcccgt ctgccttctt tgccagcctc actctgctct cctgctccgg	30360
aggccccac tgcctcatg gcctgtgtag caagcacata aacactccag tgaacgcgt	30420
ggtctcttcc tgagtctctt tgtgcctgtg gactcgtcat ggtaggggtg caccctgt	30480
gagtcgtaac ccagggagag ctccacagtc tcgattttca caagccccctc aggaaattaa	30540
ttcttagcgt cccccaacca aagtttgaga cttaatgact gagagccttc agatgggcaa	30600
gaggatcgag gaaactttcc tttctgtctt gtgtgatttg ctatgtgaaa tctctttgaa	30660
agtatggtaa ttactcagta aatcttttcc ttttggaatt tacagaaata ttcattgtgt	30720
ccttacttga ttttagtatt gaaacagttc cttctgcaga gggacctgaa tgaagttttt	30780
acaggtggaa ttagctcata cagcctaatt ttaatggcca ttagctttct acaggtatgt	30840
atgttttctt gagactgttt ctgttgagac atgtgtaaga gtagactctt ccaaccagtt	30900
gcctagtggg ttccagcagc ctttgccttc cttttactgt attgtttcaa tttggtagag	30960
gctgatttct gattcttaca atcaaacctt ctgattaat gcacctttct ggatgctcat	31020
tttgactagg gtgtaacgtt tgggtcaggg gtgccctctt ggttctgtga gtccagtgca	31080
catcagtcga agctcagga attctctgta ttcagaaatg tccatttcat ggtaaacat	31140
aaacatttct tgggtcttgt ctgtgattta tattgaaaaa aatttgtctc agaataaagt	31200
tgagtaccac atatgagaaa aggatttaca agagagcttt ctcagactga tgaacatca	31260
ttattttgtc ttaaattata tgtggctctt attttgctga gtaacatgga aaatctatca	31320

atagaaaacc tacgtgtttt aaaaagtatt gttaaagtct gtgatgtatt gataaactgt	31380
aattatactt tttaaacata taaaatcatc tctaattgga acagtaatta ttccgtttat	31440
atittcttga gtgaagaatt ctgtccttta caaaatcttg cctatataat ttagccgcac	31500
ggctgtatit ctccagtgtt taccattaat ttggtctttg tgattgtgct gagattaccg	31560
aatctgtcca tgatttggtat atgttctcac tgtcatgaat gctatgatag tagaatcact	31620
gggtaactac ctgtgatgat cgcagcttcc ttggtctgtc tctgccaaga tgctttaaaa	31680
glagtgaaaa tggaattcca tgtctgtttt cttacagttc tagtcacact gtcctgtctt	31740
cactttcccc tctgagatgt ggcccttata tatagccttt cttccatagt ttttgacat	31800
tatittgaat taaacatggg cctctgttct ttactgatat actcctgact tgcactatit	31860
tcatggcctt gtagtaacaa cagctactta atactttgat catgcatgtg ccatgtgcca	31920
ggcctgggtc cagggcctcc tccacccctc cagggggtcc tttcagtgat cctgtgaccc	31980
cacaggaggc caccacagca tgagtgggat tctgtgttc actgccacat ccctgtgcct	32040
tgtccagtgc ccagagcttg tctgcctca gcggtgtgac tgtggcagca tctgagtttc	32100
ttgactaagt gaggggagga ggccaccctc ggccaccggc aggtctttgg atatgtgatt	32160
ttggctaaaa gacaaggaat aaggaaggga ataaaggtca ggccagaatc ggaatcctcc	32220
tcttgtgtgg tggaatatg cagagaactc cggaattctt ctgaacccta aaaacatttg	32280
tatgctttct agctgcagct cctcctggca ctctgtgtta taaatagttt caagcacctg	32340
gcttctctga gggttttctc tcatgtgccc tcgtccatcc ctttcgagtt ggcaactgtc	32400
gatagaattc tgtgatggtg atggccactt ctgcatggtc cggcaagggg cagggcgcca	32460
catgtggcta ctgagtattg cagtgtggct ggtgagagca acaagctgga tttttaatta	32520
atittgttta attcatitaa atagacatgt gggcaatgca ggtctggaca gctgagaatt	32580
atgacctca ggaggtgtgg tggacagtgg ttacttccg aacaagccca gtgcctgctt	32640
ttgaagacga tatggcactg aactgagagt ggtgtcatc tgttgacaa gcaggatgga	32700
agcttgctat aaatattgtg atataatgct aatgacctt acacagctaa aatcaatcct	32760
ttcacttttc cgtttttatg tgatactgcc atactagtca gtctaacact gacctgtt	32820
ggttgtgctt cagcataacg aaattaggat gacgagaatc tgaaattaca tctaccatcc	32880
aggtgactaa gttatgcaga atatagtcca acttatttgc ccatatttgg ttaatcagat	32940
atctgtgttt gcaggaagtt tgctgtatgg attaccaatt tcaaaaatca aactacacta	33000
aaattcagat ggttccgttg tgttcctttt gaacactcct cgttgaagag gctgtgttc	33060

aggcttcctc gtgggtctgg tgagtgagcg agtgccactc actggtattg ccttgaagag	33120
gctgctggac agcagacttc gtcgctgct attttcttta gaacatgcc a tgaatccata	33180
caaattgtgg gtgcattgct tttaacagttg catccaagaa ttgatgcccg gagagctgat	33240
gaaaaccttg gaatgcttct tgtagaattt ttgaactct atgggagaaa ttttaattac	33300
ttgaaaaccg gtattagaat caaagaagga ggtgcctata tcgccaagga ggagatcatg	33360
aaagccatga ccagcgggta cagaccgtcg atgctgtgca ttgaggaccc cctgctgcca	33420
ggtaaggcg cctgatctc cactgctgag agctgggcca gcctcgggga cgtgctggtg	33480
acaggccctg tgttggggct ctgagagccc cgggcagttc atttgcctt gatgcaggtt	33540
tctcttatac taaccagtta ataacacac tttgagaaat ccttatttaa tgcttctaat	33600
taacttttgt ctttctaact gtttacattc tataataaag aagaattaag gaaaatcttt	33660
tctttttctg attattgaag tataacatat ccaccctaaa ccatttgttt ctctgaagta	33720
tgtaatatag aaaaaccatg gatgccataa tcccctttta ttggacatg tatttctcca	33780
cttttccct atatggatat taatgtttat tattgttata ttgttgaaca catcccacaa	33840
cgcaaacacg tttgtcactt ggcttttgac ttaacgttta cccttgaccc ttctctatgt	33900
gtgtagggtg tgtttgtcg tgaggattgc cgcattgaag agtctaaggc tgggctagag	33960
gtttcccggt ttattccca ttggcgtatt caggggtatt tatgtctca ttcctttggt	34020
gacagctttt taaaatcttt gccaatctga taaaaccatg tgtaaacgt tttaaattta	34080
tatttcttta atgattagt gggttaaaca cattgttatt tatgaattcc acaaattttg	34140
attgagcgtc tgttaggtga gataccattc ttactgttgg tgataaaatc gttggcggac	34200
gggtgacaga acagggtgtg gagagcccag ctccaggcgc gtgtccctgg gccttctcct	34260
ctgtgtggct ctgtgtctg tccgcccgtg tgcgtgctgc cctcctctgc tgtgtgcaag	34320
gcctgtgtgt gtcggggaag ctttcttgt cacacatgc atacttttc caatttgttt	34380
tttgcatthg tatttttta ttcagctcct atacatttaa aaaaacacct cagatttaat	34440
ggttgttttt gttttatggc ttctgggatg tgagctttat ttatttcta aagatcgtct	34500
caaggaaaac acattggctg atgtgttttg ttgttttta tagatggcat gatttgtgca	34560
ggctcttgag tggttttctt ggtagcacgg tatggcagtg tatcatccat tttgtccgt	34620
tggatgagtc acattggaga cattggcatt gtcttcaagt gtctgctgaa atgtactcaa	34680
aaaacaaaga cccacataat cgttgagtta taatataaat ctagaaaaga taaaactcca	34740
gtacttagaa catatacct ttaaaagaaa tccacactta acctgattgt gaagaatgag	34800
ttgtttgtag attaaaatta gaaacagtgc ttttcttatg aaaattaagc ttctcctgac	34860
tggcttccct ggtagctgt gtgacagatt cctttgattt gctgtcccag tttccacac	34920

gtgagaattc acattccatt ctaaaggatt tacttctgt aggttccatt agcgttgact	34980
gagttgtgat gcacttgggg tgagctgccc ttctacctgc cctgttgggg cactgtgagg	35040
cctcttgatt gtcagatcag cgatcacagt gggtcgggtgc tgctgggtctg cacaatggta	35100
gtctttggct tcctcatgtt tctgccacct ggagaggtgg ctttttggg gctgtcactc	35160
cgtctgtgaa tggcagccgc ctccgtgagg tgggcatga gcacaggggc actgatgatg	35220
cagaccagtc ctctcgccac tcacagactg tgccctgtgc atggtgattg acagggcctt	35280
tgccagtgcc aagtgccacc cgtgcccat tgtttcgctt gtctgggctt tgctggtagg	35340
gtctggaaga gtttcagtgg tgagggcctg cttcagagtc acttgatga gaagatcaa	35400
aacatgtgga cgatggtgtg catgtgggga gggtctgaca tagccttttt gctgcaggga	35460
atgacgttgg ccggagctcc tatggcgcca tgcaggtgaa gcaggtcttc gattatgcct	35520
acatagtctc cagccatgct gtgtcaccgc tggccaggtc ctatccaaac agagacgccg	35580
aaagtaatg ggttgtgtgt ctgcgtctgg gctcagcgtg cctgtgggat ggtacttacc	35640
cctttctgtg gtcatttacc tccatgaaat ttatgaaggg atgttctgcc gtatttcagt	35700
agaatctaga tatgttgggtg aaggaaggcc ttctaggaat atgggatggc tgtgtgggat	35760
tcatccatgg ttgagagttg aaaatttctt tcttgagat ttgacatttt cttcagggtc	35820
ttttgttttg gggagggtgat ttctggcttt taaaattcag tccctacat cttctcttat	35880
gtacactcgt ccttgttct acattttggg gcatttttac agtcccaaaa ttagtcaga	35940
agtatttact tctcaccag atcattctgt gtagtggaa aggggtgtat ttgaagggtt	36000
gggagatgag ataggaatgg gaaggaagag taactgtgtc gtcaagagtg gaattcgaaa	36060
cagtttgata gatctgttct gtgggtgatg atggaataaa caggtttcga ggcctggctc	36120
agcagccgct gcaggtgctg gtgggtgctg agctctgtgt gttcctgagc cgctgtctgc	36180
tcggtgtttt caggcggagc tctgggcccc atgtagggca ctgctctcgg taccgtctcc	36240
attctcgtcc gtgcagtggg aagtgaatg tcagcactgt atgatcatcg tgggtgggaa	36300
ggccccgtc cctacttgg agctgcattt cacagtggtc ttctgtaggt agatgtactg	36360
cgatcccagg gtatgcttga gctgaatcat taaaagtcag agatatttgt caacgtattt	36420
tagctccttt cctactgtcc ttcacctagc gagatgatct gttaggggta taaggtagct	36480
gttcagagagg ggttctcagc tccctgacac ctgttgtact ctgttgatct ccaacaatgt	36540
ccctttgcag tacttttaga agaatcatca aagtaactca ggaggtgatt gactaccgga	36600
ggtggatcaa agagaagtgg ggcagcaaag cccaccgctc gccaggcatg ggtgagagat	36660
taattcattt gtgttcatcc taaccactgg ctggcatgtt catgcagaag tgtctctatt	36720
cctttgttgt aaattggta aattaagaaa atagctagtt tttctgatga gcattaatta	36780

agaagacaat aagatctaga gcagcactgt ccagtagaag caatataatg catgccacac	36840
atagaatttc aaagtttcta ggctgtgtca aatgtgaaaa gaaacaggtg aaataatttt	36900
gatagatttt attccactca agtcaaaata ttaacatttc aacatgtaat caacataaaa	36960
ataattaaga tattttatag ctgtttcttg tactgtctga aatccggtgt gtatttattc	37020
gtacttatag tacatcttaa ttaggatgct aaattttcgt aaaaaatact tgatctatat	37080
ttagatttta gaaagttcac agttgaagat gatttgcata cccaagttat tacaaacatg	37140
tttaatgttt tccaacaact aattgaatgt aattttttaa attaaattag gcaaaccta	37200
atgttgggtt tgtagtcac attagcagcg ttcccggctc agcagagccc gtgactgatg	37260
ctgccggggc ggctccacgc cgcagttctc aggagttatt aaccaaggct tttccctcc	37320
acagacagca ggatcaagat caaagagcga atagccacat gcaatgggga gcagacgcag	37380
aaccgagagc ccgagtctcc ctatggccag cgttgactt tgtcgtgtc cagccccag	37440
ctcctgtctt caggtctctc ggctcttct gtgtcttcac tttctgggag tgacgttgta	37500
agtgccctcc cctcctcgt gtgtctgttg gacagtttgt gtctctggta aatgtccata	37560
gccgcgagct taaaatctcc cccttgggtt tgtcaggtt ttgtttcctt gtatgtgtgt	37620
ggaggtgggt ggggggcagc ccctgatgt gggcaccagg ctctcttcc cctgccgtga	37680
accttcagaa cctgtctgtg cgactcatgc ggctgtcgag ggcagtaatc ctctaaatgg	37740
ttgaactaca gtggacttcc ttgagtagtt tttaaaaatt tatttgaaga ttaaaaaaaa	37800
aattaaatcc aagtatctct tctgtatttc cttaacatt ctttttcagt tgtgatgaaa	37860
ttacttgaag gaagcctggg taggtttggg ctgcctgttc agaagttaga cttaatttga	37920
ataaccttcc atagccagcc tggatgcagg cgtttctttt catagcttta aggaagtagt	37980
agtgcacctt tgtggtacag ctgtcctttt tgttttttgt accgggttca aggattcaga	38040
cacacgccc tgcacaacgc ccagtgttta ccagttcagt ctgcaagcgc cagtcctct	38100
catggccggc ttaccaccg ccttgccaat gccagtggc aaacctcagc ccaccacttc	38160
cagaacactg atcatgaaa ccaacaatca ggtacgtggc cctctggcac cttcccgt	38220
ggtggccctt gggaacagca tccgagctgt gatatgcact agaggagatt gatggtcctt	38280
tgaattagaa gagtaacttt ttgagtattt ggccattggg gtgtgttctt aggaaatcct	38340
ctcttttttg tgggtgttag gteccccatg tatagtttca gcagcgagga cactgtggtt	38400
cttgagtgtc gccgtggctt ttcacggggg ccaggttgac tgccttcctg caagtttcct	38460
cactgcccc gcatgagact gctgtcgagg gtcacttga gagagcgact cagtcacgac	38520

ccacttagct gggcgccaag ccgtgccaga cacttgcccc tacttcctct cagaatctca	38580
atgaaagttt taatgtgaac ttattagact tttttcatgt ttgaaattag gcataatttc	38640
taaggtttt tctgttgga tatactgttt ttaaaattta gataaaatta gaaatctaaa	38700
ggataatttt ataaatacta aattttgtat ctacttgcca ttatacatca ctggaatatg	38760
tgtgggtata aaaccaaca tgttaattga cttaaaacca ttttctgaaa tgtgggtat	38820
aatttgagca taaagctatg taggtacatg caaaagtgtt ttgactcatt tcttgagtt	38880
ttgactctg ctctggggaa gacattctca caggatccac cgtgattctg gcggagcttc	38940
tgggatgctg gctctgtaat gaccacaga gctgatgagc agagccatgg cccagccgga	39000
caccgtaacg tgictaattg cagcataagt gtaaaattca ggggcaatta tttacactct	39060
taaaatgaat tataccacag ataaacttgg tcgccttttt atggctcatca cagtggccct	39120
gagctcctgg ccatgtgtca caaaggtgtt tgttttaacc acccacaagc cttggggccc	39180
ttgagagccc agtgcggctg ctgagctaca gagccacact ctgcggctgc ttgtgtggtt	39240
cgagtgtgaa gtccaggac gctgagggtt tataggtttt tatctaagaa gactcttggc	39300
cacagtcaat ctccagaggt tgttggggta aatgcacggg atgccaagat gcaaccaggt	39360
cagtattgca agtctgagaa aaggggttct cgttagcgca cttctgctgc tgacagtaac	39420
gggtgatgct gacatagaag cagcctggga cctggacagc aggcaaggaa ggaactgcca	39480
gccgtccac ggctctcag gccaccagt ggccagcct tgggtctgta cccctgagtt	39540
cagcgtgtga gtaggggtt caccacgggg gtgacggttg tttctctgat gactctaattg	39600
tcttgatcgt ttgatcttca atgagtttca aactttatga cttggattac tgggcatact	39660
ttatatgcca gttgctgttt tagaatacga agtatttcca attcaaagca caatattgtt	39720
aggtaatagt aaaacagact gctctatgga gcccatgc aactgtgcca tttatcagct	39780
gccctttggt ggtgctgagc ttagaagccg gatggttttc ctctgattgc tttggtacct	39840
atggccgtct ctcatthtgt tcttagacca ggtttactat acctccaccg acctagggg	39900
ttgctcctgt tctttgcaga caagctggtg tagaaggaac tgcgtctttg aaagccgtcc	39960
accacatgct tccccggcc attccctcag cgtcccccaa cccgtctctg agccctcctc	40020
tgtatcataa ggtatagctc tgtcctggtg cattcaccta cctgttcaag ctgcatgtg	40080
agaggcgggt ctaaattgtt tctctccag agagaattcc agagagatca tttgaaaacg	40140
gaatttgctt tgttgtcatt cagcctgttt gcttgtcttt ccaaacaaaa cttaaaaaag	40200
ttaaattatt ttaagatgta atatatagtt taattggttg ccacaaacat ctcttaattc	40260
ctctgttgaa ctgattagca taaaactgaa gtttgaaata aggetcaaaa tgaagacttt	40320
tccattttac ataattcatt tatatgctaa ataccttgggt tttcaagaag caaatgataa	40380

aaccaagagc agatcttgcc atgatgtccc gtgtatgctg ctgtcattcc cacgttgcct	40440
gatccccgcc tggggcagga gcaagcgtca gggctggcag agctgtgtgc tgggcctcag	40500
cagggccctg gcatgcgtgc ccttgtggct cctctcaagt ccagctgtgt gcatggagga	40560
aacaggtcac gttaagtctc tatattcttg aagtacctga atgattggga gagccatggc	40620
gaggatcttc caggtcagcc cccgtcgtgt gtgatgttcc ttgggtctctg cggatgctcg	40680
gtgctttcat cgggtgtccac acctctttat tccgtctctc ctttgcttgt ctaatcctat	40740
tttgccagta agttttttat tcttgaggct ttgttggccc tgtgttgtat gatgattgtt	40800
tttaggagtt aagtaataga acatttctc ttggatttat ccatccccga tagacacatt	40860
cagggtgaaa gaacaacttc gcacaccggc ctcttctttg catitttgct ttgctttccc	40920
agtctcctcc tgctgttttt cttgtcttga gactttctg aagccggcgt gtgttcctc	40980
tcagtctgct tggccgcgac ttgtcagtgc agggaatgtg ctttgggtgt agcccaagca	41040
caggctgctg catgctggga tcgacaggct gctgaggcg agagcgccag gtcctggcac	41100
gtgtgacttg cttggttctt tctagaaggt cacagctggg ggaagaacat gacagggacc	41160
ttcttacttc tgtttttttg gagacagaat ctactccat caccaggt ggagtgcagt	41220
ggtgtgatct cagctcactg caacctccgc ctcccgggt caagcaattc ttgtgcctca	41280
gcttcttag tagctggaat tacaggtgtg tgccaccaca ccagccaat ttttgtattt	41340
ttagtagaga cggggtttca ccatgttgg caggctggtc tcaagctcct gacctcaagt	41400
gacatgcctg cctcgccctc ccaaagtgg ggaattacag gtgcaagcca ttggcacctg	41460
gctagggacc ttcttatttc tatggataag tggaacaagt tagaagttag gtcttctga	41520
atttgtgtgg ttgatcctg gtacatgggt cttgccttta gtcattcacg gaatgggaag	41580
aatgcttttc tctcagatgg aggagtggg aagtcccaga gggcaggtgt ccatccctgc	41640
tctctatgta acatcacgtc ggtgcttagt gtggtcactg cccgaggacg tgggcattgt	41700
gcctgtctgc tggctccaac actgtgtct ctctctttct ccagcagcac aacggcatga	41760
aactgtccat gaagggctct caggccaca cccaaggcgg cggctacagc tctgtgggta	41820
gcggagggtgt gcggccccct gtgggcaaca ggggacacca ccagtataac cgcaccggt	41880
ggaggaggaa aaaacacaca cacacacggg acagtctgcc cgtgagcctc agcagataat	41940
ggctcctggc tgcgtcagcc tccccaccc ctctgcagac tgccccgcgg cctcggccac	42000
cggcagggga accgagacca gcaccccgca cgtcagccgg gctcgcggca cggcccgcc	42060
tgatcactct gcatgtttct tcgtgtgggt gtgcgtcca tcttcaagaa cagctcgttg	42120
tgctcatctg tgaagcetta ttaaacgtgg acgttgtttt ctgccttccc aggtattctc	42180
cttcagtgtc gaggcaggtc gggctcagga actgcaggga cgtgaacatg cgcttcggt	42240

ttgaggtagc cgigtctgtt ccttcgcggt ttgctatitt catttcctgt tcgtcaaagc	42300
agcagaggag atcaaaccac gtctgtgtgt ctttcctcca cggataagct tgggaggtca	42360
ttgttttact gccctcacat tttgtttgaa atttcagaac tgtttttcta tgtaaatatt	42420
gaaaacttat gatttgtgca ataactcaga ttttttttat ttaatttcct attttcacat	42480
aagttatatt taaggaggga gggaattttt tttaacaag cttaggtcct ttcccagact	42540
gcattttcta agttgggtca tcgtgtcggc tggttgtctg acgagcatcg ttacaaacac	42600
catgatgagg ggtttggggt tttattttga tgccttttct tttggtcgga agtgagtga	42660
ggagccaggt cgcctgaag gttttccaaa gggtttggct ccagagccac ctggcagact	42720
gccccgtggc ctgtgtcgg gccccaggcc gttgtcctgc tctgaccaca gagttttaat	42780
gttttggttt tcaattcttt taaactggac aacaaatcca gcatttcaag tgccagaagt	42840
ataactttct aaggagagaa gggttgtcac attataaaat ctttaggaaa atgtgaactg	42900
gaaaacgctt cggtcagtt tagtgacata gcctgtgatg atgggtctgg tgactattat	42960
tgcggaccgt ggtaccagt tttaggaatg tggagaaagg aattctgttg attccgttga	43020
ggaatctgta gcgtatgcat tcgttctgtt aagagcaaat ctaggagaag tgcttcagct	43080
gcccagtgcg ccgtggggag tgttttaacg gatcgtgtcg caggagagca cagcccagcg	43140
ttggggccgg gaccgtggc gcccagctc ggaagcatac aggtatacta tgcaagtga	43200
ttctgccaca acaaccactg tctttgttac ctttttttga acaagaatat atccatcctg	43260
cctaaccctg agtttttga gcaccacagt tgcctggga gttggttgca tctttaggc	43320
catctgactt cctgttttta aaacgggggt ctggctctgc taaacactac aggtagggtg	43380
gtctttgaag tccactagtg gagaatgtca agacaagata cttattacca tgacatctga	43440
tgcatgtgca gcagtggga gttctagatt gatctctgaa tgtgatcgac gcccgacaag	43500
gacaagcttt aaaatgtctg cggctctgcc ttttgaagca ggactggctc actctgtcat	43560
tgggagctgt cagctgcgac tgcaggttct ctaggaggca ttccagaata gagtagcaca	43620
ctgtgtctgc agttctcgat gaccgaaagt tatcaaaaat atttaaaata tttaaattgt	43680
gaacctattg ataaagaata tttataaaaa ctgatctgta ggcctgtact aatctctacg	43740
cattagcaat attgactgta aaccacatt aaggaaacca ctacgggtct ggcagtgcgt	43800
gtcccgtggg gtgtgcattt taaaactcga ttcatagaca caggtaacct gttccatttc	43860
cgatcatggtg aagcaaatga attggcctgg ctaccactgt ggtcgcgtgc tacaggtttg	43920
acaaaaagat atcatgtttc gatttttttg tgtgtggaca acaatatgga agctaaaatt	43980

gacataatattt taigtaaagt ttttctattc tttgattttt aataaacttt ggaaaccagt 44040
 tt 44042
 <210> 3
 <211> 86750
 <212> DNA
 <213> macaca fascicularis
 <220><221> misc_feature
 <222> (23430)..(24809)
 <223> n is a, c, g, or t
 <220><221> misc_feature
 <222> (70678)..(70758)
 <223> n is a, c, g, or t
 <220><221> misc_feature
 <222> (71318)..(71417)
 <223> n is a, c, g, or t
 <400> 3
 ggcgggcgagg cctcggcccc ggccccggcc ccggccccgg ccggcatgta ccgtccggg 60
 gagcgctgc tgggcagcca cgcgctgccc gcggagcagc gggacttctt gcccttagag 120
 acgaccaaca acaacaacaa ccaccaccag cccggggcct gggcccgccg ggcgggctcc 180
 tcggcgctct cgtccccctc ggcgctctctg tccccgcacc cttcgccgc cgtgcccgcc 240
 gccgatcccg ccgactcggc ctcaggcagc agcaacaaga ggaagcgca caacaaggcc 300
 agcacgtatg gactcaacta cagcctgctg cagcccagcg gagggcgggc cgcggggggc 360
 ggccgagcag acggcggcgg ggtcgtgtac agcgggtacc cgtggaaacg gaggaactac 420
 aaccagggag tcgtgggggtg agtgtgtggc ctgcggcccc atggcctggc cgggtgcgaaa 480
 gcgcagccga gcacacgccc acagtggggg gttgtgaggg tctgggagcg gccaccccca 540
 cggcctgcct ttgcttctgg tgcacggggg tctgtctggc catccccacc cccctagtcg 600
 tccacacctt tccccagcct ccttaaccgt cccacccctc cgtctctctg tcttcctta 660
 gtgtccaca ctttctccc ctccctctta accgtccaca ctttccccag gtccccctt 720
 tatcattca ctctctccc atccccctta gtcaaacaca tctaccctg accaccacc 780
 cgctccagc cctccacacc tttttcccg tcatcacaac tcaagatgag accgttaac 840
 acgggcatat cattcattcc ctgagaacat tgggtgtgtga gtgttttttg atggtgcagg 900
 acccgagggt gctttccttg ccaagaatag aaacatccag aatgtctctc cccctcccc 960

agtcccagac agcaatcatg tcagccctgt aaggcattgc ctgctcttga ccctttggcc	1020
aatcttttta ttttttaaaa attcgcatat cacagatgcc ctgctctgtg agagggtggc	1080
gtgggatggg tgaccgctaa gtttaggctg gcgaagggtg tgagctcttc tgaggccctg	1140
atagaacttt ccaggagtgc atgggccgcg gctccagctt ctcactgtaa agttgtcatc	1200
ctggcagagg cagccaatgc ttttcattct agggggtaga gatttatgct aatgagtga	1260
tattgcacca ctagtactg tttaaagttc agctgttaga aaatggaatc ttacctgacc	1320
cctagtgaat tatgtacata agcaggggaat gtttcagct agatcacctc tcagaagagt	1380
ccctgtgttg gaataggtta ctgagcttta ttgttttgc aaaacaaagc ttttggtctc	1440
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtagct tgagtatgga	1500
gaacgggctt tcaaattgct tttcatTTTT caggttctgt tttacactga gggctttggc	1560
atgcaaatga aattaccaat tagtaatctc atgtgaacct tttcctggat ttattcattc	1620
agatctgtcc tgctttggct gagagagaga gttctgtgta cctttttgaa ggtctggata	1680
aaatgagttg gtgggttcca tctgcttcca gtgggctggg gtctgctcta tgctactatt	1740
acaactccta ccttttgtgg aaaatgcagt caagcgtttt aggactggtg ctgtggtaca	1800
tgtcaaacct gccctcacat tccagaaagg gaaccctttt agggttgagt cctctgttgc	1860
taagcttcaa gggcgctctc catggtcatc acgttttatt aaaggcttgt ggttccatcc	1920
tgtagcatt tccaagtcta agcgtaaac tgggttttag tgacaagcaa attgatgttg	1980
agggtttctg gtagtttcat ttcacaggag taagctccag ttaagtaatc actgtcaacg	2040
aaaaccttga agttccttaa ttgcatttta ttgaagcctc cttgcatgtg tctagcaaaa	2100
gataaagtc caagatgctt attttttttt gataaattag aaattgtcct ttcctctgct	2160
tgctatttaa tgcagaagat actctaaaag gttcatatTT gtacctagta gaagcaagat	2220
gttcttgttc ctaattcaaa tatattgcc tcaaagggat taggagagga attttcattt	2280
cccagaggga ttactgtttt aaaactgatt gtaaacctct ttaaaaactg cttatcattt	2340
caccagtttt tccattcttt tgccctctcc cttagaggat gtcagcagtt aattttttaa	2400
aaaaaaaaatt gaaaaaagaa tttcaattct gagtcctcct agtttcaaaa aatacgttaa	2460
acaattccca ggagtgttaa gagtgtcggg gtgcttagaa attcttgctt tgattcatgt	2520
atcctgattt cttttttttt tttttttttt tgagatgaag tttcactctt gttgccagg	2580
gtggagtgca gtagcacaat ctcagctcgc cacaacctct gcctcccagg ttcaagcgat	2640
tctgctacct cagcctcctg agtagctggg attacagggt cttgccacca tgcttggtta	2700
cttttttatt tgtagtagag acgggggtttc tccatgttgg tcaggctggt ctcgaactcc	2760
cgatctcagg tgatctgccc gccttggcct ccagagttac tgggattata ggcatgagcc	2820

accgtgcccg gcctcattat cctgatttct tttttttttt tttttttttt tttttttttt	2880
tttttgagac tgggtctcac tctgtgcct aggctggagt ggagtgatgt gatcatagct	2940
catggtatcc tctaactctt aggctcaagt gatcctcctg cctcagcttc ctggagtacg	3000
tggtgactaca ggcacatgtc accacacctg cctaattttt ttatttttac tttttgtaga	3060
gatggggcct ccatttgttg cccgggctgg tcttcaactg gcctcaagca ctctcctgc	3120
cttggcctca cagagtactg ggattatagg catgagccac cattcttgcc agtgtcctta	3180
tttcttaagg aagttttctt gtttttgata caggatattc aaaatatctg aattcagagt	3240
gcacctgat gttttgctgt tctgagattt aatatactaa aactattacc attgtgtctt	3300
gaattcttaa gatgtactg atagttagct aataggtaa cacgttgtgt tggttcttgg	3360
cctctgaact gatagtccag atagggagag gacaccagaa agcatgtgaa aaatggacta	3420
gaactatgga acagctatat agtctctcac agctgtcttt tgtgttctct gcttcaacca	3480
aactggttga cttattttaga attctgacct ctgcatgtc ctaagtcctt gatgtttttg	3540
gtttcttctc tgaactctca aaggactca ctctcatgtc ttggtatagc ccacttatgt	3600
ttaactttcc ttttattatg tcttccctct tacacatgac atggacattt cttttaatat	3660
gtagagtaag atattggatt tcatctaaag tcttcaaaat aaaactcttg ggctcaccat	3720
ctcagacttc ttcatgtatt tacagaccag ggattttgtc tgctttttaa aaaaatttta	3780
tattttttat tatttttaaa ttttaattta attttatgga gacagggtct cgctctcttg	3840
cccaggctgg agtgcagtgg tgtgatcttg actcactgca acctttgcct gggctcaacc	3900
catccacatg ccttggcctc ccagagtgtt gggattacag gtgtgagcca ctgtgcctgg	3960
cctaaattta tttttttaat tttttttgag acagggtctt gctctgtcac tcaggctgga	4020
gtgcagtggc atgatcatgg gtctcagcag ccttggcctc ccaagctgaa gtgatcttcc	4080
cacctcagcc tctgagtag ttgggattac aggtgagtac caccacgcct ggctcatttt	4140
ggtatttttt gtaaagatgg ggtcttgcca tgttgcccat gcaggctctc aactcctggc	4200
ccaagtgate ctccacctc accctcgcaa aatgttggga ttacaggtgt gagccactgt	4260
gcctggcctt atgtatttat ttaattatga atgaatgaat gagaggaggt ctgtctctct	4320
cgcccaggct ggagtgcggt ggcacaatct tggtcactg caacctctgc ctcccaggtt	4380
caagcagttc tctgctca gcctcccag taactgggat tatagcgccc tgccaccatg	4440
cccagctaat ttttgatttt ttagtggaga tgggtctca ctatgttggc cacactggtt	4500
ttgaacttct gacctgcca cctcggttc ttaaagtgtc aggattacag gcatgagcca	4560
ccgcgcctgg cctggccttt tatgttttaa gttgcttcca ctgattctct ttcttgggct	4620

ttgctgccct ccagaactgg ctatgggtga ggatgctgtc cacctgctgc tgcttgtcca	4680
tgaaaacgag ccataaaccc ttttatttgg aaagacttag ttgttgatcg ctatggagaa	4740
agaggggatg gcaagaagta gcaactacag agaatttgca gaacttggtc ttgagccctg	4800
ggtccagaaa ctcttctgtg aagggtgcttg gtgtttgtcc aagctcatga ggataggttt	4860
ctgttggctg tactgccaga tctgtagatg cttttttaag gcttggatga ctgtttcaaa	4920
acaacgtttt ggagtacaaa ttggccttgg ggacatcaag accttgttgg gaaacttggg	4980
tttaagatat aatttcttaa actaggatgg tgggaatggg gatgtgaagg gagaatgaat	5040
gtgagaggca ttacagggta aggatggaga ggattcagat tccttaagtg gatttaataa	5100
tcacactgta gcittgaact tcagtgcactg gggaaatgtt tgtggtgttt ttggaataa	5160
gggccagaag gactatttgt ttggggaaga agatagtagg gggatatata gtagaccgc	5220
ctagtgggtg gctgagattt ggagggcaga gatgtagtgc tcttctactgc ttagggcag	5280
tatcgtcctg tatgtgccat cctctagtgc cttttttca ccatattgta gtaagccga	5340
gatgttcatt cttttcttca gtactgcatt aaggcttacc tctgcttgtt tctttgttc	5400
tgtgtttttt tttttttttt aagatggagt ttgtcttttg gtgccaggt tggagtcaa	5460
tggcgcgac ttggctcacc gcaacctctg cctcccgtt tcaagcgatt ccctgcctc	5520
agcctccac gtagctggga ttacgggcat gcgccaccat gcccactaa tttgtatct	5580
ttggtagaga tggggtttct cttgtttgtt caggctggtc tcaaactcct gacatcaggt	5640
gatctacccg cctcggccgc ccaaagtgtt gggattacag gcatgagcca ccacgccgg	5700
cctatctctg cttatttctg cacagtatta tcagtgagat tgggtttact gctgggctcc	5760
aaagcaatca gacatagtaa agtagattga atatgaaata atttagaggc cttgttccaa	5820
gtgatttgtg cttgttttaa tttctgtgca ttgttaaata tagccacag taattcttag	5880
tgaactggaa cttcaggtt attgcatttt actgatttgg gtactgaaat gtgcttttaa	5940
gaagacatta ggttttctat agttagatt gtacactaac aatataattc atatttaaga	6000
atgtctcaaa atttagtatg ctgtgttcag ctaacttaac tttatttgtt tttttgttt	6060
gttttgtttt ttctttttag atggagtctt gctgtgccac ccaggctgga gtgcagtggc	6120
atgatcttgg ctactgcaa cttcaacact cctgggttca agtgattctc ctgcctcagc	6180
ctctgagta gctgggatta caggcacccg ccaccacacc agctaatttt tgtattttta	6240
gtagagatgg agttttgcca cgttggccag gctggctctg gactcctgag tcaaatgac	6300
tgccgcctt ggcctccac agggctagga ttacagacat gagccactgc gcccggccac	6360

taacttaact ttcatccac aacttccatc ttttatccaa aatctgtgat cagtgaacac	6420
tgtcaccatt aaccattgac atttcagtgt ttggactttt ttttttcttt tccccctttg	6480
tctttgtgga ctctttttta acactcataa agttttaact attgaaaagc acaaagaaac	6540
agtgagtgtac tttttggaat ttgtttaccc agtgttcaca taaaaggctt actacattac	6600
aggaaagata ggatgagaaa gggatactag aaaattctaa gtcagggacg ggggtgtgta	6660
ttagaaaaat tctgatcctg gcatgccaga tggccttaca tctcaacttc ttctgtgaaa	6720
ttcctgccaa caaatcatag tgttggaagt acagaagggt ccatgggaac agaatttaag	6780
ggctcccttg gtgatactga actgatcaga tggttctcac ttgttctcag ataacctgca	6840
tactgaatat cacaggaagg gtatagacat catggctatg gttagatatt ctgacactg	6900
ctgaagctga gaaaattaaa gtcatttttt tttctgtgga aagtagaaaa tcaagctttt	6960
atatgatttc acacagcttt ctattctctc tttctgtgac tctgttaaga gtaacattta	7020
gtggtggaaa ctatttcagg atcacacca caacactaga gactgtatta atcactcaca	7080
cacacatagg tatagagtaa tcttgaaggg gctgtaggcc agagataatg cttttttgaa	7140
gaattagaga ctagttacca gcacctggta ttgctgtttt cctacagacc tgactggaca	7200
gcttagagtc tgctgaggaa ttcagaggat ggccagtaga atgttctttc taccacagag	7260
tatttggtag ggactcagct gctatggaat gccaaaaagg ctttaagttt ctttactat	7320
tcttaagatt acatgtaatt gttttttgtt aagagattat atatattcaa attgaggatg	7380
gctttgagct agacttttcc ttaatttgga accacacagc agatgataca tttatttcca	7440
tctgataagt tacttgatga tgtaaaagac atttgagtta aagatttttg ggaaaaaagc	7500
tgaatgttga gccatttatg ttgtgtactg gttccctatt cacttagaca attttaagtc	7560
tgaaaacaat ctatcatat gcacaagaga tttcatgtag tatttggtta ttaagttgag	7620
gaattctagc tcaagtcagc ctttttctg aaataggtgt atatatttag tgcaaaaacc	7680
tgtgttttca aaaaaatta atgtaataaa agtttcaaca aaatggaagc ctttataacc	7740
atgtttcaaa tgctatacta aaccttttcc atttgttatt atattaacct cctcatacat	7800
agccctacta tttttttttt tttttacttt ctattttgaa ataattgtag atttatggga	7860
agttgtgaaa aatagtacag agcccatgtt cccttcacca agtttcacct ggtgggtgata	7920
gctcacataa ctatagttaa atgtcaagaa ccaggaaatt gtcattgtta caatccataa	7980
ggctttttta gatttcacca gtttcacatg tatttgtgtg tatgtgtgta tataatagta	8040
tgcaatttta tcatgtgtag atctgggtag ccactctaac agtctatagt tctatatata	8100
gaactactcc atcacctcag ggctcccat gctaccgctt tgtagccgca tgcacccttc	8160
caacaaccac taatctgttc tgcactctcg taattttgcc attttgagaa tgttatataa	8220

atggaatcat acagaatgta actttggcct tttcttttta ccataattcc tttagagagcc	8280
atccaaattg ctgcatgcat cagtagttca tttcttttta ctattgagta gtagtccata	8340
gtagtgctga accacacaat ttgtttaacc atttacttgt tgaaggacat accagaaggg	8400
tggtttccag ttttttgact attacagata aagctgctat aaacattcat gtatataaat	8460
atTTTTatat gaattaaagt tttcattttg ggggaataaa tgcccaaagt tttaggatcat	8520
ctggtaaagt catgttttgt ttttagagaa actgctgaac tatttatttt ctagaatgac	8580
tatacctct tgtattccta tcaacaacgt atgagatata cagtttctct gcatccttgc	8640
tagcatttag tgttaccatt tttttatttg agcggttcta atatgtgtag taatagcctg	8700
ttttgcgtta tattaatcaa taaaaatagc ctcactaat ttttaacttt taattttaaa	8760
atatcttgtt ggtattgaac tttctcagt agaaatatct aaaattgtga ctgaaaggc	8820
tttaattttc aagtttttct ttggttttac tcttagcagt aacattttta ttttttttgt	8880
ctttgaagta attttcagt tttcctttac atgttgcttt ttttagaaa ctagtattta	8940
gcatgaagta gatctttagt ctggttttct aaaaacataa aaaagtaaaa ctgcgggatt	9000
tatttcaaaa ttgagagct tgtcttttca tatgaggata ttttatagtc tgttggttg	9060
gctatatatt agggagtaaa cctgtggcta gtggtttgtt ggtgatggtg gtggtaaagt	9120
tttcttacag aatttttatt ttttttttta ttttttatt tttatttatt tatttttttt	9180
gagacggagt ctgctctgt caccaggct ggagtgcagt ggccggatct cagctcactg	9240
caagctccgc ctcccgggt catgccattc tctgcctca gcctcccag tagctgggac	9300
tacaggcgcc tgccacctg cccgctaag tttttgtatt ttttagtag acggggtttc	9360
actgtgttac ccaggatggt ctgactctcc tgacctctg atccgcccgt ctgacctcc	9420
caaagtgtg ggattacagg cttgagccac cgcgccggc caagaatttt tatactgaa	9480
tgataccttt agactctata gaatagatac ttgatttcaa atctatccta gaataaattg	9540
tttcatctaa acagctttgt gacctgagaa ttgggactta gtgccttagt tttcccttac	9600
tggccctttg tagtactgt ttgatttag tcaaagtaac ctaactctta gactgtcag	9660
gtattgtaca ttctgcca agcaagaata ataatacata ggattgtgt ttaattctat	9720
aattaggtga cttagctaatt ttccaggaac ttggacttaa tacagtacta gtgataaggc	9780
ttgaaatttt agtgcctttg tttttgaag ttattcaccc tttagtttcg tgtttgttg	9840
gggtgtttat accactgtcc ctaaatatag ctgaaataac ggaggaaaac ccctgtaatg	9900
tcactagcag gatataattt ctgttaatag ttgatgtaa atattttttg actttttaat	9960
ttttttatat atatatat tttctttcat caatatggac tcttactgtg agcataattt	10020
taatgtcttt aaagagtgg gttttgttta ttgttttatt ttattttata gaaatgggat	10080

ctcactgggt gcggtggctc acgcctgtaa tcccagtact ttgggaggcc aaggcaggcg	10140
catcacctca ggtcagttag gttggtcacc agcctgacca acatggagaa accccgtctc	10200
tacaaaaaac acaaaattag ctggacgtgg tgacatgcgc ctgtaattcc agctacttgg	10260
gagcctgagg caggagaatc acttgaaccc aggaggtgga ggttgcggtg agtcaagatt	10320
gcaccattgc attccagcct gggcaacaag agtgaaactt tgtctcaaaa aaaaaaaaaa	10380
aaaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaat ggggtctcac cattttgatg ggttttgaac	10440
ttgtggtctc aagcagtctt cccacttcag catcccaaag tattgggatt acagggtgta	10500
gcccacctg gttttttgtt gttgtcgttg ttgtcttgtt tttgtttgc caccgtaccc	10560
ggctaatttt tgiattttta gtagagacag ggtttcacca tatigggcag gctggcttgg	10620
agctcctcac ctctgatct tcccacctcg gcctccaaa gtgctgggat tacaggcgtg	10680
agccactgtg cccagcctat tgttttttaa ataaaagaat gttgttttaa taaaataaat	10740
ttattctctt atagtctgga ggccagaact tagaactggg ttctagtcta atttttttt	10800
tcttctttgg gagaagggca tcagaatatt gtgaatatac tttttgact aaaaaaagt	10860
ttctctgggc atggtggctc acctggaatt gcctgtaac ctggtacttt ggaggaggct	10920
gaggcagggt gatcgcttga gtccaggagi tggagagcag cttgggtgac atggtgaaac	10980
ccagtctcta ccaaaaaaaaa aaaaaaaaaat tagccaggca tgatggtggc gtgcccttgt	11040
agtcccagct acttgggagg cttagctggg aggatcactt gagaccaaga ggcagagggt	11100
gcagttagct aaattcatc cactgcactc cagcctggat gacagagcaa gacctcgtct	11160
gaaaaaaaa ttttttttt tacttagcatg acaaacatct ttctatttca aatataattc	11220
ttttttttt tttttttgag acggagtctc gctctgtcgc ccaggctgga gtgcagtggc	11280
cggatctcgg ctactagt tttgtat tttagtagag acggggtttc accgtgttag	11340
ccaggatggt ctgatctcc tgacctctg atccgcccac ctggcctcc caaagtgtg	11400
ggattacagg cttagaccac cgcgcccggc ctcatctcaa atatatttct ataccatttt	11460
taatatctca ttgccttag aatgaccttg tattcatagt acatatgtat gtgatattcg	11520
atttatttat ttttcgtttg tcttattttt ggttatatc cattgattta atgtaccata	11580
atttatctta ccaatttctt gctgaccatt ttgtttccag tctttgttt tttatcaga	11640
catggattaa gctgaggctt tgteccagac aacattat tttttttatc agcaaaatat	11700
gcatgtaatg aaattaaaa taaaaggcaa aaaacgttat cctttatttt cttcttattt	11760
ttgttgagat aataattcac ataccataaa ttaaccctt ttaaagtgt caattcagt	11820

gttttgata ttagaagggt gtaccatcac aactaatcc agaacagttt caagaaactc	11880
tgaaccatt atcactcccc actccctcac acgccctaat cctggcagcc acatagagac	11940
tgtctgtctc tgtgtatttg tctattctgg acctttcata taagtggaat cataacaatt	12000
tgtggccttt tggcttggc ttctcaaaact tagcacaatg ttgcaaagg ttatctgtgt	12060
cgtagcatgt gtcatacttc attccttttt gtgactgaat attttattgc atatatatgt	12120
cacattttgt ttatccattc acctgtagaa ggatttttag gttgtttcca ttttttagct	12180
gttatgaata ttactgctgt agacgttcat gtacaagttt ttaigtgaat gtgttttcat	12240
ttttcttggg tatatactta ggtaagaaat tctgggtctt atgttaactc tctgtttaac	12300
attttgagga actgtcaact tgttttttaa agtggctgtg acattttata ttctaccagc	12360
agtgaattaa atttccaatt tctccacata ctgacagca tttttgtttt tgtttttttt	12420
tttgttttgt tttttttgag acgaagtctc gctttatcgc ccaggctgga gtgcagtcgc	12480
acgatcttgg ctactgcaa cctccgcctc ctgggttcaa gtgattcttg tgcctctcag	12540
cctccaagt agctgagatt acaggcacgt gtcaccacac ctggctaatt tttgtatttt	12600
tttttttttt tgagacggag tctactctg tcgcccaggc tagagtgcag tggcatgac	12660
tcaggctact gcaagctccg cctcccggga tcacaccatt ctctgcctc agcctcccga	12720
gtagctggga ctacaggcgc ccgccaccac cccgggttaa ttttttttat atatttttag	12780
tagagacggg attttaccgt gttagccagg atggtctcga tctctgacc tcgtgatctg	12840
cctgccttgg cctcccaag tgcctgggatt acaggcgtga gccactgtac ccggccta	12900
ttttgtattt ttttttagag acaggatttt gccatgttgg tcaggctggt ctgtaactac	12960
tgacttcaag tgatccacct gccttagcct cccaaagtgc tgggattata ggcgtgagcc	13020
actgtgcccc gcctacactt tttaaattat ctgtcttctt tattatagcc aacctagtga	13080
gtatgaagta agtgtctcat ttgtgatttt gattgttagt ggtgactaac aatattgaat	13140
atctttacat gagcttgttg gccatgtaca catctttgga gaaatatcta ttcaaacttt	13200
ttgaccattt taaaattggg ttatttatct ttttattgtt gagctatagg agttctat	13260
tattttat	13320
ggctggagtg tagtgatgcc atcttgactc actgcagcct ctgccccac ccaggctca	13380
agcaatctc ccacctcagc atcccacagc tgggaccaca ggcgcatgcc actgtgcctg	13440
gctaattttt tttttttgt attttagtat agacggagcc tcaccatatt gccaggctg	13500
gtctcaaaact actaagctga agcagtctgc ccatctcagc ttcccaaagt gctggaatta	13560
gaggcatgag ccaactgtgc tggctatatt ttttttaag atgagacttt actttgtcac	13620
ccaggttga gtgcagtgc atgatcatag ttactgcca ttttgcctc ctgggctcaa	13680

atgatcctcc cggcttatct tactgagtag gtaggactgc aggcatgtcg ctaccacgcc	13740
cagctaaaag agttctttat attctagatc ggggtatcca atcttttgac ttccatgggc	13800
cacattggaa gaaaaattgt cttgggccac acataaaata cactaacagt aatgacagct	13860
gatgagctaa aaaagaatta ccaaaaaatc tcataatgtt ataagaaagt ttacaagttt	13920
gtgttgggcc acattcaaag ccatactggg cctcatggct gtgggttgga tgagcttggt	13980
ctaaatgcta gacccttate agatggatgg ttgtagcta tttatctcat gctgtggatt	14040
ttttttactt tctttttttt cttttagggt ttttttctt aaataattca actgattata	14100
agctttaate gttttgtttt cttgatagtg tcttttaaag cacaaagttt tatttcgatg	14160
gtgtctaatt tgctgcttt tcttttggtt gcttgtcata tgtaagaaac tgttgctaaa	14220
tccagaatgc tgaagattta cttgtgaact ttgtttcctt ctatgtgttt tatagtttta	14280
gctcttacat ttaggtcttt gatcattttg ggggtttttt tttttttttt tttttttttt	14340
gacagagtcc tgttctglat ccagagctgg agtgcagtgg tgtgatcttg gctcactgca	14400
ccctctgcct cctcggttca agcaattctc atgcttcagc acccgagtag ctgggattac	14460
aggcatgtac caccaagcct ggctaagttt tgcattttta gtaaagagag agtttcacca	14520
tgtttgtcag gctggctctg aactcctggg ctcaagcagt cctctaacct tgacctctgc	14580
aagtgtcagg attacaggtt gtgagctacc gcgccagtc catttgaggt tcatttttaa	14640
aatacgggtg gaggttagagg tccattttca ttcctttgcc tgtgggtatc cagttgtccc	14700
agaaccattt gttgaaaaga ctgttgtttc tccattgagc aatgttgtga ggccctatct	14760
ccataaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagaatg cagaaggaag cagtttttgc caattttgta	14820
gtatttactg acaatttgca tatacttgta cattctttag ctatttattt tcttttgag	14880
ttattgcctt tgttcatttt tcttttgag gtgtttgtct ttttcttatt aatttgtaag	14940
agattttgca aatgtatata atttcttttt tttttttttt tttttttttt tttagacgg	15000
agtctcgctc tgtcacccag gctggagtgc agtggcgcaa tctcggctca ctgcaagctc	15060
cgctcctgg gttcacgcca ttctccggcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggc	15120
gccccccct gcgccgggt aattttttct atttttagta gagacggggt ttcacatgg	15180
tctcgatctc ctgaccttgt gatccgcca cctcggcctc ccaaagtgtt gggattacag	15240
gcgtgagcca ccacgccgg ctaattttct tctttgtttg ttttgagata gatttttgc	15300
cttgttgctt aggtctggagt gcaatggcat gaccttggct cactgcagcc tctgcctcct	15360
ggtttcaaga gattctcctg cctcgacctt ccgagtagct gggattacag gtgccacca	15420
ccacaccag ctaatttttt tttttttttt tttttgtatt ttttagtagag attcgtttca	15480
tcatgttggc caggctggct tcaaacctc cactcaggc gatccacca ctttggcctc	15540

ccaaagtgtt ggaattacag gtgtgagcca ccgtgcctgg acctcccacc ttattttgaa	15600
acaaattttct ttcttttttt ttcttttttt ttgtttttga gaccaagtct cgctctgtca	15660
cccaggctgg agtgcagtgg catgatctgt gcttgctgta cttctgcct cccaggttca	15720
agtgattctc ctgcctcagt ctcttgagta gctgggattg caggcatgta ccaccacacc	15780
tggctaattt ttatattttt agtagagacg gggtttcaac atgttgcca ggctggtctt	15840
gaactcctgg cctcagggtg tccacccgct ttggcctccc aaagtgtgtg gattacagac	15900
ttgagccatt gcgcctggcc agtatcacat aatttcatat aaatatttct ttgtgtatct	15960
ttagataagg acttaaaaga aggcataatc ataacacatc tattaatacc taaaagaaat	16020
gaataataaa taattcattt gttgtatcaa atatccaatg ttcatatttc ctcaattgtc	16080
ccataataat ttttaaaagt ttgcttaaat caaaatcgaa acaagattct ttcattgcta	16140
ttgtttgaga tacatttgaa atcttaattt atagatttct ctgccatttc ttttcccca	16200
tatttatttg ttgaagaaat caagtgtgtt ttctatgga ctttcttact atctggattt	16260
tgctggttat attcttctgg cgtcagttta ctatgatccc ttttccctg tattttctat	16320
aaatttgtaa ttaggtctag agatttgtta agattttgtg gtgttttttt ttttttttt	16380
ccaaaaatgc atcataaatg gtggtgtgta gatatcgag aagacacgta tcttaatgtc	16440
tttttgttgt attagtagtt attaatgatt actacctata ttatttaatt cattatttgg	16500
actataagtt tataatatct tcattctctt gatccttttt ctgttgtag ctgtaatgct	16560
tctaaaagga gaaaccttct ctcttcaagc tacttggttg tcttaagggt tcacttctaa	16620
tagggaaaac gggctaaggg tgaaaaagga aatagttttt aactgaatct gttaatgagc	16680
tgtaacccca ggcaaagaga agcaaggcag gcctaggaa actgaagtgg gtttgggatg	16740
attgtgtccc catgcgtgca tgcatgaagg gaagttaatc ctccctgtag tgaactctac	16800
ttggcttttt gtcagtggcc aggactgtca aggaagacct ttgtccaaag tcatacctgg	16860
cctttgcttt tagctcttgg tagctgaagg aaacaaaac agacctatga cctgcaaact	16920
tctgcttagt agacaaagt ctacacgcct caattcagta agcaggagta agatgcttgc	16980
tttcccttga agtgaaatgt gaattacatg tttcttcaac ttgtgctaatt attctctttt	17040
ttaatattta ttattttatt tatttattga gatggagtct cacactgtcg ccgaggtgg	17100
agtgcagtgg tgcaatctcc gctcactgca acctcagtct cccgagtagc tgggattaca	17160
ggtgcctgcc atcatgcccc gctaattttt tgtattttta gtagagatgg ggtttcacta	17220
tgttggccag gctggaattg aactcctgac ttctgtatct gcctgcctca gtctccaaa	17280

