РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 670 486**(13) **C9**

(51) МПК
C12N 15/11 (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(52) СПК
A61K 31/4166 *(2006.01);* ***A61K 31/7088*** *(2006.01);* ***C12N 15/1138*** *(2006.01);* ***C12N 2310/11*** *(2006.01);* ***C12N 2310/315*** *(2006.01);* ***C12N 2310/321*** *(2006.01);* ***C12N 2310/3341*** *(2006.01);* ***C12N 2320/30*** *(2006.01)*

(21)(22) Заявка: **2015111672, 11.10.2013**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.10.2013

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
11.10.2012 US 61/712,756;
11.10.2012 US 61/712,780;
07.11.2012 US 61/723,701;
12.03.2013 US 61/777,813;
12.03.2013 US 61/777,851;
12.03.2013 US 61/777,895

(43) Дата публикации заявки: **10.12.2016** Бюл. № **34**

(45) Опубликовано: **23.10.2018**

(15) Информация о коррекции:
Версия коррекции №1 (W1 C2)

(48) Коррекция опубликована:
01.04.2019 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **12.05.2015**

(86) Заявка PCT:
US 2013/064479 (11.10.2013)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2014/059238 (17.04.2014)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):
МАКЛЕОД Роберт А. (US),
КИМ Янсу (US),
ЧЖОУ Тяньюань (US),
ФРЕЙЕР Сюзан М. (US),
СЕТ Пунит П. (US),
СУЭЙЗИ Эрик (US),
МОНЬЯ Бретт П. (US)

(73) Патентообладатель(и):
ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 20110319471 A1, 29.12.2011. WO 2012120374 A2, 13.09.2012. HAMYL F. et al., Specific block of androgen receptor activity by antisense oligonucleotides, Prost. Canc. & Prost. Dis., 2003, v. 6, n. 1, p. 27-33. RU 2003102390 A1, 27.05.2004.**

(54) Модулирование экспрессии рецептора андрогенов

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии, конкретно к модифицированному олигонуклеотиду, направленно воздействующему на рецептор андрогенов (AR) человека для ингибирования уровней рецептора андрогенов в клетке, и может быть использовано в медицине.

RU 2670486 C9

RU 2670486 C9

Полученный модифицированный олигонуклеотид и его фармацевтически приемлемую соль используют в составе композиции для ингибирования уровней рецептора андрогенов в клетке, а также для ингибирования пролиферации или роста раковых клеток, таких как клетки рака предстательной железы, рака молочной железы, рака яичника, рака желудка или рака мочевого пузыря. Благодаря своему строению и механизму действия олигонуклеотид позволяет направленно воздействовать на мРНК рецептора андрогенов и индуцировать антипролиферативные ответные реакции в клетке. 4 н. и 16 з.п. ф-лы, 146 табл., 34 пр.

RU 2670486 C9

RU 2670486 C9

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 670 486**(13) **C9**

(51) Int. Cl.
C12N 15/11 (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

Note: Bibliography reflects the latest situation

(52) CPC
A61K 31/4166 (2006.01); A61K 31/7088 (2006.01); C12N 15/1138 (2006.01); C12N 2310/11 (2006.01); C12N 2310/315 (2006.01); C12N 2310/321 (2006.01); C12N 2310/3341 (2006.01); C12N 2320/30 (2006.01)

(21)(22) Application: **2015111672, 11.10.2013**

(24) Effective date for property rights:
11.10.2013

Priority:
(30) Convention priority:
11.10.2012 US 61/712,756;
11.10.2012 US 61/712,780;
07.11.2012 US 61/723,701;
12.03.2013 US 61/777,813;
12.03.2013 US 61/777,851;
12.03.2013 US 61/777,895

(43) Application published: **10.12.2016** Bull. № **34**

(45) Date of publication: **23.10.2018**

(15) Correction information:
Corrected version no1 (W1 C2)

(48) Corrigendum issued on:
01.04.2019 Bull. № 10

(85) Commencement of national phase: **12.05.2015**

(86) PCT application:
US 2013/064479 (11.10.2013)

(87) PCT publication:
WO 2014/059238 (17.04.2014)

Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ya 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):
MAKLEOD Robert A. (US),
KIM Yansu (US),
CHZHOU Tyanyuan (US),
FREJER Syuzan M. (US),
SET Punit P. (US),
SUEJZI Erik (US),
MONYA Brett P. (US)

(73) Proprietor(s):
IONIS FARMASYUTIKALZ, INK. (US)

RU 2670486 C9

RU 2670486 C9

(54) MODULATION OF ANDROGEN RECEPTOR EXPRESSION

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to biotechnology, specifically to a modified oligonucleotide that targets human androgen receptor (AR) to inhibit androgen receptor levels in the cell, and can be used in medicine. Obtained modified oligonucleotide and its pharmaceutically acceptable salt are used in the composition to inhibit androgen receptor levels in the cell, and to inhibit proliferation or growth of cancer cells such as prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer, stomach cancer, or bladder cancer.

EFFECT: due to its structure and mechanism of

action, the oligonucleotide enables to target the androgen receptor mRNA and induce antiproliferative responses in the cell.

20 cl, 146 tbl, 34 ex

RU 2670486 C9

RU 2670486 C9

Перечень последовательностей

Настоящая заявка подана вместе с Перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием 200157WOSEQ.txt, который создан 1 октября 2013 года и который имеет размер приблизительно 556 KB. Информация в электронном формате перечня последовательностей во всей ее полноте включена в данный документ посредством ссылки.

Область изобретения

Некоторые воплощения относятся к соединениям и композициям, направленно воздействующим на рецептор андрогенов (AR) человека для ингибирования уровней рецептора андрогенов в клетке, которые могут быть полезны для способов лечения рака и ингибирования роста или пролиферации раковых клеток.

Предшествующий уровень техники

Рецептор андрогенов (AR) является членом надсемейства ядерных рецепторов и активируется в результате связывания с его лигандами-гормонами: андрогеном, тестостероном или DHT (дигидротестостерон). После связывания лиганда-гормона в цитоплазме рецептор андрогенов транслоцируется в ядро, где он связывает ДНК и функционирует в качестве фактора транскрипции для регуляции целого ряда генов-мишеней, таких как простатический специфический антиген (PSA) и TMPRSS2. Knudsen et al. (Trends Endocrinol Metab 21: 315-24, 2010) Bennett et al. (Int J Biochem Cell Biol. 42: 813-827, 201).

Передача сигнала через рецептор андрогенов (AR) является необходимым путем выживания для раковых клеток предстательной железы, и андроген-депривационная терапия (ADT), также известная как "химическая кастрация", является первоочередной стратегией лечения гормон-чувствительного, андроген-зависимого рака предстательной железы, обеспечивающей снижение уровней циркулирующих в крови андрогенов и, благодаря этому, ингибирование активности AR. Хотя большинство пациентов вначале реагируют на ADT, почти у каждого, в конечном счете, развивается резистентность к кастрации, при которой заболевание прогрессирует, несмотря на кастрированные уровни тестостерона. Этот тип рака известен как резистентный к кастрации рак предстательной железы (CRPC). Существует целый ряд механизмов, лежащих в основе развития резистентности к кастрации, в том числе увеличение экспрессии белка AR, который может сенситизировать клетки к низким уровням андрогена, мутации AR, которые могут изменять трансактивацию или сенситизацию AR к альтернативным лигандам, и появление альтернативно сплайсированных форм AR, не имеющих лиганд-связывающего домена, но все же способных действовать, промотируя рост опухоли в отсутствие стимуляции лиганда. Дополнительно, опухоли предстательной железы могут также синтезировать их собственные андрогены, увеличивая тем самым локальные внутриопухолевые уровни тестостерона, доступные для активации AR.

Передача сигнала через рецептор андрогенов (AR) является необходимым путем выживания для клеток рака предстательной железы, и андроген-депривационная терапия (ADT) остается основным видом лечения пациентов с локально прогрессирующим и метастатическим заболеванием. Хотя большинство пациентов вначале реагируют на ADT, почти у каждого, в конечном счете, развивается резистентность к кастрации, при которой заболевание прогрессирует, несмотря на кастрированные уровни тестостерона. Этот тип рака известен как резистентный к кастрации рак предстательной железы (CRPC) (Karantos et al., Oncogene advance online: 1-13, 2013). Существует целый ряд механизмов, лежащих в основе развития резистентности к кастрации, в том числе

увеличение экспрессии белка AR, который может сенситизировать клетки к низким уровням андрогена (Gregory et al., Cancer Res 61: 2892-2898, 2001; Linja et al., Cancer Res 61: 3550-3555, 2001), мутации AR, которые могут изменять трансактивацию или сенситизацию AR к альтернативным лигандам (Scher et al., J Clin Oncol 23: 8253-8261, 2005), и появление альтернативно сплайсированных форм AR, не имеющих лиганд-связывающего домена, но тем не менее способных действовать, промотируя рост опухоли в отсутствие стимуляции лиганда (Yingming et al., Cancer Res 73: 483-489, 2013). Дополнительно, опухоли предстательной железы могут также синтезировать их собственные андрогены, увеличивая тем самым локальные внутриопухолевые уровни тестостерона, доступные для активации AR (Attard et al., Cancer Cell 16: 458-462, 2009).

Тот факт, что рецептор андрогенов остается активным при резистентном к кастрации раке предстательной железы, привел к разработке новых агентов, которые ингибируют продуцирование лигандов к андрогенам или блокируют действия этих лигандов на AR. Эти новые агенты включают абиратерона ацетат, который ингибирует активность 17-а-гидроксилазы/17,20-лиазы (CYP17), вызывая снижение уровня остаточных андрогенов, синтезированных надпочечниками, и сокращение самой опухоли предстательной железы (deBono et al., N EngI J Med 364: 1995-2006, 2011), и энзалутамид, который препятствует связыванию лиганда к андрогену с AR, транслокации в ядра и связыванию с ДНК (Scher et al., N EngI J Med 367: 1187-1197, 2012). Целый ряд других ингибиторов синтеза андрогенов или блокаторов рецептора андрогенов находятся в разработке, либо доклинической, либо клинической, и включают, например, ARN509, ODM201, TOK001, VT464.

Хотя активность агентов, таких как энзалутамид и абиратерон, при CRPC является очень обнадеживающей, ни один из них не действует у всех пациентов, и оба ассоциированы с развитием дополнительной резистентности в результате реактивации AR по механизмам, описанным выше (Yingming et al., Cancer Res 73: 483-489, 2013). Таким образом, продолжает существовать необходимость в идентификации альтернативных терапий для лечения CRPC, и в частности тех, которые могут устранять и/или ингибировать активность всех форм AR, включая, например, формы дикого типа, мутантные формы и сплайсированные варианты AR.

Согласно настоящему изобретению предложены антисмысловые олигонуклеотиды, которые благодаря их строению и механизму действия (спариваются с мишенью, РНК AR, и опосредуют ее деструкцию РНазой Н, ферментом, который разрушает РНК в дуплексе ДНК/РНК) способствуют ингибированию основных форм AR. Направленно воздействуя на соответствующую область мРНК AR, антисмысловой олигонуклеотид будет вызывать ингибирование основных форм (полноразмерных, сплайс-вариантов и мутантных форм) белков рецептора андрогенов и, следовательно, будет подходящим для лечения пациентов с CRPC.

Помимо рака предстательной железы, AR также вовлечен в качестве фактора в прогрессирование других опухолей, таких как рак молочной железы. При раке молочной железы AR экспрессируется в 70-80% опухолей, которые также являются ER-позитивными, и которые в 12% случаев известны как тройственно негативные (отсутствие экспрессии ER, PR и HER2) (Hickey et al., Molecular Endocrinology 26: 1252-1267, 2012). В доклинических исследованиях антагонист рецептора андрогенов бикалутамид индуцирует антипролиферативные ответные реакции in vitro в клетках рака молочной железы, и это действие усиливается добавлением ингибитора Pi3K/mTOR (Mi et al., Cancer Cell 20: 119-131, 2011). Антиандроген 2-го поколения, энзалутамид, ингибирует дигидротестостерон (DHT)-опосредованную пролиферацию в ER+/AR+

клетках рака молочной железы и является настолько же эффективным, как и тамоксифен, при ингибировании эстроген-стимулируемого роста раковой опухоли молочной железы в доклинических моделях in vivo (Cochrane et al., Cancer Res 72 (24 Supplement): P2-14-02, 2012). Энзалутамид также ингибирует пролиферацию HER2+ и тройственно негативных клеток рака молочной железы. Представляется, что в ситуациях, когда действие эстрогенов снижается (например, долговременная депривация эстрогенов или отсутствие ER), уровни AR повышаются и могут стать онкогенными. Это означает, что антагонисты AR могут быть позиционированы лучше всего в условиях тройственно негативного или гормонорезистентного рака молочной железы (Hickey et al., Molecular Endocrinology 26: 1252-1267, 2012). AR-направленные терапии в настоящее исследуются в клинических испытаниях в отношении рака молочной железы (NCT00468715, NCT01597193, NCT01381874, NCT00755886).

AR также экспрессируется во множестве других опухолей, включая, без ограничения, опухоли мочевого пузыря, яичника, желудка, легкого и печени. Доклинические данные подтверждают ту же роль, как при раке молочной железы, в содействии пролиферативному выживанию опухолевых клеток, поэтому блокирование AR в этих опухолях может иметь клиническую терапевтическую пользу (Chang et al., Oncogene advance online: 1-10, 2013).

Краткое изложение сущности изобретения

В нескольких предложенных в данном документе воплощениях изобретение относится соединениям и композициям для ингибирования уровней рецептора андрогенов в клетке, которые могут быть полезными для способов лечения рака и ингибирования пролиферации или роста раковых клеток, таких как рак или раковые клетки предстательной железы, яичника, желудка или мочевого пузыря.

Подробное описание изобретения

Следует иметь в виду, что приведенное выше общее описание и следующее далее подробное описание являются только иллюстративными и разъяснительными и не ограничивают изобретение в том виде, как оно заявлено. В данном документе использование форм единственного числа включает множественное число, если конкретно не указанно иное. В данном документе "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включающий", а также других форм, таких как "включает" и "включен", не является ограничительным. Также такие термины, как "элемент" или "компонент", охватывают как элементы и компоненты, содержащие одну единицу, так и элементы и компоненты, которые содержат более чем одну субъединицу, если конкретно не указано иное.

Заголовки разделов использованы в данном описании только в организационных целях и не должны рассматриваться как ограничивающие описанный предмет изобретения. Все документы или части документов, процитированные в данной заявке, включая, без ограничения, патенты, патентные заявки, статьи, книги и научные труды, в прямой форме включены в данный документ посредством ссылки на части обсуждаемого документа, а также на документы во всей их полноте.

Определения

Если не даны конкретные определения, номенклатура, использованная в связи с ними, и методики и методы, аналитическая химия, синтетическая органическая химия и медицинская и фармацевтическая химия, описанные в данном документе, общеизвестны и обычно используются в данной области. Для химического синтеза и химического анализа могут быть использованы стандартные методы. Где это допустимо, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, номера доступа в базе данных

GENBANK и ассоциированная информация о последовательностях, получаемая через базы данных, такие как National Center for Biotechnology Information (Национальный центр биотехнологической информации (NCBI)), и другие данные, упомянутые в описании изобретения, включены посредством ссылки для частей документа, обсуждаемого в данном описании, а также во всей их полноте.

Если не указано иное, указанные ниже термины имеют следующие значения:

"2'-О-метоксиэтил" (также 2'-MOE и 2'-О(CH_2)$_2$-OCH_3) относится к О-метоксиэтильной модификации в положении 2' сахарного кольца, например фуранозного кольца. 2'-О-метоксиэтил-модифицированный сахар представляет собой модифицированный сахар.

"2'-MOE-нуклеозид" (также 2'-О-метоксиэтил-нуклеозид) означает нуклеозид, содержащий 2'-MOE-модифицированную сахарную группировку.

"2'-замещенный нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий заместитель в положении 2' фуранозильного кольца, иной, чем H или OH. В некоторых воплощениях 2'-замещенные нуклеозиды включают нуклеозиды с модификациями бициклического сахара.

"3'-сайт-мишень" относится к нуклеотиду нуклеиновой кислоты-мишени, которая комплементарна нуклеотиду с самого 3'-конца конкретного антисмыслового соединения.

"5'-сайт-мишень" относится к нуклеотиду нуклеиновой кислоты-мишени, которая комплементарна нуклеотиду с самого 5'-конца конкретного антисмыслового соединения.

"5-метилцитозин" означает цитозин, модифицированный метильной группой, присоединенной в положении 5'. 5-Метилцитозин представляет собой модифицированное нуклеооснование.

"Примерно" означает в пределах ±7% от значения. Например, если указано, что "соединения осуществляли по меньшей мере примерно 70%-ное ингибирование рецептора андрогенов", то подразумевается, что уровни рецептора андрогенов ингибируются в диапазоне от 63% до 77%.

"Введение" или "осуществление введения" относится к путям введения предложенного в данной заявке антисмыслового соединения субъекту для осуществления его намеченной функции. Примером пути введения, который может быть использован, является, без ограничения, парентеральное введение, такое как подкожная, внутривенная или внутримышечная инъекция или инфузия.

"Рецептор андрогенов-позитивный" применительно к раку молочной железы или клетке рака молочной железы относится к раку молочной железы или клетке рака молочной железы, которая экспрессирует рецептор андрогенов.

"Животное" относится к человеку или животному, не являющемуся человеком, включая, без ограничения, мышей, крыс, кроликов, собак, кошек, свиней и приматов, не являющихся людьми, включая, без ограничения, обезьян и шимпанзе.

"Антиандрогенный агент" относится к терапевтическому соединению или лекарственному средству, которое является ингибитором синтеза андрогенов или блокатором рецептора андрогенов.

"Антисмысловая активность" означает любую детектируемую или измеримую активность, обусловленную гибридизацией антисмыслового соединения с его нуклеиновой кислотой-мишенью. В некоторых воплощениях антисмысловая активность представляет собой снижение количества или экспрессии нуклеиновой кислоты-мишени или белка, кодируемого такой нуклеиновой кислотой-мишенью.

"Антисмысловое соединение" означает олигомерное соединение, которое способно подвергаться гибридизации с нуклеиновой кислотой-мишенью посредством водородной связи. Примеры антисмысловых соединений включают одноцепочечные и

двухцепочечные соединения, такие как антисмысловые олигонуклеотиды, киРНК (короткие интерферирующие РНК), кшРНК (короткие шпилечные РНК), оцРНК (одноцепочечные РНК) и соединения на основе занятости.

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

"Антисмысловыми механизмами" являются все те механизмы, в которые вовлечена гибридизация соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью, где результат или эффект гибридизации заключается в разрушении мишени или занятии мишени с одновременным прекращением вовлечения клеточного аппарата, например транскрипции или сплайсинга.

"Антисмысловой олигонуклеотид" означает одноцепочечный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеооснований, которая допускает гибридизацию с соответствующей областью или соответствующим сегментом нуклеиновой кислоты-мишени.

"Комплементарность оснований" относится к способности к точному спариванию нуклеооснований антисмыслового олигонуклеотида с соответствующими нуклеооснованиями в нуклеиновой кислоте-мишени (т.е. к гибридизации) посредством образования водородной связи по Уотсону-Крику (Watson-Crick), по Хугстину (Hoogsteen) или с образованием обратных хугстиновских пар между соответствующими нуклеооснованиями.

"Бициклическая сахарная группировка" означает модифицированную сахарную группировку, содержащую 4-7-членное кольцо (включая, без ограничения, фуранозил), содержащую связанные мостиком два атома 4-7-членного кольца с образованием второго кольца и, в результате, бициклической структуры. В некоторых воплощениях 4-7-членное кольцо представляет собой сахарное кольцо. В некоторых воплощениях 4-7-членное кольцо представляет собой фуранозил. В некоторых таких воплощениях мостик соединяет 2'-углерод и 4'-углерод фуранозила.

Согласно изобретению в определение LNA ("закрытая" нуклеиновая кислота) также входят LNA, в которых 2'-гидроксильная группа рибозильного сахарного кольца связана с 4'-атомом углерода сахарного кольца, образуя метиленокси (4'-CH_2-O-2') мостик с образованием бициклической сахарной группировки. Мостик может представлять собой также метиленовую (-CH_2-) группу, соединяющую 2'-атом кислорода и 4'-атом углерода, и для этого используется термин метиленокси (4'-CH_2-O-2') LNA. Кроме того, в случае бициклической сахарной группировки, имеющей этиленовую мостиковую группу в этом положении, используется термин этиленокси (4'-CH_2CH_2-O-2') LNA. α-L-метиленокси (4'-CH_2-O-2'), изомер метиленокси (4'-CH_2-O-2') LNA, также охвачен определением LNA, используемым в данном документе.

"Кэп-структура" или "концевая кэп-группировка" означает химические модификации, которые были введены по любому концу антисмыслового соединения.

"Кастрат-резистентный рак предстательной железы" или "резистентный к кастрации рак предстательной железы" и "резистентные к кастрации клетки рака предстательной железы" относятся к снижению чувствительности рака предстательной железы и клеток рака предстательной железы к андроген-депривационной терапии или к антиандрогенному агенту.

"cEt" или "связанный этил" означает бициклическую сахарную группировку,

содержащую мостик, соединяющий 4'-углерод и 2'-углерод, где мостик имеет формулу: 4'-$CH(CH_3)$-O-2'.

"Связанный этил-нуклеозид" (также cEt-нуклеозид) означает нуклеозид, содержащий бициклическую сахарную группировку, содержащую мостик 4'-$CH(CH_3)$-O-2'.

"Химически отличающаяся область" относится к области антисмыслового соединения, которая некоторым образом химически отличается от другой области того же антисмыслового соединения. Например, область, имеющая 2'-O-метоксиэтил-нуклеотиды, химически отличается от области, имеющей нуклеотиды без 2'-O-метоксиэтильных модификаций.

"Химерные антисмысловые соединения" означает антисмысловые соединения, которые имеют по меньшей мере 2 химически отличающиеся области, причем каждое положение имеет множество субъединиц.

"Комплементарность" означает способность к спариванию между нуклеооснованиями первой нуклеиновой кислоты и второй нуклеиновой кислоты.

Должно быть понятно, что "содержат", "содержит" и "содержащий" подразумевают включение указанной стадии или указанного элемента или группы стадий или элементов, но не исключение какой-либо другой стадии или какого-либо другого элемента или группы стадий или элементов.

"Смежные нуклеооснования" означает нуклеооснования, непосредственно граничащие друг с другом.

"Дезоксирибонуклеотид" означает нуклеотид, имеющий водород в положении 2' сахарного участка нуклеотида. Дезоксирибонуклеотиды могут быть модифицированы различными заместителями.

"Конструирование" или "сконструированный для" относятся к способу конструирования олигомерного соединения, которое специфически гибридизируется с выбранной молекулой нуклеиновой кислоты.

"Ниже" относится к относительному направлению в сторону 3'-конца или С-конца нуклеиновой кислоты.

"Эффективность" означает способность вызывать желаемый эффект.

"Рецептор эстрогенов (ЕР)-позитивный" в отношении рака молочной железы или клетки рака молочной железы относится к раку молочной железы или клетке рака молочной железы, который(ая) экспрессирует рецептор эстрогенов (ER).

"Рецептор эстрогенов (ЕК)-негативный" в отношении рака молочной железы или клетки рака молочной железы относится к раку молочной железы или клетке рака молочной железы, который(ая) не экспрессирует рецептор эстрогенов (ER).

"Экспрессия" охватывает все функции, посредством которых кодируемая геном информация конвертируется в структуры, присутствующие и действующие в клетке. Такие структуры включают, без ограничения, продукты транскрипции и трансляции.

"Полностью комплементарный" или "на 100% комплементарный" означает, что каждое нуклеооснование первой нуклеиновой кислоты имеет комплементарное нуклеооснование во второй нуклеиновой кислоте. В некоторых воплощениях первая нуклеиновая кислота представляет собой антисмысловое соединение, а второй нуклеиновой кислотой является нуклеиновая кислота-мишень.

"Гэпмер" означает химерное антисмысловое соединение, в котором внутренняя область, имеющая множество нуклеозидов, которые поддерживают расщепление РНазой Н (рибонуклеаза Н), расположена между внешними областями, имеющими один или более нуклеозидов, где нуклеозиды, составляющие внутреннюю область, химически отличаются от нуклеозида или нуклеозидов, составляющих внешние области.

Внутренняя область может упоминаться как "гэп", а внешние обрасти могут упоминаться как "крылья".

"Her2/neu-негативный" в отношении рака молочной железы или клетки рака молочной железы относится к раку молочной железы или клетке рака молочной железы, который (ая) не экспрессирует Her2/neu.

"Гибридизация" означает отжиг молекул комплементарных нуклеиновых кислот. В некоторых воплощениях молекулы комплементарных нуклеиновых кислот включают, без ограничения, антисмысловое соединение и нуклеиновую кислоту-мишень. В некоторых воплощениях молекулы комплементарных нуклеиновых кислот включают, без ограничения, антисмысловой олигонуклеотид и нуклеиновую кислоту-мишень.

"Непосредственно граничащие" означает отсутствие промежуточных элементов между непосредственно граничащими элементами.

"Индивидуум" означает человек или животное, не являющееся человеком, выбранный (ое) для лечения или терапии.

"Индуцируют", "ингибируют", "потенцируют", "повышают", "увеличивают", "снижают", "осуществляют повышающую регуляцию", "осуществляют понижающую регуляцию" или т.п. обычно означают количественные различия между двумя состояниями.

"Ингибирование экспрессии или активности" относится к снижению, блокированию экспрессии или активности и не обязательно указывает на тотальное устранение экспрессии или активности.

"Межнуклеозидная связь" относится к химической связи между нуклеозидами.

"Удлиненными" антисмысловыми олигонуклеотидами являются те антисмысловые олигонуклеотиды, которые имеют один или более дополнительных нуклеозидов по сравнению с антисмысловым олигонуклеотидом, раскрытым в данном документе.

"Связанный дезоксинуклеозид" означает основание нуклеиновой кислоты (A, G, C, T, U), замещенное дезоксирибозой, связанной посредством фосфатного сложного эфира с образование нуклеотида.

"Связанные нуклеозиды" означает непосредственно граничащие друг с другом нуклеозиды, связанные вместе посредством межнуклеозидной связи.

"Ошибочное спаривание оснований" или "некомплементарное нуклеооснование" относится к случаю, когда нуклеооснование первой нуклеиновой кислоты не способно спариваться с соответствующим нуклеооснованием второй нуклеиновой кислоты или нуклеиновой кислоты-мишени.

"Модифицированная межнуклеозидная связь" относится к замещению или любому изменению по сравнению с встречающейся в природе межнуклеозидной связью (т.е. фосфодиэфирной межнуклеозидной связью).

"Модифицированное нуклеооснование" означает любое нуклеооснование, иное, чем аденин, цитозин, гуанин, тимидин или урацил. "Немодифицированное нуклеооснование" означает пуриновые основания аденин (A) и гуанин (г) и пиримидиновые основания тимин (T), цитозин (C) и урацил (U).

"Модифицированный нуклеозид" означает нуклеозид, имеющий, независимо, модифицированную сахарную группировку и/или модифицированное нуклеооснование.

"Модифицированный нуклеотид" означает нуклеотид, имеющий, независимо, модифицированную сахарную группировку, модифицированную межнуклеозидную связь или модифицированное нуклеооснование.

"Модифицированный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный

сахар и/или модифицированное нуклеооснование.

"Модифицированный сахар" означает замещение и/или любое изменение по сравнению с природной сахарной группировкой.

"Мономер" относится к одиночному звену олигомера. Мономеры включают, без ограничения, нуклеозиды и нуклеотиды, встречающиеся в природе или модифицированные.

"Мотив" означает паттерн немодифицированных и модифицированных нуклеозидов в антисмысловом соединении.

"Природная сахарная группировка" означает сахарную группировку, встречающуюся в ДНК (2'-H) или РНК (2'-OH).

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

"Некомплементарное нуклеооснование" относится к паре нуклеооснований, которые не образуют водородные связи друг с другом или иным способом не поддерживают гибридизацию.

"Нуклеиновая кислота" относится к молекулам, состоящим из мономерных нуклеотидов. Нуклеиновая кислота включает, без ограничения, рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), одноцепочечные нуклеиновые кислоты и двухцепочечные нуклеиновые кислоты.

"Нуклеооснование" означает гетероциклическую группировку, способную спариваться с основанием другой нуклеиновой кислоты.

"Комплементарность нуклеооснований" относится к нуклеооснованию, которое способно спариваться с другим нуклеооснованием. Например, в ДНК аденин (A) комплементарен тимину (T). Например, в РНК аденин (A) комплементарен урацилу (U). В некоторых воплощениях комплементарное нуклеооснование относится к нуклеооснованию антисмыслового соединения, которое способно спариваться с нуклеооснованием его нуклеиновой кислоты-мишени. Например, если нуклеооснование в некотором положении антисмыслового соединения способно образовывать водородную связь с нуклеооснованием в некотором положении нуклеиновой кислоты-мишени, то положение водородной связи между олигонуклеотидом и нуклеиновой кислотой-мишенью считается комплементарным по этой паре нуклеооснований.

"Последовательность нуклеооснований" означает порядок расположения смежных нуклеооснований независимо от сахара, связи и/или модификации нуклеооснований.

"Нуклеозид" означает нуклеооснование, связанное с сахаром.

"Миметик нуклеозида" включает те структуры, которые используют для замены сахара или сахара и основания и необязательно связи по одному или более положениям олигомерного соединения, такие как, например, миметики нуклеозидов, имеющие морфолино, циклогексенил, цикпогексил, тетрагидропиранил, бицикло или трицикло сахарные миметики, например нефуранозные сахарные единицы. Миметик нуклеотида включает те структуры, которые используют для замены нуклеозида и связи по одному или более положениям олигомерного соединения, такие как, например, пептидные нуклеиновые кислоты или морфолино (морфолино, связанные посредством -N(H)-C(=O)-O- или другой нефосфодиэфирной связи). "Сахар-суррогат" перекрывается с немного более широким термином "миметик нуклеозида", но означает замену только сахарной единицы (фуранозного кольца). Тетрагидропиранильные кольца, приведенные в данном описании, являются иллюстративным примером сахара-суррогата, где фуранозная сахарная группа заменена тетрагидропиранильной кольцевой системой. "Миметик" относится к группам, которые замещают сахар, нуклеооснование и/или

межнуклеозидную связь. Как правило, миметик используют вместо сахара или комбинации сахар-межнуклеозидная связь, а нуклеооснование сохраняют для гибридизации с выбранной мишенью.

"Нуклеотид" означает нуклеозид, имеющий фосфатную группу, ковалентно связанную с сахарным участком нуклеозида.

"Олигомерное соединение" означает полимер из связанных мономерных субъединиц, которые способны гибридизироваться с по меньшей мере областью молекулы нуклеиновой кислоты.

"Олигонуклеозид" означает олигонуклеотид, в котором межнуклеозидные связи не содержат атом фосфора.

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

"Фосфоротиоатная связь" означает связь между нуклеозидами, где фосфодиэфирная связь модифицирована путем замены одного немостикового атома кислорода атомом серы. Фосфоротиоатная связь представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

"Участок" означает определенное количество смежных (т.е. связанных) нуклеооснований нуклеиновой кислоты. В некоторых воплощениях участок представляет собой определенное количество смежных нуклеооснований нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых воплощениях участок представляет собой определенное количество смежных нуклеооснований антисмыслового соединения.

"Рецептор прогестерона (РК)-негативный" по отношению к раку молочной железы или клетке рака молочной железы относится к раку молочной железы или клетке рака молочной железы, который(ая) не экспрессирует рецептор прогестерона (PR).

"Область" определена как участок нуклеиновой кислоты-мишени, имеющий по меньшей мере одну поддающуюся распознаванию структуру, функцию или характеристику.

"Рибонуклеотид" означает нуклеотид, имеющий гидроксигруппу в положении 2' сахарного участка нуклеотида. Рибонуклеотиды могут быть модифицированы любыми из множества различных заместителей.

"Сегменты" определены как меньшие или суб-участки областей в нуклеиновой кислоте-мишени.

"Сайты" в данном документе определены как уникальные положения нуклеооснований в нуклеиновой кислоте-мишени.

"Специфически гибиридизируемый" относится к антисмысловому соединению, имеющему значительную степень комплементарности между антисмысловым олигонуклеотидом и нуклеиновой кислотой-мишенью для индуцирования желаемого эффекта, и в то же время демонстрирующему минимальные воздействия или отсутствие воздействий на нуклеиновые кислоты, не являющиеся мишенью, в условиях, в которых требуется специфическое связывание, т.е. в физиологических условиях в случае анализов in vivo и в случае терапевтического лечения. "Строгие условия гибиридизации" или "строгие условия" относятся к условиям, при которых олигомерное соединение будет гибридизироваться с его последовательностью-мишенью, но с минимальным количеством других последовательностей.

"Субъект" означает человек или животное, не являющееся человеком, выбранный (ое) для лечения или терапии.

"Синергизм" или "оказывать синергетический эффект" относится к эффекту комбинации, который больше, чем сумма эффектов каждого компонента, взятого

отдельно.

"Мишень" относится к белку, модулирование которого является желательным.

"Ген-мишень" относится к гену, кодирующему мишень.

"Направленное воздействие" означает способ конструирования и выбора антисмыслового соединения, которое будет специфически гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью и индуцировать желаемый эффект.

"Нуклеиновая кислота-мишень", "РНК-мишень", "являющийся мишенью транскрипт РНК" и "нуклеиновая кислота-мишень" все означают нуклеиновую кислоту, способную быть мишенью направленного воздействия антисмысловых соединений.

"Область-мишень" означает участок нуклеиновой кислоты-мишени, на который одно или более антисмысловых соединений оказывают направленное воздействие.

"Сегмент-мишень" означает последовательность нуклеотидов нуклеиновой кислоты-мишени, на которую антисмысловое соединение оказывает направленное воздействие. "5'-сайт-мишень" относится к нуклеотиду с самого 5'-конца сегмента-мишени. "3'-сайт-мишень" относится к нуклеотиду с самого 3'-конца сегмента-мишени.

"Лечение рака" относится к осуществлению действий, которые приводят к ослаблению рака или сопровождающих его симптомов. Комбинация указанных действий охвачена термином "лечение". Ослабление рака включает, без ограничения, сокращение количества раковых клеток у субъекта или снижение количества раковых клеток у субъекта. Указанное лечение в данном документе также включает полное восстановление здоровья в отношении рака. Следует иметь в виду, что лечение в соответствии с воплощениями, представленными в данном документе, может быть эффективным не у всех субъектов, которых лечат. Однако популяцию субъектов, страдающих раком, упоминаемым в данном документе, можно успешно лечить. В некоторых воплощениях "лечение рака" может быть описано целым рядом разных параметров, включая, без ограничения, сокращение размера опухоли у субъекта, имеющего рак, снижение роста или пролиферации опухоли у субъекта, имеющего рак, предупреждение метастазирования или снижение степени метастазирования и/или продление жизни субъекта, имеющего рак, по сравнению с контролем. Рак, который упоминается в этом определении, может представлять собой любой вид рака, включая рак, выбранный из рака предстательной железы, рака молочной железы, рака яичника, рака желудка и рака мочевого пузыря.

"Немодифицированные" нуклеооснования означают пуриновые основания аденин (A) и гуанин (г) и пиримидиновые основания тимин (T), цитозин (C) и урацил (U).

"Немодифицированный нуклеотид" означает нуклеотид, состоящий из встречающихся в природе нуклеооснований, сахарных группировок и межнуклеозидных связей. В некоторых воплощениях немодифицированным нуклеотидом является РНК нуклеотид (т.е. β-D-рибонуклеозиды) или ДНК нуклеотид (т.е. β-D-дезоксирибонуклеозид).

"Выше" относится к относительному направлению в сторону 5'-конца или М-конца нуклеиновой кислоты.

Некоторые воплощения

В некоторых воплощениях предусмотрены способы, соединения и композиции, ингибирующие экспрессию мРНК рецептора андрогенов (AR).

В некоторых воплощениях предусмотрены антисмысловые соединения или композиции, направленно воздействующие на нуклеиновую кислоту рецептора андрогенов. В некоторых воплощениях нуклеиновой кислотой рецептора андрогенов является совокупность последовательностей, изложенных в базе данных GENBANK, номер доступа NT_011669.17_TRUNC_5079000_5270000 (включена в данный документ

как SEQ ID NO: 1), GENBANK, номер доступа HM_000044.3 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 2), GENBANK, номер доступа HM_001011645.2 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 3), GENBANK, номер доступа FJ235916.1 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 4), GENBANK, номер доступа FJ235917.1 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 5), GENBANK, номер доступа FJ235918.1 (включена в данный документ как SEQ ID N0: 6), GENBANK, номер доступа FJ235919.1 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 7), или GENBANK, номер доступа FJ235920.1 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 8).

В некоторых воплощениях соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид длиной 10-30 связанных нуклеозидов, направленно воздействующий на AR. AR-мишень может иметь последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 1-8, или ее участок или ее вариант. В некоторых воплощениях AR-мишень может иметь последовательность известных вариантов сплайсинга AR, включая, без ограничения, AR-V1, AR-V2, AR-V3, AR-V4, AR-V5, AR-V6 и AR-W (также упоминаемого как AR3), которые содержат экзоны 1-3, но не имеют экзонов 4-8. AR-V1, AR-V2, AR-V3, AR-V4, AR-V5, AR-V6, AR-V7 и дополнительные варианты сплайсинга, которые могут быть мишенью направленного воздействия предложенных в данном документе соединений, описаны в Ни et al., Cancer Res 2009; 69: 16-22, и в публикации патентной заявки США №US 2010/0068802, каждая из которых во всей полноте включена в данное описание посредством ссылки.

В некоторых воплощениях соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях один или более модифицированных нуклеозидов в сегменте "крыло" имеют модифицированный сахар. В некоторых воплощениях модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар. В некоторых воплощениях модифицированный нуклеозид представляет собой LNA нуклеозид. В некоторых воплощениях модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-замещенный нуклеозид. В некоторых воплощениях 2'-замещенные нуклеозиды включают нуклеозиды с модификациями бициклического сахара. В некоторых воплощениях модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-MOE-нуклеозид. В некоторых воплощениях модифицированный нуклеозид представляет собой связанный этил (cE1) -нуклеозид.

В некоторых воплощениях соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности нуклеооснований, любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях один или более модифицированных нуклеозидов в сегменте "крыло" имеют модифицированный сахар. В некоторых воплощениях модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар. В некоторых воплощениях модифицированный нуклеозид представляет собой LNA нуклеозид. В некоторых воплощениях модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-замещенный нуклеозид. В некоторых воплощениях 2'-замещенные нуклеозиды включают нуклеозиды с модификациями бициклического сахара. В некоторых воплощениях модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-MOE-нуклеозид. В некоторых воплощениях модифицированный нуклеозид представляет собой связанный этил (cEt)-нуклеозид.

В некоторых воплощениях соединения или композиции, направленно воздействующие

на рецептор андрогенов, содержат одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях антисмысловым соединением, направленно воздействующим на AR человека, является ISIS 560131, ISIS 569213, ISIS 569216, ISIS 569221, ISIS 569236, ISIS 579671, ISIS 586124, ISIS 583918, ISIS 584149, ISIS 584163, ISIS 584269 или ISIS 584468.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид содержит: а) гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов; б) 5'-сегмент-"крыло", состоящий из связанных нуклеозидов; и в) 3'-сегмент-"крыло", состоящий из связанных нуклеозидов. Гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом", и каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит модифицированный сахар.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов, гэп-сегмента, состоящего из 10 связанных дезоксинуклеозидов, 5'-сегмента-"крыла", состоящего из пяти связанных нуклеозидов, 3'-сегмента-"крыла", состоящего из пяти связанных нуклеозидов, каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит 2'-О-метоксиэтил-сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, гэп-сегмента, состоящего из 10 связанных дезоксинуклеозидов, 5'-сегмента-"крыла", состоящего из трех связанных нуклеозидов, 3'-сегмента-"крыла", состоящего из трех связанных нуклеозидов, каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, гэп-сегмента, состоящего из 9 связанных дезоксинуклеозидов, 5'-сегмента-"крыла", состоящего из трех связанных нуклеозидов, 3'-сегмента-"крыла", состоящего из четырех связанных нуклеозидов; каждый из трех связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; четыре связанных нуклеозида 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и 2'-О-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, гэп-сегмента, состоящего из 8 связанных дезоксинуклеозидов, 5'-сегмента-"крыла", состоящего из пяти связанных нуклеозидов, 3'-сегмента-"крыла", состоящего из трех связанных нуклеозидов; каждый из пяти связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждый из трех связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, гэп-сегмента, состоящего из 8 связанных дезоксинуклеозидов, 5'-сегмента-"крыла", состоящего из четырех связанных нуклеозидов, 3'-сегмента-"крыла", состоящего из четырех связанных нуклеозидов; четыре связанных нуклеозида 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-О-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; четыре

связанных нуклеозида 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и 2'-O-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, гэп-сегмента, состоящего из 8 связанных дезоксинуклеозидов, 5'-сегмента-"крыла", состоящего из пяти связанных нуклеозидов, 3'-сегмента-"крыла", состоящего из трех связанных нуклеозидов; пять связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-O-метоксиэтил-сахар, 2'-O-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из трех связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, гэп-сегмента, состоящего из 7 связанных дезоксинуклеозидов, 5'-сегмента-"крыла", состоящего из семи связанных нуклеозидов, 3'-сегмента-"крыла", состоящего из двух связанных нуклеозидов; семь связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-O-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, 2'-O-метоксиэтил-сахар, 2'-O-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из двух связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, гэп-сегмента, состоящего из 7 связанных дезоксинуклеозидов, 5'-сегмента-"крыла", состоящего из шести связанных нуклеозидов, 3'-сегмента-"крыла", состоящего из трех связанных нуклеозидов; шесть связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла"содержат 2'-O-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, 2'-O-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из трех связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, гэп-сегмента, состоящего из 7 связанных дезоксинуклеозидов, 5'-сегмента-"крыла", состоящего из пяти связанных нуклеозидов, 3'-сегмента-"крыла", состоящего из четырех связанных нуклеозидов; пять связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-O-метоксиэтил-сахар, 2'-O-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; четыре связанных нуклеозида 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и 2'-O-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, гэп-сегмента, состоящего из 7 связанных дезоксинуклеозидов, 5'-сегмента-"крыла", состоящего из четырех связанных нуклеозидов, 3'-сегмента-"крыла", состоящего из пяти связанных нуклеозидов; четыре связанных нуклеозида 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-O-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил

(cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; пять связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, 2'-O-метоксиэтил-сахар и 2'-O-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях соединения или композиции, направленно воздействующие на рецептор андрогенов, содержат одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит гэп-сегмент, состоящий из дезоксинуклеозидов; 5'-сегмент-"крыло"; и 3'-сегмент-"крыло", где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом", и каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит модифицированный сахар. В некоторых воплощениях каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную связь. В некоторых воплощениях каждый цитозин модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5'-метилцитозин.

В некоторых воплощениях соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 35, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 9 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый из трех связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; четыре связанных нуклеозида 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и 2'-O-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 39, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 9 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый из трех связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; четыре связанных нуклеозида 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и 2'-O-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеооснований,

состоящую из последовательности SEQ ID NO: 39, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 8 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; четыре связанных нуклеозида 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-О-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; четыре связанных нуклеозида 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и 2'-О-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 39, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 8 связанный дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; пять связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-О-метоксиэтил-сахар, 2'-О-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из трех связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 39, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 7 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из пяти связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; четыре связанных нуклеозида 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-О-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; пять связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, 2'-О-метоксиэтил-сахар и 2'-О-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 35, или его фармацевтически приемлемую

соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 7 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из шести связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; шесть связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-О-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, 2'-О-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из трех связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 43, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 124, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях, соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 150, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий 10 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях соединение, направленно воздействующее на рецептор

андрогенов, содержит одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 155, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 169, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 175, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение или антисмысловой олигонуклеотид, направленно воздействующее(ий) на нуклеиновую кислоту рецептора андрогенов, является комплементарным в пределах следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 2957-2972, 3079-3094, 3099-3114, 3109-3124, 3113-3128, 3120-3135, 3133-3148, 3224-3239, 3226-3241, 3351-3366, 3353-3368, 3361-3376, 3388-3403, 3513-3528, 3517-3532, 3519-3534, 3641-3656, 3735-3750, 3764-3779, 3768-3783, 3798-3813, 3799-3814, 3851-3866, 3870-3885, 3874-3889, 3876-3891, 3878-3893, 3884-3899, 3886-3901, 3888-3903, 3901-3916, 3956-3971, 3962-3977, 3964-3979, 3967-3982, 4019-4034, 4038-4053, 4049-4064, 4056-4071, 4059-4074, 4062-4077, 4066-4081, 4070-4085, 4101-4116, 4103-4118, 4105-4120, 4109-4124, 4305-4320, 4405-4420, 4532-4547, 4534-4549, 4537-4552, 4539-4554, 4555-4570, 4571-4586, 4573-4588, 4578-4593, 4597-4612, 4632-4647, 4655-4670, 4656-4671, 4662-4677, 4699-4714, 4747-4762, 4750-4765, 4752-4767, 4754-4769, 4755-4770, 4769-4784, 4798-4813, 4804-4819, 4807-4822, 4833-4848, 4837-4852, 4839-4854, 4865-4880, 4868-4883, 4872-4887, 4874-

4889, 4876-4891, 4887-4902, 4889-4904, 4916-4931, 4918-4933, 4938-4953, 4942-4957, 4944-4959, 4951-4966, 5050-5065, 5052-5067, 5054-5069, 5056-5071, 5060-5075, 5061-5076, 5062-5077, 5133-5148, 5141-5156, 5155-5170, 5265-5280, 5293-5308, 5308-5323, 5392-5407, 5448-5463, 5469-5484, 5481-5496, 5483-5498, 5486-5501, 5488-5503, 5494-5509, 5521-5536, 5666-5681, 6222-6237, 6701-6716, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479, 10217-10232, 10250-10265, 10865-10880, 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-13361, 16555-16570, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 29329-29344, 32290-32305, 33315-33330, 39055-39070, 40615-40630, 42017-42032, 56050-56065, 58719-58734, 58720-58739, 58720-58735, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58724-58739, 58725-58740, 58725-58740, 58725-58740, 58750-58769, 58750-58765, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 60902-60917, 67454-67469, 102156-102171, 114874-114889, 115272-115287, 115365-115380, 134971-134986, 139682-139697, 139762-139777, 139782-139797, 144856-144871, 144938-144953, 148406-148421, 148443-148458, 148520-148535, 181695-181710, 182958-182973 или 183049-183064.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение или антисмысловой олигонуклеотид, направленно воздействующее(ий) на нуклеиновую кислоту-мишень рецептора андрогенов, направленно воздействует на следующие нуклеотидные области SEQ ID NO: 1: 2957-2972, 3079-3094, 3099-3114, 3109-3124, 3113-3128, 3120-3135, 3133-3148, 3224-3239, 3226-3241, 3351-3366, 3353-3368, 3361-3376, 3388-3403, 3513-3528, 3517-3532, 3519-3534, 3641-3656, 3735-3750, 3764-3779, 3768-3783, 3798-3813, 3799-3814, 3851-3866, 3870-3885, 3874-3889, 3876-3891, 3878-3893, 3884-3899, 3886-3901, 3888-3903, 3901-3916, 3956-3971, 3962-3977, 3964-3979, 3967-3982, 4019-4034, 4038-4053, 4049-4064, 4056-4071, 4059-4074, 4062-4077, 4066-4081, 4070-4085, 4101-4116, 4103-4118, 4105-4120, 4109-4124, 4305-4320, 4405-4420, 4532-4547, 4534-4549, 4537-4552, 4539-4554, 4555-4570, 4571-4586, 4573-4588, 4578-4593, 4597-4612, 4632-4647, 4655-4670, 4656-4671, 4662-4677, 4699-4714, 4747-4762, 4750-4765, 4752-4767, 4754-4769, 4755-4770, 4769-4784, 4798-4813, 4804-4819, 4807-4822, 4833-4848, 4837-4852, 4839-4854, 4865-4880, 4868-4883, 4872-4887, 4874-4889, 4876-4891, 4887-4902, 4889-4904, 4916-4931, 4918-4933, 4938-4953, 4942-4957, 4944-4959, 4951-4966, 5050-5065, 5052-5067, 5054-5069, 5056-5071, 5060-5075, 5061-5076, 5062-5077, 5133-5148, 5141-5156, 5155-5170, 5265-5280, 5293-5308, 5308-5323, 5392-5407, 5448-5463, 5469-5484, 5481-5496, 5483-5498, 5486-5501, 5488-5503, 5494-5509, 5521-5536, 5666-5681, 6222-6237, 6701-6716, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479, 10217-10232, 10250-10265, 10865-10880, 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-13361, 16555-16570, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 29329-29344, 32290-32305, 33315-33330, 39055-39070, 40615-40630, 42017-42032, 56050-56065, 58719-58734, 58720-58739, 58720-58735, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58724-58739, 58725-58740, 58725-58740, 58725-58740, 58750-58769, 58750-58765, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 60902-60917, 67454-67469, 102156-102171, 114874-114889, 115272-115287, 115365-115380, 134971-134986, 139682-139697, 139762-139777, 139782-139797, 144856-144871, 144938-144953, 148406-148421, 148443-148458, 148520-148535, 181695-181710, 182958-182973 или 183049-183064.

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения или антисмысловые олигонуклеотиды направленно воздействуют на область нуклеиновой кислоты рецептора андрогенов. В некоторых воплощениях такие соединения или олигонуклеотиды, направленно воздействующие на область нуклеиновой кислоты рецептора андрогенов, имеют смежный участок нуклеооснований, который является комплементарным участку нуклеооснований равной длины данной области. Например, участок может представлять собой по меньшей мере участок из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных

нуклеооснований, комплементарный участку равной длины области, изложенной в данном документе. В некоторых воплощениях такие соединения или олигонуклеотиды направленно воздействуют на следующие нуклеотидные области SEQ ID NO: 1: 2957-2972, 3079-3094, 3099-3114, 3109-3124, 3113-3128, 3120-3135, 3133-3148, 3224-3239, 3226-3241, 3351-3366, 3353-3368, 3361-3376, 3388-3403, 3513-3528, 3517-3532, 3519-3534, 3641-3656, 3735-3750, 3764-3779, 3768-3783, 3798-3813, 3799-3814, 3851-3866, 3870-3885, 3874-3889, 3876-3891, 3878-3893, 3884-3899, 3886-3901, 3888-3903, 3901-3916, 3956-3971, 3962-3977, 3964-3979, 3967-3982, 4019-4034, 4038-4053, 4049-4064, 4056-4071, 4059-4074, 4062-4077, 4066-4081, 4070-4085, 4101-4116, 4103-4118, 4105-4120, 4109-4124, 4305-4320, 4405-4420, 4532-4547, 4534-4549, 4537-4552, 4539-4554, 4555-4570, 4571-4586, 4573-4588, 4578-4593, 4597-4612, 4632-4647, 4655-4670, 4656-4671, 4662-4677, 4699-4714, 4747-4762, 4750-4765, 4752-4767, 4754-4769, 4755-4770, 4769-4784, 4798-4813, 4804-4819, 4807-4822, 4833-4848, 4837-4852, 4839-4854, 4865-4880, 4868-4883, 4872-4887, 4874-4889, 4876-4891, 4887-4902, 4889-4904, 4916-4931, 4918-4933, 4938-4953, 4942-4957, 4944-4959, 4951-4966, 5050-5065, 5052-5067, 5054-5069, 5056-5071, 5060-5075, 5061-5076, 5062-5077, 5133-5148, 5141-5156, 5155-5170, 5265-5280, 5293-5308, 5308-5323, 5392-5407, 5448-5463, 5469-5484, 5481-5496, 5483-5498, 5486-5501, 5488-5503, 5494-5509, 5521-5536, 5666-5681, 6222-6237, 6701-6716, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479, 10217-10232, 10250-10265, 10865-10880, 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-13361, 16555-16570, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 29329-29344, 32290-32305, 33315-33330, 39055-39070, 40615-40630, 42017-42032, 56050-56065, 58719-58734, 58720-58739, 58720-58735, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58724-58739, 58725-58740, 58725-58740, 58725-58740, 58750-58769, 58750-58765, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 60902-60917, 67454-67469, 102156-102171, 114874-114889, 115272-115287, 115365-115380, 134971-134986, 139682-139697, 139762-139777, 139782-139797, 144856-144871, 144938-144953, 148406-148421, 148443-148458, 148520-148535, 181695-181710, 182958-182973 или 183049-183064.

В некоторых воплощениях предложенное(ый) антисмысловое соединение или антисмысловой олигонуклеотид направленно воздействует на AR в пределах экзона 1, например в пределах нуклеотидных областей 2863-5593 (экзон 1) или 27672-27853 (экзон 1B) SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на экзон 1 AR, является комплементарным в пределах любой из следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 2957-2972, 3079-3094, 3099-3114, 3109-3124, 3113-3128, 3120-3135, 3133-3148, 3224-3239, 3226-3241, 3351-3366, 3353-3368, 3361-3376, 3388-3403, 3513-3528, 3517-3532, 3519-3534, 3641-3656, 3735-3750, 3764-3779, 3768-3783, 3798-3813, 3799-3814, 3851-3866, 3870-3885, 3874-3889, 3876-3891, 3878-3893, 3884-3899, 3886-3901, 3888-3903, 3901-3916, 3956-3971, 3962-3977, 3964-3979, 3967-3982, 4019-4034, 4038-4053, 4047-4062, 4049-4064, 4056-4071, 4059-4074, 4062-4077, 4066-4081, 4070-4085, 4101-4116, 4103-4118, 4105-4120, 4109-4124, 4305-4320, 4405-4420, 4532-4547, 4534-4549, 4537-4552, 4539-4554, 4555-4570, 4571-4586, 4573-4588, 4578-4593, 4597-4612, 4632-4647, 4655-4670, 4656-4671, 4662-4677, 4699-4714, 4747-4762, 4750-4765, 4752-4767, 4754-4769, 4755-4770, 4769-4784, 4798-4813, 4804-4819, 4807-4822, 4833-4848, 4837-4852, 4839-4854, 4865-4880, 4868-4883, 4872-4887, 4874-4889, 4876-4891, 4887-4902, 4889-4904, 4916-4931, 4918-4933, 4938-4953, 4942-4957, 4944-4959, 4951-4966, 5050-5065, 5052-5067, 5054-5069, 5056-5071, 5060-5075, 5061-5076, 5062-5077, 5133-5148, 5141-5156, 5155-5170, 5265-5280, 5293-5308, 5308-5323, 5392-5407, 5448-5463, 5469-5484, 5481-5496, 5483-5498, 5486-5501, 5488-5503, 5494-5509 или 5521-5536.

В некоторых воплощениях предложенное(ый)антисмысловое соединение или

антисмысловой олигонуклеотид направленно воздействует на AR в пределах экзона 2, например в пределах нуклеотидных областей 102087-102238 (экзон 2) или 139551-139834 (экзон 2c) SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на экзон 2 AR, является комплементарным в пределах любой из следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 102155-102170, 102156-102171, 139682-139697, 139762-139777 или 139782-139797.

В некоторых воплощениях предложенное(ый) антисмысловое соединение или антисмысловой олигонуклеотид направленно воздействует на AR в пределах экзона 3, например в пределах нуклеотидных областей 144841-144957 (экзон 3), 148380-148594 (экзон 3b) или 153504-154908 (экзон 3d) SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на экзон 3 AR, является комплементарным в пределах любой из следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 144856-144871, 144938-144953, 148406-148421, 148443-148458 или 148520-148535.

В некоторых воплощениях предложенное(ый) антисмысловое соединение или антисмысловой олигонуклеотид направленно воздействует на AR в пределах экзона 7, например в пределах нуклеотидной области 181658-181815 SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на экзон 7 AR, является комплементарным в пределах нуклеотидной области 181695-181710 SEQ ID NO: 1.

В некоторых воплощениях предложенное(ый) антисмысловое соединение или антисмысловой олигонуклеотид направленно воздействует на AR в пределах экзона 8, например в пределах нуклеотидной области 182517-189455 SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на экзон 8 AR, является комплементарным в пределах нуклеотидных областей 182958-182973 или 183049-183064 SEQ ID NO: 1.

В некоторых воплощениях предложенное(ый) антисмысловое соединение или антисмысловой олигонуклеотид направленно воздействует на AR в пределах интрона 1, например в пределах нуклеотидных областей 5594-27671 или 27854-102086 SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на интрон 1 AR, является комплементарным в пределах любой из следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 5666-5681, 6222-6237, 6701-6716, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479, 10217-10232, 10250-10265, 10865-10880, 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-13361, 16555-16570, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 29329-29344, 32290-32305, 33315-33330, 39055-39070, 40615-40630, 42017-42032, 56050-56065, 58719-58734, 58720-58739, 58720-58735, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58724-58739, 58725-58740, 58725-58740, 58725-58740, 58750-58769, 58750-58765, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 60902-60917 или 67454-67469.

В некоторых воплощениях предложенное(ый) антисмысловое соединение или антисмысловой олигонуклеотид направленно воздействует на AR в пределах интрона 2, например в пределах нуклеотидных областей 102239-139550 или 139835-144840 SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на интрон 2 AR, является комплементарным в пределах любой из следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 114874-114889, 115272-115287, 115365-115380 или 134971-134986.

В некоторых воплощениях следующие нуклеотидные области SEQ ID NO: 1 при направленном воздействии на них антисмысловых соединений или антисмысловых

олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 50%-ное ингибирование: 3099-3114, 3120-3135, 3351-3366, 3353-3368, 3361-3376, 3513-3528, 3519-3534, 3768-3783, 3799-3814, 3851-3866, 3888-3903, 4059-4074, 4534-4549, 4555-4570, 4571-4586, 4578-4593, 4655-4670, 4699-4714, 4750-4765, 4755-4770, 4865-4880, 5054-5069, 5060-5075, 5061-5076, 5062-5077, 5155-5170, 5265-5280, 5392-5407, 5448-5463, 5483-5498, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479, 10217-10232, 10250-10265, 10865-10880, 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-13361, 16555-16570, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 29329-29344, 32290-32305, 33315-33330, 39055-39070, 40615-40630, 42017-42032, 56050-56065, 58719-58734, 58720-58735, 58720-58739, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58725-58740, 58750-58765, 58750-58769, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 60902-60917, 67454-67469, 102156-102171, 114874-114889, 114874-114889, 115272-115287, 115365-115380, 134971-134986, 144856-144871, 181695-181710, 182958-182973 и 183049-183064.

В некоторых воплощениях следующие нуклеотидные области SEQ ID NO: 1 при направленном воздействии на них антисмысловых соединений или антисмысловых олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 60%-ное ингибирование: 3799-3814, 3851-3866, 3888-3903, 4059-4074, 4534-4549, 4555-4570, 4571-4586, 4578-4593, 4655-4670, 4699-4714, 4755-4770, 4865-4880, 5060-5075, 5061-5076, 5062-5077, 5155-5170, 5265-5280, 5392-5407, 5448-5463, 5483-5498, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479, 10217-10232, 10250-10265, 10865-10880, 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-13361, 16555-16570, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 29329-29344, 32290-32305, 33315-33330, 42017-42032, 56050-56065, 58719-58734, 58720-58735, 58720-58739, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58725-58740, 58750-58765, 58750-58769, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 67454-67469, 102156-102171, 115272-115287, 115365-115380, 144856-144871, 181695-181710, 182958-182973 и 183049-183064.

В некоторых воплощениях следующие нуклеотидные области SEQ ID NO: 1 при направленном воздействии на них антисмысловых соединений или антисмысловых олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 70%-ное ингибирование: 3799-3814, 3851-3866, 3888-3903, 4059-4074, 4534-4549, 4655-4670, 4699-4714, 4755-4770, 4865-4880, 5060-5075, 5062-5077, 5155-5170, 5265-5280, 5392-5407, 5448-5463, 5483-5498, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479. 10865-10880, 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-13361, 16555-16570, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 33315-33330, 42017-42032, 58719-58734, 58720-58739, 58720-58735, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58725-58740, 58750-58769, 58750-58765, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 102156-102171, 115365-115380, 144856-144871, 181695-181710, 182958-182973 и 183049-183064.

В некоторых воплощениях следующие нуклеотидные области SEQ ID NO: 1 при направленном воздействии на них антисмысловых соединений или антисмысловых олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 80%-ное ингибирование: 3799-3814, 3851-3866, 3888-3903, 4059-4074, 4534-4549, 4655-4670, 4699-4714, 4755-4770, 4865-4880, 5060-5075, 5062-5077, 5155-5170, 5265-5280, 5392-5407, 5448-5463, 5483-5498, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479, 10865-10880, 11197-11212, 13189-13204, 16793-16808, 58719-58734, 58720-58735, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58725-58740, 58750-58765, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 102156-102171, 144856-144871, 181695-181710, 182958-182973 и 183049-183064.

В некоторых воплощениях следующие нуклеотидные области SEQ ID NO: 1 при направленном воздействии на них антисмысловых соединений или антисмысловых

олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 90%-ное ингибирование: 4534-4549, 5060-5075, 5062-5077, 5155-5170, 5265-5280, 5448-5463, 58720-58735, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58725-58740, 58750-58765, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 182958-182973 и 183049-183064.

В некоторых воплощениях следующие антисмысловые соединения или антисмысловые олигонуклеотиды направленно воздействуют на область нуклеиновой кислоты рецептора андрогенов и осуществляют по меньшей мере 50%-ное ингибирование мРНК рецептора андрогенов, ISIS ID: 549332, 549334, 549338, 549347, 549358, 549360, 549361, 549362, 549366, 549371, 549372, 549374, 549377, 549379, 549380, 549381, 549387, 549390, 549414, 549432, 549434, 549457, 549458, 549459, 560071, 560098, 560099, 560100, 560131, 560132, 560133, 560137, 569213, 569215, 569216, 569220, 569222, 569223, 569227, 569228, 569229, 569236, 569238, 583559, 583567, 583608, 583609, 583613, 583635, 583638, 583662, 583795, 583796, 583799, 583834, 583919, 584145, 584148, 584149, 584152, 584157, 584158, 584162, 584163, 584165, 584166, 584167, 584168, 584179, 584180, 584183, 584184, 584192, 584233, 584242, 584245, 584263, 584269, 584274, 584312, 584329, 584361, 584465, 584465, 584468, 584469, 584469, 584495, 584495, 585233, 585259, 585262, 585263, 585264, 585265, 585268, 585269, 585271, 585274, 586124, 586224, 586224, 586225, 586225, 586227 и 586227.

В некоторых воплощениях следующие антисмысловые соединения или антисмысловые олигонуклеотиды направленно воздействуют на область нуклеиновой кислоты рецептора андрогенов и осуществляют по меньшей мере 50%-ное ингибирование мРНК рецептора андрогенов, SEQ ID NO: 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 49, 53, 54, 55, 57, 59, 63, 92, 93, 95, 101, 125, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176 и 177.

В некоторых воплощениях следующие антисмысловые соединения или антисмысловые олигонуклеотиды направленно воздействуют на область нуклеиновой кислоты рецептора андрогенов и осуществляют по меньшей мере 60%-ное ингибирование мРНК рецептора андрогенов, ISIS ID: 549332, 549334, 549338, 549347, 549358, 549360, 549361, 549362, 549366, 549371, 549372, 549374, 549377, 549379, 549380, 549381, 549387, 549390, 549414, 549432, 549434, 549457, 549458, 549459, 560071, 560098, 560099, 560100, 560131, 560137, 569213, 569216, 569222, 569228, 569236, 583795, 583796, 583799, 584145, 584148, 584149, 584152, 584157, 584158, 584162, 584163, 584165, 584166, 584167, 584168, 584179, 584180, 584183, 584184, 584192, 584233, 584242, 584245, 584274, 584312, 584361, 584468, 584469, 585233, 585259, 585262, 585263, 585264, 585265, 585268, 585269, 585274, 586124, 586224, 586225 и 586227.

В некоторых воплощениях следующие антисмысловые соединения или антисмысловые олигонуклеотиды направленно воздействуют на область нуклеиновой кислоты рецептора андрогенов и осуществляют по меньшей мере 60%-ное ингибирование мРНК рецептора андрогенов, SEQ ID NO: 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 92, 93, 95, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 170, 171, 173, 175 и 176.

В некоторых воплощениях следующие антисмысловые соединения или антисмысловые олигонуклеотиды направленно воздействуют на область нуклеиновой кислоты рецептора андрогенов и осуществляют по меньшей мере 70%-ное ингибирование мРНК рецептора андрогенов, ISIS IDs: 549332, 549334, 549338, 549347, 549358, 549360, 549361, 549362, 549366, 549371, 549372, 549374, 549377, 549379, 549380, 549381, 549387, 549390, 549414, 549432, 549434, 549457, 549458, 549459, 560071, 560098, 560099, 560100, 560131, 560137, 569222, 584145, 584148, 584149, 584152, 584162, 584163, 584165, 584166, 584167, 584168,

584179, 584180. 584183, 584184, 584192, 584245, 584274, 584469, 585259, 585262, 585268, 585269, 586124, 586224, 586225 и 586227.

В некоторых воплощениях следующие антисмысловые соединения или антисмысловые олигонуклеотиды направленно воздействуют на область нуклеиновой кислоты рецептора андрогенов и осуществляют по меньшей мере 70%-ное ингибирование мРНК рецептора андрогенов, SEQ ID NO: 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 148, 149, 150, 151, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 167, 170 и 176.

В некоторых воплощениях следующие антисмысловые соединения или антисмысловые олигонуклеотиды направленно воздействуют на область нуклеиновой кислоты рецептора андрогенов и осуществляют по меньшей мере 80%-ное ингибирование мРНК рецептора андрогенов, ISIS IDs: 549332, 549334, 549338, 549347, 549358, 549360, 549361, 549362, 549366, 549371, 549372, 549374, 549377, 549379, 549380, 549381, 549387, 549390, 549414, 549432, 549434, 549457, 549458, 549459, 560098, 560099, 560100, 560137, 584148, 584149, 584152, 584162, 584163, 584166, 584180, 586124, 586224, 586225 и 586227.

В некоторых воплощениях следующие антисмысловые соединения или антисмысловые олигонуклеотиды направленно воздействуют на область нуклеиновой кислоты рецептора андрогенов и осуществляют по меньшей мере 80%-ное ингибирование мРНК рецептора андрогенов, SEQ ID NO: 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 43, 149, 150, 151, 154, 155, 157 и 161.

В некоторых воплощениях следующие антисмысловые соединения или антисмысловые олигонуклеотиды направленно воздействуют на область нуклеиновой кислоты рецептора андрогенов и осуществляют по меньшей мере 90%-ное ингибирование мРНК рецептора андрогенов, ISIS IDs: 549358, 549371, 549372, 549374, 549377, 549380, 549432, 549434, 549457, 549458, 549459, 560098, 560099, 560100, 560137 и 586224.

В некоторых воплощениях следующие антисмысловые соединения или антисмысловые олигонуклеотиды направленно воздействуют на область нуклеиновой кислоты рецептора андрогенов и осуществляют по меньшей мере 90%-ное ингибирование мРНК рецептора андрогенов, SEQ ID NO: 16, 21, 22, 23, 24, 26, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40 и 41.

Процент ингибирования мРНК рецептора андрогенов может быть определен с использованием стандартных методов, известных специалистам в данной области, таких как методы, описанные в Примере 1.

Понятно, что последовательность, изложенная в каждой SEQ ID NO в примерах, приведенных в данном описании, не зависит от модификации сахарной группировки, межнуклеозидной связи или нуклеооснования. Как таковые, антисмысловые соединения, определенные SEQ ID NO, могут содержать, независимо, одну или более модификаций сахарной группировки, межнуклеозидной связи или нуклеооснования. Антисмысловые соединения, описанные номером ISIS (ISIS #), указывают комбинацию последовательности нуклеооснований, химической модификации и мотива.

В некоторых воплощениях соединения или композиции, описанные в данном документе, эффективны благодаря тому, что они имеют in vitro no меньшей мере одно значение IC_{50} менее 250 нМ, менее 200 нМ, менее 150 нМ, менее 100 нМ, менее 90 нМ, менее 80 нМ, менее 70 нМ, менее 65 нМ, менее 60 нМ, менее 55 нМ, менее 50 нМ, менее 45 нМ, менее 40 нМ, менее 35 нМ, менее 30 нМ, менее 25 нМ или менее 20 нМ при доставке в клетки HuVEC. В некоторых воплощениях ингибирование измеряют с использованием комплекта праймеров и зондов RTS3559, как описано в данном документе.

В некоторых воплощениях соединения или композиции, которые описаны в данном

документе, являются очень хорошо переносимыми, что продемонстрировано тем, что имело место по меньшей мере одно из следующего: не более чем 4-кратное, 3-кратное или 2-кратное увеличение уровней ALT или AST по сравнению с животными, которым вводили физиологический раствор, или увеличение массы печени, селезенки или почки не более чем на 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 5% или 2%. В некоторых воплощениях соединения или композиции, которые описаны в данном документе, являются очень хорошо переносимыми, что продемонстрировано отсутствием повышенных уровней ALT или AST по сравнению с животными, которым вводили физиологический раствор. В некоторых воплощениях соединения или композиции, которые описаны в данном документе, являются очень хорошо переносимыми, что продемонстрировано отсутствием увеличения массы печени, селезенки или почки по сравнению с животными, которым вводили физиологический раствор.

В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на вариант сплайсинга AR, который содержит экзон 1, кодирующий N-концевой домен, и экзоны 2 и 3, кодирующие ДНК-связывающий домен, но не содержит по меньшей мере участок экзона 4, кодирующего короткую шарнирную область, или по меньшей мере участок экзонов 4-8, кодирующих лиганд-связывающий домен. Примером такого варианта сплайсинга AR является, без ограничения, AR-W, который содержит экзоны 1-3, но не имеет экзонов 4-8. Дополнительные примеры таких вариантов сплайсинга AR включают, например, AR3, AR4, AR4b, AR5 и AR6 (SEQ ID NO: 4-8 соответственно). В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на AR выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена, способно ингибировать уровни рецептора андрогенов в большей степени, чем антисмысловое соединение, направленно воздействующее на лиганд-связывающий домен, такое EZN-4176, которое направленно воздействует на экзон 4 и соответствует SEQ ID NO: 58, описанной в US 7737125.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение направленно воздействует вариант сплайсинга AR, который имеет функциональный ДНК-связывающий домен, но не функциональный лиганд-связывающий домен. Должно быть понятно, что в некоторых воплощениях антисмысловое соединение может направленно воздействовать на вариант сплайсинга AR, который содержит полный или по меньшей мере функциональный участок экзона 1, кодирующего N-концевой домен, и полный или по меньшей мере функциональный участок экзонов 2 и 3, кодирующих ДНК-связывающий домен, но не содержит по меньшей мере функциональный участок экзона 4, кодирующего короткую шарнирную область, или по меньшей мере функциональный участок экзонов 4-8, кодирующих лиганд-связывающий домен. Предполагается, что некоторые варианты сплайсинга AR, являющиеся мишенью направленного воздействия предложенных антисмысловых соединений, по существу состоящие из экзонов 1-3, могут также содержать нефункциональный участок последовательности нуклеиновой кислоты из геномной области или экзоны 4-8. Предполагается, что процесс сплайсинга может возбуждать такие варианты сплайсинга AR, которые сохраняют ДНК-связывающую функцию, но не лиганд-связывающую функцию. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на вариант сплайсинга AR, который имеет функциональный ДНК-связывающий домен, но не функциональный лиганд-связывающий домен, способен ингибировать рост или клеточную пролиферацию рака предстательной железы, которые являются резистентными к кастрации. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на вариант сплайсинга AR, который имеет

функциональный ДНК-связывающий домен, но не функциональный лиганд-связывающий домен, способно ингибировать рост или пролиферацию клетки рака предстательной железы, резистентной к диарилгидантоиновому ингибитору AR формулы XI в большей степени, чем антисмысловое соединение, направленно воздействующее на лиганд-связывающий домен, такое как EZN-4176, которое направленно воздействует на экзон 4 и соответствует SEQ ID NO: 58, описанной в US 7737125. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах экзона 1, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах экзона 2, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах интрона 1, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена.

В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение способно снижать экспрессию как полноразмерного AR, так и варианта сплайсинга AR, который содержит экзон 1, кодирующий N-концевой домен, и экзоны 2 и 3, кодирующие ДНК связывающий домен, но не содержит по меньшей мере участок экзона 4, кодирующего короткую шарнирную область, или по меньшей мере участок любого из экзонов 4-8, кодирующих лиганд-связывающий домен. В некоторых воплощениях такое антисмысловое соединение направленно воздействует на рецептор андрогенов человека выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях такие антисмысловые соединения направленно воздействуют на рецептор андрогенов человека выше 3'-конца экзона 3. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах экзона 1, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах экзона 2, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах интрона 1, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена.

В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на вариант сплайсинга AR, который содержит экзон 1, кодирующий N-концевой домен, и экзоны 2 и 3, кодирующие ДНК-связывающий домен, но не включает по меньшей мере участок экзона 4, кодирующего короткую шарнирную область, или по меньшей мере участок экзонов 4-8, кодирующих лиганд-связывающий домен. Примером такого варианта сплайсинга AR является, без ограничения, AR-W, который содержит экзоны 1-3, но не имеет экзонов 4-8.

Некоторые воплощения относятся к антисмысловому соединению, направленно воздействующему на рецептор андрогенов (AR) человека выше лиганд-связывающего домена, которое способно ингибировать рост или пролиферацию клетки резистентного рака предстательной железы в большей степени, чем антисмысловое соединение, направленно воздействующее на лиганд-связывающий домен, такое как EZN-4176, которое направленно воздействует на экзон 4 и соответствует SEQ ID NO: 58, описанной в US 7737125. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов (AR) человека выше лиганд-связывающего домена, направленно воздействует на область AR выше 3'-конца экзона 3. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на

AR в пределах экзона 1, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах экзона 2, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах интрона 1, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена.

В некоторых воплощениях последовательность нуклеооснований предложенного модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или на 100% комплементарной любой из SEQ ID NO: 1-8 при измерении по всему модифицированному олигонуклеотиду.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение представляет собой модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, по меньшей мере на 90% комплементарную любой из SEQ ID NO: 1-8 при измерении по всему указанному модифицированному олигонуклеотиду.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение представляет собой модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, по меньшей мере на 100% комплементарную любой из SEQ ID NO: 1-8 при измерении по всему указанному модифицированному олигонуклеотиду. В некоторых воплощениях соединение или модифицированный олигонуклеотид, предложенные в данном документе, является одноцепочечным.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид, предложенный в данном документе, состоит из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 связанных нуклеозидов. В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов. В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов.

В некоторых воплощениях по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида, предложенного в данном документе, представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь. В некоторых воплощениях каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахар. В некоторых воплощениях по меньшей мере один модифицированный сахар содержит 2'-О-метоксиэтильную группу (2'-O$(CH_2)_2$-OCH_3). В некоторых воплощениях модифицированный сахар содержит группу 2'-O-CH_3.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар. В некоторых воплощениях бициклический сахар содержит мостик 4'-$(CH_2)_n$-O-2', где n равно 1 или 2. В некоторых воплощениях бициклический сахар содержит мостик 4'-CH_2-O-2'. В некоторых воплощениях бициклический сахар содержит мостик 4'-$CH(CH_3)$-O-2'.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида, предложенного в данном документе, содержит модифицированное нуклеооснование. В некоторых воплощениях модифицированное нуклеооснование представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид, предложенный в данном документе, состоит из одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида.

В некоторых воплощениях соединения или композиции, предложенные в данном документе, содержат соль модифицированного олигонуклеотида.