gtgctgggat tacaggcgtg agccaccaca cccgggcaac ttgtgctaata attcttaaca	17340
gggtgtgaat cattcctgcc ctcaggctaa cataacccat acagccttcc ttataggaag	17400
atttcctact gggagtgaat ttgtccagt attccccaa aatgtcccc aatcaaatat	17460
tttaaaactc agcatttaca tgtaaaaact aacaagcatg gtagcagcag tataaagaaa	17520
cagcagtatg gcccttgtaa gggaaggctc cggaagatga gctgcactca gcctctaggt	17580
cacagctacc ttaggagttt gcagtagttc ctggggaagt cagtagacag gccatctctc	17640
aggcctgggc aagataggga cttttttttt tttttctttt gagatagagt ctcacctgt	17700
cgccaggct gaagtgcagt ggcatgatct cggttcacca caacctccac ctctgggtt	17760
caagtgattc tctgcctca gcctctgag tagctgggac tacaggcgcg gacaacctg	17820
cctggcccat tttgtagag atggggtttc atcatgttg ccaagctggt ctcaaactcc	17880
tgacctcagg tgatccacc cctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg agccactatg	17940
cccagtgttg ttttttttt ttttgaattg tagtgatagg atctcacttt gtttgatggg	18000
ctattccaa actccaggcc tcaagccgtc ctccgcctt ggctccag aatgctgggg	18060
ttacaggttt gacctactgt gcctgggcc agaattcatg tttttaaag tcactctgtg	18120
ccaggctcat gcctgtaatc ctaatacttt gggaggctga agcaggagga ttgcttgagc	18180
ccgggagttt gagaccagcc tggacaacat agcaaaacc taactctaca aaaatacaaa	18240
aactagccag gtgtggtggc atgtgcctgt agtcccggtt gctttggagg ctgaagtgga	18300
aagatcgctt gactctagga agttgaggtt tcagttagct gtgattgtgc ctgggcaaca	18360
gagttagaaa agtcactctg atttgtgttg ggaaagtga ttaatggaga atggaagctg	18420
ggaaacatgg tggttcttg taagtcagta tcaagggttc acagatgagg gggctgttc	18480
ttcctagtaa gggccttggc caaatagtca tggatctttc tctttggaag aagctcctca	18540
atttttcttc cccaaggcat atatggttga tgcctgaaca acacaggctg ggtctgtatg	18600
ggttcactta tatgtgatt tttttcaac caaacttga ttaaaaatat agttgtaggc	18660
cagggtcagt gactcatgcc tgtaagccta gcactttggg agcccaaggc aggtggatca	18720
cctgaggctg ggagtttgag acgagcctgg ccaacatagt gaaacctgt gcctactaaa	18780
aatacaaaaa atagctgggc ttggtggcgt gcgcttgtaa tcccagctac tcaggaggct	18840
gcagctggag aattgcttga acctgggagg tggaggtgc agtgagcaa cggggtggag	18900
gttgtagtga gctgagattg caccaccaca ctctagcctg tgtgacagag caagactctg	18960
tctcaaaaat aaataaataa aaatacagt taggccagg acagtggtc atgcctataa	19020
tcccagaact ttgagaggcc aaggcaggca gatcagttga agccaggagt ttaagaccaa	19080
tctggctaac atggtagaac cccacttcta ctaaacagaa gtacagaaat taaccaggca	19140

tggtggtaca cgctgtaat cccagctact tgctaaactg aggcaggaga attgtaatcc	19200
cagctgcttg ggaagcttga ggcaggggaa ttgggaggcg gaggttacag tgagctgtga	19260
tggtgccact ggactccaga ctgggtgaca gagcgagact ctctctccaa gagaaaaaaa	19320
aaaaattgta ttacaggac atgaaacctg cctgtatgat gtgctgactg ggagactaga	19380
glatgcacag attttggtaa acaaggggat tcctgaaacc aatccctga gtatatggag	19440
gattgactat atattttaat agaatttatt tattattatt tttagcagtt ttaggtttgt	19500
ggaaaaattg agcaggagta catagtttct ctctctccct cacatttccc cgttactaac	19560
gtcttgaaat agtgtgttac atttgttaaa actgaagagc caagtattga tacatcactg	19620
ttaaccaagg tccatagttt agagttcatt ctgggtgttg ccgtttctat gagtgttggc	19680
aaatatataa tgacatgtat ctaccattat agtatcatat tgagtagttt cactgcccta	19740
aaaatcccc tcgttctacc ttttcatccc tccctctatc tacctgaacc cctggcatcc	19800
attgatcctt ttactgtctc catagtttta ccttttacag aatgtcaaat agttggaatc	19860
atatagattg gcttctttcc atgttccttc tggttgata gctcttttct tttctttttt	19920
tttgagacag agtctcgtc tcgccaggc tggagtgcag tggtgcaatc tcagctcact	19980
gcaaaccttc tgctcctgg gtccaagcaa ttctcctgtc tcagcctccc aagtagcttg	20040
gactacaggt gcctacctcc ctgcctggct aatgtttgta tttttgtag agacggggtt	20100
ttacatatt ggtcaggtg gtctcaaaact cctgtcttca ggtgatccac ccacctcagc	20160
ctcccaaagt gctcgtgata caggtgtgag ccacctgcc ctgccagctc ttttctctgt	20220
actgctgact aatactctat tgtatagggt tatgagtta ttacattct gaaggacatt	20280
ttggttgctc ctaagttttg gcaattatgc atgaagttac tataaacgtc tgttgttagg	20340
tttttgtgtg gtcatgtttt tagctcattt ggataaacac caaggagcac gattgctgga	20400
ttgtatggta agagtatgtt tagttctgta agaaactgcc aaactgtctt tcagggtgac	20460
tgtaccattt tacattccca ccagcaatga atgaagttcc tgtcgtcca catcctcgtt	20520
agcatttggg gttgtcagtg ttttggtttt tcaccattct aatagatgtg tagtgatc	20580
ttgttttagt ttgcaattct ctagtgatgt atgatgtga gcatttttc atctgcttat	20640
ttgttgttgt tgttgttgtt gttttttatt gagatggagt ctgctctat tgcccaggct	20700
ggagtgcagt ggtacaatct tggctcactg caacctctgc ctcccgggtt caagtattc	20760
tcctgcctca gctcccaag gagctgggtt tacaggcgcc cgccgccatg cccagctaat	20820
ttttgtattt ttagtagaga tggggtttca ccatgttgcc caggtgtgtc ttgaacttct	20880
gacctcgtga tctgcctgag ctcaagcaat ccgcctgcct cagctcaca aagtgtggg	20940
tttacaggcg tgagccaccg cgccctgtct tcatctgctt attgatatg tgtatatgtt	21000

atttggtgga gtgtctgttc tgatcttttg cccatttta aatcagattg ttttattgtt	21060
tctgcggttc ttttagtttg tttttttgag acaaactctc gctctgtcac ccagtctgga	21120
gtgcagtggc gtgatctcag ctcatgtcga cctctgcttc ctgggttcaa gcgattctcg	21180
tgcgttagcc tcccaaatag ctgggattac aagcatgtgc cactgcacct ggctaatttt	21240
tgtatttata gtagggacag ggttttgcca tgcctggccag gctggtcttg gactcctggc	21300
cttcagtgat ccacccactt ttgcctccca aagtaatgag attacagggtg tgagccacta	21360
tgccccgctt attgttaagt ttttaagagt ctttgtatgt gtgtattttt tgtgattctt	21420
ttaaagttaa tgcttaataa aataattgta catatttatg ggatgcatgt gatattttga	21480
tacatgcata caatgtggat caaatcaagg taattagagt atcacctcaa acatttttca	21540
tttctttatg ttggaaacat ttcaaatctt ctagctattt tgaaatatat agtaaattat	21600
taactataag tcacctcatt gtgctatcaa acattagaac ttattctttc tacctgactt	21660
tatttttttt acccatthaac caaccattct tcatcagctc cccatctccc ctactctttt	21720
tttttttttg agatggagtc gctctgtcac ccaggcggga gtgcagtggc gcgatctggg	21780
ctcactgcaa ctccgcctc ccgggtttta gcagttctct gcctcagcct cctgagtagc	21840
tgggattaca ggcaatgcc accataacctg gctaattttt gtatttttag tagagatggg	21900
gtttcaccaat cttgtccagg ctggctttga actcctgacc tectgatcac ctgcttcggc	21960
ctcccgaagt gctgggatta caggggtgag ccaccacgcc tggccctct tactctttgc	22020
ttagcctccg atatctatca ttctattctc tacttctatg agatcaactt ttttttagc	22080
tcccacatat gagtaagaca tgtaatatc ctctttccgt gtctgatttc ttigtatatt	22140
ttggataata gtcttttatt agatacgtgt ttgcaaata ttttttccca gtccctgact	22200
tatcttttca ttctcttaag tagtgtcttt tgcagagcac acattttaca ttttagcaca	22260
gtccagttaa ccaattcctt ctttcatgga ttttgctttt ggtatttgtt ctaaaaagtc	22320
tttgccaaac cacagtcagc tagagttccc cttaccttac aggattttta agtttttgtt	22380
ttacatttat gtctgtgatt cattttaagt taacttttat gtgaaagatg taagatctat	22440
gtctggaatt tccttttttt tttagatgc agtctcgctc tgtcgccagg ctagagtga	22500
gtggcgtgtg atctcggtc actgcaacct ctgactccct ggttcaaagt attctcctgc	22560
ctcagcctcc tgagtagcac acgccacat gccagctaa gttttgttt ttagtagaga	22620
cgggatttca ccatgttgac ctggatggc ttgatctcct gacctcgtga tccgcccgcc	22680
tcagcctccc aaagtgtcgg gattacaggc atgagccacc acgccctgcc gggttaacc	22740

atttttaagt gtacagtcca gtagtgtaa gcacattcac attgcaaaca atctctacaa	22800
gtttttcaaa aaaactgaaa aacttgcaaa actgaaactt tatacccact aagtggtaac	22860
tccccattct agtggttacc ctagccctg gtaaccacca ttctccttc tgtttctatg	22920
aatttgacta ctctgggaac cttagataag ggaaatcata cagttcttgt tttttgtgg	22980
ctagcttctt tcacagcatg atgtctaagg ttcacccca tagtaccatg tgatccta	23040
gtttttaaac ctccacagca acattttcaa gttagatttc acattttaca ggtgagaaaa	23100
tggagactca aaaagaaaaa gcaattgtcc ataggtagtg tcatgggttg acactagctt	23160
tgaaggttgg tccccacctc caaagacatg cccaagtccc aagtcccagt accgtgaatg	23220
tggtgttatg tggaatatgg tctttgcaga tgtaattaag ttatggatct cgatatgaaa	23280
tcttcctgag ttigggttgg actctaaatt ttacgactga tgtcctcata agagaaggga	23340
gggggaggtc aggcgcagtg gctcacacct gtaatcccag cactttggga ggctgaggcg	23400
ggcagatcac ctgaggtcgg gagtttgagn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	23460
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	23520
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	23580
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	23640
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	23700
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	23760
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	23820
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	23880
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	23940
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24000
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24060
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24360
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24420
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24480
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24540
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24600

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	24780
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnng atggagtcct gctctgtcac ccaggtgga	24840
gtgcagtggg gcaatctcat ctcactgcaa cctccacctc ctgggttcaa gcgattcttc	24900
tccctcagcc tectgagcag ctggagctac aggcatgcgc caccacgctc agctaatttt	24960
tgtatttttt gtagagatgg agtttcacca tattggccag gctggctca aactcctgac	25020
ctcaagtgat ccacccacct tggcctccct aagtgttggg attacatcca tgagccgtg	25080
cgcccgccct ataattcttt atgtacattg ttagattcag tttgctagta ttttatttag	25140
catttgtctg tgatcatgag aggtattgtt ctgtagtgtt ctttggtttc tttctgtct	25200
agtttagggg aatgctggcc tcatagaata ggtaggaag tacttctct gcttctgttt	25260
ctgaaagaga attgagataa tatctttttt tttagatgg aatcttgctc tgtcatctag	25320
gctggagtat agtgggtcca tcttggtca ctgcaacctc tgcctccag gttcaagtgc	25380
ttctctgcc tcaagtctct gagtaggtgg aattacaggc atgcaccacc atgcctggct	25440
aatttttgta ttttagtag agatggggtt tcaactgttg ggccaggctg gcctgaact	25500
tctgatctca ggtgatccgc ctgcttgctc ctccaatgt gctaggatta caggcatgag	25560
tcaactgcgc tggcctgaga taatatctaa aacagtttgg tagaattcac cagtgaacct	25620
atctgggcct ggtgcctttt gctttagaag attattgatt attgattcaa tttcctaat	25680
agataaaggg acattgagat tgtcttttct tcttgggtaa gttttaatac attgtgtctt	25740
tcaagaaatt gtccatttc atctagggtta tcaaatgtt ggattagagt ccttcataat	25800
atttctttgt ttgtctttg atgtccacag gtttagaagt gatggccctt tttcattttt	25860
tctattagca atttgtgtct ttgccttttt ttttctttc ttaactctgc tagaagctta	25920
tcaattttgt tgatcttttc aaagaaccag ttttgggtt cactgatttt tctctgttaa	25980
ttttgtttc agtttaattg atttctgttg taattggtt tcttctgctc actttggatt	26040
tttttttagt tttcctagaa aactaagttt ttaagtgaac actgagatta ttgattttta	26100
gatctttttt gtaatgttta tagttaatgc tatacaattt cctgtaagca ctgctttctc	26160
tgtatcttac aaattttgat aagtcatatt ttcattttca tttagttaga catatctctt	26220
gagacttctt tgatccatct gttatttaga agtgtggtgt ttaactctca agtatgtatt	26280
ttgggatttt ctggctatct ttctgtatt gatttctagt ttaattacat gtggcttag	26340
agcatacctt gtttctttc tattcttttc aatttgtaa ggtgttctt gtggctcaga	26400
agttggtcta cttttttttt ttttttttt tttttaaga aaaactggct agatgcagtg	26460

gcttatgcct gtactcccag cactttggga ggcctaaatg ggaggatcac ttgaggtcag 26520

gagtttgaga ccagcctggg caaaatTTTT aaaagattag ttgggtatgg tggcatatac 26580

ctgtgtatgg ctgaagtggg aggattgctt gagccctgga ggttgagact acattgaact 26640

atgatcacat cactgtactt cagcctgggc aacagagtga aactttgttc tctcttgaaa 26700

agaaaaaat agttgatgac ataaagttca ttcacttttt ttgtatgtga cttcaaata 26760

actactgatg gttaaaaaaa aaatcagaat gatgcagccc aagtgtccat caatggatga 26820

atagataaac aatatgtgtt gtgtgaatac aatggactac tattattcag cttaaaaaa 26880

taagaaaatt ctgacactgc tgtaacatgg atgaaccttc agctcgttat gctaaatgaa 26940

aaaaaccaga cgaaaaagga caaatattgc atgattgcac ttatatgagg tgtctggagt 27000

ataaaagtca tagaaacagt aattcaataa ttagaataat gattgccagg ggctctgggg 27060

aggagggagt gaggaattca tgtttaatgc atacagagtt tcatttgga aagattaaaa 27120

agttacggag gtggatggtg gtgagggttg cacaacagtg tgaatgtact taataccact 27180

gaattgtaca cttaaaaatg attaaaatgg tacattttat gttacatata tttacaaca 27240

acttttacag atggaaaaaa tttattaaaa aacatcagga tgggtttgac agtgaagagg 27300

ttaaagagtt actttaaaaa tttactttat tccggccagg tgccgtgact cacacctgta 27360

atcccagcat tttgggaggc cgaggtggac agatcacctg aggtcgggag ttcgagacca 27420

gcctgaccaa catggagaaa ccccatctct actaaaaata caaaattagc cgggcgtggt 27480

ggtgcatgcc tgcagtccca gctactcggg aggtcagggc aggagaattg cttgaactcg 27540

agtggcggag gttgcagtga gccaaagatct cgccattaca ctccagcctg ggcaacaaga 27600

gcgcaactcc atctcaaaaa aaaaaatTTT ttttaatttt attccaaata tttatatTTA 27660

ctttggggct tatgtgacca gtttaatttt catttgtaat tgacttgata gaatacacta 27720

tgttcagtta agattcctta tgggtgtgatg aggaatagga attttatgta agtaagccca 27780

aaattgtatc agattaatct gatatttgca gaagatatTC atgcattaat gtaaggacca 27840

ctctgcttat tcatttgact gattttagtc aacatggtta gaaatcatca aggtgtttga 27900

gatcaaagga tcatcagagg tcatttactc taatcctttc tttaaaaaat taataacttg 27960

agcctcagag aagttaaatg atattaccaa gtctctgtgt tagtatagtg actttatctt 28020

tacctgaagc cagggtctct tagccctagt ctgtaatgtg tccatgtatg cctgtggaat 28080

ctggtcctat cagcccaagt ctgttaaatc aaataaaacc agggcttggt gcttcacctt 28140

gtcttctacc ataccactgg gtttcctgtg gaccatgcag ataacgatga tgggctcagt 28200

tggcttgata gtgataactc ctaaagcagc tgcttctaag tgtggttctc aatctgagga	28260
agttaaaaaa aatttttagtg actagaaccc acttctcagc tactcttact aaataaatct	28320
gtaggggagt gatagttttc aatttttttt tttttttttt tttttttgag atggagtctc	28380
actctgttgc ccaggctgga gtgcaatggt gcgatctcag ctccctgcaa cctctgcctc	28440
ccagcctcaa gcgattcttc tgcctcaacc tcctgagtag ctgggattac aggtgcgtgc	28500
caccatgcct ggctaatttt tgtattttta gtagagatgg ggtttcacg tgttggtcag	28560
gctggctctcg agctccaaac ctttgtatct gcctgcctca gccicccaaa gtgctgggat	28620
tacaggcatg agccactgcg cccggccttc acataatttt tgaaataata ggccagtgc	28680
ggtggttcgt gcctgtaatc tcagcacttt gggaggccga ggtgggtggg tcacttgagg	28740
ccaagaattc aaggccactc tggccaacgt ggtgaaaccc tgtttctact gaaaatacaa	28800
aaaattagcc gggatatgat gcatgtgctt gtgggtcccag ctactctgga agctgaagcg	28860
tgagaatcgc tttaacttag gaggcagagg ttgcagttag gcgagattgc gcccctgcgc	28920
tccagcctgg gtgacagagc aagactccat ctcatthaaa aaaaaaaaaa aaaaatcata	28980
ggcagtaaag gttgagaact gctgccccaa ggacctatta aactatagat tcccaaacct	29040
ggccaattat caaaatccct caagaagggg caatggggtc taagggaccc cactggaaga	29100
gattagtagt ccaagagtga gatgaactgt tggaagtcct cagacttcca aactattaga	29160
atagttttgc ttctcaaaa tagagtagtt ttgcttcctc actaatTTTT ctgtattgat	29220
tagaacctga acaagtgaat taaacaacta caaaatagtt atgtgggcaa cagacattat	29280
tgtaatgaag tgaagtttgg ctcaggcctt ggaacacaat tgcgttttgg attaaaagta	29340
aaaatattta ttaaatcatg tgagattatg tgtaagtttt aaaaaattgg tcttatacaa	29400
aagtgttggg ggtttttttt ttttttttgg gctgaatttg ttttaagca agacagaata	29460
tttatattgt tggagagtca cagaggaggt gtgtttgtgg atttaaatgt ggagacagtg	29520
tgccctgagt gccctttatc agtctgattc gagccactga taatcatgga tttgaactac	29580
cgcacccac cccctgcgcc tagatagggt ctccctctgt tgcctaggct gcggtgcagt	29640
ggtgggatct cggtctgctg caacctctgg cttagcctct tggagtagct gggactacag	29700
gcacacaaca ccataccag ctattgtttt ttttgtttgt tttctttgtt tttttttttt	29760
tttttttttt atagagacag ggtttcacca tgttgctcag gctggtcttg aactcctgag	29820
ctcaagcaac ccacctgtct cggccttcca gagtgtctggg attacaaggc ctgagctacc	29880
atgccagct ttcacttcat ttaaaaacca tagtttttaa aatccacagt cctactgacg	29940
aacacagagg ttgtttccag tgttttcatt tgcagtattg cagtattgt ttttgacat	30000
gcctccttat gcacatgtgc tgtggcttct gggacagaga atggacatat taagtgtttt	30060

attgatcctg ctaaattgtc cttcagccaa actgctgcag aggtgataga gatgaggtgg	30120
glactcagga gaattgtgcc cagtgcctgt gtgctgggtg ctgacctgga aacattttat	30180
taaaaatgct cgattaggtt agtgatgtaa agatgattac caggtgatag taaccagaat	30240
aattgtgtca aaacatcaag aattatcaag agatgccagg catggtggct cacgcctgta	30300
atcgcagcac tttaggaggc caaggtgggc agattgcttg agctcaggag ttcaagacca	30360
gcctgggcaa catggtgaaa ccctgtctct accaaaaata caaaaatttg ctggatgcag	30420
tggtatgtgc atgtggtctc agctattcag taggctgaga cgggatgac acttgagcct	30480
ggaaggcaga ggttgcagtg agccgagaca atactgcagc cggggcaaca gagtgaacc	30540
ctgccttaaa aaaaaagag aaaaagaatc atcaagagaa aacttaattt gatgtgttct	30600
gtgttttctt tgggtcttcc tgtcagtgtt agaaactgta gggtatatat ttaataattt	30660
ttctcctgta tttgttcaac ttgactataa aatattaact ccaaatgcct agaatttcaa	30720
aacacctctt cattataaag tatcagctat ttctgagtcc ccttaagctc atagtattgt	30780
gtcattgtaa aagatctgtt gtgaaaaata atttttgtca acatgaaagg tcttaatgtg	30840
tctccagtt tacattttac atggctcttt ccgtgtatit ttatagttag catatatagc	30900
tttttttgta aatatacttt cctatatgaa catgccaagg ttactttaag cattctctta	30960
ttcttggaca tctaaattgc ttcttatttt ctattgtaaa taaagtgcta gaagcttct	31020
tcctgaaaag ttatttactg ttcagctagt atttccatct gtgttctca aaataagatt	31080
actgagattc atgtatgttg ccagaaagat tgtgaggttt aacagtgaat gaggaaaact	31140
tttaacactt aaggctctc aagtacagca agttttatca ttttactttt tttttgagat	31200
aaggctctgc taagtgcct aggccagtct caaactgctg ggctcaagca atccttctgc	31260
ttcagactcc ggagtagctg ggattatagg tgtgcagcac cacacccggc tttcttgtat	31320
tattattatt attatttatt tatttatttt tgaggtggag ttctactctt gtcacccagg	31380
ctgtagtgca atgacccgat gtcggctcac tgcagcctcc atctcccagg ttcaaatgat	31440
tctctgcct cagcctccca agtagctggg attataggca tgcgccacca caccaccta	31500
atttttctat ttttagtaga gacagggttc ctccatgttg gtcaggtgg tctcgaactc	31560
ccgacctcaa gtgataacc cgcctgagcc tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgtgc	31620
caccgcgct gtccgcttcc ttgtattatt ttatcttgc tgtagtgtt gtaggatttt	31680
tgcttgggt gticattgga gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt	31740
gtgttttag atgtatgact gtgttgggtg tgtgtcatg ctttgaaggt tcattcatgt	31800
gtcatctat ttttctcatt atacttagtc acttaaaaac ctcttttatt tggatttcta	31860
atttttacag ttctgtttt attaatcacc ttcttatctg aaagtgaagt attgaattag	31920

aaatttgtgt gtccctgata agaagatcac gtacacagga acaagataag ttgaggatt	31980
tagcagttcc agaaatgggc atttgtgtct tccagtggag aagcatctgc aaaagaattg	32040
tgcagatttg gccgggcacg gtagctcatg cctgtaatcc cagcactttg ggaggccgag	32100
gcgggcagat cactgacgt caggagtttg agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc	32160
gtctccacta aaaatacaaa attagccagg cgtggtggcg ggcgctgtga atcccagctg	32220
cttgggagga tgaggcagga aaatcacttg aacctatgat gcggtggttg cagttagcca	32280
agatgcacc attgcacacc attgactcc agcctgggca acagagttag actccatctc	32340
aaaagaaaaa aaaaaaaaaat catgcagatc tatttaactt tccataaagt gagacagaac	32400
tccgtaagtt agggtaaat taaggacatg taatgtgctc attatgttat taggaaatta	32460
atggtgaaaa ggggtgtttg gcctcgtgtg gcttcttgaa gatgacctgt gaaaacagca	32520
aggcctggaa gggaactgaa ttgggcagat gcagatttgt ggactctagt gaactatgga	32580
gaaacaatta ggactccagg atgagatctt cttaggttgg tgcagaagta attacagttt	32640
tggactgtga attttaaatc attataacta ggcttaacaa catctttatt aatcaaaata	32700
ggaaccatta cagtcaacac attttcacca acaagaaata agtttgttcc ttcctgcagc	32760
acaaaaatcc gtgcttcagg attcaacaaa ctgttggaaa gcattttctg catcctgctg	32820
gttgtggaaa tgttttccct gcaaaaagtt gttgagatgc ttcaagaagt ggtagtgtgt	32880
tggcaagagg tcagatgagt atggtgaatg aagcaaaatt ttgtagccca attcattcaa	32940
cttttgaaac gttgtgtgac gtgaggccaa acgtttgtcat ggagaagaat tgggcccttt	33000
ctgttgacca atgccgctg cagggttagc agtttccgga gcactctatt gatitgctaa	33060
gcatacttct cagaggtaat ggttttgcca ggattcagaa agccgtactg gatcagacca	33120
gcagcagacc agcagcagac caccaaacag tgacctgac cttttttttt tttggtgcaa	33180
atttggcttt gggaagtgtt ttagagctgc ttcttgggcc agccactgaa ctggtcatcg	33240
ccagtgttg tataaaatct actttttgtc gcacatcaca atccaattga gaaatggttc	33300
gttgttgtgt agaataagag aagacaacac ttcaaagtga tgattttttt ttttaaat	33360
ttgctcagct ccagggcac ctacttttca agcttttaaat aagtagtgac cctgggattc	33420
ctagatccct tgtgggtcct gatgtaatgt ggtctgcaga tgttttcagt attcataaag	33480
gtgaacaatt tgcctgttaa ctaaaatatg aagtgtgtgt ttgggtttgt gtgggtcatc	33540
cattatcata acgtctgagt cttcttttta ttgacttaga gtcttccagt cctcttattt	33600
tgcttgggtg tagcatgtac aagatagaag tttaggcaca ataacttatt cagtggctgt	33660

aatagcagct tgcctgcct ggTTTTTTTT gTTTTTgtt ttttgtaata gcattgagga	33720
gataataatc acccatttaa agcaggtgaa ttatatatTT tatgttttaa tgtattccta	33780
gagttgtgca accatcacca gagtaagtta tagaacattt tcatcaaccc aaaaagaaac	33840
tttgTTTTca ttaatcgTtc ctccctattt ctccccTaaa ctcccagcac taggcaacca	33900
tcagaatact ttttgtctcc acagatttga ctgttttgga catttcatat taatggaatg	33960
tacgatacag tagtataata cattaatttt ggaaggccaa agttaatggc cttcgatgtc	34020
tccctTTTT cacttagagt aatgtcttcc aggtccatct gtgtttagc ctgtatcatt	34080
actttatcct ttatgtggct gagtaatatt ccattgtatg gttgtacat gttttgttta	34140
ttcatcagct gatggacatt taggttgttt tccattgact attaagaata atgctgcat	34200
catgcttag ttttttttt tttattttag gggTgggtgg tgggcagagg gcacagtctc	34260
gctctgttac gcaggctggc gtgcagtggT gcgatctcgg ctaccgcag cctcctctac	34320
ccccTgggtt ctagtattc ttgtgcctca ggctcctgag tattatgctg cagtttttat	34380
gcgagcatac attttcagtt cttttgggtc aatatctagg agtatccca cttttggatc	34440
tgagtgttaa ttgagcctgt tgtgttctca catccctgt acttacatgg aaatagtgt	34500
ttgcctaaaa agaaaaacaa aagacctaat tgcgcaggcg agtgagagag aaagagagag	34560
agagagaaag agagagagag agagagagag agagagagag agagacacgc tagggttatt	34620
tccacctga tactctttgt gtatcttgg tatgactagc aaagaagcaa gctccaagtt	34680
glaatttgcT tccaagtttc tggcttctgt gggaatttct gcacttagt aatgacaatt	34740
ttcagttact tgcagtaagt aaattatcag ccagtcttac tctgtattac tagtctagga	34800
ggagtttact tgiatatga gagaaatgct gcagctttta ccttacttct aatggggatt	34860
aatgcttact taacttaccg ttctggaggc aaataaaaag tgtaggacca attatggtct	34920
tgaagtgaga gagaagtctg gctagtgaat ggtgattggc aactccagtt gactgttcat	34980
ggcatcttag atctgtgagg agagaggagg gaaggaaagt tcaagctggt ctttatggta	35040
agttctggaa catttcctg tgtcagtggg tcatctgttc attcactgtg taaaatggct	35100
gaggaaagtt ttcattttca tacttcttca ttgtgtaaac ctttgatttt tagtgatttc	35160
agagtttgtt ttataatta tttaacatg tgaaggagg acagagtaac atatcgaacc	35220
tctggttate ttccactggg atttgacata tttagttcc ttttcttccT tcttcttcc	35280
ctccctccct ctctcttttc ttaaggaatg caactactca gattcacctg cataccgttg	35340
gcatacctct cacttctca gaggtgacca gtccctcagag caaatgtgtg ccttttccat	35400
ccgcgtttt atgtctcat ctatgtttac atctattagt aactattgt ctatatTTTT	35460
aaacattaca taaatggTgt aatttttact tttaattctg tagtggtatt tctcaaatta	35520

agttctgcat aaaacatttt tatagataac cagtgttagc ttaacgtttt tcttattgtg	35580
glaaaatata cataagataa aatttaccat ttttgccatt ttttaagtata caagtcagca	35640
gcattaagta cattcacagt gtagtataac catcaccatt gtccattgct ggaacttttc	35700
ctcatcctaa acagaaactc tatactcatt aaacaatagt ttatcactcc ttccttgcaa	35760
ctagatgctg gcagtcacca ttctactttc tgtctctatc aatttgccctg ttccatctaa	35820
gtggaatcct acatatttgt cgctttgttt ctggcttttt ttttcttctt gtgatgcttt	35880
gttttaatta tgtttctggc tttcttcatc tagcaggctg attccaaggt tcgtccatgt	35940
ggtagcttgt atcactttaa ttcttttaga gataattaat attatgttgt ctgtatatgc	36000
cacattttgt tttttacttc aaccttgatg gacatttggg ttgtttcccc cttttaacta	36060
ttgtgaataa tactgctatg aacattgatg gccaaatatt tgtttgaatc tctgatttca	36120
gttcttttgg ttctatacct aggagtggaa ttgctggatc atatgataat tctatgttta	36180
actctttgag ggatggccag acttttccac catagctaaa tcattttacc ttcccacaag	36240
caaagttcaa gggctctagt ctctcccat catgtccttt gcactttttt tttttttttt	36300
ttgaggcaga gtctcactct gttgccagg ctggagagta gtggcacgat ctttctgac	36360
ctcaagtggc ccttgctttg gcctccaaa gtgctaggat tataggtgtg ggccactgca	36420
ctctgccaat ttttaaattt taattttcat ttatttttcg ttttttcatt tttagttttt	36480
tttatttttt gaaggataa ggtctcattt tgttgcccag gctggtcttg aactctgac	36540
ttcaagcaat cctcctacct cggcctctca gagtgtgag attgtagggtg taagccctg	36600
cacctggcct ttactctctt gatagtgtcc tttgatgcac aaaagctttc aattttgatg	36660
aagtctattt ttctcttgt tactgtaca ttgggtgtca tatacttaag agaccattgc	36720
caaatgcaat gtctgaagc ttccctcag tgttttcttt ccatagtttt atgattttag	36780
ctcctaagtt taggtctttg atccattttg agttaatttt tgtatacagt ttaagagtca	36840
gacttgagac tctgggcgca gtggctcact tctgtaatcc cagtactttg ggaggccgag	36900
gtgggtggat cacctgaggt caggagtttg agaccagcct ggccaacatg ccaaaacccc	36960
gtctctagta aaaatacaat aattagccag gcatggtgat gcatacctgt ggtcccagct	37020
actcgggagg ctgggcagga gaatcgcttg aacccgggag gtggtggttg cagtgaactg	37080
agattgtgcc actgcactct agcctgggag acaaaagcga gtctccatct ggggaaaaaa	37140
caaaaaaaaa gtcaacttg agtcttttgc ctatggatat ccagttttcc catcactatt	37200
tgttgaaaag actatccttt ctcaactgtg aatggtcttg gtatcctagc tgaagtattt	37260
tttattacta tgttacttag gaatgcacat aaggccgggc acagtggctc atgcttgtaa	37320
ttgcagcact ttaggaggtc aagggtgggag gattccctga gccgaggagt ttgagaccag	37380

cctgggcaat atagcagcaa gaccccatct ctatatTTTA aaaaaagaag aagaaaaaaa	37440
aaaccactc tgacacataa ttatttaaAC ttgtatgcat tcttttcttt ctttattttt	37500
aaaaaattga gatagcagct tactctgttg cccaggetgg tctcgaactc ctgggetcaa	37560
gcagtTctc ttaccttggc ctgaagtgt gagatgacag gtgtgagcca ctacatctgg	37620
cctgcttaca gattataaaa agaaaaataag ttacaaaatt aaagacagat aaaatgacag	37680
aatcagtaaa attaaaaatt cttttatgga gctgatgatg tttatcccaa ttggtcctct	37740
cattgtgaat atggtatTgt tgctgtggca gatttggagg ctttggcaat ggcttctatt	37800
accttgccat gaggtaaactc agttccctca ttacttttct ctgagaactg taaaaccttg	37860
gaggggtgcc ctctgccctt cgcttggcat gtgtattatg cggggatcag gtcttactct	37920
gttcttgatt gttagtacaa acgagttaaa atcctgtTgt ttggccttag cctgatggta	37980
aacacaacag cacacatggg ctgtgaaatc cctgggcagc tctgtgttTc tagggaagca	38040
tctcgatgat ccagaacagg cttatactga tgttttagtg taattttgaa atgaaaacac	38100
tgcatttaaa aaattctcat agagaatgta tagacctgga gaagtgttag cagaccagct	38160
ttaagacatg tctcaatatt acggaacatt gctttattcc ctgtcctgct tgtacattta	38220
attttttcac ccacttttaa acaacttggg tactgtggcc tgtgcctgta ttcccagcta	38280
ctagggaggc tgaggcagga agattgcttg agcacaggac ttcgagggtc atagtgagct	38340
gtgtttgtgc ctgtgaatag ccattgtgct ccagcctggg caacatagca agaccctgat	38400
accctgggtt tttaaaaaac aaaacaagat acatgtgac atttctagtt tggcaggcag	38460
agcttgttct gtcceccacc ctccctttTc ctatagtaac catttatagg acatctcact	38520
gttgtctact ctgtgttgcc tctgttccc tacgtggttag atctaggaat cttaggattt	38580
cttagtttta gctgggtgac catatatTTT tcttaattcc attgtaactt cagcttttct	38640
tattgctTgt aagaaggtg tttccattga atacaaacaa aataaaagct tttatttgta	38700
atcttagaga taggatgttt gtatttaaaa ataattgtgc tgtcaaaatt ctgtcaagtt	38760
ggcttctacc atattagttt tttttttttt ttatgtgatt tatatgaccc tggagtacct	38820
tgtcttctca ctgttaaatt ctcaactgag ttgtccctat ttaaagtgtg agactgtgcc	38880
agtttgattt taaaatatg caagtgcgtt atggcaagat aaagctgcaa agaaagaacc	38940
ttcatgttcc tttgattata aatgcttttg gcacttgttt ctactggaag ataacttttt	39000
cctgatgtgt ttttaggaa agaacctcca acgctctaga caggctctggg ggcaaatgac	39060
taaaacatca actgaggccc tgggctgtct ccatgaggat atccctctta ttgtctctga	39120

aatgtcccag catgtgggtgc atttcttggt agtgtggact cctctgtata taacacccat	39180
tatttatgtt ctgtgcataa catgaaatag tgcctaatag caattccagg atgtaattca	39240
acatttctat aaaaatacaa tgtttttgta catttgcatc aaacaataac cagataatta	39300
tatttgtaa gaaaatagta tttttggctg ggtttgatag ctacagtaat cccagcactt	39360
tgggaggctg aggcgggtgg atcacttgag gtcaggagtt caagaccagc ctggccaaca	39420
tggatgaacc ccactctctac taaaaatgca aaattagcca ggcatagtgg tgcattgcctg	39480
taatcctggc tgctcaggag actgaggcag gagaattgct tgaactcagg aaggggagat	39540
tgcagtgagc tgagattgtg ccactgctct gtagcctagg caacagagtg agactctgtt	39600
tcaaaaaaaaa gaaaaaagaa agaaagaaag aaaatagtat ttttggtatt tgttttcaca	39660
aactagagca tttatgtgaa ataacattgc tagtattgat attataccat agtataatac	39720
ttagttcttc aaatgatgta tctctgctga tcagctacat gatatctacg tgagtgtttg	39780
cgtgtttttt ctctttttt aaagagcagt gcatttttga atgcttttga aaaattgcag	39840
taaaatacat aaacgtaaca tttacctgtt aaccatttta attggtacaa ttcagtgaca	39900
ttaagtacag tcccagtgtt gtgcaaccac tgttactgtc tagtttcaga atgttttagc	39960
tccaaatggg taccctgtac ctgttgaaca ttcagtccta gtggcccaat aatcttcttt	40020
atgtctgtat agatttgcct gttctgcatg ttttatataa atggaatcat gtcttttttg	40080
tctggcttct tttactttag atagtatttt caaggttcat ctacgttgca gcatgtttca	40140
atacttcgtt cttttttatg tccattatga atataccaca tttcgttaat gacagtctct	40200
tggggtagct acattttaaa acattatagt aaaatacaca tggcatacga tttactatct	40260
taaccacgta agcctgcagt tcagtggcat taaatacatt cacattattg tacaattatc	40320
accaccatct gtttcagaa atttttcatc tctccaatt gaaactctgt atacattaaa	40380
catgaactct ccatttctcc ctctctccag cccttagcag ccaccattct acatttctat	40440
ctttctgaca gattttacta ctctaggtac ctgacataag ttaaatcaac cagtatttat	40500
ccttttgtga ccagcttatt tcattagctt aatgtctca agattcatcc atgttgtagc	40560
atatacaga attactttcc ttttaagggt gaataatatt ccattgtatg tatatgtcac	40620
aattcgtttc tccatttacc catcactgga catttgggtt gcttcacgt atcgctatc	40680
ttgagtcagt ttgctatagc tgtacgagta tctatttgag tccccgtat caattctttg	40740
agtatatgcc cagaagtgga attgctggat catatggtaa ttccgtgtct ggtgtttttg	40800
aggaactgcc atgctgtttt ccacacagct gtatcattat atgttcctc cggcaatgta	40860
tgagggtctt aagtcttca catctttgct aacacttagt atttttttt ttatggaata	40920
gccatcctaa tggctacttt aaaaatata ttaactttat ttatttttt ttaaattttt	40980

ttatagagat gccatcttac tatgttgccc aggctgggtca tgaactcctg ggctcaagca	41040
atcctcctgc ctcagcctcc caaagtgttc agattacagg aatgagccac catgcccagc	41100
ccaaatttaa atatgtaact aaacacatag cagctaacac caagccttta aaaatatcat	41160
taataggctg gggtcagttg ctcatgcctg taatcccagc actttgggag gccgaggtgg	41220
gcagatcacc tgaggttggg agttcaagac cagcctgacc aacatggaga aaccctgtct	41280
ctactactaa aagtacaaaa ttagctgggc atggtggcac atgcctgtaa tcccagctac	41340
tagggaggct gaggcaggag aattgcttga acctgggagg cagaggttgt ggtgagccga	41400
gattgcgcca ttgactcta gcctgggcaa caagagcaaa actccatctc gcaaaataaa	41460
tatctgtatc tatatctata tatcgaactt cttaccccag tgatccacc accctggcct	41520
cccaaagcac tgggaattaca ggcatgagcc accacaccg gcctattaat tatatatgca	41580
cctataatcc caactactcg ggaagctgag gctggagagt ggcttgaacc tgggaggtgg	41640
aggctacagt gagctgagct cacactccag cctgggtgac agagcaagac tctgtctcag	41700
aaaaaaaaagt cattaataaa tgtgatcttt ttttttctg tacaagttgt caaggaagta	41760
tgaccttctt aattgaccct ttgacatgaa ctgggatgag atcgtggagg atgttgagga	41820
gacagttgtt accatagtcg gcttctaaaa actaattcta tagatttctt tacaaaaatt	41880
tgtttaaatt attatgagta cacaataggt gcacttatag atttcattac cctcaaataa	41940
atgtacaagg caatgcagag aaatacatag tgaacttgg tagacttgac ctatcaagtt	42000
actcttgaat atgttatgaa gcctgtgtat tactgggggc agcaaacttc tctgttatg	42060
atagttgttt tcagctttgt tgaatctgtg gtctctgtct taactacaac tgagaaagca	42120
gccatcgaca atatgtagat gaatgtacat gactctattg taataaaact gtgtacactg	42180
taatttgaat tgcacataat tttcatgtgt ccctgtata attcttcttt tgacttcttt	42240
tcaaccatta aaaaatgtaa aaacaggcat ggtggctcat gcttgaatc ccagcacttt	42300
gggaggctgg gtggattgct tgagcccagg agcttgagat cagctttagc aatgtgacga	42360
aaccctgtct ctacaaaaa ttagctgggc atggtggcat gtgcctgtgg tcgcacctac	42420
tcgggaggct gaggtgggag gattgcctga gcccagaaaa gtcaaggcta cagtgatitg	42480
tgccactgca ctctagccta ggtgacagag tgagaccctg tctcagtga tgaatgaata	42540
cattattagc ttgtggacta tacaaaaatt agaggctgga ggtgagctgg gtatggccat	42600
tgggcatggt ttactgacct ctggtagaga ggaattagta tatgttaaag gtggtggaac	42660
tgtctgatac ttgcgttctt ttagaaatac tttggagtta gctttttggt tcaggcaaag	42720
gaccaaagag ttaggagagt caggctggta aagaggagtg gtgggcccac agcaacaggt	42780
cctggagtct ttaagaggag gtgtgtctca tgtgacattg gttggttgga caaaagcctg	42840

gcatgttgtc accttcata ataagtgttt gtgggaatgt aggtaatgag aaggaggagt	42900
aaagggttcc tgaaggatga ggaggagggc tgggtggctgc cataggaagt gatcaccatt	42960
ttggcggacc tgtcttagag taatgacat cactctctct cactccttgt gaactcatga	43020
agtcccatgg ctgctaaagc taaaggtaa gtggggactt ctctgggcac tgggcttggc	43080
acccacaga gctgtggagt gggcattaat gtccctgtta tatagatgca gagactgaga	43140
atgaggactg ttggtaactt ttgagagggc actcagctag aaaagtctga gccaggatgt	43200
caagtcccat ggctttacct ctgtggctct aatggttggg gtgttcaagt gagatccgtt	43260
ttttcatatt tggttttgat tattgatttt catgcatttt ttttcttttt tgagttagta	43320
tattctctct cttttctttt tttcttttct ttctttcttt ctttctttct ttcttttct	43380
ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt cttttcttct	43440
ttttctttct ttttcttct tctttttttt tttttttttt gtgagacaga atctcgtct	43500
gtcaccaga ctggagtgtg cagtggtaaca atctcagttc actgcaacct ccacctctcg	43560
ggttcaagtg attctcccat ctacgctcc gaagttgctg agattacagg cacctgcat	43620
catgcctggc tagtttttat atttttgtag agacagggtt tcaccgcgtt ggccaggctg	43680
gtcttgaact cctgacctca ggtgaaccac ctgcctctgc ctcccaaagt gctgtgattt	43740
ataggcatga gccactgtgc ctagccagta ttttttctt tctttctttt tcttttttct	43800
aggttcattg aatttgcttt gagacaggat ctgtctctgt tgcgcaggct gaagcacagt	43860
ggtgcaatca tggctcactg gacctcaat ttcttgggct caagcaatcc ttgcacctca	43920
gcacccctcc acccccacct actcctttcc cccaccagta gctggaacta caggcgccag	43980
ctaccgtgct tggctaattt tttaaatgtt ttatagact gggtttccct atgctgcca	44040
ggcttattaa ttgattttct gtgtgatctt agggaaatcg attatttccc ataaacattt	44100
tttaaatag aagttaaatt ctgcctagtt tgcctcacat gattattgtg gatgactgaa	44160
tcagagaaga ggtaagagct ctttgaaaaa tatgaagtac catacagaag ttagatgctt	44220
tgtcttgggt agaccctcc aaagcacagc taaggaagtg tggaaggcac tcttatcaca	44280
tcatatagct ttgaaagcct agcatgaaa gtatgaactt gattcttttg gagaaatcct	44340
ttggctctca gtgagtttac tttctattaa tgactatatt aagcggaatg gaaactgaaa	44400
gaggaaaag gaggaagtca gaattaaata ggaagagtaa gcccatagca gattccagat	44460
ttagaccca agctacttgg aatgatactg gacaattatg ggtgtgttta atgattgccc	44520
tgagtcatga aaacaaaagg aggcctttaa ttatgtctgg cttagtaata tagcatattt	44580

tatcattatt caagttttag catgtaaaga ggaaaagtgt gcagtactta cacataccat	44640
tttctattag cgaaactaaa tgaggccgct ttaaaattat cagtgttcac agtatcttcc	44700
aaaagacatg taaatgtata aatgtataaa aaatatacat ataaatttta cagtttggtg	44760
agctatatag tagatctctt attttgcct taggtcgtaa agatcttata ctgtatttag	44820
gaacaaatat aacttaagt ggagtccttt acagggctaa taagtaagca ttattttgat	44880
aaagtgtgt gttgtctaca ctaggtatag tagaaatact cttggaatag taatcatccc	44940
aggccctact ttggagtggg agaaatagtc aatgtagaac tttatagtag attgtacgta	45000
gatgtgcctg ctaataactt ctgtagacag caaagtttaa gagaaattag gtggtaaata	45060
caacatatgt atctaaataa atttggtctg agagatttga taagatgaaa cagtacatag	45120
tccagaaaat tttatactc aaagaattgt agaaaatctc ttaaatgttt tcagttttgt	45180
gtatatccag agaatatcat cctgtaatct gctggttggc aaccaatgg cagtattaga	45240
tgtatgtttt tttttgttt cgtttgctat ttgtttggtt aagagagtta cctaattagg	45300
agtgtggaaa aaaaaaaag atttattata gtagtgggct tttgtttgac ttcagacatt	45360
tttgttgta caacaatatt agtgtcttgt ttgtgaaatt tgtttaccgg gaagccaaat	45420
acttagaata acttttagtt tatcattatc atcatcatca tcatcatcat ctccatcatg	45480
aaaggaagaa gctaccaatg ttgctttatt ctgcaacaa tataatagat gcttgttgaa	45540
agtatggagt gaaatcttaa atatatctgt taaaaagagt acaactggcc aggtgtggtg	45600
cctcatgcct gtaatccaag cactttggga ggccaaggcg ggcgaattgc ttgagccagg	45660
agtttgagac cagcctgggc aacatagtga aacctgtct ctacaaaaa aatagacaaa	45720
aattagctgg gtgtgatggc atacacctgt agtcccagct acagtggggc tgaggcaggg	45780
ggtattgcat gagcccagga agtaaggct gcagttagct atggtcgtgc cactgcactc	45840
cagtgtgggt aacagaatga gacctgtct caaaaaaaaa aaaaaaatag tacaacttta	45900
agcaggatgt gggtagatga ctgtagtctc agctacttgg gaggctaagg caagagggtt	45960
acttgagccc agaagcttga tgctgcagtg agatgtgatt gtgccactgc cctccagcct	46020
ggggaccata gaaagatccc atctcttaaa gaaaaaaaa acagagtaca acaactttgg	46080
taaacttga atataaagat atttccttaa cctattaaag agctgataaa gagtgttact	46140
ttcaaaccag tacacattat gtgaaacact agaggcactt cccatttgtt aaaagaaaaa	46200
ccttagccaa attaaattta agttttgttt tttttttttt tgtttttttg tttttttgtt	46260
tcttgagaca gagtcttctt ttgtcaccca ggctggagtg cagtgggtgca agcacagctc	46320
actgcaacct ccgccttctg ggttcaagtg attttcttgc ctacgcctcc tgagtagttg	46380
ggactacagg tgtgcaccac cagcctggc taatttttgt attttttgta gacacgtggt	46440

tttgccatgt tgcccaggct ggtcttgaac tctgggctc aaggaatctg cctgcctggg	46500
cctctgaaag tgctgggatt acagatgtga gccactatgc catttaacgg ttttaattgag	46560
caaagaatga tttgcaaatt gggcagcctc ccgagccaga gtaggttcag agagactcca	46620
gcacagccat gtggtggaag aagatttatg gatggaaaaa ggaaagtgat gtatagaaaa	46680
gagaagtgag gtacagaaac agccggattg gttacagctc agaatttgcc tttttagaac	46740
acaagtagag gtttgaacag ttggccacct ttgattggcc aaaacccggt gattggcaca	46800
agagcagggt ccagtctctt tacatctcca tttaggttat agttcactat ggatggaaaa	46860
acctgtagat caaacttaaa atacgtaagg agacagtttt aggctaaact tgatttaaca	46920
cattaaatcc ataacaagac aggatgcctg cctcaccat gttatttgat cttattttag	46980
taattctagc caatgtagta gggcaagaaa actgcctgct tggttacaaa ataaacatgc	47040
aaaagtcaat atttgtaata tgtgacagaa aatataatth aaaaaagaag aagccgggca	47100
cggtggcccg tggctgtaat cctagcactt tgggaggcca acacagggtg atctcttgaa	47160
ctcaggagtt caagaccatc ctaggcaaca tggaaaaccc cgtctccaca aaaaaattag	47220
ccaggtgccg tggctgcgcg ctgtagttcc agctgctttg gaggtgagg ttggaggatt	47280
gtttgagcct aggaagcaca ggtttagtag agctgagatc atgccactgc actccagcct	47340
gggtgacaaa gtaagactct atctaaaaaa aaaaaaaga aagaaagaaa aggaaagaaa	47400
aagaaaaag aatttcactt actagagcat caaatcccta agataattta gaacaaagcc	47460
agaaaagtga agaaaataca aaaatcttta cagtgagttg cataaaaaaa aacaacttga	47520
agatgtcaga tcaactcatt aatgtgttga ttaatgtaat taaaatccca ctgttttttt	47580
tgtggggagg gtgggagagt cacttgtaa aatgattcta aagagcatct ggaagaataa	47640
acaggcaaga atagccaaga acattttgaa aactaaagat gagtttgaa gacgattggt	47700
tttgactat caactactta tagattttac atgaatttta aagggtaatc tgagtcctcg	47760
aatagacaga aatagccata gatctgaaag aacacttaag acctgatcta gctatccgtg	47820
agagtatgta taatcaaagt ctttgtgtgt gaatcaggag tctttcaggt gcaaggtaaa	47880
taagtcata attgcttaag caaagggtgt atttgcttta gtgactccag agaaagctca	47940
agtgcctgtc tccccctgac tttgattctt tttggggttg gctccattct ctctgttgc	48000
taatggcttc ctttgtgcag ccagaggaaa ggaggtgtgg ttttttgata ctccagctct	48060
tctattttta tagcttgaga tcaaagaggg aagtgcactt ccttagagtc agtgtgtaaa	48120
gtcctaagga agataccacg tggggtgctg ggcccatgtg cccatccctg gcccatgacg	48180
atggggatgc tacactaact gggggccacc catggctgtt cctgccttga actgccaact	48240
ggctttgcag tgcagcttca ccagaatcac atggaatagt agggatagga attgtttccc	48300

aaagagagtg tgtgggggtgg taaaattact agtgggggag taaggggaca ggccattggg 48360

cagactggag cagcatttac ttactcagtc attgagaaaa ggatggaaca ttcaataaag 48420

gggtgctggac acagtttgtg ctctaaaaat tttgtgttcc acctattaat ttatccctcc 48480

ccttagcccc tggcaaacac tggctctgtt actgtctcca tagttttgcc tttcccagaa 48540

cgtcatgccc ttggaatcat acagcaggta accttttcca gttggcttct tttatctagt 48600

aatgtgcatt taagattcct tcatgtcttt tcttggttg ataaccatt tctttttagt 48660

cctgaataat attccattgt atggttgtac cacagttgat ccattcacct actgaaggtc 48720

attttggctg cttccaagtt ttgataattt gaaaaaaaaa ttttgagaca ggggtgtgatt 48780

gtgtttaaga tactggcttc ctgaacaact gagctcacgt gaaccctct cctcagcctc 48840

ctgggtaact gggattacag ctataacca cgtgcccag tgtgacaatt atgaataaag 48900

ctgctataaa cttctatgta ggtttttttg tgtttggaca ttggttttca gttcattatg 48960

gtgaatacca aggagtgcaa ttgctggatt atatggtaaa agtatgttta gtttgctaag 49020

aaactgccag ctgggtgtgg tggctcacgc ctgtaatcct agcataatgg gaggctgaga 49080

caggaggatc cttgaagcc aggagtttga gactagcctg ggcaacatag tgagacctca 49140

tctctacaga aaatttaaaa attagctggt cgtggtctta tgtgtctata gtcctaactg 49200

cttgggaaac tgaggtggga ggatcacttg agcccaggag ctggaggtgg cagtaaaactg 49260

tgatcatacc actgcactgc agcctgggtg acaaagcaag accctgactt taaaaaaaaa 49320

aaaaaaaaa aatgagtcag agggtaagga agcaaaaata agtaataaaa taaatagaag 49380

ataaaagaaa aatctatctt tcaaagtggc cgtgccatit tgcattccta ccagcaatga 49440

atgagagtct ctgttgttgc acatctcac cagcatttgg tgggtgcagt gttctggatt 49500

ttgaatattc tattaagat ataatgctgt ctacttggt ttaatttcca attctttagt 49560

gatgtatgtc attaagcgtc tttttaatat gtttacttat catatatgta tcttctttag 49620

tgaggccttt gtttaggtct tctgccatt tttaaaaatg ggtttatit cttattgttg 49680

aatagtatga gttctttgtc tattttgaat acttgtcttt tgctttatit ttgtgttttt 49740

tttttatit tttctttttg agacaagttc tcaactctgt gcccaggctg gagtgcagtg 49800

gcatgaacat ggctcactgc agcctcaact tcttcaggc tcaagcaatc ctcttgctc 49860

agccttcga gtagctggga ccataggcgc acaccaccac accctgctaa ttgaaaaaa 49920

ttttttgcag aggcggggtc tcacatatt acccaggctg gtcttgaact cctggcctca 49980

gtcaatcttc cagccctcag cctcccaaag tgctgattat aggcctgagc cacttagcct 50040

agcccagaat ttatTTTTTT atttcttagt ttTgaaaaa tataggacct cataaaagtc	50100
agtctagatt tgtacacatt atgtTTTTgg tgtatatgta aatggattct ttgtgaatca	50160
atttggtttt gtttttttgc ttttaaaaat accagcactg ggctgggtgc tgttgctcat	50220
acctgtaatc ccagcacttt gggaggctga ggcaggTgga tcacctgagg tcaggagttt	50280
gagatcagcc tggccgacat ggtgaaacgc tgtctctact aaaaatacaa aaattagctg	50340
ggcgtggTgg cacatgtcag taatcccagc tactcaggag gctgaggcag gagaattgat	50400
tgaacttggg aggcggaggt tgcagtgtc caagattgcg ccactgcact ccagccttgg	50460
cgatagagca agactttgtc tcaaaaaaaaa aaaaaaagaa aaaaaccgca gcagtggctg	50520
gccaaggTgg ctcacacctg taatcccagc actttgggag gccaaggcag gtagatctct	50580
tgcggtcagg aattcaagac cagcctagcg aacatggcga aaccccatct ctacaaaaa	50640
tactaaaatt agccagatgt ggtagtgcac acctgtaatt ccagctgcct gggagactga	50700
ggcatgagaa tcacttgaac cctggaggca gaggttggag tgagccactg tattccagcc	50760
tgggtgacag agggagactc tatttaaaaa aaaaagaaaa aaaaggctgg atacagtgg	50820
gcacgcctgt aaccccgca ctttgggagg ctgaggTgct cagattgctt gagctcagga	50880
gtttgagacc agcctggaca acatagtgag acatcatctc ttaaaaaaaaa aaaaaatac	50940
ctgcacttgg tcaaaagatt tcaacagtgc agaaaaagaa agttgctata tcttttctcc	51000
aaattagtct tgtttctagt ttcatatcc aaataatcac tactaatagt taaaacattt	51060
taaatacaca ttgggagttt gtcctattta atataaatta ttatttgagc aaataatcac	51120
tgctagtata ttttgatagc tggaattttc atatgtaggg gtccttgaat gtaaggtgcc	51180
cctttggtag ttctgtgctt cttttacctg tactgtaaca tagggaaaga tgttacaat	51240
ggttagtata tattcttaaa caccagccct tcactaaag gtaacaaca aataaatata	51300
taaatgaagt tttggtattg ggattacacg ggttaaacac atccatattt cattattaat	51360
atttaagaat ataacaaact tcttattggc atttgacct ttagctagg gaaagattaa	51420
gctttgttta tttgtgcttt gtttttttTc ttactcaga tatttgaggg tttccattt	51480
gaggaataca ttattaatc aagctttagt tgcaagatat ttgatcttag agaataccat	51540
caaccattct tctttaagct tctaacttt acccaaatgt ggttggatct actcaagagt	51600
agtttgggta gttcagaaat ttatttgaa ggggaaataa ttttgaccc aaatttgata	51660
aagcaactct tgagtaatga tttcttttct tgttctctct ttataatcag ttgaaagtag	51720
tagtaaggct gggTggcaaa agaaagaggc ctggggagaa tcgggtggtt ttcattatct	51780
cttttcatag cagctaagtg ggaagggacc aagaggaaat caactgaaaa accatccttc	51840
tgaacattg gcctaaaaa gtgtagtcca gaaattgagt gcaactggca gtggcattta	51900

aaaggaatgc tctaatttct aggaaagcag gcacgagtac ctcttaaaag aagaaaaaaa	51960
tgaaaactgt aatttaggac acacagacga gtatccattc cctgtacttt ttactctcg	52020
tgtcctaacc aaggaagggt taccatagca aatatggcat tccttagcca tgattcactg	52080
ttgtaaatgc ctgcagcatt cataaaagta agatataatgg gctctttctt tttccttttg	52140
aatccgtatt tctgtattta aatctgtatg tcaacatctg tattttctgt ctctcttggt	52200
tttttaaatc ttgggagatg gtacaaatta tttaggggag tgaataagtt tcttgtctac	52260
aaatagagga gagagaaggc tttttgtctt tctgctttgg aactggagag ctccctattt	52320
aggcacggcc tttttcaagt gaccttgat tgttatcagt actgtagaag gtaggcacat	52380
tgtacagact ttaaaatgta aagcttttag gcattccact tgtaaacctt ggctttttaa	52440
agaaaattac atgttcattg tgaatatttt cttatcgccc tatctctgtg cacatgcaga	52500
cttcctttgg ctacattctg aaaggtgtaa ttgtcttctt taaggacagt ggacatctat	52560
agttcttagg tcaaattgtc ctccctctgg ttttgtcagt tctcagccac actgtgtgag	52620
catccatttt ctggatcct ggtttggagc tcattttaag gaacatcacg tcccttttga	52680
gactatgtgg acatcagggt gggtagatgt tcccctgtga acagaagggt cctccctaag	52740
gaggtgcttc tctgtgtga gtcttgcac tgggcacaca gagcccaaag caggaagagt	52800
tgagtctgaa tagggaggcc tgtaagcctc actgctctgc cacggctagg cctggttggc	52860
catgctctag gagccctcag gaggtctga agtgattctg cctctgggaa ttttacagag	52920
gagctaatat ttgagatctc caaagctgag tgagagggtg attcttgaaa aggcaaggca	52980
tgccctggtc cagtctctgtg gggctgtcat agaagagggc tcggaagctc ttgtaagtga	53040
ggctggaaag gtaggcagtg ttaccataag gaggatggaa atgacacaga taggctaagg	53100
aaggggacct ctgtaatcat gcagcgatgg cctagaaaag ggacaggctc atggcaggga	53160
gaccagtttg gaggtctcca cagtgttcta ctgagagaga aaaagaatta aactcaaagc	53220
acggtcaggg aaggtggagg ggcaggatct gatttggaa tgttttgttt tttggtttcg	53280
ggtacaagga tttggaaacc tcttgactcc gtagatgaaa gaatatgaac caaggaagac	53340
tgaagtttcc actcaggga gaaaacacag gtagtagaat cgatttaaga gaatggcagg	53400
cagttgtgtt ttgaacttgt ttagtgtgag gtgacatctt tgtagggatg tctagctggt	53460
agctgcaagt acaggaggct agatgtgtgc atgagtttct tggtaaagat ccatctgcag	53520
tctcctgaag atgtcactca gattgcactg ccatcacccc agggcccaag agaagacact	53580
cgcttctctt ggtgtctagg cgggtttgaa aaaaatcaaa cagtacaaaa tcatgcaaat	53640
tcagacctct actccacccc agaggaaagt cctgctagca gtttttgtgt attcttccag	53700
aaatctgcct tgcaacatgt ttgagtatat aaataatccc agaaaggatg ggccagacac	53760

tagcagaaac tcaccacaca cactgcgctg ggcatgcaga aacttcgca aatatactgg	53820
tgtgtgctgt cactgcattc ctggatttgg gggctcttctg tgtccccagg tatcagtatt	53880
gcccacagge tgaccactga gctccttcca cagccgactc acgtcaccct ctttcgaagt	53940
gtgtctgcaa agctagatta ttagattgtt tctgcttctg gtttcttta atgaattttt	54000
taatgatgaa gttcttgttt taaaaatata cagtggtaat taacatgtat gcatttttct	54060
taaaatgacc ccccagtc cttctcagat gtaatcactg ttaacagtat cgtatataga	54120
ccctgttctg tgtggggtgg gcagagggcc ggttagcggg tggaacatgc atactcaca	54180
ccatatTTTT cactgggaa aatataaagg tgacaacaaa tctcctggtc tgtaatctca	54240
tcaagcagac aataatcact atttgaaaag cggacaaata catgctgatt tttaaaaaa	54300
attatagtag tacagaaaga taaaaaaa aaacaaagt aaagcttcc taactctct	54360
gcctgtacc tcactgggc aaaagtcct gtcctaagg taatatctgt tgacagtct	54420
ccttgcaata cagataggag catgttgtgt atctgcctct gtgtgtatgt gtttacatgt	54480
ctttttttt tttttttt tgagacggag tcttgctctg tcatccagge tggagtgcag	54540
tggcgtgatt tcagcatgct gtgacctcg cctccgggt tcaagtatt ctcatgcctc	54600
agcctccga gtagctggga ttacaggcaa ccaccaccac acccagctaa ttttgtatt	54660
tttgttagag atggggtttc accatgttgg ccaggctggg ctgaagctcc tgacgtcaag	54720
taatccacc gcctcagct cccaaagtgc tgggattaca ggcatgagcc acaactcctg	54780
cccctgcaca tgtctaacc acacaaagg gattctgctg aacacatttt ttgtgcttt	54840
ttctttccaa cttaacatat ttgacatctt tatcagctta tatagcttta ctctattctt	54900
ttaaagaggt tatggctat aaagagaaag tcagagaaag tcagtcaatg ggtgcttcta	54960
tgattattta attagatcct gttgatggac attgatacaa tttctaaatt ttttagtate	55020
ctaaataatc ctgtggtaaa catccttata cagatgtcct tgttcgtca tgaaaatatt	55080
tctggaggat ggtgagaagg gaaatttta aaattattta tataaacatt atcatttgtt	55140
agtagaatga cctcgggaga ggtttagta atttatgctt ccccatgc atatgaacgc	55200
cttttcaata tattgtttca aaattggata tcatgaacct aaagatatat atatatgtat	55260
gtatttttt tttttttt ggggtgggg gatgtcctgt tattttcagt tatcgaatag	55320
aactttgtta gttccttcat gtaaggatga agttggtaat tattattttt ttgtgtgtg	55380
tgtgttactt tctttttt ttttttgaa gttggttaatt aaaggatct gacttcagtt	55440
atggaactgg gaaaacagga ccttgatgtg gaggtgggct tagacatgct atgtctgggc	55500

aggatatctct tgggaagcag tgtcacccct gaacagaagc atggatgagc cgcaggggac	55560
ggtgctgagc agaggggctg gccgtgggtc atctgcggct gttgacctgg aaggcacaag	55620
ggagttttcc acctttcctt tggttttgag agtgcagaag ctactaagca actcacaacg	55680
tgtccagggt ggigtgtcaa ctgaaggatg tgaacagggt cttcctttcc cagccaaaga	55740
acttgaacct cccacctgt gacaagcatt ataaaattca cataattttg ataggctgga	55800
ttccctttct gtagcagatc ttctctcaga acagaagtgg tttttgttt tttggttttt	55860
ttttaaccta aattacctgt gagttttatt ttttaaatat ggaatatgtt ttttgacac	55920
ctccttgta tattaaatgt tgttattaaa ttgagattt taatataaat ttaccccag	55980
caaattaatt ttgtttctct tactctcttg tttttggcat cttttcccg tatatagtgg	56040
tgtcatgtc atcatattgc tcttatgtga cttttccttt gtgaacaggg atcttgttca	56100
cttttccttt ttttaacttt tttttgttt ttcgagacgg agtcttgctc tgttgcccag	56160
gttggaagac agaggcacag tctcagccca ctgcaacctt tgtctcccg gctcaagcga	56220
ttctcccacc ttagcctctt gagtagctgg gattacaggc atgcaccatc acgcctggct	56280
aattttttgt atttttgtag agatgggggt tcaccatgtc atcgaggctg gtctcgaact	56340
cttggaactca agcgatccac ctgcctcagc ctcccaaat gctaggggtta caggcatgag	56400
ccactatgcc tgagtcactt ttcttttta cataaaaaca ctggtatcct agagagggca	56460
ctatattttg ggtacatatg agttcagatc acagaagagt tgtattctat acttctttt	56520
tcatcattct tacttcagta tgatgtattt tataatttta tatgagaaac tataaactg	56580
ggcatgtgtc atcaagcagt acctactcat aaatcatatt aaattttgat ccaaactg	56640
gacaaactga agttttctct gtgtacttga atgctttcag aggcataaaa ttatattacc	56700
atgtgaaagc aagcctacaa aattcctcag gcgtccactc tgccactcaa atgagagcca	56760
gacttacagt gcacactcta caaacaact tccagcccgt cagggtattt taagtgcctg	56820
aatatgcaag gcactgtgcc agtaaaatta ctcagtccta aggatagagc ctgttagaat	56880
tattttaaaa tctgtacttg aagttttatt cctcagtgtt ccaagatatt ttatctggtt	56940
gttctctgag tatttcacat gtagctagtt acatataggt gagatagtga tgcttgtgcc	57000
tgggtgtggat gagaaactga gcctggcaga cctgagattg gatttccttt tctgactttg	57060
caagtgtggc ttggctttaa tagccctcct cttttccgt attcctcttt ccccttcca	57120
ttttgcaaat atgcatcaat caaaatacaa attgattgca aatatgtgtc aatcaaattg	57180
tattgtattt tgattgtgca catatgcact gatagttaca catatgcac aatcaaaata	57240
caataacctg tggaaccatt tttttctgaa ataggaagggt ggtgccatgg gctattgatt	57300
gttgaaggta gtcttcagag ctgtcttac aaatctataa taattttccc ccaaattaat	57360

gtgctagtta gaacactaga ttgcatcact gaaagtgaat tttagaatct tttccaactt	57420
tttaccaagt tcagaaaacc gttttattgg acctttatct gcctcatggt catctggttt	57480
ctttatgctg ataatacagac ggaccttact aacctacaag gcaacccagt ccatcctggg	57540
cagctatgat cattggaaag ctctgaatca ttcattctgga agctgcctat ggcagaatag	57600
tgacagaacat atgcattgca ctatgttcta caaaactaca ttaaataagt gttccttttc	57660
attgttagat ggaagtgacc cagggaagg atcatgtttg atgagccagt tttctcctag	57720
tgccctgaac ataggcactt ggtaatgttt aaagaatgaa tttttttttt ttggagacaa	57780
aatctcactc caccaccagc gctggagtgc agtggcacgg tgtcagctca ctgcaacctc	57840
tacctccaa gttaagtga tttttgtgcc tcagcctcct aaggaactgg aattacaggc	57900
atagccacc acgcccagct aattttata tttttagtag agaaggggtt tcgcatgtt	57960
ggccagatgg tctccaactc ctggcctcag gcagtctgcc tgcctcagcc tcccaaagt	58020
ctgggattac aggcatgagc catttgccctg gccagagaat gaattcttaa tcagtttctt	58080
atgacttcat attgactgac agttgtgcta aatacttttt gcctttatct gaattagaaa	58140
atttgaagg gggccttcag aatagatgca gtcacattta ggagttttct tccccccatt	58200
agttaaaatg cagtttttct atggatctgt tttagaacta cgaataaact ctgatcagtc	58260
actgcagact acgcagtaag ataagaagca gtccatttgt tctgtcgttt attcatggcc	58320
ctcatctttg ccagctgact tgtgcagaag agcacagcaa actgtaagct tcctaacagc	58380
tattccatt cagctgctgt cttcaagaag cagaagagga tagatagacc ttagagaaca	58440
taatcaaac tgggaaactc aaatcaaac aaaacacaac ttcaaacag aagttgaagg	58500
tcctgaaggt acccagaggc atagcaagga aaatggcccc actgggatat cttttggatt	58560
cacctacaga cctctctgga gttttaagat ccactttttg tgacatattg catagcaaac	58620
aggccgaacg ctgttgtaaa tcatcctctg cgaaaggccc aggttttgaa actgaaggcc	58680
tgaagggt cctgcttacc agctgtgtgc tgtacctgac aactgaagc ctgagagtgc	58740
cagtcacctg tcagagggaa cacagctgcc ctgagcaga acctgagtct agaactcaag	58800
gtttttgact cttaggctaa aaataaaaaa tcagaaggag gaactatgga ttgcttaatc	58860
agtcacattt tcaactttcca gagtttcttg tagcacaagt tatagccttt ggggattagg	58920
atgtaaacac tttttttcc ttcctaaag cgatttttgg tctgtcagtt tttccagctt	58980
cctgctctgg gccctgaagg tgccacacag ttgcaggcat gctcctactt caaggctctg	59040
ttaagctgtg gctgcccttc cttccactg ctgtgcccc ggccaacccc tctgccctt	59100
ccttcccctg aggcgctttg cacctgttgc tccagcctc ctggtctatc ccagttagta	59160
gagtcctctg gcttacctcc gtggctcag cctcatgggt ggtcagtgct ctagggaagg	59220

tgagctgacc tcttcacttt cccctcccag ccatttatag ctcttcatag cctcaccaac	59280
ttagaaaggg atgtgtcttt tctctctgtc ccccatcctg actacattca agtcattgct	59340
cagcccagtg agtttgtcct tcttccaga ccagtagttt tccccaggc cctcaggctt	59400
cagcccttga aggcatcctt agccccccc ccacactatg atagccaggc gctgtgcctg	59460
gccatggggg gtgggtatgt gtgtgtgttt tgtttctgga gccattcct ttccttccac	59520
catcttctag gccttcatcc aatcctcctg caacttgatt catgactttt ccctgcatct	59580
agtctagtct ctttgtgtgt ctgttgtttg catagttgcc agtttaatct tcttaaatg	59640
ctgcattttt gaagtcagtc tctctctagt cctgtcaga aacatttaaa tagctctgtt	59700
gccacagggg gaaagcttga acctcttagc cagtcagtca ttcagagcct gccctctact	59760
ggggcctgct ttctctcca gatgttctc ccactctgcc tgccacagcc cttgtagctg	59820
gctgattgcc ctgtacctg caggtcttgg aagtcttcag ctcttcatg gagcctttgt	59880
ctaccagcca ttcttttcaa gactttgtct ttgttctact cctgatttgt tcatttgaca	59940
cttaattcac tgagcaaaca ttatgaaaga tgtactgttt gctactgtga ggaatggatc	60000
ccaagaggt aagagggtca gtccctactg ccaggaaatt tgctggatt cagtatcttc	60060
ttgtgtctat tagatcagaa gtggaaaggc agaggccagg ctgtatgctt tttaaatfff	60120
atfttatfff atftaaatca ccagcacctc agcaagtgtt ttgcacagga aatftcttaa	60180
tgttatftaa ttatfttgtt tftfttgatt aaatftctga ctttccatt ttagcttatc	60240
ttgagttata acattaaat taaggtatgc atcaactgaa ttataagacc taattaaata	60300
agattatfta agatagtgat ttctcattag attggcccta ttcatatfta cttftctgct	60360
ttfttcttca gtctgcatga agaaatcagt gattfttatg aatacatgtc tccaagacct	60420
gaggaagaga agatgcggat ggaggtgtgt aacaggatcg agagtgtaat taaggagctc	60480
tggcccagcg ctgacgtgag tcccttctct ggtagcctat gcttgggaca gtccttgtec	60540
acgggccaga ggcctatctg ctagtatctc atgctagtcc tcacatgcaa gtagaagtgc	60600
actgtagagt tgttgtctaa ttaaatttta aaggcaaaga atfttctgca gctfttagaa	60660
tttgaggctt actaattatt ttcatgtgat ttgatgacta acaacctftt tftftftftt	60720
tttgtagtgc taatagcaac tactaaaggc aagctattgt tagaaattat tagtgtaaag	60780
agaagaaaga caaatcaaac ctcatgtttg tagtggtctg ttattggata tgatatatca	60840
aaacctcatt actacttagt tccagcctgc cagagtaaac attatataat tgtttacagc	60900
tgaatgaaaa tgtcaagtac gaaatfttgt cacttgtggc taatgcaggc ataagctftt	60960

tcttatttct ttctgaaat tgccattttc atctctctca gaccagctaa ttgcctttta	61020
gacagctccc agtcagtga caaaatgatt gcttgggatt tcttcttggc ttatttgttg	61080
tttttgttac tggtaaccaag tcttttgttt tttttttttt ttttttttga gataggggtc	61140
tcactctgtt gctgaggctg gaggtcagta gtgcgatcac gactcattgc agccttgatt	61200
tcctgggctc aagtgatcca tctcagcatc ccgagtagct gggaccgcag gtgcacgtca	61260
ccacacctag ctgattttcg tatttttttg tagagactga gtctcactgt gttgcccagg	61320
ctggtcttga actcctgggc tcaagcagtc tgcccgcctt ggcctcccaa agtgctagga	61380
ttataggcgt gagccaccac acttggcctg ttactggtac taagtaata cttcactttt	61440
tagggcactt tgagggcctg ttttatgatt ttgtgtatgc aaagaagtaa caaaataata	61500
gaatccatta ctttgtgttc tgtaactttt ctttaggcac tgtcctgggt ggtgtttttg	61560
tccaattggc aaaacaagga agtttctactg tatgtaaaac ttgcatgtat atgacagtat	61620
atatatgacg ctgtaggtaa agggaaaagg ggaggatact aatattttat gaacagtac	61680
catatgtcac attctttctc ctatgtgatc caaatcagtg gttcttagct ggtggttatt	61740
ttgtctcca ggggggcgtt tggcaatgtc cgagacattt ttgattgtcc tggctgggta	61800
tgactgtcta gtacctagtg ggtagaggcc atggatgccg ccagccattc tgtgatgagc	61860
agtataggcc cttacaacaa agaattatcc actcccaaat gccaatgttg agaagccctg	61920
gtctaattta acccttatct ttcttaggtg gaggttgact ctctctctct ctctctctcc	61980
agccagccag ccagccatca tctgtctacc tacagatgag gaacatgagc ttgtggttag	62040
gttcccaggc ccatctcgcc tcagagggtg aacttgtttc actgtttatc cttttcccc	62100
gccctgagat ggagtcttgc tctgttgccc aggctggagt gcagtgcac agtgacatga	62160
tctcagctca ctgcagcctc tgccctccag gttcaagcaa ttctcctgtc tcagcctcct	62220
gagtagctgg gattacaggt acccgtcacc acacctggct gatttttgtg tttttagtag	62280
agatgggggt tcatcatgtt ggccaggctg gtcgtgaact cctgacctca ggtgatccac	62340
ctgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta aaggcgtgag ccactgtgcc cggcctatcc	62400
ttttttatta caattacctg catacgtatt tctgcctgag ttcacctgtt ctccatgggt	62460
tgagggtgaa tgcattccag ttttatgcca cagcacgatg ttataaaatg atgggtgcctg	62520
gtgttctctg tggaattgac ctgaagggcc acacttgccc tacagttagt ctgatcccaa	62580
tttagtaatc taitcgaaga ctctgtctca gagaacaaaa attaaggatt tgtgattgtg	62640
tctctggata atgagggaac attattgatc tgaactactt ctggaagttt cctgtgggtg	62700
gttttctgta tcttaagta ccatacctcc atattaaacc aacagtggat tgaaaatatt	62760
cagaaaaaaa ctattaaaat aacaatgcac taataaaaac aatacaaatt atttttaaaa	62820

tatagtataa tgactattta gatagcattt acattgtact aggtattata agtaatctaa	62880
agatgatgta aagtataatgg gaggactcgc atagttatat gcaaatactc caccatttta	62940
tagcagtac tcgaacatct tcagattttg gcatagtggg actggaacca gtctcctgcc	63000
gataccaagg gacaactgta ttttggcttc tgtgtttcat atttgaacca ggtaagttga	63060
aatttatattc agaatgtctg cttgtgaaac agaatgccca cttcatgaag aatggggtta	63120
gaaaaaaaa tactcttgtc atactgaaaa gtaccagtag agggtagcaa aaactgacat	63180
ttctccatat ctgggtgact ttatctgata cctcaatata ataacttctt tttctgtttc	63240
aggtccagat atttgggaagt tttaaaactg gactatattt acctactagg ttagtacact	63300
catgaatctt ttaaaggact gtaccttttc ctagagtga ttcgttttgg ctgtcaaatt	63360
tgtaggaggt agaaacaaaa caaatattata aaacaaaaat gggactgggc atgggtggctc	63420
acgcctgtaa tcctagcaat tcaggaggcc gaggaggcg gatcacttga agtcaggagt	63480
tcaagaccag cctggccaac atggtgaaac tccatctcta ctaaaaatc aagaattagc	63540
tgggtgtagc ggcacgcgcc tataatcca gctactccgg aggttgagc aggagaattg	63600
cttaaacctg ggaggtggag gttgcagtga gctgagattg tactccagc tgggcaacag	63660
agcgagactc tgtctcaaaa aaataaataa ataaaaataa aaaataaaaa agtaaaggat	63720
ttaccagcat ttaatttgat ttaccttgaa gtagaatatc acttcacatc tccaagacgt	63780
agatggtaga gagagatgga aaagggatca tgttcagtg gaatcagttg gttactaatt	63840
ttagaaattg actacctggc agagtattgc tcagtcccat aacttaacct actgacacag	63900
atgttaatgt agtctcatga taaaatgtct gattgtatat cctctagaat gtgagttccc	63960
actgtctcac tctctactc actctctctc tctctctcac tttcaaatta agaactcatt	64020
ctactagtta tggtccagc atcctgatcc agaaattcag gtacagatct cttctctgag	64080
aaagatcttg gcctttcagg actcttggtc agtttcagtc ttctcaaag agacctctct	64140
tgatgcacag ccttgaggc tttcttttgg aaatgatgtt tctctgaagg gtgaatactt	64200
gctctctaag aattgaaatt gtttgaacat tccgtcatgg ttattactat tattacttaa	64260
tctctccaga ataaagtcag cgtcatgttt ttccatttga gcttgatttg gtacacttta	64320
gcccactta aagtgtgctg aagtgggtgg accctggcaa tttcattct tcccatagat	64380
gtccttggcc tgcaaaagtc ataaaaact caacttcgag ttcattttc ttacttaggt	64440
tctcagcctc agtaaaacat gaaaaatcac tctttcttaa aaaatttaaat taaattttat	64500
gaataggtag tacattcaca tagttcacat ttggaaaagg cacaaaaatc aatacaggga	64560
aaagtctcag tccacctct gccccctggg tctccgtgga acagccactt gtttttttgt	64620
tttgttttgt tttgtttttg agatggagtc tggctctgtc gcccaggctg gagtgcagtg	64680

gcgcgatctc ggctcactgc aagctccgcc tcccgggttc acggcggttct cctgcctcag	64740
cctcctgagt agctgggact acaggcgcct gccattgtgc ccgctaatt tttttgtatt	64800
tttttagtaga gatagggttt caccgtgtta gccaggatgg tctcaatttc ctgacctcgt	64860
gatctgcccc cctcggcctc ccaaagcgct gggattacag gtgtgagcca ccacgccag	64920
ccagaacagc cacttttacc agtttctcac atatcctttc agagatacct gtgcatataa	64980
aaggacatgt gtgtgtatta acacaaatgg tagcatgctg gatacttgtt ctgcatccag	65040
tttaaagtac ttcataatat ttctgagttg caattaatct catccagata ggaaaatcat	65100
tatgtctagt accggaagcc ttatttaagg aaaggacgtt aagtgccttt ttttttttc	65160
ttttttttt ttttgaggtt ttacttcttt caaaattacc ctatttcctg agacctgaat	65220
tctgtgaaat gactgggagg aggagtttgt taaaatcaac aactactatt tcccctctcc	65280
acaaaacat tatcactaac acatttagtc ttgtttggcc aggggtggaaa ataggtttta	65340
attgtactaa tgaagtctgt aagcatgagt gtcagttaaa acaagtttcc agcttcttca	65400
gacctcttg tatatgtatt ctgtgttcag tgacatcgac ctagtgggtg ttgggaagtg	65460
ggagaaccta cccctctgga ctctggaaga agctcttcgg aaacacaaag tcgcagatga	65520
ggattcgggtg aaagttttag acaaagcaac tgtaagtctt gcagcatttc atattaaacc	65580
ttggttattt acctatgaaa cttgaattaa aattaaagt ttggtgagcac agttacattg	65640
caagtgagtg attctttcat ttgttaatg tcaccgtgct tgcacataaa aagttttctg	65700
gttgtccacg ctggatttg accacacaat ctgggtcac tgcaacctgt acctcctcgg	65760
ctcaagtgat cttctactt cagcatctcg aggagctgga ctacagacac agcctgccat	65820
gcctggctaa tttttttgta aattttgtag agacggggtt tcaccgtgtt gccagactg	65880
atctccaact cctgggttca agtgatccac ccacctctgc ctcccaaagt gctgggatta	65940
caggtgtgag cctctgcacc tggcctgcat ttcttttaac aacagcagaa tacccaattt	66000
tatcacacac agtactcact gtagagatgt ttgttttatt catttgcat attattttt	66060
ttttgagaca gagtcttgct ctgtcaccca ggctggagt catggcgca tctcggtca	66120
ctgcaagtc cgcctcccg gtacacacca ttctcctgcc tcagcctcct gagtagctgg	66180
gactacaggc gcctgccacc actcccgct catgtttgt atttttaata gagacgggt	66240
ttcactgtgt taggcaggat ggtctcaatc tctgacctc gtaagccgcc ccgcctcagc	66300
ctcccaaagt gcigggatta caggcgtgag ccactgcgcc cagcaatatt ttattcattt	66360
ttttagagag agatacagtc tcaatatgtt gccagagctg ttcctaact cctggactca	66420

agtgatcccc ccacctcagc cttatgtgta gctgggacta caggctcacc ctaccacgcc	66480
ttgttttttt aaaaaaaaaa tttttttgta gagatagggt ctccctgtgt tgcccaagtt	66540
ggagcatttt ttgaaaagaa ctctgatag ctcattgtaa taatcatgtc agtttttgag	66600
aataattttt atatcttata ttgtcagggt gctttttggg ctatttgcaa aactgaccag	66660
taatgcaagg gggtttagt gtatacctta agaattcagc aattttcttt tttttttttt	66720
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttagacagg agtctcgtc	66780
tgtcgcccg gctggagtgc agtggccgga tctcggtca ctgcaagctc cgcctcccg	66840
gttcacgcca ttctctgcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggc gcccgccacc	66900
tcgcccggct agttttttgt attttttttag tagagacggg gtttcaccgt gttagccagg	66960
atggtcttga tctctgacc tcgtgatccg cccgtctcgg cctcccaaag tgctgggatt	67020
acaggcgtga gccactgcgc ccagcaatat ttatttcatt ttcttagaga gagatacagt	67080
ctcactatgt tgcccaggct gttccctaac tctggactc aagtatccc cccacctcag	67140
ccttatgtgt agctgggact acaggctcac cctaccagc cttgtttatt taaaaaaaaa	67200
ttttttttgt agagataggg tctccctgtg ttgccaagt tggagcattt ttgaaaaga	67260
actcctgata gtcattgaa ataactatgt cagtttttga gaataatttt tatatcttat	67320
cttgtcagggt tgctttttgg gctatttgca aaactgacca gtaatgcgag ggggtttag	67380
tgtatacctt aagaattcag caattttctt attagaaaca gtttgatgat acaaaacatt	67440
taataacctag tattcattgt tcttcattct atactcagaa agtgttctcc aaagtattga	67500
ggaaggtttt tgtagataa tttaaaaatt attataacta tatgtcaact aataaacgag	67560
atgatgggca tattaattta cttaactgtg gtaatcactt cagtatgtat atcaagataa	67620
gtatatcaaa acatgtatgc cttaaatata aacaataaaa ataaataatc aaaaattgga	67680
caccaaacia aattctcaat ttatagaaat tacaaaatat attgtatggg gcccaatgct	67740
aaatatgcaa catgatattt gtagcagtc aggggttactg ggggttgcca tatttagaat	67800
actcagtgtt cttatgctcg catgagatga tggagacctc atgtctagta accctccatc	67860
ccctgatatt gtcatttaac ctgggttaaag catttacatt ttacctttct tctctttata	67920
ggtacctatt attaaactaa cagattcttt tactgaagtg aaagttgata tcagctttaa	67980
tgtacagaat ggctgagag cagctgacct catcaaagat ttaccaagg tcagagaatt	68040
tagtgtttat acaataaaac tattagaaac gtaattttta gattctgttg tgggtgtggt	68100
ctaataatttt tatatgcgtg ttgctgacaa acacctctct ctctctctct ctctttctct	68160
ctttttaaaa tggagctagg gtctcactct gtcacctaag ctggagttca gtggctggat	68220
catgaccac tacagcctca aactcctggg ttcaagtgtat catctcacct cagcctccca	68280

agtagctggg actacaggcg tgagccacta cacctggctt tttttttttt tttttttttt	68340
tgagacggag tcttgctctg tcacccaggc tggagtgcag tggccggatc tcagctcact	68400
gcaagctccg cctcccgggt ttacgccgtt ctctgcctc agcctcccga gtagctggga	68460
ctacaggcgc ccgccacctc gcccggctag tttttttgta ttttttagta gagacggggt	68520
ttcaccgtgt tagccaggat cgtctcttga tctcctggcc tcgtgatccg cccgtctcgg	68580
cctcccaaag tgctgggatt acaggcttga gccactgcgc ccagcctttt tttttttttt	68640
ttttaagtgt tggggatctc gctgtgttgg ccaggctgggt ctctaactcc tagcctcaag	68700
caatcctcct gcctcagcct cccaaagcac tgggattata ggcatgagcc accatgctca	68760
gcctgcacct tacttttgta tgcaatgggt ttgctttctt tgaatctgct tgtaatgac	68820
agtgattaac ttataatgtg acctcaagta agaattaaaa gttgagaaag cttttgaaga	68880
aattgtctgc tctagatcct tcctttaga gacagaagag atggaattct gctacacagt	68940
tgattccatc tgtttttaac cttcaggagt tcagattaag aacctttcct ttaaccatt	69000
tcctgtttgc cccaagaata ctgcgtgggc agtgagctgc actttctttt ttttctttt	69060
ttgaggcaga gtctcgtct gtcacccagg ctggagtga gtggtgcgat cttggttcac	69120
tgccacctcc acctcccagg ttcaagcaat tcttctgcct cgatctcaca agtacctggg	69180
actacaggca cccgccgcca tgctggcta atttttgtat ttttagtaga gatggggttt	69240
cacgtattg gccaggctgg tcctgaactc ctgacctgc aatctgctca cctcagcctc	69300
ccaaactgct gggattacag gcgtgagcca ccgtgcccg ctgtactttt ttttttctaa	69360
acgggaaata ggtaagagt tttaagagca ttttctagat ttcaatccct aaattacctt	69420
taagggtgtt cctacaggct tccttacttc tattttgaaa tgatttaagt ttatttctat	69480
tctattttct tccaagatag agaagaattt gtcaccatta tctgtggaac attttacata	69540
cttagatagt tgtcagcttt ctctctctta acctaaacca ttaactcctt tggcttctgt	69600
tagaatattc acaatttttt tttctcaagc agctctaaag tttctatttc ttctttgttt	69660
tttaagaaaa aatgttaact acttgatgtt gcaagcatta tcactttgca taaatatatg	69720
gaagacagaa aagcagaaaa tttaagaaat attatccata atctcactat attgggtgtg	69780
tgatgtgtg tgtgcatgtg cgctgtcta atatttttct ggaaaaaagc ttttaaaaat	69840
tgaaattcgt atgcatgata acattcatca gtatgaagag atggtgtaaa gtgagtcacc	69900
cttacacat agatacttag atcattttta tagaatttct cattgccagt tattattttt	69960
tgtgttgctt ttttatgttc tttaaaatta taagcaaagg agtagcacat tgtacacaca	70020
ttgtctcata cctttgtaaa aacttaatgt tttggagggt tcttccatat tgacgcatag	70080
aggcttgctt tattcttttt gttggttaca caggcagtag tcttttgtaa gactgtggct	70140

gcttgattta gcagttcttc agtgttggtc cagtttttct tttgctgtta gaaaaaggga	70200
ttgacgaata tacttccatg catgcattct gctttacacg tgcaaaatgt ttgtaggaag	70260
agtcccagaa gcaaaatttt gaggtcgaag ggtatatcca ggtaaaactg cgttagatat	70320
ttccctaatt atttattctt tcacattctc attttctctc tctccctccc cttttcttc	70380
tccctctccc tatectctc tctcttctc tgcctctccc tttctctttt ctctcttttt	70440
ctttcccttc ctctcttttt cttttctttt ctctttttct tcttccctt tcccttttc	70500
cttcttctt cttttcttc cttttttca ttttttgaca cgggtctca ctctgttacc	70560
caggctagag tgcagtgatc atggctcact gcagcctcag cctcttgggc tcaagtgatc	70620
ctcccacctt agcatgagta tctgggatca caggcgggcc taccacacct ggctaccnnn	70680
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	70740
nnnnnnnnnn nnnnnnnntt tttttttttt tttttttaat ggagtctcac tctgttgccc	70800
aggctagata gatlgcaggg gcgtgatctc ggctcactgc aacctccgcc tctgggttc	70860
aagcgatttt cctgcctcat cctcctgagt agttgggatt acaggtgctc accaccacgc	70920
tcagctaatt tttgtatttt tagtagagat gtagtttcat catgttggcc aggggtggtct	70980
caaacgccga cctcaggta tccgcctcc tcagcctctc gaagtgtgg gattataggc	71040
gtgagccacc aagcccgccc actttttttt ttttcaaagt agagatgagg tcttgctatg	71100
tggccccccc cttttttttt tctttttttt taaatagaga tgaggtcttg ctatgttgcc	71160
caggctgttc ttaaactcct gggtcaagc agtctctctt gcttgacctc ccaaaatgtt	71220
gggattacag gcatgagcca ccaaacctga ccccttatig ttttttgaa gggaactgta	71280
tctagactga cttaactaca atgttttttt tttttttnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	71340
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	71400
nnnnnnnnnn nnnnnntga gacagagtct tgcctgtca ctcaggtgg agtgcagtgg	71460
tgcgatcttg gtcatttga cctccacct cccgagtca aatgattctt gtgcctcagc	71520
ctctagaata gctggatcta catacgtgtg ccaccagcc cggctaattt ttgtattttt	71580
agtagagatg gggtttttcc atgttgcca ggtgtgtctc gaactcccta cctcaagtga	71640
tctgcccacc tcggcctccc aaagtgtga gattacaggc gtgagccacc atgccagcc	71700
cacaatgttt aaaaatactt acttctccat attttgttc tttctatgc ttgcttagtt	71760
tgatacaatt tgcaaaagta taagcttttt ttttttttct ttttttatag aagccatgcg	71820
tgttcactgt aggacatcta gaaaacagag ataagagtaa agaaaaaat agaaatcact	71880

ggccagggtgc tatggttcac acctgtaatc ccaacacttt gggaggccca ggcaggcaga	71940
tcacttgagc tcaggagttc aagaccagtg gtaaaaccct gtctctacaa aaatacaaaa	72000
attagctggg tgtcgtgggc tgaggtggga gaatcacttg agcccaggag ctggagattg	72060
cagtgaacca agatttgtct actgtactcc agcctgggtg acagagttag ggggagaaaa	72120
atggaataa ctagtaattt taccacccta agtaataata gctgttaaga cttctttgaa	72180
gatgttgtgc ctgctttgtt ttctcagtg gcctcagcct atggcatggc ttacagagag	72240
gagtgaatga atatgtgcac agcaaaaggt ggactcattc tgtacatact tgtccgttca	72300
ggtgtttctct aggatagccc tgcctcattc cctgtaaagc atggaaggga ggggtggtct	72360
gtttgtagtc atcagcccat gtgtaagtca gcaggccgga ttcttgtttg ccccaggact	72420
gtggcagaat aatctaaagg tccttagtct acagtggcgc gccaccaaga aaagtgattc	72480
ttaaaaaatc cactgattta gtgctttaag atgttggtga ctttgcctt gtactctttc	72540
tattatctgt ttacaaatga atattagagg gtcattggtca caaatgagca tcatcagtta	72600
catgctgttt gtgtttctat cctatagcaa gtactctttt ttttttttt ttttttgaga	72660
tggattcttg ctctgtcgcc caggctggag tgcaatggca cgatctcgcc tcaactacac	72720
ctctgcctcc cgggttcaag tgattctcct gcctcagcct cccaagtagc tgggattaca	72780
ggctcctgcc accactcctg gctgtttttt gtatttttag tagacacagg gtttcatcat	72840
gttggccagg ctggtctctg actcctgacc tcaggtaatc tgctgcctt ggtctcccaa	72900
agtgtcggga ttacaggcat gagccacat gccagccct gtagcaaata cttagatgct	72960
attattcctg tgtacatgac ttacatttta gatataaggg gagaaccatt cattacctat	73020
agtttacttt ttttaatatg cttactctta gaattgaaaa ttaagtatgt tgtatatgc	73080
taccaaatat tataatgtaa ggaccaattt atgcccctct taatgcttag atctgttgct	73140
gatacaggaa ttcatgaaa atacaatttt ctttttcaga aatatcctgt attgccatac	73200
ttggttttag tattgaacaa attcctattg cagagggacc ttaatgaagt atttacagg	73260
ggaattggtt cttatagctt ctttttaatg gcagtcagtt tccttcaggt aagtcatatg	73320
ggtataccat gctagtgcac actaaaagca aaagtgatca atcagctggg aaacattttg	73380
gaaaaaatca aaatcaacct gtaattgcat tgctttcctt gattccttac ggtttttccc	73440
tttaactgg gtacattttt atcatttagc aaatacatat ttttaaatc ctgtgaaaga	73500
atatttttgg ttttaaatcc catatattct agtattttt agacttttca ctgcaaatat	73560
taacatgcag aatgtacggc ctggtttcca taagcgtaaa tagtataagt gccagcaata	73620
agaatgtctt ctaagcagct aaatcttgta agtttagttg gaattgagat ttgctatttg	73680
gatgagcaaa ttcgagtctt agtattgtaa atgggtgtgt ttatgtggcg cagggttgcc	73740

aactgcctga gtctattcgt gagtcagaac gactttgctg atgtcttggg ccaagccagc	73800
cctggtcggc agcctgggtg acctgtaaaa ttcagcctta caaacagtct cccaccattc	73860
ccgcaccatg ggactttagt gttgtgtgta acagcggtat aggctgctgt tatccatta	73920
tcaattgact gctatgctaa accaaaatta taataatatt gctttagtaa gttagaatat	73980
aatttattcc cctctcctt gataatttag caaaaatcca atataatttc ttcttttctg	74040
cttttagtta catcccaggg aagatgcttg catcccaat acaactatg gtgttctctt	74100
aatagaattt ttigaattat atggacgaca cttcaattat ttaaagactg gcatccggat	74160
aaaggatggt ggttcatatg tggccaaaga tgaagtacag aaaaatatgc tagatggcta	74220
caggccatca atgctttata tcgaagatcc tttaacca ggtattgaaa ttaggtaaat	74280
ttttgggcat tcaaagagag ggcaactgtc gtcaccttat tatactttaa attctcttta	74340
gatgaaaaat gaaggaacaa cttctaattg ttactctttt ttcacaaaa tatttcatga	74400
gcaaacatac taaaataaac agacacagac aatagaaaa caccttgag acttcagat	74460
aagtagggag tagaatctgt ttaaccctaa aagcatagta gaaaaggcat tacttatttg	74520
gatggattca tgtttggtgg ctgcttctcc ttttcttgg gtccttattg ccttgattat	74580
aaccagtgtg cagcaattaa tgaggcttta atgagatgat tctgaagtcc ttagaggcag	74640
caagcacagt aatatacttt tgaattcatg agcagaagga tgcaaggaga caatgtattt	74700
tctttttgaa ttctccttt cctctttgat ttgcatgtc tctttgtgct ttttcagct	74760
tcgtgtgggc ttgaaagtaa gcagaaagta aattccttc atgctttttt gaagtctgt	74820
ttgcttgctt gtgtcctgat tttctgagc aatattttt cttgataata ttgtaaaata	74880
tttagattca gcgttgttg acttcagtgg aagtgccttt agtcatttgc tttaatgtgt	74940
aaactttgaa aatgagtaag gaaagggagt gaaaagatac agtagttgcc taggaacat	75000
ttctggctta ttgagctgcc ttataaacat taatagtct atgtgtttat tcaactgagaa	75060
aacattacat tgattgggag cctgctgtgt tcaaaagcat tgggccaaag gacacgaaga	75120
cttttcagca agatgatcct tgcttttttag gggtcataa tttagagtga taaatagata	75180
tatagctaat ataaacccca aaaatataga agtatttcta atgtaacttg gggtttcact	75240
cttaggagtg aacagggcgc tatttctttt gtttcataa ctgtttatgt atggaatggg	75300
atagtcttgg atgggccaga atacatttcg acaactgata caccataatg aagtaccaac	75360
tgcatgatgc acatattcag agactgggga gctttgggaa cagctcacag ctcagcttcc	75420
aggcacaact ctggtgggat agctatggcc ctgctctcc tggaagaggg tcgtcaacat	75480
ttagtgcaca ttaagcacag tcaagcttac tatgttacct atatttcttt taaagtaat	75540
gatgttggaa ggagttcata tggggccatg caagtgaagc aggcctttga ttatgcctac	75600

gttgttttga gtcattgctgt atcaccaata gcaaagtact atcccaacaa tgaaacagaa	75660
aggtaaaagt tcatgtgtaa ccagccatt gtgtcaaat tggttgtggc ttcttatctt	75720
caaattaatg ttattccctc cctctccctt tctttttaa cacgtgcagc atactaggta	75780
gaataattag agtaacagat gaagtcgcca catacagaga ttggatatca aagcagtggg	75840
gcttgaagaa tagacctgag ccttcattgca atggtaagat atttctctg gtcgattgac	75900
tgagtattag aggtctttct gtgtgtgtg cgtttaatgg gaagaaacgt ttccaatct	75960
tttgccactc tttcaggaaa tgggtgtacc ttgatatag atactcagca gttagataaa	76020
tgtaataata atctatctga agaaaatgaa gcccttggaa aatgtagaag taaaacctcg	76080
gaatctctta gtaaacactc ttcaaactct tcatcaggtc cagtgtcgtc ctcttctgcc	76140
acacagtcca gctctagcga tgtagtaagt atgatagcct cagcccttct gaactcagac	76200
gcatgcacgt tctcttctg gggttaacgc tgccttgaag gctaaggcta ctctcttgc	76260
ttacatttta ctgggatatt ttaataactt ccatgcttgt acttttctc aacattttat	76320
tatgaaaaat ttcaagcata cagcaaaagt gaacaaattt tagtgagcat tcatgtactc	76380
accaatagat tctgccatta accttttact tgettatctc atacctgtct atccatcact	76440
ctatccatta attcatctta ttctttgatc tatttcaaag tagattacag acatcagttc	76500
ccctagagta ctgtagcttg tgcattcttg tagccagact ccaatatttg tttattgttt	76560
tttccctttt ttttcttttg agacggggtc tccctctgtc gccaggtctg gattgcagtg	76620
glatgatctc agctcactgc aaacctcgcc tcccatgttc aaacgattct cctgtctcag	76680
cctctgggt agctgggatt acagcgctt gctaccacac aggactaatt tttttgtatt	76740
tttagtagag acggggttta acctgtttgg ccaggctggg ctcaaactcc tgaactcaag	76800
tgatccacct gccacctcc caaagtgtg ggattacagg cgtgagccac cgtgccccagc	76860
ctattttttc cttttgatat gaaattgaca tataaggaaa tcttaattgt acatttacta	76920
aattttttt ttaatttcc ctaattgttt tactttcagg gtctaggtta ctgtctcata	76980
tgttcactaa attttatcaa atacatacat acacatgtat agcccaaat cctaataagg	77040
tacaaatatt accgtcaacc caaagagcaa gctcatgatt ctttcatcaa tccctaacc	77100
cacctcaga gggaaccact gttacgattt ttttttttt ttttgagatg gattctcgcc	77160
ctgtcgcaa ggctggagtg cagtgtgtg atcttgctc actgcagcct ctgcctccc	77220
ggttcaagcg attctcctgc ctacgctcc tgagtagctg ggattacagg tgcacaccac	77280
cgtgcctggc taatttttt tatttttagt agagacgggg tttcactatg ttggtcaggc	77340

tggtcttgaa ctctgatct cgtgatccac ccgcctcaac ctcttaagtt gctgggatta	77400
caagcatgag ccacccacc tggcctttaa catTTTTtct tctttctttt ttttttttt	77460
tttgagacgg agtcttgctg tgtcaccag gctggaatgt aatggcatga tcttcgctca	77520
ccacaagctc cactctctgg gttcaagcaa ttctcttgcc tcagcctcct gagtatctga	77580
gattacaggc acgtgccacc acaccgagct aatTTTTtct atttttagta gagatggggt	77640
ttcaccatgt tggccaggct ggtcgcgagc tcttgacctt gtgatctgcc caccttggcc	77700
tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc ccagctgtta tgactttttg acaccatagt	77760
tagttttgcc tgtttcagaa ttcatatat atggaaccac atagaatata cttttgtgta	77820
aggtctcttt cactcaattt ttttcagctt cctggttgaa tttgtttgt tttttgttt	77880
ttttgtttt ttgagacgga gtctcgctct gttgccagg ctggagtga gtggcgtgat	77940
cttggtccac tgcaagctcc accacccggg ttcccgccat tctctgtct cagcctccc	78000
agtagctggg actacaggtg cccgccaccg cacctggcta attttttgta tttttagtag	78060
agacggggtt tcaccatgat ctgatctcc tgacctctg atccaccgc ctaggcctcc	78120
caaagtctg ggattagagg tgtgagccac tgtaccagc caaatTTTT ttaattgagg	78180
tataattaac ataaaattca gcattaaaaa tgtacaattc agtggTTTT agaacatatt	78240
cacaatgttg tgcagccgtc tccagtaatt ctagaacatt tccatacccc aagaagaaac	78300
cctgcattta gtagtagttt ctcttaattc ttcttccct ccttatcct ctggtaattt	78360
ctaactact ttcttttct acctgatag aatTTTTtct cttcccccatt cctgatagaa	78420
tttatgtgtc aattataacg taagttacct tttaaaatca aggttaattt gtagtttact	78480
gatttgatat ctaaagcagg cttacctgtt tgattttaac ttattaagt gtaggtcatg	78540
aaaagtaac taaatatgt atgtgttga tgaccgtgtg tcaatatgga atcataaatc	78600
ctctgtgca aaatctcccc gtgtgccttt ttggttecta gagcagtatg ctctggagga	78660
cagaatgcca agctagatgt cacagacaca gggagatgga gtcttgggaa gtgagagact	78720
gcgactctga gatactgggt aaagtgccag ggccagggtg gagacctga gagagacgta	78780
gcattgtcat ggccaagca gccagaaac aggtggggct cagccactg tcgctgggaa	78840
gtctgcacc acccacacca gtatgtttgg ttggaatgat cattgattg tcattacaga	78900
caaatgacat cttgtgtctg gctgaagca gggactagga cctaggttcc tactcttta	78960
ccatactctt tcattttcta taaataaaaa aacaaataaa ctacagacctc tgtgagctcc	79020
ttcaaggtaa gatgtgggca gtggatttaa caatgaacag aagctctctg ataaaatcag	79080
tcactttaaa tgttttagagg aaaatttaaa caaacaatta attttgtaa ttctcagtg	79140
tgcttctttt aactcccaa tgttttaatt tagtctagag agtacttta ccaaatgt	79200

ttttctttct gaatattgag tatctaaatt actaatatgt cacattataa ctcatgtgac	79260
ttgtgttagg attccgatgc aacaccatgc aaaacccga aacagctgct ttgccgtccg	79320
tccactggga accgagtagg gtgcgaagat gtatccctgg agtcctctca ggcagttggc	79380
aaaatgcaaa atacccaaac cactaacaca tccaacagca ccaacaaatc tcaggtatgt	79440
ggaacgtggg tttttaattg ttagtgtttg atacaaaata tttagagttt cctacatgtg	79500
aataatatgc agcatgggtt tgaagaaaac gctagattga agaacaaact tactttattc	79560
taagagattc caacacatga cagtgcctct aggaacagga tgtcctaagg atctttgtga	79620
gacaccattg taacataaac ctcttcagaa atctattgac tggctcctat aagatgttcc	79680
agccaaacta ccatataaaa aatgtttcaa ttgtacatga aataagctgg catgaaggtg	79740
ttgtgaggcc tcatggcagt gtgcatgtct gggaataatg tatccttttc taatatatta	79800
atgttcaata gcttggtgcc cgtgttgaaa tgatcagctg gctgtcaggc atggtcagtt	79860
gattaacatt agcctggact taaaaggcca cagagatact ctagttaaag ttttttgtt	79920
gcctagaatt gtcattaact gagtaatgac tcagagttag gggaggaagc cattgatatg	79980
gggctctggc ctgagctggg gtcactccta actataactg ggaacctggg aagaggcctc	80040
ttggctgtta ccttgtgtct gatttgactc actgagttca ttttacctcc gtggctttta	80100
gccatgtatg ccagacacag actcaaaata ccagttcaag tgacagggtt gacagaaggg	80160
actggggta tgagaaagcc acaggccatg aatagcagga agggagcggc cacctgtgct	80220
gacccaacc taccgtgtg cctgtcatgt ccaagagcct cttcccgtc tgtgacttat	80280
gatgtggtat ttgggttggg aggtttctta agaaaacctt tacatccac acacactgtt	80340
aagaaggtaa gcgagtggc tatgcttttc aatatttcca ttaaaataaa gtaagggttt	80400
cagagctaaa aagagttaac cctgtaaca gctttttctg cccactagat aagtcagtgg	80460
tcagtaaggt aactctctag ccagcatatt cctagttttg aaagctgccc caaatccaga	80520
tgcttttctg caatactgat gtctttgtgg tcgttttctg tttctgcagc atggatcagc	80580
aaggctcttt cgttcttcca gcaaaggctt ccaaggtaca actcaacaa gccatggttc	80640
cttgatgaca aacaaacaac atcaaggcaa atccaataat cagtattacc atggcaaaaa	80700
gaggaaacac aagagggacg cgccctctc agacctctgt agatagtcgg cgctgcgcgg	80760
tggactgtct tctctgtgca atgatctcat gctcaggaca gttgcgcagg gactcctggg	80820
agacattcag gagcctcaca ctgttcagac gttgatttag caactgcgtt ttttccagc	80880
tcgccacaga atggatcatg aagactgaca actgcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	80940
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aggggggaaaa aaaggctgct tatttgataa gtcatatgct	81000
acaacagggt cattttaaga tttaaagctt gaatgtaaaa taaatatatt tctcattggc	81060