Композиции и способы изготовления фармацевтических композиций

Антисмысловые олигонуклеотиды могут быть смешаны с фармацевтически приемлемыми активными или инертными веществами для изготовления фармацевтических композиций или лекарственных форм. Композиции и способы изготовления фармацевтических композиций зависят от целого ряда критериев, включая, без ограничения, путь введения, степень заболевания или доза, которую нужно вводить.

Антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту рецептора андрогенов, можно использовать в фармацевтических композициях путем объединения антисмыслового соединения с подходящим фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемым разбавителем является вода, например стерильная вода, пригодная для инъекций. Соответственно, в одном воплощении в способах, описанных в данном документе, используют фармацевтическую композицию, содержащую антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту рецептора андрогенов, и фармацевтически приемлемый разбавитель. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемым разбавителем является вода. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, предложенный в данном документе.

Фармацевтические композиции, содержащие антисмысловые соединения, охватывают любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, или соли таких сложных эфиров, или любой другой олигонуклеотид, которые при введении животному, включая человека, способны обеспечивать (напрямую или опосредованно) образование биологически активного метаболита или его остатка. Соответственно, например, изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям антисмысловых соединений, пролекарствам, фармацевтически приемлемым солям таких пролекарств и другим биологическим эквивалентам. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, без ограничения, натриевые и калиевые соли.

Пролекарство может включать встраивание дополнительных нуклеозидов в один или оба конца антисмыслового соединения, которые отщепляются эндогенными нуклеазами в организме с образованием активного антисмыслового соединения.

В некоторых воплощениях соединения или композиции дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Некоторые показания

Некоторые аспекты изобретения относятся к способам лечения рака, включающим введение антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов, как предусмотрено в данном документе. В некоторых воплощениях рак является AR-позитивным. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак мочевого пузыря или рак желудка. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор

андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение является одноцепочечным. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, представляет собой ISIS 560131, ISIS 569213, ISIS 569216, ISIS 569221, ISIS 569236, ISIS 579671, ISIS 586124, ISIS 583918, ISIS 584149, ISIS 584163, ISIS 584269 или ISIS 584468.

Некоторые аспекты относятся к предложенному антисмысловому соединению, направленно воздействующему на рецептор андрогенов, для применения в лечении рака. В некоторых воплощениях рак является AR-позитивным. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак мочевого пузыря или рак желудка. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение является одноцепочечным. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, представляет собой ISIS 560131, ISIS 569213, ISIS 569216, ISIS 569221, ISIS 569236, ISIS 579671, ISIS 586124, ISIS 583918, ISIS 584149, ISIS 584163, ISIS 584269 или ISIS 584468.

Некоторые аспекты изобретения относятся к применению предложенного антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов, для изготовления лекарственного средства для лечения рака. В некоторых воплощениях рак является AR-позитивным. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак мочевого пузыря или рак желудка. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых

воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение является одноцепочечным. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, представляет собой ISIS 560131, ISIS 569213, ISIS 569216, ISIS 569221, ISIS 569236, ISIS 579671, ISIS 586124, ISIS 583918, ISIS 584149, ISIS 584163, ISIS 584269 или ISIS 584468.

Некоторые аспекты изобретения относятся к применению антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека, как описано в данном документе, для лечения ракового пациента, чей рак стал резистентным к лечению антиандрогенным агентом (например соединением или лекарственным средством). В некоторых воплощениях указанный рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых воплощениях указанным пациентом является пациент с развившейся резистентностью, или имеющий рак с развившейся резистентностью к лечению агентом, выбранным из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона ацетата, TOK001, TAK700 и VT464. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах экзона 1, например в пределах нуклеотидных областей 2863-5593 (экзон 1) или 27672-27853 (экзон 1 B) SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на экзон 1 AR, является комплементарным в пределах любой из следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 2957-2972, 3079-3094, 3099-3114, 3109-3124, 3113-3128, 3120-3135, 3133-3148, 3224-3239, 3226-3241, 3351-3366, 3353-3368, 3361-3376, 3388-3403, 3513-3528, 3517-3532, 3519-3534, 3641-3656, 3735-3750, 3764-3779, 3768-3783, 3798-3813, 3799-3814, 3851-3866, 3870-3885, 3874-3889, 3876-3891, 3878-3893, 3884-3899, 3886-3901, 3888-3903, 3901-3916, 3956-3971, 3962-3977, 3964-3979, 3967-3982, 4019-

4034, 4038-4053, 4049-4064, 4056-4071, 4059-4074, 4062-4077, 4066-4081, 4070-4085, 4101-4116, 4103-4118, 4105-4120, 4109-4124, 4305-4320, 4405-4420, 4532-4547, 4534-4549, 4537-4552, 4539-4554, 4555-4570, 4571-4586, 4573-4588, 4578-4593, 4597-4612, 4632-4647, 4655-4670, 4656-4671, 4662-4677, 4699-4714, 4747-4762, 4750-4765, 4752-4767, 4754-4769, 4755-4770, 4769-4784, 4798-4813, 4804-4819, 4807-4822, 4833-4848, 4837-4852, 4839-4854, 4865-4880, 4868-4883, 4872-4887, 4874-4889, 4876-4891, 4887-4902, 4889-4904, 4916-4931, 4918-4933, 4938-4953, 4942-4957, 4944-4959, 4951-4966, 5050-5065, 5052-5067, 5054-5069, 5056-5071, 5060-5075, 5061-5076, 5062-5077, 5133-5148, 5141-5156, 5155-5170, 5265-5280, 5293-5308, 5308-5323, 5392-5407, 5448-5463, 5469-5484, 5481-5496, 5483-5498, 5486-5501, 5488-5503, 5494-5509 или 5521-5536. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах экзона 2, например в пределах нуклеотидных областей 102087-102238 (экзон 2) или 139551-139834 (экзон 2c) SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на экзон 2 AR, является комплементарным в пределах любой из следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 102155-102170, 102156-102171, 139682-139697, 139762-139777 или 139782-139797. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах экзона 3, например в пределах нуклеотидных областей 144841-144957 (экзон 3), 148380-148594 (экзон 3b) или 153504-154908 (экзон 3d) SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на экзон 3 AR, является комплементарным в пределах любой из следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 144856-144871, 144938-144953, 148406-148421, 148443-148458 или 148520-148535. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах интрона 1, например в пределах нуклеотидных областей 5594-27671 или 27854-102086 SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на интрон 1 AR, является комплементарным в пределах любой из следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 5666-5681, 6222-6237, 6701-6716, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479, 10217-10232, 10250-10265, 10865-10880, 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-13361, 16555-16570, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 29329-29344, 32290-32305, 33315-33330, 39055-39070, 40615-40630, 42017-42032, 56050-56065, 58719-58734, 58720-58739, 58720-58735, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58724-58739, 58725-58740, 58725-58740, 58725-58740, 58750-58769, 58750-58765, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 60902-60917 или 67454-67469. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах интрона 2, например в пределах нуклеотидных областей 102239-139550 или 139835-144840 of SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на интрон 2 AR, является комплементарным в пределах любой из следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 114874-114889, 115272-115287, 115365-115380 или 134971-134986. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение является одноцепочечным. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, представляет собой ISIS 560131, ISIS 569213, ISIS 569216, ISIS 569221, ISIS 569236, ISIS 579671, ISIS 586124, ISIS 583918, ISIS 584149, ISIS 584163, ISIS 584269 или ISIS 584468.

Под резистентным к лечению конкретным агентом (например соединением или лекарственным средством) подразумевается, что агент является менее эффективным или стал неэффективным в остановке роста или распространения рака, и поэтому

пациент, или его рак, со временем стал менее реагирующим или чувствительным к нему. Обычно такого пациента можно отнести к категории резистентного к указанному агенту, и его больше не нужно лечить таким агентом. Субъектом, имеющим рак предстательной железы, резистентный к агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона ацетата, TOK001, TAK700 и VT464, может быть, например, пациент, который раньше принимал указанный агент, но его рак предстательной железы стал менее чувствительным к агенту или менее реагирующим на агент. Например, рак предстательной железы, резистентный к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона ацетата, TOK001, TAK700 и VT464, может включать рак предстательной железы, при котором имеет место увеличение объема опухоли, метастазирование или прогрессирование, несмотря на лечение данным агентом. В некоторых воплощениях рак предстательной железы, резистентный к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона ацетата, TOK001, TAK700 и VT464, может включать рак предстательной железы, который не поддается лечению агентом, и при котором не происходит уменьшение объема опухоли, метастазирования или прогрессирования, несмотря на лечение. Несколько воплощений относятся к способу лечения рака предстательной железы, резистентного к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона ацетата, TOK001, TAK700 и VT464, у субъекта, включающему идентификацию субъекта как имеющего рак предстательной железы, резистентный к указанному агенту, и введение субъекту антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена, как описано в данном документе. Несколько воплощений относятся к способу лечения рака предстательной железы, резистентного к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона ацетата, TOK001, TAK700 и VT464, у субъекта, включающему введение субъекту, идентифицированному или диагностированному как имеющему рак предстательной железы, резистентный к указанному антиандрогенному агенту, антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена, как описано в данном документе. В некоторых воплощениях клетки рака предстательной железы, резистентного к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона ацетата, TOK001, TAK700 и VT464, преимущественно экспрессируют вариант сплайсинга AR по всей длине AR.

Некоторые аспекты изобретения относятся к способу лечения пациента, страдающего раком предстательной железы, где у пациента, или его рака, развилась или возникла резистентность к лечению антиандрогенным агентом (соединением или лекарственным средством), включающему введение указанному пациенту антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека, как описано в данном документе. В некоторых воплощениях указанным пациентом является пациент, у которого развилась резистентность к лечению агентом, выбранным из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона ацетата, TOK001, TAK700 и VT464. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный

олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение является одноцепочечным. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, представляет собой ISIS 560131, ISIS 569213, ISIS 569216, ISIS 569221, ISIS 569236, ISIS 579671, ISIS 586124, ISIS 583918, ISIS 584149, ISIS 584163, ISIS 584269 или ISIS 584468.

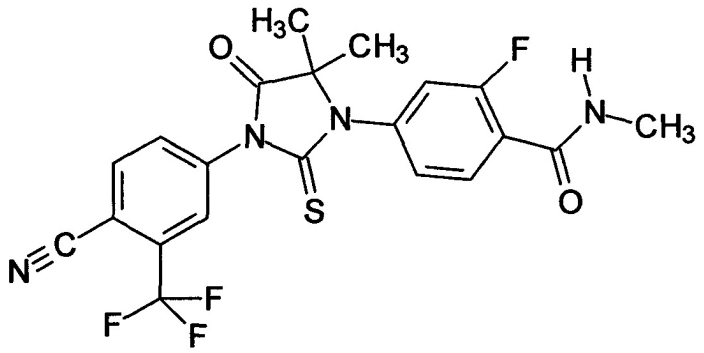
Рак предстательной железы, который развился или стал резистентным к лечению антиандрогенным агентом, называется устойчивым к кастрации раком предстательной железы (CRPC). Так, в нескольких воплощениях клетка рака предстательной железы, резистентная к антиандрогенному агенту, такому как MDV3100, ранее подвергалась воздействию этого ингибитора и со временем стала менее реагирующей или чувствительной к нему. Например, MDV3100 может вначале ингибировать рост или клеточную пролиферацию рака предстательной железы у пациента, но со временем такой ингибирующий эффект может убывать, когда клетки становятся резистентными к этому ингибитору.

Некоторые аспекты изобретения относятся к применению предложенного в данном документе антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов, для изготовления лекарственного средства для лечение рака у пациента, чей рак стал резистентным к лечению антиандрогенным агентом (соединением или лекарственным средством). В некоторых воплощениях рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых воплощениях указанным пациентом является пациент, который имеет, или чей рак имеет, развившуюся резистентность к лечению агентом, выбранным из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона ацетата, TOK001, TAK700 и VT464. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение является одноцепочечным. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, представляет собой ISIS 560131, ISIS 569213, ISIS 569216, ISIS

569221, ISIS 569236, ISIS 579671, ISIS 586124, ISIS 583918, ISIS 584149, ISIS 584163, ISIS 584269 или ISIS 584468.

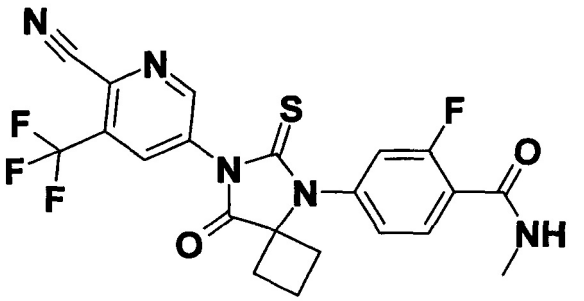
Энзалутамид:

MDV3100, также известный как энзалутамид (Xtandi™) и имеющий название согласно номенклатуре IUPAC 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид, является ингибитором связывания лиганда с рецептором андрогенов, принадлежащим диарилгидантоиновому классу ингибиторов рецептора андрогенов, имеющих формулу XI. MDV3100 имеет следующую химическую формулу:



MDV3100 и дополнительные диарилгидантоиновые ингибиторы рецептора андрогенов, подходящие для использования в некоторых воплощениях, предложенных в данном документе, описаны в патенте США №7709517, в публикации заявки на патент США № US 20100172975 и в публикации заявки на патент США № US 20100210665, полное содержание которых включено в данное описание посредством ссылки.

ARN-509:



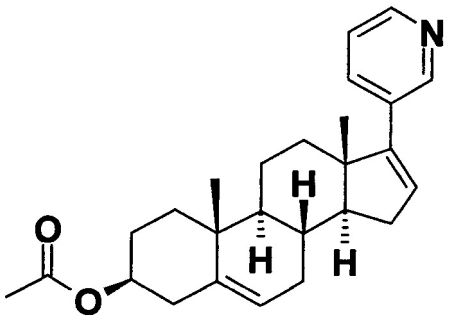
(XII)

Соединение формулы XII, также известное как ARN-509 и имеющее название согласно номенклатуре IUPAC 4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-6,8-диоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-фтор-N-метилбензамид, является ингибитором связывания лиганда с рецептором андрогенов. ARN-509 и дополнительные ингибиторы рецептора андрогенов, подходящие для использования в некоторых воплощениях, предложенных в данном документе, описаны в WO 2007126765, в WO 2008119015 и в публикации заявки на патент США №2013/0116258, полное содержание которых включено в данное описание посредством ссылки.

Абиратерона ацетат

Соединение формулы XIII, которое также известно как абиратерона ацетат и ZYTIGA® и имеющее название согласно номенклатуре IUPAC [(3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-диметил-17-(3-пиридил)-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15-декагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-3-ил]-ацетат, является ингибитором биосинтеза андрогенов и имеет

следующую химическую формулу:

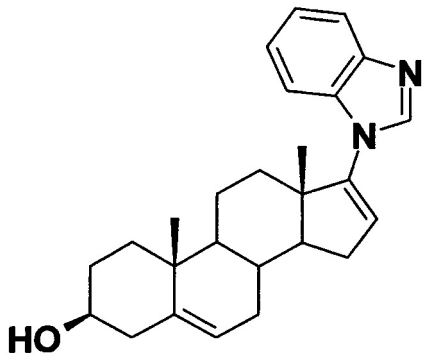


(XIII)

Структура и синтез абиратерона ацетата описаны в Potter et al., Journal of Medicinal Chemistry (38(13), 2463-71, 1995, полное содержание которого включено в данное описание посредством ссылки.

Галетерон:

Соединение формулы XIV, которое также известно как TOK-001 и галетерон и имеет название согласно номенклатуре IUPAC (3S,10R,13S)-17-(1H-бензо[a]имидазол-1-ил)-10,13-диметил-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-додекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-3-ол, имеет следующую химическую формулу:

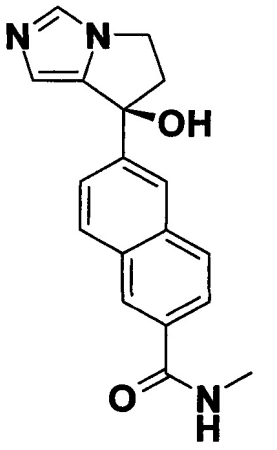


(XIV)

Структура и синтез TOK-001 описаны в Handratta et al., Journal of Medicinal Chemistry (2005), 48(8), 2972-84, 2005, полное содержание которого включено в данное описание посредством ссылки:

Ортеронел:

Соединение формулы XV, которое также известно как TAK-700 и ортеронел и имеющее название согласно номенклатуре IUPAC 6-[7(S)-гидрокси-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-7-ил]-M-метилпнафталин-2-карбоксамид, является ингибитором биосинтеза андрогенов и имеет следующую химическую формулу:



(XV)

Структура и синтез ТАК-700 описаны в Kaku et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 19(21), 6383-99, 2011.

В Yin et al., Int. J. Mol. Sci., 14(7): 13958-13978, 2013, обсуждается недавний прогресс в связи с использованием различных фармацевтических терапевтических средств, включая ODM-21, VT464, ARN509, TAK700 и TOK-001, для лечения резистентного к кастрации рака предстательной железы.

Некоторые комбинации и комбинированные терапии

В некоторых воплощениях первый агент, содержащий соединение, описанное в данном документе, вводят совместно с одним или более дополнительными агентами. В некоторых воплощениях такие дополнительные агенты предназначены для лечения того же заболевания, расстройства или состояния, как и первый агент, описанный в данном документе. В некоторых воплощениях такие дополнительные агенты предназначены для лечения другого заболевания, расстройства или состояния, чем первый агент, описанный в данном документе. В некоторых воплощениях первый агент предназначен для лечения нежелательного побочного эффекта дополнительного агента. В некоторых воплощениях дополнительные агенты вводят совместно с первым агентом для лечения нежелательного эффекта первого агента. В некоторых воплощениях такие дополнительные агенты предназначены для лечения нежелательного побочного эффекта одной или более фармацевтических композиций, которые описаны в данном документе. В некоторых воплощениях дополнительные агенты вводят совместно с первым агентом для продуцирования комбинационного эффекта. В некоторых воплощениях дополнительные агенты вводят совместно с первым агентом для продуцирования синергетического эффекта. В некоторых воплощениях совместное введение первого и дополнительных агентов дает возможность использовать меньшие дозировки, чем те, которые потребовались бы для достижения терапевтического или профилактического эффекта, если бы агенты вводили в качестве независимой терапии.

В некоторых воплощениях одно или более соединений или одну или более композиций, предложенных в данном документе, вводят совместно с одним или более антиандрогенными агентами. В некоторых воплощениях одно или более соединений или одну или более композиций, предложенных в данном документе, и один или более антиандрогенных агентов вводят в разное время. В некоторых воплощениях одно или более соединений или одна или более композиций, предложенных в данном документе, и один или более антиандрогенных агентов приготовлены вместе в единой композиции. В некоторых воплощениях одно или более соединений или одна или более композиций,

предложенных в данном документе, и один или более антиандрогенных агентов приготовлены по отдельности. В некоторых воплощениях антиандрогенный агент выбран из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464.

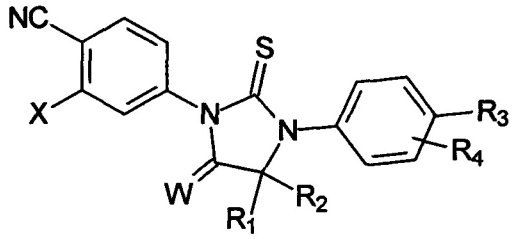
Некоторые аспекты изобретения относятся к применению антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека, как описано в данном документе, в комбинации с антиандрогенным агентом. В конкретных воплощениях такое применение имеет место в способе лечения пациента, страдающего раком, или в изготовлении лекарственного средства для лечения рака. В некоторых воплощениях рак выбран из рака предстательной железы, рака молочной железы, рака яичника, рака мочевого пузыря или рака желудка. Конкретными классами антиандрогенных агентов являются противогормональные агенты второго поколения, такие как энзалутамид (MDV3100), ARN-059, ODM-201, абиратерона ацетат, галетерон (TOK001), ортеронел (TAK700) и VT464 (смотри Yin et al. выше).

Некоторые аспекты относятся к комбинации антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека, как описано в данном документе, и антиандрогенного агента, такого как противогормональный агент второго поколения, выбранный из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464.

В некоторых воплощениях такая комбинация антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR), как описано в данном документе, и антиандрогенного агента, такого как противогормональный агент второго поколения, выбранный из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, полезна для ингибирования роста или пролиферации раковых клеток и/или лечения рака. В некоторых воплощениях рак выбран из рака предстательной железы, рака молочной железы, рака яичника, рака мочевого пузыря или рака желудка. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на AR, как описано в данном документе, и антиандрогенный агент, такой как противогормональный агент второго поколения, выбранный из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, в комбинации оказывают синергетическое действие в отношении ингибирования роста или пролиферации раковой клетки. В некоторых воплощениях раковая клетка представляет собой клетку рака предстательной железы, которая является или стала резистентной к кастрации. В различных воплощениях раковая клетка представляет собой клетку рака предстательной железы, которая является или стала резистентной к противогормональному агенту второго поколения, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеооснований любой из SEQ ID

NO: 12-179. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, представляет собой ISIS 560131, ISIS 569213, ISIS 569216, ISIS 569221, ISIS 569236, ISIS 579671, ISIS 586124, ISIS 583918, ISIS 584149, ISIS 584163, ISIS 584269 или ISIS 584468.

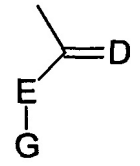
Несколько воплощений относятся к комбинации антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека, и диарилгидантоинового ингибитора AR формулы XI, такого как MDV3100. В некоторых воплощениях диарилгидантоиновый ингибитор рецептора андрогенов (AR) представляет собой соединение формулы XVI:



,

(XVI)

где X выбран из группы, состоящей из трифторметила и йода, где W выбран из группы, состоящей из O и NR5, где R5 выбран из группы, состоящей из H, метила и



,

где D представляет собой S или O, а E представляет собой N или O, и G представляет собой алкил, арил, замещенный алкил или замещенный арил; или D представляет собой S или O, а E-G вместе представляют собой C1-C4 низший алкил,

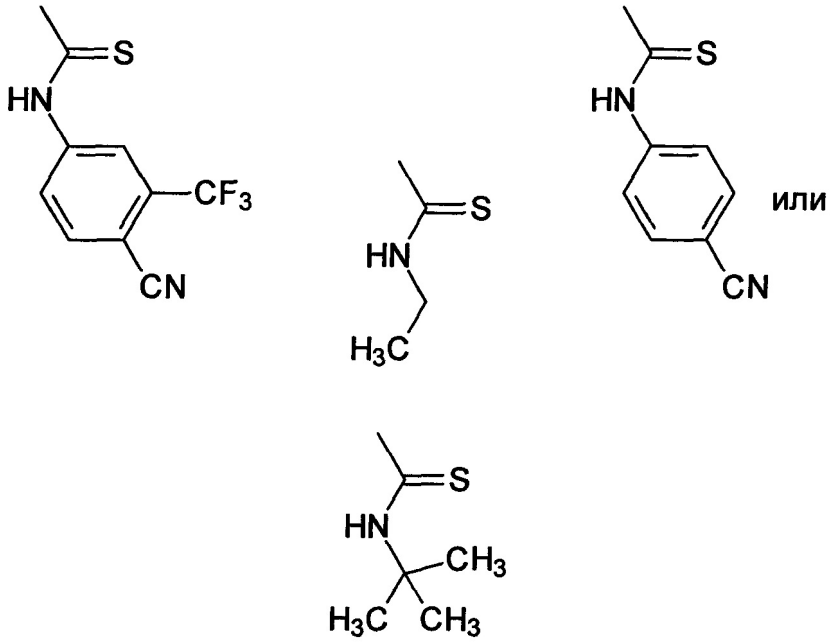
где R1 и R2 вместе содержат восемь или меньше атомов углерода и выбраны из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, включая галогеноалкил, и вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклоалкильную или замещенную циклоалкильную группу,

где R3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, метила, C1-C4 алкокси, формила, галогенацетокси, трифторметила, циано, нитро, гидроксила, фенила, амино, метилкарбамоила, метоксикарбонила, ацетамидо, метансульфонамино, метансульфонила, 4-метансульфонил-1-пиперизинила, пиперизинила и C1-C6 алкила или алкенила, возможно замещенного гидроксилом, метоксикарбонилом, циано, амино, амидо, нитро, карбамоилом или замещенным карбамоилом, включая метилкарбамоил, диметилкарбамоил и гидроксиэтилкарбамоил,

где R4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила и галогеноалкила, и

где R3 не является метиламинометилом или диметиламинометилом;

R5 может представлять собой



В некоторых воплощениях такая комбинация антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR), и диарилгидантоинового ингибитора AR формулы XVI, такого как MDV3100, полезна для ингибирования роста или клеточной пролиферации рака предстательной железы и/или лечения рака предстательной железы. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на AR, и диарилгидантоиновый ингибитор AR формулы XVI, такой как MDV3100, в комбинации оказывают синергетическое действие в отношении ингибирования роста или пролиферации клетки рака предстательной железы. В некоторых воплощениях клетка рака предстательной железы является резистентной к кастрации. В различных воплощениях клетка рака предстательной железы является резистентной к диарилгидантоиновому ингибитору AR формулы XVI, такому как MDV3100. В некоторых воплощениях клетка рака предстательной железы или клетка резистентного к кастрации рака предстательной железы экспрессирует преимущественно вариант сплайсинга AR по сравнению с полноразмерным AR. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на AR, которое описано в данном документе, и другой антиандрогенный агент используют в комбинированном лечении путем введения двух агентов одновременно, отдельно или последовательно. В некоторых воплощениях два агента приготовлены в виде комбинированного продукта фиксированной дозы. В других воплощениях два агента предоставляют пациенту в виде отдельных единиц, которые затем можно принимать либо одновременно, либо периодически (последовательно).

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, полезные для ингибирования роста или клеточной пролиферации рака предстательной железы и/или клеток резистентного к кастрации рака предстательной железы, в комбинации с другим антиандрогенным агентом, таким как противогормональный агент второго поколения, выбранный из MDV3100, ARM-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, направленно воздействуют на рецептор андрогенов человека выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействует на AR в пределах экзона 1, экзона 2, экзона 3, интрона 1 или интрона 2, как описано в данном документе.

В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно

воздействует на вариант сплайсинга AR, который содержит экзон 1, кодирующий N-концевой домен, и экзоны 2 и 3, кодирующие ДНК-связывающий домен, но не содержит по меньшей мере участок экзона 4, кодирующего короткую шарнирную область, или по меньшей мере участок экзонов 4-8, кодирующих лиганд-связывающий домен. Примером такого варианта сплайсинга AR является, без ограничения, AR-W, который содержит экзоны 1-3, но лишен экзонов 4-8. Дополнительные примеры таких вариантов сплайсинга AR включают, например, AR3, AR4, AR4b, AR5 и AR6 (SEQ ID NO: 4-8 соответственно). В некоторых воплощениях клетка рака предстательной железы, которая может быть резистентной к кастрации, экспрессирует преимущественно вариант сплайсинга AR по сравнению с полноразмерным AR. В конкретных воплощениях клетка рака предстательной железы является кастрат-резистентной к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на AR выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена, способно ингибировать рост или пролиферацию клетки рака предстательной железы, включая клетку резистентного к кастрации рака предстательной железы, в комбинации с антиандрогенным агентом, выбранным из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, в большей степени, чем антисмысловое соединение, направленно воздействующее на лиганд-связывающий домен, такое как EZN-4176, которое направленно воздействует на экзон 4 и соответствует SEQ ID NO: 58, описанной в US 7737125, в комбинации с таким же антиандрогенным агентом, выбранным из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464. В некоторых воплощениях комбинация антисмыслового соединения, которое описано в данном документе, и антиандрогенного агента, выбранного из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, обеспечивает синергетический (например более чем аддитивный) эффект в ингибировании роста или пролиферации клетки рака предстательной железы, такой как клетка резистентного к кастрации рака предстательной железы, по сравнению с только антисмысловым соединением или только антиандрогенным агентом, выбранным из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464. Соответственно, в некоторых воплощениях количества каждого или обоих антисмыслового соединения и/или антиандрогенного агента, выбранного из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, при использовании в комбинации могут быть меньше соответствующего количества либо только антисмыслового соединения, либо только антиандрогенного агента, выбранного из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, необходимого для достижения эквивалентного уровня ингибирования роста или клеточной пролиферации рака предстательной железы.

В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, полезное для ингибирования роста или клеточной пролиферации рака предстательной железы и/или резистентного к кастрации рака предстательной железы, в комбинации с антиандрогенным агентом, выбранным из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, направленно воздействует на вариант сплайсинга AR, который имеет функциональный ДНК-связывающий домен, но не имеет функционального лиганд-связывающего домена. Должно быть понятно, что в некоторых воплощениях антисмысловое соединение может направленно воздействовать на вариант сплайсинга AR, который содержит полный или по меньшей мере функциональный участок экзона 1, кодирующего N-концевой домен, и полный или по меньшей мере функциональный участок экзонов 2 и 3, кодирующих ДНК-связывающий домен, но не содержит по

меньшей мере функциональный участок экзона 4, кодирующего короткую шарнирную область, или по меньшей мере функциональный участок экзонов 4-8, кодирующих лиганд-связывающий домен. Предполагается, что некоторые варианты сплайсинга AR, являющиеся мишенью направленного воздействия антисмысловых соединений, предложенных в данном документе, по существу состоящие из экзонов 1-3, могут также содержать нефункциональный участок последовательности нуклеиновой кислоты из геномной области или экзонов 4-8. Предполагается, что процесс сплайсинга может давать в результате такие варианты сплайсинга AR, которые сохраняют ДНК-связывающую функцию, но не лиганд-связывающую функцию. В некоторых воплощениях клетка рака предстательной железы, которая может быть резистентной к кастрации, экспрессирует преимущественно вариант сплайсинга AR по сравнению с полноразмерным AR. В некоторых воплощениях клетка рака предстательной железы является кастрат-резистентной к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах экзона 1, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах экзона 1, экзона 2, экзона 3, интрона 1 или интрона 2, как описано в данном документе.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на вариант сплайсинга AR, который имеет функциональный ДНК-связывающий домен, но не функциональный лиганд-связывающий домен, способно ингибировать рост или пролиферацию клетки рака предстательной железы, включая клетку резистентного к кастрации рака предстательной железы, в комбинации с антиандрогенным агентом, выбранным из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, в большей степени, чем антисмысловое соединение, направленно воздействующее на лиганд-связывающий домен, такое как EZN-4176, которое направленно воздействует на экзон 4 и соответствует SEQ ID NO: 58, описанной в US 7737125, в комбинации с таким же антиандрогенным агентом, выбранным из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464. В некоторых воплощениях комбинация антисмыслового соединения и антиандрогенного агента, выбранного из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, обеспечивает синергетический (например более чем аддитивный) эффект в ингибировании роста или пролиферации клетки рака предстательной железы, такой как клетка резистентного к кастрации рака предстательной железы, по сравнению с только антисмысловым соединением или только антиандрогенным агентом. Соответственно, в некоторых воплощениях количества каждого или обоих антисмыслового соединения и/или антиандрогенного агента, выбранного из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, при использовании в комбинации может быть меньше соответствующего количества либо только антисмыслового соединения, либо только антиандрогенного агента, необходимого для достижения эквивалентного уровня ингибирования роста или клеточной пролиферации рака предстательной железы.

В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, полезное для ингибирования роста или клеточной пролиферации рака предстательной железы и/или клеток резистентного к кастрации рака предстательной железы, в комбинации с антиандрогенным агентом, выбранным из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, способно снижать экспрессию как полноразмерного AR, так и варианта сплайсинга AR, который содержит экзон 1, кодирующий N-концевой домен,

и экзоны 2 и 3, кодирующие ДНК-связывающий домен, но не содержит по меньшей мере участок экзона 4, кодирующего короткую шарнирную область, или по меньшей мере участок любого из экзонов 4-8, кодирующих лиганд-связывающий домен. В некоторых воплощениях такое антисмысловое соединение направленно воздействует на рецептор андрогенов человека выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях такие антисмысловые соединения направленно воздействуют на рецептор андрогенов человека выше 3'-конца экзона 3. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах экзона 1, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена.

В некоторых воплощениях предложена комбинация антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека, которое описано в данном документе, и антиандрогенного агента, выбранного из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, где антисмысловое соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях предложена комбинация антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека, и антиандрогенного агента, выбранного из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, где антисмысловое соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях предложена комбинация антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека, и антиандрогенного агента, выбранного из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, где антисмысловое соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179. В некоторых воплощениях предложена комбинация антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека, и диарилгидантоинового ингибитора AR формулы XI, такого как MDV3100, где антисмысловое соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175. В некоторых воплощениях предложена комбинация антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека, и диарилгидантоинового ингибитора AR формулы XI, такого как MDV3100, где антисмысловое соединение, направленно воздействующее на рецептор андрогенов, представляет собой ISIS 560131, ISIS 569213, ISIS 569216, ISIS 569221, ISIS 569236, ISIS 579671, ISIS 586124, ISIS 583918, ISIS 584149, ISIS 584163, ISIS 584269 или ISIS 584468.

Несколько воплощений относятся к способу ингибирования роста или клеточной пролиферации рака предстательной железы, включающему приведение клетки рака предстательной железы в контакт с антисмысловым соединением, направленно воздействующим на рецептор андрогенов (AR) человека, и антиандрогенным агентом, выбранным из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение и антиандрогенный агент, выбранный из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, в комбинации оказывают синергетическое действие в ингибировании роста или пролиферации клетки рака предстательной железы. В некоторых воплощениях клетка

рака предстательной железы является резистентной к кастрации. В различных воплощениях клетка рака предстательной железы является резистентной к кастрации, будучи резистентной к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464. В некоторых воплощениях клетка рака предстательной железы или клетка резистентного к кастрации рака предстательной железы экспрессирует преимущественно вариант сплайсинга AR по сравнению с полноразмерным AR.

В некоторых аспектах любого из приведенных выше воплощений антисмысловые соединения, полезные для ингибирования роста или клеточной пролиферации рака предстательной железы, в комбинации с диарилгидантоиновым ингибитором AR формулы XVI, таким как MDV3100, могут направленно воздействовать на (1) рецептор андрогенов человека выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена или (2) вариант сплайсинга AR, который имеет функциональный ДНК-связывающий домен, но не имеет функционального лиганд-связывающего домена; и/или способен (1) снижать экспрессию как полноразмерного AR, так и варианта сплайсинга AR, который содержит экзон 1, кодирующий N-концевой домен, и экзоны 2 и 3, кодирующие ДНК-связывающий домен, но не содержит по меньшей мере участок экзона 4, кодирующего короткую шарнирную область, или по меньшей мере участок любого из экзонов 4-8, кодирующих лиганд-связывающий домен;

при условии, что антисмысловые соединения не имеют последовательность нуклеооснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 194-215, указанных в Таблице A ниже.

Таблица А

SEQ ID NO:	Последовательность
194	GAGAACCATCCTCACC
195	GGACCAGGTAGCCTGT
196	CCCCTGGACTCAGATG
197	GCACAAGGAGTGGGAC
198	GCTGTGAAGAGAGTGT
199	TTTGACACAAGTGGGA
200	GTGACACCCAGAAGCT
201	CATCCCTGCTTCATAA
202	TGGGGAGAACCATCCTCACCCTGC
203	TCCAGGACCAGGTAGCCTGTGGGG
204	TGTTCCCCTGGACTCAGATGCTCC
205	TGGGGCACAAGGAGTGGGACGCAC
206	TTCGGCTGTGAAGAGAGTGTGCCA
207	CGCTTTTGACACAAGTGGGACTGG
208	CATAGTGACACCCAGAAGCTTCAT
209	GAGTCATCCCTGCTTCATAACATT
210	CTGTGAAGAGAGTG
211	TGTGAAGAGAGT
212	TTGACACAAGTGGG
213	TGACACAAGTGG
214	TGACACCCAGAAGC
215	GACACCCAGAAG

В некоторых аспектах любого из приведенных выше воплощений антисмысловые соединения, полезные для ингибирования роста или пролиферации клетки рака предстательной железы, резистентного к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, могут направленно воздействовать на (1) рецептор андрогенов человека выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена или (2) вариант сплайсинга AR, который имеет функциональный ДНК-связывающий домен, но не имеет функционального лиганд-связывающего домена; и/или способен (1) снижать экспрессию как полноразмерного AR, так и варианта сплайсинга AR, который содержит экзон 1, кодирующий N-концевой домен, и экзоны 2 и 3, кодирующие ДНК-связывающий домен, но не содержит по меньшей мере участок экзона 4, кодирующего короткую шарнирную область, или по меньшей мере участок любого из экзонов 4-8, кодирующих лиганд-

связывающий домен; или (2) ингибировать рост или пролиферацию резистентной клетки рака предстательной железы в большей степени, чем антисмысловое соединение, направленно воздействующее на лиганд-связывающий домен, такое как EZN-4176; при условии, что антисмысловые соединения не имеют последовательность нуклеооснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 194-215, описанных в US 7737125 как SEQ ID NO: 2-9, 49-50, 52-53, 55-56 и 86-93 (включены в данное описание посредством ссылки) и указаны в Таблице A.

Некоторые аспекты относятся к способам лечения рака молочной железы и способам ингибирования роста или пролиферации клетки рака молочной железы антисмысловым олигонуклеотидом, направленно воздействующим на рецептор андрогенов (AR) человека, который описан в данном документе. В некоторых воплощениях рак молочной железы имеет одну или более следующих характеристик: рецептор андрогенов-позитивный, зависимый от андрогена для роста, рецептор эстрогенов (ER)-негативный, независимый от эстрогена для роста, рецептор прогестерона (PR)-негативный, независимый от прогестерона для роста, или Her2/neu-негативный. В некоторых воплощениях рак молочной железы или клетка рака молочной железы является апокринным(ой).

Некоторые воплощения относятся к способу лечения рака молочной железы у субъекта, включающему введение субъекту антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека. Некоторые воплощения относятся к способу лечения рака молочной железы у субъекта, включающему идентификацию субъекта, имеющего рак молочной железы, и введение субъекту антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека, осуществляя тем самым лечение рака молочной железы у субъекта. Некоторые воплощения относятся к способу ингибирования роста или пролиферации клетки рака молочной железы, включающему приведение клетки рака молочной железы в контакт с антисмысловым соединением, направленно воздействующим на рецептор андрогенов (AR) человека. Некоторые воплощения относятся к способу ингибирования экспрессии AR у субъекта, имеющего рак молочной железы или имеющего риск возникновения рака молочной железы, включающему идентификацию рака молочной железы у субъекта и введение субъекту антисмыслового соединения, направленно воздействующего на человек AR, при котором антисмысловое соединение ингибирует экспрессию AR у субъекта.

В некоторых воплощениях рак молочной железы или клетка рака молочной железы имеет одну или более следующих характеристик: рецептор андрогенов-позитивный, зависимый от андрогена для роста, рецептор эстрогенов (ER)-негативный, независимый от эстрогена для роста, рецептор прогестерона (PR)-негативный, независимый от прогестерона для роста, или Her2/neu-негативный. В некоторых воплощениях рак молочной железы или клетка рака молочной железы является тройственно ER-, PR- и HER2-негативным(ой) и AR-позитивным(ой) (ER-, PR-, HER2-, AR+). В некоторых воплощениях рак молочной железы или клетка рака молочной железы является ER-негативным(ой) и AR-позитивным(ой) (ER-, AR+). В некоторых воплощениях рак молочной железы или клетка рака молочной железы является ER-позитивным(ой) и AR-позитивным(ой) (ER+, AR+).

В некоторых воплощениях рак молочной железы или клетка рака молочной железы является апокринным(ой). Апокринные виды рака молочной железы часто являются "тройственно негативными", что означает, что клетки не экспрессируют рецепторы ER, PR или HER2, и обычно, но не обязательно, являются AR-позитивными. В некоторых

воплощениях апокринный рак молочной железы или апокринная клетка рака молочной железы является тройственно ER-, PR- и HER2-негативным(ой) и AR-позитивным(ой) (ER-, PR-, HER2-, AR+). В некоторых воплощениях апокринный рак молочной железы или апокринная клетка рака молочной железы является ER-негативным(ой) и AR-позитивным(ой) (ER-, AR+). В некоторых воплощениях апокринный рак молочной железы или апокринная клетка рака молочной железы имеет происхождение из потовой железы молочной железы. В некоторых воплощениях апокринный рак молочной железы или апокринная клетка рака молочной железы представляет собой рак протока или раковую клетку молочной железы. В некоторых воплощениях апокринный рак молочной железы может иметь один или более следующих признаков: большое количество эозинофильной гранулярной цитоплазмы, четкие границы, большие везикулярные ядра, отношение нуклеарных к цитоплазматическим примерно 1:2 и/или накопления секреторных гранул в апикальной цитоплазме, известные как апикальные выступы.

В некоторых воплощениях рак молочной железы или клетка рака молочной железы является ER-негативным(ой) и AR-позитивным(ой) (ER-, AR+) молекулярным апокринным раком молочной железы или молекулярной клеткой рака молочной железы. В некоторых аспектах ER-негативный(ая) и AR-позитивный(ая) (ER-, AR+) молекулярный (ая) апокринный(ая) рак молочной железы или клетка рака молочной железы может быть дополнительно PR-позитивным(ой), PR-негативным(ой), HEP2-негативным(ой) или HER2-позитивным(ой).

Рак молочной железы может быть идентифицирован как позитивный или негативный в отношении рецепторов гормонов, таких как ER, PR или HER2, стандартными гистологическими методами. Например, гистологические образцы рака молочной железы можно классифицировать как "тройственно негативные" (ER-, PR-, HER2-), когда менее 1% клеток демонстрируют ядерное окрашивание для рецепторов эстрогенов и прогестерона, и иммуногистохимическое окрашивание для HER2 показывает 0, 1-кратный или 2-кратный позитивный показатель и FISH (флуоресцентная гибридизация in situ) отношение (сигналов гена HER2 к сигналам хромосомы 17) менее 1,8 согласно релевантным руководствам ASCO (Американское общество клинической онкологии) и CAP (Коллегия американских патологоанатомов) (Meyer, P. et al., PLoS ONE 7(5): e38361 (2012)).

В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, полезное для лечения рака молочной железы или ингибирования роста или пролиферации клетки рака молочной железы, направленно воздействует на AR в пределах экзона 1, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах экзона 1, например в пределах нуклеотидных областей 2863-5593 (экзон 1) или 27672-27853 (экзон 1 B) SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на экзон 1 AR, является комплементарным в пределах любой из следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 3353-3368, 3361-3376, 3519-3534, 3735-3750, 3768-3783, 3798-3813, 3799-3814, 3851-3866, 3870-3885, 3874-3889, 3888-3903, 4047-4062, 4062-4077, 4109-4124, 4534-4549, 4537-4552, 4555-4570, 4571-4586, 4573-4588, 4578-4593, 4655-4670, 4750-4765, 4752-4767, 4833-4848, 4837-4852, 4839-4854, 4865-4880, 4872-4887, 4874-4889, 4876-4891, 4916-4931, 4918-4933, 5052-5067, 5054-5069, 5060-5075, 5061-5076, 5061-5076, 5062-5077, 5155-5170, 5265-5280, 5293-5308, 5392-5407, 5448-5463, 5483-5498, 5486-5501 или 5494-5509.

В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах экзона 2, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/

или выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях предложенное в данном документе антисмысловое соединение, полезное для лечения рака молочной железы или ингибирования роста или пролиферации клетки рака молочной железы, направленно воздействует на AR в пределах экзона 2, например в пределах нуклеотидных областей 102087-102238 (экзон 2) или 139551-139834 (экзон 2 c) SEQ ID NO: 1. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на экзон 2 AR, является комплементарным в пределах любой из следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 102155-102170 или 102156-107171.

В некоторых аспектах предложенное в данном документе антисмысловое соединение, полезное для лечения рака молочной железы или ингибирования роста или пролиферации клетки рака молочной железы, направленно воздействует на AR в пределах интрона 1, который находится выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях предложенное антисмысловое соединение направленно воздействует на AR в пределах интрона 1, например в пределах нуклеотидных областей 5594-27671 или 27854-102086 SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах предложенное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на интрон 1 AR, является комплементарным в пределах любой из следующих нуклеотидных областей SEQ ID NO: 1: 5666-5681, 6701-6716, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479, 10865-10880, 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-13361, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 32290-32305, 33315-33330, 39055-39070, 40615-40630, 42017-42032, 56050-56065, 58719-58734, 58720-58735, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58725-58740, 58750-58765, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769 или 58755-58770.

В некоторых аспектах любого из приведенных выше воплощений антисмысловые соединения, полезные для лечения рака молочной железы или ингибирования роста или пролиферации клетки рака молочной железы, направленно воздействуют на рецептор андрогенов человека выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, включая, без ограничения, те, которые направленно воздействуют на рецептор андрогенов человека выше 3'-конца экзона 3 и/или выше лиганд-связывающего домена, могут лечить рак молочной железы или ингибировать рост или пролиферацию клетки рака молочной железы в большей степени, чем антисмысловое соединение, направленно воздействующее на лиганд-связывающий домен, такое как EZN-4176; при условии, что антисмысловые соединения не имеют последовательность нуклеооснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 194-215, описанных в US 7737125 как SEQ ID NO: 2-9, 49-50, 52-53, 55-56 и 86-93 (включены в данное описание посредством ссылки), и указанную в Таблице A.

Антисмысловые соединения

Олигомерные соединения включают, без ограничения, олигонуклеотиды, олигонуклеозиды, аналоги олигонуклеотидов, миметики олигонуклеотидов, антисмысловые соединения, антисмысловые олигонуклеотиды и киРНК. Олигомерное соединение может быть "антисмысловым" по отношению к нулеиновой кислоте-мишени, то есть способным подвергаться гибридизации с нуклеиновой кислотой-мишенью посредством водородной связи.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет последовательность нуклеооснований, которая, когда написана в направлении от 5' к 3', содержит обратный комплемент сегмента-мишени нуклеиновой кислоты-мишени, на которую оно

направленно воздействует. В некоторых таких воплощениях антисмысловой олигонуклеотид имеет последовательность нуклеооснований, которая, когда написана в направлении от 5' к 3', содержит обратный комплемент сегмента-мишени нуклеиновой кислоты-мишени, на которую он направленно воздействует.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 10-30 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 12-30 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 12-22 субъединицы. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 14-30 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 14-20 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 15-30 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 15-20 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 16-30 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 16-20 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 17-30 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 17-20 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 18-30 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 18-21 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 18-20 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 20-30 субъединиц. Другими словами, такие антисмысловые соединения имеют длину от 12-30 связанных субъединиц, от 14 до 30 связанных субъединиц, от 14 до 20 субъединиц, от 15 до 30 субъединиц, от 15 до 20 субъединиц, от 16 до 30 субъединиц, от 16 до 20 субъединиц, от 17 до 30 субъединиц, от 17 до 20 субъединиц, от 18 до 30 субъединиц, от 18 до 20 субъединиц, от 18 до 21 субъединиц, от 20 до 30 субъединиц или от 12 до 22 связанных субъединиц соответственно. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 14 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 16 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 17 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 18 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет длину 20 субъединиц. В других воплощениях антисмысловое соединение представляет собой антисмысловое соединение длиной от 8 до 80, от 12 до 50, от 13 до 30, от 13 до 50, от 14 до 30, от 14 до 50, от 15 до 30, от 15 до 50, от 16 до 30, от 16 до 50, от 17 до 30, от 17 до 50, от 18 до 22, от 18 до 24, от 18 до 30, от 18 до 50, от 19 до 22, от 19 до 30, от 19 до 50 или от 20 до 30 связанных субъединиц. В некоторых таких воплощениях антисмысловые соединения представляют собой антисмысловые соединения длиной 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 связанных субъединиц или в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными значениями. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, и связанные субъединицы представляют собой нуклеотиды.

В некоторых воплощениях антисмысловые олигонуклеотиды могут быть укороченными или усеченными. Например, одна единственная субъединица может быть удалена из 5'-конца (5'-усечение) или, альтернативно, из 3'-конца (3'-усечение). Укороченное или усеченное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту рецептора андрогенов, может иметь две субъединицы, удаленные из 5'-конца или, альтернативно, может иметь две субъединицы, удаленные

из 3'-конца антисмыслового соединения. Альтернативно, удаленные нуклеозиды могут быть рассредоточены по всему антисмысловому соединению, например, в антисмысловом соединении, имеющем один нуклеозид, удаленный из 5'-конца, и один нуклеозид, удаленный из 3'-конца.

Когда в удлиненном антисмысловом соединении присутствует единственная дополнительная субъединица, тогда эта дополнительная субъединица может быть расположена на 5'- или 3'-конце антисмыслового соединения. Когда присутствуют две или более дополнительных субъединиц, эти добавленные субъединицы могут быть граничащими друг с другом, например в антисмысловом соединении, имеющем две субъединицы, добавленные к 5'-концу (5'-добавление) или, альтернативно, к 3'-концу (3'-добавление) антисмыслового соединения. Альтернативно, добавленные субъединицы могут быть рассредоточены по всему антисмысловому соединению, например в антисмысловом соединении, имеющем одну субъединицу, добавленную к 5'-концу, и одну субъединицу, добавленную к 3'-концу.

Можно увеличивать или уменьшать длину антисмыслового соединения, такого как антисмысловой олигонуклеотид, и/или индуцировать ошибочное спаривание оснований, не лишая активности. Например, в Woolf et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 7305-7309, 1992, серию антисмысловых олигонуклеотидов длиной 13-25 нуклеооснований тестировали в отношении их способности индуцировать расщепление РНК-мишени в модели с инъецированием ооцитов. Антисмысловые олигонуклеотиды длиной 25 нуклеооснований с 8 или 11 ошибочными спариваниями оснований вблизи концов антисмысловых олигонуклеотидов обеспечивали прямое специфическое расщепление мРНК-мишени, хотя и в меньшей степени, чем антисмысловые олигонуклеотиды, которые не имели ошибочных спариваний. Аналогично, специфическое расщепление мишени достигалось с использованием антисмысловых олигонуклеотидов длиной 13 нуклеооснований, включая антисмысловые олигонуклеотиды с 1 или 3 ошибочными спариваниями оснований.

В Gautschi et al., J. Natl. Cancer Inst. 93: 463-471, March 2001, продемонстрирована способность олигонуклеотида, имеющего 100%-ную комплементарность по отношению к мРНК bcl-2 и имеющего 3 ошибочных спаривания оснований по отношению к мРНК bcl-xL, снижать экспрессию как bcl-2, так и bcl-xL in vitro и in vivo. Кроме того, этот олигонуклеотид продемонстрировал мощную противоопухолевую активность in vivo.

Maher и Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) тестировали серию тандемных антисмысловых олигонуклеотидов из 14 нуклеооснований и антисмысловых олигонуклеотидов из 28 и 42 нуклеооснований, состоящих из последовательности двух или трех тандемных антисмысловых олигонуклеотидов соответственно, в отношении их способности останавливать трансляцию DHFR (дигидрофолатредуктаза) человека в анализе кроличьих ретикулоцитов. Каждый из трех антисмысловых олигонуклеотидов, состоящих из 14 нуклеооснований, по отдельности был способен ингибировать трансляцию, хотя и на более умеренном уровне, чем антисмысловые олигонуклеотиды из 28 или 42 нуклеооснований.

Некоторые мотивы и механизмы антисмысловых соединений

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения имеют химически модифицированные субъединицы, расположенные в паттернх, или мотивах, для придания антисмысловым соединениям таких свойств, как усиленная ингибирующая активность, повышенная аффинность связывания с нуклеиновой кислотой-мишенью или устойчивость к расщеплению нуклеазами in vivo.

Химерные антисмысловые соединения обычно содержат по меньшей мере одну

область, модифицированную с целью повышения устойчивости к расщеплению нуклеазами, повышения клеточного захвата, повышения аффинности связывания с нуклеиновой кислотой-мишенью и/или повышения ингибирующей активности. Вторая область химерного антисмыслового соединения может обеспечивать наличие другого желаемого свойства, например может служить в качестве субстрата для клеточной эндонуклеазы РНзы Н, которая расщепляет цепь РНК дуплекса РНК : ДНК.

Антисмысловая активность может быть результатом любого механизма, в который вовлечена гибридизация антисмыслового соединения (например олигонуклеотида) с нуклеиновой кислотой-мишенью, где гибридизация в конечном счете приводит к биологическому эффекту. В некоторых воплощениях количество и/или активность нуклеиновой кислоты-мишени модулируется. В некоторых воплощениях количество и/или активность нуклеиновой кислоты-мишени снижается. В некоторых воплощениях гибридизация антисмыслового соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью в конечном счете приводит к расщеплению нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых воплощениях гибридизация антисмыслового соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью не приводит к расщеплению нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых таких воплощениях присутствие антисмыслового соединения, гибридизированного с нуклеиновой кислотой-мишенью (занятость), приводит к модулированию антисмысловой активности. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, имеющие конкретный химический мотив или паттерн химических модификаций, особенно подходят для использования одного или более механизмов. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения функционируют по более чем одному механизму и/или по механизмам, которые еще не выяснены. Соответственно, антисмысловые соединения, описанные в данном документе, не ограничены конкретным механизмом.

Антисмысловые механизмы включают, без ограничения, РНза Н-опосредованный антисмысловой механизм; механизмы РНК-интерференции, которые используют RISC (РНК-индуцированный комплекс сайлесинга) путь и включают, без ограничения, киРНК-, оцРНК- и микроРНК-механизмы; и механизмы на основе занятости. Некоторые антисмысловые соединения могут действовать по более чем одному такому механизму и/или по дополнительным механизмам.

РНза Н-опосредованный антисмысловой механизм

В некоторых воплощениях антисмысловая активность является, по меньшей мере частично, результатом расщепления РНК-мишени РНзой Н. РНза Н является клеточной эндонуклеазой, которая расщепляет цепь РНК дуплекса РНК : ДНК. В данной области известно, что одноцепочечные антисмысловые соединения, которые являются "ДНК-подобными", вызывают активность РНазы Н в клетках млекопитающих. Соответственно, антисмысловые соединения, содержащие по меньшей мере участок ДНК или ДНК-подобные нуклеозиды, могут активировать РНКазу Н, вызывая расщепление нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, которые используют РНазу Н, содержат один или более модифицированных нуклеозидов. В некоторых воплощениях такие антисмысловые соединения содержат по меньшей мере один блок из 1-8 модифицированных нуклеозидов. В некоторых таких воплощениях модифицированные нуклеозиды не поддерживают активность РНазы Н. В некоторых воплощениях такие антисмысловые соединения являются гэпмерами, которые описаны в данном документе. В некоторых таких воплощениях гэп гэпмера содержит ДНК нуклеозиды. В некоторых таких воплощениях гэп гэпмера содержит ДНК-подобные нуклеозиды. В некоторых таких воплощениях гэп гэпмера содержит ДНК нуклеозиды и ДНК-подобные нуклеозиды.

Некоторые антисмысловые соединения, имеющие гэпмерный мотив, считаются химерными антисмысловыми соединениями. В гэпмере внутренняя область, имеющая множество нуклеотидов, которая поддерживает расщепление РНазой Н, расположена между внешними областями, имеющими множество нуклеотидов, которые химически отличаются от нуклеозидов внутренней области. В случае антисмыслового олигонуклеотида, имеющего гэпмерный мотив, гэп-сегмент обычно служит в качестве субстрата для расщепления эндонуклеазой, тогда как сегменты-"крылья" содержат модифицированные нуклеозиды. В некоторых воплощениях области гэпмера дифференцированы по типам сахарных группировок, составляющих каждую отличающуюся область. Типы сахарных группировок, которые используют для дифференциации областей гэпмера, могут в некоторых воплощениях включать β-D-рибонуклеозиды, β-D-дезоксирибонуклеозиды, 2'-модифицированные нуклеозиды (такие 2'-модифицированные нуклеозиды могут содержать 2'-MOE и 2'-O-CH_3, помимо прочих) и бициклический сахар-модифицированные нуклеозиды (такие бициклический сахар-модифицированные нуклеозиды могут включать те, которые имеют связанный этил). В некоторых воплощениях нуклеозиды в "крыльях" могут содержать несколько модифицированных сахарных группировок, включая, например, 2'-MOE, и бициклических сахарных группировок, таких как связанный этил или LNA. В некоторых воплощениях "крылья" могут содержать несколько модифицированных и немодифицированных сахарных группировок. В некоторых воплощениях "крылья" могут содержать различные комбинации 2'-MOE-нуклеозидов, бициклических сахарных группировок, таких как связанный этил-нуклеозиды или LNA нуклеозиды и 2'-дезоксинуклеозиды.

Каждая отличающаяся область может содержать однотипные сахарные группировки, варианты или чередующиеся сахарные группировки. Мотив "крыло"-гэп-"крыло" часто описывают как "X-Y-Z", где "X" означает длину 5'-"крыла", "Y" означает длину гэпа, и "Z" означает длину 3'-"крыла". "X" и "Z" могут содержать однотипные, вариантные или чередующиеся сахарные группировки. В некоторых воплощениях "X" и "Y" могут содержать один или более 2'-дезоксинуклеозидов. "Y" может содержать 2'-дезоксинуклеозиды. В данном документе гэпмер, описанный как "X-Y-Z", имеет такую конфигурацию, что гэп расположен в позиции, непосредственно граничащей с каждым из 5'-"крыла" и 3'-"крыла". Таким образом, никаких промежуточных нуклеотидов нет между 5'-"крылом" и гэпом или гэпом и 3'-"крылом". Любые антисмысловые соединения, описанные в данном документе, могут иметь гэпмерный мотив. В некоторых воплощениях "X" и "Z" одинаковые; в других воплощениях они разные. В некоторых воплощениях "Y" состоит из 8 до 15 нуклеозидов. X, Y или Z могут состоять из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 или более нуклеозидов.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту рецептора андрогенов, имеет гэпмерный мотив, в котором гэп состоит из 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 связанных нуклеозидов.

В некоторых воплощениях антисмысловой олигонуклеотид имеет сахарный мотив, описанный формулой A: $(J)_m$-$(B)_n$-$(J)_p$-$(B)_r$-$(A)_t$-$(D)_g$-$(A)_v$-$(B)_w$-$(J)_x$-$(B)_y$-$(J)_z$,

где:

каждый A независимо представляет собой 2'-замещенный нуклеозид;

каждый B независимо представляет собой бициклический нуклеозид;

каждый J независимо представляет собой либо 2'-замещенный нуклеозид, либо 2'-дезоксинуклеозид;

каждый D представляет собой 2'-дезоксинуклеозид;

m равно 0-4; n равно 0-2; p равно 0-2; r равно 0-2; t равно 0-2; v равно 0-2; w равно 0-4; x равно 0-2; y равно 0-2; z равно 0-4; g равно 6-14;

при условии, что

по меньшей мере один из m, n и r не равен 0;

по меньшей мере один из w и y не равен 0;

сумма m, n, p, r и t равна от 2 до 5; и

сумма v, w, x, y и z равна от 2 до 5.

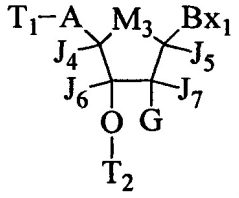
РНКи соединения

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения являются интерферирующими РНК соединениями (РНКи), которые включают двухцепочечные РНК соединения (также упоминаемые как короткие интерферирующие РНК или киРНК) и одноцепочечные РНКи соединения (или оцРНК). Такие соединения действуют, по меньшей мере частично, через RISC путь, расщепляя и/или секвестируя нуклеиновую кислоту-мишень (таким образом, включают микроРНК/микроРНК-имитирующие соединения). В некоторых воплощениях антисмысловые соединения содержат модификации, которые делают их особенно подходящими для таких механизмов.

1. оцРНК соединения

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, включая те, которые, в частности, подходят для использования в качестве одноцепочечных РНКи соединений (оцРНК), содержат модифицированную 5'-концевую область. В некоторых таких воплощениях 5'-концевая область содержит модифицированную фосфатную группировку. В некоторых воплощениях такой модифицированный фосфат является стабилизированным (например, устойчивым к разрушению/расщеплению по сравнению с немодифицированным 5'-фосфатом). В некоторых воплощениях такие 5'-концевые нуклеозиды стабилизируют 5'-фосфористую группировку. Некоторые модифицированные 5'-концевые нуклеозиды можно найти в данной области, например в WO/2011/139702.

В некоторых воплощениях 5'-нуклеозид оцРНК соединения имеет формулу IIc:



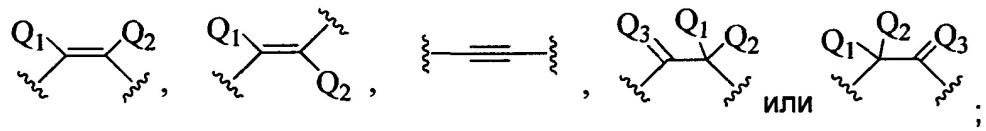
IIc

где:

T_1 представляет собой возможно защищенную фосфорную группировку;

T_2 представляет собой группу межнуклеозидной связи, связывающую соединение формулы IIc с олигомерным соединением;

A имеет одну из формул:



каждый из Q_1 и Q_2 независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, замещенный C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, замещенный C_2-C_6алкинил или $N(R_3)(R_4)$;

Q_3 представляет собой O, S, $N(R_5)$ или $C(R_6)(R_7)$;

каждый R_3, R_4 R_5, R_6 и R_7 независимо представляет собой H, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил или C_1-C_6алкокси;

M_3 представляет собой O, S, NR_{14}, $C(R_{15})(R_{16})$, $C(R_{15})(R_{16})C(R_{17})(R_{18})$, $C(R_{15})=C(R_{17})$, $OC(R_{15})(R_{16})$ или $OC(R_{15})(Bx_2)$;

R_{14} представляет собой H, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, замещенный C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или замещенный C_2-C_6алкинил;

каждый из R_{15}, R_{16}, R_{17} и R_{18} независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, замещенный C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или замещенный C_2-C_6алкинил;

Bx_1 представляет собой группировку гетероциклического основания;

или, если Bx_2 присутствует, то Bx_2 представляет собой группировку гетероциклического основания, а Bx_1 представляет собой H, галоген, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, замещенный C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или замещенный C_2-C_6алкинил;

каждый из J_4, J_5, J_6 и J_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, замещенный C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или замещенный C_2-C_6алкинил;

или J_4 образует мостик с одним из J_5 или J_7, где указанный мостик содержит от 1 до 3 связанных бирадикальных групп, выбранных из O, S, NR_{19}, $C(R_{20})(R_{21})$, $C(R_{20})=C(R_{21})$, $C[=C(R_{20})(R_{21})]$ и C(=O), а другие два из J_5, J_6 и J_7, каждый независимо, представляют собой H, галоген, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, замещенный C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или замещенный C_2-C_6алкинил;

каждый из R_{19}, R_{20} и R_{21} независимо представляет собой H, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, замещенный C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или замещенный C_2-C_6алкинил;

G представляет собой H, OH, галоген или $O\text{-}[C(R_8)(R_9)]_n\text{-}[(C=O)_m\text{-}X_1]_j\text{-}Z$;

каждый из R_8 и R_9 независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6алкил или замещенный C_1-C_6алкил;

X_1 представляет собой O, S или $N(E_1)$;

Z представляет собой H, галоген, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, замещенный C_2-C_6алкинил или $N(E_2)(E_3)$;

каждый из E_1, E_2 и E_3 независимо представляет собой H, C_1-C_6алкил или замещенный C_1-C_6алкил;

n означает число от 1 до примерно 6;

m означает 0 или 1;

j означает 0 или 1;

каждая замещенная группа содержит одну или более возможно защищенных групп-

заместителей, независимо выбранных из галогена, OJ_1, $N(J_1)(J_2)$, $=NJ_1$, SJ_1, N_3, CN, $OC(=X_2)J_1$, $OC(=X_2)N(J_1)(J_2)$ и $C(=X_2)N(J_1)(J_2)$;

X_2 представляет собой O, S или NJ_3;

каждый из J_1, J_2 и J_3 независимо представляет собой H или C_1-C_6алкил;

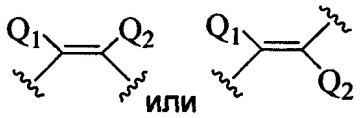
когда j равно 1, тогда Z является иным, чем галоген или $N(E_2)(E_3)$; и

где указанное олигомерное соединение содержит от 8 до 40 мономерных субъединиц и гибридизируется с по меньшей мере участком нуклеиновой кислоты-мишени.

В некоторых воплощениях M_3 представляет собой O, CH=CH, OCH_2 или $OC(H)(Bx_2)$. В некоторых воплощениях M_3 представляет собой O.

В некоторых воплощениях каждый из J_4, J_5, J_6 и J_7 представляет собой H. В некоторых воплощениях J_4 образует мостик с одним из J_5 или J_7.

В некоторых воплощениях A имеет одну из формул:

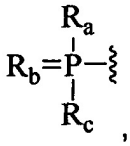


,

где:

каждый из Q_1 и Q_2 независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси или замещенный C_1-C_6алкокси. В некоторых воплощениях каждый из Q_1 и Q_2 представляет собой H. В некоторых воплощениях каждый из Q_1 и Q_2 независимо представляет собой H или галоген. В некоторых воплощениях один из Q_1 и Q_2 представляет собой H, а другой из Q_1 и Q_2 представляет собой F, CH_3 или OCH_3.

В некоторых воплощениях T_1 имеет формулу:



,

где:

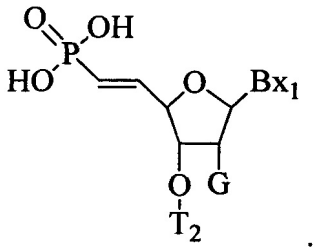
каждый из R_a и R_c независимо представляет собой защищенный гидроксил, защищенный тиол, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, замещенный C_1-C_6алкокси, защищенную аминогруппу или замещенную аминогруппу; и

R_b представляет собой O или S. В некоторых воплощениях R_b представляет собой O, и каждый из R_a и R_c независимо представляет собой OCH_3, OCH_2CH_3 или $CH(CH_3)_2$.

В некоторых воплощениях G представляет собой галоген, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, OCH_2CH_3, $O(CH_2)_2F$, OCH_2CHF_2, OCH_2CF_3, OCH_2-CH=CH_2, $O(CH_2)_2$-OCH_3, $O(CH_2)_2$-SCH_3, $O(CH_2)_2$-OCF_3, $O(CH_2)_3$-$N(R_{10})(R_{11})$, $O(CH_2)_2$-$ON(R_{10})(R_{11})$, $O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(R_{10})(R_{11})$, $OCH_2C(=O)$-$N(R_{10})(R_{11})$, $OCH_2C(=O)$-$N(R_{12})$-$(CH_2)_2$-$N(R_{10})(R_{11})$ или $O(CH_2)_2$-$N(R_{12})$-$C(=NR_{13})[N(R_{10})(R_{11})]$, где каждый из R_{10}, R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо представляет собой H или C_1-C_6алкил. В некоторых воплощениях G представляет собой галоген, OCH_3, OCF_3, OCH_2CH_3, OCH_2CF_3, OCH_2-CH=CH_2, $O(CH_2)_2$-OCH_3, $O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$, $OCH_2C(=O)$-$N(H)CH_3$, $OCH_2C(=O)$-$N(H)$-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$ или OCH_2-N

(H)-C(=NH)NH_2. В некоторых воплощениях G представляет собой F, OCH_3 или O $(CH_2)_2$-OCH_3. В некоторых воплощениях G представляет собой $O(CH_2)_2$-OCH_3.

В некоторых воплощениях 5'-концевой нуклеозид имеет формулу IIe:



IIe

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, включая те, которые, в частности, подходят для оцРНК, содержат модифицированные сахарные группировки одного или более чем одного типа и/или существующие в природе сахарные группировки, расположенные по олигонуклеотиду или его области в определенном паттерне или мотиве с модификацией сахара. Такие мотивы могут содержать любую из модификаций сахара, обсуждаемых в данном описании, и/или иные известные модификации сахара.

В некоторых воплощениях олигонуклеотиды содержат или состоят из области, имеющей однотипные модификации сахара. В некоторых таких воплощениях каждый нуклеозид области содержит одинаковую РНК-подобную модификацию сахара. В некоторых воплощениях каждый нуклеозид области представляет собой 2'-F-нуклеозид. В некоторых воплощениях каждый нуклеозид области представляет собой 2'-OMe-нуклеозид. В некоторых воплощениях каждый нуклеозид области представляет собой 2'-MOE-нуклеозид. В некоторых воплощениях каждый нуклеозид области представляет собой cEt-нуклеозид. В некоторых воплощениях каждый нуклеозид области представляет собой LNA-нуклеозид. В некоторых воплощениях однотипная область составляет весь или по существу весь олигонуклеотид. В некоторых воплощениях область составляет весь олигонуклеотид, за исключением 1-4 концевых нуклеозидов.

В некоторых воплощениях олигонуклеотиды содержат одну или более областей чередующихся модификаций сахара, где нуклеозиды чередуются между нуклеотидами, имеющими модификацию сахара первого типа, и нуклеотидами, имеющими модификацию сахара второго типа. В некоторых воплощениях нуклеозиды обоих типов являются РНК-подобными нуклеозидами. В некоторых воплощениях чередующиеся нуклеозиды выбраны из 2'-OMe, 2'-F, 2'-MOE, LNA и cEt. В некоторых воплощениях чередующиеся модификации представляют собой 2'-F и 2'-OMe. Такие области могут быть смежными или могут прерываться иным образом модифицированными нуклеозидами или конъюгированными нуклеозидами.

В некоторых воплощениях каждая область чередования чередующихся модификаций состоит из единственного нуклеозида (т.е. паттерн представляет собой $(AB)_xA_y$, где A представляет собой нуклеозид, имеющий модификацию сахара первого типа, а B представляет собой нуклеозид, имеющий модификацию сахара второго типа; x равно 1-20, и y равно 0 или 1). В некоторых воплощениях одна или более областей чередования в чередующемся мотиве содержит более, чем единственный нуклеозид некоторого типа. Например, олигонуклеотиды могут содержать одну или более областей любого из следующих мотивов нуклеозидов:

AABBAA;

ABBABB;
AABAAB;
ABBABAABB;
ABABAA;
AABABAB;
ABABAA;
ABBAABBABABAA;
BABBAABBABABAA; или
ABABBAABBABABAA;

где A представляет собой нуклеозид первого типа, а B представляет собой нуклеозид второго типа. В некоторых воплощениях каждый из A и B выбран из 2'-F, 2'-OMe, BNA и MOE.

В некоторых воплощениях олигонуклеотиды, имеющие такой чередующийся мотив, также содержат модифицированный 5'-концевой нуклеозид, такой как нуклеозиды формулы IIc или IIe.

В некоторых воплощениях олигонуклеотиды содержат область, имеющую мотив 2-2-3. Такие области содержат следующий мотив:

$-(A)_2-(B)_x-(A)_2-(C)_y-(A)_3-$,

где A представляет собой модифицированный нуклеозид первого типа;

B и C являются нуклеозидами, которые модифицированы иначе, чем A, однако B и C могут иметь одинаковые модификации или модификации, отличающиеся друг от друга;

x и y означают число от 1 до 15.

В некоторых воплощениях A представляет собой 2'-OMe-модифицированный нуклеозид. В некоторых воплощениях B и C оба представляют собой 2'-F-модифицированные нуклеозиды. В некоторых воплощениях A представляет собой 2'-OMe-модифицированный нуклеозид, а B и C оба представляют собой 2'-F-модифицированные нуклеозиды.

В некоторых воплощениях олигонуклеозиды имеют следующий сахарный мотив:

$5'-(Q)-(AB)_xA_y-(D)_z$,

где:

Q представляет собой нуклеозид, содержащий стабилизированную фосфатную группировку; в некоторых воплощениях Q представляет собой нуклеозид, имеющий формулу IIc или IIe;

A представляет собой модифицированный нуклеозид первого типа;

B представляет собой модифицированный нуклеозид второго типа;

D представляет собой модифицированный нуклеозид, содержащий модификацию, отличающуюся от нуклеозида, граничащего с ним; так, если y равно 0, то D должен быть модифицирован иначе, чем B, а если y равно 1, то D должен быть модифицирован иначе, чем A; в некоторых воплощениях D отличается как от A, так и от B;

X равно 5-15;

Y равно 0 или 1;

Z равно 0-4.

В некоторых воплощениях олигонуклеозиды имеют следующий сахарный мотив:

$5'-(Q)-(A)_x-(D)_z$,

где:

Q представляет собой нуклеозид, содержащий стабилизированную фосфатную

группировку; в некоторых воплощениях Q представляет собой нуклеозид, имеющий формулу IIc или IIe;

A представляет собой модифицированный нуклеозид первого типа;

D представляет собой модифицированный нуклеозид, содержащий модификацию, отличающуюся от A.

X равно 11-30;

Z равно 0-4.

В некоторых воплощениях A, B, C и D в вышеуказанных мотивах выбраны из 2'-OMe, 2'-F, 2'-MOE, LNA и cEt. В некоторых воплощениях D представляет собой концевые нуклеозиды. В некоторых воплощениях такие концевые нуклеозиды не предназначены для гибридизации с нуклеиновой кислотой-мишенью (хотя один или более могут гибридизироваться случайно). В некоторых воплощениях нуклеооснование каждого нуклеозида D представляет собой аденин, независимо от идентичности нуклеооснования в соответствующем положении нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых воплощениях нуклеооснование каждого нуклеозида D представляет собой тимин.

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, включая те, которые, в частности, пригодны для использования в качестве оцРНК, содержат модифицированные межнуклеозидные связи, расположенные по олигонуклеотиду или его области в определенном паттерне или мотиве модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых воплощениях олигонуклеотиды содержат область, имеющую мотив чередующихся межнуклеозидных связей. В некоторых воплощениях олигонуклеотиды содержат область однотипно модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых таких воплощениях олигонуклеотид содержит область, которая связана однотипными фосфоротиоатными межнуклеозидными связями. В некоторых воплощениях олигонуклеотид связан однотипными фосфоротиоатными межнуклеозидными связями. В некоторых воплощениях каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодиэфирной связи и фосфоротиоатной связи. В некоторых воплощениях каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодиэфирной связи и фосфоротиоатной связи, и по меньшей мере одна межнуклеозидная связь является фосфоротиоатной.

В некоторых воплощениях олигонуклеотид содержит по меньшей мере 6 фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых воплощениях олигонуклеотид содержит по меньшей мере 8 фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых воплощениях олигонуклеотид содержит по меньшей мере 10 фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых воплощениях олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок из по меньшей мере 6 последовательных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых воплощениях олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок из по меньшей мере 8 последовательных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых воплощениях олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок из по меньшей мере 10 последовательных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых воплощениях олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок из по меньшей мере 12 последовательных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых таких воплощениях по меньшей мере один такой блок расположен на 3'-конце олигонуклеотида. В некоторых таких воплощениях по меньшей мере один такой блок расположен в пределах 3 нуклеозидов 3'-конца олигонуклеотида.

Олигонуклеотиды, имеющие любой из различных сахарных мотивов, описанных в данном документе, может иметь любой мотив связей. Например, олигонуклеотиды,

включая, без ограничения, те, которые описаны выше, могут иметь мотив связей, выбранный из приведенной ниже таблицы, не являющейся ограничивающей:

Связь с самого 5'-конца	Центральная область	3'-область
PS	Чередование PO/PS	6 PS
PS	Чередование PO/PS	7 PS
PS	Чередование PO/PS	8 PS

2. киРНК соединения

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения являются двухцепочечными РНКи соединениями (киРНК). В таких воплощениях одна или обе цепи могут содержать любой мотив модификаций, описанный выше для оцРНК. В некоторых воплощениях оцРНК соединения могут представлять собой немодифицированную РНК. В некоторых воплощениях киРНК соединения могут содержать немодифицированные РНК нуклеозиды, но модифицированные межнуклеозидные связи.