tttatgcaga gttataggga atagtattca gtgttggtag ggtgatagaa acaatatcag	81120
aggatggggt ggggaaggaa aacaaaggta tctgatagga agtccagatt ccaaagggga	81180
aagtgatctg tgcattgttt gttttttttt tttttaatat ttttgcata atttaccatt	81240
ttattgtgtg taigtataga agaccataa ggaaattgat atttgaata gtggatttgt	81300
taataatact ttttacataa cattactgtt taaattgtaa acagattttt tctcaggatt	81360
agtttgaaaa ataactaaa ttgtcatctt aacatccata tatagggaag tgattagttc	81420
tattactcaa ttgtttttt tcagcattga aatgacttaa tagaacctt gtgtcctgct	81480
gcaaaaattt ctctctcta aagaaaagggt ttatgggtggc aaatgatgtt tattttattt	81540
tgtaaaaaa aaaaaaaaaa aaatactatg tacttttgtt aaacactgaa aaatctctgg	81600
tcatctctga gaattaactt gcaactgttt tctatagtgc tgtcgtcttg ggcaatgggc	81660
aattacatga ctttgtgtt gctgcctttg cagtcttttt ttttcccc cttttcttc	81720
taataggaaa aaaaaccccc aaaaaacaaa accaaaaaaa aaaacggcca cccatgtctg	81780
gtctcattcc tgttgcagtg aaacttcgag ttccacagac tttgcatgct ggcttctcta	81840
acctgtgtg ctgcgtgtgc ctgtttctca tctcttattc tttttaaatt tcatgcttaa	81900
ctactgtggg agaataactg taaacagctt taattaaatc atacttataa aaaactattt	81960
tcttatattc cactttatgc ttttggattt gttgatcttt ccaaattaaa tggcttttga	82020
taatggatct attttgtatt gccttattaa gaccaaatac ttcttgtcat cccattcttt	82080
atcctcttct ttcattggaat tgttatcatt aattaaaact ttttaagca ttggcttgtt	82140
tcaatcatac tgtaaatttt ggtttagtgc agctttgagt gcaatgagat gtataattct	82200
gttatcatta ccgtttgagt ttgaaactca gttgggaata ttttaataa tagaatgtaa	82260
gtgacatttc tgaaatgct ttctttcagg gtgaaagctc ttatgtttag catcagtgtg	82320
tatggctctg ttaaatacag ccatttctga gacaagattc ttttatatat atatacatat	82380
aaagtactat tggcttttag gaggttcttt tatatacatt tatgaaatc tgaagaccaa	82440
tcagaccatt aatggacact tagtgtaact ttttataaag aaaataatgc taaagtaaga	82500
ccaaaactga tgcattcact gaaattaaca attttcaata tgttcattt ttaattcaca	82560
atggaaaaat gtgttccgaa actggaaact catagtactc gtgtaaactg tggaagattt	82620
taaatgtgat gttattttga caatgtttta aatttttgag tcacattctg atcagaattt	82680
ttatcgagat gttagctttt tgtttttgaa actagtttgt cataacattg tgcataatca	82740
cagtatttat tttctaggac aattgtgaat gtgtagactt atgtttactg ctaagggaac	82800

aattatttat aaaataatat taaatccagt attagctgcc tatttcagac acttaatact	82860
tgcagagatc tatgtttacat ttaccacact gaagtttttt ttgttgtttt ttgtttgttt	82920
gtttttaaag aatcacccctc attgttgaaa gtaaatgtac tcttaggggtg cgaatattag	82980
tgttccaata agcatgtgat tatattaagg tgggtggtagc gggaagataa tcttgattcc	83040
attgggaatc ttaggttttc gtaaatttat tgggaaaata gtttttcctg tactgctgaa	83100
gtttcttttt ggtaaacagt atctttctaa aagaaaaaag catgaaggag aaattgaggt	83160
gtgtatacat ttctcaaat gaccagcatt gtattcgtga atactgtgta tcttgcagtg	83220
aacagtgtgg aagctgttca tttttcaatc tgaagtaaaa tactttcaat aacttttagt	83280
ttgcctgctc atttgtttta tacatttcat ctctctatct gactcctatc ttacttcttt	83340
tttgagtttt aatattttct ataaagattt tgtgaatata tcagaaatgt gtcatttata	83400
tattatagtc cattcatatc catgaatcat aaccttcctt tgctaatact ttagaatgg	83460
gattttacaa attctgcctc actctgggtga cttttctctg gcagtcattg atgtgtacct	83520
ggccattaga aatattaata tttaataact gttttttaga ggtgctgatg ggttggtgag	83580
gtgtcagcac aaaatcttat gggttatgtt ttatgataaa agtatatcca ttttttcct	83640
ccagctttaa ggtgactgtg aagggtccctg gttttgaacg tctttgtttg gtttgagat	83700
gttgactca gttttcaaat ctagcttga tctgtaggac ctatgttttt tataagtaat	83760
tgccctccag tcttcaacag ttgattctgt tatatttttg gctgttttg agtgtacttt	83820
acttgcatct ttagccttat taatatttag cttatttgat ttggctccag ttttctaga	83880
tgaatctgc acagggcaaa acatgggcaa tagggtgagc atttttaatt gtctttttcc	83940
actggaacct tatatatctc catgtgtttt ctgctcattc cctccccat gaaatggtaa	84000
gtgtacttgt gtttgcctga acctatggac tagtgtttgg ggtttctgga aacactagag	84060
ggtcagaaaa gagtaataac cacgtgaagt gcaggattct cttgctgtga cgtgttcgtt	84120
gcaaagccct ctccagcgac tgggagggtg agttgttaag gttgatctgt tagaaatcac	84180
cattatgagg tattagtggg aaatgttgct gatattttta ttggctatga ctacatctca	84240
gttttacttt aatattgac tatagtttga tcagtttctt gaattctaac atgttgattt	84300
ctcaatgttt ctgtcactaa ccaagaatgt ttctagacag ttggttgctt cacagtcaaa	84360
attaaatggt aaactatcaa aaagacattc ccaattttgc tgtgataaat attgaaacat	84420
taaaattaat gaacagaaga atttattctt acctatctat tcttcttctc ctagttcatt	84480
acactttttc agttactgga aaggcacatt ctctaagtat ttggtgagca aaatattcta	84540
taaatgcctc taacaaacct aattgaatat aaaagttaca tttagtagtt actgttgata	84600
glaattttca tcagggtcat agttcatctc gtaaaatatt tagagaatga cgtaacatt	84660

ccagcattaa agtgggaaca aagatttgta tgtgaaattc cttgaaagag ttcattctgc	84720
cttgggtttct gacctcaag actagctacc tgccattctg tcagaacatt tgtgggtaga	84780
ataagtgtta aagatcaaat tttaatgtgc tccttgatat ttaacatagc taagaagcca	84840
gattttactg cagaagtat ttacatgatt tgaaaactcg acctaacctgg aagccttttt	84900
ctcagtcac ttttctgag ccattctgac ttcacacat tagcaacttt tctttttttt	84960
tgggtcaaaga taatgagcta aatatatgta gatattgaat gttgacaaaa ttattaacca	85020
gaaaaattgc ttataaagtc tgctgatcta ttgatatact agaattaaat atttgaggac	85080
agtttttagt tagtaaacctg ctaatgttta ttttactgtc tctcaggttt ttgggttttt	85140
aaaaaaaaatg ttggccttt acattttcta ttttaagtgtg tactttattg agtttaacct	85200
tgtccatagc ctagtagcct gaaagaaaag gaggcggaac cagagagatg gatgtagtgc	85260
attcactttg gttattataa atttgtggta gctcctggat ttactgagag atattttagt	85320
tatgtcaata agaacagcta atgatgtgga aatcagggtg tctcttgtgt atttcagtga	85380
acgtttttat tagtatttgc atatcatctc tagttctacg ttttaactta acgtccttgt	85440
ggcttcacca ctgaggfacc tttcactaca ccagcttctg tgtggcctgg taacatggaa	85500
ggtctctcct aaggacagtc tggacataat ttgggggaat gttattttatc ttaaagatgc	85560
ctagaacaaa cgcataatag accagtgaga aagtatgaag taaacaagtt gctcaggctg	85620
ggcatggtgg ctacgcctg taatcccagc actttgggag gctgcagtgg gaggattgct	85680
tgaggccagg agttcaagac ctttgtctct taaaaacaaa caaaaacctg aatggtgagg	85740
tggggtagaa ttgggtaggg gagggaaagg gggacttgga aaagcattcc ccaaagccag	85800
tgacttgggt aagttcagta cttgcctctt agaagttagc ccatgccttt caaagagagt	85860
gaaatgatgg gttatcagcc acattcttgg agttaatatg tttcttcac tttcaatttg	85920
gattctgtgc tattcatagc tcttccttaa gaccatttca ttattacctc ttatatattag	85980
ttgcaattta tcataatatg ttgtttgtc cctaaactta atctccta ttttaagatcc	86040
tctctgattt ttgcatattg aaatttgcag aagtcacttt taagaagtct ttgaaagtc	86100
ttgcaatcct aaaataaatc aagcttggtt gttagaagtg tcatgagtct ccagtcttta	86160
ctattaaaaa gcagccctgc cttaacgcac attgttatgg gtgacaagt acggacaaca	86220
agtgtagttt ctggataata agagtgaagg actattgggt taaacatttt tagtggaata	86280
tacatagata tgiatattta gaaactttgg tgaagccagt atttgttttt aataaccttt	86340
tcatttattt cttctttga ttagcattgt cttctgtgtt aagaaatgtg gactcctgtg	86400
aggtgctgga gggttgaatc atcttgaaaa ctttcagtc ttgtctagtt accactgcag	86460
agacactaag gaatttacca gaaaaagata ttgatataa atgatttaag aaatctcaac	86520

atttcctgag gccatatcac tgggcaacca gtgatgaaaa ctatgaatga attgcacacc 86580

tggaagattt ttttaagctaa cgacagtttc ttcaaagatg tcaattattt gccttggaag 86640

ttttataaat tgcattttcta tgcacatctg cccttagtgc ttaccacttg gttttattatt 86700

cataatctgc aattcaataa aggctttgtg ctttcattta tcttcaaac 86750

<210> 4

<211> 49960

<212> DNA

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 4

aactacctgc tgtccggcag ccgcgcggct gctctcagcg gagggggcgg ccccggggcc 60

caggcgccgc ggcccgacac cccttggaag agccgcgct acagccccg catccagggg 120

tgagtgcacg gggcgccgc gggggcgggg gcggggacca tggtcctggc cggcgccgc 180

gttcagaca ccggttacag gcgcccggc ttttttga ggatgcatgt tgaaggccaa 240

ggcccgactc tgcctgaaa gttttttt tttttttt tcttgctaa tatgaaactc 300

ctttataatg gactgacttg ccagatcct gcaagtaaca atgcaagaaa ggggctgctg 360

aataggacct gtaggtattt gtcttttta ctcttgagac tggaaaggga aatcgactct 420

ccccctgcac ccgcctccg ggcaagttag gaacccttg ttaaagtggg gcgtagataa 480

gtgtggagtt tcatlaagtt aagttgcaga ataatttagc attaccagga actcagatca 540

cgtcgaaggt aaatattaac cgtttttatt tcatttaaaa caaaaattta actgtcaatt 600

tagagtgat tcattggggg gggttgtgtg ctttaatttc gtgctgcagt taacataagc 660

atagtatata catattgctt taattcaaag aaaaaaacag atatgtcata tatatctgtt 720

ctttggaaga tgccattatt attttaata ctccacatc cgctggagg gaattagagg 780

ctctacttat atttagtga cctacagacg gcaaggatg aaagcaaagg tgggtgtgtg 840

ggggttgga ttgccccagg tgagctgtt cagggtgat gctgtgacg cagctctttg 900

gccattttgg gcttttctga gcgtctggaa ataatttatg tgtgggtgt atgtcagtat 960

tttaagactt aaacgataaa ttttccttgc acgattttt tcccccaat ttaaaaaaga 1020

aggatttgc ggggtatgag ggttggtaca tgcagtagag tctacgaat aaccacaatt 1080

gctaggcgtt gggagtgtt acagtgcact tttcttgta actctgttcc tcatgtgaag 1140

tatgttggga aacagagttg atacttctt aaagcgtgtg atacactgta atagccgat 1200

gttgtgaac ttttttacc tggcttgggc tacaagtgat gccttctaaa ttcctgaag 1260

gtgtaaacat gcattgcaga cactggcggg agggcagact cctctccctc cagttcttac 1320

ctgtagaact ttctgagagc aggtgggttg aagcggtttc ttcttgatgt atagtaatgt	1380
ataacctcagg gctcgccttg gaggaccttt aggtttccag cctgttatgg aactggcatg	1440
ggctctttct agtgtctctt agcactagaa aaaacagaca cgtcgtctct gcaagtcttg	1500
ggttgtacct ctgctcttag cggtagcgca tcaggcccca cgcatctcac ttggactccc	1560
caagctgttt ctcctggta actagtaagc ctcaagtaggt cgtgttgctt ttgttagtga	1620
atgagcccac tagggtcagg tgctgtgttg ggatctgggg atctggtgca gagacgatat	1680
ggagacaatc tcatgatctt gaccaccct gaaacctgcc tacaagtgcc cctgcctag	1740
agcacaagag taccctgctc agttgtgcag gtccctctc acgctcttcg tcaccacgc	1800
ccaatcaatc atcagatgct gtctgttttg cctttttaat ctctccacac ctcatcctca	1860
ggcagctctt tgttacctt gtggagatcg ctcaagcagc cggaggtgcc ttcgatgcac	1920
tctcgtcctg cttgagctt ttcccatcac tgetaatggg gtgatcttct ctgccggcag	1980
gtctgttcag gtccccctc accctctgat gtcacctct ccatctcaa tccccacat	2040
taaagtctaa agcctaaaac tcagcaaac ctccagggtt ctgctactca gatgacctg	2100
ggtcctggcc cctggcccca cgccccacc cttgccaacc tgttagaacc cagctgtaag	2160
gcagtatggt gtagggcata agagagggct ctgaagcccg tcaggaggtc tggtttgatg	2220
ctacagtcat gctcttgga ccttcctttt cacctttgct ggagacctct ccttgccctg	2280
ctccaggtag cggtacctt gcctccagta tggccctggg gcatccactt cctgctgtct	2340
ctgccccaaag gggcccgta ggactacctg ctatgagcct agaagggcac gttgacctt	2400
gcttgggctg ctactcaagc tgctctttca gaagtaaac taagcggtag tagagttggg	2460
cctatgacta gaggaggtaa ggtccccca gtgatcattt ccacatggcc cgttggctct	2520
acatgaacta accttttctg gtcaagaaat agttccgtct agaactttct tctggccatc	2580
agcttaccca gagtgttgag aaagccacc aaaaagtctt tcagttgtgc cttagagaag	2640
gaaataactg agttttaag gcacacctga gctgaccaat agtaaaggat cttgttgctg	2700
ggaagctgct tggggttgatg atatagtccc aggacgtgca cttctgaaaa tgcagtgtgc	2760
gttcctcatg ggaggatgag cctgctgcgg agcactggct gaaccagtt gggctcttgc	2820
ctggtagccc atgtggcaac ccgactatt gtctctttc tggggaggag tttctgtcc	2880
ttggacactt tgctgttggt cttggccttg tgagactgcc agtctgcctt ctgctcaagt	2940
aggatgaaga aaaagcaggt gaaagaggac agggattggt gcaagaacct tcagaggaga	3000
ggaggtgaaa tgctctttt gactctggtt cttactccat tgtttgattg aaatcccaag	3060

cctttgtttt gggaatgggtg tgcttagcgt gaactctgct gttgacctgg gcttctgacc 3120

 ttgagatgtt gggcagggtg gtggacaggc cctgggcccg ttgcatcca gcctctggct 3180
 gctgttactt gcacgtgctc tcatgccctg acccagcagg gctttgagct gttgttactt 3240
 tgccatggtc attctagcag ctttggaac cttccagggt taaaagtctt gcgtaagtga 3300
 gagtgggagc atggccttca gatatttggc cacatccttc ctggtgtgtt acagagaccc 3360
 aggaagagtg tagttgaacg aagacatgtg cagggtgtccc gggccttgaa cagcttctat 3420
 tcagagtttg gccttgcgaa ggctgtgcc a tctcagggtg gcctgcagtg tgcagcagggt 3480
 gtttgcagct tctctctgc aggtttcttg atatttaatt tcatctttta atatcttctg 3540

 ttaactcaaa ggaaattctt agtttgacgt atgagagaga ctgaccactg tcagcatagg 3600
 acatggtcag ccgtatctca caaggcccct ggtgagagtc gtttccaact tgggtcatgt 3660
 ttttttcat tctttcttgc aaaggagtca gagcttggag gcgcaaccag gatcccctcc 3720
 tctccctcta gcctggcctc actgacataa agtagagcag gtgtgacctg tctggaacgt 3780
 ccttgtgatg ctgagcaggg cctgtctcag agcacgggag gcatcactct aggggccttt 3840
 ccctcccata ccttctgtg agtgtccagg atacatagaa aggtgtcgt gagacctgcc 3900
 glaaaggatg gcggtggcac gtgtggacct tgctttctga gtttactgt ctgagtcca 3960

 gaggtataag cttgtggaga gaagtgtaca tgatcacact aagcagatac ttgtcctgc 4020
 actgttggag gaggaggagg gattaatttc ataatttcat aaatcaactc ttccaacact 4080
 cctctgttt agtaatagca tcaattgttc ctgtcttttg ttccattgcc aagctccca 4140
 aggtgaaatt gaaaatagag tgcaagacac aggtgtgtt ggagttagg aaagtttgc 4200
 tggagaactg ctgaccac gtgtctggc actgatagat gaggactggc caggtcagga 4260
 cagctgacac tgggagaagg ggctgcccgg gggggcatga cagactctgg aaaaggaggg 4320
 ttggagtatt aaactgctg ggaatgagag gcctctaate ttttctcaa aaagaaaaa 4380

 aaaaaaaaa aaaaggctta atgctcatgc ggtggaagtc agagtgaagc aaagtgagtt 4440
 ctgtctgtct tctgtctatg agcgtgtgat ggaacaacag tgtcatttgc ttttctcaa 4500
 atatttaatg catgttttg acataatttt ttaagtaat ttcaataaa tattttaag 4560
 taaaaagttc taagattttt gtgtctccag glaaagtctc aaactgtctt tggtcactaa 4620
 tatgagattt tgtcttcatt ttaaatggat tcatgtaagt gtctgtggg agaagagtta 4680
 atggttatcc ttggaaaata agaacttttt atgcctcagt taggtcatat ggtttaggat 4740
 ctgattttgt agttgtggag taaaaaaggi tgtttaagaa aaaaaaaca aaaaaccttg 4800

atattcaaat tcagaaactt gattttttgag gatgcaacca gaatttggac taacggtgga	4860
gagggctggc ggagtcagac caccagact cgcagaagat tgaagaagct gcagtgtcc	4920
tgtggagagg ccccttctag gaggtgtggc tggcttgtca gtgctttctc ttctctgcag	4980
tgaattggat ggcaagcctc gccctctttg aaagctgcca ctctgagcct gccttgagag	5040
catctcaggg agggcagaga ggtggcctcg gtcagcgtg acaggtgccc aaattacctg	5100
acctgttgtg aacatgtgcc tgagtgaggt ggccaggatg ccttttctcc caacctggg	5160
gatgtacact catgcaacat cctatttttg agatttctat gttgtggtag ttctctgttg	5220
ctgtgtagca aattagcgtg aactcagagg catagaagaa cactcattta tggctctgtg	5280
gattctgtgt gtcaaatcag ggatggctgg gctgggttct ctgctcaggc ttttgcaaag	5340
ctgaaggggtg ttggccagct gtgttctcag ctggcactca gggctctctt accagcgcct	5400
tcctgttatt gttagaattc agctccttgc aggatcgaag tccttgattg ctgtctagct	5460
gccagcaggg gaattgggta gggctctctc agcttcttaa ggccacctgc attccatctg	5520
caaagcaagg tactttgaat ttctctgacg tttcccgcca gctgcttaga agcccatgga	5580
agcccccctgc ttctatgggc ttgtgtgatt gattcaggct cctgcgaata acctccctac	5640
ctgaagggtca tglagtaata caacatgatc atggtgtgat aacctcatca gagccacagg	5700
ttccaaggag tagggtgtag gaccttgagg ggaggagggt cttctgtggg tagacttccc	5760
ctggcgtgga atcggttgat gaggagggtt tggttcttct tgtccaacac ttttccctg	5820
actggactcc agcccatcgc aatgactctt gcagattgcc ggttctgtcc tctggcttgg	5880
tggttactgc tgaactcagg cagccacat aaccaggaga acctttctgt gctgcagtca	5940
gatggacatt ctttaaaata tgtcgtttta gaaaagtgtg caggaaagcc gtgtgaatat	6000
atgaaactac ggtgattgaa aagtctgtt tgtgagggtg cctgcattgg ctggattagg	6060
aaaggggtca ttccatgca ggtgggggtc gatgacttac ccaagagtca cctctggaac	6120
attctcgtat gtcatagca gtccatcttt gcagaagggt tgggggacac ttgtcctgca	6180
agcccagggt ctaggaatg ttagcttccc cagacccttg gccgcagagc accgtgcctc	6240
ctttaggagg gacaagaaaa ctccatatg gttcttccct ctgtcccttc ctgagccctt	6300
ctgagtgttt ggctcttgtg gagttactgc tgctataaca aagctgacct gactgcctc	6360
ctgagtctcc tcaggaagg aggagctgta ttgtagcctg cattcttagt gccaagcaca	6420
cggtagccac taagtatgta tctcccaaga aagaagagca gaaagaggat ctgccagctc	6480
aggagggcag gtgggggatg gcaagtctgc ggagtgttca taaaccaaata gctaagggaa	6540
acttttgttg gttgtcttag aattttaaaa aataaagtct gttgcagttt atctgtttc	6600
cttctcgag agtggctaaa ctaatgttct cttttacaat atagaatgcg agagcagaaa	6660

acattcagga aaattctata ctgtatttga aaaacatcac catttagttt taactgctcg 6720
ctcttattat aaaaattaat acctaactat gaaaagttag aaagcctgga gaagtatgga 6780
gatgagttgt ccaccattgg gccacctaga gagtgcactg tgagcctgtc cctggtgtcc 6840
tgtactctgg tgatgtgcac tgcatttgct ggagtgagc caggagtgga accacatccg 6900

ggcctgggcc ggggtgatct ctgcagaagt ttatctctcg gctgacaggg tgggctagat 6960
aggagcagct ctgagggtcc ctattggcag ggaatgtttt tgattatcaa tgacatgcct 7020
ttttgttgtg ggcttgtgat ctttttcttt cctaaatcag ctgctgtgca taaccagtta 7080
ggctctcccc tggtttaaga ttggaattgg ttcccaatg ctaggatgtg ggtgttaggt 7140
ggtttctatc tticcgtttg aaagaggttt cagatcagtg taacatttct agaatcctgt 7200
tgatctgaag gaatggtaga atgtagtagt ttaagggaag tgaaaagtgt aattattttg 7260
atgtttctgc tttaaacctg ctgggtggag tccatttctg agcactggga gccacgtgct 7320

tggctcttga gagcctagct cgatcagccc atgtcacaca ctcacaggtc tggctttgcc 7380
tggtttcgcc acggtttcta acttgagcct cagtttcccc aactgtgaag cggagcctgt 7440
ggcaccaccc ttagagcaca tgaaagactt ggaagaggcc gggtagcctg taatccagc 7500
actttggagg tcaggagatc gagaccatcc tggctaacac ggtgaaaccc catctctact 7560
aaaaaatac aaaaattagc cgggcacggt ggcgggcgcc agtagtcca gctacacggg 7620
aggctgaggc aggagaatgg cttgaacctg ggaggcggag cttgcagtga gtggagatcg 7680
cgccactgca ctccagcctg ggtgacagag cgagactccc tctcaaaaaa aaaaaagact 7740

tggaagcact ctgtgagtgt tcatgcaaga gattaaaaag gccaccactg cctttttctc 7800
ctctctttaa ggaaattgaa accaaaaatt aagtccttct tcttgccagc tggacaggaa 7860
aagccttttt cttggttttt tgaaaataca gctttcactt tcagatcaaa gtgaaaactg 7920
ctaaagactg aatgttctga gttgtgggag tggggggctg gaggggtgtt atgaattgaa 7980
agatactttt ctatttttaa aacattttta caatgcctta ataatatctg ttctagtttt 8040
gtgttttttt tttttttttt tttaactgtt ctgaaggtag atcagcactg ttctacagct 8100
ttaaataaga atctcatctc cctagaggca aggggtactct cgatgtattt ggtcaggggt 8160

gaatgtgctg ctctgtgtaa ctcgtttaaa gttggttaag gtttttttta ttttgtcac 8220
atagtagaag gagtgaatga agtgttttct gaactcttcc agcttttaac atagtattct 8280
gtgtatagcg aaagaaaaca aaattaaagg ccagggaaca ttaagaaggc aactagaaca 8340
gcactgtcca gtagagcttc ctgtggagat ggaataattc tagttttgca ctaatacagt 8400
agccactggc catatgtgac ttttgagcac ttgaaatgtg acaaatgcaa ctgaggagct 8460
gaattttaat tttatttact ttttaattaa atttaaatgg ccatatattt agacagctct 8520

gaactgcagt aacttttagac tctatttgaa acagcgtttg attcagtaac tgttgctgaa	8580
ataaatlgaa actcatacaa cagtaaaaac tgtgttactc agcaagttac cactgtgaaa	8640
gctctagaaa ttgtttgaat ttccaatgca aatccttttc aaacagccgc tgttttaata	8700
gcacatgaag cataaaatag gtgcatagca gcgcaacaca gagcaacacg gagaaactat	8760
tgtgacctgg agtgtctcca gtccagcatg caggatgatag gtctctcagc gtttttgac	8820
acaggttaat gatgggtgcag acggtcactt ccttctctga acagccttcc tggtcaccag	8880
caccactgtg gctcatgtgt gtgaggctct tttggcttag ctctctacgt gagtttgctc	8940
cttgagtcc cagagctgac ccatgaaatg agtgatatta ctctgtttt gtagatagaa	9000
aactgaagcc ttgacaggct gacatgacct ggcaaaaggt gctgcacttg gaaatgtcaa	9060
ttcacggctg acatctggac actttactcc taactgttca gtgaacaaga cgttgctaac	9120
atgcggggga tggaaacctg caactcattc tacaagtatg gttcaaatat gttggtacag	9180
ggccttttgc ttgttttcc taaagagatt agattgagat gtggcggagt gctttgacag	9240
ccaccgcagg acaaagtga cagctctggg gttggggagt gttgaggatt tcggagggaa	9300
gccagtcctg ggacagtagt cgctctgggt tcgtgcttcc tcgaggtgtt ccagagctgg	9360
cctggaggga ggctgcgggt cggcagcggg atttctgtca cctggagtat tcttagaagt	9420
tgcattctat gaaaagtga gcatctgatg agctgtttac tcgctgttgt atctgacggc	9480
agttgaaaga caaagcagga ctggcagcgc agccgcctca gtcagcactg ctgcgttggg	9540
ggcttgacct gcagtctcgc aatcctgggc aataactcat tttcaagaaa gaaaaattaa	9600
acattaagtg attgaagcgt cttgccaag ccgctactag aaaataaagg tgctggtgct	9660
caggtgcagg tcigcatggt gtgcaaacct gggtctcttc ccacaccccc tcagagaggg	9720
cactggtatg ttggagtga gagccacgca agacctctgt gaatgggcag agatgggccc	9780
gtggcgcaac acagtaaaat gtattttggt tatgggcatt gtctctaaac ttatgtaaaa	9840
cattataaaa aatggaagga caatgatga atgatggcca aaaacataga aaaggatacc	9900
ttgcatgtac tgtgaaatgc aaagaaattc taaagtgtca ttacgagtta cctcatggaa	9960
gaaagcaaaa ggigaatcta tctagagttt gtggttctga ctcaagag actgatgttc	10020
atgctgaagg acaagtgtga tgggtggaag gatagagcgc caagaccaca ctctaaagat	10080
gggaacctat gggaactgtc caggagatg aaagcatgga atgaactgaa gcttgtggac	10140
ttgttagta gaaagagcct tttaggattg gttttagaat aaaataataa ggcctgtggt	10200
tggggaagat gacttgctgt tcacagagcc tccttaaca ggtggggacc tcagcttttc	10260

ctttgtgcc atcaagtgag tgggtgtacag tcctagccac agtagtaatc tctactggcc	10320
tgactgagcc ctcacccttt atgcagtgtc tcctgccacc ctctctgggag aggctgttct	10380
cagcatagct ggcctggggt cacacagctg gtaggtgtaa agctggcgtc ggagtccagg	10440
tagtctcact ccatagcctg cctcttttagc caccgcagat gtagagcaaa gcaagaattg	10500
tccaaagagg taagctaata aagaggaaaa caggctgggt gcagtggctc atgcctgtaa	10560
tcccagcact ttgggatgcc gagaggggtg gatcacgagt tcaggagatc gagaccattc	10620
tggccaattc tctgggcgtg atggcacgca ctgtagtcc cagttacttg ggaggctgag	10680
gcaggagaat cccttgaact caggaggcgg aggttgcagt gagccgggat cagcgaactg	10740
cactccagcc tgggtgacag agtgagactc catctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagg	10800
aaaacaatta tgctgagttc cagtaatctc tgggtccaga gaagtgatat ctgacttctc	10860
aggagagatg ctgatgtgt ctgagggcct gcccgatctc cgaatgatc agacactcca	10920
gggatggaca gttagtcccc taattttccc aagaggattc tgagggtgac ttctctcaac	10980
ccaacaggag gacctggtc tgtcatcacc agttggagag aggctgtttt gtgaggctgg	11040
ggaccacctg ctgtgtgtgc cgtcttacac tgccatttgc tgatcgcttt agagctagag	11100
gttgtttcta agagtacttc gtgctaacta aaaaatgacg acattgtttt tataaaactg	11160
attcatggtt tgttttttga agcagaaagc tctgaagtca ctcagtccca ccaccagaa	11220
ggacaattag gtgactgtca ctataggacc tctctaggct cgtgtagatg gacacatgga	11280
ttggtcagta gaaatactta cattaaaagi cttatcttta cataaatttg ccaaattatt	11340
aattttgctt gaaagggaag gatgtctaac ttcagttgga aatactggtt tctgagagat	11400
agtgtctagg ctaagaacat aaaacatgaa aaccgtaagt ggctaagtgc agaaacatca	11460
gagtaaaatc ttgatgaag tcttggtttg ctgggctgt gtaggttgga ggctcagcct	11520
ttgtttctcc ctctgtggt gccagtggt ggtgtttctg tgtccatgaa ttttcagcat	11580
ctgtagtttg tagttatgac cactactgca cctagccctt actgagggcc agggcctgtg	11640
ctaagcattt ccagtggtg attcattaag tctcataac agcaccatgt gggggcagct	11700
gcgtccctat gtcgtacttg ggacgcgac tgacccagc cacttcgggc tcctaaagg	11760
tctgcagtct cgctctgcc tgggaaacca cgatttgcag catattccac agacctcatg	11820
cttatcacca ggaggttcc tgggactgct gctgagggtt tctaagttcc taacgtggtt	11880
catgttctg gtgagtttct ttgaggcgac ataccagca ttgcctctgg tcagctcagc	11940
cctgtgggcc cgctggcat cctgcagtgt cctctggctg tgactcgtgc cgcgccacct	12000
tgacctggca tccactgtcc tccactgcgt ttgcaggtgg gagccactgt tgggtgccttt	12060
tgtcatgtgt gtgaatggt cagggtccca aataagagct gattggggtc attctccttg	12120

aatctgccat gtgcctggac cactctttgc ttcagaactc acacatgttg cctgtcctct	12180
ctggcttgga gggttgtgtg gaatcaaagg tgagaccag tccccagga tggcgcttg	12240
cctttgattg cccagctgtc ctgagcgccc tcgcttcgc gccagctgc tgcctcggtt	12300
gcttgcttga ggatccgat gtagactgag gttggcctta atgtggcagg gggtttctct	12360
tgagccttgg atactttgct actggtccca tcttctgtg agtgggagcg tcccgcctgg	12420
cccagcctcc cagcggtgac cttagctctc ttagtatatg ggctctgcct gccttggtec	12480
ccagcttgcc accctagtgc agttgctgct tcgctctgt tccgctcct gtctctgtcc	12540
accctgtgct ttattgatgt gtcttactc ggtgttttct gtggagcagg gcatcctggg	12600
cttctctct gatccctggc tcctgtgtc ttcctgtctg ggctccctct tcctttccgt	12660
tttctgctgt gttgccctca cacagctggc atgccacgga tgtcgctcac ccaagccctt	12720
cctagtgttg ctaccaaacc acctcccacc ttgcccccg gaccttctcc ccttccaggc	12780
tgcaggcagg ctgagggcct ggcatctcag gagtgccgag gctcagcggg aggcagtggg	12840
gcctttgctg gcagctgggc tctgcacct gactttctga gggcttagtc cttttggtcc	12900
atcttgaate tctccaggc ttttggactc tctgctctgt agctggccca tgggaacagg	12960
tacactcagg cctggcttta gactccacta ctgggctgt gccggtgcc ttggtgtcct	13020
cttagtccgt cccacctggg ggccccatcc tgtgtccct tgtgccagag tctgtcctc	13080
ttgtctttcc acaactggct gctcatggc tttcccatct cagactcagt tccagccct	13140
tggatcagg gaggtctcc ttgagcacc aacctaaagt tcacagctgt ggttaccagt	13200
ttaaatttct gcctagcacc tttttggttt attttgcta cttatctccc ccatcatgcc	13260
ccctgtccct ccataataa ctcagttagt agggaccgca tcatcatct gccacagct	13320
ctactgtctg tatcaaccgg gtgcgtacg cagaggtca tggtaaataa ctgcagacca	13380
cgaatcccat ctacttctg tgccttaata ttggcttaca tctttggatc cagtgagttc	13440
ttttctctct ccctctctct cgctcagtca tacttacttt gtgtaattgg tgatttccag	13500
ccttttgat agtcctttct tgaatagttg ttttctgtca tcttggcggg gcctcagggg	13560
gttgactgtg tggagggcag gggctgcaga gctgcagctg ctgcctgggc tctcatggcg	13620
cctgcgaagt ataggcagg gctttgcctc tgagccatct gtagaatggg gtgacggtgg	13680
tttcatcaga ctcagtgaag cgtgtcatc agtgagcgcc tggtcacagc aggcagatga	13740
tgaatgtcag ctaatgagta ttcacacca atgaatagta acaatTTTT ctactaaggc	13800
tatgtaatgt agcctcgaa tccactcag cacagcccc tggcagcagt gcctttgaga	13860
gttgcatagg tcgagagacc ctggttggcc ttactagtgt ggttggggta cttgagagaa	13920
ctccttctc acatagctct tccgtgttt agtctttgca tctggaggtt tttcgcgatt	13980

gtgggatagc tttttcaggg gccttgcctt tggcagggca gggacgtgta ctgctgcaat	14040
ctggggtatg ggataacttt ctaaaccaga ccagaaactt gacggccgaa ggggcctctt	14100
agccatgctg ggctaggagc tgacacaggg tcagcagcac gaggtcctgt ggtgctgggt	14160
ggcagagccc ggaggagacc cctgctgggtg tgactttagt gtaaaggctg cgggatccca	14220
aattcttaca gaagacttaa gacgggcaca gtgatgtctg ctctttgacc ttgacagtat	14280
gaattagtaa aactgaaatg attacgcttc atttattagg attatgaaaa caataatgta	14340
cttattgaag aaaatgtgga aaatacagaa actacctata atttttctat tgtaacatt	14400
tgagcatatt tctgtgctact tttaatgctg ctttaaatat gtagcaaatg tatcattttg	14460
cattaaaaaa aaatgctgct agcatttcct cctgtcttta aaaagctctt ttaaacaact	14520
ttaaaatatt gtatagatag atgtacacaa ttttctcaat aattggagtt atatttacat	14580
cttgtcactc tttaggaag gactggccta cttctgtgtt ggggtccttc ctgagtgtgc	14640
tttccagctc agtggctcgg acttcaagat ggagacttga gtcctgggtc tgtatagtct	14700
tgggccagtt accatatgtc tgatgaatac ttagttttgt catctgtaa atgaaaatag	14760
cagtacttgc ctcaagact atttgggagg atctagtgtg aatgttggt atgcggatat	14820
tgtgtagtgt ccagaatat taatgttttt agcctcttgg ctcttactct gtattgttgc	14880
cccaaaagat gatgttcgct tcttattttt catccagtgt aaggatatct ggaaagacaa	14940
agtatagctg ctttcatttc aaaagtgtc agctgcttga gctagcaagc aagctagctt	15000
ccaggcgagc ttaatgcagt tcacagcagg cgcggttccc tcggagcacc cagaggtgct	15060
ctgtggtcgt cagcagtgat gctgtggctg cactgccaga cggggtggca ggtggaccag	15120
agcagatgtg gctcaggaag tgccgtcttc ttgcctctc cttaatctct ttcagagtct	15180
gtgggttctt gattgcgctg tgggttgctt cagactccag tattaggaga ttgaaccct	15240
tgggtttttg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgagc tgggttgagg acatgttaag	15300
caggtggggt gcctcccctg ggtttgctcc tgggtgttcc tgtagtgtgg ggtggttctg	15360
agtagttctg gcccactgc tgggttatct gccgactcag tttgtgagat gtggagcttc	15420
atcctggctc ggtgcctcat tttcttcttt agcagtgggc ttagaaccaa tgcagattcc	15480
caagttaagt atttttcctg tggcttaatt attacaagtt tctggtacct aagcccttc	15540
ttactttctg ttctgagggg aagaggagat tatggtgttt ctccctactc cgagtggccc	15600
caggaccttt gcatggcatt tgccgtgtgc ttgggtttgc tctactgggg tgaaagagta	15660
tcatgcccc cagcactcac aaagcacct ctgctcacc tccggtgagg ttctgactgg	15720

ccctgggaca tcacctgctc caggatcctc tgtggctcat cccaggagag atgtgggaga	15780
gggaagggga aaaaaggctt acacttgctc agtgggaattc ctgtaggtct gagttccaca	15840
ttgattccta agctgcagaa cccctctgcc ctggctgttt tgtgaatggt agtcagtctt	15900
aaccttttta accaagttaa cattggctgt ctcaggaggc tcacagctcc tgctcctcct	15960
ccaggggagt gcgccctcct cctctgtcgg tagctgtcag gcgcccttc ccccgagcgc	16020
agattctcct gggtccttgc ctggccttct ccttacacgt gagcctgcag cttcattcac	16080
agccgctgtg tagaaagaca ggcacatcga taggtccctc cctgcccaga gtgggtggaa	16140
ctgaggcaga cactaaaagc agctgactgg cagccctaga aacacgaagg gtttcattta	16200
tagtttcagt ccttttcctt ctttcgagcc ttgatttaaa aaagaaagga aaaaaaaaaa	16260
gccttgaaat cctgcttctg gattttctaa ttgtgcagg tattagtgc cttgtaatgt	16320
aattaaaaat aaataaaaat gatttataat tagctcatta actgtatcag taaatggatg	16380
ctttaagag gatcattgat ccctcaaac agaagcaatg cagtcgttcc ctcatatgc	16440
tgtacttgag atttgctcta gcaaccact cttcctaaag ttaaatatta atccagaccc	16500
tatcagtga acgtagtagt gtctgaatca gttgtggttt tgggtgaata gcatcaaagc	16560
atgttataaa atctacaaa ttgtagtgtt taactccaaa tatttactg agacattatt	16620
tttttgggca aaaatgcata gtgaacattg tggagctgag gtgaggaact tcgatttctg	16680
agaaaccacc cgttttaagg gttttgaagg aagagttgga ggagaagagg gagagaataa	16740
attaacagt agtttcagt attttctgtc gcattttacg ttttagtgga aaaaactggg	16800
aactgaactc acatgcagtt tgtaaaatca ctttttcct agcattcagg attgatgaga	16860
tttaacgggg tgttaaaggt aaactgaggc acataattaa catggacaga actgtatacc	16920
tgagtgtcga gagctgtgag atttcagtga gttgggagac tggaagcgcc cattcttcag	16980
agtgcatctc ctcatgttca gtgggtttta ggtgctgaag cctttttttt ttttttttt	17040
gaaatggggt ctigcactgg tgcccagact ggagtgcagt ggtgcaatca cactcactg	17100
tagctttgaa tcttgggctc agcctatcct cccacatcag cctctgact agctgggact	17160
gcagacctgg gccaaactc ctggtttgaa acaacttgta tccagattgg aggagggcgt	17220
gtttgtttt gtgaccttc ctttcctta aacattgaat aatatcagac ctttgaccat	17280
cactttgctt aaaagaagct actggattta aagtctagga gaacgtcctg gacaagcaaa	17340
cccatagtat gticctgtat gtccccacc cagagacctg gattataaag tgtttggtgt	17400
gcttcttctg gccccactgt tctttctaaa gtgtttcatt ttacataggc tatcctggct	17460
tcagggttgt cacctctgcc ttgtgcccc ttagtacctt tgtcctttac ctactgcagt	17520
gcagctgcct gtcttctggt agactacaaa gaagtcactt ttgaacaact tagaaattgt	17580

gccttgtggg gaaggcaggg cagagccttg gggctgagat ggaggaggag ccagctctgc	17640
cctgggaggg atacgaagct cgtgaggcag gggacgggtg gattgtcttc acctctttgg	17700
ccccagcttc aaaaccagcc agtcctccct ggctttggct ttaattcaag tttagacaaa	17760
ctggaaaacc agttaatccc attagctcag ctctctaaagc cgaaaatcat gccctgaaat	17820
gggtcatctg ttttcatcaa tagctttatt agctatggaa taatatagtt ttgttctcta	17880
actgtaggat cttctttttg ctcttaaaat agctcagtaa gttgggtctc ataaatacat	17940
gcagcaagca tataccagat aaatacgaac acattgctga tcttgctttt tagtactaaa	18000
agcagaaaat cgggaattta ctaaatggag aagtcagtcg ttaccttttg atgggtttgg	18060
actcttgcaa ggtagtgtt gtaacaaga gtgatctttt gttgtttttc aatgaacttt	18120
attctctaatt ttttagtaaa gcacactagg aaataatgct tcagaattct gttttctagt	18180
agtttcttga ttaaaatgaa aattcactaa aaaaaaaaaac tctgctgtca ccgtttcctt	18240
ttttcttaag ataaccagga aatgaatcat tcagggtttg ctccatgggtg atgggtcagg	18300
aagctgcccc tgctgtgtgt ggggcaggag gcttgctgat gtcccaggat ttcacttcgc	18360
ggagacaagc atcagaggct tgcttcattt atagatccta cttcttttct acaccacagc	18420
caactcaaaa tggtagacaa atctaagacg aggctggaag tcaccgcaga gcagtggaa	18480
gctctgcccc cggttctggg ggcagtgttc ctggagtgt gtcttcggc cccacctcag	18540
tttgtccatt cagctcctcc actgagaatg agatttgtat cataaaggag tttcctgggc	18600
cactgcagc ccccagctgg agagtgccag cctaattgtgt caggagtagg gggcgaggcc	18660
agagggttat gtccagctc ctccctaag aagcctcctg ggaaagccct cccaggcact	18720
tcccaggctt cactggccgc ctgagggtgc tcaggccgcc tctccgtgg cactgcttc	18780
cgactgccc ccagcctttc tcatggggac ggggatgatg gcattgcttg ggggcagcag	18840
ggccttgggg ctgcctcggg ctgtcagtgt gtctactagg ttctgagatg ccacctctgt	18900
gatccactgt agagagatat attctattat ggtcaatgca tagaaatttc ttcgatttag	18960
agactgaaca ctagttagca gaactgaaat tgagctctta aaagattttg atgactggtc	19020
tgtggatagc agactttagt gtggttatta tgcggacatc ctgccagtgt taaattccct	19080
ggagggtttg tatgtgcgaa cataagacta aacttatttc tgtttgttg agaagaaatg	19140
attaaaaactt ttcattgatg tacttctgta acagactttt ggagaattga agcagtgggt	19200
atattcagta ttgaagtca tagatgaata aaggaggtat gtcgtagtgt gcactggtgg	19260
catggcctgt ggtcagcaag gcttttctgt gaaggatgt gcacagcttt ctaaggcagt	19320
gaaaagtctt ggcaatgtta gtattgagat aatccaaaac acttagtgac tgtttacatt	19380
tttaaggga tagttggcca tttaatggt tctgctaac agatcaaatt attcagtga	19440

gaggtaaaat attttcagaa tgtaattttt agatgtcatt ttatagagaa tgtatatgag	19500
caatgacaag gtcagcaaaa tatcttagca aaacttgatt gattcattcc atgcacaggc	19560
aagcactgtt ctgggcaccg gagatggagc agtgagccat tgcgtccatc cacagatggc	19620
ctccaggatc gtgcgggttg caggagggcc gctgggtggg cacggctggg cagtgcctc	19680
atgtgggttt tgttgggctg ctcttactgc gcaactgttc tcagtttggc cgggtgtcca	19740
cctcgtgcc tggccccac ccctcgctt ctgagggcct cacaagagc caagcgaag	19800
gcaggctggg gactttgcag gtcagcccag aggccttcag atgatggtg gtactgtccc	19860
gcggccacca tcagtctcac gctctgcctc gtgcgcagtc ctggcgtcgt gcggcacctc	19920
gctggtcctt gctctcctgg aaggaagggc ccagtggggc gcttcgccag agccttcttg	19980
tctgactccc ttaccaaga ggcatggatg gcaggggccg cggctgtgtc ctttctgttc	20040
tgaagagca aaacaaattt gttcttggct ctattatct aatatttgtt acaatagtgt	20100
ctcactttta ggtccatttt attacagatt tcagacaggt gtggttatta gtccccca	20160
ttgtttggac acaatgcaa gtgcaggagg cccctgttc ccctgagccc ctttctgtc	20220
aggagcacgg gcagccacg cctcgccatt aatctctct gttttagggg aggaatacca	20280
ggccaccccc tcttctctct gtgcaaggga acagacattt gacaaaaacg gatgccatgt	20340
taacgtaat tttgtttgtc tgaggcagat tgcagcaggt gttatctcca tactcttct	20400
ttcctggagt gttgagcatg tctgatagt aggggatgcc ccggagggtg gtgaatgtgg	20460
ctgcacaggg cctgaaagct atttgatgtt gctgttactt caggtagaac ttaaagtga	20520
cagtacattc tactctgcag gcagaaacct ggagtggcat ttgacaaat tggaatgccc	20580
tgtttatagt atgctttaat gagttaaatc tgggggatgt ggatagaatt ttagcatcct	20640
agccttggta ttcttccatg actttgggcc aattatttaa taattccaag cctgcatctt	20700
tgtagaate tctctaagtt tctctgttg ttatctcag aacgggactg tgaggtacag	20760
gaggccacgt ggtgtagtgg tttaggtgga cagacttccc agtgctgttc tcatggagag	20820
cccaggcctg tgcctagctc tgcagtgaca gtgatagtga ctggtgaagg taaaggggtc	20880
caccagacg ctcttgctga tggagagagg ctggcctgtg gctcttcctt ggggtggata	20940
ttaacctgct aacgtgccgt atctagtcct gcttacatta ctaagtggta ggaaatttta	21000
ggtaacatct cagactttaa agtggcctac tgagcgggta gaaaagatag ttaaatgcct	21060
agtatgtagt tgggtgtcag taattgttga aaagatagaa gctttacttc aaagctcttg	21120
tagtttgttc agtttgaaa aaatatttta atgttgggat gtattaacag ctggactggt	21180

ggctgtctga attgggacca tggttagggt gacgtgtttt cttacttttt tttttttttt	21240
tgggtgagac agtcttgctc tgttgcccag gctggagtgc agtggcagaa tctcgcccca	21300
ctgcagcttc tgcctcccgg gttcaagtga tttctctgcc tcagtctccc gggtagctgg	21360
gactacaagc tcgtgccacc atgcctagct aatttttttt ctatttttac tagagatggg	21420
gtttcaccaat tttagccagg atggctctga tttctgaac tcgtgatcca cccacctcag	21480
ccacccaaag tgcctgggatt acaggcgtga gccaccgcat ccagacacat gtttttttaa	21540
attaatatgt atagataaaa ttaggctgca gggatggcct gatttgcagg tgcttcatga	21600
gcaagggtgc ccagcattta tttgtctcta ctggagtctc atgtgtgctt gcagcctagc	21660
cttaaacctt ctgtgggcgg tttggaatac ttcctccaaa tgactttttt ggcagggtgg	21720
gaagtggcga tacttcaggt gagagacagt tgaaattaac ttacacaag agccaaactg	21780
taggtctgac tggggccact cacttttga ctaccctctg gcgggtctctg taagaggtgc	21840
tatatgcttc cacttttcca gctgttctgt ggccctgttt tgtcttctgc tctttgcttg	21900
attagtgaat cttagaatgg aaacaggcaa gtttgatttg ttataattcc taggagttct	21960
agcattaagg aagcagatga gtttgatttg ttataattcc ggggactgga taatttgctt	22020
tctcctctct ccatctttaa ttaatctctt aaaggaaagg aggacgacag cacttttctt	22080
gcagtcacgc gtgtaggctt cagccttaac tcatgacata ggctgggtgcc actgaccaca	22140
gggctgacct cagctcttgg agcccatggg gtgacaggac atcagcacct ttgaggtggc	22200
ggcatgaggc gtcttcagg ccttctcctt agtgccttga aacctgctt tagttttttg	22260
ttaagagaga cagaggccct acttactcct atcccacagg catctggctg ttgacctcct	22320
tgttggcctc ttaaggagag aatacttgag tattgaatta gatcaacttt tctgcctcca	22380
gggaccctgt ttctctctgc tgagactggc agatggaacc tggatttagt ggatggtcac	22440
caggtagctt ggcgacctg ggccgtggg cccctgagga ctcacatac ttttttctg	22500
ttcatgtgtt ccttccccac accttggccc attctcagtc cctcccatcc tccttagctg	22560
aagcactcag ggaggtgctg atggggcctt gggacatgca ctggagctgg gtcccacct	22620
cagacctgtg cccgactgtg ccacattcat tggaaagctg ctttcacact tcctggatgg	22680
aattctctca tttttttcag tgcagaatca ctgagatgat ttttttggga taaatcttta	22740
aaggccattt gtaaatttat tgatacttgg aattgacaaa attcacttgt ttagtgttgc	22800
taagtcatac tigttaagtt tgttgaacac agagttttca ttttatactt tcagaggaga	22860
aatgaaactg aatttcattg ccagaaatat gtttgagtgt catcctaag taagaacaga	22920
acagaaagcg tggtagctt tcattgtaac tctagtatgt tttctctttt gtccattaga	22980
ctacatgagg aaataattga cttttataac ttcattgtccc cttgtcctga agaagcagct	23040

atgagaagag aggtggtgaa acggatcgaa actgttttta aagacctttg gccgacggct	23100
gatgtgagta tgttcttttg ggttctgtgc cgcaagtcac gtgcgagtaa atttaaacgc	23160
cctgtggtga tgggtcggct ggatccacac agaccttttc ccatttgccc gagaaagcag	23220
ttctccaagt gtgctttgag agggccaggt cgcctgcaat gctaggaatg cacggccccc	23280
ggccccactg cacctgatgc cttcgacacc tgcggtggcc acgggtctgt gtgacactgg	23340
cgcacactca agtgcgagga ccattggctg agggattttt ttttttttg gagcggggag	23400
aatgatgtga ttgtttctct taagttcacc ttaaatttag aaatttcacc ctgtcaccca	23460
cccctgcttc cccaccacca cacatggtag catataatgt gttcattttt gtaaaacttg	23520
gaagtgttcc ctcatcacac accactcttg cggatgaagga acaagtgttt ttgacatgtg	23580
gagaggggcc ttctggaatg cttggtgcag gcggtgtgaa gcctgccctt ggctggctct	23640
gctcagcagc cttccctgct gctggctggg ctgaggggac cggcagggtt ggccgtgctc	23700
tagctgtgag gggcatgtgt gctcttgggt ggcggtgggc aaggacgacc cagttttctg	23760
ctctcttta aaaatgatac atatttttg ctttaactt cagagcccta ggacaaagcc	23820
ctgccccagt gccttagctg tgggtttaag aagaggttga agggttcaaa gctagctctg	23880
gaaagtcttc agctttgaag ggtttagggg tgaagacaaa acttgtttca cttcttaact	23940
tagagttttt aaacattcct ttttggggca cgtctttaac ttataggga ttttctggtt	24000
aattgttaca cagtccttc catcagtttc caaggtagtt ttatttttta cccaagggtg	24060
tagtgagggc ttctttggag taagaagtaa tggtagtgtg gctgcttggt ctgtggtata	24120
cattttaaag caacctccct ttctttcagg tacagatatt tggcagcttt agtacaggtc	24180
tctatcttc aactaggta gtaccagact gcatggcatg ggctagtgtc tgtgcttatt	24240
tagagcttg gatggtgtct gggcgatatt aagggtcaca aatagattct ttgtaattga	24300
gtctaagggg aaaaaggcca gctgaaggaa aagactgtgg ttacagaagg aaattggcag	24360
aaagatttaa tttagtgtta tgaattcatt gctttgcatt ttgcctcaca ctttaattgt	24420
tggggtgcaa aaatgctggg tgctggaaac gtgaagaaga caggtagggag gactgtggga	24480
agtaaacgca atagaaaaca ttctgctgat actttagaac atgtgtttga aaaattgac	24540
ttatgtttta atgaagattc aagcaaaatt ctctttaaat agtattttct aagggttttt	24600
acctgataag aaaaagtcaa acaagtttgc attctaaaat gtaaactggt attttctcat	24660
taaggattct tgatatcaaa ataaatttca gtgcactatc tcattaaaag ttaccttct	24720
gttaaccac tgctagttag catttgagg ctgaagaggc tctaattca ggatttgggg	24780
gttgatgtta gcagggccaa tgggtaattg aacaggttcg ggtatccagg aatccctgag	24840
tctgcaggag tgatccagt taggtagtgc tggagtaggt gctgggagag cggggcctca	24900

gcctgctttg ggggcaggcg ttttcatctg aatccctca catacctagt gctgttggga	24960
gaatcattta acctttgctt tccatcttat ggaagtcttc ccttcagttc agcgaggatt	25020
tgctgtagtt tatgaactgc atttcacttc cttaggggcc atagcctagt gggatttgt	25080
cttggccttt gggggagacg caggcacatg tgcggtggtg cttatcctgc ccacacagat	25140
gtgtaggctg tggtaagggg agcagtggct gacgtgcatt ttcttctgtc agcgacatag	25200
acctggtggt cttcgggaaa tgggagcgtc ctcccttaca gctgctggag caagccctgc	25260
ggaagcacia tgtggctgag ccgtgttcca tcaaagtcct tgacaaggct acggtgagt	25320
cctggctttg gccctctga ctgggcagga gcctcgtcac atcccagggtg gttacaggat	25380
acgcctgtgt cagagctcg tggatattta cacagttatt ggccacggtt tcgatgatta	25440
atctgcttct ggtatagaca agtgttttat gttttgttt tatagtcatg atcaccaact	25500
gagaacgtgt ttagtgagtc tgaacttttg ggatttgtga gccattaaa ctgttcttgg	25560
aatgaaaata tatgattgtg tctactcatg ttaggatgaa taggaaagga gagtcatatc	25620
tgaagcgga cactgacgtt cagggtctgc ccattttgga gtgtttggct caatgattaa	25680
accatggttt ttatgattac catttgctac gttaaattca agaggaacaa cttagctgtt	25740
ccttcgttgt tccaaaatat atacatata gaaaagcctc ttctctttgg gggaagtgtg	25800
gagatgagac tgtgtctggt gtgtacttgt taaagtttat gtcagttcaa gattctaagc	25860
ccccagtgc tgggaggtac ttgcctgtcg tatgacagtt cttagctcac ctgtgcgact	25920
ggctagcatt tcatttttaa attgtctgt caacttatgt agtgtgtgat tcacatcctc	25980
ctagtgttta gcagagcgtc agttaaggcg ggagcttcct cctgcctgtg cggtagtagg	26040
ggagggggca ttcacatgct tctcagggtga ttctttgtca ggtgcttttg attgggactg	26100
ggggcaaatt ttaaacgtg atatatgcac tgaagagtc acatgtacca ggtgcacctc	26160
ttggtgaaag ttaacgaagt acatgtgctc acgtcattgt catgtggacc agagagagca	26220
ggcagcacca gaggttcct ccaggcccag gttccaaaag gggctgttgg ctcttctcat	26280
gagcatgaga cgagccctgg ctggccactt tctcaaatgc ttatgggcct tattgcactt	26340
agctctccca gccactctca ccagcagaca ctgttgctct tctcatttta caggtagga	26400
aacaggtgca gagaggtgag gtagtaagcc caaggtgggt tggcggcagt gcgaggcagc	26460
acctgcgttt agcccaggcc gctgttgtct gctgctcctc tgttgtgtcc aaggggcagc	26520
ggggagggtg atgggaatcc tgaccaggcg accacctttg gagtagagaa ctaaggtgcg	26580
gttgtcctga ggacacacag taggttgagc agttgttgca gtaactgctt cgtcccagt	26640

acctcattac tgtcgcatat tggctactaa gtacctcttc ctctgttgcc tgaaggccag	26700
tgtagactgc agggagatcc tggagcctgc cactgtctct ttccaggac cgtcctcacc	26760
atgcagccgg tctgtcatgg gcacaagagc cccggggcga gggccgagtt taaggtgaaa	26820
gcttgtctgt ttggaaggac aacccaaaac tgaatgttcc agtgttactc ctcacctcag	26880
gatttggggt tgcctcgggt agtgagtgtg tgcaagagta gggcaggaga gtgccaggag	26940
tgactgtggg gaggagtcca tgagatggaa aggaagctgc ttcttgaact ctgggtgtcg	27000
gggaaggcat agccatcgag tgttgacttc ttccaaagca gtttctgatg agttcttttg	27060
gaaagtgttt tgtttctctg ctttcttaga atgtgctggc ccccagagct taccgtgtct	27120
ggtggttgca gtggcgcca ggtgactctg gccccactgg cctgtcctca cacgtgagt	27180
ccttggtggt ttgccctcaa gtgtagacat taaagcccag aataggtgtg tactgaatgc	27240
cccgctccgt tgttgctttt cactggtgtt taaacctttc atcagaccct gattgttttg	27300
gttaaaggaa ctccgttttt aatgcttcac ggctgaagga aaccaaacat tgcctttttt	27360
cctggaagaa cacagtttca ctgggtgggt gggcgggtgg gcgtgagtgt ggcctggaca	27420
gttgctcagg caggttttga gtgccatttg gtgacagttc ttgttgggga gagtatttct	27480
aaaatagccc tttatttctt gaatctttta ggggaaaggt ttttttgta aaattatctt	27540
aaagagtga aacccaaagt agataaaca taccagtatt gtttggagaa acagtatcag	27600
tataacgtac aatttaaaaa atggctttga agttacatta aattatttca aaaattcgac	27660
caaatagaag ttgggggccca ggcacctctc cccatcccag cacgtagggt gggcgtggca	27720
gagactaact catcatgttc cctgttagct cctccccctc agtcctcttt gatgcttggt	27780
cacctccgtt gctgatccag ggctgcaggg gcgggacaga acgtgggcct tgctgtgagg	27840
ggctggggcc tgggagtgtt cctggattca gggactactg atgctgacaa tgttctctga	27900
ccccctttca ttactaagaa aaaacaccaa acctctgtac agctttggca gcattttgat	27960
gcctggctgt ggagagtcca gcatattaaa gcagttctta aaatgaaac ttacaggta	28020
ccaataataa agctcacaga tcaggagact gaagtgaag ttgacatcag cttaacatg	28080
gagacgggtg tccgggcagc ggagttcatc aagaattaca tgaaggtact gtgcttggtg	28140
acctcgcga gcgaaagtgc aggactggag tgcttatgct cggcggcatt tctctacag	28200
atgtttacag ctgtcagctg cacacagggg tctttcgtaa tacagactac acttacatta	28260
tttctctac aatactattt ctagagatac ttgaaatta catagctgtt tttaaaattt	28320
gcttttcttg agtaaccgtt ttatgaagt gacaactatt ttagagggt ttgttaaaat	28380
gttgtttcca gttattacaa agagactgct tctagctcag cgtgcctcat tggcaggttt	28440
tgcgaggggg tccagtggaa gttgataaat catgaggtgt cttagatata ctcactttgg	28500

gtggtctcag tgccctgagga tgggcagaga gatttggttg agctgatgta tttgggactc	28560
tgaccatgtt cagcaccccc ggggtggtcgt gacttccttc ctgttactgt agagactgtg	28620
cagtccttag caggggcaaa tctgtttaca gtagaggcca ttgtatgcct tagcaggggc	28680
aaatccaccc ctgcaatctg gtcccgctctt gttccatctt caagggcctt gcccttcagg	28740
ttcccccttc ccccttgta tctggtctga aggagcacgt ctgccccag cacaacacgg	28800
acagcagcag ccaggtttc cctccctcct gtcactcct gccgctctgc ctcccttgc	28860
accctcactc tgctctcctg ctccggaggc cccactgtc ctacggcct gcgtagcaag	28920
cacataaaca ctccagcgaa cgcactggtc tctccttgag ttccctttgtg cctgtggact	28980
cttcatggtg ggggtgcacc cctgctgagt cataaccgag ggagagctcc acagtctga	29040
ttttcacaag cccctcagga aattaattct tagcgtctcc caaccagttt gagacttact	29100
gagagtcttc agatgggcaa gaggatggag gaaacgttc tttctgtctt gtgtaatttg	29160
ctatgtgaaa tctctttgaa agtatggtaa ttactcaata aatcttttc ttttgaatt	29220
tacagaaata ttcatgtctg ccttacttga ttttagtatt gaaacagttc ctctgcaga	29280
gggacctgaa tgaagttttt acaggtggaa ttagctcata cagcctaatt ttaatggcca	29340
ttagctttct acaggtacgt atgctttctt gcgaccgttt ctgttgagac atgtgtaaga	29400
gtagactttt ccaaccagtt gtctgttagg ttccagcagc ctttgcctc cttttactat	29460
attgtttcaa ttgttagag gctgatttct gattcttata ttaaaacct ctgatcaat	29520
gcacctttct ggaggctcct ttgtagctca tttgtactg ggtglaacgg ttagtgcggg	29580
gtgccatct ggttctgtgg gtccagtga catcagtga agctcaagga gtctctata	29640
ttcagaaatg tccatttcat ggtaacaat aaacatttgt tggctgttc ctgtgattta	29700
tattgaaaaa aaattgtctc agaataaagt ttggtaccac atatgagaaa aggatttaca	29760
agattgcttt ctcaattgat gaaacctcat tttttgtct gaaattatat gtggctctta	29820
ttttgttgag taacatggaa aatctatcag tagaaaacag atgtgtttta aaaaatattg	29880
ttaaagtctg tgatgtattg ataaactgta cttacacttt ttaaacattt aaaatcatct	29940
ctaattgaaa cagtattgtg tttatatttt cttgagtga gaattctgtt ctttacagaa	30000
tctttcctgt ataatttagc tgcacaactg gatttgcca tgtttacat taatgttgta	30060
cttgtattg tgctgagtga gccgtttctg ttcatgattt ggtaatgttc tcaactgtct	30120
gaatgctatg atagtagaac cactgggtaa ccacctgtga tgatcgagc ttccttggtc	30180
tgtctctgca gagatgcttt aagagtagtg aaaatggaat tccatgtctg ttttcttaca	30240
gttcaagtea cactgtcctg ttttacttt cccctctgag atgtggccgt tagtgtatag	30300
cttttcttc atagtttttg gacattattt tgaactaac atgggcctat gttctttact	30360

aatatactcc tgacttgacac tattttcatg gcctttagt aacaacagct acttaatact	30420
ttgatcatgc atgtgccatg tgtgcctggg cccagggcct cctgccaccc cctcaggggg	30480
tcctttcagt gatcctgtga cccacagga ggccaccata gcatgagtcg gattcctggg	30540
ttcactgcca catccctgtg cctgtccagt gccagagct tgtcctgcct cagcgggtgtg	30600
actgtggcaa catttgagtt tcttgactga gtgaggggag gagggcccacc ctgccactgg	30660
ccaggtcttt ggatatgtga ttttggctaa aagacaagga ataaggaagg gaataaagg	30720
gaggccagaa ttggaatcct cctcttgtgt ggtggaaata cgcagagAAC tccgggattc	30780
ttctgaacct taaaacatt tgtatgcttt cgagctgcag ctctctctgg cactctgtgt	30840
tataaatagt ttcaagcacc gtgcttctct gagggatttc tctcatgtgc ccttgiccat	30900
ccctttctag ttggcactgt ccgatagaat tctctgtgat ggtgacggcc acttctgcat	30960
ggtccggcaa ggggcttggg gccacatgtg gctactgagt attgcagtgt ggctgggtgag	31020
agcaacaagc tggattttta attaatgtgt tttagtcat taaatagac atgtgggcaa	31080
tgcaggtctg gacagctgag aattatgacc gtcaggaggt gtggtggaca gtggtttagt	31140
tcagaacaag ccaatgcct gcttttgaag acgatatggc actgaactga gagtgggtgct	31200
catctgtgtg caagcaggat ggaagcttgc tatagatatt atgatgcaat actgatggcc	31260
tatactcagc tgaatcagt catttcactt tctggtttta tgtgataccg ccatactgtt	31320
cagtctaaca ctgaccctg ttggttgtac ttcagcataa caaaattagg atggtgagaa	31380
tctgaaatta catctaccat ccacacaact aagttagtca gaatatagtc aacttatttg	31440
ccaatatattg gttaatcaag tatctgtgtt tgcaggaagt ttgctgtatg gattaacaat	31500
tccaaaaatt aaacgacaat aaaattgaga ttagtacatt gtattccttt tgaacactcc	31560
tcattgaaga ggctgctgtt caggtttcct cgtggtgctg gtgagtgagc gagtgcctct	31620
cactggtatt gccttgaaga ggctgctgga cggcagactt cgttgcaccc tattttcttt	31680
agaacatgcc ctgaatccat acaaattgtg gatgcattgc ttttacagtt gcatccaaga	31740
attgatgccc ggagagctga tgaaaacctt ggaatgcttc ttgtagaatt ttttgaactc	31800
tatgggagaa attttaatta cttgaaaacc ggtattagaa tcaaagaagg aggtgcctat	31860
attgccaag aggagatcat gaaagccatg accagcgggt acagaccgtc gatgctgtgc	31920
attgaggacc cctgctgcc aggttaagggc tccccacct ccactgctgg gagctaggcc	31980
agcttcgggg ggtggggggg aggtgtgggg gctatgttgg ggctctgaaa gcctcgggca	32040
attcatttgc tcttgatgca ggtttctctt ttttttttt ttttttgaga cagtctcgtt	32100

ctgtcgccca ggittgagtg cagtgcgtg atctcggtc actgcaagct cgcctcccg	32160
ggttcacgcc attctctgc ctcagcctcc tgagtagctg ggactacagg caccaccac	32220
cactcccagc taatTTTTTg tatttttagt agagatgggg ttccaccatg ttagccagga	32280
tggctctgat ctctgacct tgtgatctac ctgcctcggc cttccagagt gctgggatta	32340
caggcgtgag ccaccatgcc cagccacagg ttctctttat actaaccagt taataatgac	32400
actttgagaa atccttattt aatgcttcta attaactttt gtctttccaa ctgtttacat	32460
tctataataa agcagaatta aggaaaatct tttttttct gattatagaa gtattccgta	32520
ttcatcctaa atcatttgtt tcccagaagt atgtaataa gaaaaacagt agatgccata	32580
atccctttat ttggacatgt atttctccac ttttttcgta tatggatatt aatgtttatt	32640
attgttatct tgttgaacac atcccacaac gcaaacctgt tagtcacttg gcttttgact	32700
ttatttcta aagatcatct cagggaacac acattggctg atgtgtttt tttttgcttg	32760
tagatggcgt gatttatgca ggctcttgag tggtttttt ggtagcacgg tgtggcagt	32820
tatcatccat ctttttgct gttggatcag tcacattgga gacattgcca ttgtcttcaa	32880
gtgtctactg aaatgtactc aaaaaaaca agaccacat aatcattgag atatataata	32940
taaacctaga aaagataaaa ttccggtact tagaatatat gtcctttaaa aaaaatctac	33000
acttaacctg attgtgaaga atgagttgta ttagattaa aattcgaaac agtgcttttc	33060
tgatgaaaag taagctctc ttgactgact tccttgggtga cttctgtgac agatttcttt	33120
gatttctgt cccagttttc cacacatgag aattcacatt ccattctaaa ggattcactt	33180
cctgcaggtt ccgttagtgt tgactgagtt ggggtgcact ttgggctagc tgcccttctg	33240
actgccttgt gaggcctcct gattgtcaga tcggctatca cactgggtcg gtgctccggt	33300
ctgcacaatg gtagcttttg gcttcttgt gtgtctgcca cctggagagc gggctttttg	33360
tgagctgttg ctccgtctgt gaatggcagc tgccttcattg aggtgggccc tgagcacgtg	33420
ggcaatgatg atgcagacca ggccctcgg cactcacaga ccgtgccctg tgtatggtga	33480
ttgacagggc ctttctagt gccaaactgcc atgcgtgccc atttgtttcg cctgtctggg	33540
ctttctggt gagggcctgc ttcagagtca cttgtatgac aagatctgaa atgtggacga	33600
tgggtgtcgt gtggggagag tctgacatag cttttttgct gcagggaatg atgttgccg	33660
gagctcctat ggcgccatgc aggtgaagca ggtcttcgac tacgcctaca tagtgctcag	33720
ccatgccgtg tcaccgtgg ccaggtccta tccaaacaga gacgccgaaa ggtaatgggt	33780
tgcgtgtctg tgtctgggt cagcatgcct gtgggatggt agttaccct ttcctgtgtc	33840
atttacctcc atgaaattta tgaagggatg ttctgtcgta ttccagtaga atttgatat	33900
gttggatgaag gaaggccttc taggaatgtg ggatggctgt atgggattca tccatggttg	33960

agagttgaaa atttctttct tggagatttg acattttctt cagggtcttt tgttttgag	34020
aggtgatttc tagctttcaa aactttggaa catgatgctt tttctccagc cttgaaagca	34080
taaacattca ctttctaagt gaatgtatct gatcacccaa tccctacat cttctcttat	34140
gtacactcgt cccttgttct acattttggg ccatttttac agtcccaaaa tgtagtcaga	34200
tgtatttact tctgaccag atgatgctgt ggtggtgta gtggtggat tggaggggt	34260
gggagatgag ataggaatgg gaaggaagag taacgtggc gtcaagagt gaatttgaaa	34320
cagtttgata aatctgttcc atggtggatg atggaataaa cagatttcga ggcctggctc	34380
agcagctgct gcagcgctg gtggtgctgg agctctgtgt gttcctgagc cgtgtctgc	34440
tcggtgtttt caggcggagc tctgggccc gtgtaggga ctcactcag taccatctcc	34500
attctgcct gtgcagtggg aggtgaaatg tcagcactgt gtgaccatcg aggggtggaa	34560
ggccacgctc ccctacttg agctgccttt cacagtggc tttcttaggt agatgtactg	34620
cgatccaggg tgtgctggag ctgaatcatt agaagtcata tataattgta aatgtatttt	34680
agctcccttc ctactgtcct tcacctagt agatgatctg ttaggggtat aaggtaactg	34740
ctcaagaggg gttctaact cctgatacct gttgtactct gttgatctcc aacaatgtcc	34800
ctttcgagta ctttaggaag aatcatcaaa gtaactcagg aggtaatga ctaccggagg	34860
tggatcaaag agaagtggg cagcaaagcc caccctgcgc cggggatggg tgagagatta	34920
attcatttgt gttcatcta accactggct ggcgtgttca tgcagaagt tctctattcc	34980
tttgtggtaa attggtaaa ttaagaagat agctagtttt tctgatgagc attaattaaa	35040
aacacaataa gatctagagc agcactgtcc agtagaaaca atgccacaca tagaatttca	35100
aatgcatgcc acacatagaa tttcaaagt tctagggccg tgtcaaatgt gaaaagaaac	35160
aggtgaaata attttgtag attttattca actgaagtca aaatgttaac atttcaacat	35220
gtaatcaaca taaaaatgat tgagatattt tatagccatt tttgtacta agtctttgaa	35280
atccagtgtg tatttatttg tacttacagt acatccttat atgggtgcc aattttcata	35340
aaaaatactt gatctatatt tagattttag aaagttcaca tttgaagatg atttgcatac	35400
ccaagtgtt acaagcatgt ttaatgttt ccaataacta attgactata atttttaaaa	35460
ttaagcaaaa cctaagtgtg ggtttgtcag tcacattagc agcattccc gtcagcaga	35520
acctatgact gatgctgcc gggcggctcc acgccacagt tctcaggagt tattaacca	35580
gactttttcc ctccacagac aacaggatca agattaaaga gcgaatagcc acatgcaatg	35640
gggagcagac gcagaaccga gagcccgagt ctccctacgg ccagcgttg actttgtcgc	35700
tgtccagccc ccagctcctg tcttcaggt cctcagcctc atctgtgtct tcaatttctg	35760
ggagtgcagt tgtgagtgcc ctccctcct ccgtgtgtct gttggacagt ttgtgtctct	35820

ggtaaatgtc catagctgtg agcttaaaat ctccccctta ggtttgctca ggttttgttt	35880
ccttttatgt gtgtggagtg ggtgggaggg tagccccgtg atgtcggcac caggcttcct	35940
ttccccact gtgaaccttc tgaacctgtc tggctcatgc ggctgtcgag ggcagtaatc	36000
ctcttcacag atttaaaaaa aaattaaatc caagtatctc ttctgtattt cctttaacat	36060
tctgtttcag ttttgatgaa attacttgaa ggaagcctgg gtagatttgg gctgcccggt	36120
cagaagttag acttaattca aataaccttt catagccagc ctggaggcag gagttttctt	36180
tcatagcttg aaggaagtag tagtgacact ttgtggtaca gctgtccttg ttgttttttg	36240
taccgggttc aaggattcag acacaccgcc ctgcacaacg cctagtgttt accagttcag	36300
tctgcaagcg ccagctcttc tcatggccgg ctaccacc gccttgccaa tgcccagtgg	36360
caaacctcag cccaccactt ccagaacact gatcatgaca accaacagcc aggtacgtgg	36420
ccctctgggtg cccttcccg tgggtggcccc gggaaggcca tctgagctgt gatatgcgt	36480
agagattcat ggctcttga attcgaagag taactttttg agtctttggc cattgtctgc	36540
ttattctagg aaatctgtc tttttgtgg tgttgaggcc caccatgtag agtttcagca	36600
gtgaggagac tggttctcga gtgctgccgt ggcttttcac gggggccagg tcgactgcct	36660
tcctataagt ttctcactg cccagcatg agactgctgt cgaggatcat cttgagagag	36720
cgactcagtc gcgaccact tagccgggca ccaggcagcg ccagacactt gtccctactt	36780
cctctcagaa tctcagtgtt gagacttttt taaaagtfff aatgtgaact tattggactt	36840
ttttcatggt tcaaattagg catactttct aaggcttttt ctgttagaat gtactgtctg	36900
tttctaaaat ttagataaaa ttagaaatct aaaggagaat tttataaata ctaaattttg	36960
tatctacttc cgattataca tcactggaat atgtgtgggt ataaaacca acatgttaat	37020
tgacttaaaa ccattttctg aaatgtgggg tgtaatttga gcataaaact atgtaggat	37080
atgcaaaagt atcttgactc attacttga gttttgcagt atgctctggg gaagacatgc	37140
tcacaggatc caccctgatt ctggcagagc ttctggaatg ctggctctgt aatgaccac	37200
agagttgatg agcagagcca tggcccagcc agacaccata acgtgtctaa ttactgcata	37260
aatgtaaaat tctgaggcaa ttatttacac tcttaaaatg aattatacca cagataaact	37320
tggttgcctt tttatggica tcacttggc cctgacgtcc tgggccatgt gtcacaaagg	37380
tgtttgtttt aaccaccac aagccttggg gcccttgaga gccagtgcg gctgctgagc	37440
tccagagcca cactctgcgg ctgcttgtgt ggctcgagcg tgaagtctag ggacgtgag	37500
ggtttctagg ttcttatcta agaagactct tgtccacagt cgatctccag aggtggttgg	37560

ggtaaatgca tgggatgcc aagatgcaacg aggtcagtgt tgcaagtctg agaaaagggg	37620
ttctttgttag tgtgttctctg ctgtctgacag taatgggtga tgctgacgta gaagcagccc	37680
gggacctgga cagcaggcaa ggatggatct gccggccgctc ccacggcccc ttgggccacc	37740
agtcaggcca gtctcggctc ctgaccccga gttcagtggtg tgagtcgtgg attcatcacg	37800
ggggtgacag ttgttattct gatgatgcta atgttttgag tcatttgatc ttcaatgagt	37860
tttaaacctt atgacttgga ttactgggca tactttatat tctaattgct gtttcagaat	37920
atgaggtatt tctaattcaa agcacaatat tgtaggtta tagtgaaaca aactgcttta	37980
tggagccac atgcaactgt gccatttatg agctgccctg tggcgggtgct gagctttaga	38040
agccggatgg ttttctgtg attgatttgg taccatggc cgtctctgtc gttttcttc	38100
tagaccaggt ttactatacc tccaccgacc ctagggttg ctctgttcc ttgcagacaa	38160
gctggtgtag aaggaactgc gtctttgaag gccgtccacc acatgtcttc cccggccatt	38220
ccctcagcgt cccccaacct gctctcgagc cctcatctgt atcataaggt atagctctt	38280
cctggtgcgt tcacctgtc aagctgcat gtgagaggtg gtgtgaatg ttttctctc	38340
caaagagaat tcagagaga tcatttgaac acggaattg ctttctgtc attcagcctc	38400
atgtttgctt gtctttccaa acaaaacttt aaaaagttaa actattttaa gatgtaagat	38460
acagtttaac tggttgccac aaacatctct taattcctct gttgaactga ttagcataaa	38520
actaaaagt gaaataaggc tcaaaatgaa gacttttctt tteccattta tataattcat	38580
ttatatgcta aatacctcgg tttctaagaa gcaaatgata aaaccaagag cagatctgc	38640
catgatgtc catgtatgt gctgtcattc ccacgttgc tgatccccac ctgggtagg	38700
agcaagcatc aggggtggca gagctgtgtg ctgggcctca gcaggatcct ggcatgcctg	38760
cccgtatggc tctcacaag tgcagctgtg tgcacgaaa aaacaggtca cattaggttc	38820
ctatgttctt gaagtacctg aatgattggg agagccatga cgaggatctt ccaggtcagc	38880
ctctatcatg cgtgatgtc ccttgggctg tgcggatgct cggtacttct atcgggtgtc	38940
acacctctta ctctactcca ctctctctt gcttgtctaa tctactttg ccaggaagtt	39000
ttattcttga ggcttgcgtc ttggccctg tgttgatga tggttgttt taggagttaa	39060
gcatagaac atttctctt ggatttatgc atccccata gacacattca gggtgaaaga	39120
acaacttgc acagcagctc ctctgttga ttttggttt gctttccag cctctcctg	39180
ctgtttgtc tgetctgaga ctccctaaa gccggcgtgt gtttctctc agtctgctt	39240
gccgggacct tgcagtgcgg agaattgtct ttgggtgcag cccaagcaca ggctgtgtca	39300
tgccgggacg gacaggtgc tgaggcgag agtaccaggc cctggcatgt gtgactcgt	39360
tgtttctaga aggtcacagt tgggggaaga acatgaccgg gaccttctta tttcttttt	39420

tttgggacag aatctcactc catccccag gctggagtgc agtgggtga tctcagctca	39480
ctgcaacctc cgctccccg gttcaagcaa ttcttgtgcc tcagcctctc gtagtagctgg	39540
aattataggt gtgtgccgcc acaccagcc aatTTTTgta ttttagtag agacggggtt	39600
tcaccatgtt ggicaggctg gtctcgagct cctgacctca agtgagctgc ctgcttcagc	39660
ctcccaaagt gctggaatta caggcgcaag gcactggcac ctggccaggg accttcttat	39720
ttctatggat aagtagaaca agttagaagt gaggttctgc tgaatttgtg tggtttgatc	39780
ctggtatatg gttgttgctt tcagtcagtc acggaatggg aagaatactt ttctgtcaaa	39840
tggaaagatt ggaaagtccc agagggcagg tgtccatccc tctccttac gtaacatcac	39900
gtcggcgctt agtgtgttca ctgccggagg acgtgggcat tgtgcctgtt gtctggctcc	39960
aacattgctg tctctctctt tctccagcag cacaacggca tgaaactgtc catgaagggc	40020
tctcatggcc acaccaagg cggcggctac agctctgtgg gtagcggagg tgtgcggccc	40080
cctgtgggca acaggggaca ccaccagtat aaccgcaccg gatggaggag gaaaaaacac	40140
acacacacgc gggacagtct gccctgagc ctacagcagat aatggctcct ggctgcgtcg	40200
gcctccccc cccctccgca gactgccccg cggcctcggc caccggcagg ggaaccgaga	40260
ccagcacccc gcacgtcagc cgggctcacg gcacgcccgc cgtgatcac tctgcatgtt	40320
tctttgtgtg gtggtcgcgt ccatcttcaa gaacagctcg ttgtgctcat ctgtgaagcc	40380
ttattaaacg tggacgttgt tttctgcctt cccaggattc ttcttctagt gctgaggcag	40440
gtcaggctca ggaactgcag ggacgtgaac atgcgcttgc ggtttgcggt agccgtgtct	40500
gttcttctgc ggtttgttat ttctatttcc tgtttgtcaa agcagcagag gagatcaaac	40560
cccgttctgt tgccttctct ccatggatag gcttgggagg tcattgtttt actgccctca	40620
cattttgttt gaaatttcag aactgttttt ctatgtaaat attgaaaacc tatgatttgt	40680
gcaataactc agatattttt tatttaattt cctattttca cataagttat atttaaggga	40740
ggaggggaatt ttttttaaac aagcttaggt cctttccga gctgcatttt ctaagttggg	40800
tcacgtgtgc ggctggttgt ctgacgagca tcgttacaaa cccatgatg aggggtttgg	40860
ggttttattt tgattctttt cttttggtcg gagtgagtga aggagtcagg tcgcctgac	40920
ggttttccag agggctcggc tccagagcca cctgacggac tgcccgtggc cctgctgtcg	40980
ggccccaggc cgttgtcttg ctctgaccac agagttttta tgttttggtt ttcagttctt	41040
ttaaactgga caacaaatcc agcatttcaa gtgccagaag tataactttc taaggagaga	41100
agggttgtca cgttataaaa tctttaggaa aatgtgaact ggaaaatgtt tcagtcagtt	41160
ttagtgacat agcctgtgat gatgggtctg gtgactatta ttgcggaccg tggtagccag	41220
ttttaggaat gtggagaaag gaattctgtt gattccattg aggaatctgt agcgtatgca	41280

ttcgttctgt taagagcaaa tctaggagaa gtgcttcagc tgcccagtc gccgtgggga	41340
gtgttttaat ggatcatgtc gcaggagagc acagcccagc gttggggccg ggaccgttg	41400
cgcccagcgt cggaagcata caggtatact atgcaagtgt attctgccac aacaaccact	41460
gtctttgtta ccttttttg aacaagaata tatccatcct gcctaaccct gagtttttgg	41520
agcaccacag ttgtcctggg agttgggtgc atctttagg ccatctgact tcctgttgtt	41580
aaaacagggg tctggtcttg ctaaacacta caggtaggtt ggtctttgaa gtccactagt	41640
ggagaatgtc gagacaagat acttattacc atgacatctg atggatgtgc agcagtgggg	41700
agttctagat tgatctctga atgtgatgga cgcccagcaa ggacaagctt taaaatgtct	41760
gcggtctgcc cttttgaagc aggactggct cactctgtca ttgggagctg tcggctgcga	41820
ctgcaggttc tctaggagc attccagaat agagtagcac actgtgtctg cagttctcga	41880
tgaccgaaag ttatcaaaaa tatttaaaat atttaattg tgaacctatt gataaagaat	41940
atttataaaa actgatctgt aggcctgtac taatctctac gcattagcaa tattgactgt	42000
aaaccacat taaggaaacc actacggggc cggcagttag tgtccctgg ggtgtgcatt	42060
ttaaagctcg attcatagac acaggtacca tgttccattt ccgtcatggt gaagcagatg	42120
aattggcctg gctaccactg tggttgtgtg ctacaggttt gacaaaagat atcatgttc	42180
gatttttttg tgtgtggaca acaatatgga agctaaaatt gacatatttt tatgtaaagt	42240
ttttctattc ttigtatttt aataaacttt ggaaccaggt ttgtgtttg tgttcaagtg	42300
tatgctttca agggtaagag cggcttcac attttcagtt ttgaatttct aaattagggc	42360
aatacgttaa ccagttattc taaataagat tcaaaagaag gcagatgac ccagtcctat	42420
aaagcaagtt gcggcagga gattatgttg tcttggtcc attaaagtag gaggaggtga	42480
aaatacaaaa attagccggg catggtgact cactgagtag ctgtaatccc agctactcgg	42540
gagggtgagg catgagaaat gcttgaacc cggaggcaga gattgcagtc aatcgagacc	42600
gtgctactgc actccagcct gggcgacaca gtgagaccct ttctccaaaa caaaaaacaa	42660
aaagtgggtg gaggttctag gctttgcaca aggcctatat aacagtaaca gaaacgtgct	42720
ctctgtcctc acattctgat gctaacaaat tcagtaaaac tgtttaatg gttcttacat	42780
gcagtttctg gcaagctgct atgtgatatt gtgtacttag actgcccagg ggcaacattt	42840
tactttcttc atttctttta ggtcaacatt gcatcacttg caaacaagac attacaaacc	42900
aaacaatcat agigttagctt aaaatgcaac ggacatttgg gatttatttg agaactgacg	42960
tttgggattt atttgagaca gagtctcgga gtctcgtct gttgccagg ccggaatata	43020

gtggtgcaat ctcggtcac tgcaggctct gccttcagg ttcaaatgat gcttctgcct	43080
cagcctgccg agtagctggg attagaggca cccaccacca tgcctggctg atttttgtat	43140
ttttagtaga gatgggggtt caccatgtcg gccaggctgg tcttgaactc ctgacctcag	43200
gtgatctgcc cacctcgcc tcccaaagt ctgggattac aggtgtgagc caccatgcgc	43260
tgccacatt tagaatttat aaggaaaggt ataagaattc ttctaggcca gtaagtaca	43320
gaactgcatg tccagcctg tgcagctgta gaactatcaa ctgagtcat gtgtagaac	43380
tatcaactct agagtcttc cagtgtcaa ggtgggtgtt gtgggtaaaa cacgttcctt	43440
ccacccaaag aacagagtag cctgtctc ttggcacctg gttcctgagg ggtgcagaa	43500
gtgtctcaca gcactgccta gtggtgctgt ggggaagatg gcaggcagct ggtgggact	43560
cgaagcctc tccagggggc cgagccctgt gcagggtctg catgagctgc catggtcagg	43620
gtggggctgg caggagctga gctgggcctc cgagggaact ggagggttg tagccagggg	43680
catctggagg aggagccac gacagtgtg aggtacagg cactggagt gggagatgtg	43740
gctgagttag cctctgttg aggcgggact ggtgggtgtt gtggggggc actctcgcc	43800
tgccccgat ttccccgtg gtggtgatgc tgctactga gccactggtg cctgtaggag	43860
agctgtcttt aggaggctc caggagcagc cactggagca gccacgttac caggagcct	43920
gaggccccac agaggcatct gaggtgtcag atttgggtcc cgtctctc ggaagctgcg	43980
agtactggaa ggtaagggt ttctgggggc agagtgaacc tgtccaggcc actgcgtgaa	44040
catcagtaag cccaccagt catctcgga ccccgtagc tggatttcat ggtaacaggt	44100
aacccctca tgaccggtt ttgtacatgc cttttgatt gtccggggtc tcgagtcca	44160
cctctttacc ccgtgagata cccagagatc tctgtaaatg ctgtgccag catgcctcg	44220
cctgggcatg aaccgtacg aggggaggtg gcgacattg taatcgagat atggttctgt	44280
tgtgactggg tcacctgtga tgccctaagc cttgagaact tgtcatgtgt gtgtcattat	44340
cctcttgctg tctaactgt gagattcttg ccaagcctta ggtgacttg actaccttg	44400
gtccaaggta atcgctaga atggacgtg gctcctgtta aacacacaca catcccagac	44460
accacgccg gggctatgcc tgttgtttaa gaatggccc aaaatatgtt gcctgcactg	44520
tgtctccagg gcctgtgtg gagggtagc ttgggaggc cgggtccgc tagccctggg	44580
ttgaagggt aaaccgctg gtgtcattca tggtagatt tacttacct atgacttgat	44640
cctagagaag gccagctaag gacttcagag gtcttgagt gagttccagg caagggaag	44700
aaaccaaggc tttcatggg ttcttaggta aaggaaggg gtgtggacca gtcgcactgg	44760
gaggtcaggt cctgtctcct aggaagccac atggctgtg ggtgagcttg cccagggttc	44820
cttctgccca gtgtggatat ggcgtcctc gccagccct cttgagatgg aacgcttgga	44880

gtcagccaa tgcacagtc gtcacagtg ctgtgggtc actcacactt ggttgagagg	44940
tatgtgactc gaggcagatt cctgtcattc ctgcttgtat ttcatcaagt cctgagcgag	45000
gtttgtggtg atgagtgcag gtggctgtga ccgaatccag gtctcctcaa cagataggag	45060
acctccgcac atcctgccat gtcactgttg gaattttcaa gttgggagga atcttaagaa	45120
tcagctagag cagctcagcc ccaaaaatga gaaactgaag tcctgtgatg ggaagggtt	45180
ctaaaggtea cgtggcacat ccgccaggcc ccgagagcg tcctgggcct ggctccacg	45240
ctgctgctct ttgcaaaggc ctgtggcccc tttttgtgt ctgacgacat gtagagaaat	45300
tgctgtgagt ttacgcagaa cactggtgct tacgtataa ttgagtctca ccaggttctg	45360
aagatgcgtc ttgtgccat ggctcacatc tgtgggagcc tttcaggagc agcggcatca	45420
ccagcctggc cctgtgtgtt gaaatggtta tgggtggaact acgtgggctc atgaaacgtg	45480
ggaggcttcc agttggactt tttgtggcca atattgatag gatcctgcca gcggagagcc	45540
cgggcctagg gccaaacggc tggagttagg agctgggtg cgcagagccc tgaaggatt	45600
tggcagggca ggggagaagg gagtaacagc ctactgtgc ttcaggcttt tccttctgg	45660
ttcaagtgtc cgtgaaagc agctaacata atcagtacag cttctctgtt ttgggaaatc	45720
aaaccccaaa tctttaattt gatttaaaaa gctttccagg atcttgcctt tgcctccctt	45780
tccaatcttg ccgtcggca gttatttctg ctagaaaata ggtatttccc tctcagtgtc	45840
tccaatgtg aaagaaaaat catcgtcacc aatagtcggg tataagagag gcagccttct	45900
ccggaagggg accagtgagc aggcagttca cagagcagaa gggagggtgg atctccaggg	45960
accgtcactg gcttcaagtc tcgttctgt tgccttctgg ctgtgtgtcc ctgggcatgt	46020
cactcaactc ctgtgtccca gtttctcag cctcgcaatg ggccattgta cagactaaac	46080
gagtaaacgc acataaagca cctggagccg tgccaggccc gatgtgagca tttgggccgc	46140
atcgactcat gtgattagtc ctggtaggcc cggcgcaggg aaccaagcct gtcaatttaa	46200
aggggagtgg caggaagaac tcatttttaa tgacaggcaa aaagggaata tattgtaata	46260
catggcttcc tattttcctt ttcccttttt ctgtcctttg aatttataat gttgcttatt	46320
tggatattaa gattcttctg ctggagcttc aaacattttg aaagaaaaag tagtgtcatt	46380
taataaatgc tgtcatttga cgctctggtt actatttttag ggcagcatgg taggtagata	46440
ctgctagtta cttaccaat atccattttt ctttattact tgcaggattg ccaggtttag	46500
aaaatgaaaa cgcaaaactc caagttaa at ttgaatttaa gtagacaatg aatacttttt	46560
tgggtgatgt tccaatatg catgggcaat ttaactaggt gtcctgtatt ttatctggct	46620
caactttgtt tagacagcag ggtgcacagc tgaaaagata acttgtataa catccttgca	46680
gctaggggtg gttgcaacag agtgctttcc tttggaatga aacttttctg ggataaagta	46740

ctttgcttcc ctcccttgat tctggctgga attcaagtgc aatgcctggt gacacagcag	46800
ccatgttgta atcatgaagc ggctagctgt gtagtaaggc tgacagagca ggaagctgga	46860
aaggaccagc agtcgtgagg ctttgggcct tctttatatg ttcatatata acatttgcat	46920
gaagaagaca cccgcatctg tttatgccac tgatattcag ggctctcagc tgaatacaat	46980
tttaactgat atatacagga aacgcacatt tcaaacaaaa tctcatgtga aactccatat	47040
gggtggttct ggttaaagca gtctggtagg gaggaaaaag gggacatcgc ttcattgctt	47100
gaatttcggc tccactccct tcccttctc ccagattttg ggggatgccc tgtggaacct	47160
ctcactttct atggaacaca tctttaagcc aggaaccac ccattcttcc ccgtcttat	47220
tctcatTTTT attttctcaa ctcttttggg caggggttga ggagggtgtc ctgtggtttg	47280
catagatgcc tgcctgactg atcagagccc tggatcccat acctggagtc gggagcttcc	47340
cccagagccc tgcaactccc accctggttg ctgtgcacgg cggaaagggc ccgtcaggaa	47400
acaggaaggg agcctgtccc actcaggtca tttgtcctaa tccagctaag gcacaggctg	47460
gagatctcag gggagtcctt tccctgtgcc cttaggaacg ctggccccac ctgggtgctg	47520
gtttcaccac tttgttacca aagtctttgt cacagacagg tatcgggtga gcttacagct	47580
cagcctgcag acatagcccc agggcagcat ggctggactg gttgtgcaca gatgcctgct	47640
gcgggctgtg gctccccgc ggggtggaagt ctggccccct ggacctggtt ttcgaggtct	47700
tctgagacat tctgccctcg gaatgcttgc ctccctattg atctgtcctg agtggcttgt	47760
tactatTTTT taatagtcat gtatcagtag ttatgtaaaa tgtggcaaaa atgaatgact	47820
gaagaaaaat gagatggaaa aagaaaaaat ctgaaaatat aaaaaataaa agcccacact	47880
gttttgctat tggattcaaa gacctggaac tatccttgca ggagccctc ggtgccacc	47940
cgtagccac actcaccaac tgcacccggg gctgtgcttc caggacccaa aagctccctc	48000
cttgagcggc acccaggcct gctcccacta acctaccag ccgcaccgt ttctcccacg	48060
gccccccag gggaccattg atcctttagt cctcttcggc cagtgtacc ccaatggccc	48120
aggacagccc ctagtacaca atggctgttt ctgttggaac acgcgtggag gcacacatca	48180
gggccctgct tttaagaagg aagtgtgag acctgggtgc cacctcttcc aggagccatg	48240
gatgccgggg ctacctcca gagactgaat taaacggtca ggaggagacc tgcacaccgg	48300
agagctctga gcaccggcg agtctccgt gtggccagg tgggagccat cgctgttcac	48360
gtggccaggg ctgccttgcc agaggagctc atcttacttt gccactgtgt aactgttcat	48420
gtttatcaag tcatgacctc cttgtctaca gtcactcttg tcttctgtgt tctatttaat	48480

ttttttaaaa tgctgggtggc ctcactcacg aaattttttt caccaccact catggacagg	48540
acctgtcacg tgagacatgc accaaagcac ggatagggat ggccacgatc ctgcctggaa	48600
cgggacttca gaactgggca gagcatggct ccttccggtg ggggccccag aactcttttt	48660
caaaggcaat ggcaggacgg gatccacagt gcttgaccct ttgataagga gacatcctct	48720
ggccaaaggt gacaccacag ggataaggtc cacgtgctgc ttaacactgt ttgggtgca	48780
gaacaaaggg cagctgggac atttcttctc tggctctccc ctctacgtgt cctgaatttc	48840
tagcttggtc aaagtgggtc aagacccaag gctgggtctgg cacagaaggg gtcgtgccta	48900
catgtaggga ggcactgagg cttctgtctc ccgttgatg tccccagga caggacagcc	48960
ccctgcctgt tgttccgagt gtcctctgtg aatggggacc atctgtctc cgggtaactc	49020
cctcctctt cactctgtc caccgctct ggtagccacc ccttcacgt gcagtgcggc	49080
tctgcatccc ggagagcctc gaggactcct tttctctct ctagtgttg ctcctatc	49140
gtcagttaa ttacctatc attatatga catgtttctc ttgggtcatt atttaacttt	49200
tcaaatttat cttctttact caatatattg tgagcgtgga tgtctgttcc ttatgggatc	49260
accactgcca ggcatgtaga aattgcttga ttagtttca ctggcttgtg gagaggcagt	49320
catgcttctc tgtgcttcta tgccaaagaa agtcagtagc aagcaatag cagagcttta	49380
gtgaataaga acaatatatt accctgaaaa aggcagcagg aaggagagt aagactcaag	49440
tttctttat taaggaaaa tgaaatctag gtacctacag atgctcttg acttatggtt	49500
aggtcttagt aaaccattg taagtcaaaa atgcgtttaa tacacctaac ctaccgaatg	49560
tctatcttac atgtgcttag agcacttata ttagcataca gtcgggcaaa atcatctaac	49620
acaagccgat tctattaata ttaaaattga tgtaatatat gtacatatat tagtacatat	49680
gatagttaa tatgttcata taatgtatc aggtcaaatc agagtaattg ggagatccat	49740
cgccttaaat atttctttat gctaaaaaca ttggaattat tctatctatt ttgaaatata	49800
caatagactg ttgtgaactt cagtgtccct actgatctag aactaccatg tgatccagaa	49860
atctcactgt tgggtatata tccaaaagga aaaattattg aagagatc tgcactccat	49920
gtttattgca gcactattga caatagccaa gatgtggaat	49960
<210> 5	
<211> 60510	
<212> DNA	
<213> Mus musculus	
<400> 5	
actttccgcg gagtccgcag ccgcctcgtg tgcctcggcg gcgcttgagc ggcaacagag	60

tcctgcggcg gcgcgcgcgt ccgaggtgcc cggaggccca ggtacgtgcg accccagcta	120
agctagcgcg ggacggttga ccagcggtt gcggccccgc tgcctgcagc ctgccgcggc	180
ctctgtgacg cgcggtgcgg cctcggggaa ccgcggacg gctggcagca gggacggggc	240
ggggcgagcg cggcggcggg gcagcgcgag cggagcgagg ggcgagccg gcggaggccc	300
cgcgccgggg ccgagcagca cggacgctac ggagcaggcg cgtcccctg cgcgcccg	360
tgccgccgc gccgcgctg ctgctgcgc gccgccacc accgcccg ccgctcgccc	420
ttctcgggat ccgcccgcc catttgcac ggaaccccg tgacaggggc tcggcgagg	480
ggcgaggga gggggaggg cctgcgagcc ccgagggcg gagcgagcc gccggcgccg	540
gccaggtcc ctgcgtacc gcgcgccccg tggcggaacc cgggtggcag cggcgcggc	600
ggccgagggc ggcgtgcgc ctgaggcagc ggcgcgcg gcggccctgc gggcgcccg	660
gagggcgggg ggcagcgcc gccgcggtt gatgatccg aggatcgct ggttcagcc	720
agagcagctc ggaccgtcca atagtctgt gatgcagatc tgggagacga cccaggggt	780
gaggaacctc tacttcaacc accactgtca cagcagcg gcgagcagc cgagcgcg	840
gagcgcgagc ggccccgca gccccggcg cagggccccg gccccggcg gcatgttcg	900
ctcgggggag cgcacctgg gcggcctgc cgtgcccg gagcagcggg acttcctgc	960
cctggagacg accaacaaca acaacaatca ccaccagcg gcggcctggg cagggcggc	1020
atcgcgggc cctcggcgt gcgcggtccc atcggtccc tcgtccccgc gaccggcg	1080
cgcactccc gcctcagat ctaccgacc ggctcgggc agcagcaaca agaggaaacg	1140
tgacaacaag gccagacct acggactcaa ctacagctg ctgcagcca gcggaggcg	1200
cgcggccgga ggcggacggg cggacggcg cggggcggtg tacagcgga cccgtggaa	1260
gcgacggaac tacaaccagg gagtctggg gtgagtctg gcgtcgtgc ctgcgtctg	1320
gagggtcggc acaccgcac agcggggaac acgcccacag gcgggagggg gggatgatg	1380
gtgggggatg gggagccca gtggggcctc cagagcatc gtggccattc attcctcat	1440
agcttgacca gtctcggtg acctttctt ggaattcct tggaaaaagt ggagctatc	1500
tcctctttc gtagtcatc ctaccttct cctctctaa ctgtccacac ctcccgatg	1560
cattcttctg tctcttctc ctggatctt ctatgtcta gaattcagc tgcctctga	1620
tccctttctg tctccacac ctgtctccc accaccac cccaagatga agcccttag	1680
catcgggcta gttaacttc tgagaacgt tctgccttag cgtctttaga tgttaggac	1740
aggaggtgct cttcttgcca agaataaaa catccagaat gctcctccc cccccagt	1800

ccacgacgaa aatctcctca gccctgaaaag acactgcctg ctcttgatcc tttggcccat	1860
cttttatatt tacttaagga aaaaaaaaaa aaaagccagt gtttgccatg tctgtcgtga	1920
gcagaaagca ctgagtgaca gctagcttga agttgtcata gatggtgagc ttttctgagc	1980
cctgacagaa ctttgcagga gttcatggtc ggcagcttct cactgtgagg ttgtcactgt	2040
ggcagaggta gcagtggttt tcatttaggg gtgctgggtg tagtgtgtga atgttgcacc	2100
accggtgact ttgtgtttaa agttcagctc ttacaaaatg gaatcttacc tgagccctag	2160
tgaattatgt acataagctg ggaatgtttc cagcctgctt ttcctttggg aagagcccct	2220
gtgttggtg gattaggtta ctgagctttt tcttctcgtt cttttttttt cccttttcat	2280
aaacttatgc ttttggattt tgggttagtg tgtgtgtgag aagtgtagag tgtggtttgt	2340
gtagctccag tatggaaaac cagctctgaa ggtttttgag ggcagtttct cgttttcagg	2400
tactgatctg tagttaggcc tcaggaaatc aatcagtaat cccgtgtgaa ctttcttaga	2460
ctcaccagct cagctctgcc ctggttttgg caaggagaga tagttgtgtg tacctttttg	2520
aaggtttgtt aaaatgagtt ggtgggttcc atctgctgta gtgggctggt gtctgctcag	2580
tacactacta ttacaactcc cactttttat ggaaaaatgc agtcatgtgg ttcaggagtg	2640
atgctgggga atgcctcata gctgcctcgc ttttcagag gagatccttc ctggctcagg	2700
catttttgcc agcttcaagg gcgctctcca tggatcacac cttacattaa agatttgttg	2760
ttccatcctg ttagccttcc catggcaaac ataaacctgt ggttttagtg caacaactta	2820
atgctgaggg ttctgggtgt cttgtcttcc tcgagtgagc tctgcttagg taatcactgt	2880
caaataatac ctggaaggtc cctagctgca tttcactgat gcctctggtc tgtttctaga	2940
aaagatatgc tataaatcca aagtgtggc tgccccttaa tctgaaaaa gtcccacgc	3000
agaagcttcg gatactgctt tgccctcaga aggatcaggg aggaatgttc acttcctga	3060
gggattactg cttaaaaact gattgtaaac ttgctaagcg gcttatact ccatcagact	3120
tgtattctta cctgaagaa gacggcagca gttaggagtg gccctcctag tgtgagagat	3180
gcagtgaata gttcctaagg ttgttaaga gactctgggt tttcagtgat tccattcctt	3240
tccgatcttc gtggtccagt ttcttagctt ttaagggagt ttagttatta aaattttcat	3300
ttacttattg tgtgtgtgtg tataatgatg tgttcacatg catgtgtgca catatgtgcc	3360
aaagtaagcg agtggaagta acaggacagc atattgggag ttggcattct tcttcagggt	3420
ctttagatt gaactcagtt caccagtgtt tgatggcaaa cagctttttc tgatgagcca	3480
tcttgccage ctagttttgc tttttttgt ttttgtttt gttttgttt ttgttttgt	3540
ttttaagaga cagggtttct ctgtgtagcc ctggctgtcc tggaactcac tgactggcct	3600
tgaactcaga aatctgcctg cctctgcctc cccaagagct gggattaaag gtgtgcgcca	3660