Несколько воплощений относятся к двухцепочечным соединениям, где каждая цепь содержит мотив, определенный местоположением одного или более модифицированных или немодифицированных нуклеозидов. В некоторых воплощениях предложены соединения, содержащие первое и второе олигомерные соединения, которые полностью или по меньшей мере частично гибридизированы с образованием дуплексной области, и дополнительно содержащие область, которая является комплементарной нуклеиновой кислоте-мишени и гибридизируется с ней. Удобно, что такое соединение содержит первое олигомерное соединение, которое представляет собой антисмысловую цепь, имеющую полную или частичную комплементарность нуклеиновой кислоте-мишени, и второе олигомерное соединение, которое является смысловой цепью, имеющей одну или более областей комплементарности и образующей по меньшей мере одну дуплексную область с первым олигомерным соединением.

Соединения нескольких воплощений модулируют экспрессию генов посредством гибридизации с нуклеиновой кислотой-мишенью, лишая ее нормальной функции. В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота-мишень является рецептором андрогенов. В некоторых воплощениях расщеплению являющегося мишенью рецептора андрогенов способствует активированный RISC комплекс, который образуется со структурами по изобретению.

Несколько воплощений относятся к двухцепочечным соединениям, где одна из цепей полезна, например, тем, что она влияет на преимущественный ввод противоположной цепи в RISC (или расщепление) комплекс. Соединения полезны для направленного воздействия на выбранные молекулы нуклеиновых кислот и модулирования экспрессии одного или более генов. В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению гибридизируются с участком РНК-мишени, приводя к потере нормальной функции РНК-мишени.

Некоторые воплощения относятся к двухцепочечным соединениям, где обе цепи содержат гемимерный мотив, полностью модифицированный мотив, позиционно модифицированный мотив или мотив чередований. Каждая цепь соединений по настоящему изобретению может быть модифицирована с целью выполнения конкретной роли, например, в киРНК пути. Использование разного мотива в каждой цепи или одинакового мотива с разными химическими модификациями в каждой цепи дает

возможность направленно воздействовать на антисмысловую цепь для RISC комплекса, одновременно ингибируя включение смысловой цепи. В этой модели каждая цепь может быть независимо модифицирована так, чтобы усилить ее конкретную роль. Антисмысловая цепь может быть модифицирована по 5'-концу для усиления ее роли в одной области RISC, а 3'-конец может быть модифицирован дифференцированно для усиления ее роли в другой области RISC.

Молекулы двухцепочечного олигонуклеотида могут представлять собой молекулу двухцепочечного полинуклеотида, содержащую самокомплементарные смысловую и антисмысловую области, где антисмысловая область содержит нуклеотидную последовательность, которая комплементарна нуклеотидной последовательности в молекуле нуклеиновой кислоты-мишени или ее участку, а смысловая область имеет нуклеотидную последовательность, соответствующую последовательности нуклеиновой кислоты-мишени или ее участку. Двухцепочечные молекулы олигонуклеотидов могут быть собраны из двух отдельных олигонуклеотидов, где одна цепь является смысловой цепью, а другая является антисмысловой цепью, где антисмысловая и смысловая цепи являются самокомплементарными (т.е. каждая цепь содержит нуклеотидную последовательность, которая комплементарна нуклеотидной последовательности в другой цепи; например где антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют дуплекс или двухцепочечную структуру, например где двухцепочечная область представляет собой от примерно 15 до примерно 30, например примерно 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 пар оснований;

антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, которая комплементарна нуклеотидной последовательности в молекуле нуклеиновой кислоты-мишени или ее участку, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, соответствующую последовательности нуклеиновой кислоты-мишени или ее участку (например, от примерно 15 до примерно 25 или более нуклеотидов молекулы двухцепочечного олигонуклеотида комплементарны нуклеиновой кислоте-мишени или ее участку). Альтернативно, двухцепочечный олигонуклеотид собран из единственного олигонуклеотида, где самокомплементарные смысловая и антисмысловая области киРНК связаны посредством линкера(ов) на основе нуклеиновых кислот или не на основе нуклеиновых кислот.

Двухцепочечный олигонуклеотид может представлять собой полинуклеотид с дуплексом, асимметрическим дуплексом, шпилечной или асимметрической шпилечной вторичной структурой, имеющий самокомплементарные смысловую и антисмысловую области, где антисмысловая область содержит нуклеотидную последовательность, которая комплементарна нуклеотидной последовательности в отдельной молекуле нуклеиновой кислоты-мишени или ее участку, а смысловая область имеет нуклеотидную последовательность, соответствующую последовательности нуклеиновой кислоты-мишени или ее участку. Двухцепочечный олигонуклеотид может представлять собой кольцевой одноцепочечный полинуклеотид, имеющий две или более петлевых структур и "стебель", содержащий самокомплементарные смысловую и антисмысловую области, где антисмысловая область содержит нуклеотидную последовательность, которая комплементарна нуклеотидной последовательности в молекуле нуклеиновой кислоты-мишени или ее участку, а смысловая область имеет нуклеотидную последовательность, соответствующую последовательности нуклеиновой кислоты-мишени или ее участку, и где кольцевой полинуклеотид может быть подвергнут процессингу in vivo или in vitro для создания активной молекулы киРНК, способной опосредовать РНКи.

В некоторых воплощениях двухцепочечный олигонуклеотид содержит отдельные

смысловую и антисмысловую последовательности или области, где смысловая и антисмысловая области ковалентно связаны молекулами нуклеотидных или ненуклеотидных линкеров, как известно в данной области, или поочередно нековалентно связаны ионными взаимодействиями, водородной связью, ванн-дер-ваальсовыми взаимодействиями, гидрофобными взаимодействиями и/или стэкинг-взаимодействиями. В некоторых воплощениях двухцепочечный олигонуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, которая комплементарна нуклеотидной последовательности гена-мишени. В другом воплощении двухцепочечный олигонуклеотид взаимодействует с нуклеотидной последовательностью гена-мишени способом, который вызывает ингибирование экспрессии гена-мишени.

В данном документе термин "двухцепочечные олигонуклеотиды" не ограничен молекулами, содержащими только РНК, а охватывает также химически модифицированные нуклеотиды и ненуклеотиды. В некоторых воплощениях в молекулах коротких интерферирующих нуклеиновых кислот отсутствуют 2'-гидрокси (2'-ОН)-содержащие нуклеотиды. В некоторых воплощениях короткие интерферирующие нуклеиновые кислоты возможно не содержат какие-либо рибонуклеотиды (например, нуклеотиды, имеющие группу 2'-ОН). Такие двухцепочечные олигонуклеотиды, которые не требуют присутствия рибонуклеотидов в молекуле для поддержания РНКи, могут, однако, иметь присоединенный линкер или линкеры или другие присоединенные или ассоциированные группы, группировки или цепи, содержащие один или более нуклеотидов с группами 2'-ОН. Возможно, двухцепочечные олигонуклеотиды могут содержать рибонуклеотиды примерно в 5, 10, 20, 30, 40 или 50% положений нуклеотидов. Подразумевается, что используемый в данном документе термин "киРНК" является эквивалентным другим терминам, использованным для описания молекул нуклеиновых кислот, которые способны опосредовать последовательность-специфическую РНКи, например короткая интерферирующая РНК (киРНК), двухцепочечная РНК (дцРНК), микро-РНК (миРНК), короткая шпилечная РНК (кшРНК), короткий интерферирующий олигонуклеотид, короткая интерферирующая нуклеиновая кислота, короткий интерферирующий модифицированный олигонуклеотид, химически модифицированная киРНК, РНК посттранскрипционного сайлесинга гена (птсгРНК) и другие. Кроме того, используемый в данном документе термин "РНКи" является эквивалентным другим терминам, используемым для описания последовательность-специфической РНК-интерференции, таким как посттранскрипционный сайлесинг генов, трансляционное ингибирование или эпигенетика. Например, двухцепочечные олигонуклеотиды могут быть использованы для эпигенетического сайлесинга гена как на посттранскрипционном уровне, так и на предтранскрипционном уровне. В качестве не ограничивающего примера, эпигенетическая регуляция экспрессии генов молекулами киРНК по изобретению может происходить в результате киРНК-опосредованной модификации структуры хроматина или паттерна метилирования для изменения экспрессии генов (смотри, например, Verdel et al., 2004, Science, 303, 672-676; Pal-Bhadra et al., 2004, Science, 303, 669-672; Allshire, 2002, Science, 297, 1818-1819; Voipe et al., 2002, Science, 297, 1833-1837; Jenuwein, 2002, Science, 297, 2215-2218; и Hall et al., 2002, Science, 297, 2232-2237).

Предполагается, что соединения и композиции нескольких воплощений предложенных в данном документе, могут направленно воздействовать на рецептор андрогенов посредством дцРНК-опосредованного сайлесинга гена или РНКи-механизма, включая, например, двухцепочечные РНК эффекторные молекулы типа "шпилька" или "петля-на-стебле", в которых одиночная РНК цепь с самокомплементарными последовательностями способна принимать двухцепочечную конформацию, или

дуплексные дцРНК эффекторные молекулы, содержащие две отдельные цепи РНК. В различных воплощениях дцРНК состоит полностью из рибонуклеотидов или состоит из смеси рибонуклеотидов и дезоксинуклеотидов, такой как гибриды РНК/ДНК, раскрытые, например, в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 года, или в заявке на патент США серийный №60/130,377, поданной 21 апреля 1999 года. дцРНК или дцРНК эффекторная молекула может представлять собой одиночную молекулу с областью самокомплементарности, чтобы нуклеотиды в одном сегменте молекулы спаривались с нуклеотидами в другом сегменте молекулы. В различных воплощениях дцРНК, которая состоит из одной молекулы, состоит полностью из рибонуклеотидов или содержит область рибонуклеотидов, которая является комплементарной области дезоксирибонуклеотидов. Альтернативно, дцРНК может содержать две разные цепи, которые имеют область комплементарности друг другу.

В различных воплощениях обе цепи состоят полностью из рибонуклеотидов, одна цепь состоит полностью из рибонуклеотидов, и одна цепь состоит полностью из дезоксирибонуклеотидов, или одна или обе цепи содержат смесь рибонуклеотидов и дезоксирибонуклеотидов. В некоторых воплощениях области комплементарности по меньшей мере на 70, 80, 90, 95, 98 или на 100% комплементарны друг другу и последовательности нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых воплощениях область дцРНК, которая присутствует в двухцепочечной конформации, содержит по меньшей мере 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 50, 75,100, 200, 500, 1000, 2000 или 5000 нуклеотидов или содержит все нуклеотиды кДНК или другой последовательности нуклеиновой кислоты-мишени, которые представлены в дцРНК. В некоторых воплощениях дцРНК не содержит никаких одноцепочечных областей, таких как одноцепочечные концы, или дцРНК представляет собой "шпильку". В других воплощениях дцРНК имеет одну или более одноцепочечных областей или "тупых" концов. В некоторых воплощениях гибриды РНК/ДНК содержат цепь или область ДНК, которая является антисмысловой цепью или областью (например имеет по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 98 или 100%-ную комплементарность нуклеиновой кислоте-мишени), и цепь или область РНК, которая является смысловой цепью или областью (например имеет по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 98 или 100%-ную идентичность нуклеиновой кислоте-мишени), и наоборот.

В различных воплощениях гибрид РНК/ДНК получен in vitro с использованием ферментативных или химических методов синтеза, таких как методы, описанные в данном документе, или методы, описанные в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 года, или в заявке на патент США серийный №60/130,377, поданной 21 апреля 1999 года. В других воплощениях цепь ДНК, синтезированная in vitro, получена в виде комплекса с цепью РНК, полученной in vivo или in vitro до, после или параллельно с трансформацией цепи ДНК в клетку. В еще одном другом воплощении дцРНК представляет собой однокольцевую нуклеиновую кислоту, содержащую смысловую и антисмысловую область, или дцРНК содержит кольцевую нуклеиновую кислоту и вторую либо кольцевую нуклеиновую кислоту, либо линейную нуклеиновую кислоту (смотри, например, WO 00/63364, поданную 19 апреля 2000 года, или заявку на патент США серийный №60/130,377, поданную 21 апреля 1999 года). Примерами кольцевых нуклеиновых кислот являются структуры типа "лассо", в которых свободная 5'-фосфорильная группа нуклеотида становится связанной с 2'-гидроксильной группой другого нуклеотида по типу обратной петли.

В других воплощениях дцРНК содержит один или более модифицированных нуклеотидов, в которых положение 2' в сахаре содержит галоген (например фтор-

группу) или содержит алкоксигруппу (например метоксигруппу), которая увеличивает период полужизни дцРНК in vitro или in vivo по сравнению с соответствующей дцРНК, в которой соответствующее положение 2' содержит водород или гидроксильную группу. В еще одном другом воплощении дцРНК содержит одну или более связей между соседними нуклеотидами, иных, чем встречающаяся в природе фосфодиэфирная связь. Примеры таких связей включают фосфорамидные, фосфоротиоатные и фосфородитиоатные связи. дцРНК могут также представлять собой молекулы химически модифицированной нуклеиновой кислоты, как указано в патенте США №6673661. В других воплощениях дцРНК содержит одну или две копированные цепи, как раскрыто, например, в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 года, или в заявке на патент США №60/130,377, поданной 21 апреля 1999 года.

В других воплощениях дцРНК может представлять собой любую из по меньшей мере частично раскрытых в WO 00/63364 дцРНК молекул, а также любую из дцРНК молекул, описанных в предварительной заявке США 60/399,998, в предварительной заявке США 60/419,532 и в заявке PCT/US2003/033466, каждая из которых включена в данное описание посредством ссылки. Любая дцРНК может быть экспрессирована in vitro или in vivo с использованием методов, описанных в данном документе, или стандартных методов, таких как те, которые описаны в WO 00/63364.

Занятость

В некоторых воплощениях не предполагается, что антисмысловые соединения приводят к расщеплению нуклеиновой кислоты-мишени РНазой Н или приводят к расщеплению или секвестрации через RISC путь. В некоторых таких воплощениях антисмысловая активность может быть результатом занятости, где присутствие гибридизированного антисмыслового соединения нарушает активность нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых таких воплощениях антисмысловое соединение может быть однотипно модифицированным или может содержать смесь модификаций и/или модифицированные и немодифицированные нуклеозиды.

Нуклеиновые кислоты-мишени, области-мишени и нуклеотидные последовательности

Нуклеотидные последовательности, которые кодируют рецептор андрогенов человека, включают, без ограничения, следующие: GENBANK, номер доступа NT_011 669.17_TRUNC_5079000_5270000 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 1), GENBANK, номер доступа HM_000044.3 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 2), GENBANK, номер доступа HM_001011645.2 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 3), GENBANK, номер доступа FJ235916.1 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 4), GENBANK, номер доступа FJ235917.1 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 5), GENBANK, номер доступа FJ235918.1 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 6), GENBANK, номер доступа FJ235919.1 (включена в данный документ как SEQ ID NO: 7) и GENBANK, номер доступа FJ235920.1 (включена данный документ как SEQ ID NO: 8).

мРНК рецептора андрогенов кодирует несколько функциональных доменов. В некоторых воплощениях мРНК полноразмерного рецептора андрогенов содержит экзон 1, кодирующий N-концевой домен, экзоны 2 и 3, кодирующие ДНК-связывающий домен, экзон 4, кодирующий короткую шарнирную область, и экзоны 4-8, кодирующие лиганд-связывающий домен.

В некоторых воплощениях варианты сплайсинга рецептора андрогенов, на которые способны направленно воздействовать антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, содержат экзон 1, кодирующий N-концевой домен, и экзоны 2 и 3, кодирующие ДНК-связывающий домен или его функциональные участки, но не содержат

по меньшей мере участок экзона 4, кодирующего короткую шарнирную область, или по меньшей мере участок экзонов 4-8, кодирующих лиганд-связывающий домен. Примеры таких вариантов сплайсинга AR включают, без ограничения, AR-V1, AR-V2, AR-V3, AR-V4, AR-V5, AR-V6 и AR-W (также именуемый AR3), которые содержат экзоны 1-3, но не имеют экзонов 4-8. AR-V1, AR-V2, AR-V3, AR-V4, AR-V5, AR-V6, AR-V7 и дополнительные варианты сплайсинга, являющиеся мишенью антисмысловых соединений, предложенных в данном документе, описаны в Ни et al., Cancer Res 2009; 69: 16-22, и в публикации заявки на патент США №US 2010/0068802, полное содержание которых включено в данное описание посредством ссылки. Дополнительные примеры таких вариантов сплайсинга AR, являющихся мишенью антисмысловых соединений, предложенных в данном документе, включают, без ограничения, AR3, AR4, AR4b, AR5 и AR6 (SEQ ID NO: 4-8 соответственно), как описано в Guo et al., Cancer Res. 2009; 69: 2305-13, полное содержание которого включено в данное описание посредством ссылки.

Гибридизация

В некоторых воплощениях гибридизация происходит между антисмысловым соединением, раскрытым в данном документе, и рецептором андрогенов. Самый распространенный механизм гибридизации включает в себя связывание посредством водородной связи (например, связывание посредством водородной связи по Уотсону-Крику, по Хугстину или с образованием обратных хугстиновских пар оснований) между комплементарными нуклеооснованиями молекул нуклеиновых кислот.

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

Методы определения, является ли последовательность специфически гибиридизируемой с нуклеиновой кислотой-мишенью, известны в данной области. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, способны специфически гибиридизироваться с рецептором андрогенов.

Комплементарность

Антисмысловое соединение и нуклеиновая кислота-мишень комплементарны друг другу, когда достаточное количество нуклеооснований антисмыслового соединения может связываться посредством водородной связи с соответствующими нуклеооснованиями нуклеиновой кислоты-мишени, чтобы имел место желаемый эффект (например антисмысловое ингибирование нуклеиновой кислоты-мишени, такой как нуклеиновая кислота рецептора андрогенов).

Некомплементарные нуклеооснования между антисмысловым соединением и нуклеиновой кислотой рецептора андрогенов допускаются при условии, что антисмысловое соединение остается способным специфически гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью. Более того, антисмысловое соединение может гибридизироваться по одному или более сегментам нуклеиновой кислоты рецептора андрогенов, чтобы промежуточные или непосредственно граничащие сегменты не вовлекались в событие гибридизации (например, петлевая структура, ошибочное спаривание оснований или шпилечная структура).

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, или их конкретно указанный участок, являются или являются по меньшей мере на 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными нуклеиновой кислоте рецептора андрогенов, области-мишени, сегменту-мишени или конкретно указанному их участку. Процент комплементарности антисмыслового соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью

может быть определен рутинными методами.

Например, антисмысловое соединение, в котором 18 из 20 нуклеооснований антисмыслового соединения комплементарны области-мишени и, следовательно, могут специфически гибридизироваться, будет иметь 90-процентную комплементарность. В этом примере остальные некомплементарные нуклеооснования могут быть сгруппированы или рассредоточены с комплементарными нуклеооснованиями и необязательно будут смежными друг с другом или с комплементарными нуклеооснованиями. Как таковое, антисмысловое соединение длиной 18 нуклеооснований, имеющее четыре некомплементарных нуклеооснования, которые фланкированы двумя областями полной комплементарности нуклеиновой кислоте-мишени, будет иметь 77,8%-ную общую комплементарность нуклеиновой кислоте-мишени и поэтому входит в объем настоящего изобретения. Процент комплементарности антисмыслового соединения области нуклеиновой кислоты-мишени может быть определен рутинно с использованием программных продуктов BLAST (средства поиска основного локального выравнивания) и программного пакета PowerBLAST, известного в данной области (Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403 410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649 656). Процент гомологии, идентичность или комплементарность последовательностей могут быть определены, например, с помощью программы Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.), используя установки по умолчанию, в которых используется алгоритм Смита (Smith) и Уотермана (Waterman) (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482489).

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, или их конкретные участки, полностью комплементарны (т.е. на 100% комплементарны) нуклеиновой кислоте-мишени или ее конкретному участку. Например, антисмысловое соединение может быть полностью комплементарным нуклеиновой кислоте рецептора андрогенов или ее области-мишени, или сегменту-мишени, или последовательности-мишени. В данном документе "полностью комплементарный" означает, что каждое нуклеооснование антисмыслового соединения способно к точному спариванию с соответствующими нуклеооснованиями нуклеиновой кислоты-мишени. Например, антисмысловое соединение из 20 нуклеооснований полностью комплементарно последовательности-мишени длиной в 400 нуклеооснований, поскольку имеется соответствующий участок нуклеиновой кислоты-мишени из 20 нуклеооснований, который является полностью комплементарным антисмысловому соединению. Термин "полностью комплементарный" может быть также использован при упоминании конкретного участка первой и/или второй нуклеиновой кислоты. Например, участок из 20 нуклеооснований антисмыслового соединения, состоящего из 30 нуклеооснований, может быть "полностью комплементарным" последовательности-мишени, длина которой составляет 400 нуклеооснований. Участок из 20 нуклеооснований олигонуклеотида, состоящего из 30 нуклеооснований, может быть полностью комплементарным последовательности-мишени, если последовательность-мишень имеет соответствующий участок из 20 нуклеооснований, где каждое нуклеооснование комплементарно участку из 20 нуклеооснований антисмыслового соединения. В то же время, полное антисмысловое соединение из 30 нуклеооснований может быть или не быть полностью комплементарным последовательности-мишени в зависимости от того, комплементарны ли также остальные 10 нуклеотидных оснований антисмыслового соединения последовательности-мишени.

Местоположением некомплементарного нуклеооснования может быть 5'-конец или 3'-конец антисмыслового соединения. Альтернативно, некомплементарное(ые)

нуклеооснование или нуклеооснования могут находиться во внутреннем положении антисмыслового соединения. Когда присутствуют два или более некомплементарных нуклеооснований, тогда они могут быть смежными (т.е. связанными) или несмежными. В одном воплощении некомплементарное нуклеооснование расположено в сегменте-"крыле" гэпмерного антисмыслового олигонуклеотида.

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения длиной вплоть до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеооснований содержат не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(ых) нуклеооснования(й) по отношению к нуклеиновой кислоте-мишени, такой как нуклеиновая кислота рецептора андрогенов, или ее конкретно указанного участка.

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения длиной вплоть до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеооснований, содержат не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(ых) нуклеооснования(й) по отношению к нуклеиновой кислоте-мишени, такой как нуклеиновая кислота рецептора андрогенов, или ее конкретно указанному участку.

Предложенные антисмысловые соединения также включают те антисмысловые соединения, которые комплементарны участку нуклеиновой кислоты-мишени. В данном документе "участок" относится к определенному количеству смежных (т.е. связанных) нуклеооснований в области или сегменте нуклеиновой кислоты-мишени. "Участок" может также относиться к определенному количеству смежных нуклеооснований антисмыслового соединения. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени по меньшей мере из 8 нуклеооснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени по меньшей мере из 9 нуклеооснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени по меньшей мере из 10 нуклеооснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени по меньшей мере из 11 нуклеооснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени по меньшей мере из 12 нуклеооснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени по меньшей мере из 13 нуклеооснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени по меньшей мере из 14 нуклеооснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени по меньшей мере из 15 нуклеооснований. Предусмотрены также антисмысловые соединения, которые комплементарны участку сегмента-мишени по меньшей мере из 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более нуклеооснований или в диапазоне любых двух из этих значений.

Идентичность

Антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, могут также иметь определенный процент идентичности с конкретной нуклеотидной последовательностью, SEQ ID NO, или с соединением, обозначенным конкретным ISIS номером, или ее(его) участком. В данном документе антисмысловое соединение является идентичным последовательности, раскрытой в данном документе, если оно имеет такую же способность к спариванию нуклеооснований. Например, РНК, которая содержит урацил вместо тимидина в раскрытой последовательности ДНК, будет считаться идентичной последовательности ДНК, поскольку оба урацил и тимидин спариваются с аденином. Укороченные и удлиненные версии антисмысловых соединений, описанных в данном

документе, а также соединения, имеющие неидентичные основания относительно антисмысловых соединений, предложенных в данном документе, также предусмотрены. Неидентичные основания могут быть граничащими друг с другом или могут быть рассредоточены по антисмысловому соединению. Процент идентичности антисмыслового соединения вычисляют по количеству оснований, которые имеют идентичное спаривание оснований относительно последовательности, с которой его сравнивают.

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения или их участки по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны одному или более антисмысловым соединениям или SEQ ID NO или их участкам, раскрытым в данном документе.

В некоторых воплощениях участок антисмыслового соединения сравнивают с участком равной длины нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых воплощениях участок из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеооснований сравнивают с участком равной длины нуклеиновой кислоты-мишени.

В некоторых воплощениях участок антисмыслового олигонуклеотида сравнивают с участком равной длины нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых воплощениях участок из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеооснований сравнивают с участком равной длины нуклеиновой кислоты-мишени.

Модификации

Нуклеозид представляет собой комбинацию основание-сахар. Нуклеооснование (также известное как основание) как участок нуклеозида в норме представляет собой группировку гетероциклического основания. Нуклеотиды являются нуклеозидами, которые дополнительно содержат фосфатную группу, ковалентно связанную с сахарным участком нуклеозида. Для тех нуклеозидов, которые содержат пентофуранозильный сахар, фосфатная группа может быть связана с 2'-, 3'- или 5'-гидроксильной группой сахара. Олигонуклеотиды образуются посредством ковалентной связи граничащих друг с другом нуклеозидов с образованием линейного полимерного олигонуклеотида. В структуре олигонуклеотида фосфатные группы обычно называют образующими межнуклеозидные связи олигонуклеотида.

Модификации антисмысловых соединений охватывают замещения или замены межнуклеозидных связей, сахарных группировок или нуклеооснований. Модифицированные антисмысловые соединения часто являются предпочтительными по сравнению с нативными формами благодаря желаемым свойствам, таким как, например, усиленный клеточный захват, повышенная аффинность к нуклеиновой кислоте-мишени, повышенная устойчивость в присутствии нуклеаз или повышенная ингибирующая активность.

Химически модифицированные нуклеозиды можно также использовать для увеличения аффинности связывания укороченного или усеченного антисмыслового олигонуклеотида с являющейся его мишенью нуклеиновой кислотой. Следовательно, сравнимые результаты часто могут достигаться с более короткими антисмысловыми соединениями, которые имеют такие химически модифицированные нуклеозиды.

Модифицированные межнуклеозидные связи

Встречающейся в природе межнуклеозидной связью РНК и ДНК является 3'-5' фосфодиэфирная связь. Антисмысловые соединения, имеющие одну или более модифицированных, т.е. не встречающихся в природе, межнуклеозидных связей, чаще выбирают по сравнению с антисмысловыми соединениями, имеющими встречающиеся в природе межнуклеозидные связи, благодаря желаемым свойствам, таким как,

например, усиленный клеточный захват, повышенная аффинность к нуклеиновой кислоте-мишени, повышенная устойчивость в присутствии нуклеаз.

Олигонуклеотиды, имеющие модифицированные межнуклеозидные связи, содержат межнуклеозидные связи, которые сохраняют атом фосфора, а также межнуклеозидные связи, которые не имеют атома фосфора. Репрезентативные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают, без ограничения, фосфодиэфиры, фосфотриэфиры, метилфосфонаты, фосфорамидаты и фосфоротиоаты. Способы получения фосфорсодержащих и не содержащих фосфор связей общеизвестны.

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, направленно воздействующие на нуклеиновую кислоту рецептора андрогенов, содержат одну или более модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых воплощениях модифицированные межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями. В некоторых воплощениях каждая межнуклеозидная связь антисмыслового соединения представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

Модифицированные сахарные группировки

Антисмысловые соединения возможно могут содержать один или более нуклеозидов с модифицированной сахарной группой. Такие нуклеозиды с модифицированным сахаром могут наделять антисмысловое соединение повышенной устойчивостью к нуклеазам, повышенной аффинностью связывния или каким-либо другим полезным биологическим свойством. В некоторых воплощениях нуклеозиды содержат химически модифицированные рибофуранозные кольцевые группировки. Примеры химических модификаций рибофуранозных колец включают, без ограничения, присоединение групп-заместителей (включая 5'- и 2'-заместители, образующие мостик негеминальных кольцевых атомов с образованием бициклических нуклеиновых кислот (BNA), замена рибозильного кольцевого атома кислорода атомом S, N(R) или $C(R_1)(R_2)$ (каждый из R, R_1 и R_2 независимо представляет собой H, C_1-C_{12}алкил или защитную группу) и их комбинации. Примеры химически модифицированных Сахаров включают 2'-F-5'-метил-замещенный нуклеозид (смотри PCT Международную заявку WO 2008/101157, опубликованную 8/21/08, в отношении других раскрытых 5',2'-бис-замещенных нуклеозидов), или замену атома кислорода рибозильного кольца атомом S с дополнительным замещением в положении 2" (смотри опубликованную заявку на патент США US2005-0130923, опубликованную 16 июня 2005) или, альтернативно, 5'-замещением BNA (смотри PCT Междунароную заявку WO 2007/134181, опубликованную 11/22/07, где группировка 4'-(CH_2)-O-2' (LNA) замещена, например, 5'-метильной или 5'-винильной группой).

Примеры нуклеозидов, имеющих модифицированные сахарные группировки, включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие группы-заместители 5'-винил, 5'-метил (R или S), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH_3, 2'-OCH_2CH_3, 2'-OCH_2CH_2F и 2'-$O(CH_2)_2OCH_3$. Заместитель в положении 2' может быть также выбран из аллила, амино, азидо, тио, O-аллила, O-C_1-C_{10}алкила, OCF_3, OCH_2F, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)$2-O-$N(R_m)(R_n)$, O-CH_2-C(=O)-$N(R_m)(R_n)$ и O-CH_2-C(=O)-$N(R_l)$-$(CH_2)_2$-$N(R_m)(R_n)$, где каждый из R_l, R_m и R_n независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1-C_{10}алкил.

В данном документе "бициклические нуклеозиды" относятся к модифицированным нуклеозидам, содержащим бициклическую сахарную группировку. Примеры бициклических нуклеозидов включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие мостик 4'- и 2'-атомами рибозильного кольца. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, включают один или более

бициклических нуклеозидов, содержащих мостик 4'-2'. Примеры таких 4'-2'-мостиков бициклических нуклеозидов включают, без ограничения, мостики одной из формул: 4'-(CH_2)-O-2' (LNA); 4'-(CH_2)-S-2'; 4'-(CH_2)$_2$-O-2' (ENA); 4'-CH(CH_3)-O-2' (также упоминаемый как связанный этил или cEt) и 4'-CH(CH_2OCH_3)-O-2' (и его аналоги; смотри патент США 7399845, выданный 15 июля 2008 года); 4'-C(CH_3)(CH_3)-O-2' (и его аналоги; смотри публикацию Международной заявки WO/2009/006478, дата публикации 8 января 2009 года); 4'-CH_2-N(OCH_3)-2' (и его аналоги; смотри публикацию Международной заявки WO/2008/150729, дата публикации 11 декабря 2008 года); 4'-CH_2-O-N(CH_3)-2' (смотри публикацию заявки на патент США US2004-0171570, дата публикации 2 сентября 2004 года); 4'-CH_2-N(R)-O-2', где R представляет собой H, C_1-C_{12}алкил или защитную группу (смотри патент США 7427672, выданный 23 сентября 2008 года); 4'-CH_2-C(H)(CH_3)-2' (смотри Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134); и 4'-CH_2-C(=CH_2)-2' (и его аналоги; смотри публикацию Международной заявки WO 2008/154401, дата публикации 8 декабря 2008 года).

Дополнительные сообщения, относящиеся к бициклическим нуклеозидам, также можно найти в опубликованной литературе (смотри, например, Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(26) 8362-8379; Elayadi et al., Curr. Opinion Invest. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; и Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; патенты США №№6268490, 6525191. 6670461, 6770748, 6794499, 7034133, 7053207, 7399845, 7547684 и 7,696,345; патентные публикации США №№ US2008-0039618, US2009-0012281; заявки на патент США серийные №№60/989,574; 61/026,995; 61/026,998; 61/056,564; 61/086,231; 61/097,787; и 61/099,844; публикации PCT Международных заявок WO 1994/014226; WO 2004/106356; WO 2005/021570; WO 2007/134181; WO 2008/150729; WO 2008/154401; и WO 2009/006478. Каждый из вышеуказанных бициклических нуклеозидов может быть получен с одной или более стереохимическими конфигурациями сахара, включая, например, α-L-рибофуранозу и β-D-рибофуранозу (смотри PCT Международную заявку PCT/DK98/00393, опубликованную 25 марта 1999 года как WO 99/14226).

В некоторых воплощениях бициклические сахарные группировки BNA нуклеозидов включают, без ограничения, соединения, имеющие по меньшей мере один мостик между положением 4' и положением 2' пентофуранозильной сахарной группировки, где такой мостик независимо содержит 1 или от 2 до 4 связанных групп, независимо выбранных из -[C(R_a)(R_b)]$_n$-, -C(R_a)=C(R_b), -C(R_a)=N-, -C(=O)-, -C(=NR_a)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R_a)$_2$-, -S(=O)$_x$- и -N(R_a)-;

где:

x равно O, 1 или 2;

n равно 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C_1-C_{12}алкил, замещенный C_1-C_{12}алкил, C_2-C_{12}алкенил, замещенный C_2-C_{12}алкенил, C_2-C_{12}алкинил, замещенный C_2-C_{12}алкинил, C_5-C_{20}арил, замещенный C_5-C_{20}арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C_5-C_7 алициклический радикал, замещенный C_5-C_7

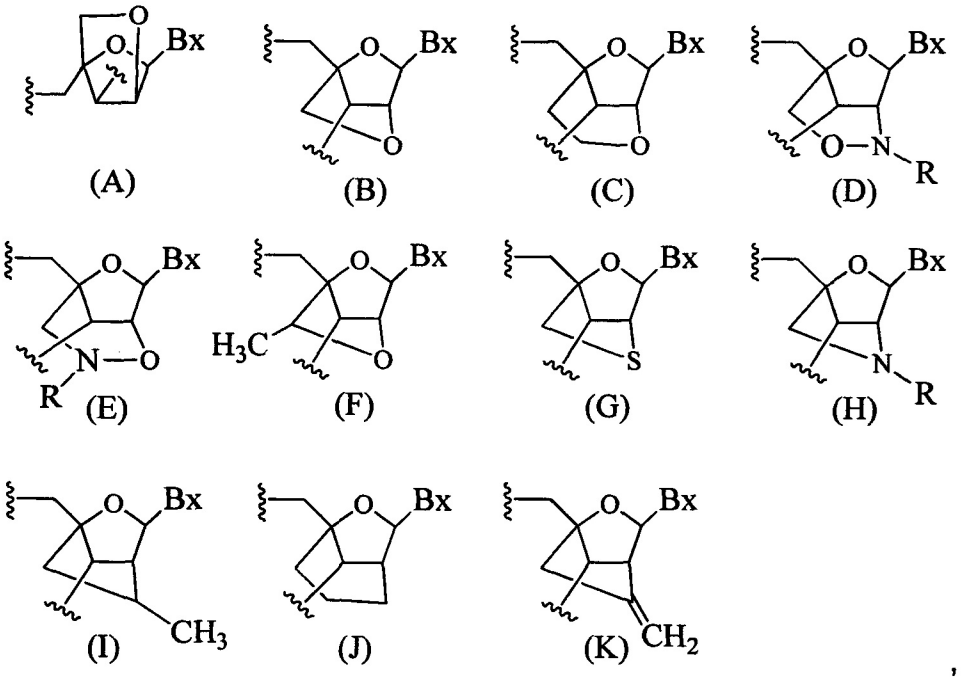
алициклический радикал, галоген, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил ($S(=O)_2$-J_1), или сульфоксил (S(=O)-J_1); и

каждый из J_1 и J_2 независимо представляет собой H, C_1-C_{12}алкил, замещенный C_1-C_{12}алкил, C_2-C_{12}алкенил, замещенный C_2-C_{12}алкенил, C_2-C_{12}алкинил, замещенный C_2-C_{12}алкинил, C_5-C_{20}арил, замещенный C_5-C_{20}арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C_1-C_{12}аминоалкил, замещенный C_1-C_{12}аминоалкил или защитную группу.

В некоторых воплощениях мостик бициклической сахарной группировки представляет собой -$[C(R_a)(R_b)]_n$-, -$[C(R_a)(R_b)]_n$-O-, -$C(R_aR_b)$-N(R)-O- или -$C(R_aR_b)$-O-N(R)-. В некоторых воплощениях мостик представляет собой 4'-CH_2-2',4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2', 4'-CH_2-O-N(R)-2' и 4'-CH_2-N(R)-O-2'-, где каждый R независимо представляет собой H, защитную группу или C_1-C_{12}алкил.

В некоторых воплощениях бициклические нуклеозиды дополнительно определены изомерной конфигурацией. Например, нуклеозид, содержащий мостик 4'-2' метилен-окси, может быть в α-L-конфигурации или в β-D-конфигурации. Ранее α-L-метиленокси (4'-CH_2-O-2') BNA были введены в антисмысловые олигонуклеотиды, которые показали антисмысловую активность (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372).

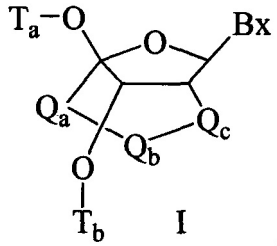
В некоторых воплощениях бициклические нуклеозиды включают, без ограничения, (A) α-L-метиленокси (4'-CH_2-O-2') BNA, (B) β-D-метиленокси (4'-CH_2-O-2') BNA, (C) этиленокси (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, (D) аминоокси (4'-CH_2-O-N(R)-2') BNA, (E) оксиамино (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA, (F) метил(метиленокси) (4'-$CH(CH_3)$-O-2') BNA, (G) метилен-тио (4'-CH_2-S-2') BNA, (H) метилен-амино (4'-CH_2-N(R)-2') BNA, (I) метил-карбоцикпическая (4'-CH_2-$CH(CH_3)$-2') BNA, (J) пропилен-карбоциклическая (4'-$(CH_2)_3$-2') BNA и (K) винил BNA, которые изображены ниже:



где Bx представляет собой группировку основания, и R независимо представляет собой H, защитную группу, C_1-C_{12}алкил или C_1-C_{12}алкокси.

В некоторых воплощениях предложены бициклические нуклеозиды, имеющие

формулу I:



I ,

где:

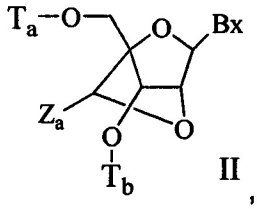
Bx представляет собой группировку гетероциклического основания;

$-Q_a-Q_b-Q_c-$ представляет собой $-CH_2-N(R_c)-CH_2-$, $-C(=O)-N(R_c)-CH_2-$, $-CH_2-O-N(R_c)-$, $-CH_2-N(R_c)-O-$ или $-N(R_c)-O-CH_2$;

R_c представляет собой C_1-C_{12}алкил или защитную группу аминогруппы; и

каждый из T_a и T_b независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорную группировку или ковалентное присоединение к среде-носителю.

В некоторых воплощениях предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу II:



II ,

где:

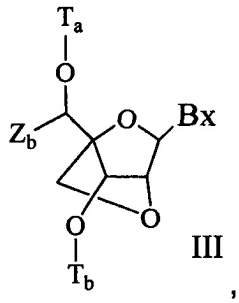
Bx представляет собой группировку гетероциклического основания;

каждый из T_a и T_b независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорную группировку или ковалентное присоединение к среде-носителю;

Z_a представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, замещенный C_1-C_6алкил, замещенный C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкинил, ацил, замещенный ацил, замещенный амид, тиол или замещенный тио.

В одном воплощении каждая замещенная группа независимо является моно- или полизамещенной группами-заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, гидроксила, OJ_c, NJ_cJ_d, SJ_c, N_3, $OC(=X)J_c$ и $NJ_eC(=X)NJ_cJ_d$, где каждый из J_c, J_d и J_e независимо представляет собой H, C_1-C_6алкил или замещенный C_1-C_6алкил, и X представляет собой O или NJ_c.

В некоторых воплощениях предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу III:



III

,

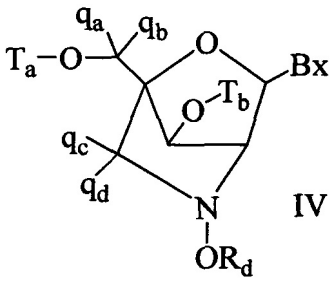
где:

Bx представляет собой группировку гетероциклического основания;

каждый из T_a и T_b независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорную группировку или ковалентное присоединение к среде-носителю;

Z_b представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, замещенный C_1-C_6алкил, замещенный C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкинил или замещенный ацил (C(=O)-).

В некоторых воплощениях предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу IV:



IV

,

где:

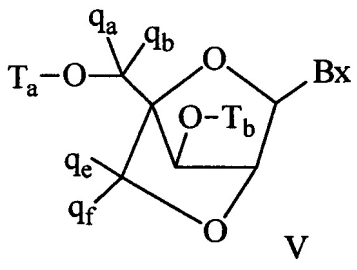
Bx представляет собой группировку гетероциклического основания;

каждый из T_a и T_b независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорную группировку или ковалентное присоединение к среде-носителю;

R_d представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или замещенный C_2-C_6алкинил;

каждый q_a, q_b, q_c и q_d независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или замещенный C_2-C_6алкинил, C_1-C_6алкоксил, замещенный C_1-C_6алкоксил, ацил, замещенный ацил, C_1-C_6аминоалкил или замещенный C_1-C_6аминоалкил;

В некоторых воплощениях предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу V:



V

,

где:

Bx представляет собой группировку гетероциклического основания;

каждый из T_a и T_b независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорную группировку или ковалентное присоединение к среде-носителю;

каждый из q_a, q_b, q_e и q_f независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_{12}алкил, замещенный C_1-C_{12}алкил, C_2-C_{12}алкенил, замещенный C_2-C_{12}алкенил, C_2-C_{12}алкинил, замещенный C_2-C_{12}алкинил, C_1-C_{12}алкокси, замещенный C_1-C_{12}алкокси, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO_2J_j, NJ_jJ_k, N_3, CN, $C(=O)OJ_j$, $C(=O)NJ_jJ_k$, $C(=O)J_j$, $O\text{-}C(=O)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=NH)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=O)NJ_jJ_k$ или $N(H)C(=S)NJ_jJ_k$;

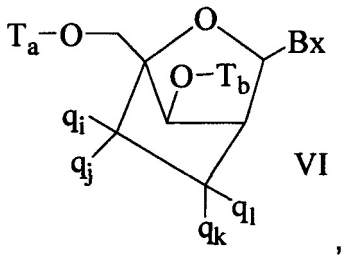
или q_e и q_f вместе представляют собой $=C(q_g)(q_h)$;

каждый из q_g и q_h независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_{12}алкил или замещенный C_1-C_{12}алкил.

Синтез и получение метиленокси (4'-CH_2-O-2') BNA мономеров аденина, цитозина, гуанина, 5-метил-цитозина, тимина и урацила наряду с их олигомеризацией и свойства узнавания нуклеиновых кислот описаны в Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630. Бициклические нуклеиновые кислоты (BNA) и их получение описаны также в WO 98/39352 и WO 99/14226.

Аналоги метиленокси (4'-CH_2-O-2') BNA и 2'-тио-BNA также были получены (Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222). Получение "закрытых" нуклеозидных аналогов, содержащих олигодезоксирибонуклеотидные дуплексы, в качестве субстратов для полимераз нуклеиновых кислот также были описаны (Wengel et al., WO 99/14226). Кроме того, синтез 2'-амино-BNA, нового конформационно ограниченного высокоаффинного олигонуклеотидного аналога был описан в данной области (Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039). Помимо этого, были получены 2'-амино- и 2'-метиламино-BNA, и о термостабильности их дуплексов с комплементарными цепями РНК и ДНК ранее сообщалось.

В некоторых воплощениях предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу VI:



VI,

где:

Bx представляет собой группировку гетероциклического основания;

каждый из T_a и T_b независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорную группировку или ковалентное присоединение к среде-носителю;

каждый из q_i, q_j, q_k и q_l независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_{12}алкил, замещенный C_1-C_{12}алкил, C_2-C_{12}алкенил, замещенный C_2-C_{12}алкенил, C_2-C_{12}алкинил, замещенный C_2-C_{12}алкинил, C_1-C_{12}алкоксил, замещенный C_1-C_{12}алкоксил, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO_2J_j, NJ_jJ_k, N_3, CN, $C(=O)OJ_j$, $C(=O)NJ_jJ_k$, $C(=O)J_j$, $O\text{-}C(=O)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=NH)NJ_jJ_k$, N(H)

$C(=O)NJ_jJ_k$ или $N(H)C(=S)NJ_jJ_k$; и

q_i и q_j или q_i и q_k вместе представляют собой $=C(q_g)(q_h)$, где каждый из q_g и q_n независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_{12}алкил или замещенный C_1-C_{12}алкил.

Один карбоциклический бициклический нуклеозид, имеющий мостик 4'-$(CH_2)_3$-2' и алкенильный мостик-аналог 4'-CH=CH-CH_2-2', был описан в Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443, и Albaek etal., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740. Синтез и получение карбоциклических бициклических нуклеозидов наряду с их олигомеризацией и биохимическими исследованиями также были описаны (Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(26), 8362-8379).

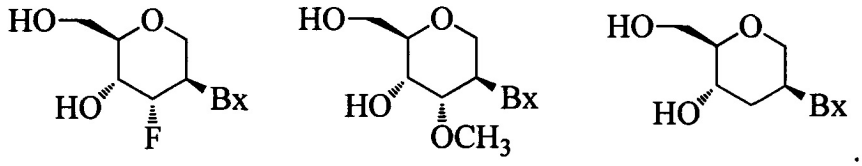
В данном документе "4'-2' бициклический нуклеозид" или "от 4' к 2' бициклический нуклеозид" относится к бициклическому нуклеозиду, содержащему фуранозное кольцо, содержащее мостик, соединяющий два атома углерода фуранозного кольца, 2'-атом углерода и 4'-атом углерода сахарного кольца.

В данном документе "моноциклические нуклеозиды" относятся к содержащим модифицированные сахарные группировки нуклеозидам, которые не являются бициклическими сахарными группировками. В некоторых воплощениях сахарная группировка или аналог сахарной группировки нуклеозида могут быть модифицированы или замещены в любом положении.

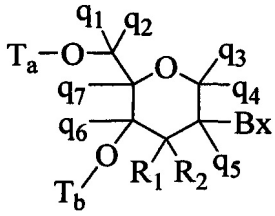
В данном документе '2'-модифицированный сахар" означает фуранозильный сахар, модифицированный в положении 2'. В некоторых воплощениях такие модификации включают заместители, выбранные из заместителей, включающих, без ограничения, галогенид, замещенный и незамещенный алкокси, замещенный и незамещенный тиоалкил, замещенный и незамещенный аминоалкил, замещенный и незамещенный алкил, замещенный и незамещенный аллил и замещенный и незамещенный алкинил. В некоторых воплощениях 2'-модификации выбраны из заместителей, включающих, без ограничения, $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nF$, $O(CH_2)_nONH_2$, $OCH_2C(=O)N(H)CH_3$ и $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$, где n и m означают число от 1 до примерно 10. Другие 2'-заместители могут быть также выбраны из C_1-C_{12}алкила, замещенного алкила, алкенила, алкинила, алкарила, аралкила, O-алкарила или O-аралкила, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, F, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, гетероциклоалкила, гетероциклоалкарила, аминоалкиламино, полиалкиламино, замещенного силила, РНК-расщепляющей группы, репортерной группы, интеркалятора, группы для улучшения фармакокинетических свойств или группы для улучшения фармакодинамических свойств антисмыслового соединения и других заместителей, имеющих подобные свойства. В некоторых воплощениях модифицированные нуклеозиды содержат 2'-MOE боковую цепь (Baker et al; J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000). Такое 2'-MOE замещение было описано как обеспечивающее улучшенную аффинность связывания по сравнению с немодифицированными нуклеозидами и другими модифицированными нуклеозидами, такими как 2'-O-метильные, -O-пропильные и -O-аминопропильные. Было показано также, что олигонуклеотиды, имеющие 2'-MOE заместитель, являются антисмысловыми ингибиторами экспрессии генов с многообещающими характеристиками для использования in vivo (Martin, Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504; Altmann et al., Chimia, 1996, 50, 168-176; Altmann et al., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637; и Altmann et al., Nucleisides Nucleotides, 1997, 16, 917-926).

В данном документе "модифицированный тетрагидропирановый нуклеозид" или "модифицированный THP нуклеозид" означает нуклеозид, имеющий шестичленный

тетрагидропирановый "сахар", заменяющий пентофуранозильный остаток в нормальных нуклеозидах (суррогат сахара). Модифицированные THP нуклеозиды включают, без ограничения, те, которые упоминаются в данной области как гекситоловая нуклеиновая кислота (HNA), анитоловая нуклеиновая кислота (ANA), маннитоловая нуклеиновая кислота (MNA) (смотри Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854) или фтор-HNA (F-HNA), имеющие тетрагидропирановую кольцевую систему, как проиллюстрировано ниже:



В некоторых воплощениях выбирают суррогаты сахара, имеющие формулу VII:



VII

где независимо для каждого указанного по меньшей мере одного тетрагидропиранового аналога нуклеозида формулы VII:

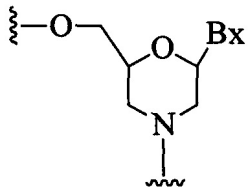
Bx представляет собой группировку гетероциклического основания;

каждый из T_a и T_b независимо представляет собой группу межнуклеозидной связи, связывающую тетрагидропирановый аналог нуклеозида с антисмысловым соединением, или один из T_a и T_b представляет собой группу межнуклеозидной связи, связывающую тетрагидропирановый аналог нуклеозида с антисмысловым соединением, а другой из T_a и T_b представляет собой H, защитную группу гидроксила, связанную конъюгированную группу или 5' или 3'-концевую группу;

каждый из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 независимо представляет собой H, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или замещенный C_2-C_6алкинил; и каждый из R_1 и R_2 выбран из водорода, гидроксила, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ и CN, где X представляет собой O, S или NJ_1, и каждый из J_1, J_2 и J_3 независимо представляет собой H или C_1-C_6алкил.

В некоторых воплощениях предложены модифицированные THP нуклеозиды формулы VII, где каждый из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 представляет собой H. В некоторых воплощениях по меньшей мере один из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 является иным, чем H. В некоторых воплощениях по меньшей мере один из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 представляет собой метил. В некоторых воплощениях предложены THP нуклеозиды формулы VII, где один из R_1 и R_2 представляет собой фтор. В некоторых воплощениях R_1 представляет собой фтор, а R_2 представляет собой H; R_1 представляет собой метокси, а R_2 представляет собой H; и R_1 представляет собой метоксиэтокси, а R_2 представляет собой H.

В некоторых воплощениях суррогаты сахара содержат кольца, имеющие более 5 атомов и более одного гетероатома. Например, сообщалось о нуклеозидах, содержащих группировки морфолинового сахара, и об их использовании в олигомерных соединениях (смотри, например, Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510; и патенты США 5698685, 5166315, 5185444 и 5034506). В данном документе термин "морфолино" означает суррогат сахара, имеющий следующую формулу:



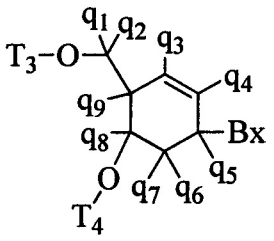
.

В некоторых воплощениях морфолино могут быть модифицированы, например путем присоединения или изменения различных групп-заместителей вышеуказанной морфолиновой структуры. Такие суррогаты сахара упоминаются в данном документе как "модифицированные морфолино".

Предложены также комбинации модификаций, такие как, без ограничения, 2'-F-5'-метил-замещенные нуклеозиды (смотри PCT Международную заявку WO 2008/101157, опубликованную 8/21/08, в отношении других раскрытых 5'-, 2'-бис замещенных нуклеозидов) и замену атома кислорода рибозильного кольца атомом S и дополнительное замещение в положении 2' (смотри публикацию заявки на патент США US2005-0130923, опубликованной 16 июня 2005 года) или, альтернативно, 5'-замещение бициклической нуклеиновой кислоты (смотри PCT Международную заявку WO 2007/134181, опубликованную 11/22/07, где 4'-CH_2-O-2' бициклический нуклеозид дополнительно замещен в положении 5' 5'-метильной или 5'-винильной группой). Синтез и получение карбоциклических бициклических нуклеозидов наряду с их олигомеризацией и биохимическими исследованиями также были описаны (Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(26), 8362-8379).

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения содержат один или более модифицированных циклогексенильных нуклеозидов, которые являются нуклеозидом, имеющим шестичленный циклогексенил вместо пентофуранозильного остатка в существующих в природе нуклеозидах. Модифицированные циклогексенильные нуклеозиды включают, без ограничения, те, которые описаны в данной области (смотри, например, публикацию PCT заявки WO 2010/036696, опубликованной 10 апреля 2010 года, поданной заявителем настоящей заявки и одновременно находящейся на рассмотрении; Robeyns et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130(6), 1979-1984; Horvath et al., Tetrahedron Letters, 2007, 48, 3621-3623; Nauwelaerts et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(30), 9340-9348; Gu et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2005, 24(5-7), 993-998; Nauwelaerts et al., Nucleic Acids Research, 2005, 33(8), 2452-2463; Robeyns et al., Acta Crystallographica, Section F: Structural Biology and Crystallization Communications, 2005, F61 (6), 585-586; Gu et al., Tetrahedron, 2004, 60(9), 2111-2123; Gu et al., Oligonucleotides, 2003, 13(6), 479-489; Wang et al., J. Org. Chem., 2003, 66, 4499-4505; Verbeure et al.. Nucleic Acids Research, 2001, 29(24), 4941-4947; Wang et al., J. Org. Chem., 2001, 66, 8478-82; Wang et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2001, 20(4-7), 785-788; Wang et al., J. Am. Chem., 2000, 122, 8595-8602; публикацию PCT заявки WO 06/047842; и публикацию PCT заявки WO 01/049687; полный текст каждого из указанных источников информации включен в данное описание посредством ссылки).

Некоторые модифицированные циклогексенильные нуклеозиды имеют формулу X.



X ,

где независимо для каждого указанного по меньшей мере одного циклогексенильного аналога нуклеозида формулы X:

Bx представляет собой группировку гетероциклического основания;

каждый из T_3 и T_4 независимо, представляет собой группу межнуклеозидной связи, связывающую тетрагидропирановый аналог нуклеозида с антисмысловым соединением, или один из T_3 и T_4 представляет собой группу межнуклеозидной связи, связывающую тетрагидропирановый аналог нуклеозида с антисмысловым соединением, а другой из T_3 и T_4 представляет собой H, защитную группу гидроксила, связанную конъюгированную группу или 5' или 3'-концевую группу; и

каждый из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 независимо представляет собой H, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или замещенный C_2-C_6алкинил или другую группу-заместитель сахара.

В данном документе '2'-модифицированный" или "2'-замещенный" относится к нуклеозиду, содержащему сахар, содержащий заместитель в положении 2', иной чем H или OH. 2'-Модифицированные нуклеозиды включают, без ограничения, бициклические нуклеозиды, где мостик, соединяющий два атома углерода сахарного кольца, соединяет 2'-углерод и другой углерод сахарного кольца; и нуклеозиды с немостиковыми 2'-заместителями, такими как аллил, амино, азидо, тио, O-аллил, O-C_1-C_{10}алкил, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-O$(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-N(R_m)(R_n) или O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n), где каждый из R_m и R_n независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1-C_{10}алкил. 2'-Модифицированные нуклеозиды дополнительно могут содержать другие модификации, например в положениях сахара и/или нуклеооснования.

В данном документе "2'-F" относится к нуклеозиду, содержащему сахар, содержащий фтор в положении 2' сахарного кольца.

В данном документе каждый из "2'-OMe", или "2'-OCH_3", или "2'-O-метил" относится к нуклеозиду, содержащему сахар, содержащий группу -OCH_3 в положении 2' сахарного кольца.

В данном документе "олигонуклеотид" относится к соединению, содержащему множество связанных нуклеозидов. В некоторых воплощениях один или более из множества нуклеозидов является модифицированным. В некоторых воплощениях олигонуклеотид содержит один или более рибонуклеозидов (РНК) и/или дезоксирибонуклеозидов (ДНК).

В данной области также известны многие другие бициклические и трициклические суррогатные сахарные кольцевые системы, которые могут быть использованы для модификации нуклеозидов для введения в антисмысловые соединения (смотри, например, обзорную статью Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854). Такие кольцевые системы могут подвергаться различным дополнительным замещениям для усиления активности.

Способы получения модифицированных Сахаров общеизвестны специалистам в данной области. Некоторые репрезентативные патенты США, в которых описано получение таких модифицированных Сахаров, включают, без ограничения, патенты США 4981957, 5118800, 5319080, 5359044, 5393878, 5446137, 5466786, 5514785, 5519134, 5567811, 5576427, 5591722, 5597909, 5610300, 5627053, 5639873, 5646265, 5670633, 5700920, 5792847 и 6600032 и Международную заявку PCT/US2005/019219, поданную 2 июня 2005 года и опубликованную как WO 2005/121371 22 декабря 2005 года; полное содержание этих источников информации включено в данное описание посредством ссылки.

В нуклеотидах, имеющих модифицированные сахарные группировки, группировки нуклеооснований (природных, модифицированных или их комбинаций) поддерживаются для гибридизации с соответствующей нуклеиновой кислотой-мишенью.

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения содержат один или более нуклеозидов, имеющих модифицированные сахарные группировки. В некоторых воплощениях модифицированной сахарной группировкой является 2'-MOE. В некоторых воплощениях 2'-MOE-модифицированные нуклеозиды расположены в гэпмерном мотиве. В некоторых воплощениях модифицированной сахарной группировкой является бициклический нуклеозид, имеющий мостиковую группу (4'-CH(CH_3)-O-2'). В некоторых воплощениях (4'-CH(CH_3)-O-2')-модифицированные нуклеозиды расположены в "крыльях" гэпмерного мотива.

Модифицированные нуклеооснования

Модифицированные или замещенные нуклеооснования (или основания) структурно отличаются от существующих в природе или синтетических немодифицированных нуклеооснований, но все же функционально взаимозаменяемых с ними. Как природные, так и модифицированные нуклеооснования способны участвовать в образовании водородных связей. Такие модифицированные нуклеооснования могут придавать антисмысловым соединениям устойчивость к нуклеазам, аффинность связывания или некоторые другие полезные биологические свойства. Модифицированные нуклеооснования включают синтетические и природные нуклеооснования, такие как, например, 5-метилцитозин (5-Me-C). Некоторые замещения нуклеооснований, включая 5-метилцитозиновое замещение, особенно полезны для увеличения аффинности связывания антисмыслового соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью. Например, было показано, что 5-метилцитозиновые замещения увеличивают стабильность дуплекса нуклеиновых кислоту на 0,6-1,2°C (Sanghvi, Y.S., Crooke, S.T. and Lebleu, B., eds., Antisense Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278).

Дополнительные модифицированные нуклеооснования включают 5-гидроксиметил-цитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метильные и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-пропильные и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин и 2-тиоцитозин, 5-галоген-урацил и -цитозин, 5-пропинил (-C≡C-CH_3)-урацил и -цитозин и другие алкинильные производные пиримидиновых оснований, 6-азо-урацил, -цитозин и -тимин, 5-урацил- (псевдоурацил-), 4-тиоурацил-, 8-галоген", 8-амино-, 8-тиол-, 8-тиоалкил-, 8-гидроксил-замещенные и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-галоген-, в частности 5-бром-, 5-трифторметил-замещенные и другие 5-замещенные урацилы и цитозины, 7-метилгуанин и 7-метиладенин, 2-F-аденин, 2-амино-аденин, 8-азагуанин и 8-азааденин, 7-деазагуанин и 7-деазааденин и 3-деазагуанин и 3-деазааденин.

Группировки гетероциклических оснований могут также включать те группировки,

в которых пуриновое или пиримидиновое основание заменено другими гетероциклами, например 7-деаза-аденин, 7-деазагуанозин, 2-аминопиридин и 2-пиридон. Нуклеооснования, которые особенно полезны для увеличения аффинности связывания антисмысловых соединений, включают 5-замещенные пиримидины, 6-азапиримидины и N-2-, N-6- и O-6-замещенные пурины, включая 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил и 5-пропинилцитозин.

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, направленно воздействующие на нуклеиновую кислоту рецептора андрогенов, содержат одно или более модифицированных нуклеооснований. В некоторых воплощениях укороченные или гэп-расширенные антисмысловые олигонуклеотиды, направленно воздействующие на нуклеиновую кислоту рецептора андрогенов, содержат одно или более модифицированных нуклеооснований. В некоторых воплощениях модифицированным нуклеооснованием является 5-метилцитозин. В некоторых воплощениях каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Конъюгированные антисмысловые соединения

Антисмысловые соединения могут быть ковалентно связаны с одной(им) или более группировками или конъюгатами, которые усиливают активность, клеточное распределение или клеточный захват полученных антисмысловых олигонуклеотидов. Типичные конъюгированные группы включают холестериновые группировки и липидные группировки. Дополнительные конъюгированные группы включают углеводы, фосфолипиды, биотин, феназин, фолат, фенантридин, антрахинон, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины и красители.

Антисмысловые соединения могут быть модифицированы также, чтобы иметь одну или более стабилизирующих групп, которые обычно присоединены к одному или обоим концам антисмысловых соединений для усиления свойств, таких как, например, устойчивость к нуклеазам. В число стабилизирующих групп входят кэп-структуры. Эти концевые модификации защищают антисмысловое соединение, имеющее концевую нуклеиновую кислоту, от расщепления эндонуклеазами и могут улучшать доставку в клетку и/или локализацию в клетке. Кэп может присутствовать на 5'-конце (5'-кэп) или на 3'-конце (3'-кэп) или может присутствовать на обоих концах. Кэп-структуры общеизвестны в данной области и включают, например, инвертированные лишенные азотистых оснований дезокси кэпы. Дополнительно, 3'- и 5'-стабилизирующие группы, которые могут быть использованы для копирования одного или обоих концов антисмыслового соединения с целью придания устойчивости к нуклеазам, включают группы, которые раскрыты в WO 03/004602, опубликованной 16 января 2003 года.

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, включая, без ограничения, соединения, которые, в частности, пригодны для использования в качестве оцРНК, модифицированы путем присоединения одной или более конъюгированных групп. Как правило, конъюгированные группы модифицируют одно или более свойств присоединенного олигонуклеотида, включая, без ограничения, фармакодинамику, фармакокинетику, стабильность, связывание, всасывание, клеточное распределение, клеточный захват, нагрузку и клиренс. Конъюгированные группы рутинно используют в химических областях и связывают с родительским соединением, таким как олигонуклеотид, напрямую или через возможную конъюгированную связывающую группировку или конъюгированную связывающую группу. Конъюгированные группы включают, без ограничения, интеркаляторы, репортерные молекулы, полиамины, полиамиды, полиэтиленгликоли, тиоэфиры, полиэфиры, холестерины, тиохолестерины, группировки холевой кислоты, фолат, липиды, фосфолипиды, биотин, феназин,

фенантридин, антрахинон, адамантан, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины и красители. Ранее были описаны некоторые конъюгированные группы, например холестериновая группировка (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), холевая кислота (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Let, 1994, 4, 1053-1060), тиоэфир, например гексил-S-тритилтиол (Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Let., 1993, 3, 2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538), алифатическая цепь, например додекандиольные или ундецильные остатки (Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54), фосфолипид, например ди-гексадецил-гас-глицерин или триэтил-аммония 1,2-ди-О-гексадецил-гас-глицеро-3-Н-фосфонат (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783), полиаминная или полиэтиленгликолевая цепь (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973) или адамантан-уксусная кислота (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654), пальмитильная группировка (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237), или октадециламин, или гексиламино-карбонил-оксихолестериновая группировка (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937).

Относительно дополнительных конъюгатов, включая те из них, которые полезны для оцРНК, и их расположения в антисмысловых соединениях, смотри, например, PCT публикацию № WO2013/033230.

Композиции и способы изготовления фармацевтических композиций

Антисмысловые олигонуклеотиды могут быть смешаны с фармацевтически приемлемыми активными или инертными веществами с получением фармацевтических композиций или препаратов. Композиции и способы изготовления фармацевтических композиций зависят от целого ряда критериев, включая, без ограничения, путь введения, степень заболевания или доза, которая предназначена для введения.

Антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту рецептора андрогенов, можно использовать в фармацевтических композициях, объединяя антисмысловое соединения с подходящим фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемым разбавителем является вода, такая как стерильная вода, пригодная для инъекций. Соответственно, в одном воплощении в способах, описанных в данном документе, используют фармацевтическую композицию, содержащую антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту рецептора андрогенов, и фармацевтически приемлемый разбавитель. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемым разбавителем является вода. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, предложенный в данном документе.

Фармацевтические композиции, содержащие антисмысловые соединения, охватывают любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или соли таких сложных эфиров или любой другой олигонуклеотид, который после введения животному, включая человека, способен образовывать (прямо или опосредованно) биологически активный метаболит или его остаток. Соответственно, например, изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям антисмысловых соединений, пролекарствам, фармацевтически приемлемым солям таких пролекарств и другим биологическим эквивалентам. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, без ограничения, натриевые и калиевые соли.

Пролекарство может включать антисмысловые соединения с введенными по одному или обоим концам дополнительными нуклеозидами, которые отщепляются эндогенными

нуклеазами в организме с образованием активного антисмыслового соединения.

Тестирование антисмысловых олигонуклеотидов in vitro

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

Клетки можно обрабатывать антисмысловыми олигонуклеотидами, когда клетки достигают приблизительно 60-80%-ной конфлюэнтности в культуре.

Один реагент, обычно используемый для введения антисмысловых олигонуклеотидов в культивированные клетки, представляет собой катионный липидный реагент для трансфекции LIPOFECTIN (Invitrogen, Carlsbad, CA). Антисмысловые олигонуклеотиды можно смешивать с LIPOFECTIN в OPTI-MEM 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) до достижения желаемой конечной концентрации антисмыслового олигонуклеотида и концентрации LIPOFECTIN, которая может находиться в диапазоне от 2 до 12 мкг/мл на 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида.

Другой реагент, используемый для введения антисмысловых олигонуклеотидов в культивированные клетки, представляет собой LIPOFECTAMINE (Invitrogen, Carlsbad, CA). Антисмысловой олигонуклеотид смешивают с LIPOFECTAMINE в среде OPTI-MEM 1 с пониженным содержанием сыворотки (Invitrogen, Carlsbad, CA) до достижения желаемой концентрации антисмыслового олигонуклеотида и концентрации LIPOFECTAMINE, которая может находиться в диапазоне от 2 до 12 мкг/мл на 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида.

Другой метод, используемый для введения антисмысловых олигонуклеотидов в культивированные клетки, включает электропорацию.

Еще один метод, используемый для введения антисмысловых олигонуклеотидов в культивированные клетки, включает свободный захват олигонуклеотидов клетками.

Клетки обрабатывают антисмысловыми олигонуклеотидами рутинными методами. Клетки могут быть харвестированы через 16-24 часов после обработки антисмысловым олигонуклеотидом, и в этот момент уровни РНК или белка нуклеиновых кислот-мишеней измеряют методами, известными в данной области и описанным в данном документе. Как правило, при выполнении обработок в многократных повторах данные представляют в виде среднего значения повторных обработок.

Используемая концентрация антисмыслового олигонуклеотида варьирует от линии клеток к линии клеток. Методы определения оптимальной концентрации антисмыслового олигонуклеотида для конкретной линии клеток общеизвестны в данной области. Антисмысловые олигонуклеотиды обычно используют в концентрациях в пределах от 1 нМ до 300 нМ при трансфекции с использованием LIPOFECTAMINE. Антисмысловые олигонуклеотиды используют в более высоких концентрациях в пределах от 625 до 20000 нМ при трансфекции с использованием электропорации.

Выделение РНК

Анализ РНК может быть осуществлен по общей клеточной РНК или поли(А)+ мРНК. Методы выделения РНК общеизвестны в данной области. РНК получают способами, известными в данной области, например используя реагент TRIZOL (Invitrogen, Carlsbad, CA) согласно рекомендованным протоколам производителя.

Воплощения:

E1. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеооснований любой из последовательностей нуклеооснований SEQ ID NO: 12-179.

E2. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую последовательность нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179.

E3. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 12-179.

E4. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеооснований любой из последовательностей нуклеооснований SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175.

E5. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую последовательность нуклеооснований SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175.

E6. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности нуклеооснований SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175.

E7. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, комплементарных в пределах нуклеотидов 2957-2972, 3079-3094, 3099-3114, 3109-3124, 3113-3128, 3120-3135, 3133-3148, 3224-3239, 3226-3241, 3351-3366, 3353-3368, 3361-3376, 3388-3403, 3513-3528, 3517-3532, 3519-3534, 3641-3656, 3735-3750, 3764-3779, 3768-3783, 3798-3813, 3799-3814, 3851-3866, 3870-3885, 3874-3889, 3876-3891, 3878-3893, 3884-3899, 3886-3901, 3888-3903, 3901-3916, 3956-3971, 3962-3977, 3964-3979, 3967-3982, 4019-4034, 4038-4053, 4049-4064, 4056-4071, 4059-4074, 4062-4077, 4066-4081, 4070-4085, 4101-4116, 4103-4118, 4105-4120, 4109-4124, 4305-4320, 4405-4420, 4532-4547, 4534-4549, 4537-4552, 4539-4554, 4555-4570, 4571-4586, 4573-4588, 4578-4593, 4597-4612, 4632-4647, 4655-4670, 4656-4671, 4662-4677, 4699-4714, 4747-4762, 4750-4765, 4752-4767, 4754-4769, 4755-4770, 4769-4784, 4798-4813, 4804-4819, 4807-4822, 4833-4848, 4837-4852, 4839-4854, 4865-4880, 4868-4883, 4872-4887, 4874-4889, 4876-4891, 4887-4902, 4889-4904, 4916-4931, 4918-4933, 4938-4953, 4942-4957, 4944-4959, 4951-4966, 5050-5065, 5052-5067, 5054-5069, 5056-5071, 5060-5075, 5061-5076, 5062-5077, 5133-5148, 5141-5156, 5155-5170, 5265-5280, 5293-5308, 5308-5323, 5392-5407, 5448-5463, 5469-5484, 5481-5496, 5483-5498, 5486-5501, 5488-5503, 5494-5509, 5521-5536, 5666-5681, 6222-6237, 6701-6716, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479, 10217-10232, 10250-10265, 10865-10880. 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-13361, 16555-16570, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 29329-29344, 32290-32305, 33315-33330, 39055-39070, 40615-40630, 42017-42032, 56050-56065, 58719-58734, 58720-58739, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58725-58740, 58750-58769, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 60902-60917, 67454-67469, 114874-114889, 115272-115287, 115365-115380, 134971-134986, 102156-102171, 139682-139697, 139762-139777, 139782-139797, 144856-144871, 144938-144953, 148406-148421, 148443-148458, 148520-148535, 181695-181710, 182958-182973 или 183049-183064 из SEQ ID NO: 1, где указанный модифицированный олигонуклеотид является по меньшей мере на 90% комплементарным SEQ ID NO: 1.

E8. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеооснований, содержащую участок из по меньшей мере 8 смежных нуклеооснований, на 100% комплементарный участку равной длины нуклеооснований 2957-2972, 3079-3094, 3099-

3114, 3109-3124, 3113-3128, 3120-3135, 3133-3148, 3224-3239, 3226-3241, 3351-3366, 3353-3368, 3361-3376, 3388-3403, 3513-3528, 3517-3532, 3519-3534, 3641-3656, 3735-3750, 3764-3779, 3768-3783, 3798-3813, 3799-3814, 3851-3866, 3870-3885, 3874-3889, 3876-3891, 3878-3893, 3884-3899, 3886-3901, 3888-3903, 3901-3916, 3956-3971, 3962-3977, 3964-3979, 3967-3982, 4019-4034, 4038-4053, 4049-4064, 4056-4071, 4059-4074, 4062-4077, 4066-4081, 4070-4085, 4101-4116, 4103-4118, 4105-4120, 4109-4124, 4305-4320, 4405-4420, 4532-4547, 4534-4549, 4537-4552, 4539-4554, 4555-4570, 4571-4586, 4573-4588, 4578-4593, 4597-4612, 4632-4647, 4655-4670, 4656-4671, 4662-4677, 4699-4714, 4747-4762, 4750-4765, 4752-4767, 4754-4769, 4755-4770, 4769-4784, 4798-4813, 4804-4819, 4807-4822, 4833-4848, 4837-4852, 4839-4854, 4865-4880, 4868-4883, 4872-4887, 4874-4889, 4876-4891, 4887-4902, 4889-4904, 4916-4931, 4918-4933, 4938-4953, 4942-4957, 4944-4959, 4951-4966, 5050-5065, 5052-5067, 5054-5069, 5056-5071, 5060-5075, 5061-5076, 5062-5077, 5733-5148, 5141-5156, 5155-5170, 5265-5280, 5293-5308, 5308-5323, 5392-5407, 5448-5463, 5469-5484, 5481-5496, 5483-5498, 5486-5501, 5488-5503, 5494-5509, 5521-5536, 5666-5681, 6222-6237, 6701-6716, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479, 10217-10232, 10250-10265, 10865-10880, 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-13361, 16555-16570, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 29329-29344, 32290-32305, 33315-33330, 39055-39070, 40615-40630, 42017-42032, 56050-56065, 58719-58734, 58720-58739, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58725-58740, 58750-58769, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 60902-60917, 67454-67469, 114874-114889, 115272-115287, 115365-115380, 134971-134986, 102156-102171, 139682-139697, 139762-139777, 139782-139797, 144856-144871, 144938-144953, 148406-148421, 148443-148458, 148520-148535, 181695-181710, 182958-182973 или 183049-183064 SEQ ID NO: 1, где последовательность нуклеооснований модифицированного олигонуклеотида комплементарна SEQ ID NO: 1.

E9. Соединение по любому из E1, E7 или E8, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий 10-30 связанных нуклеозидов, комплементарных в пределах экзона 1 нуклеотидов 2957-2972, 3079-3094, 3099-3114, 3109-3124, 3113-3128, 3120-3135, 3133-3148, 3224-3239, 3226-3241, 3351-3366, 3353-3368, 3361-3376, 3388-3403, 3513-3528, 3517-3532, 3519-3534, 3641-3656, 3735-3750, 3764-3779, 3768-3783, 3798-3813, 3799-3814, 3851-3866, 3870-3885, 3874-3889, 3876-3891, 3878-3893, 3884-3899, 3886-3901, 3888-3903, 3901-3916, 3956-3971, 3962-3977, 3964-3979, 3967-3982, 4019-4034, 4038-4053, 4049-4064, 4056-4071, 4059-4074, 4062-4077, 4066-4081, 4070-4085, 4101-4116, 4103-4118, 4105-4120, 4109-4124, 4305-4320, 4405-4420, 4532-4547, 4534-4549, 4537-4552, 4539-4554, 4555-4570, 4571-4586, 4573-4588, 4578-4593, 4597-4612, 4632-4647, 4655-4670, 4656-4671, 4662-4677, 4699-4714, 4747-4762, 4750-4765, 4752-4767, 4754-4769, 4755-4770, 4769-4784, 4798-4813, 4804-4819, 4807-4822, 4833-4848, 4837-4852, 4839-4854, 4865-4880, 4868-4883, 4872-4887, 4874-4889, 4876-4891, 4887-4902, 4889-4904, 4916-4931, 4918-4933, 4938-4953, 4942-4957, 4944-4959, 4951-4966, 5050-5065, 5052-5067, 5054-5069, 5056-5071, 5060-5075, 5061-5076, 5062-5077, 5133-5148, 5141-5156, 5155-5170, 5265-5280, 5293-5308, 5308-5323, 5392-5407, 5448-5463, 5469-5484, 5481-5496, 5483-5498, 5486-5501, 5488-5503, 5494-5509 или 5521-5536 SEQ ID NO: 1.

E10. Соединение по E9, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий 10-30 связанных нуклеозидов, комплементарных в пределах экзона 1 нуклеотидов 5052-5067 SEQ ID NO: 1.