ccaccgcctg acagttttgc tattttagtt acaggtattt aaacagtagg acttctgagt 3720

giacctcagt atgggtgctat tcattatgtg acagaacttt ccctggggag acataacata 3780

catgtctact cacttttagat aggggaactca aaacagactt aagtgtgaat accataaaag 3840

cctaaacttg gtgaaatctg actttttggg gggttactta aaggaatatg ggtgaaaggt 3900

tacttaaagg agccagaaat gactcagaca tctgcatcac caaagcctat ccagctctca 3960

aagctaggga cctggagcac atggcacaga ccgcaggcag ctaaataggt agacagtgtc 4020

ctttctaggt gcctcagttt gtctaaaact cctccagggt ttttctgctt ccaggtatcc 4080

agctgggtccc tgagttgtca ttgcagctga gctctgctct tctgagtggg tctctcagct 4140

ttgtttgttt gtttgtttgt ttgtttactt ttgcatggag tggcacagtg aatctggtta 4200

gtttcaggga tatccaagct gttttgagtt gtttacctcc ctgtttaagg agcttctttg 4260

tagaataaag atttcagctc cagaatacag cactgttcag aggtccagca ctgttcggac 4320

attaaatgta gtgtgactct tagcagtatc tcccacgtcc tgaggtttaa ctggtaccct 4380

gctggtagaa gaacaaattc tcgtgcctgc attcttgagt ggactctcca ggtagggact 4440

caggacatgg cagtagaact ctgtccttta tgcctttggg ctagtggctg acaaactcct 4500

gagttttcat taagagtttg aagccaactc ttaaagggtgt ccaggctctt gagtcttttg 4560

gtttcccta acatgcttca tgttcttgca agtgaagat cctgtttaac cctctttatg 4620

tacgtatccc ctgtattca ctggatagac actctcagta gccagtgagg gcatcacttg 4680

tatggtaacct taggtttcat ctctagtaat ccacaaaag gggaaaaagg tggaagagga 4740

ggaggaggag gaagatgaag aagaaaggaa ggaaggaaag aaacaaatat ttggatttca 4800

tcctaaagtc tcctctctc tcctctctcc tcctctctc ttttttaaat gaaattactc 4860

tggatttagt tactgtctct caacctttgc ccctgaagc cgtaaacca agtctagaga 4920

gggtatttgc attgtctgtt atttatttca gagattcaat ccagggcctt gtgtatgtta 4980

taaaaggacc tcigaccaat gggctatttt ctcttgtct ttttctttt tttactgttt 5040

gagacagagt ctgagtaagt taccaggct tgaacatact ctgtagcca ggtgggtttt 5100

gatactatga ttttcttga tcagtctctt gaatggcagg aataacacg gaccaccag 5160

gcccagcttg ctgtcttct tcttctctc ctctctctc tcttctctc ctctctttat 5220

ttattttatt atacaactgt tttcatgtac ctttttgcta gggctggctg tgttgaagga 5280

tgctgtccgc cagcacttct ttgtccgtag aaatgagcca gatgcccttt tcttggaggt 5340

ttagcagtat ttgtggtaga gaaggaagga tacatagagc tacaagcatg ggaacttagt 5400

gaatcggagc cctcactcct gacctggttt tgagaaactt ctgtggaagg tgcctgatac 5460

tttccaacct cctgaggatg agacactgtg gctgccctga gaggtctctg tttgtcaagg 5520

ctaaatgact ttaacaatat agatatcaaa gagacttggg aaataacctc acttttggat 5580

atttgggttg ctctaggaat tggacctggg ctccacatt tgtgctagag agtgaagctg 5640

tacccagcc cctgaaaac acaagtttaa gtaattggtt tttgagctaa ggaggtaaga 5700

atgagtggaa ggaagggcag gttaggaaag gatcctggct gagtggtagg cttagtact 5760

acagctttga aggtcagggg ctaagaggct gtgctctcct gcagaggggc cgccattct 5820

ccattgtagt gctctccttt ggctgtcagt gctggtaggct ttcttttagtg ctgctgttgt 5880

gacatgtttc tttagcctaa ccacgcatgg gtttgctgac cctgctggat acctgctcag 5940

cccagcagat gagcacaggt tggtaggaaa gaagttagaa gactttactc tgcctttggt 6000

gctcacttta atttctgtgt gtttgaacat gcagcttact gtaattcttc agtgaaccga 6060

actcttccgg ctcttttgtt ttaccgattg ggatactgaa atgtattttc aagaagacat 6120

catattgttg attctatgct acctgtaaat taatagtga gaattgctga attaattcca 6180

actgagattc gticcttctg agacctcatg tgagagttag tttgactggt gggtgagtgg 6240

tgtttctttt ggagtcattg gcacaggtag gcctttacaa ttctgttat ggctctagct 6300

gttgagatgc aaagggaagc atcaccaga gcattttaga atctgccctg tgcttacacg 6360

ggagattagg acaccagaag gaagaaagga aggaaaagga agatgtgaga cgggtgagag 6420

agaggtcagg atcctgggtc actgggtggc cctcatctca gctgctttca ggaaatagct 6480

acctgcccta gtgttgggcc cagaaagggt cttggtagga atgttatggg tttcttgggtg 6540

cactggactg ggcagataga tggcagtcct ccttgatgag ttctttctca gacaatctga 6600

gaattgtaga aatgaggtag acatgagagc agtgaatagt aggcatctct gtttgttttt 6660

gtttttgttt tttttgaga cagggtttct ctgtatagcc ctggctgtcc tggaaactcac 6720

tctgtagaca aggttgacct cgaactcaga aatccacctg cctctgcctc ccgagtctg 6780

ggattaaagg cgtgtgccac cagccccggc atagtaggca ttcttatacc tgccgaagct 6840

gaggaaaatc atgggcacct tcctgtggg acacagagac gctgctcttg tctgacttca 6900

cacagctctc tctcctgctc tctgatgata gtgttttagtg gcggacacta gtccaggatc 6960

acaccacaa aactagact aaatcacata cacacggagt gccgtgttct caatgggtaa 7020

tgggccggga aagctgctgc ttttgaagac tctttgttgg tccactgatt agcatatatg 7080

catgtttctg cagagctgac tggacggctc ggagcctcct caggagctga gaggccagta 7140

gactgctctt tcagtttttg ctaaggactc agcacctgtg gaacatcaaa aaggcttcac 7200

atttgcata ctgtatatat ttgttacaca taatgacttt tttttaaag attgtatatt 7260

gaatttgaag atggcttta gctaggcttt ttattaattt acaatcacct ttaaattctg	7320
agaaatttct tgatgatata agtaagactc gaatactaag aactttggtc ctaaaaagtt	7380
gaatgtgggg ccgtttatga tgtctattgc ccagagatta cacattagta tttaatgaca	7440
aaacatagga attctcgctt aggcccttcc tgaaatagtg gtttgtaatt agtgcagaag	7500
tgcttgcttt cctatcagct tagtaagtag aagtgcgcat gaaaatagaa accgttatta	7560
ccacattcca aaaaaaaaaa aaacctgtcg tacttggttac cataatcaac ctcttcatat	7620
gtagttatgt ttcttctttc ttttgagata atcgaaaggt tagtaggaca ttatagaaat	7680
tagtgattga tcattgtagt cttacttcac tgcgtaaca tctcaatgac tagtttaatt	7740
cagaaccagg caactaatat ttccataatt tgaacattt tgtatttgt caggtttaca	7800
agcaaatgtg tgitgaglac agctttatga catttgtaaa ttcatacaca ccaccacaat	7860
gaactttcag aactaggtta agttcatctt ggatactcat tatgtttccc tcatggggaa	7920
ccacaaaaaa aaaaaaaga tacaactatt gtattaactt ggagatctct gatgcccgta	7980
gttagacaca tccttcttgg cactaaacct taacaagcac tagtctgtcc tcctctctgt	8040
agctttgccc ttttgagaat gtgatgtaaa tggaatcctg tcttctgtaa ctttggtctgt	8100
tttcctgttg ctgaaatgtc tcggcgagtc attcagcttg tcttatgtgt cagtagttgt	8160
tctgttacc agtagtgctt cattgtatgg aggcactagt tgaagaatat tccagaagag	8220
tgctttccag tttttgactg ttacaaataa agctgctata aacatttatg tacatatatt	8280
tatgtgaaca taaggcttca ttttggggga ataaatgccc aaaagcacca tatggtaagt	8340
acatgtttaa agaagtcgct aaccagtttt tatacttctt tcttttgtgt gtgtacatgt	8400
ggtataatca catgcatttg caggtcagag gttcacacca cgtcttctt tttgctctct	8460
accttatatt tgaacatga tttctctgaa cctggagtcc actgttttgg ttagactgat	8520
tggccatttg gccccagga tccacctgtc ttcgtaate tccggcatca cattgtgatt	8580
acagacaggc actgccacca tccacctgtt ctccaggagt catactctaa ctcaggtctt	8640
catgcttgca tagcaatcac tgtactcact aggacatctt cctagactcc ttccactttc	8700
tacacttgat tttaggaggc tgagaatcaa aactaagcca tttctacag tggctgcac	8760
atgccaagtt ccigtatgaa ggggtccaga atctatctct ccagtlactg ccgtggccaa	8820
tgtactgtag tacagctctt ttcttctaata aggtgatacc aggcagctcc tgtgctgtgg	8880
tcataccaga ctgattggag taacctgtcc taataagtca tgccttact ttccatctca	8940
atcatatctg ggattgcagc tcggtggtag aatctttttt ttaatcctat atgcacaaag	9000
tcctgtttt ctagccttgc attgaaaaaa aaatctgaat tccaaggt tatgtttttc	9060
tggggaaagg gagtgtgttc ttgaaatact cctctttctc cctcagcgg tgtcttacta	9120

tatttgtcta ccgatttgg cttgaactag ggctgggtgt cttgtcacct cagattcctg	9180
actagctgga acttcagttg tatgccacaa tactaccctt agtgggtgtg gtgtcttgtc	9240
ttgtaataaa taaatgtaat agcaagagaa agaaaaataa attaagtaga tagagtctca	9300
ctatgtagct cactgtgtct tgaatactgg caatcctcct gcctcagcat gccgaatgtt	9360
ggaggacttg ccagtgatgg ctaccgtgcc tgctttagt tgttgagtgg aatgaaacat	9420
ccactgtttg tctcccagtt gtccataat aacctctta aaacagcttg ttcaaagcat	9480
gatccaaata tggttcttcc cctgctatit aaatcttttg atctataggt ttctctgcca	9540
tctgtttccc tctctattaa atttgttgaa gaaattaggt tacttttttc ttgttttag	9600
ttgagatit tggatgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt	9660
gtgtgtgtat gtgttttag atgtgtgcct gtgtgtgcac atgcggcagc cagagaggac	9720
acgtgtgggt gtgccctgct cttttgcttt gcatttaate cttttgagat gggcgctctc	9780
tctgtgtgtt ttgggttagt ctggctggcg gacaaactct gggatctgtc tgtcttttcc	9840
cctgtcagca caggggttgc agacatgcat gtagggcac atgtggcttt cacatgtgtg	9900
ctaggggtct gaggtcagat tctcatgctt aggcagtaac tgagccatct cctcagctct	9960
ctgtaaaact cctgtctctc tctttctcg aatcatggct ctattacgtc actttacttt	10020
gtctctttgg ttagatatta aattcataat tggaactaga gactgttctg atattttttt	10080
tcatgaatat tctaccaat ggattataca tttttttaa aggaaaatag ccagagggat	10140
ggctcagtgg ttaagagcat tgggtgtctt tctagagacc taggtataat tcccagaacc	10200
cacatggttt ataattgggt gtaactccag tcttagtggg gatccaacac cagctgagtg	10260
tgggtgtatg tgccttagat ccactgtgga tggaggcagg cagtggatct cttgagttc	10320
aagaccagtc tggttttatc atgtctgat ttcaggaaag ctagggtat gttgagagac	10380
cctgtctcaa taaactacaa caaccactta aaggtaaat ctgaatagct tttgtgatgt	10440
aggtagccat taatgatgtt tgtctgatgg tattaatgca ctaggatttt aacctcatat	10500
ttggcttggg tcttccctt gttagttgg tacttctaag agaaggtctc cttccttggc	10560
tccctctggt catgaggact cagttgtctc tctattggag tagagcttga gtgaggattg	10620
gggtgggaag acttacaggc acgagggaga agtaagggcc accgtgggaa ggggaaatgg	10680
gctttgggta gcttgggtg tgtacactcg tgtgcatgag tctgtgtgca tctatgtgtg	10740
tgtgtgtctt tctgtctgtc tgtgcgaaaa gagaaggaag ttctcacaat gaattgtact	10800
aggcctttgg tctctgggta gaaattgcat gagagccctt tgccattgc caccctgtct	10860
tggcttttga tctgtggcag ccaagggaag ccatatgaga tctgtgacct gttagcctct	10920
gctcaggaga caaagttcac tcagccgtaa ttcagtattc aggaacagta ttttttgggt	10980

ttgttttgtt tticctttca gattagccctt agattatatt tccttgctctg tttttttttt	11040
tttttttttt tttttttttt taaagattta tttattttatt atatgtaagt aactgttagc	11100
tgtcttcaga cactccagaa gagggagtca gatcttggtta cggatgggtg ttagccacca	11160
tgtgggtgct gggatttgaa ctctggacct tcggaagagc agtcgggtgc tctaaccac	11220
tgagccatct caccagccct ccttgctctgt ttttaatttt ggagccaatc attcttggtt	11280
tcaggctgat agagataagg ttgtaagggtg actccttccc cctcagacac tttaaaggga	11340
accacttata acagtagagc aagatcattg agggcatggt ggccctggaga gcaagactgt	11400
gaggactctg gaccctagcc ctaggtcagc tttagctttc tcaggagtgc tttgtggagg	11460
cagcagtcag ttgtgggtaa gatggctgic acaccctctt tttttgggtt tctgagacag	11520
ggttttctctg ttagccctg gctgtcctgg aactcactct gtaggccagg ctggccttga	11580
actctgcccc gtggctgtca cacacagtct aaataaagag ggtcttaaga tgggcagtgg	11640
tgggtgcacgc ctttaactct agcacttggg gagcagaggc aggcagatta ctaagtctga	11700
ggcctgcctg gtctacagag tgagttccag aacagccagg gctacacaga gaaaccctgt	11760
ctggaaaaaa agaaaaaagg aaaaaaagaa aaaaaagtgc tcttcttttt tgtgtctcc	11820
tcaaagtata tgaacttggg tgagttttga caagcagttt aggtttatgg aaaagtgagt	11880
gggcagttag tccagtttcc atgtgtcttc tgcgccagc ttcaccatact aagatcttgg	11940
tgtacggtga tgaacttgat gggcctgatg ccgttaagtt cctggagctc aggaaacatg	12000
tgacaagatg gtctgttga ccaccaatt ctctttttatc cacctagtca ccccccccc	12060
ccctttttct tctgttctt gaacacctgg caaacacctg tcttttcttt gtctcttccg	12120
tttgccatac cctgggctgt attctaagtc gccatcacta agtcttttcc tgttaccttt	12180
cgctcgccag cctgcttttg agatccttta tgtattttcc tggcttggtt tagctgattt	12240
atgtagtgtc aagtaatact gcatgggtata gatatgttgg tctgtttatc cactcaccta	12300
ctggagaata gagtgttgc tccaagtttg gcatttggtgc acaaagctgc tgtaaatatc	12360
cacgtgtgag ttcttgtgtg gccatacttc tagcactttg aataaacacc agggaacaca	12420
actgctgcat tatatggtaa gaatactgcc aagagggtct tccaaagtgg ctgtgtcatt	12480
ttttgcattc ataaaacaga aaatagggtt tcttgttatt tcacttcttc ccctgggtta	12540
ttgttttggc tttttgccat tctagtatat gaatagtgat agcaatttaa tttgtggttc	12600
tgatttccct caigtgctgg aagtatctga atgcatcaat gttgagtgtt ggggcggctg	12660
agacaggaag gtgggtgcatt caaagccagt ctgggcttca tggcaagaca ctgcctttta	12720

gggcttttag tggccaaacc taggatctca tacatgttag gggcgcacac ttgtcactga	12780
gatacatcca agcccaaggc cctgcctcaa gatgaagtaa attagtaata aatgttaggt	12840
tatgagagct ctgccctcat gactagattg atattattct tgttcttttt ctccttttct	12900
ccattttcat atgtattgta tgcatgcata tgtatgtgtg cctatgatgt gtgtgtgtgc	12960
atgcacatgt atacacatgt atatggaggc ctgaggctga tgtggagact caccctcagt	13020
tgctcttcca ttactgggtgc aggatctctc aagcccttag cttgtctgat tgcctatagt	13080
atcactagcc agcttgcttg gggggatccc ttgcctctgg cgtctctgta attataggca	13140
ggccactatg ctttttctt tttttttta agttttgttt attattatac ataagtacac	13200
agtagctgtc ttcagacact ccagaagagg gtctcagatc tcattacata tggttgtgag	13260
ccaccatgtg gtgtctggga ttggaactca ggaccttcgg aagggtgttt taaccgctga	13320
gccatctctc cagccccact tcttctctt ttaaagaatt atttatatat tatgtgagta	13380
tactgttgtc gtcttcagac acacaggaag agggcatcag atcctattac aggtagtgt	13440
gagccatcat gtcgttgctg cgagttgaac tcaggatctc tggaagagca gtcagtctg	13500
ttaaaccacc aaggcatttt ccagcccttc tcttacttcc ttacattgct gccttgtgtg	13560
tcggtgttga ctttctctt tcatatgctt cccaccatgt cgtgcctgtc atgagggagc	13620
agaaaggctc acaagtgagg gatagttatt ttcttcttg ttttccctt tggatgaatta	13680
agatctgttt ttgtctgtga gccaggtctg gccttgaact tgagttctgc ttcagcttgt	13740
ctagcactgg ggttacagac atggctaaat catctttatc cttccagctg ctagaactat	13800
gggccaata aagttttgtc cattgtgaagc tacctggtct gataaagtct attgtagtgt	13860
tataaacaca gacaaagagc accagtgtag caaaaagcta cacctccacc cccatacaat	13920
tactaaagta tctgttctga tagtttgcgt attatttatt tgggatattt ttcttgttga	13980
aatttaagac ttcttggtat gttttatttg agatatattt cttgttgaat ttttaagactt	14040
cttagtatgt tttagaatca gcctatcaga taaggacttg cagatacttt cttgcagtct	14100
gtggcttaca ttatcccatc tccccacccc cgaaaagttt aatttcagag tagtcaaata	14160
attataatct ttcagagttt gtgcttttgg taatatgtct accaaaacca agaacactta	14220
ccctttttct taatatttag aagttgctcc atttattgat tgtttagaga caagtcttgc	14280
tatttagctc aggatagtc aggttagcct tgaagccaca gtcttatctc aaggtttag	14340
glatgagaca ttgattgttt ttctttcctt tcctttcctt tcctttcctt tcctttcctt	14400
tcctttcctt tcctttcctt ttctttattt atttttttgg tttttcgaga cagggtttct	14460
ctgtgtagcc ctggctatcc tggaaactcat ttgttagacc aggttggcct tgaactcaga	14520
aatccgcctg cctctgcctc ccaagtgtct ggattaaagg tgtgcgccac cattgcctgg	14580

ccaattgttt gctaaagctgg agtcttactg cattgtccag gttgctctct atatcctcaa	14640
gtgaccgcgtt cctttctctt cctgagcccc eggcaatact gccacttca ctgtctccac	14700
aattttgttt ttccagaaag tcacatatga tgaatgtagt tcttggtttg gcctcactta	14760
gcaggagctt ttttaagattc taccatgtct tttttgtttt tttgtttttt ccttctattc	14820
tttttttttt ttttcttctt ttccctgcct ctgcctccta agtgctggga ttaaaggcat	14880
gccccaccac ggactggtag ttccatgact tgatagtctt ccttccattt agaatgactg	14940
gcatgtgcca ccagacccat atttttttgg agttttataa ttttgtgttt tacattttag	15000
tttgtggccc attttaagtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtggtat agtatctgtg	15060
tctagaattg tticatttgt ttaggtttat ttatttaatt tataatgtgtg agtgtttagt	15120
ctaaatgtct gtatgccaac catgtgtgtg agaagtcaag agagggtgca gattccctgg	15180
tactggagtc atggatactt gtgagtttcc gtgtggctgc tgtgaatcaa acctagggcc	15240
taaggtaaat aagggtctta aattgccgag ctatctcttc agcctctaga atctgtgccc	15300
cgccccccac ctttgtatag ctctgattgt ttgggaattc tgtctgtaga ccaggctggc	15360
cttgaactca cagatatctc tacctgcttc tgcctctcaa ataatgggat taaaagcgtg	15420
caccactgtt gtgggaaata ttttaagaag taaccacca tctctctgct cactgtgccc	15480
gtgctcctgc tccagtaccg gtactggcct gccacaacac tatgtcctgg cgcgtccac	15540
tttggcctgt tctcaccgt gagctactct ctcccagcta gcgggttgat cccgcttca	15600
tgcaacaccc tacacacccc atgacagcc atctcaacac ctagtaccc agtagaaaac	15660
tgacacttaa agcttaataa tccaatcaga tgtatataac aataagatca caagttacaa	15720
gatgccaata caataatttc agagccaact gataaggata aagctttacc ccaattattc	15780
taatctttgt gacaacttta gctacttgtg gctgttcaaa accatgtggg atcaggatca	15840
tcttctgttt tgtctgcctc catgttggtt tctccctccc tctacctct ctctccctgt	15900
ccccaaact cttagctcca actccctttt cctgaagtag caatgaaata atgttatggc	15960
tcggggtcac tccagcacga ggaactgtac taaaggtcac accgcattag gagggctggg	16020
aaccactggg atccttgttt ctttcattaa agtttcagag tctccttcat ataggcctt	16080
tgcatatttt gttagagttc agagttagat tgtttgtttg tacgtgtgct agtataaatg	16140
atattatgct tcaagtttca aattctagac ttatttaata ccttgtatct ttaatcccaa	16200
gtgctgggct taaagcatgt gccaccactg cctgtctctg gccttggtct taatcggagt	16260
gggtgggaaa acatctccct tctcgtgttt ggctttttga agattgtttt gaaaatcagg	16320
ttgaactttc cttttcta atgtgtagggt ttttgtgaaa gtagttaaaa gtttaaccct	16380
tttttgccca ttaatatgat tatagaattt ttcttctctg gttgcagtaa tggatattat	16440

ttttgaactt tgaactaatc ttgcatactt ggagcaagtt cattcggta tgtttatita	16500
ttaatcatcc tgcttcagcc tctttaagtg ctgataatcc agctgtgcac caccaagccc	16560
agcgtcttat ttaagtcttg gtagttatat cttcatgcat tggatgtct catittaggtt	16620
aacagatctg agggatatgt ttttcacatga cacttattaa tggctgtaag atcagtagtg	16680
attatttgcc ttcatTTTT tgtttgttta tttatttatt tttgattttt cgagacaggg	16740
tttctctgta tatccctggc tgttctggaa ctcactttgt agaccaggtt ggcctcgaac	16800
tcagaaatct gcctgcctct gcctcccaag tgcctgggatt aaaggcttgc gccaccaccg	16860
cccagtttgc ttacttattt ataagttgta tgttttttagc caggtgggtga cccatgcctt	16920
taataatccc agcttttggg aggcagaggc aggcagatcc ctaaaattcg aggccagatt	16980
ggccaagga atggcttcca ggcagccaa agctacatag gaaaatcctg tctcaaatc	17040
caaacaaata acaaaaaaa ttgtatgtat gagtgtgtac ttctatatgt gctttgtgaa	17100
tatgggtgta gtgtctgcag aagccagaag agagcattct gttcccagga gctgcgggta	17160
ctggggactg aatgctcaga atcgtgagc tgtctctcca gcctccttc actgctagta	17220
ctagtaactt aatatttgta tgtgtatttg cctgggagta tgtttgtgca ctagataggt	17280
gcttggccag aaggcatcag gtctcctgga actggagtca caggtgggtg tgagccacca	17340
tgtaggtact gggagcagaa ccgggttctt ctgcaaaagc aactggtgtg cccttaacca	17400
cttataattc tccagccctg atattggcag tttttatatg ttcttacta atctggctac	17460
aagttgacca gtttttggtt tttttgttg ttttttaag aattatttta tttattttat	17520
atataatgtg agtatgtgt agctgtcttc agacacacca gaagagggca tcagatccca	17580
ttacacatgg ctgtgagaca ccatgaggtt gctggaaaac agtcagtgtt cttaactgtt	17640
gagccatctc ttcaacacc ttttagtttt tttgtttttt tgttttttaa ataaaagtat	17700
acataatcat tttaaatttt atatttattt tatgttttca ttttttctgc ctgtaattct	17760
gtgccccatt cccattcagt gtttgcaggt gccaaaggaa ggtgtcagat cttttggaac	17820
tggagttaag ggtggtggtg agctaccaca taggtgcagg gaaatgaacc cttggtcctt	17880
tgcaagaaca gccagtacat gtaacctgtg aaccatctct ctagectatt aaggttttat	17940
agctgaaaat atgcccttct ccttttaaaa aaaaaaagt gctggatata tcagtttctc	18000
ttttttgtc tgtgtgactt caaagtacca aatatgtaaa acaaccagag gccagctatg	18060
gtggcacagg ccttaatcc cagcacttgg gaggcagagg caggtaaatc tcttgagttc	18120
gaggacagcc tggctacag agtgagttcc aggacagtta gggctctgtt acccagagaa	18180

cccggtcttg aaaaagcaaa gcaaagcaaa ccaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	18240
tccctaacc aacaaccaa agaacaaca caggaaagaa ctaatgagaa tgctatatcc	18300
atggtccatt gatggtgaag tgataaaca catggtgtag ctctacacag taggctgctg	18360
tttactgtta agaggagaaa ttctgctgtg tgaaaagcag gcacagagga caagtattat	18420
acagtgttgc atattatagg aaccacctag gcagtggaac atacagaggc agaaatcatg	18480
atggttattg ccaaaggctg ggggaagag gaaatcgggt accatgaacc ctaacagttt	18540
caactgagaa tgtaaaaac ttgaggagag ccggggagtgt gtggcgcatg cctttaatcc	18600
cagcacttgg gagacagagg caggcagatt tctgagtttg aggacagcct ggtctaaaaa	18660
atgagttcca ggacagccag ggctatacag agaaacgctg tctcaaaaaa caaacaacaa	18720
aacaaaaaaa ccaaaacaaa acaaaaaaaa aaacttcagg agaacaggta gtggcaatag	18780
ttaaacacta aggtgagtga atgtactaat gacatagatt gtgtaatata aagtggctga	18840
aagcacacta ctacttgggtg agcatacctt gggtcctggg tttagccctt atattgggag	18900
gaaaacaata gttgtaatgt taaattatgt attatatata tttaccata atttgtgaaa	18960
atgagaaaaa aatttaaaat tattttattg tgtcttatgt gtgtcttatt tgtgttgga	19020
cccatcatgt tacagaaagg tgcgagccag ctggtgtgag ttttgggaac agaccttggg	19080
ttctctgtcc tgggtgctta taactgcaga gccacttctc cagcctggat gatttattta	19140
ttttttaaaa aatctgtgtg gtattgataa tggaaagggt ttaaaggaag ctatttgaaa	19200
tgtttaattt tcatgggtggg aggtgactgg ggatattttg agcctctgct actgagctac	19260
atttccagct ttcaaaattt taacttaatg ctagtattag cattatttaa ttttcatttg	19320
ttactgtttt gatagaattg ttatatatag ttaggatgtt ttatgatgag taaatcagca	19380
caaatcgtt tatttgtgtt gagtcttgta agggcttaag aatcgctgaa agaagacccc	19440
agactcaata gtattcaaag acaaagagtg ttctgtagaa acagccagca tgagtgggtg	19500
gaggatgggt gggggactga aggggggtgt caaccatcca agcaaaatgg caaccatggg	19560
ggaggggtct cacagaccca ttttaaagcc agttacggat tttccagtgt tgggtgggtc	19620
atcttcaatc aggtattggtt gagcttatgg tatgggatat ttgtacactt ctgattggtt	19680
cctacctgga gggagagagg gttaccttat agggactatt tctglatctg ttataagccc	19740
ctggccagat gtcagagcag ttgctgattg gttgctcttt ttcttcgttt tttccaagaa	19800
gcctgggatg tcctgggaaa ttgaggctta aggcctaaca tggtgccta ttattctaaa	19860
atggagttag ttaggtcctt tcagtttgat actgtagaac atatggatgc cttcactgct	19920
ctgcttattt gtagccagat tctgagattt gggttttgag attgaaggat cttcaggggt	19980
cagtgagaca tagctgtgtt tagagtgttt gctcaccatt caaaggtccc tatgtttgat	20040

ccaacaactc ttcaaatcaa cagaacacca aaataaatta cttaagcctc agagattcta	20100
cctgggtttt cttactaag tgcagaagct gatactgccc ttccttgag ctgagcccg	20160
ttgccagca tgcctgggtcc ctgtgaacac ctgaatctgg tctgtcaac ccagcccg	20220
gataacataa aacctggggc ctctgtccat gcctgtgcc tctttcaca gctttgcagg	20280
taacagagca tgcgtgggtg gcttgacact tctttattha tttatgtat atgagtacac	20340
tgtagctgtg tagatgggtg tgagccttca tgtgggtgtt gggaattgaa tttaggacct	20400
ctgcttggtc tggccaaccc tgcctgcac agaagagggc gtccgatttc attatgggtg	20460
gttgtgagcc accatgtagt tgcctggaatt tgaactcagg accttcagaa gagcagtcag	20520
tgttgagcca tctcgacagc tcttttcat gccttttaag tctgattgg taactgggat	20580
tgaggactgg aaccttctcc tgggggactg acctaacagg tgggtgagtg tgtgggtgtt	20640
ttgacacat atttataaat gatcatgcgg cacaattca gaactacat tcaaggatct	20700
attgacggga tcccagagct ggccggtgtg cagaacacat ggaccattag atgcctcaga	20760
ctcattgctg tgaccagagc tagtgtggaa gtggggggct gagaattcca ctcaggatgc	20820
agtatctctt ctcactact cactcttctg aattaaggcc aggccaagtg aggtcaacct	20880
taaaacttaa catgggccgg gtgtggtggc acattccttt aatcccagca ctcgggaggc	20940
agaggcaggt ggatttctga gttcgaggcc agtctgtct acaaagtaag ttccaggaca	21000
gccagggaaa cagagaaacc ctgtcttgaa aaacaaaaa aaaaaaaac	21060
aacatgagca agtggattgg tttaggcctt aacaccatgc tttttaagt taaaagtga	21120
aatgcttatt aaggaatctg aggttatatt gcaaggttc tcttattaaa ctttttggtc	21180
tttaggcagg ccagcttgtg acaggcagag gtaggcagag tttgaggcc agactggtct	21240
acaaagcacg tcctaagcca gccagaacta tatagtaaga ctttgcctt gaaaaaacag	21300
aaaagacgag aaattggtct tgcagtgaat gtgttgggtc tttttgttc cttttggctg	21360
ggtttacttt taagttagac agtgagttag aggaagaggg tgtacctgtt tacatgtga	21420
cattgtgtgc cgggagctcc ttactaagtt ttgaattttc cttaattgaa tcttagataa	21480
attacctata ctttttgatc tggaattttt ttcttaagt ttatcttgt aacaactta	21540
aacaggaaaa agaggggtta gactcgtaca taactacat tctgagttct gacctgtct	21600
tgggaggtgt aattgtttct agtgttctga ggagtcttc aaacctgcca ggtaaactgg	21660
acaggaaaca aagaagtcatt ttttagtaa tttatatgtg gtatttttaa acttattcac	21720
atgtaacctc tcttagctc cccctgccc tcttttgga agtcatgtga atgttctgta	21780
gacttcagtt gtaggctgt gcagttgttc ctgctatgga gattgaacac ttgctgctct	21840
ctctttttt tttttttga gacagggtt ctctgtgtag tcttggtgt cctggaactc	21900

actctgtaga ccagactagc ctcaaactca gaaatccgcc tgtttctgcc tcccaagtgc	21960
tgagattaaa ggcttgcgcc accacgcccgc gcacacttgc tgctcttgta gaagacctga	22020
gtcctgagtt tggttccagc tacctatgta gggtgactca caaccacatg taactctagc	22080
tccaggggga tccaatatct ctggcctcat caggcacctg cataataaac ccctatgcat	22140
taatgttgtt ttgttttgtt ttgttttgag atagcacatc tgcttgtctc ttagttcact	22200
atagagaatg acaactggcta cgtaggatgc caagtaattt aaaagttagt agctgtgtat	22260
tcctggaatt tcctgtgtag ttttgaaact gtagttgagc atggataact gaaaccacta	22320
aaaggaaaac ggaggttaagg ggtaggagtg ggcggggcct gctttacagt gctctgctga	22380
gccactggcc cagggatgag tgctgaagtg ctttctgtgt ttcctaacct gctgctgctg	22440
cgagcattct ctgtgcctgc tggagtctct ctgctttag aacagagctg agcagttcac	22500
tgccaacag gatctgccta aggatctgga gctggccctg ttgctgagat gataagaggt	22560
aaagcgacac tcaggagatt gctggaaccg ggcagcggcg gcgcacacct ttactcctag	22620
cacttgggag gcggatttct gagtttagt ccagcctggc ctacagagtg agttccagga	22680
cagccaggcc agggctacac aaagaaaccc tgtctagaaa aaaaaaaaaag gagattgctg	22740
gatctcactg acactgtccc acaactcctg ggaaggtgga cagggcaggg ccggtctgct	22800
gggcgccact atagaaatat ttgttaaaat gctaggatgg tgatatgaag gtggttggca	22860
gatgttgggt gttagactga ttgtgtcaaa acatcaagca tcaagagaag gcttaaaaaa	22920
tctaataatc aaagtctttg tcttctacta ctgaataca gcatgcttca agcatccctt	22980
acagttggac atctaaatg tttctttttt gtctgttga aatgaagctc tagaaacatg	23040
cccagcattg gctttgcagc tattgtcttc gtctgcgttg cttagaatac gcttcttaaa	23100
tgttgccagg gatctttaga ggcccagcag tgaggaggagg agcctggcac tcagcttga	23160
gcctcttctc cacccatgaa gagtagagat ccactctttt gtttgttggg atggtgcttg	23220
tcaaattttt gcctttcaga ctcttggggg gtgtgtttca caatggaaat gagttacttg	23280
ctgttgacta tggagtttga ctagtgtgtt aggttttttag gggaagaact gggggtactt	23340
cgcataacca aagtggaaag gtgtttgtcc ttggctataa gatcctgcac gtaggactta	23400
ggtagggtgg atacaggctg gtgctagagt gcttgcttat tactgtatcc caggaaactg	23460
ggcttggtec tcagtgatgt tgagcgaaca agcagattaa tgggaacttg ttagttcagc	23520
agcagctctg tcgccagtg agtgatctgt cataaaatga agcggggctc ctcggtcagg	23580
gtcagtgtaa gtgcgtgccg taggtgcttt ttggtgaaga agttaaggta ggaaggggct	23640

ttgagtttgt gaggattatt gaattattatc ctgtgaaaac agcagaccag gagagagaga	23700
gagcttagct gggtiacacgc cacaggttga aaactgctga tgtagaatga ctcaggagag	23760
ttttatTTTT acatttcatt gatttgtctt tcctgttttc ctttccattt tgtttattgt	23820
gttctacatt tttttctaag gacagtttta attccttttg tgggcttgat agctagtcat	23880
atTTTtaaga ttgtttttac tttatgtata tggatgcttt gcctgaatgt atataaatgt	23940
actatgtctg tgcctgatgt ttttagagac cagagacatc ttttaactgga tttacaagtg	24000
tgggccatca ttgggtgct gggacaggat ctcagtctat acagtacag ccagtgtctt	24060
taaccagtga gacatctcat caatcatttt taaattattc ttcttttaac tgtgtgtgtt	24120
ttagtgtctt tgtttatctg atgaatgtat ggagatgaga aaacaggttc tgaactcagt	24180
tctttttact ttttttttt ttttttgaga caagtgtctc acaatgtagc tctggctacc	24240
ctggaatttg ctatgtagac caggccttga ttcacaggca tccttctgcc tctgtgtccc	24300
acgtgtctggg attacagggtg taaaccacac atcagacctc atttacaatt ttacttgtgt	24360
tatttcaagt atgtggtaag gaatacagag taacatcgaa tctttgagca tctaccctg	24420
aatttaagaa actctaattc tattttaaac ttattttctc cttcccttcc ctccttaagg	24480
acaacagctt ttcagatgta ttacacacta cgtggtgccc ctctgtcttt ccaggtgatt	24540
gttgccacag gcaggacagg accttccctg ttcttcccaa gtaatgcgc atagtctgta	24600
cttacatcca tgagcaatgt gcactgtatt ctgtacttac aaacattgta ttagtgggtt	24660
atctttctta ctttagaaaa ctatacgtgt gagcattcat atatacatat ggcacagctc	24720
tgtagtccag aagataactt ggaatttgtt tatgtgcacc aacacttcag tgtctttgtg	24780
ttttaggaga gcTTaatttg agaaacatgg ctgcagaata gaaatttaaa acctatgtat	24840
tgccaggcct ggtggaatgt gcatggagct cgagggtgctt acaagaccat ttgcaggttg	24900
tgtcaggatg ctaacatttg ccacctgttt tcaagccatg taacctcttt ctagtggaca	24960
ggtgtcatta tgtccacttg atagatgaag aaaatgaggc tgaaggaagt atagggaccg	25020
gtatataaat gtgtgtcaga agcaggata gaattctataa ggcaaggctc cttttgcagt	25080
gatcaaggga ctatagttag tgatcttggt gcttccagga agcctgtggt agagtaggac	25140
caccgaagtc tcagcgagca cttacgtggg tgctggggag tctgaactgg ttctcatgct	25200
tgcattgata gcatgggctt tacctactga gctttagctt gttaaatatg tcatccagtg	25260
gcattcagca cgtttacatc attatgcaag cctttgtttt tgttttttaa cttttttatt	25320
tattttatgt gtgtgagtgt tctgcctgtg cgccatgtgt ttgcattgcc tgcagaggga	25380
ctggagttaC agatggttat gagggaaattg aacctgggtt ctctgggaaa gcagtcaagg	25440
gctgttaggc tgtttagtgc tatagattga acccttgaat gcaaatatcc taccaaagcc	25500

ctgctattat ccattccttt ttaagcagtt aaatatttgg gttgtttgct tattttgtct	25560
tttgtggccc tgggtgttct ggaactcact ttgaccaggc tggcctcaaa ttcacagaca	25620
tccacctgcc tctgtccccc aagtgtctggg atttacgaat ctctgctttc agctccttta	25680
tatttatatc tgggagggaa attgttaggc cagatggcaa ctctgtgttt aagtttgaaa	25740
tgacatttta tattttttat tatttttagg tagggccttt gttgcctagg accttgagtt	25800
cccaagccta ctggatggat tgctagaaga gacttaaaga cttaaagatt tgtgttagac	25860
ttcagaagcc agagccaggc ctagtctgtg aagcctgtga atttgatccc tggggcctgt	25920
gtgaggttgg aaggaggaca accatagagt tgcctctca cctccactta ggtgatgtgg	25980
cacaggttgg acatgggatt gcataagtgt gtgcatgtac acatgtgcat tcatgcacac	26040
atacactcac acacacagaa taaaaaattg tttttaaaga taagcatcta gaaacatgac	26100
taagccacag gttggtggtt cgccatatgc ttccactga actgggagtg ttagcagctt	26160
ggttggtcag cattgtgaac ggcagcaggc agcagcagca ggagcttctt acaggcttta	26220
gacagcctca gctcctggga cccctgccct gaagcggcag cccttgagag tgacacatgt	26280
cacagtcctc tgacctaggt gccaggatct ccatcctttg agagaagcta gtgttgctgt	26340
tcttaggcct gtaggagcgc tccctggaga gagaagcttc tgctgcgtct agagcccagg	26400
cctacattgt cttcagctcc tcacagccct cattgtttct gctgcctctt ttgtttctgc	26460
cctgacaccc tagctgccct tgtgtattta ttgtactgt ctctacaatg gctgcttcca	26520
ccctctcttt ttatggcag cagcctagcc agctctgcta attatatagt tagaagcaaa	26580
gaaaaaggca caagaatcct tttattggtc ccagtgttgc agtaccagcc caggagcccc	26640
tctccagcgt ggtaacaga gagctgagca gccttcagtg tgaccagaaa tggaccagaa	26700
atggacatct ctatctcaga atttcatgaa aaagaacaac tgtctgaacc aaaaaaatgg	26760
cacagtcctt tatgcaaatg aagaactctc cttacactaa ttgtaggctt tctgtttccc	26820
cttgtttggg tgaaaatgcc tgcaaggtaa actgtcatct ggacctcact gagtctttca	26880
tggtaaaatg tctagggcaa tgcgtttcac acaggccagc cccctgcttt ctggagctgc	26940
agttactact ctcgggtagc aagcagcagt ggcagctgag gaacttcac tgatacctca	27000
gtgcagtatt cacagccaga cctatgtgag gatagtctg cagctgatgg atggcagcct	27060
gggtgccagg gagagctctg atagctgtca gttaggcagg tggcccttag aaggatgctt	27120
atagaaaaga caagccttcc tgctgcagcc ttcatatcat agtgggtttg ttttctgttt	27180
tgtttgtttt gttttaatgt tttttaaaat ggggaatgtg ggagggggat gtatgtgca	27240
tgtatggagg gaggtcagag gacaacttgt ggaagttact tctctatttt cactatgtgg	27300
atcttaggga ttggacacag gcagcaagta cctttaccct ctgagccacc caatagcaac	27360

tctgtttgtt ttaatgtagt tatcctctta gatgtaaatt gatgtctgat tgtggttttc	27420
attagttaaa ctgtgggtgt ttgaataggt atgtctccca tagacttctg tgtttgaatg	27480
cttggcacta ttgagagatg tggccttact ggagtaggtg tgggcttatg ggagggagtt	27540
tgtcactgtg ggggcaggct ttgagatctc ctatgctcaa tctctagccg gtatggaatt	27600
cagtctcctt gctagctaag gatttagatg tagaactctc agttatctca tctctgtgct	27660
gccatggact gaacctctga acatgtaagc cagcctcaga taaatgctgt cttttataag	27720
agttgccttg gtcatgggtg ctctgcacag aaataaagcc ctatctaata taatggctaa	27780
cagtgcattt ttatgtgtct attgcaatct gtctttcttc tttggagaaa tgtctgttta	27840
gacctttctt ttttcccttt tgcattgttg aatcatgctt cttacataat ctgtcaggat	27900
agtatttctt tatcaaatat ataacttgca aatatactct cccattctgg ggattttctt	27960
tttactttca gttttttaa aattggcttt aaaaattttt atgtgtatga gtgttttctt	28020
gcatgcatgt ctgtgcacca tgcctgggtg ccttgggtgt cagacgagag cattcggtat	28080
cctgaaactg gagttacaga tgttgtgagc cagcatgtgg gtgctaggaa ttgaaccctg	28140
agtactctgg aagaccagca ggctctccta aacatgagcc atctctccag cccagtcctt	28200
tactctctta atactttact cttttgcaca aaggtttaca atttttgatt aaattcaatt	28260
ggttcttctt ttatatgtg tgtttagtgt catgtcttaa gaagtcagt ccaaattgag	28320
tgtttcttac agtgtgcttt ccagagtttg aggttttaag tgtggctttt tggcactctg	28380
agtgaattat tgaatatgt tgaaggtaag tgtctggcct tattcttttg tatgcggata	28440
tccagttccc tcagcaccat ttgttgcatg atctattgaa cagtctttgc tcactagttt	28500
gagttatttt tattatgtta actaagagtg cacagaaata gaaacttctt gtgttcaagg	28560
atgatttaaa aggaaacaaa ttacagagt agagatgcta ttgaaatcgt ataagatgtt	28620
aattttcatg gcatctcatg ataccactcg aagtgaacat tgggtggtgt gtgtgatgtg	28680
gaagtgtatt taggtcctgg ccagagtgc acccttcggt tatgaaaatt tggcccttgc	28740
agcagtgtca cctgctctta cttggcatgc atgcatgcat gggtcaccaa gttgtgcttt	28800
gtctttggct gtttaatacag accaggtaaa tctcttgcgt ggcctgagcc ggacaagcag	28860
gtgcagcagt atgtatgtgc tgggacacag ggcagccctg tgctcccaag gaaggctagc	28920
ccttagccca aacagaaacc atgtgagact tctgtggca cctgccactt tctcttgtgc	28980
tcctgaaggg ttaattcccc ccacctga gagttagccg ggaagaggga attatttaca	29040
cctcgtctga caaaggagc ttgttttgct tttccagag gaattattta caggatcctt	29100

gcttctgtgc tccttctgtg gttggttagg gtgcttcctc atggctagtg accccacctt	29160
tcctcagatt ccactgtaac cacagctttt cattgactgc aactagattc aaagcttgtg	29220
ctcccagttc tagatgggat taggatgttt gctcttaaca ctgattttac tgccaagatt	29280
ctgtcaagtt gaagattcac tacatcagtt ttgtttgcat gaccatagag ttcttcacag	29340
ctaaattctt aactgggttg tccctccctg tttaaagtgc tagactaccc atttgatttt	29400
taactattga aaatgagtga tgctgagata agcttccggg tgaggacctc atgccctgg	29460
ggcagagagg ttcttttagct gttttctgct tggatacagt ttggtttaga tattcagttt	29520
ggttttggtt gtttggttgt ttgttttgag acagggtttc tctgtgtcat cctggctgtc	29580
ctggaactca ctctgtagac caggctggcc tcaaactcag agagatctcc tgcctgtgcc	29640
tcctgagtgc tgacattaaa ggtgtgtgcc accaccacct ggctagaaga tggagtcttt	29700
ttatgtctgt ctgagcaaag agtctccact ttgtaggctg tgaaggcaag tggctgaaac	29760
tggaagtga gctctgccta gctgtctgaa ggagtggctc tcccccccc cccccccagg	29820
cggaagtgtt ccttgtcttg tatgcatgtc aggaagtga gtaatcttgt atgacttcag	29880
gatgggattc atttagtatg atagtataca acatttttct aagtttgtat caagtcatag	29940
ctaagcagat tatatatata tatgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgta	30000
tatttttttt tttaaataac caaaacaaga gtgttatgtg aattaacaca ttatgggcta	30060
ggtatggtgc cacaccacc agtgagagtt tgaccatgct ctagtgaata tatagacaat	30120
acaaactggg ctttttccct ttgattttta cttattatct taatctatct atccatctgt	30180
ctatctgttt attttgatgg gggggaataa caagggaag gtggtcatgg aaagactggg	30240
aagtgagtgt gatgggttgc ataatgtgag tcccagagga tcaactgaaaa tactacatgg	30300
aaaaaaaaag agaatttcaa catatgaacc agggaaatgg cctaggatgg agagagctga	30360
gtggcagagc acttgtctgt gtgcaagget tcgggtgtga ccccagcact gcaaataaat	30420
aataacaaaa gggaaagggt tcactgatcc agcaatgtag gtagatatca aaatatgtac	30480
actgaaagac taaatgagta accctacaag ttttttctgc ataatttgc ttatatgctt	30540
tttataaaat tatatataac tatacgagat gcaaaactaa agtagtaaaa aggacatatt	30600
aattgttgtc gacgatgggt aaaaataaaa gcaggctgaa ttatagagac ccaagaaagc	30660
ttgggaaggt gtcagtgtgt tcactattac gattataaag atagtctgac atccactggc	30720
caaaatcaag ttttaatgtg tagcttattia ttatacttaa gtgttatgga gctaaaataa	30780
taccggtaaa aacctcagct tcactgggtg gtggtacaca cctttaatcc caaacactcaa	30840
gaggcagagg caggagggca gagaggcaga ggcagaatct gtgagttcaa ggccagcctg	30900
atctgcacag agaattctag tacagccagg gccaaataat acagaataag acaagtcctt	30960

atttcatcg atgtgtatcc tcattagctg ggtaatagca cacgagctga tagttctggg	31020
gacttgggcc caggcctcac atgctaagaa agagcactat cactaagcta catgtctatt	31080
cagtgttttg agatagggtc ttgctgcata gtttagacag gcctagaact catgatcttt	31140
ctgtctcagc ttcttgagtg ctagaattac aaacatgcac accactttgg ctgatagagt	31200
agttttattct aaaatgcttt taaaattgga accatgtaaa acaatcaatt ttagtaatat	31260
aatctcttgt tcatttttaa agttttaatt atgagggatt tattttcttt ttaagattga	31320
ttttatttta cgtgtgtgtt ttgcctgtgt cctgtggagc tcagtagtgg ttgactactg	31380
gagctggagt taaggatggg tgtgaagtac atgtgggtcc tgggaacaca acctgggtcc	31440
tctgcaagag cagcaagtgc tcttaactgc tggatcactt ttattagttt aaaaaaatg	31500
tgtatattat tttctgcat acatatctgt gcacctcttg catgtctggt gcttgcagaa	31560
accagaatag agcatctaata ctctggagt gaactacagt tggaagccaa tatgttggtt	31620
cggagacttg aactgggccc cctggaagag cagcaagttt tttcttaacc agtgagtgag	31680
ccatttctcc aaccctaag tgattctctt cattagtta tctatttact tatttgagga	31740
aaagcctcac tatgtagctc tagctggcct ggagctggcc ttgaactcac aaagatctgc	31800
ttcctgaacg ttgggattaa agttatgctc cagcatacct tgactctcaa gtacaccata	31860
gtttatggca ttaagtatag tcacaatgta ttgtggcaat tgtcactatt aagttccaga	31920
acattcatca ccaaatagga attctgtttc tttccagccc ctggcaacca agaggtctg	31980
gattttctta ttcttcatgt gtcatgtaat agactcatc tgtatggggc tggttttata	32040
gcttcagggg tttagtgcatt ggttctcatg ctgggacaca tgggtgggatg taggcagaca	32100
gggtgctgaa ggtaagtta gaattctaca tctagattag taagctgtag gaagacatgc	32160
acgcacacat gcatgcacac tgagcctgat ttgagcattt gaaaccccaa ageccatctc	32220
caagtacat acttctcca acaaagccac acctcctaata tctgtcaag tagtgccact	32280
ccctaaagac caagcatcca cataaacgaa cctgtagtgg ccactcctct tcaaaccacc	32340
gtgtgtgtgt gcgtgcgtgc gtgcgtgcgt gcgtgcgtgc gtgcgtgcgt gcgtgcgtgc	32400
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtaacttaat atcaaccatt tgaaagcata caatttatgt	32460
tgttgtcatt gcccgctccc agaaattttt atcctcccca actgaagctg aaaatactgc	32520
tatattttct ctccatctct tgcacctata gccatgattg tctattatgt caggattatt	32580
cctgggattt gacttctcta gagacctcat aaaaatggga tcaaacagta tccttttgag	32640
tccagctgat ttactctgc gtaacagtat tctcaaggtc cactcacttt ttatccacca	32700
ttctctgccc atagactcct tcacttggct ctgcctcagg ctagcatgaa taacactgca	32760
gtgaacaggt ctcttctgga gacctgctct cagttctttg ggggatgcac ccatgtgata	32820

attctgtgtg tgtttgttag tttttcttta acaaattgcc atgattctct ccccatgctg	32880
tccattttat attccccgaa gcagagacaa gggtcctcca gctgtgtcac gtgcttgtct	32940
gcacacgaca acgtgtttcc ttttgtttgt tttatagaaa tcaccctaata agctactata	33000
aaattttcat acactttaca ttttaatgta taaccaagtc ttaatgtact gctggacagc	33060
agttaccctt aaacctttgt ggaagtgtgg aggactctga caactgtcag tctcctctc	33120
agccttactt actcccaaat atcaaggcgg ccagaggaag tacacagtgt accttggctt	33180
ggcatgtaac ttttgaagac tttatggaac ctacagatgg cagaggtcag caggtgttcc	33240
ctgtagagac aatacgtact ccttattggg tctgttgtct ctgtctcagc cgtgcactc	33300
tgggtgtgctg gtgacaagca gctggagtca acgtggaaag gagtgagggg tgttgattgt	33360
attctagaat agttattcat atgtgcttga atttgaatta tataactttt ttaaaaattt	33420
attttgctat tttatgtgta tgagtgtttt gccctcatgt atgtgcgtgt gccacactca	33480
tgcttgggtgc cggaggagggt ggtgagcctc tatgtgggtg ctgggaaccg agccctcctt	33540
tgcaacaaca gtactcttaa gcaactgagcc aactctctag cccattatat atgcttatcg	33600
tgtgtcgcag tataattctg acttcttttc aaccatttaa aaatgaaact ataaaagcac	33660
ttttaacttg tggagtgtat acaaatggcc tttgttttgc tctttgggca tgaactctgt	33720
taagagagag ctgagtagat gtcgggggag gggggacgaa tgtggtttgt tagaactttt	33780
ggaaattcca ttttctggtt aaggcaaagg gtacagtact tagctgatgg caagaagtgc	33840
tatgctcaga gtagaagacc ctagaattac agatggggta ggtgtgtcta taacaactta	33900
catgaagaga ccaggacctg gcacagtgtc cagcatgttg tctactgtta agtgttttat	33960
gggacatagg tgggaggagt gtctataaga acaagaagga tggtagtgg ctaccattgc	34020
taaatgatta ttttattggt ggacctgtct cagagacaca tggtcattgc tctgtgcctg	34080
agagagtcca tgaagagctg agagagctga ggtctgggag tcatatcagg acttggacgc	34140
atatggaggg acaggcagta ggtgaagcct cctagcttgt tacacacaca catggactga	34200
aaatgaagga aggtgccatc ttctgtttc tgcgtgaatg aaacaccaga gacagttttt	34260
ttttttttt tgaacagagg ttgcttttat ttagctgaag ctgagaagcc caaagtcaaa	34320
gggcccatgc cagattcaga gctgcttgct gcacatgtct tcctagcccc tactagaat	34380
tgttcttacc ccatgcctcc aaactctgcc agccctgcc caatactgc ctccagatgt	34440
ttcagacct cggatagtta tagcagcaac cccactctga gtgccaaatc ggtagtagaa	34500
ttttgacaga agcagaaaca atagggatgt agacagacag accagtgtatt tattaggaaa	34560

atcagcttgt gtggttatgg agggacagaa atccctaagc aggctgtcta gaagtggaag	34620
gtgctgggac gccagtactc tgtaactctt gtttctgtcc agaggctctca gagttaggga	34680
gccagcaggt ggtgtttctg tcagtttgag accaaaggcc ttacagattc agggatgggc	34740
tgctataaat tctggagttc aaaggccaga gaacctaggc ttctgatggc cagagaggcc	34800
tcatagttgt gtcgctaiga ggaaatctct agatgtatct ctctttgatt ctctctgtta	34860
atgaaatgga ctggtttcca taaaagtctt taaaattaga aattaacttt tttagaatct	34920
atctgatgtt aatagcatta tggatacttg gaccagagat taagtaagag cctatggaca	34980
caataaaagt cctctttcaa agctagaggc acggctttgc acagcacagg aaggaatatg	35040
gaagatggcc attctccatg tgactctcca agccagcacc agaattacag gttttattct	35100
tatgtgagaa cticagatgc tctgtgagtt tgttgtctct agtgactgta ttaagcagaa	35160
cagaagctaa agatggatgg agagaagtca gaatgatatc atcaaaagg accaattgca	35220
gagcccaaat atagaccctt aagctgctct gaatgaatga tgggtgttgg cttaagtta	35280
ggtaaccct agtcacaggc tttttttttt ttttatgata gggtttcatg tcattcaggc	35340
tggctttgaa ctactgttg ttgctgaagg tgaccttaaa ctcttggtta cccacctgc	35400
aattcttgaa tttaggcat gcgttcagg aatattaaa aaaggaacag gcacattcct	35460
gtgcttgtgt cggcaactct ctgccctggg ggcatggctg gccatgcact ggtgacctgt	35520
ttttatcaag tggaggctct aactcacaac tccaagatct ctccaccaa ctgctagggt	35580
tccctctggc aggtcgctac cagccaatc ccatgattca aatccccac accgctgtgg	35640
tgcacctcag gcagaccac actttgctgc catactttc tctcttgaa ctggaggaga	35700
cgggagggaa agcatcacat aaacttagtt cacgatagtc gcaagtaagt gttagttttt	35760
aaaaaaaaca gggctggaga gatgatggct cagaggtaa gagcactgac tgctcttcca	35820
gaggctctga gttcaaatcc cagcaaccac atggtagctc acaaccatcc gtaacgagat	35880
ctgactccct catctggagt ctctgaagac agcaacagtg tacttacata taataataa	35940
ataaatcttt taaaaaaaaa gttgaagccg ggcgtgggtg tgcacgcctt taatcccagc	36000
actccggagg cagaggcagg tggatttctg agtttgaggc cagcctggtc tacagagtga	36060
gttccaggac agccagggct aaacagagaa accctgtctc gaaaaaaaaa aaaagttgaa	36120
aaaatatagc ttaatgtttt ttgtttttgt tttgtttttt ttcgagacag ggtttctctg	36180
tgtagctctg tagatcagcg tggccatgaa ctcagaaatc cggtgcctc tgcctcccaa	36240
gtgctgggat taataaaggc atgagccacc actgccggc aaattttttt ctgtagaact	36300
tatatattagc tttaacaagt ttatagcaga attgagtga aggtacaggg attccctgta	36360
tagccccggc actcccttga gtcccttat atgacgttct gccagagca gtatagttgt	36420