E11. Соединение по любому из E1, E7 или E8, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий 10-30 связанных нуклеозидов, комплементарных в пределах интрона 1 нуклеотидов 5666-5681, 6222-6237, 6701-6716, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653,

9464-9479, 10217-10232, 10250-10265, 10865-10880, 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-13361, 16555-16570, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 29329-29344, 32290-32305, 33315-33330, 39055-39070, 40615-40630, 42017-42032, 56050-56065, 58719-58734, 58720-58739, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58725-58740, 58750-58769, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 60902-60917, 67454-67469, 114874-114889, 115272-115287, 115365-115380 или 134971-134986 SEQ ID NO: 1.

E12. Соединение по E11, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий 10-30 связанных нуклеозидов, комплементарных в пределах интрона 1 нуклеотидов 8638-8653, 11197-11212, 40615-40630, 58719-58734, 58720-58735 или 58721-58736 SEQ ID NO: 1.

E13. Соединение по любому из E1-12, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный сахар.

E14. Соединение по E13, где по меньшей мере один модифицированный сахар содержит 2'-O-метоксиэтильную группу.

E15. Соединение по E13, где по меньшей мере один модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар.

E16. Соединение по E15, где бициклический сахар содержит группу 4'-$CH(CH_3)$-O-2'.

E17. Соединение по E15, где бициклический сахар содержит группу 4'-CH_2-O-2' или 4'-$(CH_2)_2$-O-2'.

E18. Соединение по любому из E1-17, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

E19. Соединение по E18, где каждая межнуклеозидная связь антисмыслового олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

E20. Соединение по любому из E1-19, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одно модифицированное нуклеооснование.

E21. Соединение по E20, где модифицированное нуклеооснование представляет собой 5-метилцитозин.

E22. Соединение по любому из E1-21, где модифицированный оли гону клеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом", и где каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит модифицированный сахар.

E23. Соединение по E22, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из 3 связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло" состоящий из 3 связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом", где каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит 2'-O-метоксиэтил-сахар или связанный этил-сахар; и где каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь.

E24. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 35, или его фармацевтически приемлемая соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 9 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый из трех связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; четыре связанных нуклеозида 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и 2'-O-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

E25. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 39, или его фармацевтически приемлемая соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 9 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый из трех связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; четыре связанных нуклеозида 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и 2'-O-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

E26. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 39, или его фармацевтически приемлемая соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 8 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; четыре связанных нуклеозида 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-O-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; четыре связанных нуклеозида 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и 2'-O-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

E27. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 39, или его фармацевтически приемлемая соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 8 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; пять связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-O-метоксиэтил-сахар, 2'-O-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из трех связанных нуклеозидов 3'-

сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

E28. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 39, или его фармацевтически приемлемая соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 7 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из пяти связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; четыре связанных нуклеозида 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-О-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; пять связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, 2'-О-метоксиэтил-сахар и 2'-О-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

E29. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 35, или его фармацевтически приемлемая соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 7 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из шести связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; шесть связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-О-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, 2'-О-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из трех связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

E30. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 43, или его фармацевтически приемлемая соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

E31. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 124, или его фармацевтически приемлемая соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

E32. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 150, или его фармацевтически приемлемая соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метил цитозин.

E33. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 155, или его фармацевтически приемлемая соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

E34. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 169, или его фармацевтически приемлемая соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

E35. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 175, или его фармацевтически приемлемая соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар;

каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

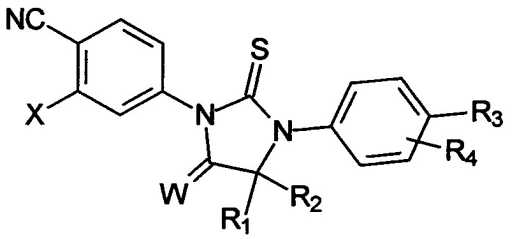
E36. Соединение по любому из E1-35, где модифицированный олигонуклеотид является по меньшей мере на 90% комплементарным нуклеиновой кислоте, кодирующей рецептор андрогенов.

E37. Соединение по любому из E1-36, где антисмысловой олигонуклеотид является на 100% комплементарным нуклеиновой кислоте, кодирующей рецептор андрогенов.

E38. Соединение по E37, где нуклеиновая кислота, кодирующая рецептор андрогенов, содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 1-8.

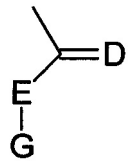
E39. Композиция, содержащая соединение по любому из E1-38 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

E40. Композиция, содержащая соединение по любому из E1-38 и диарилгидантоиновый ингибитор рецептора андрогенов (AR) формулы XVI:



(XVI)

где X выбран из группы, состоящей из трифторметила и йода, где W выбран из группы, состоящей из O и NR5, где R5 выбран из группы, состоящей из H, метила и



где D представляет собой S или O, и E представляет собой N или O, и G представляет собой алкил, арил, замещенный алкил или замещенный арил; или D представляет собой S или O, и E-G вместе представляют собой C1-C4 низший алкил,

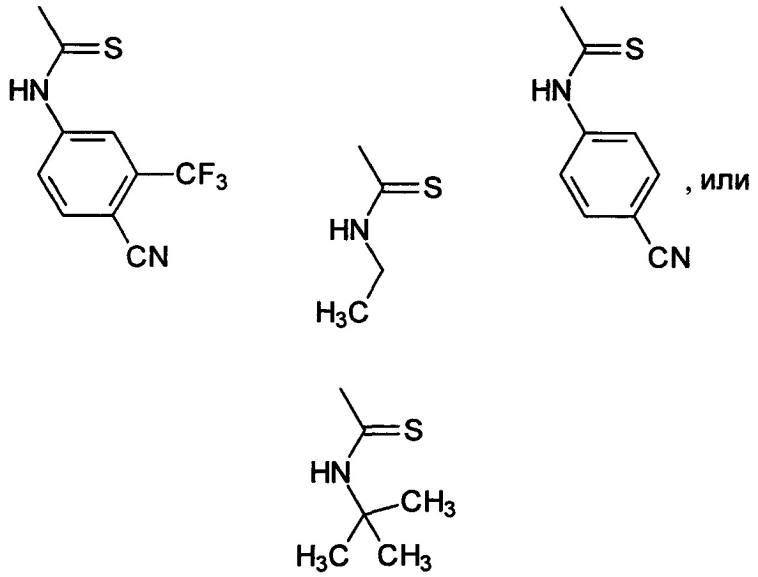
где R1 и R2 вместе содержат восемь или меньше атомов углерода и выбраны из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, включая галогеноалкил, и вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклоалкильную или замещенную циклоалкильную группу,

где R3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, метила, C1-C4алкокси, формила, галогенацетокси, трифторметила, циано, нитро, гидроксила, фенила, амино, метилкарбамоила, метоксикарбонила, ацетамидо, метансульфонамино, метансульфонила, 4-метансульфонил-1 -пиперизинила, пиперизинила и C1-C6алкила или алкенила, возможно замещенного гидроксилом, метокси карбон илом, циано, амино, амидо, нитро, карбамоилом или замещенным карбамоилом, включая метилкарбамоил, диметилкарбамоил и гидроксиэтилкарбамоил,

где R4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила и галогеноалкила, и

где R3 не является метиламинометилом или диметиламинометилом.

R5 может представлять собой



E41. Композиция по E40, где диарилгидантоиновым ингибитором рецептора андрогенов (AR) является MDV3100.

E42. Композиция, содержащая соединение по любому из E1-38 и антиандрогенный агент, выбранный из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464.

E43. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, имеющему рак, соединения по любому из E1-38 или композиции по любому из E39-42, осуществляя тем самым лечение рака у субъекта.

E44. Антисмысловое соединение по любому из E1-38 или композиция по любому из E39-42 для применения в лечении рака.

E45. Соединение или композиция по E44, где рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак желудка или рак мочевого пузыря.

E46. Соединение или композиция по E45, где рак представляет собой резистентный к кастрации рак предстательной железы.

E47. Соединение или композиция по E46, где резистентный к кастрации рак предстательной железы является резистентным к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464.

E48. Способ по E43, где рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак желудка или рак мочевого пузыря.

E49. Способ по E48, где рак представляет собой резистентный к кастрации рак предстательной железы.

E50. Способ по E49, где резистентный к кастрации рак предстательной железы является резистентным к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464.

E51. Соединение по E44-47 или способ по E49 или E50, где антисмысловое соединение направленно воздействует на вариант сплайсинга AR.

E52. Соединение или способ по E51, где вариант сплайсинга AR не имеет функционального лиганд-связывающего домена.

E53. Соединение по E44-47 или способ по любому из E49-52, где антисмысловое соединение способно снижать экспрессию полноразмерного AR и варианта сплайсинга AR, не имеющего любого одного из экзонов 4-8.

E54. Соединение или способ по E51, где вариант сплайсинга AR состоит из экзонов

1-3.

E55. Соединение по E44-47 или способ по любому из E49-52, где антисмысловое соединение направленно воздействует на AR выше 3'-конца экзона 3 и способно ингибировать рост или пролиферацию клетки рака предстательной железы в большей степени, чем антисмысловое соединение, направленно воздействующее на область AR ниже 3'-конца экзона 3.

E56. Соединение или способ по E55, где антисмысловое соединение, направленно воздействующее на область AR ниже 3'-конца экзона 3, способно снижать уровни полноразмерного AR, но не вариант сплайсинга AR, состоящий из экзонов 1-3.

E57. Соединение или способ по E56, где область ниже 3'-конца экзона 3 содержит экзон 4.

E58. Соединение по E44-47 или способ по любому из E49-52, где клетка рака предстательной железы экспрессирует преимущественно вариант сплайсинга AR по сравнению с полноразмерным AR.

E59. Соединение или способ по E58, где вариант сплайсинга AR не имеет функционального лиганд-связывающего домена.

E60. Способ лечения рака предстательной железы, резистентного к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, у субъекта, включающий введение субъекту антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека выше 3'-конца экзона 3, тем самым осуществляя лечение рака предстательной железы.

E61. Способ по E60, где у субъекта диагностирован рак предстательной железы, резистентный к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464.

E62. Способ по E60 или E61, где антисмысловое соединение направленно воздействует на вариант сплайсинга AR.

E63. Способ по E62, где вариант сплайсинга AR не имеет функционального лиганд-связывающего домена.

E64. Способ по любому из E60-63, где антисмысловое соединение способно снижать экспрессию полноразмерного AR и варианта сплайсинга AR, не имеющего любого одного из экзонов 4-8.

E65. Способ по E64, где вариант сплайсинга AR состоит из экзонов 1-3.

E66. Способ по любому из E60-65, где антисмысловое соединение направленно воздействует на AR выше 3'-конца экзона 3 и способно ингибировать рост или пролиферацию клетки рака предстательной железы, резистентного к диарилгидантоиновому ингибитору рецептора андрогенов (AR), в большей степени, чем антисмысловое соединение, направленно воздействующее на область AR ниже 3'-конца экзона 3.

E67. Способ по E66, где антисмысловое соединение, направленно воздействующее на область AR ниже 3'-конца экзона 3, способно снижать уровни полноразмерного AR, но не варианта сплайсинга AR, не имеющего любого одного из экзонов 4-8.

E68. Способ по E67, где вариант сплайсинга AR состоит из экзонов 1-3.

E69. Способ по E68, где область ниже 3'-конца экзона 3 содержит экзон 4.

E70. Способ по любому из E60-69, где рак предстательной железы является резистентным к кастрации.

E71. Способ по любому из E60-70, где рак предстательной железы содержит клетки, которые экспрессируют преимущественно вариант сплайсинга AR по сравнению с полноразмерным AR.

E72. Способ по E71, где вариант сплайсинга AR не имеет любого одного из экзонов 4-8.

E73. Способ по E72, где вариант сплайсинга AR состоит из экзонов 1-3.

E74. Способ по E72, где вариант сплайсинга AR не имеет функционального лиганд-связывающего домена.

E75. Способ ингибирования роста или пролиферации клетки рака предстательной железы, включающий приведение клетки рака предстательной железы в контакт с антисмысловым соединением, направленно воздействующим на рецептор андрогенов (AR) человека, и антиандрогенным агентом, выбранным из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464, где антисмысловое соединение и антиандрогенный агент в комбинации оказывают синергетическое действие в отношении ингибирования роста или пролиферации клетки рака предстательной железы.

E76. Способ по E75, где антисмысловое соединение направленно воздействует на AR выше 3'-конца экзона 3.

E77. Способ по E75 или E76, где клетку рака предстательной железы приводят в контакт с некоторым количеством антисмыслового соединения и некоторым количеством антиандрогенного агента, которые, каждое или оба, в комбинации меньше, чем количество либо только антисмыслового соединения, либо только антиандрогенного агента, эффективным в ингибировании роста или пролиферации указанной клетки рака предстательной железы.

E78. Способ по любому из E75-77, где антисмысловое соединение и антиандрогенный агент обеспечивают более чем аддитивный эффект по сравнению с только антисмысловым соединением или только антиандрогенным агентом в ингибировании роста или пролиферации указанной клетки рака предстательной железы.

E79. Способ по любому из E75-78, где антисмысловое соединение направленно воздействует на вариант сплайсинга AR.

E80. Способ по E79, где вариант сплайсинга AR не имеет функционального лиганд-связывающего домена.

E81. Способ по любому из E75-80, где антисмысловое соединение способно снижать экспрессию полноразмерного AR и варианта сплайсинга AR, состоящего из экзонов 1-3.

E82. Способ ингибирования роста или пролиферации рецептор андрогенов (AP)-позитивной клетки рака молочной железы, включающий приведение клетки рака молочной железы в контакт с антисмысловым соединением, направленно воздействующим на рецептор андрогенов (AR) человека, при котором ингибируется рост или пролиферация клетки рака молочной железы.

E83. Способ ингибирования экспрессии AR у субъекта, имеющего AR-позитивный рак молочной железы или имеющего риск возникновения рецептор андрогенов (AK)-позитивного рака молочной железы, включающий:

идентификацию субъекта, имеющего AR-позитивный рак молочной железы или имеющего риск возникновения AR-позитивного рака молочной железы, и

введение субъекту антисмыслового соединения, направленно воздействующего на AR человека,

где антисмысловое соединение ингибирует экспрессию AR у субъекта.

E84. Способ лечения AR-позитивного рака молочной железы у субъекта, включающий введение субъекту антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека, тем самым осуществляя лечение рака молочной железы у субъекта.

E85. Способ по любому из E82-84, где AR-позитивный рак молочной железы или клетка рака молочной железы зависит от экспрессии андрогенов для роста.

E86. Способ по любому из E82-85, где рак молочной железы или клетка рака молочной железы является рецептор эстрогенов (EP)-негативным(ой), рецептор прогестерона (PR)-негативным(ой) или Her2/neu-негативным(ой).

E87. Способ по любому из E82-85, где рак молочной железы или клетка рака молочной железы является ER-позитивным(ой) и AR-позитивным(ой).

E88. Способ по любому из E82-85, где рак молочной железы или клетка рака молочной железы является ER-негативным(ой) и AR-позитивным(ой).

E89. Способ по любому из E82-88, где рак молочной железы или клетка рака молочной железы является апокринным раком молочной железы или клеткой апокринного рака молочной железы.

E90. Способ по любому из E60-88, где антисмысловое соединение представляет собой соединение по любому из E1-38 или его фармацевтически приемлемую соль.

E91. Способ по любому из E60-88, где антисмысловое соединение представляет собой соединение по любому из E24-35 или его фармацевтически приемлемую соль.

ПРИМЕРЫ

Не являющееся ограничительным раскрытие предмета изобретения и включение посредством ссылки

Хотя некоторые соединения, композиции и способы, описанные в данном документе с конкретностью согласно некоторым воплощениям, приведенные ниже примеры служат только для иллюстрации соединений, описанных в данном документе, и не предназначены для ограничения таковых. Каждый из источников информации, процитированный в настоящей заявке, во всей полноте включен в нее посредством ссылки.

Пример 1: Антисмысловое ингибирование AR человека в клетках HuVEC

Антисмысловые олигонуклеотиды были сконструированы для направленного воздействия на нуклеиновую кислоту AR и были протестированы в отношении их эффектов на мРНК AR in vitro. Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов в сходных культуральных условиях. Результаты для каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже. Культивированные клетки HuVEC при плотности 20000 клеток на лунку трансфицировали методом электропорации с использованием 500 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После обработки в течение приблизительно 24 часов РНК выделяли из клеток, и уровни мРНК AR измеряли методом количественной ПЦР (полимеразная цепная реакция) в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали комплект праймеров и зондов для человека RTS3559 (прямая последовательность TCCTTCACCAATGTCAACTCC, обозначенная в данном документе как SEQ ID N0: 9; обратная последовательность GAGCCATCCAAACTCTTGAGA, обозначенная как SEQ ID NO: 10; последовательность зонда AGTACCGCATGCACAAGTCCCG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 11). Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, которое измеряли с использованием RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования AR относительно необработанных контрольных клеток. Всего было протестировано 155 олигонуклеотидов. В Таблицах 1 и 2 показаны только те олигонуклеотиды, которые были отобраны для дальнейшего исследования.

Впервые сконструированные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблицах 1 и 2 были сконструированы как гэпмеры 3-10-3 (S)-cET. Гэпмеры представляют собой

гэпмеры длиной 16 нуклеозидов, где центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован содержащими три нуклеозида сегментами-крыльями" как по 5'-направлению, так и по 3'-направлению. Каждый нуклеозид в 5'-сегменте-"крыле" и каждый нуклеозид в 3'-сегменте-"крыле" имеет (S)-cEt модификацию. Межнуклеозидные связи по всей длине каждого гэпмера являются фосфоротиоатными связями. Все цитозиновые остатки по всей длине каждого гэпмера являются 5-метилцитозиновыми остатками. "Сайт инициации" означает нуклеозид с самого 5'-конца, на который гэпмер нацелен в последовательности гена человека. "Стоп-сайт" означает нуклеозид с самого 3'-конца, на который гэпмер нацелен в последовательности гена человека. Каждый гэпмер, указанный в Таблицах 1 и 2, направленно воздействует либо на геномную последовательность AR человека, обозначенную как SEQ ID NO: 1 (GENBANK, номер доступа NT_011669.17, с усечением нуклеотидов от 5079000 до 5270000), либо на последовательность мРНК AR человека, обозначенную как SEQ ID NO: 2 (GENBANK, номер доступа HM_000044.3), либо на обе. "n/a" ("нет данных") означает, что олигонуклеотид не оказывает направленного воздействия на данную последовательность гена.

Таблица 1

Мишень сайт инициации для SEQ ID NO: 1	Мишень сайт инициации для SEQ ID NO: 2	ISIS No	Последовательность	% ингибирования	SEQ ID NO
3799	937	549332	GCGCTCTGACAGCCTC	84	12
3851	989	549334	CACCTGCGGGAAGCTC	83	13
3888	1026	549338	GGCTGTGATGATGCGG	83	14
4047	1185	549345	TCTGGAACAGATTCTG	82	191

4059	1197	549347	CTTCGCGCACGCTCTG	84	15
4534	1672	549358	ATGGTGCTGGCCTCGC	91	16
4655	1793	549360	GGTCGAAGTGCCCCCT	89	17
4699	1837	549361	GACACCGACACTGCCT	84	18
4755	1893	549362	CCCGAAGCTGTTCCCC	85	19
4865	2003	549366	CTTGCCTGCGCTGTCG	84	20
5060	2198	549371	GTTGTAGTAGTCGCGA	93	21
5062	2200	549372	AAGTTGTAGTAGTCGC	92	22
5155	2293	549374	CGCTGCCGTAGTCCA	93	23
5265	2403	549377	AGGATGAGGAAGCGGC	90	24
5392	2530	549379	GCTCCCGCCTCGCCGC	86	25
5448	2586	549380	CGCTTTCCTGGCCCGC	94	26
5483	2621	549381	GCCGCCAGGGTACCAC	89	27
n/a	2721	549383	CCAAACGCATGTCCCC	88	28
102155	2800	549386	GCTTCATCTCCACAGA	77	192
102156	2801	549387	AGCTTCATCTCCACAG	84	29
n/a	2871	549388	TCCCTTCAGCGGCTCT	88	30
144856	2801	549390	TTTCTGCTGGCGCACA	89	31

Таблица 2

Мишень сайт инициации для SEQ ID NO: 1	Мишень сайт инициации для SEQ ID NO: 2	ISIS No	Последовательность	% ингибирования	SEQ ID NO
181695	3602	549414	GTTCATTCGAAGTTCA	81	32
182958	4164	549432	GAGGATCATCACAGAT	90	33
183049	4255	549434	CTAAACTTCCCGTGGC	96	34
58721	n/a	549457	TTGATTTAATGGTTGC	98	35
58751					
58722	n/a	549458	GTTGATTTAATGGTTG	95	36
58752					
58725	n/a	549459	ATGGTTGATTTAATGG	96	37
58755					

Пример 2: Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование AR человека в клетках HuVEC

Гэпмеры из описанного выше исследования, демонстрирующие значительное ингибирование мРНК AR in vitro, были отобраны и протестированы в различных дозах в клетках HuVEC. Клетки высевали при плотности 20000 клеток на лунку и трансфицировали методом элекгропорации антисмысловым олигонуклеотидом в концентрациях 18,5 нМ, 55,6 нМ, 166,7 нМ, 500,0 нМ и 1500,0 нМ, как конкретно указано

в Таблицах 3 и 4. После обработки в течение приблизительно 16 часов РНК выделяли из клеток, и уровни мРНК AR измеряли количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали комплект праймеров и зондов для AR человека RTS3559. Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, который измеряли с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования AR относительно необработанных контрольных клеток. Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов в сходных условиях. Результаты для каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже.

Полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC_{50}) каждого олигонуклеотида также представлена в Таблицах 3 и 4. Как проиллюстрировано, уровни мРНК AR в обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами клетках снижались в зависимости от дозы.

Таблица 3

ISIS No	18,5 нМ	55,6 нМ	166,7 нМ	500,0 нМ	1500,0 нМ	IC_{50} (нМ)
549358	0	29	63	85	95	141
549360	2	44	58	79	83	116
549361	0	12	30	52	66	525
549362	0	10	23	57	74	447
549371	0	30	52	83	88	148
549372	0	22	51	85	89	150
549374	15	40	59	83	92	108
549377	0	13	52	72	93	216
549379	9	11	51	68	88	237
549380	14	50	87	94	98	62
549381	4	14	33	71	91	261
549383	2	10	34	75	88	270
549388	0	15	42	36	86	428
549390	12	0	35	55	91	369

Таблица 4

ISIS No	18,5 нМ	55,6 нМ	166,7 нМ	500,0 нМ	1500,0 нМ	IC_{50} (нМ)
549332	24	35	57	79	79	104
549334	9	29	46	63	72	253
549338	30	32	47	67	78	154
549347	5	15	37	62	71	357
549366	8	44	58	72	91	129
549387	2	9	41	68	92	261
549414	0	21	35	53	76	366
549432	10	15	46	80	92	179
549434	27	38	60	86	96	85
549457	50	70	95	99	99	18
549458	22	48	84	97	98	57
549459	51	61	90	94	97	18

Пример 3: Антисмысловое ингибирование AR человека в клетках HuVEC

Дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды были сконструированы для направленного воздействия на нуклеиновую кислоту AR и были протестированы в отношении их воздействия на мРНК AR in vitro. Культивированные клетки HuVEC при плотности 20000 клеток на лунку трансфицировали методом электропорации 500 нМ антисмысловым олигонуклеотидом. После обработки в течение приблизительно 24 часов РНК выделяли из клеток, и уровни мРНК AR измеряли количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали комплект праймеров и зондов для человека RTS3559. Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, который измеряли с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования AR относительно необработанных контрольных клеток. Всего было протестировано 82 олигонуклеотида. Только те олигонуклеотиды, которые были отобраны для дальнейшего исследования, показаны в Таблице 5.

Впервые сконструированные новые химерные антисмысловые олигонуклеотиды, указанные в Таблице 5, были сконструированы в виде 3-10-3 (S)-cET-гэпмеров или 5-10-5 MOE-гэпмеров. 3-10-3 (S)-cEt-гэпмеры представляют собой гэпмеры длиной 16 нуклеозидов, где центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован содержащими три нуклеозида сегментами-крыльями" как по 5'-направлению, так и по 3'-направлению. Каждый нуклеозид в 5'-сегменте-"крыле" и каждый нуклеозид в 3'-сегменте-"крыле" имеет (S)-cEt модификацию. 5-10-5 MOE-гэпмер представляет собой гэпмер длиной 20 нуклеозидов, в котором центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован содержащими по пять нуклеозидов сегментами-Крыльями" как по 5'-направлению, так и по 3'-направлению. Каждый нуклеозид в 5'-сегменте-"крыле" и каждый нуклеозид в 3'-сегменте-"крыле" имеет 2'-MOE модификацию. Межнуклеозидные связи по всей длине каждого гэпмера являются фосфоротиоатными связями. Все цитозининовые остатки по всей длине

каждого гэпмера являются 5-метилцитозинами. "Сайт инициации" означает нуклеозид с самого 5'-конца, на который гэпмер нацелен в последовательности гена человека. "Стоп-сайт" означает нуклеозид с самого 3'-конца, на который гэпмер нацелен в последовательности гена человека. Каждый гэпмер, указанный в Таблице 5, направленно воздействует на геномную последовательность AR человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 1 (GENBANK, номер доступа NT_011669.17, с усечением нуклеотидов 5079000-5270000).

Таблица 5

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	ISIS No	ISIS No	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
58721	58736	549457	TTGATTTAATGGTTGC	3-10-3	98	35
58751	58766					
58722	58737	549458	GTTGATTTAATGGTTG	3-10-3	94	36
58752	58767					
58725	58740	549459	ATGGTTGATTTAATGG	3-10-3	92	37
58755	58770					
58720	58739	560071	TGGTTGATTTAATGGTTGCA	5-10-5	73	38
58750	58769					
58720	58735	560098	TGATTTAATGGTTGCA	3-10-3	99	39
58750	58765					
58723	58738	560099	GGTTGATTTAATGGTT	3-10-3	95	40
58753	58768					
58724	58739	560100	TGGTTGATTTAATGGT	3-10-3	91	41
58754	58769					
58721	58736	560137	TTGATTTAATGGTTGC	3-10-3	95	35
58751	58766					

Пример 4: Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование AR человека в клетках HuVEC

Гэпмеры из описанных выше исследований, демонстрирующие значительное ингибирование AR мРНК in vitro, были отобраны и протестированы в различных дозах в клетках HuVEC. Клетки высевали при плотности 20000 клеток на лунку и трансфицировали методом электропорации антисмысловым олигонуклеотидом в концентрациях 31,3 нМ, 62,5 нМ, 125,0 нМ, 250,0 нМ, 500,0 нМ и 1000,0 нМ, как конкретно указано в Таблице 6. После обработки в течение приблизительно 16 часов РНК выделяли из клеток, и уровни мРНК AR измеряли количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали комплект праймеров и зондов для AR человека RTS3559. Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, которое измеряли с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования AR относительно необработанных

контрольных клеток. Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов в сходных условиях. Результаты для каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже.

Полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC50) каждого олигонуклеотида также указана в Таблице 6. Как проиллюстрировано, уровни мРНК AR в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами, снижались в зависимости от дозы.

Таблица 6

ISIS No	31,25 нМ	62,5 нМ	125,0 нМ	250,0 нМ	500,0 нМ	1000,0 нМ	IC_{50} (мкМ)
549457	40	57	78	89	96	96	0,03
549458	15	25	47	70	88	93	0,1
549459	16	23	50	71	85	92	0,1
560071	7	0	19	40	57	76	0,4
560098	20	41	64	83	94	94	0,1
560099	13	29	58	72	89	94	0,1
560100	16	24	53	69	81	93	0,1
560137	27	49	61	82	91	96	0,1

Пример 5: Антисмысловое ингибирование AR человека в клетках HuVEC

Дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды были сконструированы для направленного воздействия на нуклеиновую кислоту AR и были протестированы в отношении их воздействия на мРНК AR in vitro. Культивированные клетки HuVEC при плотности 20000 клеток на лунку трансфицировали методом электропорации 250 нМ антисмысловым олигонуклеотидом. После обработки в течение приблизительно 24 часов РНК выделяли из клеток, и уровни мРНК AR измеряли количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали комплект праймеров и зондов для человека RTS3559. Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, которое измеряли с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования AR относительно необработанных контрольных клеток. Всего было протестировано 40 олигонуклеотидов. Только те олигонуклеотиды, которые были отобраны для дальнейшего исследования, показаны в Таблице 7.

Впервые сконструированные химерные антисмысловые олигонуклеотиды, указанные в Таблице 7, были сконструированы в виде 3-10-3 (S)-cET гэпмеров или дезокси, MOE и (S)-cEt олигонуклеотидов. 3-10-3 (S)-cEt гэпмеры представляют собой гэпмеры длиной 16 нуклеозидов, где центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован содержащими по нуклеозида сегментами-крыльями" как по 5'-направлению, так и по 3'-направлению. Каждый нуклеозид в 5'-сегменте-"крыле" и каждый нуклеозид в 3'-сегменте-"крыле" имеет (S)-cEt модификацию. Дезокси, MOE и (S)-cEt олигонуклеотиды представляют собой олигонуклеотиды длиной 16 нуклеозидов, где нуклеозид имеет MOE модификацию сахара, (S)-cEt модификацию сахара или дезокси модификацию. В графе "Химия" указаны модификации Сахаров каждого олигонуклеотида. "k" означает (S)-cEt модификацию сахара; число означает количество дезоксинуклеозидов; и "e" означает MOE модификацию. Межнуклеозидные связи по

всей длине каждого гэпмера являются фосфоротиоатными связями. Все цитозининовые остатки по всей длине каждого гэпмера являются 5-метилцитозинами. SEQ ID NO, указанные в таблице, относятся к олигонуклеотидной последовательности. "Сайт инициации" означает нуклеозид с самого 5'-конца, на который гэпмер нацелен в последовательности гена человека. "Стоп-сайт" означает нуклеозид с самого 3'-конца, на который гэпмер нацелен в последовательности гена человека. Каждый гэпмер, указанный в Таблице 7, направленно воздействует на геномную последовательность AR человека, обозначенную как SEQ ID NO: 1 (GENBANK, номер доступа NT_011669.17, с усечением нуклеотидов 5079000-5270000).

Таблица 7

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	Химия	% ингибирования	SEQ ID NO
58721	58736	TTGATTTAATGGTTGC	549457	kkk-10-kkk	67	35
58751	58766					
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	kkk-10-kkk	71	36
58752	58767					
58720	58735	TGATTTAATGGTTGCA	560098	kkk-10-kkk	69	39
58750	58765					
58721	58736	TTGATTTAATGGTTGC	560131	kkk-9-kkke	74	35
58751	58766					
58721	58736	TTGATTTAATGGTTGC	560137	ekkk-8-kkke	66	35
58751	58766					
58720	58735	TGATTTAATGGTTGCA	569213	kkk-9-kkke	69	39
58750	58765					
58720	58735	TGATTTAATGGTTGCA	569216	ekkk-8-kkke	68	39
58750	58765					
58721	58736	TTGATTTAATGGTTGC	569222	eekkk-8-kkk	74	35
58751	58766					
58721	58736	TTGATTTAATGGTTGC	569228	eekkk-7-kkke	67	35
58751	58766					
58720	58735	TGATTTAATGGTTGCA	569236	ekkk-7-kkkee	66	39
58750	58765					

Пример 6: Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование AR человека в клетках HuVEC

Гэпмеры из описанных выше исследований, демонстрирующие значительное ингибирование мРНК AR in vitro, были отобраны и протестированы в различных дозах в клетках HuVEC. Клетки высевали при плотности 20000 клеток на лунку и трансфицировали методом электропорации антисмысловым олигонуклеотидом в концентрациях 31,3 нМ, 62,5 нМ, 125,0 нМ, 250,0 нМ, 500,0 нМ и 1000,0 нМ, как указано

в Таблице 8. После обработки в течение приблизительно 16 часов РНК выделяли из клеток, и уровни мРНК AR измеряли количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали комплект праймеров и зондов для AR человека RTS3559. Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, которое измеряли с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования AR относительно необработанных контрольных клеток. Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов в сходных условиях. Результаты для каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже.

Полу максимальная ингибирующая концентрация (IC50) каждого олигонуклеотида также представлена в Таблице 8. Как проиллюстрировано, уровни мРНК AR в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами, снижались в зависимости от дозы.

Таблица 8

ISIS No	31,25 нМ	62,5 нМ	125,0 нМ	250,0 нМ	500,0 нМ	1000,0 нМ	IC_{50} (мкМ)
549457	34	44	75	82	93	96	0,06
549458	30	36	54	70	85	90	0,10
560098	30	54	65	78	89	97	0,07
560131	16	48	65	82	89	97	0,09
560137	35	39	64	73	89	94	0,08
569213	35	53	65	83	94	96	0,06
569216	38	51	68	83	91	96	0,05
569222	36	48	67	83	91	98	0,06
569228	26	43	62	78	88	92	0,09
569236	17	39	54	79	84	92	0,11

Пример 7: Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование AR человека в клетках HuVEC

Дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды были сконструированы в виде дезокси, MOE и (S)-cEt олигонуклеотидов, направленно воздействующих на последовательность гена AR и были протестированы в различных дозах в клетках HuVEC. Олигонуклеотиды представляют собой олигонуклеотиды длиной 16 нуклеозидов, в которых нуклеозид имеет MOE модификацию сахара, (S)-cEt модификацию сахара или дезокси модификацию. В графе "Химия" указаны модификации сахара каждого олигонуклеотида. "k" означает (S)-cEt модификация сахара; число означает количество дезоксинуклеозидов; или же "d" означает дезоксирибозу; и "e" означает MOE модификацию. Межнуклеозидные связи по всей длине каждого гэпмера являются фосфоротиоатными связями. Все цитозининовые остатки по всей длине каждого гэпмера являются 5-метилцитозинами. SEQ ID NO, указанная в таблице, относится к олигонуклеотидной последовательности. "Сайт инициации" означает нуклеозид с самого 5'-конца, на который гэпмер нацелен в последовательности гена человека. "Стоп-сайт" означает нуклеозид с самого 3'-конца, на который гэпмер нацелен в последовательности

гена человека. Каждый гэпмер, указанный в Таблице 9, направленно воздействует на геномную последовательность AR человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 1 (GENBANK, номер доступа NT_011669.17, с усечением нуклеотидов 5079000-5270000).

Таблица 9

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	Химия	SEQ ID NO
58720	58735	TGATTTAATGGTTGCA	569221	eekkk-8-kkk	39
58750	58765				
58720	58735	TGATTTAATGGTTGCA	569227	eekkk-7-kkke	39
58750	58765				
58720	58735	TGATTTAATGGTTGCA	569236	ekkk-7-kkkee	39
58750	58765				
58720	58735	TGATTTAATGGTTGCA	579666	ekkeekk-7-kk	39
58750	58765				
58721	58736	TTGATTTAATGGTTGC	579667	ekkeekk-7-kk	35
58751	58766				
58720	58735	TGATTTAATGGTTGCA	579670	ekkekk-7-kkk	39
58750	58765				
58721	58736	TTGATTTAATGGTTGC	579671	ekkekk-7-kkk	35
58751	58766				
58721	58736	TTGATTTAATGGTTGC	569228	eekkk-7-kkke	35
58751	58766				
58723	58738	GGTTGATTTAATGGTT	579669	ekkeekk-7-kk	40
58753	58768				
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	579672	ekkekk-7-kkk	36
58752	58767				
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	569217	ekkk-8-kkke	36
58752	58767				
58723	58738	GGTTGATTTAATGGTT	569214	kkk-9-kkke	40
58753	58768				
58723	58738	GGTTGATTTAATGGTT	560099	kkk-10-kkk	40
58753	58768				

Клетки высевали при плотности 20000 клеток на лунку и трансфицировали методом электропорации антисмысловым олигонуклеотидом в концентрациях 62,5 нМ, 125,0 нМ, 250,0 нМ, 500,0 нМ и 1000,0 нМ, как указано в Таблицах 10-12. После обработки в течение приблизительно 16 часов РНК выделяли из клеток, и уровни мРНК AR

измеряли количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали комплект праймеров и зондов для AR человека RTS3559. Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, которое измеряли с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования AR относительно необработанных контрольных клеток. Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов в сходных условиях. Результаты для каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже.

Полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC50) каждого олигонуклеотида также представлена в Таблицах 10-12. Как проиллюстрировано, в клетках, обработанных некоторыми антисмысловыми олигонуклеотидами, уровни мРНК AR снижались в зависимости от дозы.

Таблица 10

ISIS No	62,5 нМ	125,0 нМ	250,0 нМ	500,0 нМ	1000,0 нМ	IC_{50} (нМ)
549458	25	46	55	64	78	203
569227	8	40	33	51	73	388
569228	29	44	63	77	87	158
569236	4	35	54	68	88	252
579666	33	34	47	64	80	229
579667	30	29	44	36	76	411

Таблица 11

ISIS No	62,5 нМ	125,0 нМ	250,0 нМ	500,0 нМ	1000,0 нМ	IC_{50} (нМ)
549458	16	22	44	64	74	324
579669	24	39	45	74	91	207
579670	27	28	55	75	70	236
579671	6	40	54	57	77	288
579672	9	30	50	72	86	258

Таблица 12

ISIS No	62,5 нМ	125,0 нМ	250,0 нМ	500,0 нМ	1000,0 нМ	IC_{50} (нМ)
549458	19	22	45	38	71	470
569214	20	26	61	62	76	265
569217	34	39	49	64	64	247
569221	12	32	59	57	73	294

Пример 8: Антисмысловое ингибирование AR человека в клетках HuVEC

Дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды были сконструированы для направленного воздействия на нуклеиновую кислоту AR и были протестированы в отношении их воздействия на мРНК AR in vitro. Культивированные клетки HuVEC при плотности 20000 клеток на лунку трансфицировали методом электропорации 1000 нМ антисмысловым олигонуклеотидом. После обработки в течение приблизительно 24 часов РНК выделяли из клеток, и уровни мРНК AR измеряли количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали комплект праймеров и зондов для человека RTS3559. Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, которое измеряли с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования AR относительно необработанных контрольных клеток. Всего было протестировано 75 олигонуклеотидов. Только те олигонуклеотиды, которые были отобраны для дальнейшего исследования, показаны в Таблице 13.

Впервые сконструированные химерные антисмысловые олигонуклеотиды, указанные в Таблице 13, были сконструированы в виде 3-10-3 (S)-cET гэпмеров, 3-9-4 (S)-cEt гэпмеров, 4-8-4 (S)-cEt гэпмеров, 4-9-3 (S)-cEt гэпмеров, 5-7-4 (S)-cEt гэпмеров, 5-8-3 (S)-cEt гэпмеров, 6-7-3 (S)-cEt гэпмеров или дезокси, MOE и (S)-cEt олигонуклеотидов. 3-10-3 (S)-cEt гэпмеры представляют собой гэпмеры длиной 16 нуклеозидов, где центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован содержащими по три нуклеозида сегментами-"крыльями" как по 5'-направлению, так и по 3'-направлению. 3-9-4 (S)-cEt гэпмеры представляют собой гэпмеры длиной 16 нуклеозидов, где центральный гэп-сегмент состоит из девяти 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован содержащим три нуклеотида сегментом-"крылом" по 5'-направлению и содержащим четыре нуклеозида сегментом-крылом" по 3'-направлению. 4-8-4 (S)-cEt гэпмеры представляют собой гэпмеры длиной 16 нуклеозидов, где центральный гэп-сегмент содержит восемь 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован содержащими по четыре нуклеозида сегментами-Крыльями" как по 5'-направлению, так и по 3'-направлению. 4-9-3 (S)-cEt гэпмеры представляют собой гэпмеры длиной 16 нуклеозидов, где центральный гэп-сегмент содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован содержащим четыре нуклеотида сегментом-Крылом" по 5'-направлению и содержащим три нуклеозида сегментом-Крылом" по 3'-направлению. 5-7-4 (S)-cEt гэпмеры представляют собой гэпмеры длиной 16 нуклеозидов, где центральный гэп-сегмент содержит семь 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован содержащим пять нуклеотидов сегментом-Крылом" по 5'-направлению и содержащим четыре нуклеотида сегментом-Крылом" по 3'-направлению. 5-8-3 (S)-cEt гэпмеры представляют собой гэпмеры длиной 16 нуклеозидов, где центральный гэп-сегмент содержит восемь 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован содержащим пять нуклеотидов сегментом-Крылом" по 5'-направлению и содержащим три нуклеозида сегментом-Крылом" по 3'-направлению. 6-7-3 (S)-cEt гэпмеры представляют собой гэпмеры длиной 16 нуклеозидов, где центральный гэп-сегмент содержит семь 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован содержащим шесть нуклеотидов сегментом-Крылом" по 5'-направлению и содержащим три нуклеозида сегментом-Крылом" по 3'-направлению. Каждый нуклеозид в 5'-сегменте-"крыле" и каждый нуклеозид в 3'-сегменте-"крыле" имеет (S)-cEt модификацию. Дезокси, MOE и (S)-cEt олигонуклеотиды представляют собой олигонуклеотиды длиной 16 нуклеозидов, где нуклеозид имеет MOE модификацию сахара, (S)-cEt модификацию сахара или дезокси модификацию. В графе "Химия" указаны модификации сахара каждого олигонуклеотида. "k" означает (S)-cEt модификацию сахара; число означает количество

дезоксинуклеозидов; или же "d" означает дезоксирибозу; и "e" означает MOE модификацию. Межнуклеозидные связи по всей длине каждого гэпмера являются фосфоротиоатными связями. Все цитозининовые остатки по всей длине каждого гэпмера являются 5-метилцитозинами.

SEQ ID NO, указанная в таблице, относится к олигонуклеотидной последовательности. "Сайт инициации" означает нуклеозид с самого 5'-конца, на который гэпмер нацелен в последовательности гена человека. "Стоп-сайт" означает нуклеозид с самого 3'-конца, на который гэпмер нацелен в последовательности гена человека. Каждый гэпмер, указанный в Таблице 13, направленно воздействует на геномную последовательность AR человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 1 (GENBANK, номер доступа NT_011669.17, с усечением нуклеотидов 5079000-5270000).

Таблица 13

Мишень сайт иници-ации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	Химия	% ингиби-рования	SEQ ID NO
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	kkk-10-kkk	64	22
5061	5076	AGTTGTAGTAGTCGCG	585233	kkk-8-keeee	69	42
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	585259	ekkk-9-kkk	71	22
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	585262	kkk-9-kkke	77	22
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	585263	kkk-8-kkkee	69	22
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	585264	kkk-7-kkkeee	62	22
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	585265	eekk-8-kkee	69	22
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	585268	keke-8-ekek	72	22
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	585269	ekek-8-ekek	73	22
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	585271	ekk-10-kke	57	22
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	585274	kkk-10-kke	65	22
58719	58734	GATTTAATGGTTGCAA	586124	kkk-10-kkk	82	43
58720	58735	TGATTTAATGGTTGCA	569227	eekkk-7-kkke	51	39
58750	58765					
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	560132	kkk-9-kkke	58	36
58752	58767					
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	569229	eekkk-7-kkke	57	36
58752	58767					
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	569238	ekkk-7-	51	36

58752	58767			kkkee		
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	kkk-10-kkk	87	36
58752	58767					
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	569223	eekkk-8-kkk	59	36
58752	58767					
58724	58739	TGGTTGATTTAATGGT	569215	kkk-9-kkke	59	41
58754	58769					
58725	58740	ATGGTTGATTTAATGG	560133	kkk-9-kkke	53	37
58755	58770					
58725	58740	ATGGTTGATTTAATGG	569220	ekkk-8-kkke	58	37
58755	58770					
58721	58736	TTGATTTAATGGTTGC	586224	kkkkk-8-kkk	90	35
58751	58766					
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	586225	kkkkk-8-kkk	88	36
58752	58767					
58720	58735	TGATTTAATGGTTGCA	586227	kkkkk-8-kkk	87	39
58750	58765					

Пример 9: Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование AR человека в клетках HuVEC

Антисмысловые олигонуклеотиды из описанных выше исследований, демонстрирующие значительное ингибирование мРНК AR in vitro, были отобраны и протестированы в различных дозах в клетках HuVEC. Клетки высевали при плотности 20000 клеток на лунку и трансфицировали методом электропорации антисмысловым олигонуклеотидом в концентрациях 31,25 нМ, 62,5 нМ, 125,0 нМ, 250,0 нМ, 500,0 нМ и 1000,0 нМ, как указано в Таблице 14. После обработки в течение приблизительно 16 часов РНК выделяли из клеток, и уровни мРНК AR измеряли количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали комплект праймеров и зондов для AR человека RTS3559 мРНК. Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, который измеряли с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования AR относительно необработанных контрольных клеток. Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов в сходных условиях. Результаты для каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже.

Полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC50) каждого олигонуклеотида также представлена в Таблице 14. Как проиллюстрировано, уровни мРНК AR в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами, снижались в зависимости от дозы.

Таблица 14

ISIS No	31,25 нМ	62,5 нМ	125,0 нМ	250,0 нМ	500,0 нМ	1000,0 нМ	IC_{50} нМ
549372	2	17	31	51	61	80	271
549458	0	19	40	63	74	90	196
560132	8	19	21	53	65	85	252
560133	17	15	24	35	58	79	336
569215	12	2	26	55	71	90	234
569220	11	29	34	43	59	78	275
569223	21	20	30	59	73	87	191
569227	13	22	45	46	61	74	255
569229	16	14	36	47	74	84	220
569238	4	32	33	54	71	88	202

Пример 10: Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование AR человека в клетках HuVEC

Гэпмеры из Примера 8, демонстрирующие значительное ингибирование мРНК AR in vitro, были отобраны и протестированы в различных дозах в клетках HuVEC. Клетки высевали при плотности 20000 клеток на лунку и трансфицировали методом электропорации антисмысловым олигонуклеотидом в концентрациях 46,9 нМ, 187,5 нМ, 750,0 нМ и 3000,0 нМ, как указано в Таблице 15. После обработки в течение приблизительно 16 часов РНК выделяли из клеток, и уровни мРНК AR измеряли количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали комплект праймеров и зондов для AR человека RTS3559. Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, который измеряли с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования AR относительно необработанных контрольных клеток.

Полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC50) каждого олигонуклеотида также представлена в Таблице 15. Как проиллюстрировано, уровни мРНК AR в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами, снижались в зависимости от дозы.

Таблица 15

ISIS No	46,9 нМ	187,5 нМ	750,0 нМ	3000,0 нМ	IC_{50} (мкМ)
549372	9	41	66	87	0,29
549458	15	50	85	96	0,19
586124	28	47	84	94	0,13
586224	39	75	93	98	0,05
586225	17	61	89	97	0,13
586227	20	60	88	96	0,13

Пример 11: Антисмысловое ингибирование AR человека в клетках HuVEC

Дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды были сконструированы для направленного воздействия на нуклеиновую кислоту AR и были протестированы в отношении их воздействия на мРНК AR in vitro. Культивированные клетки HuVEC при плотности 20000 клеток на лунку трансфицировали методом электропорации 500 нМ антисмысловым олигонуклеотидом. После обработки в течение приблизительно 24 часов РНК выделяли из клеток, и уровни мРНК AR измеряли количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали комплект праймеров и зондов для человека RTS3559. Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, который измеряли с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования AR относительно необработанных контрольных клеток. Всего было протестировано 616 олигонуклеотидов. Только те олигонуклеотиды, которые были отобраны для дальнейшего исследования, показаны в Таблицах 16-23.

Впервые сконструированные химерные антисмысловые олигонуклеотиды, указанные в Таблицах 16-23, были сконструированы в виде 3-10-3 (S)-cET гэпмеров. Гэпмеры представляют собой гэпмеры длиной 16 нуклеозидов, где центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован содержащими по три нуклеозида сегментами-крыльями" как по 5'-направлению, так и по 3'-направлению. Каждый нуклеозид в 5'-сегменте-"крыле" и каждый нуклеозид в 3'-сегменте-"крыле" имеет (S)-cEt модификацию. Межнуклеозидные связи по всей длине каждого гэпмера являются фосфоротиоатными связями. Все цитозининовые остатки по всей длине каждого гэпмера являются 5-метилцитозинами.

SEQ ID NO, указанная в таблице, относится к олигонуклеотидной последовательности. "Сайт инициации" означает нуклеозид с самого 5'-конца, на который гэпмер нацелен в последовательности гена человека. "Стоп-сайт" означает нуклеозид с самого 3'-конца, на который гэпмер нацелен в последовательности гена человека. Каждый гэпмер, указанный в Таблицах 16-23, направленно воздействует на геномную последовательность AR человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 1 (GENBANK, номер доступа NT_011669.17, с усечением нуклеотидов 5079000-5270000), или на последовательность мРНК AR человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 2 (GENBANK, номер доступа HM_000044.3), или на обе. "n/a" означает, что олигонуклеотид не оказывает направленного воздействия на данную последовательность гена.

Таблица 16

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	% ингибирования	SEQ ID NO
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	47	22
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	60	36
58752	58767				
2957	2972	ACAGCACTGGAGCGGC	583542	45	44
3079	3094	AACTTCACCGAAGAGG	583556	43	45
3099	3114	AGTCTTTAGCAGCTTT	583559	52	46
3109	3124	GCTTCCTCCGAGTCTT	583564	45	47
3113	3128	CCTTGCTTCCTCCGAG	583566	47	48
3120	3135	GCACTTTCCTTGCTTC	583567	52	49
3133	3148	TCAGTCCTACCAGGCA	583571	43	50
3224	3239	GACTGAGGCAGCTGCG	583583	45	51
3226	3241	CCGACTGAGGCAGCTG	583584	44	52

Таблица 17

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	% ингибирования	SEQ ID NO
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	40	22
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	46	36
58752	58767				
3351	3366	GCTAGCTCGCCCGCTC	583608	51	53
3353	3368	CAGCTAGCTCGCCCGC	583609	51	54
3361	3376	GCAATGTGCAGCTAGC	583613	51	55
3388	3403	GTCGCCTGGCTCCTAA	583620	41	56
3513	3528	CTGGCTCCGCACTCGG	583635	50	57
3517	3532	ATCTCTGGCTCCGCAC	583637	43	58
3519	3534	TGATCTCTGGCTCCGC	583638	51	59
3641	3656	AGTGTCCACTGAAGTA	583642	42	60
3735	3750	AGGCTCACAGTCTGTC	583649	46	61
3764	3779	GACACACGGTGGACAA	583660	44	62
3768	3783	AGAAGACACACGGTGG	583662	51	63
3798	3813	CGCTCTGACAGCCTCA	583667	42	64

Таблица 18

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	% ингибирования	SEQ ID NO
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	26	22
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	48	36
58752	58767				
3870	3885	GTCGCTGCAGCTAGCT	583685	47	65
3874	3889	GGTAGTCGCTGCAGCT	583687	41	66
3876	3891	GCGGTAGTCGCTGCAG	583688	38	67
3878	3893	ATGCGGTAGTCGCTGC	583689	39	68
3884	3899	GTGATGATGCGGTAGT	583692	41	69
3886	3901	CTGTGATGATGCGGTA	583693	36	70
3901	3916	GAAGAGTTCAACAGGC	583700	36	71
3956	3971	GCTTGGCTGAATCTTC	583709	39	72
3962	3977	CCTTGAGCTTGGCTGA	583712	37	73
3964	3979	ATCCTTGAGCTTGGCT	583713	36	74
3967	3982	TCCATCCTTGAGCTTG	583714	36	75
4019	4034	GTAGGTCTTGGACGGC	583719	36	76
4038	4053	GATTCTGGAAAGCTCC	583727	40	77
4049	4064	GCTCTGGAACAGATTC	583728	45	78
4056	4071	CGCGCACGCTCTGGAA	583731	34	79
4062	4077	TCACTTCGCGCACGCT	583734	46	80
4066	4081	TGGATCACTTCGCGCA	583736	47	81
4070	4085	GTTCTGGATCACTTCG	583738	36	82
4101	4116	CGCTCGCGGCCTCTGG	583745	40	83
4103	4118	TGCGCTCGCGGCCTCT	583746	32	84
4105	4120	GCTGCGCTCGCGGCCT	583747	35	85

Таблица 19

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	% ингибирования	SEQ ID NO
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	39	22
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	50	36
58752	58767				
4109	4124	AGGTGCTGCGCTCGCG	583749	36	86
4305	4320	GCTGTTCCTCATCCAG	583759	38	87
4405	4420	TGCTGCGGCAGCCCCT	583771	40	88
4532	4547	GGTGCTGGCCTCGCTC	583787	37	89
4537	4552	TGCATGGTGCTGGCCT	583789	39	90
4539	4554	GTTGCATGGTGCTGGC	583790	39	91
4555	4570	TGCTGTTGCTGAAGGA	583795	63	92
4571	4586	GGATACTGCTTCCTGC	583796	65	93
4573	4588	TCGGATACTGCTTCCT	583797	35	94
4578	4593	TGCCTTCGGATACTGC	583799	65	95
4597	4612	CTCGCTCTCCCGCTGC	583802	37	96
4632	4647	TGTCCTTGGAGGAAGT	583809	45	97
4656	4671	TGGTCGAAGTGCCCCC	583818	42	98
4662	4677	CAGAAATGGTCGAAGT	583821	42	99

Таблица 20

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	% ингибирования	SEQ ID NO
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	23	22
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	54	36
58752	58767				
4747	4762	TGTTCCCCTGGACTCA	583833	37	100
4750	4765	AGCTGTTCCCCTGGAC	583834	52	101
4752	4767	GAAGCTGTTCCCCTGG	583835	44	102
4754	4769	CCGAAGCTGTTCCCCT	583836	37	103
4769	4784	GTACATGCAATCCCCC	583843	35	104
4798	4813	ACAGCGGGTGGAACTC	583847	34	105
4804	4819	GGACGCACAGCGGGTG	583850	38	106
4807	4822	GTGGGACGCACAGCGG	583851	33	107
4833	4848	TGCATTCGGCCAATGG	583853	33	108
4837	4852	CCTTTGCATTCGGCCA	583855	44	109
4839	4854	AACCTTTGCATTCGGC	583856	45	110
4868	4883	GCTCTTGCCTGCGCTG	583862	32	111
4872	4887	CAGTGCTCTTGCCTGC	583864	46	112
4874	4889	TTCAGTGCTCTTGCCT	583865	45	113
4876	4891	TCTTCAGTGCTCTTGC	583866	32	114
4887	4902	ACTCAGCAGTATCTTC	583868	34	115
4889	4904	ATACTCAGCAGTATCT	583871	47	116
4916	4931	TTTGGTGTAACCTCCC	583880	39	117
4918	4933	CCTTTGGTGTAACCTC	583881	47	118
4938	4953	CTAGGCTCTCGCCTTC	583890	32	119
4942	4957	CAGCCTAGGCTCTCGC	583892	35	120
4944	4959	AGCAGCCTAGGCTCTC	583893	34	121
4951	4966	CTGCCAGAGCAGCCTA	583896	37	122

Таблица 21

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	% ингибирования	SEQ ID NO
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	37	22
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	47	36
58752	58767				
5050	5065	TCGCGACTCTGGTACG	583917	37	123
5052	5067	AGTCGCGACTCTGGTA	583918	47	124
5054	5069	GTAGTCGCGACTCTGG	583919	55	125
5056	5071	TAGTAGTCGCGACTCT	583920	42	126
5061	5076	AGTTGTAGTAGTCGCG	583922	37	42
5133	5148	TCTCCAGCTTGATGCG	583932	39	127
5141	5156	CAGCGGGTTCTCCAGC	583933	38	128
5293	5308	CCTTCTTCGGCTGTGA	583969	44	129
5308	5323	GGTCCATACAACTGGC	583975	42	130

Таблица 22

Мишень сайт инициации на SEQ ID NO: 1	Мишень сайт инициации на SEQ ID NO: 2	Последовательность	ISIS No	% ингибирования	SEQ ID NO
5062	2200	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	46	22
58722	n/a	GTTGATTTAATGGTTG	549458	39	36
58752	n/a				
5469	2607	ACACATCAGGTGCGGT	583990	30	131
5481	2619	CGCCAGGGTACCACAC	583996	33	132
5486	2624	CATGCCGCCAGGGTAC	583998	45	133
5488	2626	ACCATGCCGCCAGGGT	583999	29	134
5494	2632	CTGCTCACCATGCCGC	584002	30	135
5521	2659	ACACAAGTGGGACTGG	584006	33	136
n/a	2870	CCCTTCAGCGGCTCTT	584044	29	137

Таблица 23

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	% ингибирования	SEQ ID NO
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	25	22
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	51	36
58752	58767				
144938	144953	CAGAGTCATCCCTGCT	584069	36	138
148406	148421	CACCCTCAAGATTCTT	584100	36	139
148443	148458	AAGGTAGTCTTTAAGG	584106	30	140
148520	148535	GTTTTCAAATGCAGCC	584111	33	141
139682	139697	GCCATGAGACAGCTTT	584125	35	142
139762	139777	ATTCTTGACTGTCTGA	584128	38	143
139782	139797	GCATGCCAGCTGGCTC	584130	29	144
5666	5681	CGCGCAGGTAGGAGCC	584138	35	145
6222	6237	TCTAAACATGACGGTT	584139	37	146
6701	6716	ATGCAATTGCCTGCCA	584141	39	147

Пример 12: Антисмысловое ингибирование AR человека в клетках HuVEC

Дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды были сконструированы для направленного воздействия на нуклеиновую кислоту AR и были протестированы в отношении их воздействия на мРНК AR in vitro. Культивированные клетки HuVEC при плотности 20000 клеток на лунку трансфицировали методом электропорации 1000 нМ антисмысловым олигонуклеотидом. После обработки в течение приблизительно 24 часов РНК выделяли из клеток, и уровни мРНК AR измеряли количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали комплект праймеров и зондов для человека RTS3559. Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, который измеряли с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования AR относительно необработанных контрольных клеток. Всего было протестировано 385 олигонуклеотидов. Только те олигонуклеотиды, которые были отобраны для дальнейшего исследования, показаны в Таблицах 24-28.

Впервые сконструированные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблицах 24-28 были сконструированы в виде 3-10-3 (S)-cET гэпмеров. Гэпмеры представляют собой гэпмеры длиной 16 нуклеозидов, где центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован содержащими по три нуклеозида сегментами-крыльями" как по 5'-направлению, так и по 3'-направлению. Каждый нуклеозид в 5'-сегменте-"крыле" и каждый нуклеозид в 3'-сегменте-"крыле" имеет (S)-cEt модификацию. Межнуклеозидные связи по всей длине каждого гэпмера являются фосфоротиоатными связями. Все цитозининовые остатки по всей длине каждого гэпмера являются 5-метилцитозинами.

SEQ ID NO, указанная в таблице, относится к олигонуклеотидной последовательности. "Сайт инициации" означает нуклеозид с самого 5'-конца, на который гэпмер нацелен в

последовательности гена человека. "Стоп-сайт" означает нуклеозид с самого 3'-конца, на который гэпмер нацелен в последовательности гена человека. Каждый гэпмер, указанный в Таблицах 24-28, направленно воздействует на геномную последовательность AR человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 1 (GENBANK, номер доступа NT_011669.17, с усечением нуклеотидов 5079000-5270000)

Таблица 24

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	% ингибирования	SEQ ID NO
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	63	22
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	88	36
58752	58767				
7543	7558	ATGGGAGTAACTTTTG	584145	76	148
8471	8486	CATATTATTGTGCTGC	584148	85	149
8638	8653	GTCAATATCAAAGCAC	584149	85	150
9464	9479	GAGTTGTGATTTCAGG	584152	88	151
10217	10232	TTGATGGAATGCTGAT	584157	69	152
10250	10265	GGTTAACTTTCTCTGA	584158	69	153
10865	10880	TGGATTGTAAATTACG	584162	82	154
11197	11212	GAACATTATTAGGCTA	584163	81	155
11855	11870	TCAATCTAGATACCAT	584165	70	156
13189	13204	CACATCAGAAGGAGTA	584166	89	157
13321	13336	GAGTGTTAATGAAGAC	584167	78	158
13346	13361	CTGATTAGCTATGACC	584168	70	159
16555	16570	ATGAGTCCTCAGAATC	584179	74	160
16793	16808	GTAGATTCTAGCTTTG	584180	81	161
16968	16983	ACAGGCTCTGACTAGG	584183	76	162
17206	17221	TGTGTGACCCTTGGAC	584184	78	163
18865	18880	AAGTATGAGCATGGTT	584192	73	164

Таблица 25

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	% ингибирования	SEQ ID NO
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	59	22
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	76	36
58752	58767				
29329	29344	GGATTCTCTACACACA	584233	62	165
32290	32305	CCATTTGTGCCAAACC	584242	62	166
33315	33330	AGGTTAGGGAGTAGGC	584245	70	167
39055	39070	TAGGGTTTGGTCAGAA	584263	56	168
40615	40630	CCTTATGGATGCTGCT	584269	57	169
42017	42032	GTTATCTTACTCTCCC	584274	70	170

Таблица 26

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	% ингибирования	SEQ ID NO
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	58	22
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	79	36
58752	58767				
56050	56065	GATTGTGTATAGCTGC	584312	65	171
60902	60917	GGTTATGGTTCTGTCT	584329	58	172
67454	67469	CTTCATTGCAGGTCTG	584361	61	173

Таблица 27

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	% ингибирования	SEQ ID NO
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	70	22
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	76	36
58752	58767				
114874	114889	TAGCCAACTTTCTTTA	584465	58	174
115272	115287	CATTGTACTATGCCAG	584468	64	175
115365	115380	TTTGGTAACATTAGGC	584469	74	176
134971	134986	ATGGTTGTCCTGTACA	584495	58	177

Таблица 28

Мишень сайт инициации	Мишень стоп-сайт	Последовательность	ISIS No	% ингибирования	SEQ ID NO
5062	5077	AAGTTGTAGTAGTCGC	549372	54	22
58722	58737	GTTGATTTAATGGTTG	549458	65	36
58752	58767				
114874	114889	TAGCCAACTTTCTTTA	584465	54	174
115365	115380	TTTGGTAACATTAGGC	584469	63	176
134971	134986	ATGGTTGTCCTGTACA	584495	53	177

Пример 13: Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование AR человека в клетках HuVEC

Гэпмеры из описанных выше исследований, демонстрирующие значительное ингибирование мРНК AR in vitro, были отобраны и протестированы в различных дозах в клетках HuVEC. Клетки высевали при плотности 20,000 клеток на лунку и трансфицировали методом электропорации антисмысловым олигонуклеотидом в концентрациях 46,9 нМ, 187,5 нМ, 750,0 нМ и 3000,0 нМ, как указано в Таблицах 29-37. После обработки в течение приблизительно 16 часов РНК выделяли из клеток, и уровни мРНК AR измеряли количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали комплект праймеров и зондов для AR человека RTS3559. Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, который измеряли с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования AR относительно необработанных контрольных клеток.

Полумаксимальная ингибирующая концентрация (1C50) каждого олигонуклеотида также представлена в Таблицах 29-37. Как проиллюстрировано, уровни мРНК AR в клетках, обработанных некоторыми антисмысловыми олигонуклеотидами, снижались в зависимости от дозы.

Таблица 29

ISIS No	46,9 нМ	187,5 нМ	750,0 нМ	3000,0 нМ	IC_{50} (мкМ)
549372	7	41	70	91	0,32
549458	21	72	91	97	0,11
583542	9	28	47	66	0,90
583556	19	47	68	66	0,34
583559	30	49	63	80	0,22
583564	16	33	55	74	0,52
583566	0	28	50	74	0,73
583567	17	34	60	79	0,43
583571	18	36	53	59	0,80
583583	21	31	49	64	0,79
583584	24	44	52	73	0,41
583608	12	46	67	76	0,35
583609	16	48	63	73	0,36
583613	24	60	70	75	0,19
583635	35	56	69	78	0,13
583638	33	64	79	85	0,11
583649	28	50	68	84	0,20
583660	21	39	61	72	0,42
583662	27	59	75	75	0,15

Таблица 30

ISIS No	46,9 нМ	187,5 нМ	750,0 нМ	3000,0 нМ	IC_{50} (мкМ)
549372	13	29	69	90	0,37
549458	22	62	92	97	0,13

583620	0	17	44	54	1,85
583637	22	32	59	75	0,45
583642	18	35	67	74	0,46
583667	35	55	73	82	0.14
583685	32	53	73	81	0,16
583687	34	67	83	81	0,08
583688	3	26	50	60	1,05
583689	20	34	62	74	0,44
583692	8	47	61	71	0,44
583709	8	50	70	84	0,29
583712	15	47	72	78	0,29
583727	18	49	70	76	0,29
583728	9	48	67	70	0,40
583734	29	60	74	75	0,12
583736	21	38	60	63	0,51
583738	16	40	56	71	0,51
583745	19	51	68	77	0,27

Таблица 31

ISIS No	46,9 нМ	187,5 нМ	750,0 нМ	3000,0 нМ	IC_{50} (мкМ)
549372	5	36	69	88	0,36
549458	24	59	92	98	0,13
583693	12	39	64	80	0,38
583700	14	34	57	71	0,55
583713	29	51	67	74	0.22
583714	22	34	59	79	0,40
583719	22	46	65	72	0,32
583731	18	24	47	58	1,31
583746	24	44	65	67	0,35
583747	13	38	50	69	0,64
583771	17	27	47	69	0,77
583789	30	49	71	85	0,19

583790	17	42	65	81	0,32
583795	37	61	83	90	0,09
583796	38	69	83	90	0,07
583799	29	60	76	85	0,14
583809	13	37	68	81	0,36
583818	9	46	71	84	0,31
583821	11	35	61	77	0,46

Таблица 32

ISIS No	46,9 нМ	187,5 нМ	750,0 нМ	3000,0 нМ	IC_{50} (мкМ)
549372	15	39	70	86	0,30
549458	19	58	89	96	0,15
583749	34	40	75	87	0,17
583759	5	28	61	67	0,63
583787	15	31	66	74	0,43
583797	21	50	74	82	0.22
583802	17	25	47	60	1,07
583834	34	54	73	84	0,13
583835	20	55	74	88	0,19
583836	11	27	67	86	0,39
583850	9	21	54	78	0,60
583855	22	50	81	91	0,18
583856	31	55	74	89	0,14
583864	30	49	72	85	0,17
583864	0	47	62	85	0,37
583865	33	42	68	85	0,19
583871	28	30	68	87	0,28
583880	13	52	78	92	0,22
583881	28	50	85	91	0,15

Таблица 33

ISIS No	46,9 нМ	187,5 нМ	750,0 нМ	3000,0 нМ	IC_{50} (мкМ)
549372	14	33	64	90	0,34
549458	21	61	90	96	0,13
583833	26	43	70	74	0,26
583843	22	40	67	85	0,30
583847	8	30	60	84	0,46
583851	8	24	54	76	0,61
583853	24	51	70	80	0.21
583862	15	37	64	79	0,41
583866	17	48	71	91	0,24
583868	19	31	59	81	0,41
583890	0	0	17	33	>30
583892	22	38	68	83	0,27
583893	15	35	62	79	0,42
583896	13	17	49	69	0,86
583918	16	47	68	86	0,30
583919	27	60	85	91	0,14
583920	11	16	50	72	0,76
583969	12	26	66	86	0,44
583975	19	49	55	88	0,36

Таблица 34

ISIS No	46,9 нМ	187,5 нМ	750,0 нМ	3000,0 нМ	IC_{50} (мкМ)
549372	14	36	64	88	0,32
549458	14	53	84	95	0,18
583917	6	30	50	70	0,64
583922	16	43	76	92	0,23
583932	9	35	64	81	0,38
583933	22	25	56	81	0,41
583990	0	9	33	56	1,92
583996	26	12	50	70	0,71

583998	4	25	38	70	0,89
583999	13	12	30	64	1,53
584002	12	46	70	92	0,25
584006	21	26	59	88	0,35
584044	23	30	51	78	0,44
584069	18	40	63	82	0,30
584100	6	5	20	44	7,79
584125	12	12	47	76	0,72
584128	20	22	41	72	0,74
584139	13	33	56	85	0,4
584141	22	37	61	85	0,29

Таблица 35

ISIS No	46,9 нМ	187,5 нМ	750,0 нМ	3000,0 нМ	IC_{50} (мкМ)
549372	0	28	64	88	0,42
549458	13	49	84	91	0,19
584106	3	13	12	32	>30
584111	22	30	59	84	0,33
584130	0	10	11	37	>30
584138	2	40	62	89	0,37
584145	6	32	63	88	0,36
584148	16	48	79	95	0,20
584149	11	37	68	89	0,31
584152	28	59	87	95	0,11
584162	24	45	80	92	0,18
584163	19	37	74	90	0,25
584166	34	52	84	92	0,10
584167	13	45	76	93	0,21
584179	1	25	62	87	0,44
584180	26	56	84	96	0,12
584183	3	41	64	87	0,31
584184	9	42	76	93	0,23

584192	1	34	73	95	0,30

Таблица 36

ISIS No	46,9 нМ	187,5 нМ	750,0 нМ	3000,0 нМ	IC_{50} (мкМ)
549372	2	26	61	85	0,42
549458	1	51	83	96	0,23
584157	6	6	52	82	0,59
584158	14	37	70	89	0,26
584165	12	34	66	89	0,30
584168	5	32	70	91	0,32
584233	0	30	66	86	0,39
584242	12	38	66	93	0,27
584245	4	33	69	90	0,32
584263	9	24	67	90	0,34
584269	6	26	69	92	0,34
584274	17	36	74	93	0,23
584312	17	37	65	93	0,26
584329	0	17	67	86	0,46
584361	0	18	71	87	0,41
584465	0	0	32	51	2,5
584468	9	26	60	90	0,37
584469	13	46	73	89	0,22
584495	0	14	55	74	0,65

Таблица 37

ISIS No	46,9 нМ	187,5 нМ	750,0 нМ	3000,0 нМ	IC_{50} (мкМ)
549372	9	41	66	87	0,29
549458	15	50	85	96	0,19
586124	28	47	84	94	0,13
586195	41	62	90	95	0,07
586197	27	47	77	94	0,14
586198	39	62	89	96	0,07

586199	25	56	89	97	0,13
586200	23	44	85	95	0,15
586205	34	67	89	95	0,07
586207	0	39	79	93	0,3
586208	32	70	88	93	0,08
586212	20	60	86	94	0,13
586221	39	72	94	98	0,04
586224	39	75	93	98	0,05
586225	17	61	89	97	0,13
586227	20	60	88	96	0,13
586232	24	45	82	91	0,17
586240	14	49	83	93	0,18
586570	16	44	81	91	0,21

Пример 14: Отбор антисмысловых олигонуклеотидов, направленно воздействующих на мРНК рецептора андрогенов (AR) человека, для анализов с использованием линий клеток рака предстательной железы

Антисмысловые олигонуклеотиды из тех, которые представлены в исследованиях выше, и которые направленно воздействуют на разные области геномной последовательности AR человека, были отобраны для дальнейших исследований на линиях клеток рака предстательной железы. AR-V7 и AR-V567 являются основными вариантами сплайсинга AR, обнаруживаемыми у раковых пациентов, как описано в Hornberg, E. et al., PLoS One 2011. Vol. 6.

Для дальнейших исследований были отобраны следующие ISIS олигонуклеотиды: ISIS 549372, который направленно воздействует на геномную последовательность AR человека на экзоне 1; ISIS 549434, который направленно воздействует на геномную последовательность AR человека на 3'-конце экзона 8 выше стоп-кодона AR; ISIS 560131, который направленно воздействует на геномную последовательность AR человека на интроне 1; и ISIS 569236, который направленно воздействует на геномную последовательность AR человека на интроне 1. Еще один антисмысловой олигонуклеотид, ISIS 554221 (ACCAAGTTTCTTCAGC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 178), был сконструирован как 3-10-3 LNA гэпмер с фосфоротиоатным каркасом, направленно воздействующий на экзон 4 (т.е. лиганд-связывающий домен) AR, идентичный антисмысловому олигонуклеотиду, обозначенному как SEQ ID NO: 58 в US 7737125, для использования в качестве контроля.

Пример 15: Воздействие антисмыслового ингибирования мРНК рецептора андрогенов (AR) человека на уровни белка рецептора андрогенов в MDV3100-резистентных C4-2B клетках

Клетки C4-2B являются клетками андроген-независимой аденокарциномы предстательной железы человека, которые обычно используют в области онкологии и которые, как было установлено, являются клинически релевантными культивируемыми клетками (Thalmann, G.N. et al., Cancer Res. 1994. 54: 2577). MDV3100, или энзалутамид,

представляет собой экспериментальное лекарственное средство, являющееся антагонистом рецептора андрогенов, разработанное Medivation для лечения резистентного к кастрации рака предстательной железы. ISIS 549372, ISIS 554221 и ISIS 549434 были протестированы на MDV3100-резистентных (MR) клетках C4-2B.

Клетки культивировали в присутствии MDV3100 в концентрации 5 мкМ в течение 2 месяцев для индуцирования резистентности к MDV3100. Каждый из ISIS 549372, ISIS 549434 и ISIS 554221 в концентрации 1 мкМ антисмыслового олигонуклеотида добавляли в культуральную среду в концентрации 1 мкМ для свободного захвата клетками. После обработки в течение 2 суток клетки харвестировали в RIPA-буфере (буфер для анализа радиоиммунопреципитации), содержащем ингибиторы протеаз. Присутствие полос для полноразмерного AR, а также вариантной формы, AR-W, детектировали методом вестерн-блот с использованием AR антитела (N-20, Santa Cruz). Обработка клеток ISIS 549372 снижала уровни полноразмерного AR и AR-W в большей степени, чем обработка либо ISIS 554221, либо ISIS 549434.

Пример 16: Воздействие антисмыслового ингибирования мРНК рецептора андрогенов (AR) человека на гены AR-мишени в MDV3100-резистентных C4-2B клетках

Анализировали воздействие антисмыслового ингибирования AR на гены AR-мишени. ISIS 549372, ISIS 549458, ISIS 554221 и ISIS 549434 тестировали в MR клетках C4-2B.

Клетки высевали при плотности 40000 клеток на лунку в 96-луночные планшеты и культивировали в среде RPMI1640 с 10% сыворотки плода коровы. Клетки культивировали в присутствии MDV3100 в 5 мкМ концентрации на протяжении 2 месяцев для индуцирования резистентности к MDV3100. Каждый из ISIS 549372, ISIS 549458, ISIS 549434 и ISIS 554221 добавляли в концентрациях антисмыслового олигонуклеотида 0,04 мкМ, 0,20 мкМ, 1,00 мкМ и 5,00 мкМ в культуральные среды для свободного захвата клетками. Контрольный олигонуклеотид, ISIS 347526 (последовательность TCTTATGTTTCCGAACCGTT (SEQ ID NO: 179) 5-10-5 MOE гэпмер) с неизвестной областью-мишенью в последовательностях генов человека, был включен в качестве негативного контроля. После обработки в течение 24 часа общие уровни мРНК AR измеряли количественной ПЦР в реальном времени, используя комплект праймеров и зондов RTS3559. Для измерения уровней мРНК AR-W использовали комплект праймеров и зондов для AR человека hAR_LTS00943 (прямая последовательность GCCCCTGGATGGATAGCTACT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 180; обратная последовательность CCACAGATCAGGCAGGTCTTC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 181; последовательность зонда ACTGCCAGGGACCATGTTTTGCCC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 182). Уровни мРНК AR корректировали в соответствии с уровнями мРНК актина человека. Результаты представлены в Таблице 38 в виде процента ингибирования общего AR относительно необработанных контрольных клеток. Обработка клеток олигонуклеотидами ISIS 549372, ISIS 549458 и ISIS 549434 снижала общие уровни транскриптов AR в зависимости от дозы в большей степени, чем обработка одигонуклеотидом ISIS 554221.