tcagttagtt aaicttcatt ggcttgttgt tagcgagtgg tccctgatgt gtattggtgt	36480
tgtagtaaat agttaatctc agttgatcat tcagttgatc attcaacttg atcattcagt	36540
tcccagagaa aagacacaca acccttttat ttatttat ttatttat ttatttat	36600
atttttaag atttat ttatttat tatgtgtaag tacactgtag ctgtcttgag acactccaga	36660
agaggagtc agatctcggt acggatggtt gtgagccacc atggttgctg ggatttgaac	36720
tcgggacctt tggaagagca gtcgggtgct cttaccact gagccatctc actagcccc	36780
aacctttata ttataataa gccttaatca gctctagagc tgggcagtta tctaccctct	36840
atggctatta tgtctactac tctatcaata actacagtt ataacttgcc atgttgctc	36900
tggacagctt ttaactccag ttggccagcc ctcattggcca tgtttttatt tctacccat	36960
cgagtcttct ctccacctc tccctctctc agaagtcctt gcctccagcc ccagcccaaa	37020
tcaaactccc acttctctgt cttctgtcca gctataggt gtaggcattc ttattcacct	37080
atggggataa ctgggggtc aaggttacat agcattactt gggccaacc aagaatctgc	37140
tccctgggac aactagggtt gtatttagca ttacaacaca tagaacagac taaacatcaa	37200
catatcagta ttgctggaac ttcttactta gtggaatgat ggatccaaga tgcattacat	37260
agaattgggt ttattgcccc aaaattcttt gctctgtctc ccaactcttg gcaaccactg	37320
agccttcttc ccccatcttc agtttgactt tccccagat gtcttacagt tggaatcaca	37380
cagtttacag ctttgaatt ttggtctctt cactcagcag ccagcattta aggcccttta	37440
aatttgcct ggcttggtag ctctctctgt tctcatgctg tgtgatcttc ctttgtacag	37500
atgcactaga ccacatttcc tctgtgaag gccatgttgg gtgttccat ctgggcagcc	37560
atgaaaggcc tgttctatat gtcctgggtt aagcttttga gagcatgttt ttagcttctt	37620
ggattgctgg attataaact ttgagaatgt ttgtttgtct attgattgat tggcagacag	37680
gttctcactg tgtagtcta gcacggaact caaagagatg tgcaggctc tgttgggatt	37740
agaggcatac accaccactt ctggcctcta gcttatgttt tcattctcac ttaaattttt	37800
tttcttcccc aaaaccttta aaacacacaa acaaacaaaa agatagaaag tatgtggaag	37860
ctggggccat ggcttagtgg ttaagagcac tcgcagtttt atttcagca cccacgtgtt	37920
ggctcctaac tgtcttafgc cctctctggc ctctgagtac acagacatgc aggcaaaata	37980
ccgtacacat aaaaatgtaaat aattaataat gacaagaaca acacagattg tgagtggatga	38040
ccccgtgact gggatcagac ctgcacacac attaaattat gccgtattg aattgtcttg	38100
taaaattaat tatctgataa tgggtgcttat ttcccagggt tttgctttgt gcttggtaaa	38160
cagtaaacct tgtagagata cagatagaag ctgcctgtat ctgcactcct gctctccca	38220
ctcagcaagt gggaaggagg ctgtctgtgt aaaatgcttc cccagcaca ggctggctgt	38280

gtaaagctca ggttttgttt ttgtttttgt tttgtttttg cttgtttgtt tgtttattgc	38340
tactttaagg aagaaaggga acctgggaca tgtggcccag ggtgcttgga ccggagtgcc	38400
tctgcgtgtg tgccttttgt ttgttttgag cagaaagaat ttggtaagct atcagatcag	38460
catgagaaga aaggtggacc tgggaagcag agagcagagg aggaagtcct ggtgaccgtt	38520
gggactggga gtaagatgat ctttggttct ggtcttggtg catttgaggt gacagcctgg	38580
caagaggctt ctggcattga gctggaatgc tgaactggct aactatgttt ctgtttctac	38640
catgaattct ggaaccttct ggagccactt acattgcttt gtggttttgt agggcttgat	38700
tgctcacttc ccttagtgtc ttggtatagt tgagaaaaat taagtggat agaaagtgt	38760
aagtgcctgg ccttccctgg aggaaaatac caccagctgt tatagctact ttggaagttt	38820
gtctcaaatt tgaatacgtg attctgacac cagcagacac tccttgaatg tgtatgaaac	38880
cgaccatgac ttgttagtgc tctgtaccaa agtgcctgaca ctgagtcctg ggcttggggt	38940
cctccttgct ccctgggtggc cgtgctgccc cacatttgac cacagaatcc cttctacagt	39000
tgctcaggct ccctagttac gcaggtagaa cctttgctct acagggtag attattaaaa	39060
taattttctc tagttgatat atttcttgt tacaagatt tagtttttaa aaaaatacat	39120
gccattaaca tacattttat aaaatgggtc agtaaaaagta tacatttcaa aacagttaat	39180
ccctctcttt catgtcactg cttaaaactta atcactgctg atagtaagtt ccagatcttg	39240
ctttgtggga acagggaat gtacagctat ccaagccaag cgattcatg tgtacatagc	39300
atgtatcacg tgggacacca actgtggaga agacgactct taggaccggt atgtcactaa	39360
gcagactgta atcctcactg gaagggtaga caacagattc ttgccggtga tggaaatcct	39420
tctgggttct gtgttgact gtaagttttt agcatttctt gatcatgagt tctgtgctgt	39480
gcaccttgt acccatgctt ttatattaat cttatggaa tatttctgaa ggatagggtt	39540
agggagtttg gaaattacat gaacctcttg agatatttgg taacttatac ttccacctgt	39600
agcatctatg cttttttcat catccttttc aaaaagtgc cgctcttagc tacactaaga	39660
cttaactaag actagttact aatagtctt gggtgaatat agtcagtgt tttgtgtagc	39720
attagatcct tigtgtaaaa agccctggatg gtggttgtaa cagacctgt tttaccttg	39780
tgtttgtgtt tgcataatcc atgcccttat aagagaattg tgattctttg cctactttaa	39840
cttttagaag gaaagtacta ttatccaaat ggaggacact tgggtacaac aatcaaatcc	39900
agcttctctt gtctctcaa aacacagacc actgttgtgt ccaagtgtgt aggggtttcc	39960
agtctgtacc tgggaagcta ccaattctgt agcagacgcc agctgggtgt ctatcgttct	40020

agttctgttag tcccctggtc tagttcatgc taaccttact taccagggga tagcaacaga	40080
gcttttatca ctggtgtccc cagcccaatt gcaagcccca ggttggtggg gtagtatgca	40140
acacttttac tagattatct tagaaaagct gccttcgagg aataaatggc agagatgcag	40200
aaacacagga tggctgtggg gctccccagc tctgtgcca gtggagtga gatgtgcccc	40260
cgctggctc ttgctcccc gcagggaagc gccagcatgt tctgtcagta agtaagctct	40320
gctagaccag gccttttggg cagggtgtggg aagcttttct ctgtaaacad gatcaactcg	40380
gatcttctcc ctgatgtcaa ggtggcaggg aagaacagga agcccagagc ttcttctctt	40440
accctggtct tcacagcatc atcccgatgc agtccacat cagccagtta tcagtggaca	40500
gaaaagcatg gagggtcctaa atgggttcaa agattacaag gctgtatttc aggaatcaga	40560
agtctcaca tcagggcagt gttgcatagt gtagtcacag agctcagttc tcaagatctg	40620
caatttataa ttcatctga gcttcacggg ggtgggggat gggggtgggt ggggggtgat	40680
gtttcacaga acttcttggg gttactatga tccagaccct ggagaaactg ttttctgtgc	40740
atagttagat ggttctagag gcatacagct gcattggtgt gtgaaagaca gcctacagaa	40800
ctgtctctg tcttaattta ttctatcatg atatcaagct tatactcagc caagagtggg	40860
cacttcagac acagacttta gtctgtgcag tacttagtca ataagcactt agattcactg	40920
tgattctatg ttagcaaagt catgtaggcc aggcctggaga gatggtttac tggttaagag	40980
cgttggctgc tttccagag gtctctgagt caattcccag caaccacatg gtggctcaca	41040
accatctgta atgggatctg atgctctctt ctgatgtgtc taagtgtact catatacata	41100
aaataaataa gtaaagtcta aaaaaaagt ttaagaaaa agaaaaaagt ctaacaagcc	41160
aaagagactc aaaagtactg aagtctgctt tgaatgttta tgaagaatgt accaagattt	41220
attactgctt gcattgtgca tgccactagt tgcatagaga aagaaagggt gtgtttggca	41280
tgactaagag gaccctacce ggctgacat ggtctctctt ttcttactga tgaaaggcat	41340
tttgctttat tagcttggcc ttctaccttc ttcacacaga tggttgtgtt ggcatatgat	41400
catctaaaac ctagcacccg gggacaggaa gacagcaggc ctgcctgagc tgcataacaa	41460
gaccctgggt taaaaaata aaataaata aaataaaatt gtgggggctg gagagatggc	41520
tcagtggcta agagcactgt ctgctctttg aaaggtcctg agttcaattc tcagcaacca	41580
catgttggt cacaaccatt tataaaggga tctgatgccc tcttctggtg tgtctggaaa	41640
cagctacagt gtattcataa ataaaacaaa tctttaggaa aaaaaaatag agaatccttt	41700
aaaaaataat aaataaataa aactgtggcg gggattctct tgacaagcac tcacacggcc	41760
ccaggttctt ctagcaactt aaggagctaa agaatacag taacttctgg gagcagaagg	41820
gagatgatag ttcatagact attaatgtact tgcatagtcc tttcttttat agtgctgggt	41880

atccaatccc gggctccaca tcacatgcta ggcaaatact tttacggcta aactgcaacc	41940
tagcccttag gggaatcctg tcttaaaact tgtagaaccc tgaataactt gctgtcaaat	42000
taatgtgctg acagaaagcc caggatcaca gcactgaaag cagatcttag aatcttcct	42060
accttaccat tgggttcaga aaatcccttc tgtagggtct ttgctttatg atagtctagt	42120
ttgttttcat gtatagtaac aagaacctgt ggtccctttc tgaagcctgt ctgtggtgaa	42180
gcagtgcaga acagaccact agcacccctt acaaaccctg ctttgatgaa tttttttctc	42240
tgttcttggg tagagatggc tcagtttgac aagtctgtgt catactatac acattcccag	42300
cgtgcacatt cagagaacag actctcttga ctggtgtctt ctgacataaa ctttaactgg	42360
caggtggact ctatacttct gtctgcattg aatcagaaac catgtaagga aaccttcata	42420
tggtagaggt agtcaagttt tcagttcttc cctcgctagg atgctttatc tggagctac	42480
agataaactc tcaaaatgca cccctgacct cttcacctgc ccagtcccag aagtgcctta	42540
cctcaggcag ggcctcagct agaactcaga gggtttttta ggcagcagaa gaggcaagaa	42600
caaaagggtg ctgtctccca ctggttccat tttttaagac atcagtgcct catgaggtag	42660
aagttgcagc cagtgaaggt gaaaaagaaa ggatttttcc cttcttcaaa actagttttg	42720
gtctacttga gtttctgtct tccactcca tggccagtgg attttctaata tgcagacact	42780
ccctctaggg taccctgac ttcttcacct tccaatccta gggagagttt aatgcgtgct	42840
tctcttcagt ctcttttcac ttctctttc cacggttaact cccagggctc tcagggactt	42900
ggaagcaagg agtgtctttg gttctgcca aggccagtt gtcttggtcc cagccagctg	42960
tctgtgtgta cagtgtttcc gagcttctgt cctaggtctt ctgtgatgat gtgttctagg	43020
ccttgctgct ctgtccatct gatacatct tcttaaatgc tcacattgta gtctctccaa	43080
ccctcccttt taatttcccc ttttcttttc ttcccttcc ttctctcttt tgettttttt	43140
tcaagacagg gtttctctgt atagccctgg ctgtcctgga actcactctg tagaccaggc	43200
tggcctcgaa ctcagaaatc cacttgcttc tgcctccga gtgctgggaa taaagtggtg	43260
tgccaccaag cccggtcccc tctctttctc tcccttctc ttttcattga acataccagg	43320
gcgatgctc taccaccaag ccacaccttc agcctagcct gaccttctta gctttgtcgt	43380
tatcctgagc ctgtattccc ttctgacgg gcctgtctac atgagatgct ttggtttcat	43440
gccttgccca ctgtagtctc tgggaagcctg cagctttctc agagcccttc tctgctgac	43500
attcttctca gggcactgct gggtcactga ctagcttggt catttgacag ttaattcatt	43560
aagcaagtgc catactgttt tgctccttgi ggcgaggtgg gatagtcagg aagctctgct	43620
gcctgggctc agggcctgcc ttctgggtct atgcctgcag agtatgagac ctggcctgta	43680
tgactttaaa aagaaaaagg aaggcaaaaa ctcacctaca gcttagtaga ggaacacaca	43740

agggatttct tactttcttt taattaaatt ctgtatatta cctctttaac ttgtatgatt 43800

ataatattaa aatgaaggca aaaattgcaa gtataaatc atcagctgaa ttataagact 43860

tttttttact atttttttat tacgtatttt cctcaattac attttcaatg cgateccaaa 43920

agtccctcat accctccccc cgaattataa gacttttaag attattcatg aaactgactt 43980

catattggat cggcccgctt cacatttgct ttctgctttt ttcttcagtc tgcataga 44040

aatcagtgat ttttatgagt acatgtctcc cagaccgag gaagagaaga tgcggatgga 44100

ggtagtgagc aggatcgaga gtgtgattaa agagctctgg ccagtgctg atgtgagtac 44160

ttgtcctgga cctgggcttg aggcagagcc tgcccagac tgtctctcat agagactcac 44220

tcacactgta agtgctttgg tagaggtagt ctactttatt ttgcagcagg gtcctacgat 44280

gtcatacca tggctagccc tgaactcaag cctccttaag cttcccagac atgtgccaca 44340

cccagctttg gtcaaatcac atcttaaagg caaacagga cctgcagcct gtagactttg 44400

gggtttgttg atgactttct tccactcaga tgctttactc taaacctctt cctctcagtt 44460

ctgagtagca cccaataaag tggacagaac ttaggcttat taatgcaagg aaaagagagg 44520

tccagcctca gtacagtagt tagttgctgg aagggattta tcaaggcttc atctttgttt 44580

ttactctagc ccgtcagtg aaacattgca gttggcttgt agctgacggc atttcttttg 44640

ctactgaag ttgactgtct tgggcaaag caggcgagt tatgcctctc attgcaaacc 44700

actctttgtt ccccgggcca acttcttttg attactcagt cagtgcagc atttgttgcc 44760

ttagtctcca ctttgttgt atctcttttt ttttttttt ttttttttaa gattatttat 44820

ttatttattt tatgtatgtg agtacacagt agccgtcttc agataacca gaagaggga 44880

tcagatctca ttacagatgg ttgtgagcca ccatgtggtt gctgggaatt gaactcagca 44940

cctctggaag agcagtcagt gctcttaacc gctgagccat ccctccagcc ccgtgtgtat 45000

ctcttattat tggcattaat acttaatttt ttagggattc tttcaggtct gctgtagaat 45060

cctccctgag caaagagtaa ctgactttgt tgcatagatt ccttagacct tcctgaagtg 45120

atgtaaggga agccagggcc aggtttgtcc atttggcaaa agaaagaagt tcaaatatag 45180

gtaaagaata gaagggaagg cacaggtgcc cttcactgca ctggggcaca gcagagatgg 45240

ctccgcttg catgcctctg taagcactgc tgacatctag tggctagaaa gggaagctgc 45300

tggcagtgcc atgacctgca cagaccctat agcaaggag aacctgcccc aggttaagat 45360

gcctccatct tccgaaacc tttctgaggt aggcaattgt attcataca atagaagtgc 45420

agagatacgg ctaggttccc ggaacttttt ttttttttt ttttttttt ttaccagaat 45480

ggtttagcat tticctgact tggcttacag acacatgtat aattgcctgg gtgcctctgt 45540
 cctcagtga ccaagattct cagttgatag cacatcagga tcttgatag actgctcctg 45600
 gtactctctc gcaactgacct acacatcagc acatggtcag cagctaaata ttctgaattc 45660
 atgagagaac tctgcagag aggacagaat taaggatttg tgacattcct tatcttgtaa 45720
 aagaatacta actagccttt gaaacataac ttgtgaaact tctgtataat gtgtacacat 45780
 gtatatattt atatgtatat gtaggcatgt gtgtagaagt cagaggacag ttttttttc 45840
 ccatttttta ttaggtatth agctcattia catttccaat gctataccaa aagtccecca 45900

 tagccacca cccccactcc cctaccacc cactccctt tttttggccc tggcgttccc 45960
 ctgtactggg gcatataaag ttgctgtgc taatgggcct ctctttccag tgatggccgc 46020
 ctaggccatc tttgatata tatgcagcta gactcaagag ctccggggta ctggttagtt 46080
 cataatgttg ttccacatag agggtagga cagtttttat agtcaggttt tgtctacctc 46140
 tatatgtgtt ctgggcatca ggcttgata gcgagcatct tcaactgctg agccatctca 46200
 atggcctcaa cgtctctgat ttagattata agccatgctc tgagtgaatg cccgtgaggc 46260
 atgggtgtcc tacttttaga aagccttgta ttggacctg tccattctaa aacaccagta 46320

 gaggacaaaa gggacgtgca tttctctgta ggcacctta tgtgattttt ctcccttgt 46380
 tctaggtcca gatatttga agttttaaaa ctggcctgta ttacctacc aggttagtat 46440
 gttagatga ttttgaagga ttattatttt gaagggatta ttgtccactg gggctattga 46500
 atatgtctga gtagaaatgg ggcttggttg tttattgttt ttgagatagg gtctctgtgt 46560
 agtctgggct gtccataaagc ttggtagaaa cagttgtcat aggtgagata tggaaaaggc 46620
 acataaataa tgagattgga agtaaatgag tgtatttaca cactgagagc cagcatgatg 46680
 ctctggcttt atgcagctta atagtcaggt cacatctcat tgaggcagca cacgtgaagt 46740

 ttaataccag aaggctctag gaaaaaccaa acaaaccaaa aaaccattca ctaatagaat 46800
 ttaatatgtt tgaggttttg tttctgtcag cattatctca tgtcctgggg cctgagatct 46860
 gtgaaatacc tgagggtatg aggttgctaa aattgacact cctgtcttct cctctcctct 46920
 cctctcctct cccctcctct cccctccct cccctccct cccctcact cccctccct 46980
 cccctccct ctctctgtct tccctccaa aacttaccat cagcactctg atgtctgaa 47040
 gcagagaggg aaagggttc ttgttacct aacttaaagt tggttaagcat aattgtcagc 47100
 tacaatagag acctgattga tgcttcttga aacctcacac gtgtccctac agtgacatcg 47160

 atcttgtgtt gtttgggaag tgggagaacc tgctctctg gaccctggaa gaagcccttc 47220
 ggaaacacaa agtcgtgac gaggattccg tgaagtctt agacaaagca acggttaagt 47280
 cttagcattg tgtcttctg agccttatta cctgcaggag aaacttgac tctaactctg 47340

aatagcacag ttggaatgtg actcagtgaa tcattttttg aatgtcacag tgactatgca	47400
taaagactgt cattggagaa tcaaagtaac ttgtccaggc tatacatttc tttaagaata	47460
ataccaatt tttcatgctg aatgaaatat aaaaatagat tactagctgg gcattggtgg	47520
cgcaggcctg taatcccagc acttgggagg cagaggcagg tgatcttagt ttgaggccag	47580
cctggtctac agtgtgagtt tgtttctgtt aaatagcccc tagttataac aaaagatatt	47640
gttctcttat ttgcaacttg agatcttctc aaggcctttt tttttttttt aattaaaaag	47700
gatatgtttt tatttttgtt gtgtgttttg gggctacagc agagggtttt ggatcctcta	47760
gagctgagct gcaagcagat tgagccacaa tgtgggtgct aggaattgaa cttaaactca	47820
ctaagtgatg actcttagcc attgagccat ctctatagcc tctgaagtca tgctttctat	47880
agagaagtcc tgcgcgaaac aatgttttaa atagaatata ttgtattttt atgaatttat	47940
tgcttttttag aatttttaga atttattgcc ttctatgaac ttttcatctt tacttatgtg	48000
cgtagcacaca cccccccac gctccccctc ccccatgcc ctgtgtaggt ctgtgcgtga	48060
gaggacagta tggtagcagtt tctccactct gagctggagg tccagctcag gttatcaagc	48120
ttggcagcag acgcctttgc ccgctgtgtt ggctgggtgcc tggctcctcag agcacttcat	48180
ggttttgtgg tctcgtgaga agtgtagagg tcacaggtct agctagtaac cttgtgtcct	48240
gattctgcca cttactttgg gagactattt taaactttta tgtcttcttt ttctaggttc	48300
ctattattaa attaacagat tcttttactg aagtgaaggt tgatatcagc tttaatgtcc	48360
agaatggcgt gagagcagca gacctatta aagattttac taaggtcaga tacagtctat	48420
attgtgaagc tattaagttt gtctcgagcg actgctgtgc tgtgctgtct tctgcccagc	48480
ttatgtatgc gtgcggctga cacatgactg catttcgtgt gcttcctgtg gacgggtttc	48540
tgaaggttg tggacacttg tgaagaccac tctgttcctt aggcctgagt gcattgggagc	48600
tgagattgta caacaagctg actctggcca gtttttaatc tccaagtta gattagaatc	48660
tttcccaggg agcctttttt tttaatccca aattctctgt caggagatac ttgctacttt	48720
atcttgaggt aatgttagtt tatttcaatt ggtttcaaaa taaagaagtt gccagcatta	48780
tatatactca gaacatttta cageccccaga cctgaaagca ttctgtccaa tgcagtcacc	48840
tttcttaagc agttctccag tttctagaca tttcagtttt tgtatttttg tgtttttagt	48900
ttttcaaaca ggatttctta ttagacctg gctgtcctgg aactaactct gtagaccagg	48960
atggccttga actcacagag atcctcctgc ctctgcctcc cacatgctgg gattaaaggc	49020
atgtccacc actgccctgc tttttgcttg ttattttgag gcagagtctc actatgtggt	49080
tggcctcaag cttttaactt ttctagcaca gtatctggga ttgctgggat catagttgtg	49140
tcctactgcg gcttctgcct gctgtacctt gcttcctttt tcctatcagg catgaaagaa	49200

tatagaagat agaaagaaaa agaaaaatat ctcttttgca ggggctatgt atatgtgtat	49260
agcttttcat aaaaagaaac taaacgttcc aaattgtttg cttactaaca aacaatagaa	49320
gatgacatga aaagccatgg ccatcctctg tagcggacct tgtgttctgt gcctggagcg	49380
ttaacagttc tggagggtta tatctgtcag ctctaagagc cctgctcatc ttctgtaaag	49440
caggaagtga tctgggtggt gacctgtcca ctgggtgaca gcgggcaaga ctgtgtgtgc	49500
tgggagcagc gcagaatgga ataggggacc ttgctgtaca gcagaaggcc acacacaaat	49560
gatttcttga ctttcttact ggattagtgc cttaaatgtt gaggtgcttt ggcctttgtg	49620
ctatttctgt tgtctgtttt aagagacctt tctgtgatca taataatatg gttagatagt	49680
tagtatgtct gticagacag catgtggccg ccattattta cgtcaccatg aggagaaagc	49740
cttttattac ttagaagggt gactttgaaa ttgaatatat tacatatac taccaaattt	49800
tgtattataa ggaccaattt atgcccttg ttagtctttg ggctattaaa atataggaat	49860
tcattgaaaa tglaatttca tttctcttcc agaaatatcc tgtattgcca tacttggttt	49920
tagtattgaa acagtcttca ttacagaggg accttaatga agtatttaca ggtggaattg	49980
gttcttatag tctcttttta atggcagtca gtttccctca ggtaagtgt gtgggtgtgc	50040
tatatcagtg tgactggaa aaaagataaa ctacttgcag agacatttgg ggagaaaatt	50100
taaatcagga atttttacag tacttctcct ttaaactggg taccttttat atagttagc	50160
aaattagtat ttaaacattc ctaggagaga gattgagact ttactaggta tgtaacatg	50220
taatgtttgg cctggtttct gtaaatgtga atgcaataac agccaaaaca cagggtgtgc	50280
tggagctcac tggtcagtca tcaagctctg ggttcagtaa aagaccttat ttcagatgga	50340
aagtgattat ggaagacagc tgatgtcagc agcagacctt tggctcctgc atgcctctct	50400
acttacatt agacattcat ttgtacatac aagtacacat accattgaa catacacaca	50460
cacacagcag cagtgcgcgc gcacacacac acacacacac acacagcagc agcatttga	50520
catacaagta cacataccac ttgaacatac acacacacac acacagcagc agcagcagca	50580
gcacacagag ggactgggaa atggctcagt cagtaaagta cttgccattg caagcatgag	50640
aatctgagt tagatcgcta aagccactia acaagctgga cacagcagca ggtgcttata	50700
gtcccagcac tggagaggga gagacaagag gatccctggg gctagctggc ccaccagtct	50760
agccacttg gttcagtact tcagtgacag acactcttcc acttgcttat catgcataaa	50820
gtctaggttc cattccttag caccgttatc tgaaaaacaa caagtatggt ggccagatgt	50880
ggcaggtaga tctccatgag ttcaaggcca gcctggtcta cacagtgaat gccaggacag	50940

ccagaactac atagttagac cctgtgttga taaacctaaa tatatatatt ataatatatt	51000
gtgggcagtg acttaggaag acacctctca tcaactgctg tctttgatat acatgtacac	51060
acacacacac cagaaataag agtacattta aagcagttac ccatggaagc tcagctataa	51120
ctgacacatg ttctttggat aagagcttta gttttgcctg tttggcagtg gttgccagta	51180
accagactgc taagttagat gaattccctg atgtggctca cactcagcct tacctacctg	51240
gtctatacc atggtgcatt gcatgagctt tgtagcatag ctgtcaactg gtccaagatg	51300
atgatgatga tgatgatgat gatgatagcg agtgctcgta gaagtggga tctcattat	51360
acccctcct tcataacaga gaaaatccaa aataatttct tctttttttt ttttttttct	51420
gttttagtta catcccaggg aagatgcttg catcccaat acaaactatg gtgttctctt	51480
aatagagttt ttigaattat atggacggca cttcaattac ttaaagactg gcatccggat	51540
aaaggatggt ggttcctatg tggccaaaga tgaagtacag aaaaatatgc ttgatggcta	51600
ccggccgtca atgctttata tcgaagatcc tttaacca ggtactgcga ttcggtgtct	51660
gtaggcttca gagggcgctc acagtccacc catgctttac tctgttcaga tgaaatgct	51720
tatttctaag tagcacttgt tcagaatatt cttatcatac taaaagagac acatactcca	51780
gaaaaaccac ctgctagact tgcacataag ttgaggtagt gtccatttga ctttcaaagc	51840
caagcagaga ggaattcact gtgggtggg tttgcagcca tctctctcc tgtgggctgc	51900
catttccagc tagttgtcag cagggtctta gtgaggttaag atgggggctg gagagatggc	51960
tcagccgtta agagcactga atgctcttcc aggggtcctg agttcaatac ccagcaacca	52020
cgtggtggct cacaaccatc tgtaatggga tctgatgccc tcttctggtg tgtctgaaga	52080
cagtggcagt gggcagtgtc ctacacatac taaaataagt aaatcttta aaaaaaagaa	52140
agaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaag aaagaaagaa	52200
aaagaaagaa aaagaaagaa aggaggaaag gtggaagtcc tcagacagca gggagcatgg	52260
gcagaaaagc tccaggagac cgctcttact catgttctga ctgctgcttt ctttttgtgt	52320
gccctctctg tatggctcta gctttgggag tggttgaga gtgaacggag tgcaagtttc	52380
tgctcactt tcacaacgtt aaatgtattt gcttatgatg tgcagatgta gtctcatagc	52440
taattcagac aaagaccagg cagcacctt ccttccttac tgttttcaat gtagcttggc	52500
tttattccga ggagaaaata gccagctgtt tgtttgtatg tgataggaga atccttgctg	52560
ggctaaagtt gtatgcaggc agtgggtggg tgtacatag caaagcactg tgcaggtctt	52620
ccaaggctga cagccactc atgagcagct gtcacccttg ttcctgggca agggctcatc	52680
agcctttatt cataataacc agcagccagg ttacttgtc ttctgatcca tttcttttaa	52740
aggtaatgat gttggaagga gttcctatgg ggccatgcag gtgaacagg cctttgatta	52800

tgcctatgtg gtattgagtc atgcagtgtc accgattgca aagtactatc ccaacaatga	52860
aacagagagg taaaagtcta gccaggcca gcctgtgtgt tgagagtggg tggacttct	52920
tatcttcaac ttaatgtaca cctcttttgt ttttttttaa cctgtgcagc atattaggta	52980
gaataattag agtgacggat gaagttgcca cgtatagaga ttggatatca aaacagtggg	53040
gcttgcagaa taggcccag ccatcatgca acgtaagac ctcttgatg gtggactggg	53100
tcttagaggc ttttctatg ttttgtgtat ttaatgggaa gaaacgtttt ccaatctttt	53160
gccacttttt caggaaatgg tgttaccttg atagtagata ctgagcagtt agataagtgt	53220
aataataatc tgtctgaaga aaaggaagcc ctgggaaaat gtagaagtaa cgccctggaa	53280
cctcttagta aacactcttc aaactcttca tcaggctccag tgtcctctc ctctgccacg	53340
cagtccagct ctagtgacgt cgtaagtatg acacatgctg cccagcctg ctctttggag	53400
ggccctcaca ggcaccaggg atatttccaa tacctttcat tcttgactt tttccctaac	53460
atTTTTTTTT aaagaaattt gaaaatctag tgaaggtaga acccgtcagt ggctgtagca	53520
ttccatactc cattagcatt gacctgctta ttatatctct gacactctgt cccgtaggca	53580
gtctctcttc ctctttgatc tgcttcaaag atggcagatg tcacacttca cccagcctc	53640
catagcatgc atcctggatt tagatggctt gcttattctt tattcctcac taagttttat	53700
gaccatgctc aggtcactca gagctctagt aagagaatgt cctctcacta acccacagtc	53760
cccagctcgc cctccagagg gcatccttgt ccttgtaaag gattttctac atcacatatt	53820
ggttttccat gtcggggttc ctagagcttt gatctcatgc tatagaatat tatttgtaaa	53880
gcagctttca ctttcttttt ttttttctt ttttctttt ttgtttgttt gttttttgt	53940
tgttgttatt gtgtttgttt tcgagacagg gtttctcttt ataaccctgg ctgtcctgga	54000
actcactttg tagaccagcg tggcctcgaa ctcagaaatc cgcttgcccc tgcctcccaa	54060
gtgtgggat taaaggcgtg caccaccacc gcctggetgc ttttactttc ttaagctttt	54120
tttttcttt acttgttttt gagatcccta attgaaattg ttaattgata aaacttgcatt	54180
ttaataaaaag tataattcag ggttcccagc aatgatata ggcagctctc aactgcctgt	54240
atgtaactct aggagtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtttgt	54300
gtttgtgttt tctggaactc actatgtaga ctaagctggc ctcaactca gattcaactg	54360
cttctgtctc ccaagttcta ggattaaagg ctgagttttg agtttctaat gtattcagta	54420
ttacacagct actttcactc ttaatttaag gatgtttcca gctaggcatg gtggcacatg	54480
ccttcagtcc tggcactcgg gaggcagagg gagacagtcc tccaccaggg ccatatagag	54540
agatggtgtc tcaatecccc tgccttcccc ccaatatcca tggtattttag taacctctcc	54600
cagctccctt ttcccataac ctttggctta ctctctgtct ctatcatgat gaataacatc	54660

tcacattaaa ttttcgttgt aaaaaatttg agtctactta attaaagttt aaggtagatt	54720
tgtcttttctt ttgaattttg actttaatat gtgattgcaa aatgtcctat tagggtcattg	54780
gaggtagtag catgtgccct gggtttagtc ctctgcactg cataaatcag gcttggtagt	54840
acatatctat aatcccaata ataggaggagg tggaagcagg agactcagga gcaggagtta	54900
aagacatgct ctgttcaga gtgagttgga gccagcctg cattaaatga gactgtgtct	54960
caaagaaaaa ggaagaaaga aagaaccaat tttccacata gcaatatgat ggcatattgt	55020
tatggagtca taaatactga tatactggat ccttgtgtct gggttctgga gtgggtcttt	55080
ggaaggtgga atgaatgcta agctagatgt cctgttagag actgccttga aaagaagaat	55140
ttagctatgc cgctgacgtg tcaggcagtg taccaacata aagcagccaa gagagcagat	55200
ggagcttaga acaagcatcc ctgtcctaga cactcagttg tgccacttga acctgccatc	55260
ttgaataag gtccctccct ctttatggtg atcttcattt gtttatatga ctgtctattt	55320
taaaaagttc acatcaactg gaactcacia tgattgacat tcacaactga tttaaaaatc	55380
agctagatgt ggtcagtgac ttggcaataa ctagaagcat acagtagaat agatcacctc	55440
acatgtctgc agaaggggct gggaaatgac tcaatggggt agaggtgcaa gctgtgcaag	55500
caaaaggacc tgagtgtgaa caccatgtgt cctctgactt gagtgtgaat accctgtgtc	55560
ccctgacctg agtgtgacct gaatcccttt gaaacagtca tgactgtgtt tgcctgcagc	55620
tgtactgttg ggagcagaag ctctcattca gtgagggacc ctgtctcaga aaataaagtg	55680
gaggggtaga ggaagacaga agctgtgtgc tggctctctga ctgcatgctt tggatgcgca	55740
cacacacctt ccttcacaca gcatttgaag taaagcctcc tcaggtecca gatgtgtctg	55800
tttagactag aaagtactta gccgaaattg ttgccctctt gaggctctgaa tatgaaaatt	55860
actaatatat tgcctttacc atgtgacttg tgttaggatt ctgatgcaac gccatgcaaa	55920
acccccaaac agctgtctct ccgtccaccc actgtcaccc gggtaggctc acaggatgtc	55980
tccttggagg tctctcaggc agttgggaaa atgcagagca ctcaaaccac taacacaccc	56040
aacaacgcca acaaatcaca ggtgggtaga atctgtgctt gttactctta gcgttcagtt	56100
ttagatagtt agaagttctt ttttcgcttc taattttaaa atgtgtattt attaaagcat	56160
ttataacaag tatgaatagc ctatccttat ttactagagt tgataaaaat gtccacggca	56220
tttgttgctt ctttccatgt ttataagctc catcaaacc acacattctc acgctctac	56280
taaacactaa tatttcacag gggtaaattt tttcagtact ttctaaagta ttgagaaaat	56340
acattatttt gttgtactta ctgttggttg acagatcaga taacagttgt gtttttatag	56400

attgaaaatc acataaaaatt atccaattag aattaaattt caattcttgt ctcatactat	56460
tattggaaga ataaataatg aaacacagcc tgagaaagca gaagtcataa agtggcagca	56520
tggatagtgt cccgttgact agcacgggct cagggtgtgtt ccttcctgtt ctcagcagtg	56580
ggaagtgtgg ccttgaaaag cccatctggc cctctgtttt ttctcatctg ctagacagac	56640
ttaattatgt acctcccttt tctataaaat gatgacaaga atagtctacc ttcaaattta	56700
tagtgaatac tatgttaata attatagaaa tgcttagaac aattagaaaa gttagcat	56760
atattaagca tcatatagtt agaatttctt acatgtgcac agttgctaca cataaagaac	56820
tctcttagtt aaagaatgaa ctgttttgtc aaaccagatg tctgaagct ccttttaaga	56880
tagggttgta acatagtaac atagatctta gtgctagcca agccattga gcattggggc	56940
tgaggatgta gctgagtga gagcaggctg atgagtggc tccgtggctg tgcttgaggt	57000
gcactggcat ggaatgtctg cagcatccct agaacagct agttctttgt tcttatttga	57060
tacttgttgc tgaggacaat taccaggtag ctgggagaca gggtcagttg attaacatca	57120
gctttgactt acttaagtat ttttagttgc caaatagtag tactaatttg ccatgaataa	57180
ctaatcaggc aagagaagaa gcttttgata ctgatctgtg gtaaaaattt tctttcccat	57240
cctcagatgt agcaggttcc ataggaaaag gtctgtcttc ttggaagtgt tgatttgatt	57300
ctcccgttc actgtacctc cacagtctta gcatgggcac caaatgcagg tgcaggagg	57360
ggcaggacta accagagact ggtgccagta ggaccacaa gagctgtcac tgggaacagg	57420
aaagaacac ctaaactgtt taggtctctt gacctctcc ggtagtgac acaacatgat	57480
aaggaggagg taaggtagac ctctcctta tcatgttgtg tgagcagtag gatccttgag	57540
gaagctttca tgttgtacac atgctgtcag gaaggggagc tatagagttc acccctgtta	57600
gtcctcgttt tctagcctct agaacagtgt gtgatatctg ggtgtgatgg cacaccctt	57660
taatcccagc acttgggagg ggaggtaggc ggatctctga gtgtttgagg ccagcttgaa	57720
ctgcatagga aggaagggcc agactggcca gactgacagt gtgggagttg tcagtggggg	57780
accatgttaa gtgcgcgctt gccctttctt agtctgggag cggccctgca tgcggtttgc	57840
cagggggcag ctctgtccg attctcactg ctttcttctt ctgcagcatg gatcagcaag	57900
gctcttccgt tcttcagca aaggcttcca aggtacagct caaaccagcc atggggcctt	57960
gatgacaagc aaacagcatc aaggcaaatc caatactcag tattaccatg gcaaaaagag	58020
gagacacaag agggacgcgc ccctctcaga gctttgtaga tagtcggcgc tctgcgacag	58080
actgtcttct gtgtgcaatg atctcgtgct caggacagtt gcacaggac tctgggacg	58140
gcaggagcct cacactgttc agacgttgat ttagcaactg cgttttttcc cagctcgcca	58200
cggaatggat catgaagact gacaactgca aaaacaaaaa gcaagcaaaa aaaaggggga	58260

aaggctgctt atgtgataag tcatgtgcta caacagggtc attttaagat ttaaagcttg	58320
aatgtaaaat aaatatattt ctcatgtgct ttatgcagag ttataggggc tagtgctcag	58380
tgtgggtagc tgacaggaag agagcagtgt caaggagatg ggtgggcagg tcagcaggag	58440
catctcatgg gaagtcagac tccgagggaa aggagtgtgt gcatggtttt ttttaaaaaa	58500
taattttgca tatatttgcc attttattgt gtgtatatat agaagaccat ataggaaatt	58560
gatatttgta atagtggatt tgtaataact ttttacataa cattactatt tgaattgtaa	58620
acagattttt ttctcaggat tagtttgaag aataattgag ttgtcactct taacacatgc	58680
agggaagtga ttagctctgg tctgtctgt tttcttcagc attgaaatga ctcatagaa	58740
cccttgtagc ctgcttcaaa attctttcct ctctaagcaa aaggtttatg gtggcaaatg	58800
atgtttattt tattttgtaa aaaagagaaa aatgtactgt gtacttgtgt atacactgaa	58860
caacctctag ctgtctctcc gaatgaacac acctgtctctg gatccagtgc tgttgtcttc	58920
ctgggcactg ggccgtagca ggccttgtgt gtgtttccta gcagtccttt ctccctcc	58980
ctctcttct tctcaaaagg aaacgaaagg cctccctggg cctgggctgt tctgtcaca	59040
gtgtggctga cctctagctc cacagccctt gttagctcgc atgtcgttc ctctgacct	59100
gcgttccatg tgcttgtggc gtctctcat tctttctagg ttctgtctta ctgtgtggg	59160
agagagtaac tgtaaacagc tttaatgaaa tcatacttat aaaaactatt ttcttatact	59220
ccactttatg cttttggat tgctgatctt taaaaattaa atggtctttg ataatggatc	59280
gatttttgta ttgccttatt aagaccaaat acttcttgtc atccattct ttatctctc	59340
ctttaatgga attgctgtct ttaattaaaa ctttgtaaac actggcttgt tttaatcatc	59400
ctgtaactta ggctgtggtc agctacaagc gcagatgtgt aatcctgtta ctcatgcca	59460
gctgagtctt gagactcggg tgggtactt aacacaatgc atcgtacag ctctgtctgc	59520
tcgtcgtca gcagagtgtt cttggagggt aaagccctcg tgtctagcat cagtgtgtgt	59580
gtgtgactct gttcagtacg gccgtttccg agatgggatt cttttatatg tgtatgtgtg	59640
aagtactgtt ggcatttagg catttcttt ctatacactt aggaataact gaagaccaat	59700
cagaccatta atggacactt agtgaactt tttataatga gaataatgct ataaagtaag	59760
acaaaaccg gtgtcatcac tgaaattaac aattttcaat atgttcatat tttaatctac	59820
aatgggaaaa aatgtgttcc acaactggaa actcacagta ctgtgtaaac tgtgtaagat	59880
tttaaatgtg atgttatttt gactgttctc aattttagag tcacatttta ttctgatcag	59940
aatttttacc aagatgttga agttttgttg ttttgaaact agtttgtcat aacatattgt	60000
gcataatcac agtatttatt ttgtagggct tgtggatgtg tagacttatg ttactgcta	60060
agggaacaat tatttataaa aaaaatatta aatccagtat tagctgccta tttcagacac	60120

ttaacacctg cagagatctg tggttacattt accacactga agttttttta aagaatcacc 60180

ctcattgttg aaagtaaatg tactcttagg tgggttatta gtgtccaata agcatgtgat 60240

tatattaagg tggtagtagc gggaagataa tcttgattcc attgggaatc ttaggttttc 60300

glaaatattat tgggaaaata gtttttcctg tactgctgat gtttcttttt ggtaaacagt 60360

atctttctaa aagaaaaagc atgaaggaga attgaggtgt gtatacatth ccccatga 60420

ccagcattgt attcgtgaat actgtgtatc tggaatgagc agtgtgcaag ctgttcattt 60480

ttcaatctga agtaaaatac tttcaagaac 60510

<210> 6

<211> 36659

<212> DNA

<213> mus musculus

<400> 6

ccgccgcccc cgcgcgcct ccccgccct cattggagct gagcgggcgg ccccatccc 60

tctccgttcc cggccgcgc cgagggcgtc tttccgcgc cgcgcgcag gagcgccgtg 120

actgactgac ggcccgacgc tctgggcccc cccctcggc cggtcaccgc ccttcgatg 180

gcctctccct gccgcccga cgtacgcgc ccgcgcgc gcgccccctg cctccccgc 240

gccgcctgag ccaccgggac cgcagctgcg ccgcgcgcc caccgagcgc cgcgcgcgc 300

catccgcgc caccggagcg cggcccaggc ccgtccgtcc gtccgtccgc gggcgggcc 360

cggggcgccg cggggcgggg cgcggcgggg gcggggcgcg gcgggcgacg cgggccccgc 420

gggggcggcg cgtggatgga tccgcgcgtg gcctggatcc agccggagca gaaggggccc 480

gccaatgccc tgtggatgca gatctgggag acctcgcagg gcgtgggcgc tggcggtccc 540

ggcttcgcgt cctacttctg cctcaactcg ccggcgctgg acacggcggc cgcgccggg 600

gcggcggggc gcgcagcacc agcagcagga ggcccgggc cggcgcccc gcctcgtcc 660

ccgcccgcg cgcgcggccc ccgcgcgtg ccccggcgc tgcctaccgc gctagggcc 720

gcggcggaca gcgaagacg cttgcacaag tccccgtgc tgcgtcgtc gtcgtcctcg 780

tcgtcgtcca acgccgagtc gggcaccgag agtcccggt gtcgtcgtc gtcctccagc 840

agcacctgc tcggccgcgc cggcagcggc cgcaccttct tcagcttcgc cgacgtgct 900

gcccacgcac acccgggccc acgcggctcc acggcgccg gctcgccgc gcagcaccag 960

ttccaccgg gtcggcgga acgcgagaac aaggccagca cgtatggcct caactacctg 1020

ctgtcgggca gccgcgcgc cacgtgagc ggagggggcg gcccggggc ccaggcggcg 1080

cggcccgga cgcgtggaa gagccgcgc tacagcccgg gcatccagg gtgagtgcgc 1140

ccgagccgcg gggctgccag cggcgcgggc actttaaaaa ctccgttgga tcgagatcca	1200
ccaggcaggg gggattgaca gttcgggatg gaggcctagg gctagactag aaagtggttc	1260
ctttctttcc tctgctccag ggcaggggaag caagggtctgg ctgtcagagt ggggaagcgtt	1320
tacgcgtgtt ctttctgtg ggctaaatcc tgtatcttag tgtagtgagg ttgaatgtaa	1380
aaaatttttg ttcccttttt ttgagacagt aggttttttg tattggtgca gtttagccat	1440
caagtgaggt ttagaagtgg agtcttgtgt gtgttgaggt tacctcgtac gttttaattt	1500
tgggcagacg ttcacagaaa gaccgtcacc tggggtttct gaaaaccacc taatagtact	1560
caggtttttt tctgtgaac tcacaggaag gtgttttcat ttaaaaattt ttccataagg	1620
ctcagaggac ctiagcgggt taatgtcccc aatgacagca aggtgggggt gttggctctg	1680
aattgcccc ggtgagactt ttctagtatg aagctcttca ttcaacctat tggttgaatt	1740
tctgaacatc tagaaacaaa atagtgggtg tgtagtctca agactggtga gcttgatttg	1800
cctcagttcc tgcgcctctt aaaggcgctc taacctcccc cctccccct cactccaggg	1860
agcgacatcc ccagttcaag tccacccggg tggttgctag gccctgggac tcctttgagg	1920
taacttctta gggggtgtt tgcggtttga ggtctgtggg gaacacggat actctttaag	1980
gggttggggg tgttacatag aaacagttgt ccctctgca acttgtttca cctgccttgg	2040
atctttgggt cgggattctc cagcatgcac taaaaatcca ggaggagcct ggtttcttct	2100
gccagttccc ccgagtgct tgcctgtaga actttgtgag acaggtgtgg ccgtggacct	2160
acgggaggtt tctgattgt tacataactg taatggacat ggtgtctgcc gggagacgga	2220
tcctagcctc tgacagagtt ccacttgggt acttaggcat cagcagcatg atctgcccc	2280
cggtagagat tgtgtccctt gatgtggtct ctctggtggt ctgtaaagct ggtcagcctc	2340
tgtgtgttct tctgtggcgt tttgttagta tgtgtgcctc tgtgggctag gtgtgctttt	2400
agagtctagc atgggtgcag ttggcatggg tggcatgtat ttctattgat cccacaagca	2460
tggtccttc tttaaatacc ctcccttctt ggtacagatg aacattgcca cctgggtatt	2520
catacttggc tctgtcacc ctactcccaa gtctgtagtt cttgattagc cgctgtcccc	2580
caagtctggg tctctcttcc tatgtcaagc acattgtaac cactctctgg aggaggatgc	2640
tcaggcagtc caagactggg gtcttctgtg cactgtggcc tagcctgtgt ccttggtcag	2700
cagggtcagt gggatgaggt tctaccagcc cccaacttc acgagagcct ccattacttc	2760
ccccccac ccaagagaga tgaaggcctg actcgggtgt gcttgggctc tgccactctt	2820
cttgctgag cctgcctca gagccccact tgctacttt agggttcaaa acccagctag	2880

agtttagcgt tggatgctgc ctggtgactc ttccctttct gtctaggtgg catgtgttga 2940

atggtgactc ctggaggagg agcttgctaa ctggcttggc atgtgtgcgt gagagagtgc 3000

ctcctgagag ggtaccttgt ctgtttccta ctgtgactga cctctcgagg gggtaggaag 3060

gaattagtga acgggcacca gtagagctga gccctatatg ttaacagtaa aggtggctcc 3120

aactattgct ggttgctctc acgtgagctg atcttggatg gcaaaaaaag gacctgtctg 3180

aagctagtct tgtgtgtgt ggggccagca ccaagcctgg cttagcaaga gacacaagta 3240

aggttaagtg ttggcttgag cgtggcccag ttaacagtga gggggcctgt tatgttagtg 3300

agaggctgct gagcttgctt tctgtgctg gggacgtgcc tttgggggac tccgcagacc 3360

tccagaaagg gtgagtgggt ttctggtagg gtgagagtct gggctctctgc ccaggtaggac 3420

acggggcact tgcaccttc agctctctgg gtggagtttg cccttgaaa ctgctagact 3480

gctttcgatc ccgggtagga tgaagaaagc ggacagggct tagtgtaatg agcttgggga 3540

ggagagaagg tgagccctgc tatgggagct ccctgagcc cagctctgaa accttccttg 3600

ggacatggca ggcataatgt cagatgtgcc tctgcatgag tttcttgctt aggatggagg 3660

caggcatggg caggctctct gggctctccc tcccccttt aactaactca ctgtgccttc 3720

tgagtcctta acctgagcc acagtgtgat tccttagtcc tgggcagtct cagtggcttt 3780

agaagctgct ttgggttaaa agtaaagagc attccctgg aagtaggat tggagtgtgg 3840

tcctgacctc cctgggtgtc tgcaggagtg cagatggaca ggggaggccc cagcccttgc 3900

atacactgc agccccatga cttgagttga ctctgaaggt tgtgtcctcc cagggtgtgcc 3960

tacagtgggc agcttctctg caactctctt caccatagtt agtctttgaa tgtgtcctgt 4020

gcccttggcg acaggagtcc cgttgtccgt ctgaagccgg agaagcctcc agtgtcagca 4080

gttacagctt ggctgtgact gatggtgtc tcagggtgt ggggtgattc cctcccagct 4140

ccatgactgc tctttttgct gttctcctgt gagggagtca gagctcgggt gagcagccag 4200

gttcctctc ctgcagcaca gctcctggct gttctgacag aagcagatgg cttttctca 4260

gaaggtccca ttgggaaggc acaggtgagg gccagtggtg ttgtgctgtg gaacacaagt 4320

glagtcactg ctatctccct ccctgtcttc cagtgagcat caggggatgc acgggaggga 4380

agagggaatc agggaagctg taaacccgc ctgtgcaggt gacagtggca taagaggttt 4440

ctttcacaga gatgtcaag gttgaagagg gagatgagaa cagtatacta cacagagctt 4500

gttgtcatat ggacagtgtt acctcctgtg caacctctc caactaaca gcaccactct 4560

cttgtcatgg ccagtctcca tacagaactg gaaaggctag tgagatgctg tcccgggcag 4620

ctgaggggag tcccggagaa ctgctgcacc acggcttgct caggatggag agctgatgct	4680
ggggaaggct gcccaggagg acaaggccag tcttctctta gactagaata ttaagcaggc	4740
tggcgagtc ctttgaaaa gaggccctag ggttggggag gccttgggtt tggttcctaa	4800
caccaaggag aaaagcaata gaaacaaaga aacaaacaac cataaaaaata aaaatggagt	4860
ccctgagtaa ttttgaagaa aaaccatcta atgctcatgc tgtgtaagtt aaggaggggcg	4920
ggcatccggg tgcctggcg tctgggtgtc ctggcgctct gtggtggga tatttggatg	4980
aagaagcagg gctgcttccc ccttagaagc aacacacctg tggcttaaaa gtaattttta	5040
agtaaaaaa tttttttaga tttttttca tactgttatt tacatatattg attcttgtgt	5100
atgtgcttat gtgagtttat gtgcatcaca ttacaaatg tctgcggtcg ccagaagagg	5160
gcattggatt cctctggacg tgtaatgaca ggcagctgtg ggcagccaga tgtgggtgct	5220
gggaacaatc tggattctct gcacgtgtc ccaactgtg gacagcccat ctagctcttt	5280
aagtagacat taaaaggaa aaaaagaaaa tatgacttta agacttgtgc ttcaaagtct	5340
tggttatttt tgatgacaga tgtgagcttt tgggcatcac cttgaaagat ttcataccaa	5400
gtatcctttg ggagcaggga taccagtcag tgcacatgg acagaaagga tgctgtgcct	5460
tggtaagggtg gtatacctaa gaaagtaaac ccggatgctc acattcagag acatggtttt	5520
gatgatgcag acagaactca agctgcaggg gtccccgcc tttccaggaa ccatctctag	5580
tgcttgctat ggctgggtatt gctgtgatga ggctaggcca gaggtctgtc ccagcctgtc	5640
agggttgctt taaccttaaa taaagttgga tggatgcta accccataag gctgccagg	5700
agagtgtggc ttacagcaaa gtgaagttgg tgatgccctc tgcatgcctc tgagtggggc	5760
agccatgtcg tcttccatt tggcatgtgc acggactcag acagcattga actcttgata	5820
cgtctccatt gttcactgtt tctgtgttca ggtagcaaag tccagtgcac taggcttgga	5880
ccggttatct catcagtcac atccttccgg tcacttgagg atggcttggg tgagttctct	5940
attcagcagg gcagagggtc gagtgtcagc tgcttgttgt cacatctgtc tccagagccg	6000
gctcataagc acatttctgt agtttcagca ctgggggaga ctctcagag ggctcacatg	6060
attgcatagg ccaattcgga tggctgtctc tcaggccatg caatgcagtg tggcttatag	6120
actattccat cagaaccaca agtttgggca tgggttgctg tctgccacac actggcattg	6180
tttagtagga agacagcatt gatgtgggaa gaggaggcca tggttgtctt gtccaacact	6240
cttgtcctct gcttggacat cagcttatca caagtgactc ttttatattg ccagtcctgt	6300
cttctggctt gattgtcacc cctgaagctg ggctaattga tgacaagaac agtgtgcact	6360
tttctctgcc tctcacagat gaaccattct ttagtgtgcc atttaacaaa gtctatacaa	6420
gagccacgtg attgcacaaa aactgtttca gccatgaggg cacctgcatt catcagattg	6480