Вестерн-блот-анализ полноразмерного AR, а также варианта AR-V7, также проводили подобно анализу, описанному выше. Анализ продемонстрировал, что обработка олигонуклеотидами ISIS 549372 и ISSI 549458 снижала уровни полноразмерного AR и AR-V7. Обработка олигонуклеотидом ISIS 549434 снижала уровни полноразмерного AR, но не варианта AR-V7. Обработка олигонуклеотидом ISIS 554221 снижала уровни полноразмерного AR менее сильно по сравнению с ISIS 549372 и не снижала уровни AR-W. Контрольный олигонуклеотид ISIS 347526 не снижал уровни белка, как

ожидалось.

Уровень мРНК гена AR-мишени KLK2 измеряли с использованием комплекта праймеров и зондов hKLK2_LTS00963 (прямая последовательность CTTGCGCCCCAGGAGTCT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 183; обратная последовательность CTCAGAGTAAGCTCTAGCACACATGTC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 184; последовательность зонда AGTGTGTGAGCCTCCATCTCCTGTCCAA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 185). Уровень мРНК гена AR-мишени KLK3 измеряли с использованием комплекта праймеров и зондов RTS1072 (прямая последовательность GCCAAGGAGGGAGGGTCTT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 186; обратная последовательность CCCCCCATAGTGAATCAGCTT, обозначенная в данном документе как SEQ ID N0: 187; последовательность зонда ATGAAGTAAGGAGAGGGACTGGACCCCC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 188). Как представлено в Таблицах 39 и 40, обработка олигонуклеотидами ISIS 549372, ISIS 549458 и ISIS 549434 снижала уровни гена-мишени в зависимости от дозы в большей степени, чем обработка олигонуклеотидом ISIS 554221.

Таблица 38

Процент ингибирования мРНК полноразмерного AR в MR клетках C4-2B

ISIS No	0,04 мкМ	0,20 мкМ	1,00 мкМ	5,00 мкМ
549372	35	47	88	91
549434	9	36	66	88
549458	41	78	94	97
554221	0	0	0	23
347526	28	35	31	17

Таблица 39

Процент ингибирования мРНК KLK3 в MR клетках C4-2B

ISIS No	0,04 мкМ	0,20 мкМ	1,00 мкМ	5,00 мкМ
549372	17	35	68	80
549434	10	47	42	64
549458	0	42	81	92
554221	0	0	47	56
347526	5	38	42	16

Таблица 40

Процент ингибирования KLK2 мРНК в MR клетках C4-2B

ISIS No	0,04 мкМ	0,20 мкМ	1,00 мкМ	5,00 мкМ
549372	14	16	57	87
549434	5	27	49	68
549458	35	47	87	93
554221	24	25	56	66
347526	28	29	23	22

Пример 17: Воздействие антисмыслового ингибирования мРНК рецептора андрогенов (AR) человека на пролиферативную способность MDV3100-резистентных клеток C4-2B

Анализировали воздействие антисмыслового ингибирования AR на пролиферативную способность раковых клеток. ISIS 549372, ISIS 549458, ISIS 554221 и ISIS 549434 тестировали в MR клетках C4-2B.

Каждый из ISIS 549372, ISIS 549434, ISIS 549458 и ISIS 554221 добавляли в культуральные среды в концентрации антисмыслового олигонуклеотида 0,04 мкМ, 0,20 мкМ, 1,00 мкМ и 5,00 мкМ. ISIS 347526 был включен в качестве негативного контроля. После обработки в течение 6 суток пролиферативную способность раковых клеток измеряли с использованием набора для определения клеточной пролиферации CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Prolifiration (Promega), следуя инструкциям производителя. Результаты представлены в Таблице 41 в виде процента ингибирования пролиферации относительно необработанных клеток. Обработка клеток олигонуклеотидами ISIS 549372, ISIS 549434 и ISIS 549458 снижала клеточную пролиферацию в зависимости от дозы в большей степени, чем обработка олигонуклеотидом ISIS 554221.

Таблица 41

Процент ингибирования пролиферации MR клеток C4-2B

ISIS No	0,04 мкМ	0,20 мкМ	1,00 мкМ	5,00 мкМ
549372	0	4	25	43
549434	0	0	21	22
549458	8	16	41	56
554221	11	12	0	24
347526	11	22	7	16

Пример 18: Воздействие антисмыслового ингибирования мРНК рецептора андрогенов (AR) человека на MDV3100-резистентные клетки LMR20

Была создана MDV3100-резистентная линия клеток, обозначенная LMR20. Анализировали воздействие антисмыслового ингибирования AR на пролиферативную способность и уровни мРНК AR клеток LMR20. Тестировали ISIS 560131, ISIS 549458 и ISIS 569236 вместе с LNA гэпмером, ISIS 554221.

Клетки LnCaP инкубировали с MDV3100 в возрастающих концентрациях в течение

приблизительно 6 месяцев. После экстенсивного культивирования в присутствии 20 мкМ MDV3100 отбирали единственный клон. Этот клон, LMR20, сохранял способность обеспечивать свободный захват антисмысловых олигонуклеотидов без липид-опосредованной трансфекции, демонстрируя при этом приблизительно десятикратное увеличение IC_{50} при обработке MDV3100, по сравнению с родительскими клетками LnCaP.

Исследование 1

Клетки LMR20 высевали при плотности 1500 клеток на лунку в не содержащую фенолового красного среду с очищенной на активированном угле сывороткой плода коровы (CSS) для удаления любых андрогенов из среды (Life Technologies). ISIS 560131, ISIS 549458, ISIS 569236 и ISIS 554221 по отдельности добавляли в культуральную среду в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ. ISIS 549148, который имеет неизвестную человеческую последовательность-мишень, был включен в качестве контроля. Синтетический агонист андрогенов, R1881 (Takeda, A.N. et al., Mol. Pharmacol. 2007. 71: 473-82), добавляли в день 1 в дозе 1 нМ к группе клеток, также обработанных каждым антисмысловым олигонуклеотидом. DHT добавляли в день 1 в дозе 10 нМ к другой группе клеток, также обработанных каждым антисмысловым олигонуклеотидом. MDV3100 добавляли в день 1 в дозе 10 нМ к еще одной группе клеток, не обработанных антисмысловым олигонуклеотидом, которая служила контролем. После обработки в течение 5 суток пролиферативную способность раковых клеток измеряли стандартным анализом MTT (микрокультивирование с тетразолиевым соединением 3-(4,5-диметитиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид). Результаты представлены в Таблице 42 в виде процента ингибирования пролиферации относительно необработанных клеток.

Как представлено в Таблице 42, в присутствии агонистов андрогенов R1881 или DHT олигонуклеотиды ISIS 560131, ISIS 549458 и ISIS 569236 значительно ингибировали пролиферацию MDV3100-резистентных клеток рака предстательной железы в зависимости от дозы в большей степени, чем ISIS 554221. Ингибирование пролиферации антисмысловыми олигонуклеотидами также было либо сравнимым, либо более сильным, чем при обработке MDV3100.

Таблица 42

Процент ингибирования пролиферации клеток LMR20

Обработка	ASO (антисмысловой олигонуклеотид) (мкМ)	ISIS 560131	ISIS 569236	ISIS 549458	ISIS 554221	MDV3100
CSS	0,04	0	0	0	0	0
	0,20	0	10	0	1	5
	1,0	9	0	0	2	0
	5,0	16	12	5	16	11
CSS+ R1881	0,04	0	0	0	1	0
	0,20	13	2	22	10	5
	1,0	55	34	59	19	31
	5,0	70	61	74	54	67
CSS+ DHT	0,04	0	0	0	0	0
	0,20	13	10	25	0	1
	1,0	57	32	60	10	13
	5,0	71	57	70	36	41

Исследование 2

Клетки LMR20 высевали при плотности 1500 клеток на лунку в не содержащей фенолового красного среде с CSS. ISIS 560131, ISIS 549458, ISIS 569236 и LNA гэпмер ISIS 554221 по отдельности добавляли в культуральную среду в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ. ISIS 549148, который имеет неизвестную человеческую последовательность-мишень, был включен в качестве контроля. MDV3100 добавляли в день 1 в дозе 10 нМ к группе клеток, и он служил в качестве контроля. DHT добавляли в день 1 в дозе 10 нМ в течение 72 часов к одной группе клеток, также обработанных каждым из антисмысловых олигонуклеотидов или MDV3100. R1881 добавляли в день 1 в дозе 10 нМ в течение 72 часов к другой группе клеток, также обработанных каждым из антисмысловых олигонуклеотидов или MDV3100. Измеряли уровни мРНК AR, простатического специфического антигена (PSA) и TMPRSS2, андроген-регулируемого гена (Lin, B., et al., Cancer Res. 1999. 59: 4180). Результаты представлены в Таблицах 43-45 в виде уровней мРНК, выраженных процентах от исходных значений. Уровни мРНК могут понижаться или повышаться после обработки.

Как представлено в Таблицах 43-45, ISIS 560131, ISIS 549458 и ISIS 569236 снижали уровни мРНК AR в клетках LMR20, обработанных или не обработанных агонистом AR, в зависимости от дозы относительно исходного уровня. Обработка LNA гэпмером ISIS 554221 не изменяла уровни мРНК AR. ISIS 560131, ISIS 549458 и ISIS 569236 снижали уровни PSA и TMPRSS2 в большей степени, чем LNA гэпмер ISIS 554221 или MDV3100. Обработка MDV3100 повышала уровни мРНК AR в клетках, обработанных агонистом AR, и не снижала уровни ни PSA, ни мРНК TMPRSS2.

Таблица 43

Уровни мРНК (% от исходного значения) клеток без обработки агонистом AR

Ген	ASO (мкМ)	560131	569236	549458	554221	MDV3100
AR	0,04	107	104	101	124	106
	0,20	74	87	75	140	101
	1,0	29	42	30	132	99
	5,0	17	27	25	98	92
PSA	0,04	113	122	135	106	98
	0,20	83	90	85	118	93
	1,0	75	78	50	58	90
	5,0	71	73	72	87	113
TMPRSS2	0,04	92	96	110	95	101
	0,20	67	81	85	117	119
	1,0	52	59	54	77	119
	5,0	45	48	62	73	141

Таблица 44

Уровни мРНК (% от исходного значения) после обработки DHT

Ген	ASO (мкМ)	560131	569236	549458	554221	MDV3100
AR	0,04	89	94	91	137	105
	0,20	55	77	66	135	124
	1,0	25	44	34	136	110
	5,0	20	34	31	100	143
PSA	0,04	74	108	93	97	124
	0,20	61	79	71	86	108
	1,0	35	46	47	64	95
	5,0	35	46	47	64	95
TMPRSS2	0,04	112	113	127	121	134
	0,20	108	123	119	118	144
	1,0	93	111	106	122	132
	5,0	71	110	91	114	124

Таблица 45

Уровни мРНК (% от исходного значения) после обработки R1881

Ген	ASO (мкМ)	560131	569236	549458	554221	MDV3100
AR	0,04	87	89	88	131	94
	0,20	65	80	56	133	107
	1,0	30	44	25	124	115
	5,0	26	37	32	99	136
PSA	0,04	92	90	93	100	84
	0,20	77	90	67	93	101
	1,0	44	57	50	80	92
	5,0	35	41	44	57	87
TMPRSS2	0,04	132	126	137	136	114
	0,20	117	131	119	134	125
	1,0	88	98	96	125	133
	5,0	76	95	96	122	139

Пример 19: Воздействие антисмыслового ингибирования мРНК рецептора андрогенов (AR) человека в комбинации с MDV3100 на пролиферативную способность клеток C4-2B

Анализировали воздействие антисмыслового ингибирования AR в комбинации с разными дозами MDV3100 на пролиферативную способность раковых клеток. ISIS 549372, ISIS 549434, ISIS 549458 и ISIS 554221 тестировали в клетках C4-2B.

Клетки C4-2B высевали при плотности 1500 клеток на лунку. ISIS 549372, ISIS 549434, ISIS 549458 или ISIS 554221 по отдельности добавляли в культуральную среду в концентрации 0,1 мкМ. ISIS 347526 был включен в качестве негативного контроля. MDV3100 также добавляли в день 1 в дозах 0,25 мкМ или 1,00 мкМ. После обработки в течение 6 суток пролиферативную способность раковых клеток измеряли с использованием набора для определения клеточной пролиферации CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Prolifiration (Promega), следуя инструкциям производителя. Результаты представлены в Таблице 46 в виде процента ингибирования пролиферации относительно необработанных клеток. Обработка клеток олигонуклеотидами ISIS 549372 или ISIS 549458 снижала клеточную пролиферацию в большей степени, чем обработка ISIS 554221. Например, как представлено в Таблице 46, обработка одним ISIS 549372 снижала клеточную пролиферацию на 59%, а обработка олигонуклеотидом ISIS 549458 снижала клеточную пролиферацию на 74% по сравнению с одним ISIS 554221, который снижал клеточную пролиферацию на 23%.

Как представлено в Таблицах 46 и 47, ISIS 549372 или ISIS 549458 в комбинации с MDV3100 ингибировали клеточную пролиферацию рака предстательной железы в большей степени, чем равная молярная концентрация ISIS 554221 в комбинации с MDV3100.

Чтобы выяснить, была ли обработка клеток олигонуклеотидами ISIS 549372 или ISIS 549458 с MDV3100 синергетической, анализ повторяли при 0,1 мкМ ASO (антисмысловой олигонуклеотид). Как представлено в Таблице 46, обработка олигонуклеотидом ISIS 549372 или ISIS 549458 с MDV3100 оказывала синергетическое действие. Например, один MDV3100 в концентрации 0,25 мкМ ингибировал пролиферацию на 4%; один ISIS 549372 в концентрации 0,1 мкМ ингибировал клеточную пролиферацию на 23%; в комбинации достигалось ингибирование клеточной пролиферации на 66%. Аналогично, один ISIS 549458 в концентрации 0,1 мкМ ингибировал клеточную пролиферацию на 39%; в комбинации достигалось ингибирование клеточной пролиферации на 75%. Следовательно, комбинация ISIS 549372 или ISIS 549458 и MDV3100 оказывала синергетическое действие (т.е. больше, чем аддитивное) на основе данных по ингибированию клеточной пролиферации рака предстательной железы.

Таблица 46

Процент ингибирования пролиферации клеток C4-2B при обработке 0,1 мкМ ASO

	MDV3100		
	0 мкМ	0,25 мкМ	1 мкМ
PBS	0	9	38
ISIS 549372	23	44	66
ISIS 549458	39	59	75
ISIS 554221	9	29	59
ISIS 141923	0	4	38

Таблица 47

Процент ингибирования пролиферации клеток C4-2B при обработке 0,2 мкМ ASO

	MDV3100		
	0 мкМ	0,25 мкМ	1 мкМ
PBS	0	20	46
ISIS 549372	59	69	77
ISIS 549458	74	75	79
ISIS 554221	23	45	67
ISIS 141923	0	5	50

Пример 20: Воздействие антисмыслового ингибирования мРНК рецептора андрогенов (AR) человека в комбинации с MDV3100 на пролиферативную способность клеток LNCaP

Анализировали воздействие антисмыслового ингибирования AR в комбинации с

разными дозами MDV3100 на пролиферативную способность раковых клеток. ISIS 560131 и ISIS 569236 тестировали в клетках LNCaP.

Клетки LNCaP высевали при плотности 1000 клеток на лунку. ISIS 560131 или ISIS 569236 по отдельности добавляли в культуральную среду в концентрации 0,08 мкМ, 0,04 мкМ, 0,2 мкМ или 1,0 мкМ. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. MDV3100 добавляли к ISIS обработанным олигонуклеотидом клеткам в день 2 в дозах 0,016 мкМ, 0,08 мкМ, 0,4 мкМ или 2,0 мкМ. После обработки в течение 5 суток пролиферативную способность раковых клеток измеряли с использованием набора для определения клеточной пролиферации CellTiter 96® AQueous One или CellTiter-Glo® Solution (Promega), следуя инструкциям производителя. Результаты представлены в Таблицах 48-52 в виде процента ингибирования пролиферации относительно необработанных клеток.

Как представлено в Таблицах, обработка олигонуклеотидом ISIS 560131 или ISIS 569236 с MDV3100 оказывала синергетическое действие. Например, MDV3100 с контрольным олигонуклеотидом, ISIS 549148, в концентрации 0,08 мкМ ингибировал пролиферацию в среднем на 7%; один ISIS 560131 в концентрации 0,04 мкМ ингибировал клеточную пролиферацию на 24%; в комбинации достигалось ингибирование клеточной пролиферации на 41%. Аналогично, один ISIS 569236 в концентрации 0,04 мкМ ингибировал клеточную пролиферацию на 9%; в комбинации достигалось ингибирование клеточной пролиферации на 26%. Следовательно, комбинация ISIS 560131 или ISIS 569236 и MDV3100 оказывала синергетическое действие (т.е. больше, чем аддитивное) на основе данных по ингибирования клеточной пролиферации рака предстательной железы.

Таблица 48

Пролиферация (% от необработанного контроля) в LNCaP без MDV-3100

	Доза ASO			
	0,08 мкМ	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ
ISIS 560131	106	76	50	26
ISIS 569236	106	91	60	35
ISIS 549148	104	101	91	82

Таблица 49

Пролиферация (% от необработанного контроля) в LNCaP с 0,016 мкМ MDV-3100

	Доза ASO			
	0,08 мкМ	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ
ISIS 560131	103	71	49	25
ISIS 569236	104	92	58	29
ISIS 549148	106	86	83	59

Таблица 50

Пролиферация (% от необработанного контроля) в LNCaP с 0,08 мкМ MDV-3100

	Доза ASO			
	0,08 мкМ	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ
ISIS 560131	99	59	48	27
ISIS 569236	98	74	51	31
ISIS 549148	93	101	89	90

Таблица 51

Пролиферация (% от необработанного контроля) в LNCaP с 0,4 мкМ MDV-3100

	Доза ASO			
	0,08 мкМ	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ
ISIS 560131	68	50	40	26
ISIS 569236	61	48	41	27
ISIS 549148	65	57	50	48

Таблица 52

Пролиферация (% от необработанного контроля) в LNCaP с 2,0 мкМ MDV-3100

	Доза ASO			
	0,08 мкМ	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ
ISIS 560131	45	42	38	23
ISIS 569236	44	41	35	23
ISIS 549148	39	42	41	32

Пример 21: Воздействие антисмыслового ингибирования мРНК рецептора андрогенов (AR) человека в комбинации с MDV3100 на пролиферативную способность клеток C4-2B

Анализировали воздействие антисмыслового ингибирования AR в комбинации с разными дозами MDV3100 на пролиферативную способность раковых клеток. ISIS 560131 и ISIS 569236 тестировали в клетках C4-2B.

Клетки C4-2B высевали при плотности 1000 клеток на лунку. ISIS 560131 или ISIS 569236 по отдельности добавляли в культуральную среду в концентрации 0,08 мкМ, 0,04 мкМ, 0,2 мкМ или 1,0 мкМ. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. MDV3100 добавляли к обработанным ISIS олигонуклеотидом клеткам в день 2 в дозах 0,016 мкМ, 0,08 мкМ, 0,4 мкМ или 2,0 мкМ. После обработки в течение 5 суток пролиферативную способность раковых клеток измеряли с использованием набора для определения клеточной пролиферации CellTiter 96® AQueous One Solution (Promega), следуя инструкциям производителя. Результаты представлены в Таблицах 53-57 в виде процента ингибирования пролиферации относительно необработанных клеток.

Как представлено в Таблицах, обработка олигонуклеотидом ISIS 560131 или ISIS

569236 с MDV3100 оказывала синергетическое действие. Например, MDV3100 с контрольным олигонуклеотидом, ISIS 549148, в концентрации 0,4 мкМ ингибировал пролиферацию в среднем на 6%; один ISIS 560131 в концентрации 0,08 мкМ ингибировал клеточную пролиферацию на 16%; в комбинации достигалось ингибирование клеточной пролиферации на 31%. Аналогично, MDV3100 с контрольным олигонуклеотидом, ISIS 549148, в концентрации 0,08 мкМ не ингибировал пролиферацию (0%); один ISIS 569236 в концентрации 0,2 мкМ ингибировал клеточную пролиферацию на 37%; в комбинации достигалось ингибирование клеточной пролиферации на 52%. Следовательно, комбинация ISIS 560131 или ISIS 569236 и MDV3100 оказывала синергетическое действие (т.е. больше, чем аддитивное) на основе данных по ингибирования клеток рака предстательной железы пролиферацию.

Таблица 53

Пролиферация (% от необработанного контроля) в C4-2B без MDV-3100

	Доза ASO			
	0,08 мкМ	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ
ISIS 560131	84	59	47	41
ISIS 569236	100	72	63	51
ISIS 549148	111	117	118	126

Таблица 54

Пролиферация (% от необработанного контроля) в C4-2B с 0,016 мкМ MDV-3100

	Доза ASO			
	0,08 мкМ	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ
ISIS 560131	104	71	53	39
ISIS 569236	107	74	65	55
ISIS 549148	110	107	124	103

Таблица 55

Пролиферация (% от необработанного контроля) в C4-2B с 0,08 мкМ MDV-3100

	Доза ASO			
	0,08 мкМ	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ
ISIS 560131	66	73	56	42
ISIS 569236	89	79	51	43
ISIS 549148	84	125	123	114

Таблица 56

Пролиферация (% от необработанного контроля) в C4-2B с 0,4 мкМ MDV-3100

	Доза ASO			
	0,08 мкМ	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ
ISIS 560131	69	69	48	48
ISIS 569236	90	63	48	39
ISIS 549148	89	110	88	88

Таблица 57

Пролиферация (% от необработанного контроля) в C4-2B с 2,0 мкМ MDV-3100

	Доза ASO			
	0,08 мкМ	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ
ISIS 560131	37	42	49	43
ISIS 569236	44	45	48	46
ISIS 549148	47	40	52	59

Пример 22: Воздействие антисмыслового ингибирования мРНК рецептора андрогенов (AR) человека в комбинации с MDV3100 на пролиферативную способность клеток 22RV1

Анализировали воздействие антисмыслового ингибирования AR в комбинации с разными дозами MDV3100 на пролиферативную способность раковых клеток. ISIS 560131 и ISIS 569236 тестировали в клетках 22RV1.

Клетки 22RV1 высевали при плотности 2000 клеток на лунку в среде с 5% CSS в течение 48 часов. Клетки трансфицировали с использованием реагента RNAiMAX с ISIS 560131 или ISIS 569236 в концентрациях 0,4 нМ, 1,34 нМ, 4 нМ или 13,4 нМ. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. DHT в концентрации 1 нМ и/или MDV3100 в дозах 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ добавляли через 4 часа. После обработки в течение 3 суток пролиферативную способность раковых клеток измеряли с использованием набора для определения клеточной пролиферации CellTiter 96® AQueous One Solution (Promega), следуя инструкциям производителя. Результаты представлены в Таблицах 58-62 в виде процента ингибирования пролиферации относительно необработанных клеток.

Как представлено в Таблицах, обработка олигонуклеотидом ISIS 560131 или ISIS 569236 с MDV3100 оказывала синергетическое действие. Например, MDV3100 с контрольным олигонуклеотидом, ISIS 549148, в концентрации 1,0 мкМ ингибировал пролиферацию в среднем на 5%; один ISIS 560131 в концентрации 1,34 нМ ингибировал клеточную пролиферацию на 3%; в комбинации достигалось ингибирование клеточной пролиферации на 23%. Аналогично, MDV3100 с контрольным олигонуклеотидом, ISIS 549148, в концентрации 1,0 мкМ ингибировал пролиферацию на 5%; один ISIS 569236 в концентрации 1,0 мкМ ингибировал клеточную пролиферацию на 17%; в комбинации достигалось ингибирование клеточной пролиферации на 30%. Следовательно, комбинация ISIS 560131 или ISIS 569236 и MDV3100 оказывала синергетическое действие

(т.е. больше, чем аддитивное) на основе данных по ингибирования пролиферации клеток рака предстательной железы.

Таблица 58

Пролиферация (% от необработанного контроля) в 22RV1 без MDV-3100

	Доза ASO			
	0,4 нМ	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ
ISIS 560131	103	97	77	57
ISIS 569236	97	83	69	37
ISIS 549148	109	109	109	99

Таблица 59

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках 22RV1 с 0,04 мкМ MDV-3100

	Доза ASO			
	0,4 нМ	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ
ISIS 560131	96	80	65	39
ISIS 569236	83	70	61	24
ISIS 549148	106	106	100	85

Таблица 60

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках 22RV1 с 0,2 мкМ MDV-3100

	Доза ASO			
	0,4 нМ	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ
ISIS 560131	95	90	76	51
ISIS 569236	93	77	60	20
ISIS 549148	101	115	110	96

Таблица 61

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках 22RV1 с 1,0 мкМ MDV-3100

	Доза ASO			
	0,4 нМ	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ
ISIS 560131	96	77	63	40
ISIS 569236	79	70	52	18
ISIS 549148	106	95	98	82

Таблица 62

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках 22RV1 с 5,0 мкМ MDV-3100

	Доза ASO			
	0,4 нМ	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ
ISIS 560131	91	76	63	41
ISIS 569236	82	72	52	24
ISIS 549148	96	102	98	85

Пример 23: Воздействие антисмыслового ингибирования мРНК рецептора андрогенов (AR) человека на клетки CWR22-RV1

Анализировали воздействие антисмыслового ингибирования AR на пролиферативную способность раковых клеток. ISIS 549372, ISIS 549434, ISIS 549458 и ISIS 554221 тестировали в клетках CWR22-RV1.

Клетки CWR22-RV1 высевали и трансфицировали с использованием реагента RNAiMax (Life Technologies) ISIS олигонуклеотидами в концентрациях 1,7 нМ, 5,0 нМ, 16,7 нМ или 50 нМ. ISIS 347526 был включен в качестве негативного контроля. После обработки в течение 6 суток измеряли снижение уровня мишени и пролиферативную способность раковых клеток.

Антисмысловое ингибирование мРНК полноразмерного AR измеряли с использованием комплекта праймеров и зондов RTS3559. Результаты представлены в Таблице 63 в виде процента ингибирования относительно необработанных клеток. Снижение уровня мРНК варианта сплайсинга W AR также измеряли методом ОТ-ПЦР (обратная транскрипция-ПЦР), используя окрашивание зеленым красителем SYBR Green (Ни, R. et al., Cancer Res. 2009. 69: 16-22). Результаты представлены в Таблице 64 в виде процента сокращения относительно необработанных клеток. Клеточную пролиферацию измеряли с использованием набора для определения клеточной пролиферации CellTiter 96® AQueous One Solution (Promega), следуя инструкциям производителя. Результаты представлены в Таблице 65 в виде процента ингибирования пролиферации относительно необработанных клеток.

Таблица 63

Процент ингибирования мРНК полноразмерного AR

Доза (нМ)	ISIS 549372	ISIS 549434	ISIS 549458	ISIS 554221	ISIS 347526
1,7	24	27	28	24	0
5,0	53	46	41	41	3
16,7	64	69	61	67	4
50,0	78	86	78	72	0

Таблица 64

Процент ингибирования варианта сплайсинга AR, V7

Доза (нМ)	ISIS 549372	ISIS 549434	ISIS 549458	ISIS 554221	ISIS 347526
1,7	23	0	18	25	17
5,0	35	20	34	1	0
16,7	56	4	58	7	0
50,0	82	23	82	35	10

Таблица 65

Процент ингибирования клеточной пролиферации

Доза (нМ)	ISIS 549372	ISIS 549434	ISIS 549458	ISIS 554221	ISIS 347526
1,7	0	8	0	17	0
5,0	0	15	0	11	0
16,7	25	13	17	27	0
50,0	53	38	40	47	0

Пример 24: Воздействие антисмыслового ингибирования мРНК рецептора андрогенов (AR) человека при свободном захвате антисмыслового олигонуклеотида клетками C4-2B

Исследовали воздействие свободного захвата антисмысловых олигонуклеотидов на уровни мРНК AR. Тестировали ISIS 549372, ISIS 549434, ISIS 549458 и ISIS 554221.

Клетки высевали в концентрации 1000 клеток на лунку в 96-луночные планшеты для измерения клеточной пролиферации и в концентрации 4000 клеток на лунку для измерения снижения уровня мишени. ISIS 549458, ISIS 549372, ISIS 549434 и ISIS 554221 добавляли по отдельности в концентрации 0,04 мкМ, 0,20 мкМ, 1,00 мкМ или 5,00 мкМ. После инкубирования в течение 24 часов измеряли уровни мРНК, используя hAR_LTS00943. Данные представлены в Таблице 66. Результаты показывают, что ISIS 549458, ISIS 549372 и ISIS 549434 ингибировали экспрессию мРНК AR более мощно, чем ISIS 554221.

В день 6 клетки, засеянные для измерения пролиферации, инкубировали с реагентом MTT до проявления окраски. Интенсивность окраски измеряли, используя спектрофотометр, при 490 нМ. Данные представлены в Таблице 67.

Таблица 66

Процент ингибирования мРНК полноразмерного AR

Доза (мкМ)	ISIS 549372	ISIS 549434	ISIS 549458	ISIS 554221
0,04	10	10	16	0
0,20	36	35	48	0
1,00	73	52	80	0
5,00	80	55	86	0

Таблица 67

Процент ингибирования клеточной пролиферации

Доза (мкМ)	ISIS 549372	ISIS 549434	ISIS 549458	ISIS 554221
0,04	8	0	7	0
0,20	34	14	31	10
1,00	44	35	45	21
5,00	45	37	41	30

Пример 25: Воздействие антисмыслового ингибирования мРНК рецептора андрогенов (AR) человека при свободном захвате антисмыслового олигонуклеотида клетками LnCaP

Исследовали воздействие свободного захвата антисмысловых олигонуклеотидов на уровни mphkar.

Клетки высевали в концентрации 4000 клеток на лунку в 96-луночные планшеты. ISIS олигонуклеотиды, указанные в Таблице 68, добавляли по отдельности в концентрации 0,02 мкМ, 0,10 мкМ, 0,50 мкМ, 2,50 мкМ или 10,00 мкМ. После инкубирования в течение 24 часов уровни мРНК измеряли с использованием комплекта праймеров и зондов hAR_LTS00943. Данные представлены в Таблице 68. Результаты показывают, что большинство ISIS олигонуклеотидов ингибировали экспрессию мРНК AR более мощно, чем ISIS 554221, при каждой концентрации.

Таблица 68

Процент ингибирования мРНК AR

ISIS No	0,02 мкМ	0,1 мкМ	0,5 мкМ	2,5 мкМ	10 мкМ
554221	0	0	0	0	17
549372	0	0	21	63	78
549458	4	14	67	86	89
560131	0	0	13	31	57
569213	3	0	31	59	78
569216	15	17	49	66	82
569221	18	31	49	78	91
569227	0	0	4	33	55
569236	3	2	21	43	70
579666	0	8	30	49	68
579667	0	0	8	12	40
579671	15	0	19	54	71
583918	8	0	0	0	13
584149	0	0	0	14	39
584163	0	0	19	41	70
584269	0	0	0	12	23
584468	0	0	10	44	73
586124	0	0	19	64	82
586227	0	0	14	44	59

Пример 26: Воздействие антисмыслового ингибирования мРНК рецептора андрогенов (AR) человека в присутствии DHT на пролиферативную способность клеток 22RV1

Дигидротестостерон (DHT) является андрогенным гормоном и активатором AR. Анализировали эффект антисмыслового ингибирования AR на пролиферативную способность раковых клеток, обработанных DHT. ISIS 560131 и ISIS 569236 тестировали в линии клеток карциномы предстательной железы человека, 22RV1.

Клетки 22RV1 высевали при плотности 1500 клеток на лунку. ISIS 560131 и ISIS 569236 по отдельности трансфицировали в клетки, используя реагент RNAiMAX™ (Life Technologies) в концентрации 1,34 нМ, 4,00 нМ, 13,4 нМ или 40,0 нМ. ISIS 549148, который имеет неизвестную последовательность-мишень человека, был включен в качестве контроля. Отдельные группы клеток, обработанные также каждым из антисмысловых олигонуклеотидов, обрабатывали DHT, добавляя его в день 1 в конечной концентрации 1 нМ. После обработки в течение 5 суток пролиферативную способность раковых клеток измеряли, используя стандартный MTT-анализ. Результаты представлены в Таблице 69 в виде процента ингибирования пролиферации относительно необработанных

клеток.

Как представлено в Таблице 69, ISIS 560131 и ISIS 569236 оба значительно ингибировали клеточную пролиферацию рака предстательной железы даже в присутствии активатора AR, DHT, по сравнению с контролем. Контрольный олигонуклеотид не показал никакого влияния на пролиферацию, как ожидалось.

Таблица 69

Процент ингибирования пролиферации клеток 22RV1

	ASO (нМ)	ISIS 560131	ISIS 569236	ISIS 549148
- DHT	1,34	0	0	0
	4,0	2	18	0
	13,4	29	47	4
	40,0	54	64	0
+ DHT	1,34	0	0	0
	4,0	1	6	0
	13,4	13	32	3
	40,0	34	56	0

Пример 27: Исследование по определению зависимости от времени обработки клеток C4-2B ISIS олигонуклеотидами, направленно воздействующими на AR

Анализировали воздействие антисмыслового ингибирования раковых клеток C4-2B на экспрессию генов. Тестировали ISIS 560131 и ISIS 569236.

Анализ мРНКАР

Клетки C4-2B высевали при плотности 1000 клеток на лунку в полной среде. ISIS 560131 или ISIS 569236 по отдельности добавляли в культуральную среду до конечных концентраций 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ, не используя реагент для трансфекции. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. MDV3100 добавляли в дозе 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ к отдельной группе клеток. После обработки в течение 8 часов, 24 часов и 48 часов измеряли экспрессию AR с использованием комплекта праймеров и зондов hAR-LTS00943. Результаты представлены в Таблицах 70-72 в виде процента экспрессии AR относительно необработанных клеток. Обработка клеток олигонуклеотидами ISIS 560131 или ISIS 569236 снижала экспрессию AR в клетках по сравнению с контрольной группой. Обработка MDV3100 увеличивала экспрессию AR в точке времени 48 часов.

Таблица 70

Процент экспрессии AR по сравнению с контрольной группой через 8 часов

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	110	85	68	45
ISIS 569236	100	87	84	58
ISIS 549148	116	105	111	110
MDV-3100	99	100	92	103

Таблица 71

Процент экспрессии AR по сравнению с контрольной группой через 24 часа

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	47	18	5	4
ISIS 569236	103	35	15	5
ISIS 549148	87	85	87	107
MDV-3100	88	99	96	84

Таблица 72

Процент экспрессии AR по сравнению с контрольной группой через 48 часов

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	33	5	6	4
ISIS 569236	80	19	7	2
ISIS 549148	98	90	87	99
MDV-3100	94	94	113	126

Анализ белка AR

Уровни белка в клетках также анализировали. Клетки харвестировали в буфере RIPA, содержащем ингибиторы протеаз. Присутствие полос для полноразмерного AR детектировали вестерн-блоттингом с использованием AR антитела (N-20, SC-816, Santa Cruz Biotechnology). Уровни полноразмерного AR, нормализованные к уровням гена "домашнего хозяйства", GAPDH, значительно снижались в клетках, обработанных ISIS 560131 или ISIS 569236 в течение 24 часов и 48 часов.

Анализ экспрессии мРНК ниже генов

Анализ экспрессии простатического специфического антигена (PSA) и TMPRSS2 также анализировали. Результаты представлены в Таблицах 73-75 в виде процента ингибирования экспрессии PSA и в Таблицах 76-78 в виде процента ингибирования экспрессии TMPRSS2 относительно необработанных клеток. Обработка клеток олигонуклеотидами ISIS 560131 или ISIS 569236 снижала экспрессию PSA и TMPRSS2 в клетках по сравнению с контрольной группой в точки времени 24 ч и 48 ч. Обработка MDV-3100 также снижала экспрессию ниже генов, но не настолько сильно, как ISIS олигонуклеотиды.

Таблица 73

Процент ингибирования экспрессии PSA по сравнению с контрольной группой через 8 часов

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	12	0	3	1
ISIS 569236	18	3	0	0
ISIS 549148	1	8	8	0
MDV-3100	0	3	23	33

Таблица 74

Процент ингибирования экспрессии PSA по сравнению с контрольной группой через 24 часа

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	27	46	56	60
ISIS 569236	10	34	44	54
ISIS 549148	22	13	16	6
MDV-3100	24	24	53	65

Таблица 75

Процент ингибирования экспрессии PSA по сравнению с контрольной группой через 48 часов

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	20	61	71	80
ISIS 569236	4	45	68	76
ISIS 549148	2	0	18	10
MDV-3100	5	5	32	63

Таблица 76

Процент ингибирования экспрессии TMPRSS2 по сравнению с контрольной группой через 8 часов

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	0	0	6	0
ISIS 569236	0	0	0	0

ISIS 549148	5	0	0	0
MDV-3100	0	6	45	52

Таблица 77

Процент ингибирования экспрессии TMPRSS2 по сравнению с контрольной группой через 24 часа

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	35	57	66	67
ISIS 569236	10	32	57	66
ISIS 549148	29	10	29	10
MDV-3100	23	31	63	72

Таблица 78

Процент ингибирования экспрессии TMPRSS2 по сравнению с контрольной группой через 48 часов

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	46	71	77	76
ISIS 569236	22	57	70	75
ISIS 549148	0	4	0	0
MDV-3100	5	16	46	59

Пример 28: Антисмысловое ингибирование мРНК AR в клетках LNCaP, культивированных в полной среде и CSS средах

Исследовали эффект антисмыслового ингибирования AR в клетках LNCaP, культивированных в полной среде, а также в CSS среде с DHT.

Экспрессия генов в полной среде

Клетки высевали при плотности 1000 клеток на лунку. ISIS 560131 или ISIS 569236 добавляли по отдельности в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. MDV3100 добавляли в дозе 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ к отдельной группе клеток. После инкубирования в течение 48 часов измеряли уровни РНК AR, PSA и TMPRSS2. Данные представлены в Таблицах 79-81.

Анализ белка полноразмерного AR также продемонстрировал зависимое от дозы снижение экспрессии, нормализованное к уровням гена "домашнего хозяйства", GAPDH.

Таблица 79

Процент экспрессии AR в клетках LNCaP, культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	101	53	17	7
ISIS 569236	98	90	47	20
ISIS 549148	102	111	109	109
MDV-3100	111	133	121	139

Таблица 80

Процент ингибирования экспрессии PSA в клетках LNCaP, культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	0	60	87	90
ISIS 569236	0	19	63	81
ISIS 549148	0	0	0	0
MDV-3100	0	35	84	87

Таблица 81

Процент ингибирования экспрессии TMPRSS2 в клетках LNCaP, культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	0	25	50	51
ISIS 569236	0	5	40	48
ISIS 549148	0	0	0	0
MDV-3100	0	0	34	39

Экспрессия генов в среде CSS и средах CSS+DHT

Клетки высевали при плотности 2000 клеток на лунку и культивировали в не содержащей фенолового красного среде RPMI, дополненной средой, представляющей собой очищенную на активированном угле 5% сыворотку (Gibco) в течение 16 часов. ISIS 560131 или ISIS 569236 добавляли по отдельности в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ к каждой группе клеток. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. MDV3100 добавляли в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ к отдельной группе клеток. После инкубирования в течение 4 часов в среду добавляли DHT до конечной концентрации 1 нМ, как указано. РНК собирали спустя 48 часов, и измеряли уровни AR, PSA и TMPRSS2. Данные представлены в Таблицах 82-85. В отсутствие DHT экспрессия AR в клетках LNCaP составляла 95%, экспрессия PSA составляла 7%, и экспрессия TMPRSS2 составляла 24% относительно необработанного контроля.

Таблица 82

Процент экспрессии AR в клетках LNCaP, культивированных в среде CSS

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	81	46	16	5
ISIS 569236	94	66	35	13
ISIS 549148	106	97	96	104
MDV-3100	91	67	64	77

Таблица 83

Процент экспрессии AR в клетках LNCaP, культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	101	71	27	10
ISIS 569236	104	86	55	21
ISIS 549148	98	102	96	111
MDV-3100	107	121	110	113

Таблица 84

Процент ингибирования экспрессии PSA в клетках LNCaP, культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	10	21	21	72
ISIS 569236	4	11	45	59
ISIS 549148	0	8	0	9
MDV-3100	15	38	81	82

Таблица 85

Процент ингибирования экспрессии TMPRSS2 в клетках LNCaP, культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	6	11	26	64
ISIS 569236	6	8	40	50
ISIS 549148	0	0	1	10
MDV-3100	8	24	60	69

Влияние на пролиферацию в среде CSS и средах CSS+DHT

После обработки в течение 5 суток в полной среде или в среде CSS+1 нМ DHT пролиферативную способность раковых клеток измеряли с использованием набора

для определения клеточной пролиферации CellTiter 96® AQueous One Solution или CellTiter-Glo® solution (Promega), следуя инструкциям производителя. Результаты представлены в Таблицах 86 и 87 в виде процента ингибирования пролиферации относительно необработанных клеток. Обработка клеток олигонуклеотидами ISIS 560131, ISIS 569236 и MDV-3100 снижала клеточную пролиферацию в зависимости от дозы по сравнению с контролем. Обработка олигонуклеотидами ISIS в среде CSS+DHT снижала пролиферативную способность в большей степени, чем обработка MVD-3100. Пролиферативная способность клеток, культивированных в среде CSS без DHT, составляет 17% от необработанных контрольных уровней.

Таблица 86

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках LNCaP, культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	96	70	48	45
ISIS 569236	100	85	68	54
ISIS 549148	101	95	94	110
MDV-3100	107	88	65	45

Таблица 87

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках LNCaP, культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	97	81	46	8
ISIS 569236	95	99	54	17
ISIS 549148	112	96	95	89
MDV-3100	112	95	74	33

Пример 29: Антисмысловое ингибирование мРНК AR в клетках C4-2, культивированных в полной среде и в среде CSS

Исследовали эффект антисмыслового ингибирования уровней мРНК AR в клетках C4-2, культивированных в полной среде, а также в среде CSS с DHT.

Экспрессия генов в полной среде

Клетки высевали при 1000 клеток на лунку. ISIS 560131 или ISIS 569236 добавляли по отдельности в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. MDV3100 добавляли в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ к отдельной группе клеток. После инкубирования в течение 48 часов измеряли уровни РНК AR, PSA и TMPRSS2. Данные представлены в Таблицах 88-90. Обработка олигонуклеотидом ISIS ингибировала экспрессию AR, тогда как обработка MDV3100 увеличивала экспрессию AR в клетках.

Анализ белка полноразмерного AR и PSA также продемонстрировала зависимое от дозы снижение экспрессии, нормализованное к уровням гена "домашнего хозяйства", GAPDH.

Таблица 88

Процент экспрессии AR в клетках C4-2, культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	48	13	8	8
ISIS 569236	72	27	11	9
ISIS 549148	89	90	84	86
MDV-3100	95	99	132	137

Таблица 89

Процент ингибирования экспрессии PSA в клетках C4-2, культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	48	78	88	89
ISIS 569236	35	62	83	88
ISIS 549148	15	24	24	23
MDV-3100	28	40	72	89

Таблица 90

Процент ингибирования экспрессии TMPRSS2 в клетках C4-2, культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	29	62	76	71
ISIS 569236	17	54	67	67
ISIS 549148	2	7	10	0
MDV-3100	10	20	44	67

Экспрессия генов в среде CSS+DHT

Клетки высевали при 2000 клеток на лунку и культивировали в среде CSS с 1 нМ DHT. ISIS 560131 или ISIS 569236 добавляли по отдельности в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ к каждой группе клеток. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. MDV3100 добавляли в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ к отдельной группе клеток. После инкубирования в течение 48 часов измеряли уровни РНК AR, PSA и TMPRSS2. Данные представлены в Таблице 91-93. В отсутствие DHT экспрессия AR в клетках C4-2 составляла 153%, экспрессия PSA составляла 42% и экспрессия TMPRSS2 составляла 23% по сравнению с необработанным контролем. Обработка олигонуклеотидом ISIS ингибировала экспрессию AR, тогда как обработка MDV-3100 увеличивала экспрессию AR в клетках.

Таблица 91

Процент экспрессии AR в клетках C4-2, культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	88	57	20	15
ISIS 569236	89	82	52	23
ISIS 549148	101	101	118	111
MDV-3100	101	109	156	148

Таблица 92

Процент ингибирования экспрессии PSA в клетках C4-2, культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	10	24	49	74
ISIS 569236	0	4	57	64
ISIS 549148	0	8	21	22
MDV-3100	9	8	51	73

Таблица 93

Процент ингибирования экспрессии TMPRSS2 в клетках C4-2, культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	10	17	51	78
ISIS 569236	0	11	61	67
ISIS 549148	3	0	22	28
MDV-3100	9	0	44	78

Влияние на пролиферацию в среде CSS и среде CSS+DHT После обработки в течение 5 суток в полной среде или среде CSS+1 нМ DHT пролиферативную способность раковых клеток измеряли с использованием набора для определения клеточной пролиферации CellTiter 96® AQueous One Solution или CellTiter-Glo® (Promega), следуя инструкциям производителя. Результаты представлены в Таблицах 94 и 95 в виде процента ингибирования пролиферации относительно необработанных клеток. Обработка клеток олигонуклеотидами ISIS 560131, ISIS 569236 и MDV-3100 снижала клеточную пролиферацию в зависимости от дозы по сравнению с контролем. Пролиферативная способность клеток, культивированных в CSS среде без DHT, составляет 17% от необработанных контрольных уровней.

Таблица 94

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках C4-2, культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	104	82	70	51
ISIS 569236	103	81	57	58
ISIS 549148	106	112	91	94
MDV-3100	105	108	71	67

Таблица 95

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках C4-2, культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	106	94	47	31
ISIS 569236	99	99	88	51
ISIS 549148	102	82	82	91
MDV-3100	122	124	87	22

Пример 30: Антисмысловое ингибирование мРНК AR в клетках C4-2B, культивированных в полной среде и в среде CSS

Исследовали эффект антисмыслового ингибирования уровней мРНК AR в клетках C4-2B, культивированных в полной среде, а также в среде CSS с DHT.

Экспрессия генов в полной среде

Клетки высевали при 1000 клеток на лунку. ISIS 560131 или ISIS 569236 добавляли по отдельности в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. MDV3100 добавляли в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ к отдельной группе клеток. После инкубирования в течение 48 часов измеряли уровни РНК AR, PSA и TMPRSS2. Данные представлены в Таблицах 96-98. Обработка олигонуклеотидом ISIS ингибировала экспрессию AR, тогда как обработка MDV-3100 увеличивала экспрессию AR в клетках.

Анализ белка полноразмерного AR также продемонстрировал зависимое от дозы снижение экспрессии, нормализованное к уровням гена "домашнего хозяйства", GAPDH.

Таблица 96

Процент экспрессии AR в клетках C4-2B, культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	34	15	14	14
ISIS 569236	61	23	20	16
ISIS 549148	101	91	88	87
MDV-3100	108	121	157	182

Таблица 97

Процент ингибирования экспрессии PSA в клетках C4-2B, культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	56	84	89	92
ISIS 569236	30	72	81	89
ISIS 549148	3	11	18	14
MDV-3100	8	27	73	88

Таблица 98

Процент ингибирования экспрессии TMPRSS2 в клетках C4-2B, культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	46	71	72	75
ISIS 569236	33	59	69	73
ISIS 549148	0	2	4	0
MDV-3100	3	24	55	71

Экспрессия генов в среде CSS+DHT

Клетки высевали при 2000 клеток на лунку и культивировали в среде CSS с 1 нМ DHT. ISIS 560131 или ISIS 569236 добавляли по отдельности в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ к каждой группе клеток. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. MDV3100 добавляли в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ к отдельной группе клеток. После инкубирования в течение 48 часов измеряли уровни РНК AR, PSA и TMPRSS2. Данные представлены в Таблицах 99-101. В отсутствие DHT экспрессия AR в клетках C4-2 составляла 188%, экспрессия PSA составляла 43%, и экспрессия TMPRSS2 составляла 27% по сравнению с необработанным контролем. Обработка олигонуклеотидом ISIS ингибировала экспрессию AR, тогда как обработка MDV-3100 увеличивала экспрессию AR в клетках.

Таблица 99

Процент экспрессии AR в клетках C4-2B, культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	55	31	15	13
ISIS 569236	67	49	24	19
ISIS 549148	91	104	101	95
MDV-3100	112	144	165	173

Таблица 100

Процент ингибирования экспрессии PSA в клетках C4-2B, культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	0	17	50	61
ISIS 569236	0	5	33	46
ISIS 549148	0	0	0	0
MDV-3100	0	0	37	45

Таблица 101

Процент ингибирования экспрессии TMPRSS2 в клетках C4-2B, культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	0	34	60	76
ISIS 569236	0	6	43	59
ISIS 549148	0	0	0	3
MDV-3100	0	11	48	66

Влияние на пролиферацию в среде CSS и среде CSS+DHT После обработки в течение 5 суток в полной среде или в среде CSS+1 нМ DHT измеряли пролиферативную способность раковых клеток с использованием набора для определения клеточной пролиферации CellTiter 96® AQueous One или CellTiter-Glo® Solution (Promega), следуя инструкциям производителя. Результаты представлены в Таблицах 102 и 103 в виде процента ингибирования пролиферации относительно необработанных клеток. Обработка клеток олигонуклеотидами ISIS 560131, ISIS 569236 и MDV-3100 снижала клеточную пролиферацию в зависимости от дозы по сравнению с контролем. Обработка олигонуклеотидами ISIS в среде CSS+DHT снижала пролиферативную способность в большей степени, чем обработка MVD-3100. Пролиферативная способность клеток, культивированных в CSS среде без DHT, составляет 12% от необработанных контрольных уровней.

Таблица 102

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках C4-2B, культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	93	50	50	41
ISIS 569236	98	64	55	48
ISIS 549148	119	97	103	98
MDV-3100	131	105	72	60

Таблица 103

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках C4-2B, культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1 мкМ	5,0 мкМ
ISIS 560131	111	75	49	40
ISIS 569236	109	109	67	39
ISIS 549148	109	131	119	114
MDV-3100	125	100	83	17

Пример 31: Антисмысловое ингибирование мРНК AR в клетках VCaP, культивированных в полной среде и в среде CSS

Исследовали воздействие антисмыслового ингибирования AR в клетках VCaP рака предстательной железы (Korenchuk, S. et al., In Vivo. 2001. 15: 163-168), культивированных в полной среде, а также в среде CSS с DHT. Клетки VCaP экспрессируют полноразмерный AR, а также W вариант.

Экспрессия генов в полной среде

Клетки высевали при 10000 клеток на лунку. ISIS 560131 или ISIS 569236 добавляли по отдельности в концентрации 1,34 нМ, 4 нМ, 13,4 нМ или 40 нМ с использованием реагента для трансфекции RNAiMax. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. После инкубирования в течение 48 часов измеряли уровни РНК полноразмерного AR, W варианта, PSA и TMPRSS2. Данные представлены в Таблицах 104-107.

Анализ белка полноразмерного AR и варианта W также продемонстрировал зависимое от дозы снижение экспрессии и того, и другого по сравнению с уровнями гена "домашнего хозяйства", GAPDH.

Таблица 104

Процент ингибирования полноразмерного AR в клетках VCaP, культивированных в полной среде

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	0	59	77	84
ISIS 569236	0	41	49	74
ISIS 549148	0	8	5	17

Таблица 105

Процент ингибирования варианта AR V7 в клетках VCaP, культивированных в полной среде

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	0	57	78	84
ISIS 569236	0	40	53	80
ISIS 549148	0	8	0	14

Таблица 106

Процент ингибирования экспрессии PSA в клетках VCaP, культивированных в полной среде

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	2	24	35	46
ISIS 569236	7	19	40	52
ISIS 549148	2	0	0	20

Таблица 107

Процент ингибирования экспрессии TMPRSS2 в клетках VCaP, культивированных в полной среде

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	0	0	0	4
ISIS 569236	0	0	0	36
ISIS 549148	0	0	0	0

Отдельную группу клеток обрабатывали MDV-3100 в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ. После инкубирования в течение 48 часов измеряли уровни РНК полноразмерного AR, варианта W, PSA и TMPRSS2. в Таблице 108 представлены данные, выраженные в виде процента экспрессии гена по сравнению с необработанным контролем.

Таблица 108

Процент экспрессии гена в клетках VCaP, обработанных MDV-3100 и культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ	5,0 мкМ
Полноразмерный AR	136	135	160	178
Вариант AR V7	172	179	244	237
PSA	105	76	75	61
TMPRSS2	131	121	135	141

Экспрессия генов в среде CSS+DHT

Клетки высевали при плотности 15000 клеток на лунку и культивировали в среде CSS в течение 16 часов. Клетки затем трансфицировали с использованием реагента RNAiMax с ISIS 560131 или ISIS 569236 в концентрации 1,34 нМ, 4 нМ, 13,4 нМ или 40 нМ для каждой группы клеток. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. Через 4 часа добавляли 1 нМ DHT. MDV3100 добавляли в отдельную группу клеток в дозах 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ. После инкубирования в течение 48 часов измеряли уровни РНК AR, PSA и TMPRSS2. Данные представлены в Таблицах 109-113. В отсутствие DHT экспрессия AR в клетках VCaP составляла 555%, экспрессия варианта W составляла 656%, экспрессия PSA составляла 11%, и экспрессия TMPRSS2 составляла 22% по сравнению с необработанным контролем.

Таблица 109

Процент ингибирования полноразмерного AR в клетках VCaP, культивированных в среде CSS+DHT

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	12	16	37	38
ISIS 569236	23	21	38	35
ISIS 549148	0	0	0	0

Таблица 110

Процент ингибирования варианта AR V7 в клетках VCaP, культивированных в среде CSS+DHT

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	27	31	39	41
ISIS 569236	37	33	48	39
ISIS 549148	12	0	0	5

Таблица 111

Процент ингибирования экспрессии PSA в клетках VCaP, культивированных в среде CSS+DHT

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	0	35	69	73
ISIS 569236	8	25	62	74
ISIS 549148	0	3	9	0

Таблица 112

Процент ингибирования экспрессии TMPRSS2 в клетках VCaP, культивированных в среде CSS+DHT

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	0	21	49	57
ISIS 569236	6	19	40	54
ISIS 549148	0	0	0	0

Таблица 113

Процент экспрессии генов в клетках VCaP, обработанных MDV-3100 и культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ	5,0 мкМ
Полноразмерный AR	114	94	142	233
Вариант AR V7	82	65	101	181
PSA	90	72	57	30
TMPRSS2	115	96	70	42

Влияние на пролиферацию

После обработки в течение 5 суток в полной среде или в среде CSS+1 нМ DHT измеряли пролиферативную способность раковых клеток с использованием набора для определения клеточной пролиферации CellTiter 96® AQueous One или CellTiter-Glo® Solution (Promega), следуя инструкциям производителя. Результаты представлены в Таблицах 114-116 в виде процента ингибирования пролиферации относительно необработанных клеток. Обработка клеток олигонуклеотидами ISIS 560131, ISIS 569236 и MDV-3100 снижала клеточную пролиферацию в зависимости от дозы по сравнению с контролем. Обработка олигонуклеотидами ISIS в среде CSS+DHT снижала пролиферативную способность в большей степени, чем обработка MVD-3100. Пролиферативная способность клеток, культивированных в среде CSS без DHT, составляет 12% от необработанных контрольных уровней.

Таблица 114

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках VCaP, культивированных в полной среде

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	98	66	53	48
ISIS 569236	98	76	68	59
ISIS 549148	98	98	113	106

Таблица 115

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках VCaP, культивированных в среде CSS+DHT

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	95	65	42	37
ISIS 569236	83	68	61	45
ISIS 549148	114	123	104	92

Таблица 116

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках VCaP, обработанных MDV-3100

	Полная среда	Среда CSS+DHT
0,04 мкМ	49	117
0,2 мкМ	44	119
1,0 мкМ	27	71
5,0 мкМ	17	65

Влияние на апоптоз

После обработки в течение 72 часов в полной среде измеряли апоптоз раковых клеток анализом Caspase-Glo 3/7 (Promega). Результаты представлены в Таблицах 117 и 118 в виде процента апоптоза клеток относительно необработанных клеток. Обработка клеток олигонуклеотидами ISIS 560131, ISIS 569236 и MDV-3100 увеличивала апоптоз клеток в зависимости от дозы по сравнению с контролем.

Апоптоз также измеряли вестерн-блот-анализом уровней расщепленного PARP, которые, как было показано, увеличивались в зависимости от дозы в клетках, обработанных ISIS 560131, ISIS 569236 и MDV-3100.

Таблица 117

Апоптоз (% от необработанного контроля) в клетках VCaP, культивированных в полной среде

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	189	253	356	262
ISIS 569236	176	293	402	581
ISIS 549148	131	108	103	146

Таблица 118

Апоптоз (% от необработанного контроля) в клетках VCaP, обработанных MDV-3100

	%
0,04 мкМ	186
0,2 мкМ	210
1,0 мкМ	612
5,0 мкМ	528

Пример 32: Антисмысловое ингибирование мРНК AR в клетках 22RV1, культивированных в полной среде и в среде CSS

Исследовали эффект антисмыслового ингибирования AR в клетках 22RV1, культивированных в полной среде, а также в среде CSS с DHT.

Экспрессия генов в полной среде

Клетки высевали при 1000 клеток на лунку. ISIS 560131 или ISIS 569236 добавляли по отдельности в концентрациях 1,34 нМ, 4 нМ, 13,4 нМ или 40 нМ с использованием реагента для трансфекции RNAiMax. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. После инкубирования в течение 48 часов измеряли уровни РНК полноразмерного AR, варианта W, PSA и TMPRSS2. Данные представлены в Таблицах 119-122.

Анализ белка полноразмерного AR и варианта W также продемонстрировал зависимое от дозы снижение экспрессии по сравнению с уровнями гена "домашнего хозяйства", GAPDH.

Таблица 119

Процент ингибирования полноразмерного AR в клетках 22RV1, культивированных в полной среде

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	7	19	49	76
ISIS 569236	17	15	37	71
ISIS 549148	6	0	11	17

Таблица 120

Процент ингибирования варианта AR V7 в клетках 22RV1, культивированных в полной среде

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	12	29	57	81
ISIS 569236	30	2	46	81
ISIS 549148	0	0	22	26

Таблица 121

Процент ингибирования экспрессии PSA в клетках 22RV1, культивированных в полной среде

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	10	20	27	36
ISIS 569236	0	17	25	7
ISIS 549148	9	11	17	27

Таблица 122

Процент ингибирования экспрессии TMPRSS2 в клетках 22RV1, культивированных в полной среде

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	7	3	19	32
ISIS 569236	0	13	21	36
ISIS 549148	15	9	14	4

Отдельную группу клеток обрабатывали MDV-3100 в концентрации 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ. После инкубирования в течение 48 часов измеряли уровни РНК полноразмерного AR, варианта W, PSA и TMPRSS2. В Таблице 123 представлены данные, выраженные в виде процента экспрессии уровней гена по сравнению с необработанным контролем.

Таблица 123

Процент экспрессии генов в клетках 22RV1, обработанных MDV-3100 и культивированных в полной среде

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ	5,0 мкМ
Полноразмерный AR	103	93	81	83
AR V7 вариант	106	98	87	77
PSA	83	70	71	86
TMPRSS2	101	80	82	93

Экспрессия генов в среде CSS+DHT

Клетки высевали при 2000 клеток на лунку и культивировали в среде CSS в течение 16 часов. Клетки затем трансфицировали с использованием реагента RNAiMax с ISIS 560131 или ISIS 569236 в концентрации 1,34 нМ, 4 нМ или 13,4 нМ для каждой группы клеток. ISIS 549148 был включен в качестве негативного контроля. Через 4 часа добавляли 1 нМ DHT. MDV3100 добавляли в отдельную группу клеток в дозах 0,04 мкМ, 0,2 мкМ, 1,0 мкМ или 5,0 мкМ. После инкубирования в течение 48 часов измеряли уровни РНК AR, варианта AR V7, PSA и TMPRSS2. Данные представлены в Таблицах 124-128. В отсутствие DHT экспрессия AR в клетках VCaP составляла 555%, экспрессия варианта V7 составляла 656%, экспрессия PSA составляла 11%, и экспрессия TMPRSS2 составляла 22% по сравнению с необработанным контролем.

Обработка олигонуклеотидами ISIS привела к значительному ингибированию полноразмерного AR и варианта W, а также ниже по ходу экспрессии генов. Обработка олигонуклеотидами ISIS привела к ингибированию экспрессии генов в большей степени, чем обработка MVD-3100.

Таблица 124

Процент ингибирования полноразмерного AR в клетках 22RV1, культивированных в среде CSS+DHT

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ
ISIS 560131	65	85	93
ISIS 569236	59	89	97
ISIS 549148	2	13	22

Таблица 125

Процент ингибирования AR V7 вариант в клетках 22RV1, культивированных в среде CSS+DHT

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ
ISIS 560131	63	83	93
ISIS 569236	54	88	97
ISIS 549148	19	19	32

Таблица 126

Процент ингибирования экспрессии PSA в клетках 22RV1, культивированных в среде CSS+DHT

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ
ISIS 560131	3	50	66
ISIS 569236	28	49	70
ISIS 549148	8	23	29

Таблица 127

Процент ингибирования экспрессии TMPRSS2 в клетках 22RV1, культивированных в среде CSS+DHT

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ
ISIS 560131	39	50	59
ISIS 569236	27	50	75
ISIS 549148	0	3	1

Таблица 128

Процент экспрессии генов в клетках 22RV1, обработанных MDV-3100 и культивированных в среде CSS+DHT

	0,04 мкМ	0,2 мкМ	1,0 мкМ	5,0 мкМ
Полноразмерный AR	5	11	6	18
AR V7 вариант	16	17	19	12
PSA	15	19	18	16
TMPRSS2	17	9	26	18

Влияние на пролиферацию

После обработки в течение 5 суток в полной среде измеряли пролиферативную способность раковых клеток с использованием набора для определения клеточной пролиферации CellTiter 96® AQueous One или CellTiter-Glo® Solution (Promega), следуя инструкциям производителя. Результаты представлены в Таблицах 129 и 130 в виде процента ингибирования пролиферации относительно необработанных клеток. Обработка клеток олигонуклеотидами ISIS 560131, ISIS 569236 и MDV-3100 снижала клеточную пролиферацию в зависимости от дозы по сравнению с контролем. Обработка олигонуклеотидами ISIS в среде CSS+DHT снижала пролиферативную способность в большей степени, чем обработка MVD-3100. Пролиферативная способность клеток, культивированных в CSS среде без DHT, составляет 12% от необработанных контрольных уровней.

Таблица 129

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках 22RV1, культивированных в полной среде

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	94	72	50	17
ISIS 569236	92	53	20	7
ISIS 549148	97	97	101	83

Таблица 130

Пролиферация (% от необработанного контроля) в клетках 22RV1, обработанных MDV-3100

	%
0,04 мкМ	87
0,2 мкМ	83
1,0 мкМ	81
5,0 мкМ	74

Влияние на апоптоз

После обработки в течение 72 часов в полной среде или в среде CSS+DHT измеряли апоптоз раковых клеток с использованием набора для анализа Caspase-glo 3/7 (Promega). Результаты представлены в Таблицах 131 и 132 в виде процента апоптоза клеток относительно необработанных клеток. Обработка клеток олигонуклеотидами ISIS 560131 и ISIS 569236 увеличивала апоптоз клеток в зависимости от дозы по сравнению с контролем.

Таблица 131

Апоптоз (% от необработанного контроля) в клетках 22RV1, культивированных в полной среде

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	99	127	131	566
ISIS 569236	91	141	333	1452
ISIS 549148	81	76	72	123

Таблица 132

Апоптоз (% от необработанного контроля) в клетках 22RV1 культивированных в среде CSS+DHT

	1,34 нМ	4,0 нМ	13,4 нМ	40 нМ
ISIS 560131	121	113	172	518
ISIS 569236	127	106	257	1136
ISIS 549148	113	94	102	108

Пример 33: Эффект ISIS антисмысловых олигонуклеотидов, направленное воздействующих на рецептор андрогенов человека, у обезьян вида яванский макак

Яванским макакам вводили антисмысловые олигонуклеотиды ISIS, отобранные из исследований, описанных выше. Оценивали эффективность и переносимость антисмысловых олигонуклеотидов. Протестированные антисмысловые олигонуклеотиды для человека являются перекрестнореагирующими с резус геномной последовательностью (GENBANK, номер доступа NW_001218131.1, с усечением нуклеотидов 134001-308000, и обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 189). Являющийся мишенью сайт инициации и область-мишень каждого олигонуклеотида SEQ ID NO: 189, а также подробности их химии и последовательность представлены в Таблице 133.

Таблица 133

Антисмысловые олигонуклеотиды, комплементарные SEQ ID NO: 189

ISIS No	Мишень сайт инициации	Область-мишень	Последовательность	Химия	SEQ ID NO
560131	59450	Интрон	TTGATTTAATGGTTGC	Дезокси, MOE и (S)-cEt	35
569213	59449	Интрон	TGATTTAATGGTTGCA	Дезокси, MOE и (S)-cEt	39
	59479		TGATTTAATGGTTGCA		39
569216	59449	Интрон	TGATTTAATGGTTGCA	Дезокси, MOE и (S)-cEt	39
	59479		TGATTTAATGGTTGCA		39
569221	59449	Интрон	TGATTTAATGGTTGCA	Дезокси, MOE и (S)-cEt	39
	59479		TGATTTAATGGTTGCA		39
569236	59449	Интрон	TGATTTAATGGTTGCA	Дезокси, MOE и (S)-cEt	39
	59479		TGATTTAATGGTTGCA		39
579671	59450	Интрон	TTGATTTAATGGTTGC	Дезокси, MOE и (S)-cEt	35
586124	59448	Интрон	GATTTAATGGTTGCAA	3-10-3 (S)-cEt	43
583918	3754	Экзон	AGTCGCGACTCTGGTA	3-10-3 (S)-cEt	124
584149	7260	Интрон	GTCAATATCAAAGCAC	3-10-3 (S)-cEt	150
584163	9811	Интрон	GAACATTATTAGGCTA	3-10-3 (S)-cEt	155
584269	41322	Интрон	CCTTATGGATGCTGCT	3-10-3 (S)-cEt	169
584468	109552	Интрон	CATTGTACTATGCCAG	3-10-3 (S)-cEt	175

Введение

Перед исследованием обезьян держали в карантине в течение периода времени 30

суток, и в это время животных ежесуточно осматривали в отношении общего здоровья. Обезьяны были в возрасте 2-4 года и весили от 2 до 4 кг.Каждой из тринадцати групп по четыре самца яванских макак в каждой, распределенные случайным образом, инъецировали подкожно олигонуклеотид ISIS или PBS (забуференный фосфатами физиологический раствор). Раствор PBS или олигонуклеотиды ISIS в дозе 40 мг/кг вводили в нагрузочном режиме, состоящем из четырех доз в первую неделю исследования (дни 1, 3, 5 и 7), а затем поддерживали режим, состоящий из введения один раз в неделю, начиная в День 14 (недели 2-6). Подкожные инъекции выполняли поочередно по часовой стрелке в 4 места на спине, одно место на дозу. Места инъекций были намечены татуировкой под воздействием седативного средства кетамин, и между ними было минимум 3 см.

В ходе исследования обезьян обследовали минимум один раз в сутки в отношении признаков заболевания или расстройства. Протоколы, описанные в Примере, были одобрены Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных (IACUC).

Снижение уровней мишени

Анализ РНК

РНК экстрагировали из тканей печени, сердца, скелетной мышцы, почки и предстательной железы для анализа AR методом ПЦР в реальном времени с использованием комплекта праймеров и зондов RTS3559. Результаты нормализовали к RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования мРНК AR относительно PBS-контроля. Как показано в Таблице 134, введение антисмысловых олигонуклеотидов ISIS приводило к значительному снижению мРНК AR относительно PBS-контроля. "n/a" означает, что уровни мРНК в данном органе не измеряли.

Таблица 134

Процент ингибирования мРНК AR у яванского макака относительно PBS-контроля

ISIS No	Сердце	Скелетная мышца	Почка	Печень	Предстательная железа
560131	32	30	19	65	27
569221	52	35	31	60	n/a
569236	42	47	42	33	32
579671	24	31	53	33	n/a
583918	76	74	73	88	58
584149	33	63	77	93	45
584163	53	73	90	98	58
584269	72	76	92	96	41
584468	33	53	88	97	50

Анализ белка

Сывороточные уровни белка тестостерона измеряли в плазме крови с использованием

набора для ELISA (Enzo Life Sciences), следуя инструкциям производителя. Результаты, выраженные в нг/мл, представлены в Таблице 135. Результаты свидетельствуют о том, что некоторые олигонуклеотиды ISIS снижают уровни белка тестостерона.

Таблица 135

Уровни белка тестостерона у яванского макака

	нг/мл
PBS	12,6
ISIS 560131	14,7
ISIS 569221	8,8
ISIS 569236	12,7
ISIS 579671	7,3
ISIS 584269	14,1
ISIS 584468	13,6

Исследования переносимости

Измерения массы тела и органов

Чтобы оценить влияние олигонуклеотидов ISIS на общее состояние здоровья животных, измеряли массы тел и органов. Массы тел измеряли в день 42, и они представлены в Таблице 136. Массы органов измеряли после эвтаназии, и данные также представлены в Таблице 136. Конкретно, введение олигонуклеотида ISIS 560131 хорошо переносилось на основе данных по массам тел и органов обезьян.

Таблица 136

Конечные массы тела и органов у яванского макака

Введение	Масса тела (кг)	Селезенка (г)	Сердце (г)	Почка (г)	Брыжеечные лимфоузлы (г)	Печень (г)
PBS	2,5	2,6	8,5	13	1,4	58
ISIS 560131	2,4	2,5	9,8	12	2,0	58
ISIS 569213	2,4	5,3	8,3	16	2,4	69
ISIS 569216	2,6	4,9	9,3	15	2,7	71
ISIS 569221	2,5	3,3	8,5	14	3,5	68
ISIS 569236	2,4	3,2	8,4	12	2,4	56
ISIS 579671	2,4	3,2	8,8	14	2,5	62
ISIS 586124	2,5	3,3	9,4	14	2,8	58
ISIS 583918	2,5	4,6	8,9	12	3,5	60
ISIS 584149	2,5	2,2	9,3	13	2,1	60
ISIS 584163	2,5	3,2	8,4	15	3,3	54
ISIS 584269	2,5	4,7	8,7	13	3,6	60
ISIS 584468	2,5	4,1	8,3	13	3,8	60

Функция печени

Чтобы оценить влияние олигонуклеотидов ISIS на печеночную функцию, обезьян не кормили в течение ночи. Образцы крови приблизительно 1,5 мл собирали в день 44 у всех исследуемых групп. Кровь собирали в пробирки без антикоагулянта для отделения сыворотки. Пробирки хранили при комнатной температуре в течение минимум 90 минут и затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Уровни различных маркеров функции печени измеряли, используя химический анализатор Toshiba 120FR NEO (Toshiba Co., Japan). Результаты представлены в Таблице 137. Конкретно, введение олигонуклеотида ISIS 560131 хорошо переносилось на основе данных по маркерам функции печени.

Таблица 137

Маркеры функции печени в плазме крови яванских макак

Введение	Альбумин (г/дл)	AST (м.е./л)	ALT (м.е./л)
PBS	4,2	37	39
ISIS 560131	4,0	87	68
ISIS 569213	3,7	80	47
ISIS 569216	3,7	93	75
ISIS 569221	4,0	73	48
ISIS 569236	4,1	45	35
ISIS 579671	4,0	53	56
ISIS 586124	3,9	94	56
ISIS 583918	4,1	73	75
ISIS 584149	4,5	58	57
ISIS 584163	4,2	68	50
ISIS 584269	4,0	81	75
ISIS 584468	4,0	52	46

Гематология

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS у яванских макак на гематологические параметры собирали образцы крови в объеме приблизительно 0,5 мл в день 44 у каждого участвующего в исследованиях животного в пробирки, содержащие K_2-EDTA. Образцы анализировали для определения количества красных кровяных телец (RBC), количества белых кровяных телец (WBC), количества тромбоцитов, содержание гемоглобина и гематокрита, используя гематологический анализатор ADVIA2120i (SIEMENS, USA). Данные представлены в Таблице 138.

Данные показывают, что введение большинства олигонуклеотидов не вызывает никаких изменений гематологических параметров, выходящих за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов в этой дозе. Конкретно, введение олигонуклеотида ISIS 560131 хорошо переносилось на основе данных по гематологоии обезьян.

Таблица 138

Гематологические параметры у яванских макак

Введение	RBC (x 10^6/мкл)	Тромбоциты (x 10^3/мкл)	WBC (x 10^3/мкл)	Гемоглобин (г/дл)	HCT (%)
PBS	5,3	426	13,6	13,2	43
ISIS 560131	5,8	392	11,3	13,1	44
ISIS 569213	5,6	426	12,9	12,5	42
ISIS 569216	5,6	504	12,2	12,8	43
ISIS 569221	5,6	406	11,1	12,9	45
ISIS 569236	5,7	358	14,4	13,1	44
ISIS 579671	5,4	438	10,0	12,5	42
ISIS 586124	5,8	391	10,4	13,6	45
ISIS 583918	5,8	435	12,7	13,3	46
ISIS 584149	5,7	478	11,3	13,7	45
ISIS 584163	5,5	461	9,1	12,8	44
ISIS 584269	5,2	522	9,8	12,4	41
ISIS 584468	5,9	408	11,1	13,5	45

Функция почек

Чтобы оценить влияние олигонуклеотидов ISIS на функцию почек, обезьян не кормили в течение ночи. Собирали образцы крови в объеме приблизительно 1,5 мл у всех участвующих в исследовании групп в день 44. Кровь собирали в пробирки без коагулянта для отделения сыворотки. Пробирки хранили при комнатной температуре в течение минимум 90 минут и затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Уровни BUN (азот мочевины крови) и креатинина измеряли, используя химический анализатор Toshiba 120FR NEO (Toshiba Co., Japan). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в Таблице 139. Данные по химическому составу плазмы крови показывают, что большинство олигонуклеотидов ISIS не оказывают никакого влияния на функцию почек за пределами ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов. Конкретно, на основе данных по функции почек обезьян введение олигонуклеотида ISIS 560131 хорошо переносилось.

Функцию почек также оценивали по результатам анализа мочи. Свежую мочу у всех животных собирали в день 44, используя чистый поддон из клеток на мокром льду. Корм не давали в течение ночи перед днем сбора свежей мочи, но водой обеспечивали. Уровни общего белка и креатинина измеряли, используя автоматизированный химический анализатор Toshiba 120FR NEO (Toshiba Co., Japan), и рассчитывали соотношение белка к креатинину. Результаты представлены в Таблице 140.

Таблица 139

Уровни BUN и креатинина в плазме крови (мг/дл) яванских макак

Введение	BUN	Креатинин
PBS	30,5	0,78
ISIS 560131	23,7	0,84
ISIS 569213	29,4	0,91
ISIS 569216	28,4	0,81
ISIS 569221	20,2	0,86
ISIS 569236	24,9	0,87
ISIS 579671	22,7	0,74
ISIS 586124	23,8	0,87
ISIS 583918	24,5	0,87
ISIS 584149	26,4	0,85
ISIS 584163	22,4	0,82
ISIS 584269	21,8	0,89
ISIS 584468	22,2	0,78

Таблица 140

Соотношение белок/креатинин у яванских макак

Treatment	Соотношение
PBS	0,00
ISIS 560131	0,02
ISIS 569213	0,02
ISIS 569216	0,08
ISIS 569221	0,00
ISIS 569236	0,02
ISIS 579671	0,00
ISIS 586124	0,01
ISIS 583918	0,01
ISIS 584149	0,01
ISIS 584163	0,01
ISIS 584269	0,00
ISIS 584468	0,00

Анализ уровней С-реактивного белка

Чтобы оценить воспалительный эффект олигонуклеотидов ISIS у яванских макак, обезьян не кормили в течение ночи. Собирали образцы крови в объеме приблизительно 1,5 мл у всех участвующих в исследовании групп в день 44. Кровь собирали в пробирки без коагулянта для отделения сыворотки. Пробирки хранили при комнатной температуре в течение минимум 90 минут и затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. С-реактивный белок (CRP), который синтезируется в печени и который служит маркером воспаления, измеряли в день 43, используя химический анализатор Toshiba 120FR NEO (Toshiba Co., Japan). Комплемент С3 также измеряли аналогично, и данные представлены в виде процента от исходных значений. Результаты представлены в Таблице 141, и они показывают, что большинство олигонуклеотидов ISIS не вызывают никакого воспаления у обезьян.

Таблица 141

Уровни С-реактивного белка и С3 в плазме крови яванских макак

Treatment	CRP (мг/дл)	С3 (% от исходного значения)
PBS	2,5	118
ISIS 560131	1,7	100
ISIS 569213	2,8	60
ISIS 569216	3,6	94
ISIS 569221	4,9	91
ISIS 569236	2,6	103
ISIS 579671	4,5	101
ISIS 586124	4,0	93
ISIS 583918	3,5	89
ISIS 584149	1,7	110
ISIS 584163	1,0	102
ISIS 584269	4,9	102
ISIS 584468	1,3	111

Фармакокинетические исследования

Измеряли концентрации полноразмерного олигонуклеотида в почке и печени выбранных групп лечения. Использовали метод, представляющий собой модификацию ранее опубликованных методов (Leeds et al., 1996; Geary et al., 1999), которая состоит из фенол-хлороформной (жидкость-жидкость) экстракции с последующей твердофазной экстракцией. Перед экстракцией добавляли внутренний стандарт (ISIS 355868, 27-мер 2'-О-метоксиэтил-модифицированный фосфоротиоатный олигонуклеотид, GCGTTTGCTCTTCTTCTTGCGTTTTTT, обозначенный в данном документе как SEQ ID NO: 190). Концентрации в образцах тканей вычисляли, используя калибровочную кривую, с нижним пределом количественного анализа (LLOQ) приблизительно 1,14 мкг/г.

Результаты, выраженные в мкг/г ткани, представлены в Таблице 142. Соотношение почка/печень также вычисляли, и результаты представлены в Таблице 142.

Таблица 142

Концентрация олигонуклеотида у яванских макак

Введение	Печень	Почка	Соотношение K/L (почка/печень)
ISIS 560131	793	2029	2,6
ISIS 569221	966	1372	1,4
ISIS 569236	898	1282	1,4
ISIS 579671	871	2576	3,0
ISIS 584269	698	2823	4,0
ISIS 584468	474	2441	5,2

Пример 34: Эффект антисмыслового ингибирования рецептора андрогенов (AR) в ортотопической модели рецептор андрогенов-зависимого рака молочной железы

Клетки MDA-MB-453 экспрессируют AR в отсутствие рецепторов эстрогенов и рецептора прогестерона (Hall, R.E. et al., Eur. J. Cancer 1994. 30: 484-490). Эффект ингибирования экспрессии мРНК AR антисмысловыми олигонуклеотидами исследовали у имеющих опухоль мышей MDA-MB-453.

Исследование 1

ISIS 569216 (TGATTTAATGGTTGCA; SEQ ID NO: 39), который является антисмысловым олигонуклеотидом, протестированным в анализе, был сконструирован как дезокси, MOE и (S)cEt олигонуклеотид длиной 16 нуклеозидов. Химический состав этого олигонуклеотида: 5'-Te Gk Ak Tk Td Td Ad Ad Td Gd Gd Td Tk Gk Ck A, где "e" означает 2'-O-метоксиэтилрибозу; "k" означает (S)-cEt; "d" означает 2'-дезоксирибозу. Межнуклеозидные связи по всему олигонуклеотиду являются фосфоротиоатными (P=S) связями. Все цитозиновые остатки по всему олигонуклеотиду представляли собой 5-метилцитозины. ISIS 569216 имеет два сайта инициации-мишени, 58720 и 58750, на геномной последовательности AR человека (GENBANK, номер доступа NT_011669.17, с усечением нуклеозидов 5079000-5270000, SEQ ID NO: 1).

Лечение

Клетки карциномы молочной железы MDA-MB-453 (5×10^6), смешанные с 50% Matrigel, инъецировали в жировое тело молочной железы 10 самок мышей NSG. В это же время подкожно имплантировали гранулы дигидротестостерона (DHT), активной формы основного циркулирующего андрогена, тестостерона. Как только опухоль достигала размера 100 $мм^3$, мышей рандомизированно разделяли на две группы лечения. Первой группе лечения делали подкожные инъекции ISIS 569216 в дозе 50 мг/кг пять раз в неделю в течение 4 недель. Второй группе лечения инъецировали только носитель, который вводили подкожной инъекцией пять раз в неделю в течение 4 недель, и эта группа служила в качестве контрольной группы. Мониторинг роста опухоли выполняли один раз в неделю, и мышей умерщвляли в день 32 после лечения. Образцы опухолевой ткани и ТВ-области контакта собирали для дальнейшего анализа.

Анализ РНК

Опухоли вырезали, и ткань обрабатывали для экстракции РНК и количественных ПЦР-анализов. Экспрессию мРНК AR оценивали в ТВ-области контакта и

нормализовали к экспрессии мРНК актина. Экспрессия мРНК AR у мышей, которым вводили ISIS 569216, была ингибирована на 48% по сравнению с контрольной группой.

Измерение объема опухоли

Объемы опухолей измеряли на регулярной основе на всем протяжении периода исследования, используя штангенциркули. Как показано в Таблице 143, объемы опухолей были значительно сокращены у мышей, которым вводили ISIS 569216, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 143

Объем опухоли в разные дни в ортотопической модели рака MDA_MB-453

	День 16	День 23	День 30	День 37	День 44	День 51
ISIS 569216	134	142	173	125	92	73
Контроль	111	141	155	195	287	347

Исследование 2

Лечение

Клетки MDA-MB-453, полученные из ATCC (Американская коллекция типовых культур), поддерживали в среде Лейбовица L-15 с 10% FBS. Самкам мышей NSG (Jackson Laboratories) имплантировали в жировое тело молочной железы 5×10^6 опухолевых клеток в матригеле с пониженным содержанием факторов роста (1:1). Одновременно гранулы DHT также имплантировали мышам между плечевыми лопатами.

Через 20 суток мышей рандомизированно разделяли на группы лечения. Группам мышей инъецировали 50 мг/кг ISIS 569236 или ISIS 560131, которые вводили подкожно 5 дней в неделю в течение 2 недель. Группу мышей аналогично лечили контрольным олигонуклеотидом, ISIS 549148 (3-10-3 (S)-cEt гэпмер с последовательностью GGCTACTACGCCGTCA, обозначенной в данном документе как SEQ ID NO: 193, с неизвестной человеческой последовательностью). Другую контрольную группу мышей аналогично лечили PBS.

Измерение роста опухоли

Объемы опухолей измеряли на регулярной основе на всем протяжении периода исследования, используя штангенциркули. Как показано в Таблице 144, объемы опухолей были сокращены у мышей, которых лечили антисмысловыми олигонуклеотидами, направленно воздействующими на AR, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 144

Объемы опухолей в модели MDA-MB-453

	День 0	День 8	День 13	День 20	День 23	День 27	День 29
PBS	136	336	331	358	338	417	481
ISIS 549148	148	303	312	365	413	490	550
ISIS 560131	144	261	243	204	232	233	258
ISIS 569236	134	283	260	230	264	329	323

Анализ РНК

Экстракцию РНК осуществляли с использованием набора для экстракции РНК от Qiagen. Экспрессию РНК AR измеряли с использованием комплекта праймеров и зондов

LTS00943 и нормализовали к экспрессии мРНК актина человека.

Экспрессию РНК AR человека оценивали в ткани опухоли. У мышей, которым вводили ISIS 560131, достигалось ингибирование экспрессии РНК AR на 35%, а у мышей, которым вводили ISIS 569236, достигалось ингибирование экспрессии AR на 19% по сравнению с контрольной группой.

12

(57) Формула изобретения

1. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, для ингибирования экспрессии мРНК рецептора андрогенов (AR) в клетке, способной экспрессировать AR, где указанный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов и имеет последовательность нуклеооснований, содержащую последовательность нуклеооснований любой из последовательностей SEQ ID NO: 35, 39, 43, 150, 155, 169 или 175, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар и/или модифицированное нуклеооснование и где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из связанных нуклеозидов;

3'-сегмент-"крыло", состоящий из связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом" и где каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит модифицированный сахар,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь.

3. Соединение по п. 1, где модифицированный сахар содержит 2'-О-метоксиэтильный сахар.

4. Соединение по п. 1, где модифицированный сахар содержит бициклический сахар.

5. Соединение по п. 4, где бициклический сахар содержит группу, выбранную из 4'-$CH(CH_3)$-O-2', 4'-CH_2-O-2' и 4'-$(CH_2)_2$-O-2'.

6. Соединение по п. 1, где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

7. Соединение по п. 1, где модифицированный олигонуклеотид является на 100% комплементарным SEQ ID NO: 1.

8. Соединение по п. 1, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 35, 39, 43, 150, 155, 169 или 175.

9. Соединение по п. 1, где модифицированный олигонуклеотид содержит: гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов; 5'-сегмент-"крыло", состоящий из связанных нуклеозидов; 3'-сегмент-"крыло", состоящий из связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом" и где каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит модифицированный сахар; где каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь и где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

10. Соединение по п. 1, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности нуклеооснований любой из SEQ ID NO: 43, 150, 155, 169 или 175, и где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из 3 связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из 3 связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом" и где каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил-нуклеозид; где каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную связь и где каждый цитозин модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин.

11. Соединение по п. 1, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности нуклеооснований SEQ ID NO: 35, и где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 9 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый из трех связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; четыре связанных нуклеозида 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и 2'-О-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

12. Соединение по п. 1, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности нуклеооснований SEQ ID NO: 39, и где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 7 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из пяти связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; четыре связанных нуклеозида 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-О-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; пять связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, 2'-О-метоксиэтил-сахар и 2'-О-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

13. Соединение по п. 1, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности нуклеооснований SEQ ID NO: 39, и где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 9 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый из трех связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; четыре связанных нуклеозида 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и 2'-О-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

14. Соединение по п. 1, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности

нуклеооснований SEQ ID NO: 39, и где модифицированный олигонуклеотид содержит: гэп-сегмент, состоящий из 8 связанных дезоксинуклеозидов; 5'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и 3'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов; где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; четыре связанных нуклеозида 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-O-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; четыре связанных нуклеозида 3'-сегмента-"крыла" содержат связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и 2'-O-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

15. Соединение по п. 1, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеооснований, состоящую из последовательности нуклеооснований SEQ ID NO: 39, и где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 8 связанных дезоксинуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; пять связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" содержат 2'-O-метоксиэтил-сахар, 2'-O-метоксиэтил-сахар, связанный этил (cEt)-сахар, связанный этил (cEt)-сахар и связанный этил (cEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из трех связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" содержит связанный этил (cEt)-сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, состоящее из указанного модифицированного олигонуклеотида.

17. Композиция для ингибирования экспрессии мРНК AR в клетке, способной экспрессировать AR, содержащая соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, достаточном для ингибирования экспрессии мРНК AR в клетке, способной экспрессировать AR.

18. Комбинация для применения в лечении AR-позитивного рака, содержащая соединение по любому из пп. 1-16 или композицию по п. 17 и антиандрогенный агент, выбранный из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464.

19. Способ лечения AR-позитивного рака, включающий введение субъекту, имеющему рак, соединения по любому из пп. 1-16, композиции по п. 17 или комбинации по п. 18 в количестве, достаточном для лечения AR-позитивного рака, осуществляя тем самым лечение рака у субъекта.

20. Способ по п. 19, где рак представляет собой рак предстательной железы или резистентный к кастрации рак предстательной железы.

1

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Isis Pharmaceuticals, Inc.
Susan M. Freier
Punit P. Seth
Eric E. Swayze
Brett P. Monia

<120> МОДУЛИРОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРА АНДРОГЕНОВ

<130> BIOL0212WO

<150> 61/712,780
<151> 2012-10-11

<150> 61/712,756
<151> 2012-10-11

<150> 61/723,701
<151> 2012-11-07

<150> 61/777,851
<151> 2013-03-12

<150> 61/777,813
<151> 2013-03-12

<150> 61-777,895
<151> 2013-03-12

<160> 215

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 191001
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 1
ctgacagaaa gcagatcatt ggttgcctga ggaggaggag tataggagag gtggagggaa 60
aatgtacaaa gtggcacaat aaaaactttt ggaatcatag atatattcac tatcttgatt 120
gagtgatgat ttcatgagtg cacgcgtgtg tcaaaaatga tcaatttatg caactttaaa 180
tatgtgcagt ttattgtata tatcaattat acctcagtac ggctattaaa aagaaaccct 240
ctggctgcac aatgcagaac tgattctagg aaagagtgga gggaggatga ccatttacag 300
tgctccaggt ggaagagaac ggtgccttct ggaagtgaac taggttggca acaacagaga 360
tgaaataaat gggcagatgt gtgagatact taggaaataa aacccgatgg tcaccatttt 420
ccaaaggtca gctcatcctg gctttccaga gcaaagagct agggaagact ttattaataa 480
atccctcttg aagttgcaga ggaagcttat agcagaaact tactctcaac ctgactaatc 540
tgagagaaca cctctggttc catttgatta ctaaaaaact gcaaagaaca ggaggagaaa 600
gaagaagaaa gctggtacaa acagtgaact tatataatat taatcaataa ttgtctcttg 660
ttcttaaaag caatgggaag aaaatgagat ttgagctgga agatcagagt tcaaaatcca 720
aataaagtat atggccctaa tatgcttata gtagttaacc tttcctgata atgatataat 780
tgttgacagc accatcttta aaaataaaaa taacatagta atccttcaga tttgtagaat 840
gctttcctgt ttacaagttt gttctataca cattatgtct tttaaatgac acactagcct 900
tctgagggta acttatattg gcaacagttt tcagatgtgg aaactgtgaa gacaatgttg 960
gtgatgtgga agcaacataa actttggagt ctttcagacc caggtttgaa tgtcagactg 1020
ctttttattc agagtaactt cagagcatta tttctcacct taatttttt tcaggcctct 1080
ttgtgtctat gtgtcctctt cactcctgtc cattgttcat tcagtgattt ttgcaccttc 1140
cttcactgtt agtgtgtaga cacatagttc tcctggctct gagacctatg ttaattccat 1200
tctaccatcc tgccagccca ctcaattcct attgagcaat gctagttgaa agttgtggtg 1260
ggattaaatg ttgcaatgag tattcaaatg aggttgaagt atctacgcat tctacttaca 1320
tatggtgagg tatattcaag gaaggctgta gccattaaaa tctcaggaaa taatttttca 1380
cctcctcagg tgaaagggtc ttcaggcctt tgtgttctgg aaggttcatt tatagccatt 1440
tcccaaatga caatgcgatt gatgagtcta gagtctagct caaatagcaa tggactggaa 1500

2

gactagttta ggttttacta atgtggaaca tagaacaaat tatgtccttg tttcagcctg 1560
ttcatctgtg aaatagagcc tatcatatcc agtcttcctt gcctttaggt ttgagttacc 1620
ttctttggtc aaggtaagta aatgcctatg atgtttggct gtgcacaaga taaagctaca 1680
acaaagctac aacccatctt ttctctgtag aagactgcaa aaagcaaaag agacccaggc 1740
aaaaatctcg gaatgacttt tggaacagag agcctcccca gaatcagaag tcaaaggaat 1800
ttaaaacata gggaggccca gggtctctac tgacataaag gaaagatgtt ttccttatag 1860
gtttacgttt acattttctc tctctttcca ttcccacttg catctccacc tttacacagg 1920
gcttatggga cctcctccac aaaagagcag ttgcagtaac ccacatcatc ctctacgcct 1980
ggctgtccat caagaggcga aaagcagccc tatataggtt ctatccttgg atagttccag 2040
ttgtaaagtt taaaatatgc gaaggcaact tggaaaagca agcggctgca tacaaagcaa 2100
acgtttacag agctctggac aaaattgagc gcctatgtgt acatggcaag tgtttttagt 2160
gtttgtgtgt ttacctgctt gtctgggtga ttttgccttt gagagtctgg atgagaaatg 2220
catggttaaa ggcaattcca gacaggaaga aaggcagaga agagggtaga aatgacctct 2280
gattcttggg gctgagggtt cctagagcaa atggcacaat gccacgaggc ccgatctatc 2340
cctatgacgg aatctaaggt ttcagcaagt atctgctggc ttggtcatgg cttgctcctc 2400
agtttgtagg agactctccc actctcccat ctgcgcgctc ttatcagtcc tgaaaagaac 2460
ccctggcagc caggagcagg tattcctatc gtccttttcc tccctccctc gcctccaccc 2520
tgttggtttt ttagattggg ctttggaacc aaatttggtg agtgctggcc tccaggaaat 2580
ctggagccct ggcgcctaaa ccttggttta ggaaagcagg agctattcag gaagcagggg 2640
tcctccaggg ctagagctag cctctcctgc cctcgcccac gctgcgccag cacttgtttc 2700
tccaaagcca ctaggcaggc gttagcgcgc ggtgagggga ggggagaaaa ggaaagggga 2760
ggggagggaa aaggaggtgg gaaggcaagg aggccggccc ggtgggggcg ggacccgact 2820
cgcaaactgt tgcatttgct ctccacctcc cagcgccccc tccgagatcc cggggagcca 2880
gcttgctggg agagcgggac ggtccggagc aagcccagag gcagaggagg cgacagaggg 2940
aaaaagggcc gagctagccg ctccagtgct gtacaggagc cgaagggacg caccacgcca 3000
gccccagccc ggctccagcg acagccaacg cctcttgcag cgcggcggct tcgaagccgc 3060
cgcccggagc tgccctttcc tcttcggtga agtttttaaa agctgctaaa gactcggagg 3120
aagcaaggaa agtgcctggt aggactgacg gctgcctttg tcctcctcct ctccaccccg 3180
cctcccccca ccctgccttc ccccctccc ccgtcttctc tcccgcagct gcctcagtcg 3240
gctactctca gccaacccccc ctcaccaccc ttctccccac ccgcccccccc gcccccgtcg 3300
gcccagcgct gccagcccga gtttgcagag aggtaactcc ctttggctgc gagcgggcga 3360
gctagctgca cattgcaaag aaggctctta ggagccaggc gactggggag cggcttcagc 3420
actgcagcca cgacccgcct ggttaggctg cacgcggaga gaaccctctg ttttccccca 3480
ctctctctcc acctcctcct gccttcccca ccccgagtgc ggagccagag atcaaaagat 3540
gaaaaggcag tcaggtcttc agtagccaaa aaacaaaaca aacaaaaaca aaaaagccga 3600
aataaaagaa aaagataata actcagttct tatttgcacc tacttcagtg gacactgaat 3660
ttggaaggtg gaggattttg ttttttttctt ttaagatctg ggcatctttt gaatctaccc 3720
ttcaagtatt aagagacaga ctgtgagcct agcagggcag atcttgtcca ccgtgtgtct 3780
tcttctgcac gagactttga ggctgtcaga gcgctttttg cgtggttgct cccgcaagtt 3840
tccttctctg gagcttcccg caggtgggca gctagctgca gcgactaccg catcatcaca 3900
gcctgttgaa ctcttctgag caagagaagg ggaggcgggg taagggaagt aggtggaaga 3960
ttcagccaag ctcaaggatg gaagtgcagt tagggctggg aagggtctac cctcggccgc 4020
cgtccaagac ctaccgagga gctttccaga atctgttcca gagcgtgcgc gaagtgatcc 4080
agaacccggg ccccaggcac ccagaggccg cgagcgcagc acctcccggc gccagtttgc 4140
tgctgctgca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc 4200
agcagcagca gcagcaagag actagcccca ggcagcagca gcagcagcag ggtgaggatg 4260
gttctcccca agcccatcgt agaggcccca caggctacct ggtcctggat gaggaacagc 4320
aaccttcaca gccgcagtcg gccctggagt gccaccccga gagaggttgc gtcccagagc 4380
ctggagccgc cgtggccgcc agcaaggggc tgccgcagca gctgccagca cctccggacg 4440
aggatgactc agctgcccca tccacgttgt ccctgctggg ccccactttc cccggcttaa 4500
gcagctgctc cgctgacctt aaagacatcc tgagcgaggc cagcaccatg caactccttc 4560
agcaacagca gcaggaagca gtatccgaag gcagcagcag cgggagagcg agggaggcct 4620
cgggggctcc cacttcctcc aaggacaatt acttaggggg cacttcgacc atttctgaca 4680
acgccaagga gttgtgtaag gcagtgtcgg tgtccatggg cctgggtgtg gaggcgttgg 4740
agcatctgag tccaggggaa cagcttcggg gggattgcat gtacgcccca cttttgggag 4800
ttccacccgc tgtgcgtccc actccttgtg ccccattggc cgaatgcaaa ggttctctgc 4860
tagacgacag cgcaggcaag agcactgaag atactgctga gtattccccct ttcaagggag 4920
gttacaccaa agggctagaa ggcgagagcc taggctgctc tggcagcgct gcagcaggga 4980
gctccgggac acttgaactg ccgtctaccc tgtctctcta caagtccgga gcactggacg 5040
aggcagctgc gtaccagagt cgcgactact acaactttcc actggctctg gccggaccgc 5100
cgccccctcc gccgcctccc catccccacg ctcgcatcaa gctggagaac ccgctggact 5160
acggcagcgc ctgggcggct gcggcggcgc agtgccgcta tggggacctg gcgagcctgc 5220
atggcgcggg tgcagcggga cccggttctg ggtcaccctc agccgccgct tcctcatcct 5280
ggcacactct cttcacagcc gaagaaggcc agttgtatgg accgtgtggt ggtggtgggg 5340
gtggtggcgg cggcggcggc ggcggcggcg gcggcggcgg cggcggcggc ggcggcgagg 5400
cgggagctgt agccccctac ggctacactc ggccccctca ggggctggcg ggccaggaaa 5460
gcgacttcac cgcacctgat gtgtggtacc ctggcggcat ggtgagcaga gtgccctatc 5520
ccagtcccac ttgtgtcaaa agcgaaatgg gcccctggat ggatagctac tccggacctt 5580

3

acggggacat gcggtaagtt tttccttcca gaaatgtcgc ctttcggccc agggcagagt 5640
cactctgtgt tctggggtat ctagcggctc ctacctgcgc gaacactcag attgcccctg 5700
ggagagctca gcagggtaaa cctagagctc tcccgtggac tcccggcctg ccagaggttt 5760
aacctgagct ctcctaattt ctgctgcgtg ccctgggtgc tgattcctgc cctcccagat 5820
tcttcaactc ccccaaccgc cccaaattct cactacctcc tggtactcga ggtcccaaac 5880
agaaatccta ttgcacgggc caccttcaga gataaagctc ccaagccctc cactcttcct 5940
ttcctcctgt cctcaaagtc tgagaacctc aacaggaatt tgggcaattt ctcctcttca 6000
ggtctgttag gatttcactt tcagcctgcg cagattagag tcaaaaagac cggcccaata 6060
gcttctcagc gggtatcctc cagagaggta aagtgaaatt ctcggttagg gaaagaaagt 6120
ggtctctggg tgctgaggtc tgctgtgtga aagggtgaac ttctttctcc tgaagcaact 6180
ggggacttgc tccagggctg gaggtcagta gagataatcc aaaccgtcat gtttagagta 6240
ggcagagggg caactttctt ggtaaagact tcacaggatt tgcactcaca gtttctcaac 6300
gttggttgac tatgttgaaa gtagttgctt gggtcggttt tctcttgtaa agtgtttatt 6360
ttctctgtgg attataacag atccacagcc ccctacttca ggtttgcatc agatctataa 6420
agaggagaat attcttttaa tgtacaattt aattaggctt gactctgact tacaaaactg 6480
ttggaaaaca ttttttgta aagcatttcc tgctatttca gtgtgctcca aaatctccac 6540
tggggagggt ggagtgaggt tttttattat attcctttat ttttaggaca tgtttgcatt 6600
ttagaatatg tgcagttagc tctaacaaat tgagtaagaa ctcttaatga cctatgagcc 6660
gtaatcttac cccaaagttt taattagcat atgagaaaag tggcaggcaa ttgcatcgtg 6720
cttattaaaa attattcctc accgcagttg ttgagcttct tggagaccat gctgaagatt 6780
ttctccccca gcaaattaag atattagttt atctgctgag ggaggacaga ctgaattggg 6840
gaattaactc ctcaggtagg ccaggtgctg atgtccctgt ggacttttgt cttattcttt 6900
gtttctatgg ctgttttctt ttacctgtga cttctccgaa atttctttgt tagccttaac 6960
atctttgttt ggggacttaa atccagcaat ttgccttctt tcactgatgc tttccttctt 7020
acaaggtaga tagcacagtg ttagtaaaga aagaaagagg agggtaggat ttcatattat 7080
ttcgtgggct gttgaagaaa cagcttctta ccaggcttta cattccatta ggtttttaat 7140
gtttgactta caagattttc agagggttca tttgatattg tcaaagtctt ttccagttaa 7200
tttagactct tcatttttgt aatgggttta tgctatggga caaaaaaagt attcttcatt 7260
ttataagaac aaatttactt ggtagggtta attttttttc tagggctgtc actagacggt 7320
ggagcccctc ttctactgta aacttttctt gggggaaaat gtctaaggtg cattttgacc 7380
tgccatgata ctaaacccag acactggaac cttccatctt ctgcatgcct cccccacaac 7440
ttacttactt aacagggaaa aaactgatgg ttccacatat ttgctaaaaa atgtgtgcct 7500
tcaaagacaa aaccaaaatt tttagggaat aactatagag agcaaaagtt actcccatca 7560
agtagacaac gagcttggtg attttatttc aggtcttaat gaaaaaagct tctttatgag 7620
gaaggttatc atatcttggt gcctccttga cagtccgctt aaattaatga cataaactaa 7680
tgagaattta gcagttcctg cagaaagtac aagtttattt tttttttctg gtttgtgatt 7740
gctgcactga atatgaggag tctagttaaa gggacaactg gtgttcctgt cttgtgagtt 7800
gacgaagact ttccatttct aggatataga aaatccttaa gccggtttat tgaaaattaa 7860
tcaatttaat cagaatgcaa tcaattccaa tacaaaagtt agtattttct ttctttttat 7920
tgaaaattaa tttaatcaga atacaatcaa ttccaatcca aaagttgata ttttcttact 7980
ttctcttttt ttccctcatt ttgtagggat acaatttggt gaaaggcaag agatttctta 8040
agccaaagca agagtgtctt ccctctctgt gttgcatgca ttatgtgcca tgtttgagct 8100
aaaaatctca aaattgggca ggcttccaat gacctgttgg gtcctccct ttaccattca 8160
tgtgtgtgtt tatgtacata attttgtgga ggggtttttt taaaccttag taacatctgc 8220
actcactctg tgttcttata catttacagt gtttctgctg agaggaggga agatgcaaag 8280
gtggtctctt ttacttaatt tagcatgtgg tttgaacaga aggaaaaata aaaagtgatg 8340
gggcttgtgt gcaaccctga tgatatttta tggagctgtc tgtcttctct ctgagatcaa 8400
acaggactac aactttgtta attgaccact ggctcccttg gcaaaagtag ggcttcttat 8460
attccagcaa gcagcacaat aatatgacaa aaatttattc ttgggagttg ggttctaaga 8520
gagtgcatgc cagaattaga gtttggggtt tagagaaatt atccagatgc caaaagaaca 8580
ttttaatttt tctcttggta atttgttctg gtctccatag taggtagtat tttagtagtg 8640
ctttgatatt gacaagtctt gctccctttc tctattagat ttttcaaaat aaggcatttt 8700
attaattcct ctttccttct cctctctcct ctcagttatc aagcattttt atgactatct 8760
tacaagcaac agtttgtctt gtaaagcaga attttccttt gaaaccaaga cagattattt 8820
ctgcccatag gcttcaggaa ccaatatttt ggcaagaagc atcttttctt tgtggtcagc 8880
aaataggtgg tgagttctgt ctggatccca acaatcaaca cctgaggacc aaatagccac 8940
actgggtggc accccattcg gaagtataca caggaagtag ccctcttgct tgttcacagc 9000
tcaagtcagc caaagattaa cactggtgag agatattttc aaagaagttt gcaggcttcc 9060
aattgcaggg tcattttggg gtgctttctt gcctgtacta attttatctc atcaagcttc 9120
cattctttga gctgtaaact ttgaaataat atactggatt tgctggtacg tttaattttc 9180
tttgttaagt gttttcattc ccatagtaat ttttcatcta gtgtacatat atgcatttaa 9240
aacaaaaatt ctttggtctc cttatgcgta tatgcactgc ggcttgtaca cgtacaagct 9300
acttggtggg attatgtgaa ctggagttag aaatgtggac aattttatta tgattatttt 9360
taatggtgat atcaagatca ccagtttcat tcggaacctt gcataagcag ggagcagaat 9420
gcggactggg tgtggcaaag caagggctta ttttatagcc aaacctgaaa tcacaactct 9480
gaaaaataaa aaaaaaaaaa accaaacaaa aaaatcaagt tttgtgagct tggtcagaga 9540
aggaaaagga aatctctccc taccccccac ctccaccatt ttctctttgt ctgcagcttc 9600
ctcaagtgct gcctgtcccc gattttcttt tattccactc ctttcatgtt tttgacattg 9660

4

aaatacagac tcttctttcc acttctcagg gtatttttct tattacacct gtggcatgct 9720
cctaaagaat ttctttttta aaaaaaatct gtagagtagt agattagatt aaccccagta 9780
tctctccctt aagactagat gacatgaggg gattgcaaaa tgaatagctg ggtttttttt 9840
ttttttttt tttttacctt gaggttaaag cctggttcaa cagttgctga gagagttaac 9900
tagattgctt gaggacttgg caatttcata aagtattttg tcttatgctg tctctgtctc 9960
tgtcttgatc tctgtctctc tctgtctact gtaatgttgg ctactttctc tcagagcctg 10020
agagacagct ctgagacact tcccaggtct gttcggttca gacctcagta gctggatcac 10080
aagcagtacc caatatgcat atgagggtgc gtgctgcaag tgtccggctg ggctaatctg 10140
cttaagcttc ataaaaatta atcatttgaa aacaaagaaa gatattaaag aaattattct 10200
atctccgact tcccctatca gcattccatc aagttctggg atgttaaatt cagagaaagt 10260
taaccttatc ttaaacacaa agttgacttt taaacaaaat tgcttataaa gttctgtaca 10320
gttaccagca ttggttgccc tttgtcgtac ggaagagaat tatgaaatct catatttaca 10380
tagcattctt ccaaaaaaag agacggtgtt ttccagttta ttcactgcat tcgtgtaagt 10440
gtgagtaggc caggaggggt gcttagtgat tacccttttg ctaggtaaca aagtagaaag 10500
ttagattttc tatgatattt gtttaccacg taggggaacc tctctagagc aatactccca 10560
agctttttct tcttgaaatt tcccacctga cagataatac tttagattgt tgctcttaag 10620
gacttctctc agtagctgct acatagagat gattgtccgt gaattattgc ttgcacactc 10680
atgggtgatg ctactccctc tctctcatgg caattcttgc tgccaacctg caggccacac 10740
caggattgag ggcagctcat ctcgataaat ttatagcatt aaagtgctgg gtcatttgag 10800
aatgttgtca atttaggtta cttagtacct aagttttatt ctttaaataa cagctttatt 10860
gagacgtaat ttacaatcca tacaattcac tcatctaaag tgtacagttt catgcttttt 10920
agaatattca gagttgtgca accattattg caatcaattt tagaacattt taatcacccc 10980
caaaggaaac cctatgcacc tttgtgttca tccccctata ttccctcagt ccttagcaac 11040
caataatcta cttctatcta tggatgtgct tattctaaca ttttgtatga atgaaatcat 11100
gtaatatgtg gtcttttgtg actagcttct ttcacataaa atatgttttc aaggtcatcc 11160
atgttgaagc acatatcagt acttcactat tttttatagc ctaataatgt tccactatat 11220
ggatatacca cattctatct atccatttat caggtgatga gcattacggt tgtttccacc 11280
ttttggctat tatgaataat actgctgtga acattcacgt gcaagtttat tgtggacata 11340
ttcagtccac atattttgga cattttcagt tcttttggat acatacatag gattgaaatc 11400
tctgagtcat atgatacctc tgtgtttatc cttttgaaga actgtcaaac tgttttctaa 11460
agtgtctgca ctgttttaca atcccatcag caacctatgg gggtccattt cttccacatc 11520
cttgccaaca cttgttattc tctgtctttt tcattatagc tatattagtg ggtgtgaagt 11580
ggtacctcat tgtggctttt atttccattt ccctaataac aaataatgtt cagtatccat 11640
gttcttattg gccatttgta tatcttcttt tttgagaaat atctatttgg atcctttgct 11700
cagtttttag ttgggttttt tattattgag ttttaagatt tttaaaaaat atattctgga 11760
tacatgtcct ttaatagatt gtgatttgta gatatttttt cacattctgt gagttgtctt 11820
ttttactttc cttttttttc tttttacgtt cttaatggta tctagattga agcacaaaaa 11880
tgtttttaag tttgatgaag tccaattcat ctatttattt tctgttttgg cttatgattt 11940
tggcgtcgta tctaagaagt ctttgcctaa tccaagatca caaagattta catatgtttc 12000
cttctaagag ttttatagtt ttcgctattt acatttaggt ctttcatcag ttttgatgta 12060
atgtttatat atgactgagg taggggtcca acttcattct tttgcatgta gatattcagt 12120
tctcacaata ttgttgttga atctttcctc acttaactgt cttggcaccc tttgtgtaaa 12180
atcagttgac cgtaaatgtg agggtttaat tgtggactct caactatatt cagttgatct 12240
atatgtttat tcctatgccg gtaccacgtt atcttgatta ttgtaggttt ttagtgagtt 12300
ttgaaattag gaattttgaa ctcttcaact ttggtcttct ttttcaagat tgctttggct 12360
cttgtgggtc ccttgaattt tcaaatgaat tgggataagc ttgtcaattt ctacgaagaa 12420
gtcagctagg attctcacag gaactatatt aaatctgtaa accaatttgg ggagcattgt 12480
catctcaaca acgttaagtt attttcatcc ataaatatgc gatgtcttcc catttattta 12540
ggtcttcctt ttgtcaacaa tttttattgt tttcagatta taagttttgc agttcttttt 12600
aaaatttatt cctaagtgat ttatttttttg atactataaa ttgaactgtc ttattgattt 12660
tattttcaga ttattcgctg ccaatgtatg gaaatataat tgttttgtat attgatcttg 12720
tatcctgcaa ccttgctgaa aatacctgag ttttgaatgc ttctgggact tatggggaag 12780
agggcttctg ctgctgcact gaaagttaaa gcttacttca tttcatcctg tatgaaggct 12840
gcatggggac attcttctca gttttactca gctataaatt cgaactggta atcccatccc 12900
ctttcgggat gaataggaga gtgtttttaa atgttcatct ctttagagaa cagcaggaaa 12960
gaagcctagt aaggtttggg tagtttataa tccctttttt agaatttgga tttgggaact 13020
attagcaagg cagtgagtaa taataataat ttctatatag aaaactaaca tgtagaggtg 13080
acaaatgaaa tcactagcta tattaggctt atgtttaggt tatcgtaagc agctaaaatc 13140
ataattttat gtttttatat gttgtccttt ggacaaagta aattccagta ctccttctga 13200
tgtgcatttc tagatgggga aaggattcat ttactctcat ataatttaag cttctttta 13260
gggatgtact ccatagccat gaagcaaaga taaaattcat ctatacacag actgaacttt 13320
gtcttcatta acactctagg ctaagggtca tagctaatca gctacaactg taatgtcctg 13380
ataattgtga attaactgca gggcacccag caaaaggttt agttataatc taatagctgt 13440
ctgtagagat tagcctaata aagggatttt ttaaaaaaga atctggccgg gcatggtggc 13500
tcaatcctgt aatcccagca ctttgggagg ccgaggtggg tggatcacct gagatcggga 13560
gtccaagacc agcctggcca acatggtgaa accccatgtc tactaaaaat acaaaaatta 13620
tccaggcgtt ttggtgagca cccacaatcc cagctacttg tgaggctgag gcaggaggat 13680
cacttaagcc taagaggcag aggttgcagt gagccgagat catgccactg cactccaggc 13740

5

```
tccgtcaaaa aaaaaaaaaa aaaagaatct atcaatcaac cacttttcat taagcacctg 13800
ctatgtgccc agcatgtgct aggaagagat aaggtgaaag gggacacaat tcagacagaa 13860
tcttcttgag gtaactgctt acgaggagct tatagccact aaaaacaaaa acaaacaaaa 13920
accaaacaac caaaaaccaa acagaaatgc agtatcatca tgccatgatg cctgtatgag 13980
atcctggatt gtacggtatg gatttcttaa aatgtagata ttttaaaaaa aaagaggaat 14040
gaatcaatag aggctgaagt ggtcagcaat gttacctgtg gctgctttta atccttcgtg 14100
gaagtaagta ggagcatgtc taaactcaag caatagatta aagatcttga tgtatatttt 14160
aaataacaga agttagtacc actggaaaga atgaactgga ggaatgggtt gaaatctatt 14220
tctgcttatt caatagtgca ccccagtcaa gttagttgcc aatttcttct tcagtttctt 14280
tggctatatc attgcacttg gtgggtacat gtttatgatg tctttatctg aacaagtcag 14340
caataatatg agtaataaat taaaattgaa ggtgattaat ggctctgaat ttgacataag 14400
agttgttttc ctgccttcta agtttccatt gatcctgatg aattgcacaa accaaacaat 14460
tcggggagta agggggcaca tgatgatctt ataagagctt tgctgtatta gacaacgtaa 14520
cattctgaaa tggcctacca cctaacatgg gctctgttct ctgcaggttg agtaggttcc 14580
ttgcttgtgg aactgtagtc ccgctatttg gccgctaggg ggactgcaag tgccccgtgg 14640
caggatttcc ctgggaatgg tgagcctcca ttgatggttt caacacacag ccaaggccct 14700
atcgcaggat aacttgaacc agaactgcct agcaccagac aataaataag ctactatggt 14760
acttactgtt tcatttggga tgttgtttct cgaagtggca agcatttttt agtaatattt 14820
tgacttttta ataccttttct ttgcatatgg agcagaaaac agtgacactg gatatattca 14880
agtagcactg tccagtttat agagaagttt catattccat tattgcattt cattcttgtt 14940
tctacctttt acaagtaact agagtttgga gtattataat agtattcata ctattacagt 15000
actattattc ccattataaa aattgtgcaa agagtggtta agttacatgt ttacaatcaa 15060
acagcttcaa agtgactgat ctggaatttc agtcccattc tttcttctcc agatcatgtg 15120
ttccctgctt ttatctcaca gctcttttta ccttatagat gggaaacatg agagtcagag 15180
aggcaaaaga accacaagtg gtatcaatac tagaaattta tgaatttctt aaggcttcta 15240
ggtttgttac ccatccacca gactgatgga tttggttgtg tgagagttct gggtgccaat 15300
aaccttgcca ttctacttta cagactgcat atattcaata aatgcttatt aagcatctac 15360
tatatgccaa attctgtact aggcaccaat gatgtagtgg tgaacagaac agacaaaaat 15420
ctcttcgtgg agcagacagt ttaatgagag gagacatgta gtgtacatct gagcatgaaa 15480
agtgccatgc agaataactt cacagagtgt agggtataga gattgatggt gagagggaat 15540
attttatatt tgctggccag ggaaaacctt actggaaaag taaattttga gtagtgacct 15600
gaaggaaatt aggaaatgag ctgctatttg gacatctgga gttagaatat tccaggccca 15660
gggaaccaca ggcgcaaagg gcctgaggca ggagcacact tgctgtgatg gaggacaaag 15720
aggcccatat ggctggttta aataagtgaa ggatggtaga caatgagatc agagttaatg 15780
aggttgcatg gtaggtcttc cttaggactt tgaattttac tcctaagcag gttgtattgg 15840
acggttttga gcagggtaac atgacctgac ttacatttta acaggctccc tcctcttcat 15900
aacatctgtc actctgatat attatacgtt tgtttgttta cttactgtat gtgggggaa 15960
gagactgtgg gagcaagggg ggaagcaggg aaacaagtac actgcagtga tctgggtgag 16020
aggtgaccgt gtctcagact aaggtggtat tggtggagaa ggtaggaagt ggctgaattc 16080
tggatgagtt ttgatggtat agccaacagc atttactgac agattggata ttcactgtga 16140
aaaaaataga gatgaggatg attgccaagt ttttggtctg agtaactgga aaaatgagat 16200
tgccatttac tgaaatggtg aagactgtat gtagagcagg tgcatgggca gggtagaaat 16260
caagagtttg atttttgact tataaagttt gaattatctg atgaacatcc tgatggcttc 16320
ttctcagtta gttctcatgc agtgccttca gctttgctgt tcttcaagaa aattaaaaag 16380
gaacttagag atcgcctagg ctgtaggtac cctctcccct ctttccttttt actttataga 16440
ggtctataga agggtaggga cttatccaag gtgaaacagt gagctggcga cagaactagg 16500
gcacaaaccc agttctcttg aattctgaat cagtagattt tctttttta gtgtgattct 16560
gaggactcat ttgggcaaga gtgagttttt tgttattgtt ttttgtttgt ttctttgccc 16620
aaacctaaaa ccaggtaatt aaactaaata gtgaataaaa ctgggaaact atacaaattg 16680
gttgctctcc ccaatcacac tgaaatatta ttatttttac tgaaccacat accaaaatat 16740
ttttcctgta aaaacacagt aagtgaactt ttaaaggcaa ttgagctttt aacaaagcta 16800
gaatctacag aggacctgga cagaaatggc cttaaatcct aggaaattag agttcatgga 16860
acctgggaga ccatcttgtc cagctagctc attttatggg tgaggtgcct gaggcaccaa 16920
gatggaaagg gacctggcta agctcataca gcaagctagt gcctgagcct agtcagagcc 16980
tgttttaagg gttagtcgta tgttgttttc ttgaaaaaag ttacattgga aaagtgaaaa 17040
ttctttggtc catactgaga acaaagaatt atacataatc atatataata ataatgatag 17100
cacttcctga atgtttgctg tgtaaacttt ggcaccttgc atgaattgat tcatttaatt 17160
ctcatgtcaa ctttaggaag caggcctaga gaggttaagg aacatgtcca agggtcacac 17220
agctaggaag tagcagaact tgtgtgcact cccaggaagt ctggcttcta accacaaggt 17280
tctaactact gtgcaatacc aggagcttct cagattaccc ttcaccttta ccaacccaaa 17340
tgactggtga cgtaggtgac ttcattatgc tctgccccta ttatagtcca ctgatcctca 17400
ccaaataggt gggtggccta gaggttaaag tagaggcaga gtgatggaaa ggggtggtta 17460
gaagaagttg atgactcatg atagggattg gaaaacagga ctacaggaat tattgaaaag 17520
ggcctagaga tcccaaggag gttgatctcc gactgctaca aacctgggca attcaatgcc 17580
tgcttaaata ggagagttaa gataagaaaa ataaaattgc caatttttac agtcagacat 17640
tgttttattt attttacatg tattaattca tttaatcctc aaaatactcc atgaggtagc 17700
tacaattatc atttctatgt tgtagatgaa gaaacaggca cagagcaatt aaataacatg 17760
cacaagatta gagaacaagt aagtggaagt gccaatatta gaatctaggt agttcagctc 17820
```


6

```
cacaacttat gttattttcc actatattta tggaatgagg taattttctt ataacagaaa 17880
gtttttaaaa tgcaaaaaca ttgtgcctga acttcaaaca ctgaacaact catatcctta 17940
atatgcacca gtttctttta agcactctta gaaggaagga tacttaacct aatgtcacat 18000
ggtgagtaag tagcagaacc ggaacttgaa tttgagactc cggactgcca gacctctttc 18060
cactctatca cttgggctcc cttctaacat tgacttgtct ccctccattc ctcctccgta 18120
ttgttctgcc cttcaccttt taattacctg tctccatcaa caagattgga cagagaattg 18180
ggagagtgag cagagtccat ttccttccag agactggaca aaaggaacaa aatgttagga 18240
aaaaatgtca gcatgtggga tttgtgggat ttacactaaa taagaaggga cacttcccag 18300
gactgacaag atgctacctc cgtccctcta ggccccaatg tgttgtgcag gatcccatag 18360
gaagtcatga atgtggttgt cagataacct ttttgttact gtggaaatgg aagcaggcta 18420
ctgcaaaaat ctgtctctcc aggttttctt ttaaagaagg tagtcttgct aaatgataac 18480
tatttcagca tttatttgaa aatgggcagt gcaggagaga aagaattttt ccaagcttgt 18540
cacattgggc cacctctctg aagcattgtc caacttctaa ttagatgagg agactgcata 18600
aaccaagagt tgagagtaaa gatggaaaca cttgatgttt ggtgtttggg tgcagaaagg 18660
attccagaac atgttttggg tctctttact ctgtccatcc ctccttccct ttcatctttg 18720
tttaaaaacc acagttagca aatgtgtagt ctgtttgcaa ttgttcatct gaaaaatttg 18780
tttgatcagc cttttgaata aaaaagacca aattagactg agatatttca gtcaccaact 18840
atctaataat agaccaaaaa ttttaaccat gctcatactt tcatatggta tgtagtttgc 18900
tttagacatt ttctgggctt cagtgaggtg ctagattgac tcaaaatatg gcaggtcaga 18960
tgtgggattg agcagggtgg actcttctct acccttccca attcagagtt ccccatcaaa 19020
gatgatctca tagtgtttga aaaaccaagc tgaaggcttt gggaattagg gtgctgaagg 19080
gatatgctgt ttcccaaagc cttctcagtc attccttctc cccccagttc agattcttaa 19140
cacctctttc caggattagt gcagtgatcc cacgtccttt ctctctagct ctctctgcta 19200
ctctctaatt cctattgtat ttgtgccacc agatctttcc aaagtttagc tccaatcttg 19260
tctgtatact gctttaaatg tctattagtc tttaagctcc ttaagggtgg gagtcctgtc 19320
ttatttttttc cctattcttc gtgcttaatg caaaggaagc cttgctgtat agttgtgtaa 19380
tgcatgatta caatttcagc ttctccccat tggcttatgg gttaaagtcc aaattattta 19440
aatctggtgt tcaagtcctt ttatgatctg cttatttttc cagcctgaat tcctggagtt 19500
cccttacaaa actcttaaaa cccagccaaa aggatctagt cactgtcact ttaaaccatc 19560
ctcactctct tgtttttttga acatgttatt tttcttataa tccctttgac cttgaaggct 19620
atcccaattt caatactatc cattcttcta tgacagcccc ctacaaaatg aatattctca 19680
acctcccaac ccaaggagaa gtgatctata tgacacaata tggttgaaag aatgttggct 19740
tcacttcttt atctgtaaac caggggctag aaatctctag tttataagat tttgtggaga 19800
ggggatcata tgtgattatg gatgttaggc acaagtcaag agtgcataag acctttttgga 19860
tttatccctt ttttctttct ccatcaatat ggtacttagt cccttaaatc agaagtactt 19920
gtgttaatgt ctgataacgt ccttctaaat atacctctaa acatctgtct ctctttaggg 19980
caaaggttgg atatatctgc aaagattctc tttggatata agatatccac agcacataac 20040
ttaacagtgg tgtacacagt aggtattcca taagtatttc tttatgaaat gattcagagt 20100
caatagtagt aagtaactgc caaaaacaac tgatggattg taagttccat taacataaat 20160
acagtcagcc ctccatatcc atggattcca tatccacaga tttaagcaac tgcagatgga 20220
aaatatattt tagagacaca gtaaaaataa caattcgaca gtaaaaaaat acaaataaaa 20280
ttatgtaaaa caactattta cataacattg tattagctat tacaagtaat ctagatataa 20340
atgaaatata tgggggatgt atataggtta aatacaaata tgacaccatt ttatatgttt 20400
tagttaagga acatgaatat ttttggattt tggtattcat gggagtgggg gaatggaacc 20460
atgccccttc aaataccaag ggactattat atgggacaca gaataaagga gttgattgtc 20520
ttgctctgtt aaattctggt cagacacatt tgcaatgtat tgttcagccc cagtattcat 20580
ggagcatctc cttttgtaaa gcatggagga gctgtgagag agacatggag cagtgaacat 20640
aactattgtt tcaacgtacc tgaaggatta tcatggaata aagaagttag atgtttttct 20700
gtagtacccc aaagggcaaa agcaatgagg acagattaca gttcagtaaa cgaaagaggt 20760
ttttttttttt ttttttttttt ttttttgaga tgggagtctt cactcttgtc gcccaggctg 20820
gagtgcaatg gcgcaatctt ggctcactgc aacctcgcct cccgggttca agtgattctc 20880
ctgccttagc ctctggagta gctgggatta caggtgtata ccaccactcc tgggtaattt 20940
tatttattat ttatttattt ctttatttat tttagtagag acggagattt catcatgttg 21000
gccaagctgg tctcaaactc ctgactgcag gtgatccgcc tgcctcggcc tcccaaattg 21060
ttgagattac aggcgtgaat caatgtgccc agcctgaaag atattttctt agaatagctt 21120
ctttcaccct tcatcagaag ttgtcaacat ggaccatatg agttttgttt ggtctatatg 21180
gtgtatatgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtatgt gtgtgtgttt 21240
attgaattac ttgctaacat tttacttcaa aattcagatt tccaccatag ggaatgaaga 21300
tctggcaata caggactttc attcctacat ggtaatgacc agctgtaggt gaaaagcagc 21360
tgatcctctg gatgggccat gcactttgca gtttgcccag gcagcactga tccgctttat 21420
tcatttaagt tacctgcttg actcttctag tcattcgagt atgtcatccc catcagatca 21480
gagacctaag caaatcttgg gtcccttgct tactccaagg gctttcactc ctcgtatagg 21540
aggagctaaa gaaatgtaca agcagcacca caataggatc agacctggct ttcaattcta 21600
gcacggccac ataacatagt tggatgacct caggacagta acataacccc tctgagcctc 21660
tagatcttca ttatctgtag agcactcttc ttatagagtt attataagaa tgaaataaaa 21720
caactaggat aaagggcatg gcacttagta ggtgctgaaa tattagttcc cttcttctaa 21780
ttcaccacac catatctgtc tatctattgg ctgaatcaca taaatagtaa attcacattc 21840
actgaagaca ttcaagaaga gtctggaccc tttgggaacc atgtataggg caaaggtttg 21900
```


7

aactcatagt agatgatttt tacagtcact ttttaacaat ttaaaagcct atagatgact 21960
ccaaaatgcc catttggatg atatgaggca tactttgtgt agttaaggat tttaaataca 22020
taacagagag gctgaagggc cttcgggaaa gaagctgggg taagagtcaa agtgtagtat 22080
gttgaccgat gttcaggaat aggctttggc atctgacaga ttttgtttta aatactggct 22140
ctgggtctta ctagcttcca gttctgggct gcttcacctc tcttgagttt cagtttcttc 22200
atttctaaaa tgaagatact aatgcttcct ttgttgggtt tttgtgaata taagtgagat 22260
aataaatgta aatatctagc ccagggcctg gtgcatagta caagcttcat aaattgtacc 22320
tattattatt agtagtagta gtagtccaga caaacagagc ttgggaaaac gctagactct 22380
ggctgacata catgggcttt tccccaggcc actgctgcct ggcttcccct tccacaaagc 22440
tttgagtctc caaaatgctt tggctggaat gtaagcgtga ggtcattgca gataacaggg 22500
gagcatgatt tgcttcggta atgcaagtta ttaagttact tccctcagcc cagctgaaat 22560
ctcttattgg ttgatgtgtg cttcaaagtg tgagacagag ctagtctgag gagagaggga 22620
gagtgagaag attcctcttc ttggccagag gtcatggtct tccacaagga acagaatgac 22680
tcaatgcaaa ttatgggacc tctttgagtt tggggcccct acatttaaac tagtaactcc 22740
gttgcacata ttggcaccct tcccccaaca aaattactgg gcaggaattt tcttgaatcc 22800
ttccgtggcc tggaatgatc tcccttctca tccttgtgat ccacacagct ggcaaatggc 22860
aggcagcaga acaaaaacaa gcctcttagc atatagggag agaaagagtc acagcagtac 22920
tgaatttgct tgggaaccta atgttaacaa aggaccttcc tctcaacacc ccaaacagat 22980
taaaacattt ttttaacagc aagttgtgtc tcggagcagc tctttgcttg ggtatattta 23040
aagatctgct gagtcattta agagcaggct ggcatatcct aagaggcaag gactataccc 23100
cagtctatgg gggagtaagt tgagaggtga aatctgtttg gctttctccc atggaaacaa 23160
acaaggtgat ccacttccat ctcccacgac tctggagagc atctactaag ccttcttatt 23220
ctatcaactt tgaactcctc agtgtataat agagtaaggg tgagagggaa ggagcagtcg 23280
taccagtgtc attattggta tgttcaggag ttcaatttct tcctgattca gtcttggcgg 23340
gatgtatttg tttgggaatt tatccatttt ttctagattt ttctagtttg tgtgcataga 23400
ggtgttcata ataccttctg atagttattt ttatttctgt ggtgtcagtg gtaataaccc 23460
ctgctgtctg aaattgtaat ggccctgcta ttggtagctg agagtagcat ggaagtgtca 23520
ggttgatggg ttcatttaat tcttttcttt tcagtttcag tcacatgcat tgttaccatg 23580
gcatatgaca gttgctagaa agtgaaataa tttttttttct actttattct ccactgcact 23640
tctaaattta ttagtggaga aattagcagt taccaactgt tcattatagg tacacattgg 23700
ggtttccttа gagccaattt tccccctggt tttcatcttg taaatctgta atcctaaaaa 23760
ttagcaaaac ctagagcttc tctttggtcc tggcctgttt gaaccctgtt ccacagaccc 23820
caatcttctt tcttgtttga ggcaactatc cttctctttg cccaccgcca ttttccttca 23880
tctacttttc ccttctctag cacctcagac tgtcttccca cagtggcaca gcctcccact 23940
ccactttcac tgtgccatct ccttgccatc aaaaccatcc tcacagaccc ttctgaaacc 24000
acttctagga agggaaatca caatggatcc atgaaggatg ctttctggat gactttaaaa 24060
gattggtatt aagatatttt atcagtggta gcaacactga cttattcagg cagccatgcc 24120
ccggatctat aagaaatcag gtaagctaaa agttgcttga gctggcagga gacctagttc 24180
tctttttttcc tttccctctt gcattttgtt tatcgatggt tttcaaagga cttagaggct 24240
ggctttgtta tagttagttg gtaagagaaa tggtggagga ccggaaaatg ggagtggaac 24300
gaatgagcat gtttgagact aagttattac aattcctagg atgtataaat tgcttgaaat 24360
ctaccaagta ctttcagaca cattatcttt tttactcttc aaaatcaact tggaggtagg 24420
cacaacaggg atcaaatcct tagttcacag atgagtaaac tgagactgga ggaaattaaa 24480
ggagattcca aggtaactca gacaataagc aacagaacca ggatttggtg aatttttgg 24540
ggggtgggag gtacagagtc tcactcaggc tggagtgcag tggcaaggtc tcgtctcact 24600
gcaacctctg cctcctgagt tcaagtgatt ctcgtgcctc aacctcctga gtagctggga 24660
ttacagacat gtgctacaat gcctggctaa tttttgtatt tttagtagag atgaggtttt 24720
gtcatgttgc ccaggccggt cctgaattct tggtctcaag tgatccacct ccattggcct 24780
tccaaagtgc agggattata agcatgagcc actgctccca gccccagacc attaattttt 24840
gacagtaagt ccaacttttt tcaagttcac agctcagatt tgctattgaa tgaatgagta 24900
tatatgtcat ttgggaacat tctttccaac ttttggttga agatttgttt tatcacttgt 24960
gaaaatttttt tttcattctt agcaatgtca gtttagttaa atgagcattt catttgcgaa 25020
ttcactaatt aattatttta ttcatcaata catttcctga gtaccaactt tctatcaaac 25080
cctgtgctgg attctgaggc tacaaagaga aataagatac catctcaggc ctctaaaatc 25140
tcacagactg gggactgaca tctcagtagt aaacatatga acagcaactt gtgaaacgcc 25200
attagcaaaa tctcaagtta tattcttcag tgactatggc catcctaaaa atggggtgtc 25260
ttttatttgg ggtaaatgaa gatgaagcct tatgagaaat tgcattttaa tctaatcttg 25320
tcttgctaag aacagaagtg gaatgtttca gcctctgtgt gtgtatttgt gtgtgtgaag 25380
gttgagtgtg tgatgatgga tggggctgcg agattgttaa gtaggatcta tgggggggcct 25440
taaatggtcc tggtgagtcc caactttctg gttatgtatt tgagtagagt atgggggtga 25500
caaagattgt tgtttaagag ttgattttag atttttttcca agtaaatggt cagctgactt 25560
ggagcatcat cattccactt gctttgaaaa cctgccactt aaggctcctt ccagtcatag 25620
gttaactctt tctggtcaag tattactctt tttgagcatt tacctgtcag tgacaggtac 25680
aatgttagat gttgtctctc tgttttcttg tttaatcttt actttgatcc taggtagctc 25740
ttattagttc cactttatag gtaagaaact gaatttcaga gacttgaatg acttgttcaa 25800
gatcacatag tatagtaact tggtagtttg ggacttgaat tttgattgtt cagtttttg 25860
tttgtttgtt tcctggcctc cctgctgttt tcactattcc acaccacttc agctttattt 25920
ttcatagagg ccattaaatg taccctccat cagccaaagc ctcttgcctc ccttcaacgt 25980

aactcttctc tagcgtcctc ttaataatct tctgaaaagg ttttacagcc tttctgggta 26040
ctgggaccca gagtcttaat ccaggctctt aagtgcctta tttaactgta atatggaaaa 26100
tcaaagtcac agctaattca ggaaaaatga gtttgggatg tgaatttcct aggcaacttg 26160
tcatctcttt tttacttcct tagcttcata aacttaccca caatgttccc tgaggactaa 26220
gagtaatgga gggtgatgag gaaaggcttt cctcccttcc tttccgagag tcctttagcc 26280
aaatgccaca cctcctcctg tttccctagt ctccgtgcag agatggaagt gggagataga 26340
catgggttcc tttcagccct gagttcatgc cagggttttc tttccctcta gctggactga 26400
ggtaggagga gaggttgaag tccaccaata agaccatgag tgaagaagac taaagtactt 26460
gaaagagcag cagacctacg cttaaaatac tagggtttgt gtccagactt tgtgggttac 26520
tatctgtata attttgggca agtcaacagt tctgagtcag agttccctta tcagcagatt 26580
ggaagataaa ttctaattat atagatgaaa cattaagtct agaagtaatt tgtaaattca 26640
gaaagggctt atagatttaa agtgtagccg ttttgattac cacaaactaa atcctatact 26700
tcagggataa aatcttctcc tgtttttttct aaaagcctgt gcatgtgtgg tgtaaggggt 26760
gggttttccc ttgtaccagc aacttagcaa ttgtagtaac ggggctgagg gcagtggcat 26820
gcttcttcat tgagcaagtg tgaaaagagg gttatgcatt caggggtcag cagatggcag 26880
gcagagtagc ccctccaaat ctccctccca taccacaaag ccctcttatt tattcaaact 26940
taacattaga agctcatttc aagtaggcac gtctgtgtct gggcgtctat tttccttctt 27000
tgtatatagc aggcatttgt caacttggtg aaaagcatta ctcttctttc catttctgag 27060
gactaattgt gcttcttcgc tagacacgag ttcaaaacag tgggttgaaa gagggcaagt 27120
ttatgccaaa gaatcagaaa tagtcataat ttagagagaa ttctagaggt cagttccctt 27180
tcgtatggac tgggcaactg aaacccagac agggaaggga attagaccaa gttcacaagc 27240
acaaacactt tactggcaca ttcagattgg aaatcgaggg cttctgctcc caggtcagaa 27300
ctaaatgccc tttctagcta gggtgttctt tgatctcagt gattttgact ctttctactg 27360
cactctgggg acagtgggtt ctgcggtacc aactccaatt aaagtgggaa tatgtaccag 27420
cccctcccct tggtttttat ttttcagagg cctggcagtc agagggattc tgatctctat 27480
atgcaatatt ttcacactac tgtacttatt gaaatcacat ttgaatcttg gcaattaaca 27540
aggcagtaat tggcatcagg agggtatgtt agtttgctta tctgcgccgt ccctcctctt 27600
cccaacccac tgtgtattgc agaatgtttt atcagctctg atttgccaag ttgctctctt 27660
ctccagtagg tgctgcgagc agagagggat tcctcggagg tcatctgttc catcttcttg 27720
cctatgcaaa tgcctgcctg aagctgctgg aggctggctt tgtaccggac tttgtacagg 27780
gaaccaggga aacgaatgca gagtgctcct gacattgcct gtcacttttt cccatgatac 27840
tctggcttca caggtgggag gttcttcaat tgaaaactta gaactcagtt tctagggtag 27900
tgagtgttgt aaggtttgga ctgtgaccta atattacgca gccatgacat tatctattag 27960
gcatctagac tagcttgctt gaatatctta gcatgttgac taatttgggg cagaatatag 28020
tgtgggtggg ggattttgtg tgtgggggggg ggttgggggt tgagcaattc attattatta 28080
aaatgcaaaa agcacttaat tcgctatgat aagattgcct ttttcatgca tactggccta 28140
cctgcaagac ccctagagac agtaagcagc atacatggtg tcttccagtt ttcagccttt 28200
gtgcaaggaa caactgtggg tttctgcaca tgtgttgtgg tttgatgttt gtatgtgatt 28260
gtgtaccagg gtatgtgtgt ctgttattgt gagttcattt ctgagcagtt gtgacacaca 28320
gagatccaga aacagtgtct taccctgtgt gctttgctag tgggaacgtg tcttttcttt 28380
tgtgctcgta tctctgtgta atcgagtgtc ttgctaagtc aatgtgcctc tgtctctttt 28440
taccagttct gtctttgtgt ctctgtgcct tcatgtattt tttcccctga gtttgcacgt 28500
ctctgtctat gtggatatct ctcactccag gccactgtat cactgtgtct gtattacagc 28560
tgtttatttc tgtcggtgtg tggatttcta tgtctgtttt catcttaatt tgtgtgtcta 28620
agcaagactg ttttggggtg actatttcag tttatgtcat agccattctt tgtgtgactg 28680
cttctaggta tgtcttttttc tatgccccta ttgtccccat ctccatgtgt ctctgtgtgt 28740
atatgttcta atgtatctgc ctacttatct tagtttgtat ttctctgggt gtatatccct 28800
ctcttgcagt tctgggcctt tgcagttttt ggcttatgtt tttgtatata tccactagaa 28860
ttggcttctt atctttttttg tgcatgtttt agtttgtatg agtgagcata tccaactctg 28920
tctttgagaa gcagaactgt ctgtgtttgc agtcagttgt gttggctgtc cctgtgtttg 28980
tccctgtgtg tgcatttcat tgtatgtgta cgcatccatg tatctttctg cttctctgtg 29040
accagatatt tctgtgtagc tgtctatgta tattggcttc tgtctgtgtc tgtgttgttg 29100
gctctacgtc tgtgcatatg cacccaccgg gttcataaaa agctcacctg ctctccaagg 29160
aatctaccag attattttgt gaaataactc acgtttcgtt tttttacttg ccagctgcta 29220
tggtacttaa aagtgtgttg gtacgtaggt gtgcataatt tattcatgta ggatgtcaaa 29280
agagtcagtt aaaaattatg cacagtgtgt ctttattaac aggacacttg tgtgtagaga 29340
atccttgaga aatgagtggt tagatgataa atcttttcat attaatttca tgatgtcagt 29400
gaagtaaatt tgcaagatat gggctgcata agaactatgt tctttttaaa actcagcata 29460
ttgatggtgg agaaagcatt tatttgtact gcaaagtctt atttctgata agacatcaca 29520
aataagaatt attgtgatga gacttatcac aaataagaat tattgtgata attcttattt 29580
gtgataagaa ttactgggtt agaaggtgtt acttttctgg ttttgtttgg gtttttgttt 29640
tgaagtgtta ctacagatgg tgtcttaggg acaaagagct ctgaggttga cttagaacac 29700
atggagtaca gataaaaagg agaatgaaaa gtaacagaga gatgggcata ttccttgttt 29760
gaatggagtc atccaggggc tcaggatgga gtgcacagga aatggagagg tgaaggtcat 29820
agagagaagt ttagcaggac cagatctttc cttgtcctgg gctgctgtga ccatataagg 29880
aaggcagtaa ggggaggggt agggatgagg aagagaccag ctctcctctt tctttctgat 29940
ggaaggttac cacctctatt taaaacttct gttcttttgg tttctctttc tttctttgat 30000
tatattattt tctggacttg ttctgccaaa gcaagaagga aattccacat gtggctcact 30060

9

```
catttattat acttgtttct ttgcacgata ttaaagacag cttgttaagt gtcactgcaa 30120
acatcataca cactgatcca ctgatatggg caggggttc tttatgccag ttctgctctc 30180
ttcccagtgt atctgtggtg cttaatgggc gcaaccatga tttttctgat gtcagtctgt 30240
gatgtcagtt gtccagtgtg tatgcaggct gcttaagagt acatacagtt ccttcacaat 30300
tatggtagtc cctgagaagg aagtggtcat taataaaaga ctaggttcag tagaaacatg 30360
taagttgtct aggtgttgga aattaataca gtactgtgct aagggaacat atatctagaa 30420
gttaactgaa ttatgctcaa taaaaagagt acaaatgttt cataaatatt ttgacctaat 30480
cctcctgtaa gattaggaga gggatatttc cgatattcaa ataatttttt taattggcaa 30540
acaccttaga catactattt acataaaatt gacatgacaa aattaagtca ttgtgtctgt 30600
tttatgataa aacaggctct tttgatttag ttagaattat tgaatgtaaa ataatgaaaa 30660
ttaaaaaaaa aacaaggagg aggaatctat cctattttat aattcagacc gttgaattga 30720
gtttttcttt tgttgtattg atttaaatgc agagaagtct atgatgctgg attccagtca 30780
gaagataaac atttgtatgt gggctctaca ttgcagccaa ccttgataat ttcaaacctc 30840
gattttctca tctgtataat ggtaataata aagcctgtct cagtagctac caaatgattg 30900
catatgacaa acttctcact tatttaaggg aaaaaataag aaaaagaagg acaatagggt 30960
ggatttttca tatagtaaaa tttattcagt tagggtaata ttctgagatt gtcttctgaa 31020
gcaaaccctg caaaccctgg ccattctgtt ttgtttagga aagaattcat cagttctgat 31080
tctgcctttt ctggggaggg aggctgagta ttggattgaa gaggagtcac tacttttctg 31140
agatgatata tccgtggtaa aaattattaa tgctttgcac atgcaacata gagtgttcaa 31200
ttttgttagt caacaaatat ttaagtggca gctgttatga cctcaggggt gtagtgactt 31260
ccttattgtc ctttaattat taaaaaagaa atctatatca gaatatcagg taaactctta 31320
ttacatcaaa tattataata aagatacttt ttatattctc taaacaaagt agagatctca 31380
gatgttggtt catttatcaa tataatatta gatttgaaaa ttccagtata caaaaggaaa 31440
aggacagctt cttaaagttt atagtgattt tctatgaact atcaattccg ttttttttctg 31500
ttttactggt atgatggaaa ctaaatttcg agttgtaagt agtagataat tagactgcag 31560
ggtaagcctt gagattactt cttttcaggt aggaaactct actgtgtatt tggctagttc 31620
aacctatcat gggtagtcaa aaatagttac atatacaagt cagcattttt taaattgttc 31680
agttgtgctt aagattggtc ctttccagga acaatccagc tttatcaaaa aattattgcg 31740
tacatgtaaa gtgttctgac attttaatgc tcacaatagc cgaatgacgt gggtaagaat 31800
cttcgtcttc attttataga tgaagaaatg aagacacaga gacataaatt aactgggcca 31860
gggtcctacc actagaatgt gatagatgat aatttgagct cagcacatag ttatttccct 31920
ataatatttg ttttatgatt gtatagatgt ctgctgacca accttaatct ctgctcccta 31980
agattaacca ttctacaaag cagaaactgg aggtcattca aatgaaagct ctacactttt 32040
agagggccat taacaatgct caagttaaag aaaagcaatc aaagacaact aaaatactgg 32100
taccttcaaa cagtacttat gaattattta accttagata atttggcttt gagttagaaa 32160
gatagagtaa gatggaggaa ccaattcttc cctgggttga tatttattta tcttgctctt 32220
ttgaagtcta ggccaatcat cctatttatt ctgaatggcc cgttaacgtt tatccattta 32280
gggacagcag gtttggcaca aatggattgg ttttctgagg tcttatgtag agggctgcac 32340
tgactgactt ctgaaagtcc cccctaaccc ttcaaatctc agggtcatct ggtctcaagc 32400
cttcaattat gaatacattt ctattgcctt tttgagtaac agcacaacac tgcaagctga 32460
cccactgggt ggatggaatg gggctcttgc cctaccaccc tttggcaaac aatttgaggg 32520
tggcattgtc actacctcat tgtatatagg gtctcttgag gcccagaatg gcaaaataat 32580
tttcccagtg tcacacagcg agttattgtc agagtaaata tcaattttga atttgtagac 32640
cacgtggttt tacctcatca tttctgtttg ttatgaaagt tttacaaata attagaagta 32700
gaaataatga ttaaaataaa gcataactac taaaaaatag tttattgcag caccacctaa 32760
attcatctca ccactctacc agtagcatac atttcacaat tgggttaaca ttgctctgga 32820
tcttatagct gttgaagaag acaaaattct ttccattctc cagcttatat tttccccatt 32880
tgtaaaacat aatggaagtg tacggaaaat aggagttgat aatttttaag gcccttgcca 32940
gcacattagt acataggatt cttgcaagtg gtggtttact tcacttcaac tatagaaggc 33000
ctatgcgaca ccacccatag agggtagttt gaaagaaaat gctagtgact acgtgtgttt 33060
ccttcctgac atattttata gaaggtgatg agttccagca ttttttcaga cttggatctg 33120
gctttcattc cccttctcct cccaccctct aaaacaacag aggcagcaac catttacaca 33180
ctttccagaa gtaagtaagt aagactgtat tccagaaaca ccctatatca aaatggaaat 33240
atactcaagt gccccaatga cccattgggc tagtttgaac gtgtgcagtc tctgtgctcc 33300
ccgttttagc ttaagcctac tccctaacct gtcatatgtc acccagccat ggagcctagg 33360
gcaatgactg ccatcatatc tgactttatg gcctctcagc tttcaatgac tagctttgta 33420
gcagaagttt agcctctcat ccccataact ttggaagtag tgttgagata aagaaacgtt 33480
gaattgaagg ttgtgttttc tagatttctt tcaattgctc cttaggcttt agaagataaa 33540
ttctcctaaa agagaggtgc tacaattaat ccaagcaaag ggaaagatgt cagtaaaact 33600
gccccttttc atagaggtgt ggcaactgct gggaaggaag aaattagcct gaggccatgt 33660
gattactaat aaactcaaag cggcattttt ttacttctca atatgaggtt gaaactataa 33720
gcttaaattg ctgactttct ggcagcacca aacagtaagg aaaccacaaa gataaaccca 33780
aataatagag ccaattttct ttttttccgg gggggatgac ttctaactag tgatatgagg 33840
aaggataaga aaatgtttct ttgtaggaca tatgatcttt gctaagtgca ctgaatgtat 33900
gtagaggaga caagtctgct gagggtatga gaattgggcc aagatttaac acattttcaa 33960
agctccatga agaagcctac tgagcagtgg gagtggagca ggttggggat agtgaagtat 34020
ttgtaattca tttttaaaaa ggagagggag agagaaaagg aaaaactggg ccacccatcc 34080
tttgaaaaga aaccttgaaa gaggtccaaa tatccttaga aatccttgac ttcttaaaag 34140
```


10

```
tgatgtttgt tttttccccc tgacaattat agaggtcaga gagtttttct tttctattac 34200
aaaacattga gagtgtgtag aaataattgt aggtagctta gccttggctg tagtcagaac 34260
ttttgtactg tgactttagg atctgtatgg aatcgtatga tatgcggata caccaaaaac 34320
tctatgggtt atcaaaatgg gatagcatta aaagaaatag tgcttttgtt tagaagaaga 34380
aatgaaatgc ttgtgtccag atgcttaaag gaaggcagtg cagactttca gaaactagac 34440
tttaagagct gtactcagat actgagaagg gctgatggct gaaggaggaa caatttaaaa 34500
gaataaccgt ctctcctctc cctgtatatt ggacataaaa gaatatccca ttcttttcag 34560
aaatgtaata caacagttta gcttgctagt aacttcacat gctatttcct ttacctctta 34620
tatttgaggt gtctatttgg agtgggctgt gtttctagct attctgttta tctggtttgt 34680
ttttgttggt gtaggaaact ggtataaatt ttatttgggt aaatatcacc tcaattttca 34740
actaaagctt tatttaagtt tcacatgaaa aagacaaatg aggcaaagga agagaaaaat 34800
gcattgtcag aatcagaatt atgagaaaaa aagtcaaaca aacatatttg aaatgtccag 34860
aaaacctgtg agtttttatg tatactatac aggaaagata ttctgtcatc tggttgccaa 34920
actatggagg gtgggagact tcgaattttt gtcaaaaagt attctttcat tagaaagata 34980
catgggtgtg cttccatgtc agcaacatga ctgcagacca ggaagtcctc acggagagct 35040
ggaatatggg tattttggac tctctggtta gatgcagctt ttacttcaca tcctcagtgg 35100
tactactgta aattttcatt ttcctgtgga ataccctatt tggttccatt gtatatagtt 35160
gacaactaga attcgttcgc tgttgcttga gcccaactat aacttcttgg cactatacct 35220
atcttctgat gtgcctgtgg aagagctacc ataatgaatg tgtacatgga caaaaaaaaa 35280
gagagagaga gagagaatta aatcatgagt ttgtgccttg ggagctacag tttaaacatt 35340
tgctgttttt ctcacttaat gaaaaattta tttgaaaata acagcacaga aaggaagaaa 35400
gacaggctgg caagcatcct cctcctaata cacttatcca cgtttggata ccttggtctc 35460
agcctcagag gtcatatttt tagtaaaatg gccaccagaa ataaaggatt ttattttcca 35520
gactttggtg tttggagctg gtgtgctgag agctagcaga gaaagcccta ctcaggtaga 35580
tgtaccagag caggatggtt gctggtggat atggtggaat acctttttatg tggttatctc 35640
ctccttgtaa ctcttggctg cataaccctt attttctttt ctatttttat tctctctctt 35700
ggaaaaaaaa ttggtggtaa attttcatgt gagccatatt gtctttttaa atagttttat 35760
taatataaaa tgtacgtacc ataaagcata cccatttaaa ctgtaaatgt caatgggttt 35820
ctctctctct ctctcttttt ttttttttct ttggatgctc agagttgtgc aacaattatc 35880
aaaatcaatt ttggaacaat ttcattgccc caaaaggaaa ccctctgccc attagcagtt 35940
actccccatt tcccccaccc cctgaccctt caaccctagg caagcacaaa tgtactttct 36000
gtctctatag atttagccat tctggacatt tcatgtaaac agaatcatgc aatatgtcac 36060
cctttgtatc tggcttcttt cacttagcat gatgtttcca aggttcatct gcattgtagc 36120
atctgccaat acttcattcc ttatttatgg ctgaataata ttccattgta ttaatgtatc 36180
atatttgttt tttccaatca tcagttgatg gacatttggg ttgttttcat ccttttttta 36240
gctattttaa ataatgctgc tatgaacgtt cgtgtacaag tttttgtatg aacatctgtt 36300
tttatttctc cttggtatac acctaggagt ggaattgctg ggtaatatgg tagcttaaca 36360
tttaatcttt tgaggaactg ccagattttt ccaaagcagc agaatcattt tacattttga 36420
ccagaagtat atgagagttt tagtttctcc acatcctcaa caacactcat tattgtcatt 36480
gtccttttca gctttttga taatagtaat ctcaatgggt gtgaattggg accccatcat 36540
gcttttgatt tgcatttcct tgaagagtaa ggatattgat catcttttca tgtgcttatt 36600
ggccgtttgt atatttttg atcctttgct catttccaaa ttgggttatt tgtctttgca 36660
ttattgagtt gtaagatctt acaatatatt ttggatgttt gtcattttag ggatgatact 36720
tcacagttat atgatgtttt ctagcaagca tttgcgttgt tctactggtg ttacatatct 36780
tagctgcatt agccactttg ctgggtatga atgccagcag aatctaagtg accttggctt 36840
cactactgag aatgcaaccc aagaacagaa atttgtcaga aatttagcac tgaagccccc 36900
cacttcccaa acttatctgg gacaaggaga atctacattt aaagctctat actttgtgtt 36960
gtgttttttt tactttagct tggttggatt taggatcttt tctttttgtt ttgccttatg 37020
catacctaag cagaggcaag ggaggaaagg gatatgaacc tggtagaaaa gtaagtaagc 37080
tttattcaga ttggcatatc catcttaata tggttcaatt ggctgaagaa gtatctcaac 37140
taaaactctg gaatactttg aagtaccagc aatatgtacc aaatgtactt tttatttatg 37200
tttggtctct atgtacttgt gtgtgaaaca atgagcacaa ataataccct ccttgttttt 37260
aagcaattta tattggtgat ttaaaaataa aataaactca agtgggaaat catgaaaccc 37320
catgtaaaaa caataagagc atgttttaaa atcccacaga ctttagtttc aaatagtggt 37380
tttgctattt cttagctgtg tgtcactgtg caagttactt tgtttctctg agtctttatt 37440
ggtgatatat gtaaaaaccc accttctcaa attattgtga ggacaaaatg aagtaattaa 37500
cataaagttc ctggtgtata ataagtgttc atattttgta tttgagcaca gggcaactgg 37560
gtttttgaaa ctgcacatta ctgttgcagt caaatctggc atgaaattag tgcatagaca 37620
gaatgggctg ggaaaatgaa aggactttga acatttatat tctgctttat ttaggcataa 37680
gtgcttaata attattgata gtttcttctg gttatctgac attttgaaga tactattacc 37740
tagcagaaat ttcttgtaat aataatctct tacacttata tactgttttg tgcctttaga 37800
agtacttaat gctctttatt tcactatctg ttcataaaca ttctctgaag caagcataca 37860
gtcagtatga attccatttt tcagatgaga cagctgaggc tgaaagacat agagttactt 37920
gtctcaattc acaaagtaaa gtgccagagt ttgaaccaga gcccaggtct tctctctcaa 37980
cgtagctctt tttctccttc attatatcag gcatagtagc aacgtattct tttactagct 38040
ttttatcttg aatatccttt tagcgacttg cctttggtgt tagtgtgcct ataacattgt 38100
cgttgaatat cttaatacat ttagtggtct tggcaagcag ttttgtcttc agaaggacac 38160
tgaaatctgt ggaaaggact gcagaagatt gggtgggcag acacctatca ctttcggggc 38220
```