tcaccgtggc ccatttaagt tgccacttga taatgacaaa acagcccatg gttgctctgt	6540
glaagatgtg gcccacaccg gatctgcatg ctccgttgat ggggatgggtg gtttgcccat	6600
ggcctcagct gcagaacatg tgccctctccc tggaggagca aaaagacccc ccacaattct	6660
tgcccttgtct cticctgagc tcccatctga atcttttagtt tctacggagt tagcttttac	6720
tgtccctgc ctacctacac tcccagaacc aaagacgtgc atactaagaa agatgcaaaa	6780
gacaaatagg ttttgtatgc aaaagtaaac tttagttttt tgtcttaggc attttaacat	6840
agattgtgag ctttgcagtg attttttgtt gttgttgttg ttgttgtttt gtacatgcaa	6900
aacagtatgt tagtttctct ctgagtgtag ctaagacccc tagtgcagga tgaacacatt	6960
aacatacaca caggatgaaa aacatgtaga gaagtctcat gccacatctg aaaggtattc	7020
ctatttgctg gcatcctttt ctttttaaat actggataac aacaaaaag tcagagaacc	7080
tctgattgga ccacctgccg agagtctctg tcatctgtgt tgccgtgttg cctcccgcgt	7140
gagctggctg ggctgtggca agacttctgc acaggcttat ctttcccag atgacaggcc	7200
caactagatg ggatgtcccg gacatccttg agtcagtggc ttgtgacact ctttgcctt	7260
ttagaaaatt tttatttta tttatttaca ttccaaatgt tatccccctc ctgttagctc	7320
cagatttctt tgccccatcc cctcttcctt ttgcctctga gcagggtgctc tccccaaac	7380
ctcacctctt accccccccc cccagcatcc cccttcctg aggcataag tctttacaga	7440
atttaggcac atcctctccc actgaggcca gacagggcag tcctctgcta catatgtgt	7500
gggggccaca gagaagccca tgtttgtctt ttgggttggtg gcttagtctc tgggagctat	7560
gtggagtctg ggttagttga tactgttggg ctctctatgg ggttgcgtgt ttgcacaact	7620
ctagcttttc ctggtgtttg ttttctgaga tacagcagtg ggcatgattg ggacacagag	7680
tcaaattagt cctttttttt cttttttttt aaacctcatt ttttttctca tattgggaag	7740
catgcacttg gtttggagtt gactttgtgc aactttatgt tttacttgaa atagttaac	7800
ttggtaaagt actgaaataa attgaaactc aacttcatta gccagccac atacttgagg	7860
gtctggttct ggctggtttt acctgtgctc taactccac acctcagttt cccacctga	7920
gaagtagggc ctgtgacata actcagtcag tttctgagct ggtcagcatg tgtgagaaag	7980
gctactcctt ctccctttcc tctctcagg aaatggaaac caaaaatgag cttcttgttg	8040
ccaacaggaa agccttcctc ttcttccttt tcttaaatga cgaagctaca gactcaaagc	8100
tccacatctt agagagggga gagggactca gactcagctg ggagtctctg aatccccctg	8160
ccccctagtc cttgtatttt aaatgcagac gacactttag cccattgtca cagcgtgtgt	8220
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtac accgtgtgcc tgctgtgctg	8280
cagctggagt taggttgggt tcagttctta gcctctgctc cgaggggagg tttgagtggc	8340

cgtaggatgac gatgaccctt actctgagtt ctttgccact tcctacacag agttagtggg	8400
tttagaggga agagagcagt gtgctgggga gccacgacag tgcagggtgg cacagtcctg	8460
tgcagaggag gagatgcagt gtctgtcctg agtagtggcc acacttcctg tgtcctagct	8520
agcacttggg gggtagccag tgcaggtgaa aagctaagtt gaactttaat gtgttgactt	8580
gttttgtggc attgggaatc aagctgagct ctttgagcat gccaggcgga ccgtctacca	8640
gtgaggacce tcccgagctc ttacttaatt ttagttaaaa tttaaatggc cctgtgtttg	8700
aacagtgtcg actttgtgca actttatgtt ttacttgaaa tagtttaact tggtaagtta	8760
ctgaaataaa ttgaaactca actgcagtaa aaagagtgtt gcttagtaag ttgctatgga	8820
gaaagctcta gatttcagt ttctgagttt ccaatgcaag tcctttatga aaggctgata	8880
tctttgtgcc ggaggcagca gggaacgggg cagtgcagcc cagagcattc tgaggagggg	8940
agcatttctg gtcagcatgc aggagcgagc gtagtagcag gcaggctgct ggtggtgtgg	9000
cgaatgggtt gccttcaggt ctctgcaggt gtcacagctt cccgccacat ctccctagcag	9060
ctctgtgctc aggattcctg gaggttagtg agccctgctc cactgtactc tttagcgtcc	9120
tggttcaaag ccacacagag gcaatatctt ttgtgtttta caggcacaaa cccagtctag	9180
attagctaaa atagtctgac caagaggtct gcacttgtgc atattgctgt tgctgagggg	9240
aatagctacc acagactgag gatttagcac agcactaggc agagccaaag gtaagttcat	9300
gcggagcctt tcctaagtag aacaggcaaa tacagagcct gcctgtgctg tgcttcctct	9360
gtgcagccgc gtctgcaga ggggcgcagg gagccctttg gggtagatct ggcttcctgg	9420
gctgtttaga ggttgaattt tgggagaggt gaagaagctg tgagtctga catgtcctgg	9480
aagggccagg ctccctgca gtcccaaac agctcgtttg aacgagatga gagcaatttt	9540
caggagatgt tctgattttg tccaagagtc acctaggaag tgatagaact aggctcagat	9600
gcaggtctct tgcttgcaa gtccatgcac ttgaccagtg ctttcagag agtgagaggg	9660
aacacgagtt gagagtcaga agcatgactt ggtgaaatgg cagagacaag ttgaagcata	9720
agaaagagta ctttggtcac aggcatcttc tctcaattga agtaacattt tagaaagtga	9780
agagcagcta tgatatggtg tccaaaagta aagagagcac ttggcatgat aaagaacaa	9840
aggaattcgg aatataacta ctagttatct tttgaatgag tcatgagaca ctagtgtggg	9900
catggaagga aggtcactgt gttggcatga cactctgaac tacagggtgg gctactgaac	9960
agtttgaagc ttgtgggggg ctgcttgggg ctggaagaaa gctcactgtg catgagactt	10020
tccttagcag tgagctctgc ctctttcccc tttttccac ctggctgtag ccggctgtac	10080

tagctagcta gagccttact ggctccactg acccacacct gggccaggcc tctctttttt	10140
atccctttat acagtgtttc cggctgccct ccaggatgct ccaggaggta tggcactgag	10200
agaaacagtc caccacaca ccacaacaca gcacagggct gtcagtggag ctcaggcctc	10260
gtgattccct agctcactca ttacctagga actaggtaga gggacttgcc aaagaggatga	10320
ggttggtagg agcaatgctt gtgaattcca ggctctgact cctctggaga gaggccagat	10380
gtgccagaa ttctttgctt ctgaggacag gtctttgaac atcccagagg aatgtgagt	10440
acacttctca ctaatctagc agcagcagga caggagctc tgtcctactt gagaggggct	10500
cttctccttt ctgtaagaca gtttataggt gactcttcag agcattgatg cctatcgttt	10560
attcactgtt tcttacataa gggtagcccc tgcctgatga aacttaaggc tgttctgtct	10620
cagcctccca gcttccaaga ttacaaacgt gagccatcat ttctggcacc aattctaaaa	10680
tactgatgaa tcggtaaaac tggctcatat ttttaaaagt ggaagcttta aagtatctca	10740
gtcctatcac ccagaaatcg ccaggataat tagatgacca cagctgcaga tggatattctc	10800
caagatcctg gagatagtac ttggagccac caacagaaaa actcactaga atcatcttca	10860
tgaaaactct agtaaattat ttattttgct tcagtaagaa acgtgcagtt tcaaatagaa	10920
acccgggctc ctgagagcga gtgctgtggc tgagaatgta aactgacaaa gcccagtgct	10980
agaaggctgt gctaacaagg caccaaccgg tttgctctca gtttatgggc tgagaagtc	11040
gcccttctgc atcttcctc ctgactgaac atgaggcggt gctgtgagtt tgctattttg	11100
ttgtgtgggt tcattcacta gtatttgttg attgagccct tactgagcca gtgtcgcagg	11160
cgggtgtttc aggaggttca ttgctggccg tgcctgctct ctgtgctgtc ctgtgctctc	11220
agtagctctg cagggccagc cctgcatccc tgggctctgg gttgctctgc tctgaccctg	11280
tgtgtgtagt ttttgcctga gatgtgggtt ggttcttcat actgcatagt ggctgctgcc	11340
agtgtctttt tatgaaggga ctggatagat gcattttttg tagagtggat aagggtctca	11400
ctccctgaag cctgttgttg ccctgtaggg ttgcttggtt ttcttctccc atggcagaac	11460
agtgccacca ccacctgtcc tccgagacag gaccttgtct cctctggtct gaagattgat	11520
actaattgct gacctgtcta gacatctctg tctaagctgg cctctttgtg aggcagactt	11580
ttctggacct cagatgcttg tgcactgcag gctgaagtgg gcctgcagtc tagggggagg	11640
ctctgtcagg tccctgtccc tgtgtgtctg gctttgcctt cctggggtga caagtgtctg	11700
aatgtctgtc catctttgga tgctgcttgc cttggctctg tcaactgacac ccagcagctt	11760
cttctgact cctgactttt ctcaacatta gggacacgct ctgatttttt ttctgtggaa	11820
ctggcagtga ggtagctttc tcttctgggt tcaactgttt tgtgatacac tgtgtccctt	11880
atgccatccc tcttactcta cctgtgcaca gcataattcc cccctgctca ttttaatact	11940

caataagtct taatactgac ttgctgtgga tattttccta tggaagcagc cgccaccccc	12000
aatccatctg cagatctgaa agtctgcctg ttccatggga tgactattct ctggccttct	12060
ggtaccagat tgtgggcagc agagattcag gctgagctag ggcatcact tgttgggacc	12120
tggactctgc tttagattgt ttacagcttc cagggtcagt gctcttggct tacccttggg	12180
cttctagaa ggccttctgg cctcttgttt acagtcagcc cctggggaca ggagtggccc	12240
tgggctccag tgctcagtgc tgctgtgtag ggatgctgcc ttctctccag ggtttccttg	12300
cctgggggcc tgctgtttca atccagctgc tgctgctgct tcctttctca gccttagcac	12360
cagctccttg gaaggcagtc cctgacaact gtctgtgcc acatgaaacc agtttggatt	12420
tcttcaactgt ttattcattt cccctagccc caggaggagc ccttctagtg tgagcaaggg	12480
cctcagtttc tcctgtctgg ctactggtc tgcagaacga gccacacagg agtaaacctac	12540
tggagtatgc aggtcacttc tgctttctct actggtgtac tgagagaaac ctttgcacct	12600
gttgggttat ttctctccc tctgtcttaa ttctgcctt ttctttctat atttttggtat	12660
aatttccact gttagggtct cccctttctc ataaggctct tttgtctac ttgagtgagg	12720
gcagaaacta ctgccctggt cccagtttcc gtatgtgggg ctgtgtgcag agtggttgac	12780
agtggtagca ggactctact cagtggccag gtccacacag gagaggccca agcacctgtc	12840
acatgcaggt gcagccgtga tgcttcttc cagtctgaat gcagcagcag agctctctgc	12900
atagtgcctg ggcttgtgc tctaaggagg ctgagtggct ggtctgtga gaggaggga	12960
gtggctgttc agggactaag tcattagaa tcacacaccc tccatgtgga agggtttct	13020
aagcaaggag gtatttctga gcaagatggg tgctgtgtc tgagtttgtt gctcatggca	13080
tgaaggggat ctgggatgtg tccctatat ccagtgcata gtggctcagt cctgctctct	13140
gctgcatttc agtatgtca gtgcctaagt actggcactg cttcatctgg tccagcgtt	13200
accagacttc cctctataga gaccaagggg ctgtagtagg tagccatgtc agaggcattg	13260
ctagcactgc ggcaggaagt gcgtactcta gttaacgctt tgttcatggc ctacctgtg	13320
ttgagaagtg atgctcttgc ttgctctgaa agtggcttct cgggtccctt ggggcttgc	13380
ctgcctgggg catagtcttg agtcttggag catgcacata gagcctctta gaaccctec	13440
ctcgtaggc tctggaaggc tcttagacat ctatctgttc agagtcagaa ttggtaatgt	13500
tgatcagaaa gttgaggagc cctccctttt ttttttttt ttttggtttt ttcgagacag	13560
ggtttctctg taigccctg gctgtcctgg aactcactct gtagaccagg ctggcctcga	13620
attcagaaat cgctgcctc tgcctcccaa gtgctgggat taaaggcatg cgccaccacg	13680
ctcggtcga gccctccctc tcttatcttg tgtattaacc tgttgaatt agcttttact	13740
glaaacttga ccagactggt cagtgggctt gtctgtggag acttggcttc ttgttaatta	13800

tgtgagaggg accccactct gtacaagaca aacactgtta tctgggcagg tggtcctggg	13860
ctatatgaga agtctaccta agcgtgagcc tcagtgaacc agcaagcacc attcccctgc	13920
ttcaggtctg ctgagttctt gctgttggat gtccttcaat gatagactgc aacctggaga	13980
ggtgcaggcc acatagtgat gggctgcgac ctagaagtat agccacataa acccctttct	14040
ccccaggtcg cttttgatga gggttttatc acagcaacac cttttaacc ctageccttc	14100
ctgactgccc agggagtagc tgctgcacag agatcttctt tctctcttca gttttctcag	14160
gccaaagcttg tcctatgcgg tagagcagtc atgtgcaccc cactccacct tccttcagag	14220
ccgtgctctc tataccattt agagccctgt gtagaagata ggtaccagaa agattcttgt	14280
agctattcag aacatctagt gggagtcccc taaacaccca taggtccgt tccagcctac	14340
agccttccac ttattttgag actgcagggt tttcttgttt tttgtgtttt ttttgtttt	14400
tgtttttttt taaaagcac gtttgatagt ctgaggcaag gttttctaatt ttgttcagat	14460
actagttacc ttgtgacata attaaataaa agtgatttat aattagttca ttaacatgc	14520
catttaatga tgctttaaag aagattacc gccctcagag ttgtggaagc agctcactta	14580
ttcttctata ggtacttgtg ctgacctgac tcagcagctc attccttctg atgaataaag	14640
aggcccctac agctcagcac agtgggtcag ttgtacttgt gtcaaagaaa gctgcaagac	14700
cctctgtcc tggtgctct gtgtatgcta ctgggtccta ctaacctgct gctgttagct	14760
ttaactgtta gcttggcatg tgtgtgtgtg tggggggggg ggagaattgt tttatttct	14820
ggcaaaaatg gttcctgaag tgaagggttt tggtctcaga aacttactga ttttaaagtt	14880
ttttgagact ggggtgtagt ggccacacct ttaacgctag cactaggag gcaaaggcag	14940
gtgcatctat gtgagttcaa gtccagcctg gccagcatag caagtttcag gtcagcacag	15000
ctatggagta agatcatgac tgaagcagc aacagtaacc actgaagaag ttggttagagg	15060
ggaaagaata acttaacagc tgaggaactg aggaggtttc agagttttga tcaacagtct	15120
ggaaagggaa atcagtgcct gaagtcaatg caggctcctag catcactttc cagtagaagt	15180
gggaactgat gggatgaatg ggcagctctg cgggtaaagg gggtaggggt aacagttaca	15240
gagccctagg tctgtgggca gcagagaagc cacgtgctag cagctcacag ttggtgaatt	15300
acatgctgtg gcaacaccca gggagggcca ctggttcttc ctgtgcgtgc gttctcactt	15360
gtgcgcgtcc tcctctccc cctctcccc ctttttagtt tatgtatatg agtgttttgc	15420
ctgcttgtgt ctgtgcacca gctgagatcc tgggtgctctg gggagggttg aaaaatatgt	15480
tgggtctcct ggaattggag taaaaatggt taggagcctc catgtgggtg ctaggagcag	15540

aacctgggtc ctctgaactc ctgaacctatg tctctagcac cagacctctt tttctttgga	15600
taaaggtgcg tcatgaagcc taatgtcaca tttgggtgtt tctctgcctg ttgttgtgtg	15660
gttcttgtgc ctccgtcatg cttgtctcag gccaaggctc tgtttctgct ctgtttctgc	15720
tctgtttcct tigtctgatg cagtgcagtt gctggctgag gttgaaaaca gcaccttcca	15780
acagtttaca gcttgtgctt gtttcgagtg gggatcccaa gcctgaaggt ctgcgatctt	15840
gggagtagag aaggagccag ctttcccag gtaggaactg gaaggaatag gaaccaggaa	15900
cctaaggctg gggctgcact agccagcttg gatttgcttg gattacctgg gacagcactt	15960
cggaagtga aaccattctc gcaggatgac catctcttct cttggtagct agatttggtg	16020
tggagagagt tggtttggtt taatagctgg gatcctttat tcttaagact agcccagaga	16080
tccaagctcc atgtccctga cttgggcatt aaagacagaa actgatggaa tatacaaaaa	16140
ataggagaaa atctgtcgta ttttctctg gtgttctgag atggtctctt gtggtccagg	16200
ctggcaccaa ctccccattc tcatgcctcc acctccaag tgctgggtta tagacatgga	16260
ctgccacact cctcctgcag ttggagactt ataggcccca gggtatgaaa gagtagctct	16320
gacacagtga gcatgcagge ctctagcacc ctctttgcct gcttcttca tctgcccta	16380
ttggaggctc caggatctag gaaagtatag gagtagggct cctccaggc ttccaggcca	16440
cctgaagcaa gaggtttctc agcattgtcc cttacctggc aggtacctta cctgcacagg	16500
tgtggctttt agtgctaaca gcaggcctag tggacagcag cagagtaatt ttgactccc	16560
acaggctttt gcgtgtgccc agacaggagg tgggtgctctg ctacctcttc ccatggctgc	16620
taacagctat tgtcaatcat caagctgcct gtctttgctg actacagttt ggtggtgacc	16680
ctgctttttg gggagggccca ataggaggct tggctttttt tctaaccctc tcatctcaaa	16740
ggcttaaaagg caattccgtg gcagtgtcct gtcttgagaa cacaagcac attcttctct	16800
gatttttccc ccagatcag tttgtaatat ttatatcccg tttgtaatga cttcagaacg	16860
atgcgtgcct tgctgatagg accacagcac agcactggat ttaggacacc tgtgtttgac	16920
tgcgcaccac ttcttactct gggcacttac aggccatggc cttactctg gaggaatgcc	16980
agccacttcc ttcttggccc caagtgagtg atcagtatga ttgcacactg tgctttactg	17040
atggcagggg ttttgctgtg gatcagagga ccttttccag ctttcttctc tggagtatca	17100
gggaaggccc taagggtaaa gtgcacctga gtgaggaagc ccagcatgag acccgaggag	17160
cgggtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg	17220
agactgtctc atgctgttgg tatttcagat agagcttgaa agcttggcca tatgtactgc	17280
tttgcaagtg aagaccttga gtcatgtttt ggctatttga cctctctgtc tacaggatgt	17340
ttgagtgtgg ctagtgttgg ctatgcatga gatttttga agctagcctc agtgttctgt	17400

tgtgaccggg ccagttatit aattttttctt ttgtctttg aaacctgctg ctctgaggct	17460
ttaaactctg ctgtttctcat cttgagctcc tcccctctgg acctagtga cagccagcag	17520
gacctcctgt ggattttgat gtcttttctg tctcaggctg tgtgttacct atcatgaggt	17580
atgcagttag ctgcctgtgt gactcaggat gtcttggcta gggcttgaac ctttggctgg	17640
gtactgtgct gcactgcagt tcattgaaaa atgtctgtcg tgagtgtagc tttccgactg	17700
gcattgtttt gaatgcact ttaaagggtta gttataaata cattaatgct tgggactgac	17760
aagaattcat ctgtggaact ataccatcct gtgagatit atttcattat atatgttcac	17820
agaaaagaaa caggggagggt aggggtgggct ggaaagaccc tcagcaatta agagcactgc	17880
gtgtgctttc agaggacttg gggtttggtt ccagtactca cgtgggaggg acctctctac	17940
tgtgcataac tggttccaag ggatctgata cctctttatg gcctctgagg gcactctgtg	18000
tgcaaatggt atgcagacat acgtgcaggc aaaactccca tacacttaca gtagatacta	18060
ataaataagc tggacttaaa ttttcatttt atgtgtatga atatttggtat tatatcagtg	18120
taatgtgtgt gctatgcctt cagaatccag aagagggcag tagatccttt agaactagtc	18180
ttacaaaggc ttttgagcca cattatggct gctgggaatt gaacctgggt cctctggaag	18240
acccagagg agcaagtact tctaataaca gagacatcac tccagtcca gaagctgggt	18300
tctgagtggc tccaataata tttgaactat agcaaaagggt agaattctgt ttaattgtaa	18360
ctctccttct tcttcttctt cttcttcttc tttcttctt tcttcttctt cttcttcttc	18420
ttcttcttct tctctctctc cctctctctc tctctctct cctctctctc cctctctctc	18480
tctctctctc cttcttctt cttcttcttc tttcttcttc tttcttcttc tttcttcttt	18540
cttttttttg ttttttgaga cagggtttct ctgtatagcc ctggctgtcc tggaaactcac	18600
ttttagtagc aggcaggcct caaactcaga aatccgcctg cctctgcctt ccaagtctg	18660
ggattaaagg catgcgccac cagccccagc ttcctttttc tcttttttcc acagacttca	18720
tgaggagata atcgactttt ataacttcat gtccccttgt cctgaagaag cagccatgag	18780
aaggagggtg gtgaaacgga tcgaaactgt ggtgaaagac ctctggccca cagctgatgt	18840
gagtatcttg ttcacgtacc agtccatgag gttgtgtcag ctttatccac atgtgccac	18900
gcttcctatt cccacagtag agcagctccc caggcctagt cccgggagca tcgcctggga	18960
gggaacggct tagacgagca ctctccctc tactgcgtct agccctggtg tagtccagcc	19020
tctggtagc ctgtgaaacc cataaatagg aatatttata ttttatggt ctttcattcc	19080
cctctctttt cattcttgtt taaaaattgc gttaaaggta gaaatctccc tctgtctcca	19140
cccacacttg cagtcactgc agttcacagc atggaacatg tttgcgtcat tagaaattgc	19200
aagtggcagc agagcatggt ggcacatgcc tttcatcca gccctcaggc agcaaaggct	19260

ggaagtttga ggctcaagtg ggctacgtag ggaaactctg tcttaaaaca taacagaata	19320
caagtgttcc tgggtgtagca ctcacatgaa tgagtgtgtg tctgtggaaa tgaggtactt	19380
gcctatttgt agtccttggg gcaggcagcc tgtggatatgt cagctgacca gggagctaac	19440
cgcctggcct ggattttgat gtaataaat gtacaaagag ttttctagtt tgttgacca	19500
tttcatctgc ttcttccct aatgtccaag ctggttttgt ttgtcctcgt gtttttcaag	19560
gcatggtggg ggtctgctgg cttgaactct gggacttctc tttcaggtgc agatatttgg	19620
cagctttagt acaggcctct atcttccaac aaggtgagtg tcaaggctga cggcacactt	19680
gggtgttggc ttatggagtg gcagtgtctt tgcttctaag gcttgaatag ccagctaagg	19740
ggaaggattg tggaacacag gggaaatagg cagaaagttg cattatttag tttagtatta	19800
aggcaggaga ttgcttgctt ggcatTTTTT ttcttgcat taatttcttt ctttttttt	19860
gggggggggt atatttggat aatagtttat tggttaaaag aatatatttc cacaaagatt	19920
tttttgattt gtttacagag ctaccatat tttatagaat acctgaagaa gctggaaagc	19980
tgttcagatt tcatgtgcta aaaaaagaat attcttaatt aaattgtaag aaaaacacta	20040
aaatacacag gacaataaag cctcaagaga aaatatggct gaacaaaaat aatcagcaac	20100
tacatcactt tataacacag gaattataat gaaatgaagt tctctctgga cgactccagc	20160
tatacatgaa atgaaaagta ttttcaacat acatccaatt tccaaagtac aacataatga	20220
aacatttaaa acttcagtgt attttgattt gttcttaaag ccccttcccc caaacatttt	20280
ggcaccaaac aaacttttgc tacaatggg gatTTTTTt ctttgagatt tcttgcata	20340
ccagtgttga taaaataagg aaaggggaaa ggttgattga caagaacagc tacataaact	20400
attagaagac cattcctaatt cgagaaatga attggtacta accacttgtt gcatacactt	20460
agatcaatgc ctgtcagagc cttacaacaa cgaatggcag tcttaatcaa cacagaggga	20520
tctttttctg ggtttgggtc atccagcgaa ggagaccagt ggctccaat ggccatggct	20580
tcatccttgc ctctattcc cactagaaac taattcaaac caaagaatca tttatatata	20640
tataacacag cccatcaaat tataatagat acttagaaaa ttaggaaggt acaaaccttc	20700
ccaatactac ttttactacc tctgatattt gtcagtcaag gacgagttca gttcagcatt	20760
taattttcta agcacagaaa tgttgggtgt cagacagaaa atggatggga actgccttgg	20820
tctctgtctg ccatagaaca ggaccccggt ttggctgaac tgtaaaactgt agaagcttcg	20880
ttagctctca gtcttgggga ccgagaagtc ttaagattca gaggtttatc tgggtctaac	20940
tcaccccgta gcagagggtc tgatccattt agaaaacatt gcccagagc ctactcacct	21000

caggaaggag aaagcctga cctgttggtt gggggggcca catttcagtg ggagtctttg	21060
gggttttgat agtgaataga aaatgttagc gaaccttcaa gcacattctt gttagaacag	21120
tattttatga agctctttat gtagaagtgt cagatttaca tcctaaaatt gtcttctggg	21180
ttcatattgt catatatata atgtataggt ggTTTTgtt gtacatgctg gttagcattt	21240
ggaactagcc tgctagtata gcatttggct gtgatgtcag gacttaggaa ctgacatggg	21300
caaagctctt ggaagccaag tagattaaaa gtcttcaggg atctccagac ctigaagcaa	21360
gagccagtga cgatagaata gactgctgaa aacagtttat cctgtcacct gttggttcct	21420
gggactctga ggcccttttc actctggctt tatatactta gatgactcaa gagctgcatt	21480
cagggctcat ggcttaggta cttaggggac cttgttgata agaggcaaca tgctgtgggtg	21540
ctggccttcc catgggaggc cacctgggtga ggtttgtgtg gactgacaca gtttctcttc	21600
tgtccagtga catagacctg gttgtctttg gaaagtggga acgccctcca ttacagttgt	21660
tggaacaagc cctccggaag cacaacgtgg ctgagccgtg ctccatcaaa gttcttgaca	21720
aagctacagt gagtattggg ggacagatac cttcacctga agtccccaca tggggtcagt	21780
gtcctctggt tttcttacag tggttactgg ttatatTTTg attgtctctt tgttgtataa	21840
ccataccagt gaccatcttc atgatttacc agctgagaac ctgtttgggtg ataagtggt	21900
ttgttctcat tgtgagatct tagattttca ctcttggcct taaaagactt gtgtctgtct	21960
gtgtctgtag agtaaagcaa ggcagaggat cactacggag gaactagcac tccacctgct	22020
gttgtctggt tttgcagctt agagatctgt gtggcagtggt tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg	22080
tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtaag accgcacact aacttacgt gaaggaggaa	22140
aacctggagt tccctttgtt gctcagccct gtgtcttctt aggaaaggca ctgtctcagg	22200
ggaaactgaa agataagatt gcttctaaga agttcctggg acgattcatt gaaatggttt	22260
atgttagaca gcttatgac tcagctctgt gccctggtat gcaccagaca ccagctctgc	22320
tgccatggac tgggtgttca gttttgagtt ggtgtgttac ctctctgtga gggTTTTgg	22380
ggaaagtgtg agtttcaatc cagtggctgc aagctttgtt ggtacttttg cctgggggtg	22440
gtgagtgttt agatggaagc atgcccactg tggattggat cttcaciaag tgtctagact	22500
gtcccttccc agtgggtgtc cctccaggcc tggctacat actgcctttt attttattca	22560
ccggaactct gcttagtcat gaaccttggg taagatgcag aaggccatgt tgtactcagt	22620
cagtcctcca actcaccggc aggcacatga ggaaacaccc acaatgaata gcaagggaaa	22680
ggctttgagc tcctttaaac acagtgggca gaggtgacac cttgctatga ccagggtcct	22740
gctgtggtcc agggctctgt tgtgatccag ggaaggctcct gctgtgatcc agggaaggtc	22800
ctgctgtggt ctggggtcct gctgtggccc catctgtgcc atggttgttc tttttgtctt	22860

taattcttca tccagggaga aatccagctg tcttaggcac tctgaccact cagtcttgca	22920
cagttagtga agtgaggccc ttgacaatg tggaggcaat ggggacttgc tgttggtggt	22980
ggtattcaga tgtaggagag cttatgggtg gcctgaggtt cctgagttgt tgaacttttc	23040
aagatccaga cagagcattt gaggattgtt gggataaact gcttagtcct cccagactcc	23100
ctgctccagc atgttgaaaa atatatacct caattacttg aaggcatccc atcctggctg	23160
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt	23220
gtgtgtgtgc gctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct	23280
tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct	23340
tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct	23400
tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct cctccctcc	23460
tgctcgtcct gtgatgataa ccatggatct ggatcttgaa gtgcaagggc ttgtgctgc	23520
tggtatttcc tcagtgtctg gtctaacaga gcagctgtgg tgctctcacc cttgggtgtg	23580
tagtgtgact ttgtagggtg catgtgcagg tcaggcctct cacctgagtc ctctctcagg	23640
ctcccatcc cctcttctg tccacttca gatttggcct gtaggagatg gtagagtggg	23700
agtcctgcta ggagaagaca ggtcatggac gttgtgtgga gcttcatgac cactgatttt	23760
aactcctgac agagcccttc tctttaaaac tgacatcctt gaccaccaat tcccttttgt	23820
gaagagagaa cggtagatga ctgtctggag atgtagatgt cacagcagtt tgtcaactac	23880
atcctcatag gtgcccac taaagctcac agatcaggag actgaagtta aagtcgacat	23940
cagctttaac atggagactg gcgtcggggc ggcagagttc atcaagaatt acatgaaggt	24000
actgttgtct caggtgccca gtaggacaga ggtgtgagac cttgttactc atttttctca	24060
tgaatgttaa aaaccttagg atgggtcatg ggtagcaata cagacagtgc aatttccagg	24120
ttctgtcatg gggctctgtg gggcactcag gaagtgtgta gttgctttct gattggcttt	24180
gagtactgc ttcttttaga gcactctggg gaaatgttct gtgttagtgc acagcctcgc	24240
tcctgtccc ggttttgtgc tactctcca acctacttcc tcaactgcca gactccgtct	24300
aggttggctt agtttagagg cctcagtgt tgtgaatgtg agagtggctg gtgcctgagc	24360
tgctgcttcc tggagctttg agtgttgga ctcaggccac acagccaagc ctgtggtctc	24420
tttctctgt cagtccctt tgtctgtcat tgatctgcag gagcatttgc ccacttccct	24480
cgctctctgt cctgtcttcc cctagtcttg ttcagggtctg agccacctgc ttactgagtg	24540
ctgggattct tgtgtccac tgatggggtc atggcttggg cctgggggtg tgggggcagt	24600
acctcagct agtgtgaatc cttaagccta aaattggagt caagagtttt tggggggagg	24660
gagcaggaga atgggtgagg agttcttttt ctcccaggaa gcttgtctag agtcccttca	24720

aaagtacatc agctacgggg ctggagagag agctcagagg ttttaagagt tttttcaatt	24780
caattcccag caaccgccc gtagcttata gctatctata atgagatcta gtgccctctt	24840
ctggcctgca ggtgtacatg caggcataat taaaacaata aaaaaaaaaa tatcagctga	24900
cctgtatgcc tcttcttggg tttcagaagt actcgctact gccatacttg attttagtgc	24960
tgaaacagtt cctgctgcag agggacctga atgaggtctt cacaggcggg atcagctcct	25020
acagcctcat cctaattggc atcagctttc tgcaggtgag cggcctccgc actgtgctct	25080
cctcacctc actgggctga ggaggcgccc ttttctgctt ctctcacia tgctttcttg	25140
gtcagcccc gtctgtagg ttgattctgt ggggttaggt ttcagaccct ggggtgatgcc	25200
tgctgtgct tcaggaagct ccaactttta ctatactgag aactgtggat tgtcagtttg	25260
gagcaggaga gcaagaattg gtttattcct atataaatca taaaaagcct tttccactgg	25320
cgcttatctg taaattact ccaataacc tgagagtaaa gggtagttac caacatgggg	25380
atgagatgga gacatttct tttgtgttt tgagataaag tcactctagt cctggatgac	25440
ctagaactca tgtgcagccc agcctggctt tggacccatg gcagtcctct tgactcagtt	25500
tccttgccac tgagactgca catgtgagcc actctgcctg gcaagccctc tgtgattatt	25560
ggtcttaaat tcggtgtcat ctctgctttg cgagtagagc actaggagct gcctgtcag	25620
cagctggcct cccaagcaag gcgctcctct ccttgcctgt tgggttggtg gtgatgtga	25680
gccagaacct ctiacatact gacctggaat tcactttgta gcccaggctg gccttgaact	25740
agtagcaagt ctctgtctt aggcctcctga gcactgagat tatagatgtg agctcttaca	25800
cctgctaact catatacaaa atagcacctg tgttaaagtt ttattgcatt tctattggct	25860
tgagaaaaca ttigcctgtg tgtgttagtc acctgagtgt atgtcccat gtatatcact	25920
gagagtgtat gtatgtcccc atgtatatca ctgagagtgt atgtatgtcc ccatgtatat	25980
cactgagagt gtatgtatgt ccccatgtat atcactgaga gtgtatgtat gtcccatgt	26040
atatcactga gagtgtatgt ccccatgtat atcactgaga gtgtatgtat gtcccatgt	26100
atatcactga gagtgtatc atgtccccc gtatatcact gagagtgtac gtatgtcccc	26160
atggctgccc aagtctcttt cccacgtat atcactgggt ctcttttg agtgcttgct	26220
gagggtttgt tattccaat gacactgcta gcctgcaagt cagactgtag ctcgactgt	26280
ggtgagcttt gatgcagacg tgttgcctt gaagcattag tccccagggt tgacagcgga	26340
gaggcttaca gtgctgagcc atcacagtgg gtgacattac tgttagcgac atggcctctg	26400
tttatatctt gagiaccctt gatttgaggt aatgtgttg gatatcttgt caggacaggt	26460

gacgttacct tgagtggggt ttcccaaggc ttccctgggtgt gctgttacta ggatccttct	26520
ggctgtcaga cctcacagag ctatatagat gggatagccc tccttctgtg cctgtgttgg	26580
agaccaccca cctgaggctg gacctgggtgt agcattctgc ttatctcact gctgctgcct	26640
gaggggaagaa ggccaggccc tgtactgggc tgccttgagt atttgatttg gctcaaaagc	26700
aaggacataa aggccttgga agaggactgc cctgttatgt agaggaggga agaactctga	26760
cattatgagg gattattcct ggaaggccac attcatgctt cagccctgtg ctaccaggac	26820
ttggacacta gggaggcttg accgtcacca tctagaattg tgcaaaggac aagtctctctg	26880
tgtagcatg gaagcgatga gccacacgct actcttggat gctgagagta actggcatgc	26940
ccacactcat tctgtagtgg gcagctcagg tctataaagt tgctggcacc tgggagttag	27000
ttatcaggga ccgtgggcaa gcgtcacaga gaggctgttg cttgctagaa caaagtgtgc	27060
aggtgaaata gcctgacagt gatgtgtgaa agctggaagt gaggctccag gcagagttag	27120
ctctgtccac tcacatcctg gtccaatgat tgtgatactg ttcagtctca tcctgtctcc	27180
tcctggtagc atgtcaggat gatgacattg atgtgaacca tgcagccacc atccagatga	27240
caatgtggaa aacttaccat tgcagcatga gggtaactag atgtgtgtgc ttggatgtcg	27300
tggtctgaat ggatgttgag atgtgttctt tctttcaagc ctcccaccaa cagaggctgt	27360
ccattgtctt gtgttttctc aggtgctatc gagtggggac ccctcagtgg gttcctggag	27420
agctgctagg tgagtgttgt tggagtgtag ctgaattca tatgctggtg gctctcttgc	27480
ttttacagtt acatccaaga atcgatgccc ggagagctga tgaaaacctg ggaatgcttc	27540
ttgtagaatt ttttgaactt tatggaagaa attttaatta cttaaaaact ggtattagaa	27600
taaaagaagg aggtgcctat atcgccaaag aagagatcat gaaagccatg accagtgggt	27660
accgaccatc gatgctgtgc attgaggacc ccttactgcc tggtagctt gccctcttgg	27720
ctggaagcac agtgcctggct tatctctacc agcagaactc agtgggaaca ctttcaggtt	27780
tctaacgagt ttactgcact ttaaaatgtt tacattctgg aaatatcata actaggaaag	27840
gctaatacagg gaatcctcac aggaacatt cacttcagga aggaagcatg ggccaggaag	27900
tgaagaatgg ggactcctgc aggtgattct cctggcttcc ctatgtcact gcaaagtgtg	27960
ctcttgcatg atgtggtggc tgagctagga ctccaagccc cactccattg gcacgtgtaa	28020
gggtgcttat ctacccacc gtggtaacac ttggtcttta agtccttgcc aatctgataa	28080
ctgctgcaca ttcttattta gttatagtcc ttccctgggtgc ttgctcttca actctgcata	28140
tgccgtttga gccgtgtcttg ggtgataggc taagtgcatt atgggatcag ggcaggctgt	28200
gacaacagga cgacgggagg ctgcaaagc cttggctttg ttcttcttcc gtggaactgt	28260
gcgctgcgct gcagccatgg tctctgagc tggccacgtt ggtgttctgt gctaggggag	28320

ccttgtccac atgactctca gatcccagct tgtgctttca tttgtattca gtcgcttatt	28380
attctgctcc tattccttat ttatttacta tcttcatttt ttttaataat gtttttatta	28440
aataattttct ttattttacat ttcaaatgtt atcccccttc ctgggtttccc ctccgaaaac	28500
cccctatcct catccccact tccccctgct caccaaccca cccactccca ctccctgtc	28560
ctgttattcc cctatactgg gccttcgagc cttcacaaga ccaagaggcc tctcctctca	28620
ttgatgtcct acaaggccat cctctgctac atatgtggct ggagccatgg gtcctccat	28680
gtgtactagc tggttggtagg ttttagtcctt gggagctctg gggggttctg gttggttgat	28740
attattattc cttctatggg gctgcaaac tcttcagctc cttcagtcca ttctctagct	28800
tctccattgg ggactctgtg cagtgggttg ctgtgagcat tcacttctgt attgttcagg	28860
ttctggcaga gcctctcagg agacagctat atcaggctcc agtcagcaaa cacttgttgg	28920
catccacaat agtgtctggg tttgttgtct gtatttggga tagatcccca ggtgggacag	28980
tctctggatg gcctttcttt cagtttctgc tctatacttt gtctccgtat ctctcccat	29040
ggatattttc ttccccctac tgtcctcaaa tttaatgatt atttttaaac tgttcgttct	29100
agggtgagac taatttcttt aaaaatcttt tgaaaggaaa atagacaatt ctagttagct	29160
gtcttcaagt ggctaacgga tcccataaat ggggaggtagg ggttttctg gaaacgtcct	29220
gacagtgtgt catctacttg agtgtcccat gtcttcagggt tctatttcag tgtgcctgca	29280
ttactcctgg actgtagctg tgtctaggaa gatgaaatc ccatatctc ctaaaaatcc	29340
catacttgag atgactgagc agtgaatcta tgtaggagtt acagttcctc ttgatgctag	29400
tggtagcttc atttgccttg ctctgtgagt ttgtaataca gcattcttcc cttaaagggc	29460
ttccttcag ttctgatact ctgttcagtg tgagcgaccc cgttacactg tgtgccactc	29520
agggttate atgacattga tcatgccaag tccacactgc tggttgggtg gttggatatt	29580
ctggatttcc ttgtgggtg ggcttccctt ttttttctt tttcccttt ctgctacctg	29640
gggtcttagc agactctgtg aactgtcaga cacttgtggc tgccccctt ccattgttag	29700
gaatagactg gtcacagagt ctgaagcact gaacctgtgt gcaattatat accatgcact	29760
tgcagcagct cgtcgggtc tgtgtttaca tgcctgttgc ttgagctgct gtagttggga	29820
ggcatttggg ggtgagcccc tattcacagt acctgtatg agagacaggt gcctttgtgt	29880
tgcaggaaat gatgttggac ggagttccta tggggccatg caggtgaagc aggtgtttga	29940
ctacgcttac attgtgctca gccacgctgt gtcaccgctc gccaggctctt accccaacag	30000
ggattctgaa aggtaatggg tcttgtgcct gggttctagg ctctctttc ctgtagagta	30060
gcagggtgac tttttcatgt gcttctgtgg catggatgga tacactgtca tactttgagt	30120
gaccttgagg aaagcttttt tgggggcaac aagatggctt ttgggtagcc cgtggcctag	30180

gacagcattt ctiagtgggg tggatttgta cttgggacat tctgtattag agcagattcc	30240
tgactttgaa aacctcggtt ggtgcctgtc cagcagctgt cagggtgtgt tgcttaggtt	30300
gtgagtgggt tcagatctga acacactgtc ctgcctctac agctgttttag ccgtccttca	30360
ctttacagtt gaggatagtc tacagtgtct cctttagtgg ttgtcaggca tatttatitc	30420
cagttcagct tagctgtctat agtatgtgca catggggagc aggaggagac aagagtggaa	30480
ggggagaaat gggtgaaca gactgctgtc agcagtggtt gaatgtctgt tccagagctg	30540
gctgcctcag gaaactgtta ggaatgggccc tggctttcca tgattgtcca cacacagtgt	30600
tgcaggccag cccctagcct gtaatgggccc cctgggtatc tctccacacc tgtgcagtgg	30660
aaacaaagtg tcaggacttc atggctaccg cttaactgg attgaagcca tcattttag	30720
acagatcttg gtttaaggact tctacatagi gaacctacct ttatctgtac cgtgatctca	30780
tggtagctat aatgtaaaca tgtcagacct catgctctct cctgtcttta atgagcctca	30840
catctgacac ctagtgttta tgtccaaccc tgttctctgc agtacttttag gaagaatcat	30900
caaagtcacc caggaagtga tcgactaccg gaggtggatc aaagaaaagt ggggtagcag	30960
aatcctcccc tctccagacc ttgggtgagag actgacagtg tgaggcgtgg cctctcacca	31020
tagcacagaa gcatctctgc cctctttagt ggttggccaa gctgtgaaag tagttccttt	31080
tctacttttt ctgataggtc atccgttctg taagctctgg accctataga aatacagtcg	31140
tagctgcagt aaacgaaggg aaggagcaga tggaaagtgt tgctaatgtt gcatttgatt	31200
aaacgaaggt atactccaac acagtggcaa gaaatcactg agatgcagat aggttttgtt	31260
ccaaatctta gaaatccagt atgtatttgt ttcagaattc tacattctac attgacattg	31320
gacatatttg ttttatgttt atagtttatg acagctacag gtttaagactt acacagcact	31380
ggacaaatta tagtgttttc tggtagctag ttgtattcac atttaaaatt agattaactc	31440
agatacaagg tttggtttgt taacattcag agttcagcag ccttgtgttt cgagcacatt	31500
glactaatca ctaacctgga ctttgctttc ctgcccaga caacaggatt aagataaagg	31560
agagaattac cacgtgcaat ggggagcaga tgcagagccc ggagcccagc tccccttaca	31620
cccagcgcct gactctgtcc ctgtccagtc cccagctgct gtcttcaggc tcttctgctt	31680
cttctgtgtc ctcactttct ggaagtgaca ttgtgagtgg gcttttgctc ttgactcgtc	31740
cttctcatgg ggtgggggtg ccactgtcct tgttatctgt agcagggagt tcaagaccta	31800
ttcctcctcc atctcagtc cttgtctggg tgtgaggatg tgtgtgtgtg tgagagatgt	31860
atgtgtgtgt gtgagatgta tttgtgtgga tatctatgga gtatatgtga ggtacgtgtg	31920

gggtgggaggt tggggtgtgt gtgtgtgtgtg tcgtgtctgt cttgtttggg tgttctttga	31980
cataggtttt aagaacctt ggctgtgttg ctccgatgac ccatcaatag cactcagcca	32040
aactttggac tttgagtgtt tttttttgag aaatggttta gagatttacc ggttaggtcc	32100
atgtgcctca tcigcatttt ctgcagccia gtctttctcg tgcctcagtg actgaggaag	32160
gataggtttg ctgtaatggc ttttcttagc ttctctctta aaggcgctg gctcacactt	32220
cagctgcgct gtgcttatga ctctcttctg ctctgtgtg cgctctagga ctccgacaca	32280
ccgccttgca ccacaccag tgtttatcag ttacgcctgc aagcaccac taccctgatg	32340
gccagcctgc ccacagcctt gccaatgccc agcagcaaac cccagcctgc tgcctccaga	32400
acgttgatca tgacaacaaa caaccaggta caggcttctt ccccggggac ggcatccggg	32460
ccaagcagga ccctagatca gcgttcttgt ggacgactgg gtctagtgtt gtctcccggc	32520
agtcacgtg ctttgggtggc tgcagttgtt actcagcctg ttgtgtaacg cagtctctga	32580
cctggagtct gatgttgttc tggagcactg gatgcctctg acaggtgctc tctcagtgcc	32640
gctttgcatg cagtagtgct cagggcacgc actgctggct gcctagacac ttgctctctc	32700
tctccagaaa ctcagtgtca gcatgggctt agactctctg ttagtcagtc agtactcggg	32760
acttctcttt ttaaatttta tataaagtga atcaaaagaa aagtatagaa attcagtatt	32820
gtgttgggtt tgtacaaact cagtgcatta ttaactggga aggagaagca gcatttgacg	32880
tgggagtgtg gtgggaaaca gaacagaagc atgtagatgg ctttcttgga gtcctttggc	32940
cctgtctgaga tccattccca cacagctgct ttgaagctga gctctacgaa agcatgtgac	33000
tctgatgttg gtgagcgttg gacaccttc cccagtgta gccagacta cagacctcaa	33060
cgagtgcacg cgaggaaact tccaaggcag ttgttgaagc tattaaattc taccctactt	33120
caacttgact gtcagcttcc ggaaaggaca ctgcccaccc ttccactctg gaggcctctt	33180
tgtcactcgc caggacagtg tcttggagag ccgatgcag ggccagcttc agtttctgc	33240
cggaggtgtt ttggacctgt ggtgtctaag aaagtatagg tgtggatccc agttggttgt	33300
cacagtgtga tgattatcct gtgtgagtgt gaggcaggct gagcttgaaa ccaaagtgtg	33360
ctgtaatggc ctggagcaga gtgctggcat ccgattctcc accatgtgct ttctacagag	33420
glagccaggc tgctgcctct cccagcagct gctatcccc tatggagctc tgctgtcaaa	33480
ggttagctcc tactgtagca agtctctctg caagtgtggt gtaaagcagc gatactgca	33540
gtgtcaggct gagagtggca cttaccagct ttcttttctg ttgggtggga cagataatgc	33600
ggtggccaga aagagccgcc ctctttgact cttcttgtgt tcctctgttc ctctggggtc	33660
tgagggttgt tcaactttggg gctcattcta gggactaaag tgacagttgc tgttttgggt	33720
gctctaattg ttttgaattt ggtttgatct ttggagaatg ttagatttta tgacctagt	33780

actgttataa cttaggtattg taattgctat ttgagaagat gagatgattg taattccaag	33840
gccacagtgt ccttaggtca caacagaagc tgtgtccgt gggcatgtgt gtgagtggat	33900
tcgcacagcc agccccacac tgccttact tgggtgaag ttctactgt ggggaagctca	33960
tgtttctctt ttcttctag accaggggtta ctatccctcc accaaccctc ggagtcgccc	34020
ctgttccttg cagacaggt ggtgtcgacg gaaccacatc ttgaaggct gttcacagt	34080
taacttcccc agccattccc tcggcatecc ccaaccact gtctagtct catctgtatc	34140
acaaggtaa gtgtgtctgc tgcctggcta cttactgca gccgttgct cactcggggc	34200
cctgcacccc ttggaactga attccctgc atgtctctg gttggtggt cagtctctgt	34260
gagccccat gggcccggt ttgttgactc tgaccctgca gggaccttct cacacccatg	34320
aagaggcaga gcagattaaa agcctgtagg ctctgagtgg agccatagtc gtctcagagg	34380
gaagggttc ctacgttac tgcacgccg agcagggtt atgtggctat gggttcctgt	34440
tgtacattgt gtctttcac ctcatggtct gtgtgtgca ctccagcct gctttctctc	34500
tctccagcag cacaatggca tgaaactgt catgaaaggc tcccacaacc aactcaggg	34560
tggcggctac agctctgtgg gcagtggagc tgtgaggcct cctgtaggca accgaggaca	34620
tcatcagtac aaccgcaccg gctggaggag aaaaaagcac gcacacaca gggacagcct	34680
gcccgtgagt ctacagcat aatggtctg actgactgcc caaaggcctc gctcgggcac	34740
cacaggggag ccgagaccag catccagcac ctccaccgt gtctgccaag cgcagcccag	34800
cactggtcac tctcatgtt tgttgtgtgg ccgcatccat cttacagaac agctccttgt	34860
gtcatctgt gaagccttac tacatgtgga tgtgcgtctg cctgcctaga agtcttcac	34920
tgtgcccagc agggcggcct aggagtgtca gggactggat gtgcggctgt gcagccgggt	34980
cagctagggt gccatttggg gttctcatc gtctgtcac aggcagagac gccaagcct	35040
gtccgtgtc ttctgacgga gtgggcaggc tctgtttta ctgccctcat gtcttgtttg	35100
aaaatttggg actgttttc tatgtaaata ttgaaaact atgatttgt caataactca	35160
gatatTTTT atttaatttc atattttcac ataagttata ttaaggag gagggaaatt	35220
tttttaaac acgttaaat ctttcccaa ttgcattt ctaagtggg ttcctcgtgt	35280
tggtcgtta tctgatagca tctgacatg aacaccgtga ggaggagg gcctgtgggc	35340
tttgtttta tgtctttct ttgtgtcaga tgcagtgaag gagccaagtc aacttgatag	35400
ttctgtgagg ccagtgtga cctggcagcc tggtgtcgg ccttgggcct ttgtcctctc	35460
tgaccacgag ttctgacatt ttggttggg ttttaaaaa ctagacacca aatccagcat	35520
ttaaagtgc agaagtaaga acctctaaga ggagaagagg ttgtcacgtc gtataaatcg	35580
taaagaatcg tgactctggg cgtgttcgg tcattaagt acgtgttcta ggtcacggg	35640

cctggtgagt atcgttacag acaatggcac ccagatttag gaatgtggag aaagggattt	35700
tgttgattcc attgaggaat ctgcataggt atgcactcgt tctgttaaga gcaaatatct	35760
gaaaaggacc tccgttgacc aggccatgg gggtatttta atgtatcaca ggagagcaca	35820
gccccagtgt gggcccagga gcggctgggt cctggcgtca gaagcataca ggtatactat	35880
gcaagtgtat tctgccaca ccaatgtctt tgttactttt ttgaacaag aatccatcca	35940
ttgcctgacc ctgattctca agcaccacgg ttgtcctgga gtgcttgag ttgtaggccc	36000
tctgacttct gcttctaaaa cgggggtctg gacctgctgc acaccacagg caggttgctt	36060
cttgtccacc agtacagagt gtcaagccga gtgctgtgcc acctgattga catgcagcag	36120
tggaattctt gaatggatgt ctgagtgaca ttggacacct cgccaaggac aagctctgtg	36180
tgtctgggtc tgcctcctgc tgcctgggtg aggctgttga ctctgggagg cattccagag	36240
cagaggagca catgggtctg cagctcatga ggattggagt catccagaat atttaaaatt	36300
atttaaatg tgaagcctgt tgctaaagaa tatttatgaa cactgggtcca tagcctgtac	36360
taatttacac attagcaata ttgactgtat ctgcattaag gagccaccgt ggggccgttc	36420
gagtgacccg catagtgtcg ttttaagtt ctgtcatcca caggcacagg tatgtgtccg	36480
tctccgtcat gggaaccag atgaattggc ctggcgacca ctgtggccat atgtacagt	36540
ttacaaaatg ataccatgtt taaattttct gtgcggacaa caatgtggac actaaaatta	36600
acatatTTTT atgtaaagtt tttctattct ttgatcttta ataaacttta gatgctaga	36659
<210> 7	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> oligonucleotide motif	
<400> 7	
agatctgcat ccacag	16
<210> 8	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> oligonucleotide motif	
<400> 8	
cagatctgca tccacag	17

<210> 9
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> oligonucleotide motif
 <400> 9
 ccagatctgc atccacag 18
 <210> 10
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> oligonucleotide motif
 <400> 10
 ccagatctgc atccaca 17
 <210> 11
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> oligonucleotide motif
 <400> 11
 cccagatctg catccac 17

 <210> 12
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> oligonucleotide motif
 <400> 12
 cccagatctg catcca 16
 <210> 13
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> oligonucleotide motif
 <400> 13

tcccagatct gcatcca	17
<210> 14	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> oligonucleotide motif	
<400> 14	
gtctcccaga tctgcat	17
<210> 15	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> oligonucleotide motif	
<400> 15	
tctcccagat ctgcat	16
<210> 16	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> oligonucleotide motif	
<400> 16	
gtctcccaga tctgca	16
<210> 17	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> oligonucleotide motif	
<400> 17	
tcaactttca cttcagt	17
<210> 18	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> oligonucleotide motif
 <400> 18
 tcaactttca cttcag 16
 <210> 19
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> oligonucleotide motif
 <400> 19
 tgtttcaata ctaaaa 16
 <210> 20
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> oligonucleotide motif
 <400> 20
 catcaacttt cacttcag 18
 <210> 21
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> oligonucleotide motif
 <400> 21
 catcaacttt cacttcagt 19
 <210> 22
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> artificial
 <220><223> Oligonucleotide motif
 <400> 22
 caacataagt ctacacatcc 20
 <210> 23
 <211> 19
 <212> DNA

<213> artificial
 <220><223> Oligonucleotide motif
 <400> 23
 cagttttacc gattcatca 19

<210> 24
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> artificial
 <220><223> Primer
 <400> 24
 ctgtgccttg ggtggcttt 19

<210> 25
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> artificial
 <220><223> Primer
 <400> 25
 aaggaaagaa gtcagaaggc aaaa 24

<210> 26
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> artificial
 <220><223> Prope
 <220><221> ZEN
 <222> (9)..(10)
 <223> internal quencher
 <400> 26
 agctccaaat tctttataag ggtcgatgac catg 34

<210> 27
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> artificial
 <220><223> oligonucleotide motif

<400> 27	
agcgaagtgc acacgg	16
<210> 28	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> oligonucleotide motif	
<400> 28	
gcgtaaagag agg	13
<210> 29	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> oligonucleotide motif	
<400> 29	
caagcgaagt gcacacgg	18
<210> 30	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> oligonucleotide motif	
<400> 30	
cagcgtaaag agagg	15
<210> 31	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> oligonucleotide motif	
<400> 31	
caaaggttgt tgtactct	18
<210> 32	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> artificial	

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 32

cagttttatg ctaatca

17

<210> 33

<211> 17

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 33

gtattcttat tcttgct

17

<210> 34

<211> 19

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 34

cattgctttt ataatccta

19