11

tggtagactt tctattgaag caatttgcaa ggctactttg tattgtctaa aagcactact 38280
tcagaaaagg gttgtgatgt caaaataggc actttgagtg aagaaagggc tgtaagcatg 38340
ggtggaaaat gtggtagatg attgtcttga gttattttct ttaatgtcaa acaggcagtc 38400
cttggaatgc tacttcaaaa agtgttgtat aatgttgaag atacagttac agatttccaa 38460
cacgaaactc ataaatatgc aattccctgt cctcctaggc acatgaagga aaatttatga 38520
gcttcaggtt tctatgcagc tattaaagca tatttaatct gctttgagct caagctcact 38580
ctcgttggct ctcttcgttt cttcctctta catgagcaaa ctgcctttct ttttgtttaa 38640
aaatagtaag taggtttgtt ttcctccagg tgtcatgaat gcaaacattg taatttctca 38700
tctgttcagc ctttttgcac aacaaaatgg cagcacccag gaggttgaaa gggttaaatt 38760
gttccttctc tgagtagtac cataagttgt tagtctgcta ctctttctcc cagttggcac 38820
atgaccctaa catccaatcg ctagtggtgt ggccattttt tggtcttatt ttggcctttc 38880
ctcagccacc actcatcagt tctcatgcgt atttgtcaga tcctgctccc caactccaca 38940
gttcttagtt catcttaagc atatggctgt ctgtcttttc tctaaagatc ctcaagggaa 39000
aaaaaaaaaa gcatctccag ggggaattta ctgcctcata gccctgacag agatttctga 39060
ccaaacccta acgaaaaaat ttcttccctc catttgtctt ttattgtttt tacaggggag 39120
atatgtaaca taataacaat tatattgcac ataataatta cttctacaaa taataatctg 39180
ttgtcaaaaa tatacacagc tttggatttc cttattatgg cccttcatta agttgtggtt 39240
taagaatagc tatgattatt acttttgtga taattataat ccataatatg gaaacttata 39300
aaattacctt taaagtgtta ctattattct ggccacagga tggaaagttg ttcgctagtt 39360
actcatttat aacctgaatg tacttttttac tgaatctaaa ggtatcatct ttgcttggca 39420
attcccatga cttgtctttc tgactcttca gatctcagct taaaagctct cccttcaaag 39480
aagccttccc tgaccactct ggtttttttct tctttttta cctctactcc ttttcccatt 39540
acttgctgtc atagcattct gtttgtttcc tttgaagtgc ctattccaat ttgtcattat 39600
gaatgagttt ttttgttctg ttgcttatta tccattttcc ccactagatt gtcaactctg 39660
tgagggcaga gaccatgata ctctgttcac tcctatatac attcccagca ctatcagact 39720
ttttggcaca tagaagatac tcagtaaata tttgttgaat gaataagtca taaagaagag 39780
tttatatttt aactcttagt tgaataatct aagccaagaa ttatcaacct gggttggacg 39840
tgagaatcat taatgaatct ttaaaacaat gacaaggcaa tctatttatt aattatctcc 39900
aggtctaaac tttagcacgt atatacattt taaaagccca taagtgattc ttacgtatag 39960
ccagtgctat ctgtctcttc tcctgtcctt tcccctcctc tccttactcc tctctcatag 40020
ttttaggatt agcatggccc cacaacaaat ctttaattca catggcaatt tctaggattt 40080
atcatggaaa atgagccaaa ttgccttcaa gaagttttta cgtacctctt atatagaatg 40140
tgatgtttta tatgtacctc ttatagaatg tgagctttta agaggcatat cttattgcaa 40200
gaaatttcaa tgttgaaaaa aatattgaat atttataaag tcaaaaatgc aaacttttat 40260
atgattttca aacctatgaa gttatatcat gttcaggcct tctttccagc atgtggctct 40320
cagccctggt actgtcctta accataaacc tcatctttgc cctctatagg gagaggttta 40380
tggttataat tactcatttt aaatagtgta tattagtaat gtacactatt tgtatatttg 40440
ttgactgcct cctatatgcc aaccactatg ctagaaattt tgtaatattc ttcacgatat 40500
tcaagatatt aacatatccg cattttataa atgaggaaac tgctctcaaa gaggttagtt 40560
tacacagcca gtaagccgct aagcctagat tggatggaag gtatgtgaga aaaaagcagc 40620
atccataagg ttttcattct cctaccctgt acgacagagg taatagaaat tattagttaa 40680
agaaataata gaattttaca agactctagg aagggagaat gtgaaggata cagttctcag 40740
ttactggaat gagtgccaga gtaccagtac atggcttgcc ttggggtttg gactacctat 40800
cttaactcct ttgctcctcc caatcttgat ctcatttgtt tgaaagatca tctgcccaac 40860
ataaaaatgc atttctaatt ctgtaattta agtcagtggc aagatcagat tcagttaaag 40920
tttactttcc tgacagcttt ttagtatcat atctattttg caaaactcta gtgataaatg 40980
tatgcacatt tacacataca gcatctcttc tgattctgac taagatatta ctgggttgtg 41040
tagaagtgat gggctcttta gaagaaaggt ttgatatact actaatctaa ggactgaatt 41100
ttctcatctt tgtctttgcc ccttttgact gatgaccaga gcaggagcac ataacattct 41160
tttgtgctaa cagtatctct gcatcacatt gatcaggaga attggcatct ccagagccct 41220
gggatggtaa cttctctgtt gattttcagg aaagattagg tgatattttc tccatgggaa 41280
gaggatgttt gatgtgtgtt ggctttagca aaaggaagct tgtggagtca actgtaagta 41340
gacagaattg cctttgactt aatctgtttc agtcgttgtt catactcagg tcctccagag 41400
gacctttaag catttttatt gactttgtgg tctattacac gaaactaaag atactgattc 41460
tcagtcatga gtctgctcca aaattgccta gggaatcaaa aataattgta ccagttccta 41520
ttcctggaca ttatgattca tttggtctgg tatgaaggcc aggaatctgt atttttaaaa 41580
ttcactcaag caattttcat atatagctat aattgaaaat ctgtggctga acttctccac 41640
tcccgtatcc atcgcaatac ttccccaagg tggcatttaa gatgggccta gagggttata 41700
taagatttca atattaaaac atggattaaa agtgaagact tttcacatgg agataatttg 41760
gaagaaaaac ttgcaaaaat gtgagagcat tgagaacttt tctttcccaa ggaaagaagt 41820
ggcagcttca tttttggtca ttgcaaacag cagtgccata catgaaagga aagtggtggt 41880
gctcatcaac tttgaataac tttgtacaga acccttgaga ctcctctctg cttataaaga 41940
aaaagtgtca actgtaaagt tgatttattt atgaaccata ggctactatg aaatctctgt 42000
tcccagctag aggcctggga gagtaagata actacttgtt tattccacgg agccacttat 42060
tagctttttc tatagcacat acctcaaatg aagcatttca ataaaagaac cacattctat 42120
tcacatgctt cattttattc tgatttatgt aaaaattccc aaactcctca agcagtgttt 42180
ctttgtaagg caataatctt cagttctgtt gcaaaggtca ggagtgatag aatgaaaatg 42240
gtactagata caacagctct ttggtatttg catggccatt acattgccat ggggctgcaa 42300

gacttgtgag tgcttgatat tttgcttgtt gatgaatgag tctgtgtttg tgctaatgga 42360
gtgatttgag aggtagttct ccactgtcag tcaagaggtt ggttttgaaa gctgattgcc 42420
aatggtcatt ctgctaacca ctctggttct cctttagata gagacttatt cagattcaag 42480
tcttcatgta ctttgtggca taaacattgt acacaccaga tgtattcaac aaccataaaa 42540
aaaaacaatt aggactcaag tagtatgtca gagtgtagtc actgatgata tataattctc 42600
cactaccaag aagatggaag cacactgttg agtagctaca tcctacatat gttggccaga 42660
atttaggaat acacatgtga tctatacatt ttgaggtatt gtctgacccc tagaaaatcc 42720
tggtgaagtt tttctggtgt cagtttggtc ttaatgttta ggaaatgccc acagactact 42780
cctgctttct gcttattcac atagtaaacg caaagcacag gactagtttg tcatctggat 42840
caaggagaaa tgagttagca gatataaaat aaatcagaaa ggaggtagtt ctcaaatatt 42900
tactccatga atagttgctg gatgttcatt aactctatag catttgttac tacttattgg 42960
ggatcctgga aagaaaatat attgtctata tccactgttc actgaggccc tctccctacc 43020
cagaaactcc ctgtctccat cactcactct ccacattcat tgacccaggg gaacagttca 43080
tggatgagtg aacttgagct ctatcttaaa ggatggagtt cgatttcaag gcaagaggta 43140
taagagaaag ttcagagaca acactggcta tggtctttgt gaagaaaagt gaattgaata 43200
ggctcctgtg gagatcttaa gtaagtactt ctggagataa ggttgaggaa aagtaggttt 43260
gaatcttcat ccagaggtag cccctaaatg tgttgagttt attgaaagag tacttgactt 43320
ggattcagac agatctgcat ttgactcctg ttttgccatt tataagaatt tgagtaatta 43380
ttgtttctaa ataagagttt attgagccaa gcactcagta aatgtttgaa tgggaaaatt 43440
aactgccctg tttttctatt gtcagatggt cctcttcgtt ggataacttg gtaactgttg 43500
ataacctttt ctcaggaatc agaaggtaga aaggttggga aaatataaga aacaaaaagg 43560
catattccta tttttatttt catattgtct tccaactctc ccaggcttct ttgtttgcaa 43620
ggctgacttt tataatactt tttgggtaga gcaggtcctt ctttggtttg gggttaaacc 43680
gtgagtaacc ttattttcta ggtctcagcc aactttgaag ggcatgaact cacagtagcc 43740
tcactaggat cacttcagca gtgagaattt atctttcttg tataaaagtg taagagttga 43800
tggcggccag gcgcagtggc tcacgactgt aatcccagca ctttaggagg ttgagatggg 43860
tggatcacct gaggtcagga gttcaagacc agcctgacca acatggtgaa accccatgtc 43920
tactaaaaat acaaaaatta gttgggtgtg gtggcacatg cctgtaatcc cagctactca 43980
ggaggctgag acagaagaat tgcttgaacc tggaaagcag aggttggaga ttgcagtgag 44040
ccgagattgc accactgcac tccagcctgg gtgacagagt gagactgtca aaaaaaaaaa 44100
aaaaaaagag ttgatagcaa aataactatc tgtagcataa acctcagtat tctttatcat 44160
tcagtatcaa cattattact gaaaacaata agcaatatgg actgagtttc tgtggggtgg 44220
aaatgtgaag tggatcatag catgatataa cttgtcattt ggcttccttt ataaacatta 44280
tcaactacct cagctctatc aatcacttgg cagtccgtag tgaacattat aactcaaatg 44340
actagtcagg tctgttcatt gcccatgtaa aggcatatac ctgaagtgag aagtctgagg 44400
taacttagca ataagcttgc agtacagtgt ttagtgaagc cgaggaattc aaggatttga 44460
gtcatgccag attgctccat aaccatagcc tatctttgtc acaagtaaga aggtttaaaa 44520
atcaccatac cattattggt cacaacgttt ggagataggg aagagtttgt ggatggatca 44580
tggcagtgca tggacagtga ttagcccata acacaaccag tgaacactgt tgtacccaaa 44640
gcacataaat caccacatat actattaata tatttatgga tgacaacaga cactataatt 44700
ttatgtcagt gctttctgct gtgaaaaaca aagaaagtta agggtacctt ttttatattt 44760
gcatcatatc tccagacctt ttcctttatc tccttcttgc aagttcttct ttctttcagc 44820
tgactatctg ctgttcctgc tatggctccc agtggctttt caagagggta cttgtttttt 44880
aagagaagac ccttgaagga cagagagagc ctgaatcatt caaaataatg aattactcag 44940
gatgaaattt caataatttg caagtgtgtg gagatagata ttttgaggaa gcataatttt 45000
ctatgtaccc ctcaaatcgt ggctggagat gacagcctct tccacctcca tataagacca 45060
tttcatttcc ttctactttt ttctccctcc ttcccccaaa cacacaaaca tacacatatc 45120
ctgtgcttca gtcacacaga acttcttact atttcatttc aattctctat ggctttgcat 45180
gttctgctcc ttctgcctag aatgctcctt tccttttttc acctggaaac atcccaattc 45240
aaatgtcacc tcccttattt ataccaactt tgtctgtaac tcctttatca cacttcttcc 45300
tgtgattagt caattcactt gtctgctgtt acacctctat gagagatgaa aattccttct 45360
ccatctctgg aactcatgcc cttcgcatat agtaggcaat ctgtaaatgt ttgaaggttg 45420
agtgaattaa tgaatgacct tcaacctttc aggcttccaa ttttctctct gaaaaggaca 45480
gccaaatgaa aactcataat tttagaagat gaggttagac ggttggtagg tgcatgcaga 45540
gaccagttat tatttaggta ttatggaagt ttatagttct tgtatgttga gttcagtgta 45600
agagtggccc caaacatagt taatgaccac tccagaccca gttgttatag agttggcccc 45660
agctgtattg cttctattta agactaggat aagaaatgac actttcctac tttttacctt 45720
attgaaaggg tagaggctca ctgttatcaa tctcagttca cttgttgatt gcactggctt 45780
gccaagtgag aatattagca cctctgcaca tttctatagc tctgccactt atgagatctt 45840
tccttcccat tgtcatattt aataatcagg atagccctat aaaatatgca ttctcatttc 45900
ccagatgagg atactaaggc tcaagtagga gaacttactt gtttagtaag atcatacagc 45960
taggaagtgg gagaggcaag agttgaaccc agatcttcct agctcctagt ccattgttct 46020
gtctactggg tcacactgga ccagccagga ggcaggaaaa tcagctgggg aatgtggtgc 46080
caacgtgtga tgtttgccta aatgtgtgca tccttgctgg aagccagcca tgattcatgc 46140
tgcataagta ttcattaatg ttcatttcat ttatttggct atccatatgc tttccagggc 46200
gaaggcaagc taggacaagg gcagacaagc agccttaaag tttgggtgct ttccttcgaa 46260
gttgagctgc ctgtttgaaa atcacacttt ttggtgatag aagatggttc cagtacagat 46320
tttatttatt actgcatcta catggataga cattttccaa agcatagctg aaaatatgtg 46380

taagtcccag aatattttct gatttagaca cagactttga gcatgataac cacatttagc 46440
atgttaggaa attctgtcag aatgcttctg gaaaggctac ctttccagaa tgaaatgaaa 46500
aaagaaaagg atggactttg aaactggcta gattttgggtt atacttactc atagtgtgac 46560
cctggcaaat gatttaactt ctccgaattt cacttttctt attctttgaa gtgaaatttt 46620
aaaatgccat cttgcctgat ttttgtgaga atgaaaatga gatcccacac caggaattta 46680
gaagctactc agtaaatatt gcttctctcc tttccccttc cccagtcctg tcccccgaga 46740
cattcagtag ttattcacag gcatgcattc tgaagtctgc ctactgctcc atgttgaaat 46800
gcactgctct tgcaaggact gattatctat ttttctgtct tccaaggccc cctgtgttcc 46860
actccaccct cccaattctg ggggcttcca aagtgggcag gtacagaatg ttctgtggag 46920
catcggaggc tgttactcaa tatcttggcc agcactctca actgctcttt gcacacactc 46980
catatgaagg caaactccag atcttggagc ccatgtgtgt gtcatgcatt gtactgcttc 47040
ttgtacccaa atccatctca agggtgagta gaccaggctc agacttgtcc tgggagcaga 47100
tttctcaagc tgcccatgtc cccacactgt ttgattaaaa ggaggtgctt caaactcttt 47160
ggctttatat agactagaat cagaatgatt ggtggtgcct ctgttctcaa ggtatcccaa 47220
agcactttgt aaggaaatat gacaagcgct gaggccatgc aggccagtac aacagccgcc 47280
acccagcact tcacaattag tcatgcccag cctgggatca tcaagcctgt ttttattgga 47340
agagcaagag agagagggaa tgctagctgg caatttcccc aggtaccctt tatgaaagtg 47400
cccttggctc ttccaatttc atctgaataa ccagctcagg caaattttcc tctatcaaaa 47460
agcagaatgt gatagtgaca agctgatgcc cggctgatgc cccaggacat tgactaaata 47520
gacttggcct cacaattggt ttttattctc tatctccttt cttccctttt gttctttttc 47580
tgtgtttctt tccccattgc catctgcaga gtgttctcag tcagaagtca gctgtggggt 47640
ggacagtttg tcattttaag atcatcccta ttctgtctac ctttcttatc cctcatatca 47700
ttgcttttag agcaaggaca attctggaag tgaaactaca ataacactct gggctccttt 47760
ccctctagta gtactcaaca cacttgtaat tacatgttca aatttgtctt tcttatttct 47820
acttaggttc atgaaggcaa gggacatgcc tgtgttgctt actttctctt ggcaggcaca 47880
tacagcaagt cttcaaaaaa tgcttgttaa ctacaaatta agtgtttaag aagtccactg 47940
ttaattagcc gggcgcggtg gcgggcgcct gtagtcccag ctactcggga ggctgaggca 48000
ggagaatggc gtgaacccgg gaagcggagc ttgcagtgag ccgagattgc gccactgcag 48060
tccgcagtcc ggcctgggcg acagagcgag actccgtctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaga 48120
agtccactgt tagtatcttt tcccctgcct agtttgtaag caactggcct cttctatttg 48180
taagttacct gttttcattt ccatatgccc caaagcaaac tttagctcac ggccttacag 48240
agtgtgtatg ttagtatgtt aaaatgaaat caactttcct ctcccaggcc ttctaattga 48300
catgaatttg ggagtagact tgcattggcc tttgtcctga cagccaacag agtcctcttc 48360
tgttgtattc actgttgcct tccatgagga tcccatggag aaagtttgtc attgatatac 48420
attttgaggg cagactcaac ttgagtaaac ctgattgagc tttccccatc tgcctcccag 48480
agatcactgc ctgtgctttg ttaaaaagag aattatagga gtcctctcaa ggcagagagg 48540
cctaaaatta gacatggcag ccatgccttt ggtgtgcatg gaggttggat acaggcagcc 48600
agtttccccc ctgttttctc ccttgcttac acagccaagg agtggagcca agcctcaagg 48660
ggaggagctg tatactcgag catgccctgt ggttcctggc cctgactgag ggactatttt 48720
atatatccca atagagaagc gtggaagaca tctaggttgc cactgtcatt tgaaattgga 48780
atttttaaaa gagaaacctg aagacttgaa gaaagctttc ttttgcctcc ccttacagtt 48840
gatttttgag cttcttaaag ctacctagtc caaagtaccc acactcttat tcttttgtct 48900
ttcctactgg ttttattttt ttttcatctt cccaggtgtt tgatgatcac taagagcttc 48960
aacattgctc accctgacca ggtatgaagc caagagtttg gtttagggca taaaagaatg 49020
tcggaactca aggactaggt tgaggtgggg aaggggggatg aaggcttctt tttttcttgg 49080
gttaagcaga aataacttag atctcagagt gaaagccttg aattatcaca tatatcactg 49140
gaaaagacta gttctttgct atgataacaa ttgttcatca tctctccccct gaggatttgg 49200
ggtcaaggcc tggctacacc ttttaatgat ttcagtcatg tgacttaacc tctttaaact 49260
tggatttttct tcatctttac aatggaaatg atgacaataa tcactacctc acagatattg 49320
ataataatga tatctcacta ggaagagaat taagtaatat gagggataaa aaggcatttg 49380
taaatggtaa aatgagatta tgattttgaa agctattatt attttccttt cactgtctat 49440
tatctcaact cttctatttt cttgcctttt gtacagcatg gataatttag atgtgactct 49500
ggacagaggg atggatcaga tgacttctta agttatcttc cagtttagga gttcgtaaac 49560
tatactttct cctttccaga ctatcctagt aagaaaattc tcttttaaga cagagtagaa 49620
ctctggaatt catcagtttt gatgtttctt aaagtgtaat ctaagatagt gctcctgtat 49680
taagttctga tgtctgacca ttgttcaaat aaagagtaaa atgcaaatga caggaaattg 49740
gctgcgttct gaatcctatt tttatttggg ataacaataa gcctgtatgg tcactgtgac 49800
ctttgatttg ctgtttctgc aacctcacac ttgtctcagg attcttcttc cacttctgca 49860
ctttatattg ggtttcttcc aggcatcata ttaaacttta agccaggtat gtgtatatgc 49920
atgggctgtg ggcctgaaaa aaattagccc gagagagaaa aaaatttaag tagtgggcta 49980
gaagtaagca tgctactaga aacagaattt gggaacacag ctctgggcct agaaaagcga 50040
cctgtcaact tgttacagtt aacatcaata actataggat gggtttggtg gaaaattatg 50100
ctgaccaaca gggtgggaga gaatagggtc agaatatata tcgctgtaag gttgagaaaa 50160
aaagaagtga aaaaaaaaga aatgcataga gagaaaaagg agtttagagg taacatgtta 50220
aagtgtgaga aataaactgg agagcttgac ttctcttgaa tatattttta aataaagtac 50280
tcctttcaac tccaaatgca gcaggcttgg ttcccttctc ctacctccat tgcggatgaa 50340
agcttaatct ttaagatggg cttgggtggg tagagtacgc cccttggtga gcactgtgct 50400
ctctgcaacc ccaataaggc ccaacagggc tctccaagga ggcaaaattc tgatgataca 50460

```
tttctgttta gtggaaaatg ggtagggaaa attatgtctt agaatcaatt aaccaaacat 50520
aaaatcctcc aaggggcttg gtaggatgcc tagggaagag ccacgagata aaaactccag 50580
gctggaaggg cattgttgca gcactgtcat tctccagttt ctcttggagt tgtcaccacc 50640
ctctccttttg ttctcactgc tgacatcatt tgtaaaataa tttcttccct taaataaaca 50700
agacatacaa tcctctaaat gactaaagaa cagttaccta gaagaaacct tagtggaaag 50760
tattttcttc atctaacgga tgattgtctt tacagaggtg gagtaaagga tgtgcgaggg 50820
agcataatca agctaagaga tgcatgctga cttaaaaggc atgatatatg tgaaactaag 50880
ataatgtgtt caagagtgat gctttgttga tgcagaacca ctgaattcct tactattatg 50940
tttgcctgac tatcggcctc ttaataaaga acttgtggtt tgagtgttca ttgaaattag 51000
ccatattagg tttatgtggg gatgtgagga tctatgtcta ccaattgcag cctctgctgc 51060
aaattggagg cagaaatctg ggctgaacaa taggtaagag tgtcaactct acagatctct 51120
cacatgctaa gcaagcacaa tatagggcaa tccaggttta cacaaaggat taatttggga 51180
acaattatcc tcattttcac ttcctaaaaa gattttgaat aagatgtctt ttaagtaaga 51240
agctccctga atgcatttaa aatatgattt gattatgtac atttcagatt tttctacctt 51300
tctaggagta tctctgttgt ataaaaacac aaaattctgg aacttttgaa aggaagatgt 51360
gcctctcttc atacatttgt cattcttgaa cgattgtaaa atgaagtgac tgcatatcac 51420
gtcatgtgcc ctattgattt cttttcttgt tttaggaata ttcccagaaa aaaaaaaaac 51480
ttttttttt ttaaaatcta ctaagcatgc taggtaagac tgaagatgaa tctatttaag 51540
ttatgtcaat atctatttat aaagattttt gtgatattct tttcactgta gaacttcaag 51600
catatcctaa aaggaacggt tagatacctc tacaaactgt ggcaatgact tactgagtaa 51660
ttgctggcaa ctgatttttg gtgcttcttg ttttgatagt atagcagtgc gagtaggttt 51720
cagaagagca aaactaagac aatccaggga aatgccattt gagaatttct aactttaaaa 51780
aaacaagtaa aatagtgcca agaatattat ctaactaacc ccaaagtcta caatgtaact 51840
cttttatttt gataatgctg ttctaaccct atctacttca gtcctttccc acccagctgg 51900
tttaggaatc aaattcccaa tgtttcatca ctgttaacat tactgtttta ctcttcactt 51960
tagttcttaa atggcatagt gtcttaaatt ccctcagcct ctttcacatt tgatttcttt 52020
ggaaactttt tacctttca ttgaagccca tatgatcttt tccgaaacag acccttatct 52080
ttacctcctt ctttggagtc tttctcctac ttgaatttct gaacttctta aaatggccgc 52140
tttgggttgg tgtcagtaat tcagtaataa gttttctttt ctttttttt ttttcttttt 52200
ttttgagaca gagtcttgct ctgtcaccag gctgcaggct gtagtgcagt ggagtgatct 52260
tggctcactg caacctccac ctcccgggtt caagcgattc ccttgcctca gactcccaag 52320
tagcaagtag cagcaccatg cccagctaat gtttgtattt ttagtagagt cggggtttcg 52380
ccatgttggc caggatggtc tcgatctctt gacctcatga tctgcccgcc ttgccctccc 52440
aaagtgctgg gattacaggc gtgtgccagt atgcccagcc agtaataagt tttcttaagt 52500
gctttcttaa tattctgata tttttaaaaa agatctggac tattttgtca tacaggcaac 52560
agaatgttaa accatttcat aaaacaatga caaatataca tgaatttttc atcagttata 52620
aatgcatttc ctttataaca ttgaacatgt ttttgcaact gaaataagta cggttttcat 52680
ttttagaagg cacatgataa agttaaggca gtggttaatt aatttttca gattaatttt 52740
tcagaaaagt gactgtttct gtctattgtc ttaaccccag gcatcaaagg attttaatca 52800
gaaagaaccg aggaataatt tggttatttt agtgcctttt tttgagacaa agtcttattc 52860
tgtctcccag gctggagtac agtagtgcgc tcatggctta ctacagcctc gatctcctgg 52920
ttcaagtgat cctccaactt cactttccca gctaactggg accacaagtg ggcaccacac 52980
tctctgcaat ttatttttaat ttttcataga aatggggtct cactatgttg ccctggctgg 53040
tctcagaatc ctaggttcaa gcaatccttc cacctcagcc tcctaaagtg ctgtgatttc 53100
aggcataagc cactacactc accctatttt agagctttgt caagctttgg aaagaaaacc 53160
atttataata taatagataa attatggata tttgaggcag tttttatcat agtatacatg 53220
gtaaaccaca gccccccttt ataatatttg tatttaataa aaatgaaaat attactttta 53280
tcttaaacat gttttaacaa agcaagcata tgtagattag cactaattaa aacaaaaacc 53340
tttgtaatga tagctgtttt ttatatgatt acaaaaaatt tactatacaa atttttatcc 53400
taatcagtgt gaaaaactgc aaatattagc ttatagggct agtcttcaga gtcctcttcc 53460
tacctactac tgctaataag ccaatgaaaa actctctgat gtgtgtggtg gctcaggcct 53520
gtaatcccag cactttggga ggccaaggtg ggtggatcac ttgcactcag gagtttaaga 53580
ccagcctggg caacatggtg aaaccctgtc tctactaaaa atacaaaaaa ttagctaggc 53640
gttgtggtac gcacctgtag tcccagctac tcaggaggct gaggtgggag gatcacttga 53700
gcccaggagg ttgaggttgc agtgagccaa gatcacagga ctgcactcca gcctgagcta 53760
caaagtgaaa ccttgtcaaa aagaaagaaa gaagagagag agagagagac aggctcctcc 53820
gctttttcag ttcctaaata attttccaat ctagaatgca aaagattctg aaggaagaca 53880
gttaccattt cagatcggca gaagttgtgg ctttaatcta gactcgaata tgttttacat 53940
caaagggttg cctcaacagt gctcaaacct gcctctctga aaacatgctg agcacgaagg 54000
ttacttgaag tcttagcttg agtacttaag agagtgctat ggagggattg ttgatgagag 54060
ctgtgtcaca gctaattttt ctttagtaat taaaggttta taaaaatctt acactgtata 54120
ttgacaaatt tagcaacaaa atgagcttga gaaaaaaatc aaggcctgcc atggcatctt 54180
tgctttttt tcttaaaaaa aaaactttt agaaagatta tgcgactgta ttatctgtaa 54240
ctactgcaat ggtgtaaatc ctgatggtat aatttgcttt ttaaagctat ctttacttca 54300
gtataactta gattaaattt attttaaatt taaatgatat ttttctcttt gtttattatt 54360
ttataatgtt tcccatagaa ttcacaaaat tcattagaaa gatttttttt tacttcctta 54420
ggtcattaag attctgattt gtcaatggat ttcacataaa ccctgtcttt ccaaaaatat 54480
acaaaaaaaa aaaaaatagc caggcgtgat ggtgcgtgcc tatagtccca gctactcaga 54540
```


15

aggccgagtt gggaggattg cttgaaccca ggaagttatg gctgcagtga gctatggtca 54600
caccactgca ctccagcctg ggcaacaaag tgagacccca tctccaataa ataaataaac 54660
aaataagtaa ataattttca ccttgaaaag cttataaatg tatgaaatca caatgagggt 54720
cgctgatata gtttggatgt gtgtccctgc ccaaatttgg ttttgaattg taatccccag 54780
tgttggagat ggggcctgga gggaggtgat tggatcatga gggcagtttt ttcatgaatg 54840
gctcagcacc atccccttgg tgctgttgtg gtgatagtaa gttctcatga gatctggttg 54900
tatagcacct ccccccttgc tctcttgttc ctgctttcac catgtgacat gcctgctccc 54960
ccttcacctt ctgccataat tttaagttgc ctgaggcctc accagaagcc gaacagatgc 55020
cggcaccatg ctttctgcac agcttgcaaa gccatgagcc aattaaacct ctttttttt 55080
tttttataaa ttacccagtc tcaagtattc tttatagcaa ggcaagaatg gacttacaca 55140
gtctcttttg tatcagggag agggtcttct tggtgactcc acttcttttc tttgtttatg 55200
tatccttcca gatgatgtat ttatttcctt tgtttttcaa ttgatattta ctcttaaatt 55260
aaactaatta tttaaaaaag cattttaaag tctcatttta gattattttg actatctgat 55320
ttttaaaatg gtttaaaaaa tctatcttgg cctccatatg caatcaaata agaaacacat 55380
tttaagcata ttatttacct tgtggattct gccttcctca gtgtgttcag tctgtgtata 55440
ttcatttctc ccacactgta agaagctagt cagatgtata attggattat catgctacat 55500
aatcttagca cactcatttt aagcatacat agactagtga gcaccactca ttacatgtca 55560
tttctctaga gaaactagtt gggccatggc tgcaggactc tcacttgaaa agacatgtgt 55620
ggtgatgttt tctcaggcag ttaagcaata aagtgtaccc tgatttgcac tgaaaataaa 55680
gattccttta aagggagcag ttctagttat ctctctcttt aggtaccata tgctgaacgt 55740
ttttctatgc actaaaacag caactaggtt ttatactctg ccttacagcc tacttcacac 55800
ccatttcaca gggagaggaa cagagaggta agtgatttgc cccaaattac ataactagga 55860
agttatttgc tcagtgtgga aacttgttca gaaggtcatt tcattgaaat gtaggaagag 55920
tttctggcac ttctcttgag caggagtcaa aaacctttt ttgcactagc ccagatagta 55980
aacattttag gctttgtggg ccatatgatc tctgtcaaaa ctcctctact tcgttgttgt 56040
agtgcaaaag cagctataca caatcctgaa atgaatgggt gtggccgtgt tccagtacaa 56100
ccttacagaa aaggcaatag gctggatttg gctctgagac tgtagtttgc tgacctcagc 56160
tcttgaactg agctctttaa ctgacctcag ctcttgaact atggtacaag atcccatggt 56220
cctgtttggt acctccattt gccctccttt tcactctctg ggagcatagc taagttcaaa 56280
attgaattag gtacttgtag taagagcata cttataatcc tgggatcttc atgttgccag 56340
atattaacct cttgaagttt ttcaccacaa cctgggcact tttctgattt gctcacttct 56400
agccccacct ttgggcccct tcataagcaa acatgcaggt tttccagaga gctgtatgct 56460
actgaatgca gaaaatttgg ctcatactgg cctatggact atctgctcac tgccctgata 56520
actattttcc aagggagtgg gtgccctacc tttcctacat gaagtttttt gctagtcttg 56580
ccctaaaaat tctaggtatc ccttgctttt aggataaata tgtttcactg ggaccagctg 56640
gaaaacgaaa aatagaatta tccaactacc actttaaaat tggacaaaga cttttgttgt 56700
tgttgttgga gggggtggta aacatcattt tagcagacca aatatacttt tggtgaaagg 56760
cagcctgttg caaagacaca acacttggac aagattttga agccctggtt gcctttacta 56820
ctgacttaac tacagtattt gcggacttga gcaagttgct tcccttctgt gagcctcagg 56880
ttattcatct ttgaaatgag tataatacct gtgattataa ttacttatct ggattctgca 56940
gagaattgaa ggagataatg ggtgtaaaag tactttagcg cccagcactg ctccttatga 57000
aaatgaggaa ataattgaga tgagtgagcc attgaggcaa cagtacaaaa agtgctgaaa 57060
actcactgct taaataagca cctcttactg cttttgtggc actttgtagc aatgtttttt 57120
ttttttttttt tgagacggag tcttgctgtc ttgcccaggc tggagttcag tggcacgatc 57180
tcggctcact gcaacctccg cctcacaggt tcaagcattc tctgacttca gcctcctgaa 57240
tagctggatt agaggtgcgt gccaccacgc ccagctaatt tttgtatttt tagtagagac 57300
ggggtttcac catgttgatc aggttggtct cgaactcctg acctcatgat ctgcccgcct 57360
tggcctccca aaatgctagg attacagatg tgagccaccg caccccacct cagcaatgtg 57420
tttttattct gactagaaaa gtaatgtttg gttttgtttg gctctttgct taatataccc 57480
ataataaggg tacctatttg cctttggacc attagttcaa atattatttt attaatatgg 57540
aattactggg ctccagaagc catagtcttc ttagctgctc cctatcccca ctctcacctc 57600
aatttttttt tttcactttt gtttttcttc tcagggaaag gtttgaggca aagaatgtct 57660
tcttatgatc caaaaccaag catggtggtg atttattcac caagagattc ctaagtacct 57720
gtgtgatgga catggtagaa tctttgtcct gagggagcta tctagatcca ttccttctga 57780
tatgcagcca gtagccactt gtggtaatgg agcaatagaa acaacactag ttcaagtgga 57840
aacgtgagat gagaagtagg aggtggagag aactaaccag aagagggtac ccaaataaac 57900
cagaaatatg tatgtgttag agaaggggcc tattgagcgg gtggcagtgg catgtgtggc 57960
attacttgct cctgtattct ctgcttttta cttagttgtg gctttggtgg tatagtctca 58020
aatctaagtt acgtaggtaa tattgttatg tatcatgttt tggcaatgta gactaaatac 58080
ttgctcataa gagtacagga caatgaggat agtttggttt tgtttactgc atggaaaatg 58140
caggatgttt agtaaataga ttcatggcgt agtgagttca ctactaaaat cagactctga 58200
gaatgggttt gatttaaatg gctagtttag aagactgaat ttaggccact tgattgagaa 58260
aggccatttt gggtaattat aaaccaccaa cattgtgttt tgaatgttaa agcttatatt 58320
tgtcttccag ttaccagaat gtaagcttct tgaggaggga gagaggagtt ttcttaatct 58380
ctgaacctgc acctttcttc tgtgcctagc ccagtgcctg gcaccaaaca ggtgctcaat 58440
caatgttgat tctatgctac caacaaaaat gagtccatga tgtttactat tcaacaaatg 58500
aatacaattt tagagtaaat ttttactgct tacactacat gtagattttc tttttagaga 58560
tttcgcaatg ctgatttatt tcaaaataag cttgaagcta agcgacaaag ctgaatgatg 58620

atttgttttt tatttatttt taaatccaaa cttacaattt tacatgtcat tgccagaaaa 58680
atcattaaat aaattatgat atgcgcatat ggaatacttt gcaaccatta aatcaaccat 58740
taaatactat gcaaccatta aatcaaccat taaatatgtt ggtatatgca aatgtgcata 58800
taccaacata ttatatagtt gagtaagaaa agctagtttc aaatgagtat gttaatatca 58860
tctgactctt gcaaaaggaa aaccatacat ttgaatgtac atatatgcat atgtttatat 58920
gtgcatagaa aaagctatga ggggatatac ctcaagttgc taaaagtggc tccacctgga 58980
gagggacatg gaaaggagtt ggctaaaaac tgaggtttgt tatggtatac acccctgcac 59040
agtttgattt tttaaaaaca atgattataa attacttta ttatttataa aaatattatt 59100
taaaattttg gtactaaaaa cagagctcca tcaacaggtc aatggataaa gaaaatgtgg 59160
tacatatata caaccgagta ctattcgtca taaaaaaatg agaccctgtc atttttgcaa 59220
caaaatggat ggaactggaa attattatat taagtgaaat aaggcaggca cagaaaggca 59280
aacattgcat gttctcattt aatctgtgga atctaaaaat caaaacaatt gaactaatgg 59340
atatagaaag tagaaggatg gtaaccaaag gctagaaagg atagttggtg gggcagggga 59400
gggtgaggtg agcatgttta atgggcacaa aaaaatagaa acaatgaata agacctatta 59460
tgtgatagca caataaggtg actatagtta ataataattt aattgtacat tttaaaataa 59520
ctaaagaggt ataataggat tgattgtaac acaaagaata aatgcttgag ggatgtatac 59580
ctcattctct ataatgtgat tagtacacat tgcatgcttc tatcaaaaat tttcatatac 59640
cccataaata tatacatcca ttgtgtactc acaaaattaa aaaaaactgt gcattaaaga 59700
aaaacaaaaa taaaaaccat agttcaagtt ataaacaaaa taaaggtaat ttggaggaaa 59760
actgtcttca gttatattgg atatttgggg gacatttttg tatgttagtt agcaaagatc 59820
acttgaaaaa gaagattctt ccttctatga ttcaagggag cctagcaaaa aataaatgaa 59880
atgaaataaa ataatacaaa gagaaaagat tattccataa attctgctta cttatttctg 59940
gcaaacttgt tgacagcaca tgtgaccttt tggtaaaaag acatttttat atttttagtt 60000
aagtttcaaa tataaattgt ttgtgttttt aaaataaatt aaatggatga tttcagccag 60060
atcattatga aaacacatga gatattgggt tatgcaatga ctaacagtgt gtacctttтc 60120
ttgatattta ttcataaact ggggaataaa agtacatttt ggcccattta ctccttaaat 60180
aattttatgt ctcccaagga gagttgtaag ttgcttgata gtaaatgcta tgtattttgt 60240
accttagtgt atatattatg ggatttcagc gttagaagag ctcttaaatg ccgtgttcat 60300
agtccaacct gtcttctgat gcttgaaatc cccttgcagt aggaaatgca aagtagagag 60360
cagacactca ataatgtagt tagtgaatta tttagaaaga ggcattttga gcccataatg 60420
tatgataggt acttctacat ttattatttt attctttgca gacctgcaga aaactgtaag 60480
aaaaaagttt atttcagatt catgtgttta tttgattaat ctcttcatag gtttcatttt 60540
tcagctcctg tcagaaaata cagattctta taaggttcac cttttaccca taagaataat 60600
agtataaagg ggataatgtg aaatacaatc acttcacaga ctgtttcaat taaataagag 60660
ctcgtagata attcagtcca ccacacccca ttttacagat gttgaaattg aagcccccac 60720
caaaaggaaa agacttgttc aaagtcacac agcaagtcag tggtgaacct aattaggccc 60780
cctgccttcc attttagtga gattcctgtg ctgatagtca tacccatatc aaatcctctt 60840
tggcagttat agcttgccca cagtaatgtg tcctgaaaaa tatgacaatt aattaagttg 60900
gagacagaac cataacctct ttataaaaat tttctggaaa gtttacatga cagtaagtaa 60960
tatataatta gaaaggataa ttcttatttc atatttatct ttttgtttca gaataataaa 61020
ctaagctatc tctactcagt ccattttaat acaaaaatat ttttacccgg actgagtttt 61080
tatgcttttt aggaactttg tatctgcctc acttagttaa aatcctagct gcactaatca 61140
cttactgtgg tgggcagaat tctagaatga ccctgaatac cttgtccttg tatgattcct 61200
tcctctttaa gtaaggataa aaactgtgaa tatgatatca ctcccttgat taggctttgt 61260
tatatggcac agttaacttt aagaaaggac caatcacaca agccatttga aagcagaggg 61320
tttgggtatt ttttaactgg tggcagaaag ccacgcagag atttgaacat tgaggggaat 61380
ttgaatttga tgtgccagta ctaacttgaa gatagaggag gctgcatgga aagtggcctt 61440
taggagtgat ccctggctga cagccagtaa gaaaatgagg gcctcagacc tacagccata 61500
aagaattctg tcagtgaact tgaacttgga agtggattct tcctctagaa cttccatata 61560
agagtccagc ctgattgaca ccttgatttt ggacttgtga gaccctgagc agagaatcca 61620
gttgacttct gacctaaaaa aaaagtcaga taataaatga gtattgtttt aaactgctaa 61680
ttttgtgata atttgttatg cagcaataaa aaactaatat atttaccatg caaggcaagg 61740
catttatcct ctcatgattc agtttctttt tacctgacat aatggaatta atttatactg 61800
ctgtgaagtt gtagttgaga aacatgactt ctaaagtaat agaggacatg tattattaat 61860
tttagtagta ttaatagtaa tgatactgat tctcccaggc ctatacaaat cctttgatac 61920
acaaatgaat agtaaaggaa cataaattgt ctctaggtag actttcccac aatgcaattt 61980
taggatacag aggtcatatg cctgttattc tactgtggca gagaaaatat ggagcctgga 62040
aaactgttca tttgcatcac atacatcttg ggagctcact ctgaacctgg taccataata 62100
agctctgtag acagtataaa gaggaaagga atcagacatg gtgtctgacc tcaagtgtct 62160
cataacgtag tagaagaggt aaaatatggg tcacactaac tctactgcaa agtaggaagt 62220
gcttgtcgcc ttgagattga caaaatttgg taagagttca gaggagattg tctgtgaact 62280
gggccttgaa gaatagttag gatttgaata ggagaaggtg aagaaggaag gcattccagc 62340
tagggagaag agcacaaaca aaagcataga taaccttgaa catcatcata tgggataatt 62400
caatagttca gtataatgga agtataagat gcataaaaat aagtgtagta ggaaacaagt 62460
ttaaaagtat agattggggt tagtcataca aggccttgaa tttcaggcta aggagtttag 62520
acattaacat ttgtttttga acaaaggggt gaactgatca catctgtgat ttagaaagaa 62580
aattctagca atagtgtaga taagggttga tggtaaagtt tggaaggtgg tgaggcagag 62640
gctggagaca gggagcacat ttaggataga aagatgataa agagatgatt tagaagagtt 62700

gttttggaaa aggagaagac agaaaatgtt ttagaggtgt catagagata aaattggcat 62760
ggcatggtgc aaggaggtaa agcccaatag ctttgtaagg tgctgagata gattgaaatc 62820
acagagttag gaagttttag agtcaggatt agtaccaaga cagcttggct ctagatctca 62880
tacttaacac ttacagtata attctgagag ggtgggtaac agcaatagtc agaggaaaga 62940
acccttttat acatgatggt acaggaacaa cactggcttc caaccccaca gctgctcttt 63000
aacagaaggt cagaagctgg ggagaaatat gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 63060
gtgtgtgtgt gtgtgtatgt gccatttctg ggactaagga tgggaagtag attagttgag 63120
gccactgcag tggggtctgc aagttgctag cactcacccg ttccaagagg ccttaaaggt 63180
gttgatctgt tccctgggca tcaccacatt ccacaaatta atgttcctct gagagaatag 63240
ggtgattcaa tttcactgtg cccgaaggtt acttttgggg ttcatgtttg ttctaagtct 63300
atgctaatga tctgccaact gtctgtttgt cactttctct aacccttagc atgtataaac 63360
tgatctgttg ggaaatgtgt agcatttata ggatggtagg atttgtaaca tgcgatcaca 63420
ggactgttta tatagagtcc ctgggaaggg gagagaagag tatttctgtt acaaatgtgg 63480
attctttggc ccctcctcaa acttactgag gttcaagaat tgacatttat aataagcaca 63540
tatccatttt caataaacat gaaagtttca taccctcttt taatgtttga aatcctcaaa 63600
taaattagtc attggtgcca gagtatcaaa taattatggt acagaatgta tttctctgaa 63660
tgacaccttc tcccagagat tctgatatat attcctctgc actcaccctg tttgataatt 63720
accagtatat ggaccattta cctgaagaat aagagtaggg tttcctactg ttgttgaaaa 63780
tttgcttgac tcttaacaac ttgtgtgtga ctgtaacaag atcacacagg gtaaacaata 63840
ttagcttatt caaccactgg ctgaagaaat ttaggaaagt gaacacattt ttctttacat 63900
ttctctttgt tctgtgagcc ttttatgctg gaatagtttt cactgcaggc tgttattgtc 63960
tgcctccaga ggagggagtt gacctagcag tggtaactgg agagtgtttt ttgaaacctc 64020
tttccaaggt tagttgccaa tggcatcttt ggaacagtgt ccttcacttt tgtccctcag 64080
ggaccagtgt gagaatggga actttatgat ctggagctgg ttaagtgaag tccaaaaata 64140
attaagaaag tgtttccttc cctgggaatg agttcagtag gaatctcaat gtattgtaga 64200
gcactaagga ctcagcctca ggcatttgca aaggattctt ccagttgcct gtgttacaga 64260
ggacacagtt ggcatttcct tttggtgttg aggggagatg tgtacatggt tgtgagatga 64320
ctcacccttt ttgcttagat agttccactt tcattgtgga cagactcttt ggagggccag 64380
tttggcatgc acgtgtgtgt tcattccatc ctggagcatt ctttatgaga aagccatttg 64440
ttgagtggtt tgccattttg ttttacagcc actctgtggg ctatgaaatg gtcatccggc 64500
cgctttattt gtccctaaaa aaagcagttt ttccctttct tatcttcatg gctgccaagc 64560
agcagaaaga gtaactcagg gaagccatgt gatagccttt tatctgtctg ttcagaaact 64620
gatgatgtat tggatttgat aattcatcaa atctgaggtt tactggtttg tatttgcctc 64680
aaaatgggca tataatattt tgtcaggtaa cataatagac agatcattgg cattgcttta 64740
ttgaagtgaa ttaattcaat aagcctgtaa gtgcctgaca tgtgccaggc actgtgctag 64800
gcattctgtt aacagatgag acaaatctct gtcttttagg tgttttcagt cgaacagggg 64860
agacaaatat atgagcaaat tgctatttttt tttaaatttc atagtgtaca tgagtataag 64920
gtgctgaata tgtgattgat tctgagggaa aagagagata agggaaagtt ctcagagaaa 64980
gtcaagctga gggaagaaaa gcaccccaga cagagggact agcatagagc tatgctagta 65040
cattgagttt aagggaatgg cacatacttc actgttgctt cagcagacag caggcctgtt 65100
aggttacaaa gggccttgga tgacatgctg aggggtttta aaatttttatt taaattttaa 65160
ttgacaaaat ataattgtat atttctgtga ggtacaatgt gacgttatga tatatgtatg 65220
caatgtagaa tgattaaatc aagctaattt gtatatctac cacctcacat acttattttt 65280
tggttagaac atttaaaatt tattctctta acaactttga aatagacaac acattattat 65340
caactgtagt caccatgttg tgcagatctc aaaaacttct aacaaaaact ttttaccctt 65400
tgaagatatt gaactgtttt atgaacacaa tcttagaagg atttaaaaaa taatttgcta 65460
ttcaccaagt acttcttacg tacactgtgc atgaaatgat tattactttt tctaatatta 65520
gttttcttga ttgaggcttg gcaattatta gtttgtatgc ctttagaagg atcataagca 65580
gaggtttatc ccagtaggat ttgcatttta gaatgatgac tttgggagta aaatacagag 65640
aagtgaaacc agagatagtg ggatcattct ggagtctgtt gcctacactg aacagtagtt 65700
gagcgaaaaa ggatgggcag aatgtgttgg ttctgggtat tgcaaattca tggcacttga 65760
gtgaaaaagt ttaagccttc tattggctct ttgtgaatat cttcaacatg catgactaca 65820
aatagaacac atggttttgt tgttattgtt gttgtgtttt tgttttttt tttatttgag 65880
atggagtttt gctcttcttg cccagactgg agtgcaatgg cacgaatttg gctcaccaca 65940
acctccgcct cccaggttca agcgattctc ctgcctcagc ctcctgagta gctgggatta 66000
gaatcatgcg ccaccacacc cggctaattt tgtattttta gtagaaacag ggtttctcca 66060
tgttggtcag gctgtcttga actcccgacc tcagatgatc ctcccacctc ggcctcccaa 66120
agtactgaga ttacgggcat gagccaccgc gcccggccca cacggtattt ttgaaagaac 66180
agtgagcttg gattagaaca ctagtgtcca ggccctgctg ctactacata agtaattatg 66240
aatccatagc catcttgttg ctcttcttct ctgagccttg gtttctttag ctataaaatg 66300
ggaagttgaa actttctagc tacttctttg agttatgagt aacaagttag gtaatacact 66360
taaaagagaa tgtgctatac aaatactggt tcttaagaca gctgttgtta atgtactgag 66420
tattatgctt acctcacagg gttattgtga gcatcaaatg ggataatgga tttgtaagca 66480
ttttgtttaa agtgtgattc aaatgttaag aattagtaaa aatagtaaaa gaacaattca 66540
ttctccatcc agatgttctg tccccactgt gacttatgtg ctcattcaga gttgtacaga 66600
aaaacctcca cttaattttc acaagctgga gttccacatg taacagaatc atatgggacc 66660
aaaaaattct ctgtattggc ttcttccctg ccgtattttg gctctgggac caacaagaca 66720
cccattttgc atgagctgcc tgccaccaac tttgcgctca catctagttc tgttgcccat 66780

gtgcaagctg aatttgggcc cgggccccca gatctaacat gaaactcaag tttccttctg 66840
ttcaaactgt ccaggcataa tagtcttaaa gtccgatgcc cagcagagcc gtagattttt 66900
cactggccaa aaatcaacat gaaaccagat gtatctgtaa atctagtttc ataacacttt 66960
gtagtcaatg gaaatacagt agcaggcaga ccagaccaga gtttactatt tgcagtggaa 67020
ttaataacca catggaaact ttgcctttgg tatctgcgag atggaagata aaggtgcgaa 67080
ttcaaagcag ttcccacctt accctctaaa ttccaacata aagaggcctt gaatgtcctt 67140
ctatcttatt gtatatttca ttaacagaag tatgttccta gctacttagt cattctatct 67200
ctattctcct ttgttttaac ttcagtggtg ccagcttaag atgctctggc tttcagcttt 67260
catggagcac gtcatgtttt taaacttatc tttagggaca gaaatgttag gaagatccta 67320
gttcctcatc tctttgctcc tgacaaggaa atttagaatt gcctaaagaa aggatgtatt 67380
ggccaaccta ataataaatc agtattagtg aatctaaagc atatttgaaa aatttgtaac 67440
atgagttgaa attcagacct gcaatgaagt gtttttaaaa gatttaaaat cgaaataata 67500
taaaagaatg ttaaaaacaa gtaaaacata tcactagtta atcactctac caaaattcat 67560
ttttatgttt gcatatttaa ccatttttat tttctatatt tgtccatgaa catgtgtttt 67620
tatatattgt ttatatttaaa catggtttta atcatggctt atttctttta tgttttactt 67680
cttttccttt gacataaaat attgtatttt ttaaatttta attgcttctt ggcataccct 67740
tccaatattg gtggctatat agattgaagt taaaactaat tacaatcaga gaaaattaac 67800
aattcatccc ttcaatctca ttagtcacaa gttaaatact caatagccac atctatctag 67860
ttgctactgt tttgaatagt acagatataa gacattttca tcaacacaga aaattcactt 67920
ggaaagcatt gccctggagt aaatgtgcca gactgtacta tatcattttt ctcttgttgg 67980
acatctaagt tatttcttat tttttaaata ttttatataa cttgacggtg aatataccta 68040
tgtacatagc tatttgcttt ggctgaatta tttcttagaa tcaatttcaa aagtggagtt 68100
attaggtcaa agagcatgag aagatttttt ggaacctgca gtgtattgcc atagtcctct 68160
caaaaaagtt tatgtcaact taaagtactt ctagcagcat atgattgtac taatttcgct 68220
gcaatctcaa caacactgga cattataagt ttttattcta ccctattttc cattaaaaga 68280
tagcttatgc ttgattgact ttgcatttta ttttattatt aataatgatg tggtttcctt 68340
ttttctagat tttatttttа tttaaggcat cctttgattt taacctgatt ttttttctct 68400
aaaaattatt ctaagaaaag acaaaggtga tacgaaatat atcctgagtt tttatttttt 68460
tcttgcatgg gatttgtata tttgcacctt tgcccattta tactatgatt tcttagtgtc 68520
ttccctggca attttaatga agacttcatg tatatcaatt tttccacaaa tataatcttt 68580
ctaaaaatat gttttttcca caatataatt cagacgtatt ctccgaaatg ttggaaaaac 68640
ttaagtaggc atcaaagcat ttgaagattt gtttaaaggt tgtttttata ccagttttaa 68700
attgtaattt aagggtcata aaataggtga aaattaaatc atttttcagt aaggggggcaa 68760
gaccacttaa ctcttggaaa atacaggaaa cgtagatttc tagaggccaa gaaggaggta 68820
gggattattt tgtaactgcc cccaaccttc taacctgtaa tgaaacaaac actgaaggcc 68880
cttaaacatt tttaggctta attggctgtc cttgtactta gggcacatct aaaaatcctg 68940
aggcaaccac tcaagagaac atgcttttgt taattcaaag ggagctgtcc tacgagtgtc 69000
cagaatcctc tgtagtcttg ggcctggtgc ttgagagacc caaaggaaag gtcaatggaa 69060
ttacagctta gtgttagagc tttcatgcat cacactaatt aattaatgtc ataaaggtct 69120
ctctcctgtt atgggaaaaa gcagcaaata ggaacttctg gtagggtgct taaagttggt 69180
ttgatatttt ttattagcat ttttaactaa tacaagtaat acatgcttat ggtagaatga 69240
taaaactgaa aaaaaaggta tgaaaattta gaagttctcc tactcatgac ctcacccctt 69300
ctttcactcc cagtttcact cctcagaggg taaccacagt gactagcttc ttgtgtttgg 69360
ttcctgagat tttctatgta tatatattgt tagatatatg catggtatgt tttcaaaatt 69420
cctgttacac tataattact gttctacaac ttaatttttt cacttaatta atagacctta 69480
tatatgcttt tccatatcgg tatatataga tctatataag ttttcttaaa ggttgcacaa 69540
ctttcaattg tatggctgtc ttgtaattta ctttttgttt cccttactaa tggatatttc 69600
atgtttccct aactcttttg atattaagag tagtgctgca attaacatcc ttgagaggca 69660
gtatatatgg tgtttaagat gaatggttct ggagccagac tactttggat tgaatattgg 69720
tgccaccaat tccttgctgt atgaccttag gcaagttgct taatttcttt gcctcagtgt 69780
ccttgtgtga aaaaatggag gcaataatgg tcactatcca gtagggcttt tatgaggatt 69840
tagtaagtta ataatgcact ttaagaactt agttatttttt agattaagta gtgaaggact 69900
atataattgt tagtataatt gtataccttt attatcatac ttttgcatgt atagcaataa 69960
gacaaattct tagatgttta accattggac ataaggaatg tacgcatttt aagtactggt 70020
agatattacc ttttccctgc caaaaattgc aaatattgga tattaacttt ttaaatctta 70080
gtaaatctga taagtataaa taacagttta tcatcatttt aagttgccta tcttaatttt 70140
gtgtgaaaat gattatcttt tcacatgttt ttttggccat ttatgtttct ttccatgtga 70200
actaactgtt cctggccatt gcctatttgt tgttgctgtt actatatggc ttttcatctg 70260
tttcttattg gtttatggag ctctttgtat atacaggaat ttagcctcta tttatatgtg 70320
tgacaaatac tttttccaat ttatctttaa aatttgttta tgttttccta ttcatcagtc 70380
taaaattatg tagttaaatt catcattgtt ttttcttatg actttagagt ttggagatca 70440
tgcttcaaag gtctttctag gtggggatga tttaaatcat gtactggaag tatttttgcc 70500
aaaaagactc acgaattatg gatgttagag ctaaaaggga ccttagagat ttcctagttc 70560
aaccaccttt tcttcatacc tttttaattt ttctctgcag atgaaaagaa gtttagtcct 70620
aaagaaagaa aagagtctaa aggttctcca gtaagctaat ggcaaaaatg tagactggaa 70680
cttctagctc ctgatgtgta tttcagtgat cattcaattt aaccagatgg tttcacaaaa 70740
agagctttct actaaaaaat aaaatacata cttaagcaac tcagagaatt ttttttttat 70800
ttttcagatt aattttcact tagagattca tcagcatatg tactatacat gtacaaatca 70860

19

```
cctgtgtgtt ttggatattt agttaaacaa atgtgcaaat attttaacca aaggagcata 70920
ttcatttgtg ttttattttc ttaatggttt tcgttatgaa tgtgaaatgt gtatttacct 70980
taacagaaat taagtatatt tttggtctga catatatgag aactgaaaag cattggcttg 71040
gctgctaact gcattctcat ctttctttct ctgctttggc aaagtctggg attaaatcta 71100
ataccttta aactgtttgg gacttcagcc agagtgacct gtcttgaatt cagaactgcg 71160
cagatcattc cccattctaa ggccctctca tgcctcctca ttgcctgtag gatgagatcc 71220
aagtacctta gcatagctta tgcactgtag tcacttgacc tctagcacct atgcagtctt 71280
ccagtcttat ttacacattc ctttgcacat gctgtttccc cgtgtggggc aacttttttc 71340
ttgcctgtct gcctgcctaa gccaacttaa ataaacatca tttctgtaac ttctgtgaag 71400
ccttttccaa tctctccact ccaagacgaa ggtgtttcta taggcatgac ttctggaatg 71460
gcagatcaag gatctggtgg accctctact cagtgaaaca accgtttaac tagtaaaaat 71520
gatcaatcaa ccatttaaaa tcttcagaaa atatcctaag ggcacatagc aaaaagagaa 71580
acatttattc aagaaaagct attaagcctc agtaaaaaca gcaagagtct atggcatttg 71640
agtcatgacc tgttcctaat ccttccctta tctccattct tcaggcaagt gcaaccaaga 71700
agatggaggc ttcctctctc tcaaaatctt actccatagt tataatttca cccacaatgg 71760
ggcagaccac aagcatctct ttttttccc ccagccctat attacagaat cactgttcta 71820
ggaaggcata gcttagagga ttggagattc cttccacacc cactttctac gtatgagggc 71880
tttgccccag ggatggtaag tcaagaatac agggatcctg cttgtgcctg cctcagctca 71940
tatataaggt aaagcttcca cactaggaaa ggcaaattaa gaggactagg gaatataccg 72000
ttatccccag ggtccacttg tagaacaggg gtgtcattct gggagaagca ggtcactgcc 72060
ccacttgtgg aacaggggag tcactcgtca ctgtccctgg ttcaaattct attgcagtga 72120
cagaggttct gtcccaggga aaggcaggtt gttaggatgg agaactccac agttctccct 72180
gaggtgactg actttatttg gaacagagca tgaagaagtt catgcctaag ggcactgtca 72240
aaaataatgg agatcttggt ggtgagcaat taagagtgga ttggtagctc catgatacta 72300
gtaacaacaa gcaaaacagc agaccagcat ggaggatacc agagaaccag acaaaggaat 72360
cactaagaag agcccttgtg gaattgcact cactgctggg tgtgtggaaa gttatgcatg 72420
tgtgctttac tgtaccctct caaaagcaac ctaaacagga tgtggggtag gctctaaagc 72480
attcctcaag ccacacatgg atccatcagt aaaatgtgga gggcttaagg ataaaaaggc 72540
ttaagtacaa tctctggccc tacattttct aaatgttatg ccaccctgac caaggggcaa 72600
ctcctacaaa gccaggcaaa ataataaaat catatttgtc tctagtggaa tggataacta 72660
tgcctaaaac tgtgcccttt gaaaagcaac tagagagata atttctgaag tgtttgtccc 72720
tacctgaatg tgtggcaaaa ttctaaactc cctgaagtgt gaaagtggtt tccaagccac 72780
atgcacatcc agtagtggta aagggtgaaa atctaactgg ctaagagggc ttcatagcaa 72840
cattaaccaa aaagtggttt atgtagtctt tgcctgcttc ataattccct aggcattcta 72900
tgctattctg tactcagaag gcttaaagtc aggttaggga aaggaggcct atgaggttac 72960
tgtgcagagg cagtgctggg aaataaatga agttaaataa atttaggcca tcgtggttta 73020
aagaatggat tgtggagata agaaggataa aggaaaccca gagtcaagaa aaataaaact 73080
tttcattggt gccatgccaa cccatatccg agcctgaggc aaaaggaaaa atgtgctccc 73140
tgatatacac ttatacaaaa tatcaactaa ttttatttgt tggactgaat agaaaaagtc 73200
aacaaaaatt aaaaataaaa aaatcatgac tatatttta ataagtggtt tatgtaaacc 73260
cagagttgac caatgggatg ccagtctcaa ccataaaaac aaacaaaaca ttgtgagtaa 73320
caacaccaga agtctcaaag tgtcagggaa accaatttca cagaagcagt tcagccaagt 73380
cactaaacaa acaaacgact aagcaaaaaa caagaatgag tctcagaaag ggtcaagtca 73440
gtatccagag ttgttacaat atagtatcta aaatattgtt ttgaactaaa aattttgagg 73500
catgcaaaga atgaggaaag tatgactcat acatggtatt atatgaaaaa atcaacaaaa 73560
aactatccat gaggaaacaa agatgttgaa attcactagg gaaagacttt aaaaaccagc 73620
tatttaaata tattcaaaga actgaaggaa ctatgtctaa aatactaaaa taaagtataa 73680
taacaatttc ttgtcaagta gagaatgcca ataaagagat agaagttata aaaaaagaaa 73740
aaaatggaaa atctggagtt gaaaattata ataactgaaa tgaaaaattc actagaaaag 73800
gtcacaagaa gatataactt ggcagaagaa acaatcagca aattagaaca tagatcaata 73860
tagattattc attttgaagg gtagaaagaa aaaaagaatg aagaaaactg aagattccca 73920
aagaaatgta ggacatctta aagacacatc attaggagaa gaaaagaagg gaaagaaaag 73980
agcagaaaga atatttttta aaaaatggat aaaatcttcc aaaatttaat gaaaaacatc 74040
aacctacaca tcaaagaaaa tttttttaaa acttcaagca ggaaaatgta acgatattga 74100
tacttagata catcatagtc aaaatattgg agtcaaatat aaagagaaaa ttttgaaatt 74160
agcaagagaa aaatgaaatg gaaccacaat aagattaaca gctgattctc atcagaaata 74220
acagagagca gaaggcagtg caatcccata ttctaaacgt tgaaagaata aaaaaactgt 74280
cagtcaagaa tcatatattc aacaaaacta tctttaaagg taaaaatgaa atgaagacat 74340
tcctaggtaa acaaaggctg agagaatttt tcattagctg acatgccttg caagaaatac 74400
taaaagcttc ctagacagta gctttaatct gcatgaaaaa aaattccaat aaagggaaat 74460
ttgtaaataa taaaaatаca tcattatata ttcttttcca cttaacttat ttaaaatcaa 74520
tttcttaaag cactatctgt aaaattgtat tgttatttga caataaaatg taaaagaggg 74580
gagtgggaat taagctaaat tggagtaagg aaatggtatc acatggtaaa ttgaatttac 74640
agaaagaaat gaaaaaatta agtggcaaat atgaagagta acattaaaaa cttctataaa 74700
ttaattgtgg cctcctttct tcccttagct tctgtaaaag acataagact attaaaaatg 74760
acaataatta taaacacatt gttttattag taataaacat agacaaatta tctacaacaa 74820
ttattattat acaaggagag ggaatggagc tgtagaggag taaagttttt ataacctact 74880
ggaactaagt cagtataaat atgatgtcga ttctgttaat ttgagatata tgttagaagc 74940
```


20

```
cccaaagtaa tcactgagaa aatgatgcaa aaatacagtt ttaaaaagtt aaaaacatag 75000
tttagcttat gtgtgcctag tactccatta ttatttttt attatatttt aagttctggg 75060
gtacatgtgc agaatgtgca ggtttgttac ataggcatac atgtgccatg gtggtttgct 75120
gcacccatca atccgtcata tacattaggt atttctccta atactatccc tccccctgtc 75180
ccctaacccc ctcaacaggc cctggtgtgt gatgttcccc tccctgtgtc catgtgttct 75240
cattgttcaa ctcccactta tgagtgagaa catgcggtgt ttcgttttct gttcttgtgt 75300
tagtttgctg agaatgatgg tttccagctt catccatgtc cttgcagagg acatgaactc 75360
atccttttta tggctgcata gtagtccatc gtgtatatgt gccacatttt ctttctgctt 75420
gttcccagga gaaagtggct gaagattcca gagagaagct gaatgcagtt taattctttt 75480
tgccataaac acgacaaccc attttcctgc aagctgtgtt agtttgctct cttcttggtt 75540
cattcattca tttattcata gcttccataa atatttaaca aacactaatt aggggccaag 75600
ccatgtgcta ggcacagggg ataaaactgt gaacaaaaca agccccagct actcttaagg 75660
aactgataga caaatggacc agcaaacacg ctggtcctgt tttgaaggca aagcgcctgg 75720
tgctcctgat ctcatgagca cagagcattt agcctaagtc tcatcctcct aaggcctcag 75780
aaataaggcc ttattttaat aagtgcaagt cagtcatttg aagactaaat catagaatcc 75840
tagaaaacta gtaccgggag caaggcaaaa gaatgggatg agcatgaaac atatattcag 75900
aagttgtggt gtgtaggtat ataagccaag ctcttttctt cacttgcttg ctaagtcact 75960
tagcttttct gccttttttgt ttgctctgtc tggaaatgga gttaatgaaa tatatctaca 76020
tgatagggat attgagacga ttaaataaga tgctgctgtc acccagtatg ccctcaccct 76080
gctgtactta gaagtatatg aaattcattt tctaaatttt tgtatgagtg tttcatgcat 76140
gcccaccacc atggaagcta ccttaagaca gtgagggact ttgtttaact tgtttgtact 76200
acatcctcag tctaatggtg tctggcttat ggtaggcacc aaatataatt ttattgacag 76260
aaaggatgat aatgaatgtg aaggcatttt taagtttatg aagtgttgtg catattgttg 76320
ttaattttaa gctgttacgt taaagaaccc ctaatccaac tctcttgagt tttatagata 76380
tcatagaaga tatatcttcc cttgacatag aagcttccct tgaaggttcc cttgactcat 76440
gtatttgcct cacagtgatt gtgcagatcc cacaagataa atttatgtga atgtgcttta 76500
tgtgcttgaa gtgctccaca aatatgggtt ttataagatg agaaaataga gtcagggaga 76560
aaggtgactg atccaaggtc atgcaaagag ttagtgtcag aatttataat ggaatttcag 76620
gctcccaact cccactccag tatactaagg cagattccag agaagaaaca gtggagagca 76680
ggcactgatg agggacaaag aaaagcaggc tccgtctggc tgcaacttgt ctcttcatgg 76740
caaaaagaaa ctaggaaagt gctatgccag agacgacatg ataactttgc agaatggaaa 76800
gagcttgttt accacattga atactttatc tgtgtttatc taacgacagt tccaccagct 76860
ctttaccact tgacttttgc ctaattcaaa aatataccaa ctatgaaaca ttttccttct 76920
cagtttttat tctagattac attttgttca actttatctt aatgtgtagt gtagaaagag 76980
taaggtaaga gtatagcaag tggttatttt ccatttctac tgaggacaga gaaataatct 77040
aagggatttg tattagagat gaagaagtgc atggccagga catgagagat actgtgatag 77100
aatggatatt gtgaagtctt tggtagtttt tgaggggaaa aaagagaagg ttttctttgt 77160
ctgatatagt ttagcaacgt cttaatttag gattcaaaag ttgttcaggg tccatcttgg 77220
ccttcaaatt aagatgccct ttgagagata acattgttgt tttcaaactc tgttctgtga 77280
cttaagaatg agaggagaag gaagaaaaga ggagaaaatt tgagggaaaa gtgcccaagc 77340
agcgtcaagg ctagacactg gaaatttatc aatgaaagcc acatggtgga tgggaatcag 77400
atatgtgcat caattatttg tgttccaatc catatagaag taccgtataa tgcaccaagc 77460
taataggtgc tttgaaagaa gaccatacaa gtggagatgt gttcctattc tatctaggga 77520
tagagtcagg aagggcttca ttgaataagt ggtagcctct tgggctgaga cctgagttat 77580
gagatgatgt ggcaaaggag acagatggct gggggcaagg tggggtcatt gaaattggag 77640
gcagtagcaa tataagcaaa gctacagggg catgaaaaag caaggttaga ttagtgaatt 77700
gcaacagggt ggtactgctg gaaggtcaca tggaaaagat tgtgaaggta ttgagataag 77760
aagctagaaa taagctttga atgccatcct agtactttga atttgcatgc tgtaagccaa 77820
gtggttttca cttggtcatt taataaaatt acagattctc aggtctcacc tgtaacttca 77880
gattcagaag agtctgctaa ctgaaggtgg aatcagtgtt ccatattgct aattagctcc 77940
tcagaggatt ctaatatatc agtgagttat gaccactgct gtaagccata ggtagttatt 78000
gaaagctgct atggagagga gccacagaag cagatgtttt agataggatt cctctggggt 78060
cctgtgtaat ttatggactg gagaggatca gacaggaagc agaaagactt gaataagaca 78120
gttgcagtta ttttggaggc aaagattctc tctctctctc tctgtgtgtg tgtgtgtgtg 78180
tgtaattgta ggaactattt aggcagtaaa attaacagat attagtcact gattgactga 78240
gtggatggca gtgataggtg gggtgcgttg agggaagtgt attacattaa gtccaggatg 78300
actcatggtt ttctaagttg agtcattggg gattgccatc caatgtgaga aactatatag 78360
tcttatcata gttgatcttg gaggtagact tgaattaaaa tcttgaagcc atcaattgct 78420
gtatgtgggt cttgggcaga acacttaagg tttctggacc tcagttattt cttctgtaaa 78480
atgaggaaaa taatgcatac ctcatgcatt tgttgtaaag actaaatgag gttaaagtat 78540
gtagagtgta gtttagtaac tgggacgtat agtggtccag taaacatcag ctgttattat 78600
tgtgctatat gttgtgatgt gtactggagt gagatggggt aggggatttt ttagtctctg 78660
ccaatgactc ctctccccat gatcaaaatc agaaaatcag tctcttatgt gttgaggagt 78720
gagacacttc tcccaagtgt ttaaggctaa taccttgcct tgttttgcct tgggccagac 78780
ctcactacac atctgtttaa gagatcaggg taagctctgt tcttggtgag tatctcaatg 78840
gggctgtttt tctagttctt gtagtttctt tgggccaaca tgaaatgtct aaccttggct 78900
tcttggttgt ggattctcgt caacatttca ctgctaccca agttgtgtct gcttacatga 78960
tgctatcttc cttcttttgg gtttctgaag ccctcagaca cttggctgaa cattttcac 79020
```


21

```
atttcttaag ctatatcatc tgtgttttcc ctgccacaga caaagtcaca aaaggacttt 79080
aagataggtt ttggtttttt ttttccccag ggtttttata cattttgggt aagggcaagt 79140
ggtaaatgct gcttttctgc cttaaccagt agtgtctgac agaggaggta gcatgatgat 79200
tgcagagctc actggactga aagtcagatg ctttacccgc ctagactcta gtaccaaggg 79260
gaagatggag tgagatgggg taaatgggga gaaattacca tttattttga gtgtgccagg 79320
ccttttctca tgtattgtct aatgcatttg tcacaattct ctttgggttt gaaatgtgat 79380
tttcttcatt ttatagataa ggaaacttat gggaagggag gttaggttca tcttgtgccc 79440
aactttacat ggctagtgat caataatagt gagattcaaa ctcagatttc tctgccccaa 79500
agcctttgct ttttcctctt ttgacactgt aactaatgag aagatgtatt taactctgag 79560
tctcatttgc ctcaactgta aaatggagct ctgtaactct tgctctgtat gacagtaaat 79620
ctcctcagac cagacttatg ataggggata aggatatttg tatctttggg cccctaatgt 79680
attgaaagtg cttctaagtg cctggcacat agaagggcac tcaataaata tttaccacat 79740
tttccagaaa gagggtagct ccataatggg tgagatacat tttggtggct actgtagtgt 79800
ttaatgcttt taccatctgt taaaatgatt ttggagtata gctagataac tgatgatggt 79860
tgttatatag attttttcat aggttgcctg ttccaaattc tatgccgtgg aagaagttaa 79920
atatccagaa tttgacagga aatattattc tacaacagat ccctggcgta agaatgataa 79980
cacctgtgtt ctagtctcag acttgcctct gaataactgt ttctcctggt caattctctg 80040
tctctatcta ggcttgaaat ttcccccaaa tgatgaagga gttggactag tttagtgggg 80100
ttcagcctcg agtggccatt aaaattattt ggggatcttt gaaaaaaatt agatgcccag 80160
atttttgtcg ttgttgttgt tgtttttgtt tgtttgtttt ttaattatac tttaagttct 80220
gggatacatg tgcagaacat gcaggtttgt tacataggta tacacgtgcc atggtggttt 80280
gctgcaccca tcaacccgtc atctacatta ggtatttctc ctaatgctat ccctccctag 80340
tcccctaacc ccagacaggc cctggtgtgt gatgttcccc tccctgtgtc tatgtgctct 80400
cattgttcag ctccccctta tgagtgagaa cgtgcagtgt ttggttttct gttcctgtgt 80460
tagtttgctg agaatgatgg tttccagttt catccatgtt ctttcaaagg acatgaaccc 80520
atccttttt atggtggcct gatattccat ggtgtattga actgctcact ccagttcaat 80580
taaatcagaa tacagaatgt tgagaggagc atcagtattt taagaaggcc ccctagtgaa 80640
gttcaatgtg cagccaaggg tgagaaacac tggactagat gattgataag ggccatccaa 80700
ctttgatagt caacaagaga caatgctata gagtatggtg gacagagcat gggctttaga 80760
gttagccagg tatgcattca gaccctggct ctgttactta ctagttgtgt gatcttgaag 80820
aaatcaaaat ggagatacac tatgtacctg gcagtaatag ttgtggggat taagcacctt 80880
caccagagct taggacataa taagccccca gtaaatagct tctttaatat cagaagttca 80940
gatggaagat gtgagaaaaa tattggttca gtaagattta acaggtaaat taaaatcaag 81000
tatttgaaaa cattttcctg tttctttagc aatggattcc agaaacataa tgtggaaata 81060
gctctcagtc cttagatttg atgacattgc agaaagaaat ctggctagtc gtcccatggc 81120
tgattggcta tgatggctag aaagccattg gaaaaaaaaa attggctcac agaagacagc 81180
agatgtggct tgggaaatgc aaggacatga ctgtaataag gatttgtcta tccagcccca 81240
tttatgagag tgattccagg agaaaaggac agatttgtat tgtcagtggg atacgctgtt 81300
aaaaaacact tttgctacta ccactccagc tgtcttggca tgtttgttgg tgatgtaagc 81360
tacagaaaat ggaaatcacc aatagggcta tagcaacctg atgcatagtg acaagtaatt 81420
gttctattca tggttatgtg ttgtacagag cacttgctgc atgtcaggtt tgagacttga 81480
gtatgcatta gggccatgga caccccccatc ttatctttaa gtagatttca aagtaaatat 81540
ttgatgaata tgtaaaatat ttagtttggt cagtcatagg gctgagaaca tggtggcagt 81600
tacctcctag tatctgcaag caaaaaaagt tttttcttcc tatagcaatt gccatctcag 81660
ccacttttgc agcatttctt tttgctacac tttgcattaa ccatttgtgc acttgtctta 81720
gcctcaaaca ggccatgaaa gctccttgag gataggggct atgtcttttt catctttata 81780
tatgcatcat ttagcagagc tgtcccttta taatgtacta attactgaat gaagggatgc 81840
atagatgaat aaatgaatga aaagtaggag tgacctgtct tctctctttc ttcacgatgg 81900
ggactagtgt gtgtatataa ggggataatt tttgtgtcac ataaaatata accttactta 81960
gaaggcaaga cttccagaat ggtggaatga gaaccacccc cccgccccca taaatccgcc 82020
ctttcatgaa agcagtgaaa acgctagcaa acgttgtgaa aattaacttt tccagaactc 82080
tggaaaggaa acagaggctt ccaacaatct gagaagaatg tattcaagaa aaacttcggt 82140
aagctctctg atcacagtgg aaataataaa caattagtaa tagaaggata gttgggaaat 82200
tcaccatttg tgggatataa acagtggatc aaagaagaaa tcataaggga aatgagaaaa 82260
tactttgaga ttaatgaaaa tgaaaataca ttgttccaaa acttacagga tacagccaag 82320
ctaaagcagt acttaaaggg aaatttgtaa ctgcgaaggc ctatatcaac aaagacaaat 82380
gatctcaaat caagaaccta accttccacc ttagactagg aaaggaacag caaactacaa 82440
agaaagcagg aagaaagact aataaagact aaaagggaaa taaatgaaat aatagagtag 82500
aaaaacacta gaatcaatga aattaaacat tgattctttg aagagatcaa caaaactgaa 82560
aaaaacttta gtcagattga ataagaaaaa aagagagaaa attcaaatta tcaaaatgag 82620
caatgaaaat ggggccatca ctacctacct taaaaagaat tttcaaagga ttaaaagaaa 82680
atgccattgc attagttcat tctcacacaa ctataaaaaa gctacctgag atggggtagt 82740
ttatgaagaa aagcgcttta attgactcac agttccacag tctgtacagc aggcatggat 82800
catgaggcct taggaaattt acatcaggtg aaaggctaag gggcatggaa gacatgtctt 82860
cacacggcag caggagagag agcaaagagg gaagtgccac acacttttaa accatcagct 82920
ctcatgacaa ctcactcact atcatgagaa cagcaagggg aaaatctgcc ctcatgatcc 82980
aattacttcc taccaggtcc cttccccaac actggaaatt acaattcaac gtgcgatttg 83040
gatggtgtga cacagagcaa aaccatatca accatactgt atgccaaaaa attagatgac 83100
```

ctagatgaaa tggacaaata ctcagaaaaa cacaaactat ctaaagtgac cagtgaagaa 83160
acagaaaatc tgagtagtcc tgtaacaagt cctgtaacaa aactggatta gtaattaaga 83220
aacttcccac aaagaaaagc ccaggttcag tcttcactgg tgaatactat caaatattta 83280
aggaagattt aatccttcac aaattatttc aaaacttgga agaggctgga acccttttcca 83340
actaattctg caaagtcagc attaccctga tgccaaaacc aaagatatga cacaaaaata 83400
aaactgcagg ctaatatcac atttgaatat agataacttt ctaaaaatct caacaaaatg 83460
ctagcaaaca gaattcagca acaaataaaa agggttataa agggtgacca agtaggattt 83520
atctctggaa tgtaaattaa cattcaaaaa cctaagaata ggaggaaact ttcttaactt 83580
tgtaatggac atctctgaaa aacacacagc taacatcata ctaaataggg aaagattgaa 83640
atttttcctt gtaagatcag gaacaagaca aggatgactg ttctcaccat ttcaatttac 83700
cattgtattg tagattcaag tcaaggcaat taggcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 83760
aaaaagaaag aggtaaaagg cacccatatt ggaaaggaag aggtgaaaat atctatattc 83820
acagatgaca tgatcttata caaagaaaac cttaaggaat ccatgataaa ctattaaaac 83880
gagtaaacga gttcagcaag gtttcagaat acaagattaa tgtgcaaaaa tcaattgtat 83940
ttctgtacac tagcaatgag caatctgaaa atgagattaa gaaaacagtt cactcacaat 84000
ataatcaaaa taccagaata cttaaaaata aatttaacaa aagaagcgta agacttgtat 84060
gctgcaaacc acaaaacact gtggaaagta attaaaaatc taaataaata gaaaaacatc 84120
ccttgttcat gtactagagg actcaatatt gtcaagatgg aaatactccc caaagattga 84180
aggaaatccc tatcaaaata ctggctgttt tcttagcaga aaatgaaaat ctgaccctaa 84240
aattaatatt taaatacatg gaacctagga taaccaaaat aatattgaga aagaaaaaca 84300
aagtcggcgt acccatgctt cctgattcca aaccttatta caaagcagtg gtaatcaaga 84360
gtgtatggta ttggcataag gacaaacaga tcaataaatg gaatactatt gagaatccaa 84420
aagttaactc ttacatttaa gaccaattga ctttcaaaag tgttgctaag acatttcaat 84480
gaggaaagaa tagtcttttc aataaattgt actggaaaaa ttggatatcc acatgaaaat 84540
aaaagatttt ggaccacttc aaacctgcaa aaaaaataaa atgatctcat ggtgtatcat 84600
ggatctaaat gctatagagc taagatgata aatctcagaa gaaaatatca aagtaaatct 84660
ttatgacctt gaagtaggca atggtttttt ggctataaca ccaaaagcac aagcaataag 84720
agaaaaaaaa tttttttaaa aaaacccttg attattttat taaaattttg ttgtgggtac 84780
aaagtaggtg tgtatattta tggggtatat gagatatttt gatacaggca tacaatgttc 84840
aatgatcata ttaggataaa tgaagtatcc agtacctcaa gcatttatca tttgtgttac 84900
aaacaatcca attatactct tttagttatt tttaaatgta cagtacatta ttattgtagt 84960
cattcccttg tgctatcaaa tactatatgt tattcattct atctaactat attattgtac 85020
ccattaacca tccccactcc cctgcctccc agctacactt cgtagcatct ggtaaccatg 85080
atttcctctt atctccatga gttcagtagt ttcagctcat ggagatagac agaactaatt 85140
ttattagctc ccacaaatta gctcccatgt cagaacatgt aaagtttgtc tttctgtgcc 85200
aggtttattt cacataacat aacgaactct agttccaacc atgttggtgc aaatgacagg 85260
ctctctcttt ttttttttt ttttttttt tgagatggag tctggctgtc tcccaggctg 85320
gactgcagtg gtgcaatctc agctcactgc aagctccgcc tcccaggttc atgccattct 85380
cctgcctcag cctcctgagt agctgggact acaggcaccc gccaccatgc ccgactaatt 85440
ttatatatat atatatatat atatatttat tattattata ctttaagttt tagggtacat 85500
gtgcacaatg tgcaggttag ttacatatgt atacatgtgc catgcaggtg cgctgcaccc 85560
actaactcat catctagcat taggtatatc tcccaatgct atccctcccc cctcccccac 85620
cccacaacat tccccagagt gtgatgttcc ccttcctctg tccatgtgtt ctcattgttc 85680
aattcccacc tatgagtgag aacatgcggt gtttggtttt ttgttcttgc gatagtttac 85740
tgagaatgat gatttccaat ttcatccatg tccctacaaa ggacatgaac tcatccttt 85800
ttatggctgc atagtattcc atggtgtata tgtgccacat tttcttaatc cagtctatca 85860
ttgttggaca tttgggttgg ttccaagtct ttgctattgt gaataatgcc gcaatgaaca 85920
tacgtgtgca tgtgtcttta tagcagcatg atttatagtc ctttgggtat atacccagta 85980
atgggatggc tggttcaaat ggtatttcta gttctagatc cctgaggaat caccacactg 86040
acttccacaa gggttgaact agtttacagt cccaccaaca gtgtcaaagt gttcctattt 86100
ctccacatcc tctccagcac ctgttgtttc ctgacttttt aatgattgcc attctaactg 86160
gcgtgagatg atatctcatt gtggttttga tttgcatttc tctgatggcc agtgatggtg 86220
agcatttttt catgtgtttt ttgggtgcat aaatgtcttc tttttagaag tgtctgttca 86280
tatccttcgc ccacttttttg atggggtcgt ttgtttttttt cttgtaaatt tgtttgagtt 86340
cattgtagat tctggatatt agccctttgt cagatgagta cgttgcgaaa attttctctc 86400
attttgtagg ttgcctgttc aatctgatgg tagtttcttt tgctgtgcag aagctcttta 86460
gttgaattag atcccatttg tcaattttga cttttggtgt tttagacatg cttttggtgt 86520
tttagacatg aagtccttgc ccatgcctat gtcctgaatg gtaatgccta ggttttcttc 86580
tagggttttt atggttttag gtctaacgtt taagtcttta atccatctcg aattgatttt 86640
tgtataaggt gtaaggaagg gatccagttt cagctttcta catatggcta gccagttttt 86700
ccagcaccat ttattaaata gggaatcctt gccccattgc ttatttttgt caggtttgtc 86760
aaagatcaga tagttgtaga tatgcggcat tatttctgag ggctctgttc tgtttcattg 86820
atctatatct ctcttttggt accagtacca tgctgttttg attactgtag ccttgtagta 86880
tagttagaag tcagggagtg tgatgcctcc agctttgttc ttttggctta ggattgactt 86940
ggggatgtgg gctctttttt ggttccatat gaactttaaa gtagtttttt ccaattctgt 87000
gaagaaagtc atcagtagct tgatggggat ggcattgaat ctataaatta ccttgggcag 87060
tatggccatt ttcacgatat tgattcttcc tacccatgag catggaatgt tcttccattt 87120
gtttgtatcc tcttttattt ccttgagcag tggtttgtag ttctccttga agaggtcctt 87180

cacatccctt gaaagttgga ttcctaggta ttttattctc tttgaagcaa ttgtgaatgg 87240
gagttcactc atgatttggc tctctgtttg tctgttattg gtgtataaga atgctgtgat 87300
ttttgtacat tgattttgta tcctgagact ttgctgaagt tgcttatcag cttaaggaga 87360
ttttgggctg agacaacggg gttttctaga tatacaatca tgtcatctgc aaacagggac 87420
aatttgactt cctcttttcc taattgaata ccctttattt ccttcttctg cctaattgcc 87480
ctggccagaa cttccaacac tatgttgaat aggagtggtg agagagggca tccctgtctt 87540
gtgccagttt tcaaagagaa tgcttccagt ttttgaccat tcagtatgtt attggctgtg 87600
ggtttgtcat agatagctct tattatttta aaatacggcc catcaatacc taatttattg 87660
agagttttta gcatgaagcg ttattgaatt ttgtcaaagg ccttttctgc atctattgag 87720
ataatcatgt ggtttttgtc tttggttctg tttatatgct ggattacatt tattgatttg 87780
cgtatattga accagccttg catcccaagg atgaagccca cttgatcatg gtggataagc 87840
tttttgatgt gctgctggat tccgtttgcc agtattttat tgaggatttt tgcatcaatg 87900
ttcatcaagc atattggtct aaaattctct tttttggttg tgtctctgcc cgtctttggt 87960
atcaggatga tgctggcctc ataaaatgag ttagggagga ttccctcttt ttctattgat 88020
tggaatagtt tcagaaggaa tggtaccagt tcctccttgt acctctgata gaattcggct 88080
gtgaatccat ctggtcctgg actctttttg gttggtaagc tattgattat tgccacaatt 88140
tcagatcctg ttattggtct attcagagat tcaacttctt cctggtttag tcttgggagg 88200
gtgtatgtgt caaggaattt atccatttct tctagatttt ctagtttatt tgcgtagagg 88260
tgtttgtagt attctctgat ggtagtttgt atttctgtgg gatcggtggt gatatcccct 88320
ttatcatttt ttattgtgtc tatttgattc ttctctcttt ttttctttat tagtcttgct 88380
agcagtctat caattttgtt gatcctttca aaaaaccacc tcctggattc attaattttt 88440
tgaagggttt tttgtgtctc tatttccttt agttctgctc tgattttagt tatttcttgc 88500
cttctgctag cttttgaatg tgtttgctct tgcttttcta gttcttttaa ttgtgatgtt 88560
agggtgtcaa ttttggatct ttcctgcttt ctcttgcggg catttagtgc tataaatttc 88620
cctctacaca ctgctttgaa tgtgtcccag agattctggt atgttgtgtc tttgttctct 88680
ttggtttcaa agaacatctt tatttctgcc ttcatttcgt tatgtaccca gtagtcattc 88740
aggagcaggt tgttcagttt ccatgtagtt gagcggtttt gagtgagatt cttaatactg 88800
agttctagtt tgattgcacg gtggtctgag agatagtttg ttataatttc tgttctttta 88860
catttgctga ggagagcttt acttccaact atgtggtcaa ttttggaata ggtgtggtgt 88920
ggtgctgaaa aaaatgtata ttctgttgat ttggggtaga gagttctgta gatgtctatt 88980
aggtctgctt ggtgcagagc tgagttcaat tcctgggtat ccttgttaac tttctgtctc 89040
gttgatctgt ctaatgttga cagtggggtg ttaaagtctc ccattattaa tgtgtgagag 89100
tctaagtctc tttgtaggtc actaaggact tgctttatga atctgggtgc tcctgtattg 89160
ggtgcatata tatttaggat acttagctct tcttgttgaa ttgatccctt taccattatg 89220
taatggcctt ctttgtctct tttgatcttt gttggtttaa agtctgtttt atcagagact 89280
agaattgtaa cccctgcctt ttttttgttt tccatttgct tggtagatct tcctccatcc 89340
ttttattttg agcctatgtg tgtctctgca tatgagatgg gtttcctgaa tacagcacac 89400
tgatgggtct tgactcttta tccaatttgc cagtctgtgt cttttaattg gagcatttag 89460
tccatttaca tttaaagtta atattgttat gtgtgaattt tatcctgtca ttatgatttt 89520
agctggttat tttgctcgtt agttgatgca gtttcttcct agtctcgatg gtctttacat 89580
tttggcatga ttttgcagcg gctggtaccg gtcgttcctt tccatgttta gtgcttcctt 89640
caggacctct tttagggcag gcctggtggt gacaaaatct ctcggcattt gcttgtctgt 89700
aaaggatttt atttctcctt cacttatgaa gcttagtttg gctggatatg aaattctggg 89760
ttgaaaattc ttttctttat gaatgttgaa tattggcccc tactctcttc tggcttgtaa 89820
agtttctgcc gagagatctg ctgttagtct gatgggcttc cctttgaggg taacctgacc 89880
tttctctctg gctgccctta acatttttc cttcatttca actttttga atctgacaat 89940
tatgtgtctt ggagttgctc ttctcaagga gtatctttgt ggcattctct gtatttcctg 90000
aatctgaatg ttggcctgcc ttgctagact ggggaggttc tcctggataa tatcctgcag 90060
agtgttttcc aacttggttc cattctcccc gtcactttca ggtacaccaa tcagacatag 90120
atttggtctt ttcccatagt cccatatttc ttggaggctt tgctcgtttc tttttattct 90180
tttttctcta aagttccctt ctcacttcat ttcattcatt tcatcttcca tcgctgatac 90240
cctttcttcc agttgatcgc attggctcct gaggtttctg cattcttcac gtagttctcg 90300
agccttagtt ttcagctcca tcagctcctt taagcacttc tctgtattgg ttattctagt 90360
tatacattct tctaaatttt tttcaaagtt ttcaacttct ttgcctttgg tttgaatgtc 90420
ctcccatagc ttggagtaat ttgattgtct gaagccttct tctctcatct catcaaagtc 90480
attctctgtc cagctttgtt ccgttgctgg tgaggaactg cgttccttg gaggaggaga 90540
ggcgctctgc tttttagtgt ttccagtttt tctgctctgt ttttccccat ctttgtggtt 90600
ttatctactt ttggtgtttg atgatggtga tgtacagatg ggtttttggt gtggatgtcc 90660
tttctgtttt ttagttttcc ttctaagaga caggaccctc agctgcaggt ctgttggagt 90720
acccggccgt gtgaggtgtc agtctgcccc tgctgggggg tgcctcccag ttaggctgct 90780
caggggtcag gggtcaggga cccacttgag gaggcagtct gcccattctc agatctccag 90840
ctgcgtgctg ggagaaccac tgctctcttc aaagctgtcc aacagggaca tttaagtctg 90900
cagaggttac tgctgtcttt ttgtttgtct atgccctgcc cccagaggtg aagcctatag 90960
aggcaggcag gcctccttga gctgtggtgg gctccaccca gttcgagctt cccagctgct 91020
ttgtttacct aagcaagcct gggcaatggc aggtgcccct cccccagcct cgctgccacc 91080
ttgcagtttg atctcagact gctgtgctag caataagcaa gactccatgg gcgtaggacc 91140
ctctgagcca tgtgcgggat ataatctcct ggtgcgccgt tttttaagcc cgtcagaaaa 91200
acgcagtatt tgggtgggag tgacccaatt ttccaggtgc cgtctgtcac ccctttcttt 91260

gactaggaat gggaactccc tgacccctg cgcttcccga gtgaggcaat gcctcgccct 91320
gcttcggctc acacacggtg cgctgcaccc actgacctgc gcccactgtc tggcactccc 91380
tagtgagatg agcccgctac ctcagatgga aatgcagaaa tcacccgtct tctgcttcgc 91440
tcatgctggg agctgtagac ctgagctgtt cctattcggc catcttggct ccagaaaaaa 91500
aaattgttaa attggacttc atcaaatttg aaatttttgt gctgcaaatg ataccatcaa 91560
gaaagtgaaa atctcaccca cagaatgaga gaaagtattt gcaaatcata tatctgataa 91620
gggtattgaa tttagaatat ataaagaact cttgcaactc aatataaaaa gacaacccaa 91680
ttttaaaatg ggcaaagtat ttgaatagaa atttcttgat agaagatata caaatttaaa 91740
aatgctcaac atcattagtc attagggaaa tgcagatcaa aaccaaattg agataccggt 91800
ttacacctat taagatggct atagaataaa agaacaaata acaagtattg gctttaatgt 91860
ggaggagcca gaacccttat atattgctgg taaaatgtaa agtcatgcag ccctttgaaa 91920
tacagtctgc aagtctttaa aaaattacta tttgttattt ggtttttctt cacttttaat 91980
ttaggttcag aggtacatat gcaggtttgc tatatagcta aattgtgtgt cacaggagtt 92040
tagtgtacac attatttcat cacccaggta ataagcatgg tacccaatag gtagtttttc 92100
tatcctcacc ctcctcctac cctccaccat caagtaggcc ctggtgcctc ttgttctttt 92160
ctttgtgttc atatgtactc aatatttagc ttccacttat cagtgagaac atgtggtatt 92220
tggttttctg ttcctgcttt agtttgctta ggatactggc ctccagattc atccacgttg 92280
ctgcaaagga catgatctca ttctttttgc atagtatact atggtgtaca tgtatcaaaa 92340
atgttactgt ttgacctagt aattctattc caaggtaaat actcaagaga aatgaaaaca 92400
tgtccacaca aatacttgta cacaaatgtt cattgcagca ttatttataa tagccaaaga 92460
gtggacgaca aatgtcttcc aaatgtgggc tccaaatgtc caccaactga taaatggaaa 92520
aacaaaatgt ggtatatcca tgccatggtt tatctgtcaa taataagaaa tgaagtactc 92580
atacatgctc caacatggat gaaccttgaa aacattatgc taggtgaaaa aagcaactca 92640
caaaagacta cactgtatga ttttatttgt attaaatgtc cataaaagaa aaatatttag 92700
agatagaaag gaaattagtt tttccagggt ctgggaggag acagtatgag gagtggctgc 92760
taatgggtac aggatttctt tttggagtga tataattgct ctaaaattag tttgcagtaa 92820
tagatgtgag tatgctaaaa tgggtgaatt ttatagtatg tgaaatataa ctcagtaagc 92880
ccattaaaaa caacctaatt aaattaaaac caagctataa cagaaatatt atatggcttt 92940
ggcagtttag aatagtggga aaatatggag taagggtggg gaaatagtcc caagtataat 93000
tctggttttg tcactactag tgtatggact tggacaagtc atttgctttc tctaagtatc 93060
agtttgcata tatgcaaaat agaggtaatg atacctacct cagtggtacc ttttcaaaac 93120
cttgttcttc ctcatctctc ctctaccact ttctcataat attattacag taataaccat 93180
ttattaagca ctgtgtccgc agtggtgtgg ggctgcttta cctccacaac ttcactgaat 93240
cctcactgca gtcttgtggg atctttattt ctttgcccat tttacatgta aataaattga 93300
agtcaaatga gttgttcaag gtccttctgt tagcaagtgg cagagatgga catgaaaact 93360
agatcttcta cctatgtgtc tttccacttc aactaaagaa tttattaaag agaattgaaa 93420
agctatgaac taaatttcgg taatactttt aatagtaaac attgctgccc tcgtgaatga 93480
acacacacta aatttcaaat ctcacggtgg cagggaataa agatgctacc tatcttaagc 93540
cattacttca ccaacttctc caccaaaata ttccttgtaa ccacaaataa gtaagcacaa 93600
tagatctata aggagagaat aattgtgaac tctgatttta tcttaaaaag tcatgtaggg 93660
atgtcatgtt ccacaatgtg attaataaaa tatattttgt tactaaacac aaggaaaaat 93720
attatgttcc ataaagatgt ttggtggttg cctcgacctc ttttagtttg aaaagtaggt 93780
atgtatgaga aagatatgtg tttacatgtt tacccttgcc ttctctctgt ctcttccct 93840
ctctctccct ccctccccaa cccctatgcc ctacacccc gcaacccca catgtattta 93900
ccttttctcta aaagctctgc atagccaaga aaagtgctct tttttatttt taggatatta 93960
gatatttcat tttcttatgg taagacaaaa gattaaggca accaagactt acaatgtgcc 94020
taccatgtgg caggcacaga ggcaagggct tttacatgtt atttaatgta attgtaattc 94080
tcacaaaagc cgtctagagt tgaaaatatt tccaactcta aatgaggcaa atggagcaca 94140
gagagcctta attatttcac ccaaagttca gtggtagagg caggattcca acccaggtct 94200
ggtgggctcc aaatccttgt tgggttgcca ttcctcttgc taacaaataa aactggtctg 94260
tgacttttgc atttcacccc gcttccacag tcactggtgg gacttactta agttaatcag 94320
attcttcaaa gtatccccaa gtcctccttt gaaaagaaag ttgggggaca ggaggaggag 94380
cagaggagag gagataaaaa ggaaaggagt cagggagaga gagagagaga gagaaacctg 94440
gtgatctcag ctgggtgcca aggtttccta agcccaagtt ccccatggtt gagcctgtat 94500
tgtcaggcca acagcttcta gtaatccact tttatttaat taatagtgaa actgttgaag 94560
aattgcaagt ggtgttctgg ttcagaaacc ttccgttcta tggggcactg cttttgcttc 94620
agattcataa aaccaaatgc tctgcctcaa gataataagt gaacgtgtaa ccctcgggag 94680
gtaagaaaaa acacaatgtc acgtgcaaat tctgcacttg ttctcaaagc aaacctctcc 94740
tgtgtttgca attaggatgt tatctaggag catattcaaa acttttgagg tttttatttt 94800
agtttttctt tcattatgtg ctgttttagt aatatcaaag aatacatgta atatataatt 94860
tatatgtcat aacaataaaa ttaatgttga tgagcccaga ttaaagaatc aacaacatta 94920
acatcatgat tgcatcaacc ctattagaat ggaagctctg tgaaggcatg gatttttgtc 94980
cattttgttc actgctatat ccccaggacc tagaggagtg tcagccacat aataggagct 95040
tagtcaatat tttaaaaata agagcataaa tctacttata tcctctttcc tcttaccatc 95100
actcccagcc tcccctcaga ggtaaccact atcctatatt tgggctttat tattcccttg 95160
cattttgata agttttcaca tgtatattcc caaataatat attgcttgct tttgcttctt 95220
tttaaacttt atataatgga atcatattgt atgtatccta ttgtgaatta tgtcttttac 95280
acaacattag tatttgagat tcaactatgt gtagctcgat tccattcctt ttcattgctg 95340

25

attgtagttt attggatatg tgtgccataa attatttttc tcctgtcagt taatgtttat 95400
catttatgct ttaataaaca aaactgctat gactgttcct gcatgtgcct cctagtacat 95460
atgtgaccaa ctttctctag gatataagcc tgagagaggg actgcagttg gaatttacat 95520
ttccaaagcc caaagtttag ctcatgagtc agagctgcaa tgtgcccttt gtccacacta 95580
ggtcaggatc agtgggagtg ctacccaaaa tattttgcta gctggggagt cagggagaag 95640
cagagactga cctagtgagg ccaggaggca ctatctcagg tctctagtca aaatgggttg 95700
caattagtaa aagtccagat tctgaatccc cttcactatt tatcttcctc ttcctccttt 95760
acagttattt ttgttcaagg tgcactttat taaactcatg cctaacaaac aaaactctaa 95820
tgaatatttt gtctttcatt gattgtaaat tcaattaatt agattgcttg aaaaaatttt 95880
aactgtattt tcactttagt atggatgaaa atttcgattt ctttaaaaaa catttttaa 95940
taataacaca acataaagtc taccctcata acaaaattta agggcacaac accatattgt 96000
ttttttttta ttttattatt attatacttt aagttttagg gtacatgtgc acaacgtgca 96060
ggtttgttgc atatgtatac atgtgccatg ttggtgtgct gcacccatta actcgtcatt 96120
tagcattagg tatatctcct aatgctatcc ctccccccctc cccccacccc acaacagtcc 96180
ccagtgtgtg atgttcccct tcctgtgtcc atgtgttctc aatgttcagt tcccacctat 96240
gagtgagaac atgtggtgtt tggtttttg tccttgccat agtttgctga ggatgatggt 96300
ttccagcttc atccatgtcc ctacaaagga catgaactca tccttttta tggctgcata 96360
gtattccacg gtgtatatgt gccacatttt cttaatccag tctatcattg ttggacattt 96420
gggttggttc caagtctttg ctattgtgaa tagtgccgca ataaacatac gtgtgcatga 96480
caacaccata ttgttaactg taggcacaat gttgtacagc agacgtctag aacttttct 96540
tcaggcttaa ctgaaacttt atagccattg aacagcaaca ctccatttcc gtttcttaaa 96600
ggtccttac aaaatgagct ttctgcgtgt ttccattttg tttatctgat aactttttt 96660
tctttttta ttatacttta agttctgggg tacatgtgca gaatgtacag gtttgttaca 96720
taggtacaca catgccaggg tgtttggctg cacctatcaa cctgtcatct acattagata 96780
tttctcctaa tgctattccc tcccttgccc ctcacccctc actggcccca gtgtgtgatg 96840
ttccctagcc tgtgtccaag tgttctcatt gttcaactcc cacttttgag tgagaacatg 96900
cagtgtttga ttttcttttc ttgtgttagt ttgctgagaa tgatggtttc cagcttcatc 96960
catgtccctg caaaggacat gaactcttcc ttttatatgg ctgcacaata ttccatggtg 97020
tatatgtgcc acaatttctt tatccaatct atcattgatg ggcatttcag ttgttccaag 97080
tctttgctat tgtgaatagt gccacagtag acataagtgt gcatgtgtct ttatggtaga 97140
atgatttata atcctttgtt tatataccca gtaatagaaa tgcttggtca aatggtattt 97200
ctagttctag atccttgagg aattgccaca ctgtcttcca caatggttga actaatttac 97260
actcccacca acaatgtaaa agcgttccta tttcttcaca tcctctccag cacctgttgt 97320
ttcctgactt tttaatgatc acgattctaa ctggcgtgag atggtatttc attgtggttt 97380
tgatttgcat ttctctaatg accagtgatg atgagctttt tttcatgttt gttgaccgca 97440
taaatgtctt cttttgagaa gtgcctgttc atttccttca cccacttttt gatggggttg 97500
tttgtctttt tcttgtaaat ttgtttaagt tcattgcaca ttctggatat taattaacct 97560
ttcgtcagat ggatagactg cagaaatttt ctcccattct gtaggttgct tgttcactct 97620
gatgatcgtt tcttttgctg tgcagaagct cttgagttta attagatcac atttgtcaat 97680
cttggctctt gttgccattg cttttggtgt tttagtcatg tagtctttgc ccatgcctat 97740
gtcctgaatg gtattgccta ggttttcttc tagggttttc atggttttag gtcttacgtg 97800
actcatcttg atttaatttt tgtgtaaggt gtaaggaagg ggtccagttt cagttttctg 97860
catatggcta gctagttttc ccaacaccat ttattaaata gggaatcctt tccccattgc 97920
ttgtctttgt caggtttgtc aaagattaga tggttgtaga tgtgtggtat tatttctgag 97980
acctctgttc tgttccattg gtctatatat ctgttttggt accagtaccg tgctattttg 98040
gttactgtag ccttgtagta tagtttgaag tcaggtagca tgatgcctcc agctttgtgc 98100
ttttggctta gaattgcctt ggctatgcag gctctttatt ggttccatat gaaatttaaa 98160
gtagtttttt tataattctg cgaagaaagt cattggcagc ttgatggggt tagtattgaa 98220
tctgtaaaac actttgggca gtttggccat tttcatgata atgattcttc ctatccatga 98280
gcatggaatg gttttccatt tatttttgtc ttctcttatt tccttgagca gtggtttgta 98340
attctccttg aagaggtcct tcacatccct tgtaagttgg attcctacat attttattct 98400
gtttgtagca attgtgaatg ggagttcact catgatttgg ctctctgttt gtctgttatt 98460
ggtgtatagg aatgcttgtg attttcgcac actgattttg tatcctgaga ctttgctgaa 98520
gttgcttgtc agcttaaggt gattttgggc tgagagaatg gggttttctg aatatacatt 98580
catgtcatct gcaaacagag acaatttgac ttcctgtttt cctatttgaa tatcctttat 98640
tgctttctct ttcctgattg ccctggccag aacttccaat actatgttga ataggggtgg 98700
tgagagacgg catccttgtc ttgttctggt tttcaaaggg agtgcttcca gtttttgacc 98760
attcagtatg atattgggtg tgggtttgtc ataaatagct cttattattt tgagatatat 98820
tccatcaata cctagtttat tgagagtttg agcatgaagc agtgttgtat tttgtcgaag 98880
gccttttctg catctattga gataatcata tggttttgtc attggttctg ttgatgtgat 98940
ggattatgtt tattgatttg tgtatgttga accagccttg catcccaggg gtgaagcgga 99000
cttgatcgtg gtggataagc tttttgatgt gctgctggat tgggtttgcc agtatttttt 99060
tattgaggat ttttgcactg atgttcatca gggttattgg cctgacgttt tctttttttg 99120
ttgtgtctct gccaggtttt ggtatcagga tgatgctggc ccataaaatg agttagggag 99180
gattccttct ttttctgttg tttggaatag tttcggaagg aatggtacca gctcctcttt 99240
gtacatctgg tagaattcat ctgtgaatcc ttctggttct ggacttttt tggttggtag 99300
gctattaatt acttcctcaa tttcagaact tgttatagtt ctattcaggt atttgacttc 99360
ctgctttagg cttgggaggg tatatgcgtt caggaattta tctatttctt ctagattttc 99420

tattttattt gccccagagg tgtttatagt attctctgat ggtaatttgt atttctgtgg 99480
gatccgtggt gatatcccct ttatcatttt ttattgcatc tgtgattctt ctctcttttc 99540
ttctttagta gtctggctag tggtctatct acaaaataga ctgtttatct gatatttatt 99600
ttgtaattat ctaataataa ccatcattat catcatcagc attatcatta tcatctcctt 99660
tacccataca tacatttgtg tctttcaaat aataatccca tctttgaagt gcatcctcat 99720
ctttagcagt ctgcactctg ctttcttata tcatttatta tcttatttta taattattta 99780
tttccagtcc ttcttctcta acagatagta gtttcttagg gccaaggaaa tatctcgatc 99840
accactatat ccccagcacc taaccctgtg cctggtccat agggccagat gctaagagtt 99900
gagttgaacc attgtaccta atcttaacct tcattagcac aacatggttt gtcagtggtt 99960
aagaatctac actttggagt cagactcacc caggatggaa tcctggcatt gccacttatt 100020
attaatagat gcgtgatctt gaacaagttt acttaattgt tctgagcatc agtttcctct 100080
tctgcaatat agggatgata cacagctacc tggtaggttg ttgggaaaat taaatgggat 100140
gatatgtatg aaatggcctg gcatatagag tgcctaaata catgttcttc tgattctatt 100200
tggacagttt gtgttagtaa cagaagtcaa aaaggtggag aaaggagaaa ggtacttgtg 100260
aaaatttttct atttcttctc catgtttcat tcaggactga ggaaaggggc acagttttta 100320
cccaaggaaa tgacattttt agccaaaaga aatgatctta gcatttagct gaattatata 100380
ttggaagtaa gctccttcca tgtggaactt atggccttgc tagccttggt ttgttggaag 100440
tgctcttgct ggctttctag ttagggtagg gaaaggaagg cttgtgggga atgaagatag 100500
gccatgatat caagccactg ggtttgcaaa tcagtagaat tttttattgc tttctgttgt 100560
acttgggact tgaataaagg ctgatatttg tgtcttgctg gtaaagtgct tgtaaagtga 100620
gtgaaagttt tctttgctct tgtcctgaca tagctgttca cttggggttg aggggaggat 100680
aacctttcat gttttttttt tttcttcatt ctgatgactg tgctgaacat tcaaaccaaa 100740
aggccattgg tggaaagtaa aggtgagtgg tgagaagaca atagggtaat ggaaactgtg 100800
ttggacttgt aatcaaattg tcctgcactt cccctctcca agtcttaacg tttttcatct 100860
gtacagtgga tattaaaatg agaaaataag cttgtcttca cagagttttc gttaggtgtt 100920
gacacaacaa acaggctccc attagggctc attttccttc attccttagt aaggaagaag 100980
tgcttataaa atatagcagt tgtgctcttg tgaatgatag catgggcagt tgtcatctcc 101040
ctgaagcaga tgtaacccag aatgtcactt gagttttgtt taatgcttag gcataagaca 101100
taggaatgac aaaagctgac ctttgggtag tgagaacaat gttccatttt gttcaaactt 101160
gaatttttta ctataggaga ctgagaatta accttccatg aaggttttag gattggcttt 101220
ctggcccttc tccttcatat ccacctgaaa gagcttgggc gcagaagttc ttgcagaaag 101280
gcagttagac aaggtgactt ctgaagctcc agtggccaag tattttgatg gtagcctaaa 101340
agatgtccag aatcattgta catcattttt tcaacagaag cttcaggcat agggattatg 101400
cttggtactt tatgttgtgg aatggaatct ggcggatgtc catgtgatct atagaaacac 101460
ctaaggaaag tgaagaaatg agggaaaaaa aagaacaaga cttttatgat aatactaatc 101520
acgatccttg tgtatttatt ccaatggcat tttatccatt atctgattta tattaccact 101580
cacagcagca gctcaatagg atgggagata ttatctctat tttatagatg agatttgagg 101640
ctcacgaagc taaagcaagg aacatcaaat cactttgata tttggtctgg ttttgttata 101700
ggtctccctt tggatgaggt aaagttacaa acctgggttc atatcattta attagtctga 101760
aaatgttgcc tggacaccac cttcagttag atatcttaac ctcaggcttc ctgccttcat 101820
tgctcccgca tatagacata gactatgaga ttggctaatc ccagagaact tccctaatcc 101880
cttggcaaga tccaaaaagg ctcagtcaca ccctacaacc atcatcttta ggagaagtct 101940
cagaaaattc agcttcacac taactaactt gagcaatgaa taatagtcat ttatgcctgc 102000
aggttaatgc tgaagacctg agacttcact tgcctatttc tgccattcag tgacatgtgt 102060
tgcattggtt ttttgtgtct ttccagtttg gagactgcca gggaccatgt tttgcccatt 102120
gactattact ttccacccca gaagacctgc ctgatctgtg gagatgaagc ttctgggtgt 102180
cactatggag ctctcacatg tggaagctgc aaggtcttct tcaaaagagc cgctgaaggt 102240
aaagggtctt gcacatgcac ttctctttcc ctttctcctt taccttccag agagagacac 102300
taacctttca gggcccagga ttttatcatc tcagaaatag agtcattggc aaggccctat 102360
caaataactt aggagcctaa ggaagcaaat ttttgtactt gctagttccc tggtttcagc 102420
agccttgttt gtacaggcaa tttaggcagt gaaggtggtc ccagctgggg cttggggctc 102480
agtgggtcct agaaatgaaa gaaaaattaa tgatttgaaa agatttaatt tcctcccttc 102540
ttgttttcta ctctgctggc tagtaaagga aaaatttgtc cttattagag aggttagaag 102600
tggagaaacc ccaactgagt ccccagcctg ttccttggga tgaatatgag actgttcctt 102660
agcaaaggct tcctggcctc ggccccagaa agggagtgtt ctcactcttc agcagactat 102720
cagtctctgc acctgctccc tcctgttgtg gcctccttgg gacctgtctt tgcattaata 102780
gttcctaggt aggtaagaac tcagagtgaa gaaacacatt tattctcctc tccagagacc 102840
tgatctcaaa gcctgtccat tagtccctaa ccttaatcta aggtagcatc ttatatctgg 102900
ctaaattggc tcaagcccta gctccttagt tttatttagc ttagaacaac tcatgtctgc 102960
tcaacctcta gaggcgctca gcccacattc tgcagtagaa actcccattt tcaggcctct 103020
tatatacggt aatgtctcct tcctctaacc acccagggct taagcttcct gcttatccac 103080
ttcaccctgt attgagggct ttcttctcaa agagacattg atgaggagcc cctagagaga 103140
gatgctgtgc tctgggacca gacccttgt taaacaccag tattcacctc tgccccaact 103200
ttccccaaag aggtacttcc tgccaaggcc tttctctttc ctctcactgg ctggaagtgt 103260
tgagttccac ttcagaacca gaacagagaa cctttccttc tataagagct ataaaccttg 103320
agaacagtct taaaacatag gtatgtaggc cacaccattc accacgaatg tactgatact 103380
catcagaata tggaagaagc accagagagt ttgaagcatc tagagaaaag gtagaaagag 103440
aatgcccttt aactgacctc ctcagtgata gccaatcaca atgatgagtg ttgattcatc 103500

```
attttggcta ggtggcagaa atatctataa aacagaagct gccatgttgt tttcttccag 103560
tcctcagggc ctacaagaag gcagctatca tttggtatta ctgaaaacat gccccatgtt 103620
cagctcatac ccccaaatta cccattgcta ctgtttatgc tgggctaata tgaagcccag 103680
ggccctaatg tctaggtcta ggcagtaagg cctagagcag tgcctaaaga gcctgagagc 103740
agtgccttcc tttcttcaga gtactcatga aaggatggct gtcagaaaag gaaatgagga 103800
tgggttccag agacttcaga ccaccccaac ttccccagtg agaccctggc acctccccat 103860
accctctcac ctagcgggcc ctgtctatag agcagagaat gaaacagagc actcatctag 103920
aggtagtgtg tcagcaagcc caggcactgc accacagtaa tagcagccat atcagatggg 103980
aaaggagttc aagtgaacaa acaagcaaat tcaatagtca gatagattag attatacttg 104040
atgcttcctc tgagttttac aaatatgggt cactaaattg ttattttcag aaaacagggg 104100
aaatgctcaa tcacattgtg aaagggaaga ttttgctgtc atatcataca tcccacatgg 104160
gagctttctg cagaagttag agctgaagga gggaggcagg cagaagggca actggcaggg 104220
ctgcctggga ggagctctgc aatgaggtgg atcctgtgcc atttgagaac agggaagaaa 104280
agaaatgagg ttttggggag ggaatcaccc aactcacaga acacacagaa atccagcaag 104340
gtttcaaaac gctctacacc ttagagtctg ttaagttagg gaaactctgt gagctcatag 104400
ggccaaatgc acttgcctgc ttgaaatatg aaaaatcagc aatggattcc ttgaaaaaca 104460
atgaaaaggg aaccttctga gccccttggt tattttgaca tatggaccat agatttcagt 104520
cctgagccct ttgaaggtag gagaaggtgg tttagaaaac acacacacac acgcacacaa 104580
acacacacca gaatgaagca aaaaaaaaat tactggtgtt ttctttctcc tcccatctgt 104640
gaagctgttg gattgatttt actgccatca ttatccctgt ttgaaggcag ggggctgtct 104700
tattacccaa agaggacatt tattgatttg gttttctttt tccattttta caatgcatct 104760
ttatcgccca tatggccttt ctggaggtgg ttttcagtct ggcttgttga aacatcaaat 104820
tatacctgtc ttagagaaaa tagaaacaaa aatctttctc ttccttactt gcttgttgta 104880
gtcagttaac tcggactgag tattcagagt cttgattatc acttaattca tagtttcata 104940
aatctctgga atgggcatag gtacaggact taaaagcctg gcatctcaga cagaaatatg 105000
tttttagctt tggtggttta taacagatgg gacttttagg ctgtcattgg tgcagggctc 105060
agcacagagt cagttgtaat ctggacaggt tttgttgttg aggaagagtg ggaagaggga 105120
gtcctacatt ttctccttgt cagtaatgtt ggagaattgg ggtgagggtg aggctgggca 105180
gggagggtct gcatagaaaa aagggtgcgg tgagaaaaaa taatgctact aagccatgag 105240
ggtaaaatga ccaaattctg gttgagagaa acttggtcaa agtgtgtatg gggagagaaa 105300
gttggtcaaa gtctgtgtct gagtgcttgg tgggatgaac tctgggttag aaacaggcat 105360
ggagggaaat agttggttta tggagtgggt aggatgagtg gggtggtgaa agggaaggca 105420
ttttggatgc taagagacca ggaagtcaaa gcaaggcaat acacataaac agaggtaagg 105480
gctcagagag gttttagttg tgtagacttg gataagaaat tttccctttt ggacctcagt 105540
tttccttgtt tgtaaaacaa cggacttgaa ctagatattt taaaatgtgc ttccagctta 105600
gacattttgt gaccgttcta caaattacaa acataatcat catcatttca gcaaactcac 105660
atgtatttat acctgcataa gtttttggtc ttgctttcct agaaggtgac taatcccaga 105720
tcctaatcaa ttaaagaagc aatcttcaga tggggataga gccagctgag agagtgtact 105780
atggatggag tgagttaaaa ctcaggactc agattttctc cttgtgatca ttgctgggta 105840
acttccttte ttttctattt tctcatctgg aaaatcagga tatgaatccc catctctacc 105900
tcattatgtt tcaaagaggg ttaattaatc catcatgtgc attatgtgct caagaattta 105960
ctatttttca gacattttct agtaaaacat tgaagattat atgtccattt gttttgtaca 106020
catggagtgc tgtttggtac acatcataaa attgaaactg tagtttacat tctgaactca 106080
aagaattaca ccatcctcac tgatgtttac aataggtccc aatttagttt ctttagcaaa 106140
ttttatgtaa gtatggcttt gattctctct ctcactccag gtttttgtta gggaagaaat 106200
gcaagtgaac cctcattgaa ctctttctgt cctttaaatc cattctttcc cacctcaact 106260
catgtggaat tgaatgttgc ctctagtttg gagtctagca gagagttttt ggtgcatatc 106320
agtgtcccct tcactccctg acttttcaag taacatttcc cagaggcaaa ttaactctgc 106380
taagaggatc tgcttgcagc ttcaacagag ccttcatcag gtatctttgg ccaaggagtt 106440
gactgatcct gactttgcga gtcctagaga tcttttcaca aagctcctct catgtttctg 106500
cctctgattt tcttaaatgt cacagacaga ctttagattt aggggttggt taactttttt 106560
tgtaaagggc catgtagtaa atattttagg ctttgtagat catatggtct ctgtgtcaac 106620
tactcaactc tgcctttgta ggatgaaagc agccatagac aatactggaa ctaatgggag 106680
tagctgtgtt ccaataaaac tttatgggca ctgaaatttg aatttcactt aattttcaca 106740
tgtcgtttaa tattattttt ctttttacc atttaaaaat ttagaaatca ttcttagctc 106800
tttgggcctc acaaaaacag atggtagagt ggatttggtt tatgggctgc agtttgttga 106860
cctgtgcttt agctaatcac ttctgtactt ataaatctgc ataggtttta tgtttttcca 106920
tctcttggta tcttagtagg ccagtcaaag tttgaacaac ttgttagcac agaatacctg 106980
gcctagtggc ttcttggtcc tgagcttatt tactaaacaa gagaaaaaat aaataagtct 107040
agaaatgcta gaagaggata ctttttttgtt ttaatgatct agtagatcac tcctccttgc 107100
aatacccaga ggagaaactg aaaatatttc aaacattttc tagacttctg tgttgtaaat 107160
ttgtggataa ctatgaacta tatatgaatg aacttttctg gatgacacat atattccaga 107220
tggtaaaaag gaagggcttt ggggactctc tggtaccaag tgtcatggaa aaactgtgtg 107280
tctcatagaa agtagatccc aggaggccag cagagttgtg gatctgccat atattacctc 107340
atgattctgt cttcgcacac tcaccggctt aattctgggc ctccccataa cacgactaga 107400
ccacaggctt gcagaagaaa taatttagct ctgtaactca ttgaagttgg tgcccaccca 107460
agtctctgtc agtgcccaat tcgggagcca tgccaagaat ttgccattgc tgcttcatgg 107520
tggccttgtg cctgcttatt tatagcctgt gcattttatg aaacagggat taataagaag 107580
```

ttgccatagc acttgcacca ttatgtaaat atctgtaatg cttacataac ttttgtcact 107640
tgcaagacct tttgagtcca ttgccttctg ctaccatgcc ttaccaattt cctagtccct 107700
tattattatt tttcaattca ttatatttaa cttctgtgat acacgttcag aatatgcagg 107760
tttcttatat aggtatacac gtgccgtggt ggtgtgctgc aaccaacaac ccgtcatcta 107820
cattaggtat ttctcctaat gctatccctc cactagccca ccacccccta ataagcccca 107880
gtgtgtgatg ttcccctccc tgtgtccatg tgttctcatt gttcaactcc cacttatgag 107940
tgagaacatg cagtgtttgg ttttctgttc ctgtgtttgt tttctgagaa tgatggtttc 108000
cagcttcatc cgtgtccctg caaaggacat gaactcatcc ttttttatga ctgcatagta 108060
ttccatggtg tatatgtgcc acattttctt tatccagtat atcattgatg ggcatttcgg 108120
ttggttccaa gtctgtgcta ttgtgaatag tgctgcaata aacatacgta tgcatgcgtc 108180
tttatagaag aatgacttat aatcctttgg gtatataccc agtaatggga tggctgggtc 108240
aaatggcatt tcaggttcta gatccttgag gaatctccac actgtcttcc acaatggttg 108300
aactgattta cacccccacc aacaatgtaa aagtgttcct atttctccat attctctcca 108360
gcatctgttg tttcctgact ttttaatgat cgccattcta actggcattg acatggtatc 108420
tcactgtggt tttgatttgc atttccctaa tgaccagtga tgataagctt tttttcatat 108480
gtttgttggc cgcataaatg tcttcttttg agaagtgtct gttcatatcc ttcacccact 108540
ttctggtgtg gttggttatt tttttcttgt aaatttgttt aagttccttg tagattctgg 108600
atattagccc tttgtcagat ggatagattg cgaaaatttt ctctcattct gtaggttggt 108660
tgttcactct gatgatagtt tcttttgctg tgcagaagct ctttagttta attagatttc 108720
atttgtcaat tttggctttt gttgccattg cttttggtgt tttagccatg aagactttgc 108780
ccattcacaa ttgctacaaa gagaataaaa tacctaggaa tacaactcac aagggatgtg 108840
aaggacctct tcaaggagaa ctacaaacca ctgctcaagg caataagaga ggacacaaac 108900
aaaaggagaa acattccatg ctcatggata ggaacaatca atatcgtgaa aattgccata 108960
ctgcccaaag taaattatag attcaatgct atccccatta agctaccatt gactttcttc 109020
acagaattag aaaatactac tttaaatttc atatggaacc aaaaagagcc catataccca 109080
agacaattct aagcaaaaag aataaagctg gaggtatcaa gctacctgac ttcaaactat 109140
actacaaggc tacagtaacc cttatcaatt ttttatgtgc ctctccatat tctgcagtca 109200
gaagcttctt cagtcctttc agggaattgc tgggtgacta tcaaactctg gtagttcatt 109260
tttgcagttg gctgctgttg tgaggataag agttagactc actttctctt cagagataga 109320
aattatgtat taattctctg ggttctagac ccacagcaag gagcatactg ctcctcaaaa 109380
taactgaatt ctgcgagaag ccatcattgt aaaacaacaa tatcttcagt tatagtagcc 109440
atgtgtgcaa cttctggaaa ctgttattca gattttcatg ttccttccct gtctcttcat 109500
agctaggcag ctgctttcag ccttgtacag atgctagtga gctttctacc tacaaacctg 109560
cagaaaattg aactgagatt tggaggtgaa agactcttga taaagggaac aaggtttaga 109620
attctcagtc cctttgctcc caggctgtgt tgtgactact gaggcactcc agtgaaatca 109680
ctattcctcc tatctagact aatgcctgtc tctgcagagc acctcataag aacaggcctg 109740
gtagtaatat cctcatgcat tcagtcagta aatatttaca gagtgcttac tacatatagg 109800
gtattgggct gacatatgca agatacaggg cctgcttcca ggaggttata gcttattgat 109860
cataaatgtg gcatttttt tttttgagac ggagtcttgc tctgtctgtc acccaggctg 109920
gagtgcagtg gcacgatctc ggctcactgc aacctccacc tcccaggttc atgtgatttt 109980
cctgcctcac cctcctgagc agctgagact acaggggctc atcaccacac ccagcttttt 110040
ttttttttc tgtatttta gtagagacag ggtttcacca tattggccag gctggtctcg 110100
aactcctgac ctcgtgatcc acccacctca gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcgtg 110160
aaaatgtggc aatctttaaa gctcttcagt ggatgaaagg ccaccctatc tgctgtcctt 110220
ttgaacttcg caactttctt ggtacagagt gagaggttat tctcttggtt ttccatataa 110280
gtaaactgag gctttgccag ttcatcaaca ggtagtaaat aatatatttg gaatttgaac 110340
ccaagtcttc tggggtcaaa ggcagcattc actctgctct gtcacagcag ctcctcaaat 110400
aagccaacat agaaaccaag tactatgcct aggcaacaag aaaggcagca atgaagagca 110460
acagcagagt caaatatgag agaaggaagt taagaaagat gttaagtact gtggggagta 110520
actgagaaac caccaagtat cgctaacatc acagggaact tgtcttccta agaaaattcc 110580
aagcacttaa aaccgctggt agttcatcag caactctctt cattagatgt gcgagggaca 110640
tgtgggccat agtccttcta ctaacttata ttcttcaggg gaaagttctg attctgatga 110700
gacccagcat ggtagctctt aattcactgt tgtcacacga ctatagaaca ggaagcacaa 110760
cttaacacct gtgctcatga gaattttgct ccttatgacc aagctaaaga aagagcttag 110820
acaggatgtg tggctataaa tgtagattaa tggttccttg gctctttggt ttgagccttc 110880
tcagcagagc atcccacgga gtgttttcca tggggccacg agcaagagaa atccacttcc 110940
ctcctcctca atgtcagaaa atagagaata ttgtctttca ggatagaatt aaaaagtcat 111000
agaggcagca acttgttttc ctatattagg gttttaaaat tctgtttttc cttcctctcc 111060
tgggtcagat cattgtgtgg atggaccttg atttcattgt ggtatctgta tgtggaccct 111120
gaagaccatg gacttctaac aattccttaa gttacataag cacattccta caggtcacaa 111180
gctcatttac ttacaggatg gttgatttgg tcacaggtta tttcatgaaa atacttaaaa 111240
gatttgcagt gttcaaaact gcagtatctt taaacactaa aacttgaagg aagggaattt 111300
agaaatcaaa aaatctggtc aaaccatttc atggaaaagg aaagtgaggc tcagagagag 111360
gaaattactt tcctgggttt gtatagccta taaatggcag aaatgagagc ctccctgcca 111420
tttctagttt tctgtctgag agactctcct gcctaatagc taattagcag agtcacagag 111480
gtcattacct tgcaattctc aagaattatg tgaggcagca tagtaagcat ttatggccct 111540
tggttcctag aaggagctta gtccctgata gtcatctctg cctttgccat tgtgtgagac 111600
tgtcttctgt aactgtatgt cttcctccct agtaagttaa tgagtaataa aggtattcta 111660

```
tagtgagagg actctgtaag acatttcttg gtgtgaggat tgttccaagg ttgttttgtg 111720
tgtatgtgca tgtataaact tttttaggga gcatattcat agcttttaca tggatctcag 111780
aggctctata acccagagaa gattacagaa taccagtctt gtctttggta aggattttat 111840
agacccatcc tgactacagt gatatccaac atggctatgt aatgactggc actttcccca 111900
cataacatat atttattcca cactcagtgc ctactgtgta catgagacct ataccgggca 111960
ctgggataag agacatgaaa taacagctaa aattgtttat tgagcagtca gtatgcatta 112020
gatgctttgt agtcattttc ttattcaatc tgtataccct caatttacaa atgaggaaac 112080
tgaggcacag aagagttgag tgatttgccc aaagtcatac aaatagtcag tggctatgtg 112140
atgaatagtt accaacataa aagagtgaga ttactgctgt actaaaagta ggtacataat 112200
cccctgagca gacagtatga gagaatgatt tattttacct ggaaagttta ggaaggcttc 112260
acagaggagt taagggttga tctgggtctt gagggatgga taagagtttg ccagatacaa 112320
aaaggtagga agagaacttc aggaggaggg aacaggctga gcaaagacac ggcgatgtga 112380
aagtgggagg cttgtttggg gaacattatg gaatctggag gttattgtgg ggaatctcat 112440
cagatgcagc aagctgtttg acaggccttc agttggctct ttgtaccttg ctccctccgc 112500
atgctgagct gtccatagct gccctaggct ggtgtctggg attttcggaa gaaggttact 112560
atccaggtag tgtaacaaga tgcagtgcaa aagcaccaga ttggggctct ggctctgctg 112620
ctgacttacc acctggcctt aagcatgtct agttccctct ttgtacatta aaatctccat 112680
tggaacagta acatggttgt attaaatgat cttgaagatt ttacctgcac gttttgcaca 112740
tgtaccctaa aacttaaagt ataataaaaa aattaaaata aaaaataaaa atataacaat 112800
ataaatcttt aacaataatt ttagtagtaa atctctacaa ttttacagat aatccagatg 112860
catccattgg ccaatggttc actttgtatg cataatattt gggaaacagg cagacccaat 112920
ttcaatcctt agttgtaaga cttaatacat atgtgatctc gagcaaatca cttttgtatg 112980
cctctataag gataataata gctcacagaa ttatttttaag aactaaatga tgtgtaataa 113040
agctactggt actcagtaag ttttgtatcc ttttcctaga gtgagtcttg gtcataggca 113100
tgcgtatact tgcagcgtcc ctgggtaggc cgaaagagca aataagagat ggtatctatg 113160
gtattcccca ggtaaaggag gccttgggtt ggcataagat ttcacttctc tttagagtta 113220
cttaattagg gaccagaaag gccatcagca tttgtatgag aatataacaa aggtcaatct 113280
cttcctcttt actttttacc tcccagtaca ctgtgagtaa cattccccag ccagcccagc 113340
cagcacgtgt tcattgcctc tcttgacttc cagactttgg acttgaaggt gtcagagctc 113400
tctgtgtatc tttgtcccca acaagataag tctgacctcc ccagcaaatt caagtcctaa 113460
gccactgtcc aggagaaaag ctagcaaggt cataaattat tctccatatt ttccagccat 113520
tggtttccct tgtccagcca gaggtgtgtc tcaaagtatg ctgaggccag attcaataga 113580
aacctgagcc agcacctgtg taaataattt ttaaagctcc ttttcctgaa gctggatgaa 113640
tatttttaaa aactaagctg gattgtcttt tatctagcat gccgtctcct acattcctag 113700
tgctatggac ctcttggagg aatgtggttt ggttatagtg gtattgtctt gtctgttgtg 113760
ggggagggag acatttcttt cagaagcaag gtaatacttt ggtctggtct atgactctat 113820
tttgtttaaa atgaaactat ggcagtatag tggtattcat tctgcttccc ataggttaac 113880
tttacatccc tctgtcttca cccactcttc agttctgatt cttttaaaag cagccaacca 113940
aaaccagcaa gtacatactg cttatctctg acttccacca gaatcaactt cagatcttgt 114000
ccaaagctcc atctgaagag aggggaataa cacccagcca agagccctca gggcccatca 114060
gtaagtagac atcctgtcct tgaggttcct taactctgct cagcttcaga atacagaagg 114120
ggttggttct tcatttgtgt tgtttataac taaaagcctc ctactcccca ctttttgca 114180
tagcttcttc tgccatccca cctgtgtagc ctcttcaact cccccaaaac tcctctgtag 114240
cccatgtcac ttggaaagag ttttctttgt ctcttttgca acttgacaat gactagccag 114300
caagtttaag ttcaaattat tgttccatgg gagcagagat agatatagga aacaaaaaaa 114360
agggatatgg aggtatagag tgatttccca cctacctagt gagcactact gagatattca 114420
agtactctct acccaagaat tctattgata taaaggtaaa aaacttgatc ttaggtctaa 114480
tatccgttag tagtgtgacc ttgggaaaat gataccaccc ccaaaggctt agttttctta 114540
actgtaaaat aggcatacag atgaccaccc ccagaggatt cataaggata acatgagata 114600
aggcaacttg aaatttccta gcatagtgat agactttcga aaataaaatg aatcaaacac 114660
tgataacagt acttcctagt acacaaatga gaaatcagtc cctcatcaaa ttacagcaca 114720
ttttcaatgc tccaattatg tcactgtaga aatgctaatg tggattaaat aatttgtctg 114780
ttgctattta tacggataat ttgatagtag ttatttttgg acatggatag ctttgaagcc 114840
ttacagatga gtccatcccc aagtacccaa aactaaagaa agttggctag agtgatgaca 114900
aggtggcagc acagagctcc ctgcgttctg ggccctgtcc cctagctaga gagaactcca 114960
ggctataagc atttgtattc tcatagtcca atggcaggga agaagggctg gaggtgagta 115020
gttttcactc atttatttttt tcaacaagca tgtatggtat caggccttgt atgcatccag 115080
agacaaatgt gaactagccg tgtcctcaag gagattccag tctggtgggc ctgccttcca 115140
aggtcagttg cagctttagc actataaaga gcacctacct gcggcagata caatgtgatg 115200
ggacatgaca gagaaaaaat ctataagcag agcctcccca ttcccaggca ttgaaacaat 115260
cctaaccaag actggcatag tacaatgagc ctgtccctat cagcaggttt ggaagcctta 115320
acaacaacaa caaaaacaat aataatggtg atgataatca tagagcctaa tgttaccaaa 115380
cattttccat gtgttaagta ctatactaag tgcatactta atcctcacaa caatgctata 115440
agatagtaga tactcttact actaccctga ttttacaaat gtggaaactg aggcacagaa 115500
gactaagaga acaggaatac acctaattca cctcagttca acaaacatca agcatctgtt 115560
ttatgtcagg cctcgtgctg gatggcaggg agagagagat gagtaaagca tagtttcagt 115620
ccagtgggag caaatgacag cacacagtgg ggcaggtata ttgcagccct tctgcttgat 115680
gctaagaact cagtgtcagt gatgaatgaa acacagtcat tctctcaaag atcttaaagc 115740
```


30

ttagtaggag atatctgtgt ggaaacaaaa attaaatact gctgtgataa gtgtcataag 115800
agataagtgg aaaatgagag agagagatca ctgtagcaat tgattggttt aaatcaaagc 115860
ccccaaaaaa atgttattga gaattataaa acaactaatt gatttaaatc aaagcccaaa 115920
cagaagtgtt tgctaatttt atttcaattt ggttgataat ttggttgaaa tgaatttatt 115980
tcatttttta ttccatcctt acaatggaag attagtgctt gtttcccacc caaggatacc 116040
aggatatttc aggggctgta ttacaatata gttaaattat tcctttatct caaagcacat 116100
ccacactttc ccctatcctt acctttactc agggtatctc ttctgcctca ggtgcttttt 116160
ctccacattt ccatattctt aagtcctacc ttccttcagg gcctcactca aatgcctcct 116220
cctccatgaa gcattcaccc gactgaaagg taccccgccc tctcctgtac tccacatcac 116280
ttcatgggtg tctccacttc ctgctttatc tttcagtaat acacttacag ttctctttcc 116340
tccactagac tgagctcttc agaggaagac tcacttggct gaaaccatga ttttacttta 116400
aacacattga aaacctctac tggagtgcat tgtgtctggt gggcttcaac cttaattctt 116460
aagtatgtga aaacacatca cctatctgga ggtttacact ttctgctaat gactttattt 116520
ttaagcccac caccctaaca caacaaatac ttaaaacttg tcttcatttc ctttaggtct 116580
ggccctcatg catgcatata atttatagag tcactgtttt gctcggttgt cctcatgcct 116640
ctatattatt ggaggtttag attgtttcca tatactcagg ttgtattcat gtccttttt 116700
tctttttaaa tttccttagc atccatttcc accattggaa attcagggtc aaaacagggg 116760
tttgggattg gagcatgtct atcacagata accaatcatg tgttatgact taagaattta 116820
tgaaagggcc ctctacctga agatatcttg ctactgatgc tgtctcacag tgtctgaaac 116880
tcccatcata tgtggaattg ttttggaagg ctttgcctcc tgggacacat tcagccataa 116940
tcaagaaata gtattgagca ttagactgtc agtatgtcca ttagcaagac tgtggaggaa 117000
tggaatcacc aatattatat tttatagggg atacagaata caagagaagt tctgaagaga 117060
aaattcttat gtagaatagg aaggcttaga tacagcatga aagctgcagg ctttgaggag 117120
ccagaggtca aatgaaagca ttgagtattt gtttagatga aagaacagaa agggaaaaag 117180
aagcagagga agggatagta gagagaaatg tataagtttt atccatttaa cttgtaattg 117240
tgtttggcta tgggcacaat agaagcagtg agatcacttt attttatttt attctttata 117300
gacagggtct tgctatgttg cccaggctgc agtgtgcagc tcttcacaag tgtgatcata 117360
gcgtactaca ccctcaaact cctggactca agcaatcctc ccatctcagc ctcctgagta 117420
gctgggacta caagtgcaca ccaccacgcc cagtgagatc acttgaaact agggagagat 117480
gtgtgagttc tgggcaacca gtagttggct ttacatagaa ctgtaggggt caaggccaaa 117540
ggggacgtcc tgttccaagt caccttcttt ggacattaga aaaccacgag gggtttggaa 117600
atcagaaaac cagcagaggc aggaaaactc agggcagcat gggagattca gtatatacaa 117660
aaaggttcac accagtaatc aaacagaatt ttaactgctg atgtggagta gaggcagctt 117720
tgtctgctgt gtgataacca aacctttacg aatagtaggt gtatatgggg aattggaggg 117780
agataggtgg ctgtgtttag taattggttg acttcactga gatggtttgg ggattgtggc 117840
ttccagatga tcagattttc ttttttaggt agagactcca acatcattac agaactataa 117900
attacatgtg gaaaagaaag gcctcctatg ttagaataga aaataaaatg ctgtggggtt 117960
gagggacaga ggtgctgtct aggaagtcag atagcgtttt ccagttctgt ccctcagagt 118020
tccttgtcct cattgagact caatttctct tacttttttt tttatacttt aagttttagg 118080
gtacatgtgc acaacatgca ggtttgttac atatgtatac atgtgccatg ttggtgtgct 118140
gcacccatta actcatcatt taacattagg tatatctcct aatgctatcc ttccccctc 118200
ccctctcccc accacaggcc ctagtgtgtg atgttcccct tcctgtgtcc atgtgttctc 118260
attgttcaat tctcacctgt gagtgagaac atgcggtgtt tggtttttg tccttgtgat 118320
agtttgctga gaatgatggt ttccagcttc atccatgtcc ctacaaagga catgaactct 118380
tcatttttta tggctgcgta gtattccatg gtatatatgt gccacatttt cttaatccag 118440
tttatcattg atggacattt gggttggttc caaggctttg ctattgtgaa tagtgccatg 118500
ataaacatac gtgtgcatgt gtctttatag cagcatgatt tataatcctt agggtatata 118560
cccagtaatg ggatggctgg gtcaaatggt atttctagtt ctagatccct gaggaatcgc 118620
cacactgact tccacaatgg ttcaactagt ttacagtccc accaacagtg taaaagggtt 118680
cctatttctc cacgtcctct ccagcacctg ttgtttcctg acttttaat gatcaccatt 118740
ctaattggtg tgagatggta tctcgtggtt ttgatttgca tttctctgat ggccagtgat 118800
gatgagcatt ttttcatgtg tctgttggct gtgtaaatgt cttctttgag acgtgtctgt 118860
tcatatcctt tgcccacttt ttgatagggt tgtttgtttt tttcttgtaa atttgtttga 118920
gttctttgta gattctggat attacccttt gtcagatgag tagattgcaa aagttttctc 118980
ccattctgta ggttgcctgt tcactctgat ggtagtttct tttgctatgc agaagttctt 119040
tagttgaatt agatcccatt tgtcaatttt ggcttttgtt gccattgctt ttggtgtttt 119100
agacatgaag tccttgccca tgcctatgtc ctgaatggta ttgcgtaggt tttcttctag 119160
ggtttttatg gttttaggtc taacatgtaa gtctttaatc catcttgaat taattttagt 119220
ataaggtgta aggaagggat ccagtttcag ctgtctacat atggctagcc agttttccca 119280
acaccattta ttaaataggg aatcctttcc ccatttcttg tttttgtcag gtttgtcaaa 119340
gatcagatgg ttgtatatat gcggcattat ttctcagggc tctgttctgt tccattggtc 119400
tatatctctg ttttggtacc agtaccatgc tgttttggct actgtagcct tgtagtatag 119460
tttgaagtca gatagcgtga tgcctccagc tctgttcttt tggcttaggg ttgacttggc 119520
gattcaggct ctttttttggt tccatatgaa ctttaaagta gtttttttcca tttctgtgaa 119580
gaaagtcatg ggtagcttga tgaggatggc attgaatcta taaattacct tgggcagtat 119640
ggccattttc acaatattga ttcttcctac ccatgagcat ggaatgttct tccatttgtt 119700
tgtatcttct tttatttcat tgagcagtgg tttgtagttc tccttgaaga ggtccttcaa 119760
gtcccttgta agttggattc ctaggtattt tattctctta gaagcaattg caaatgggag 119820

```
ttcactcatg atttggctct ctgttttctg ttattggtgc ataagaatgc ttgtgatttt 119880
tgcacattga ttttgtatcc tgagactttg ctgaagttgc ttatcagctt aaggagattt 119940
tgggttgaga cgatggggtt ttctaggtat acaatcatgt catctgcaaa cagagacaat 120000
ttgacttcct cttttcctaa ttgaatgccc tttatttcct tctcctgcct gattgccctg 120060
gccagaactt ccaacagtat gttgaatagg agtggtgaga gagggcatcc ctgtcttgtg 120120
ccagttttca aagggaatgc ttccagtttt tgcccattca gtatgatatt ggctgtgggt 120180
ttgtcataga tagctcttat tattttgaga tacgtcccat caataactaa tttattgaga 120240
gtttttagca tgaagcgctg ttgaattttg ttaaaggcct tttctgcatc tattgagata 120300
atcatgtggt ttttgtcgtt ggttctgttt atatgctgga ttatgtttat tgatttgcgt 120360
atattgaacc agccttgcat cccagggatg aagcccactt gatcatagtg gatacgcttt 120420
ttgctggtat tttattgagg atttttgcat caatgtttat cagggatatc ggtctaaaat 120480
tctctttttt gttgtgtctc tgcctggctt tggtatcagg atgatgttgg cctcctaaaa 120540
tgagttaggg aggattccct ctttttctat ttattggaat agtttcagaa ggaagggtac 120600
cagctcctcc ttgtacctct ggtaggattc agctgtgaat ccatctggtt ctggacttct 120660
tttgattggt aagctattag ttatatcctc aatttcagag cctgttattg gtctattcag 120720
agattcaact tcttcctggt ttagtcttgg gatggtgtat gtgtcgagga atttatccat 120780
ttcttctaga ttttctagtt tatttgcata caggtgttta tagtatgctc tgatggtagt 120840
ttgtacttct gtgggatcgg tgattatatc ccctttatca ttttttattg cgtctatttg 120900
attcttctcc cttttcttct ttattagtct tgctagtggt ctatcaattt tgttgatctt 120960
ttcaaaaaac cagttcctgg attcattgat tttttgaagg gtttttttaca tctctatttc 121020
cttcagttct gctctgatct tagttatttc ttgccttctg ctagcttttg aatgtgtttg 121080
cccttgcttc tctagttctt ttaattgtga tgttagggtt tcaattttgg atctttcctg 121140
ctttctcttg tgggcattta gtgctataaa tttcccctctc cacactgctt tgaatgtgtc 121200
ccagagattc tggtatgttg tgtctttgtt ctcattggtt tcaaagaaca tctttatttc 121260
tgccttcatt tcattatgta cctagtagtc attaaggagt aggttgttca gtttccatgt 121320
agttgagcgg ttttgagtga gtttcttaat cctgagttct agtttgattg cactgtagtc 121380
tgagagacag tttgttataa tttctgttct tttacatttg ctgaggagtg ctttacttcc 121440
aactatgtgg tcaattttgg aataggtgtg gtgtggtgct gaaaagaatg tatattctgt 121500
tgatttgggg tggagagttc tgtagatgtc tgttaggtct gcttgacagt ggagtgttaa 121560
agtctcccat tattattgtg tgggagtcta agtctctttg taggtctcta aggacttgct 121620
ttatgaatct gggtgctcct gtattggttg catatatatt taggatagtt agctcttctt 121680
gttgaattga tccctttacc attatgtaat ggccttcttt gtctcttttg atctttgttg 121740
gtttaaagtc tgttttatct gagactagga ttgcaatccc tgccttttttg tgttttccgt 121800
ttgcttgata aatcttcttc catcccttta ttttgagcct atgtgtgtct ctgcatgtta 121860
gacgggtttc ctgaatacag cacactgatg ggtcttgtct ctttatccaa tttgccagtc 121920
tgtgtctttt aattggagca tttagcccat ttacatttaa ggttaatatt gttatgtgtg 121980
aatttgatcc tgtcattatg atgttagctg gttattttgc tcgttagttg atgcagtttc 122040
ttcctagcct cgacggtctt tacaatttgg tatgtttttg cagtggctgg taccggttgt 122100
tcctttccat gtttagtgct tccttcagga gctcctgcag tgcaggcctg gtggtgacaa 122160
aatttctcag catttgcttg tctgtaaagg attttatttc tccttcacct atgaaggtta 122220
gtttggctgg atatgaaatt ctggttttaa aattcttttc tttaagaatg ttgaatattg 122280
gccccactc tcttctggct tgtagagttt ctgctgagag atcagctctt aatctgatgg 122340
gcttcccttt gtggggaacc tgacctgttt ctctggctgc ctttaacatt ttttccttca 122400
tttcaacttt ggtgaatctg acaattatgt gtcttggagt tgctcttctc aaggagtatc 122460
tttgtggtgt tctctgtatt tcctgaattt gaatattggc ctgccttgct agattgggga 122520
agttgtcctg gataatatcc tacagagtgt tttccaactt ggttccattc tccccatcac 122580
tttcaggtac accaatcaga catagatttg gtcttttcac atagtcccat atttcttgga 122640
ggctttgttc atttcttttt attcttttttc ctctgaactt ctcgcttcat ttcattcatt 122700
tgatcttcaa tcactgatac cctttcttcc agttgatcta atcggctact gaggcttgtg 122760
catttgtcac gtagttctcg tgctgtgttt ttcagctcca tcaggtcctt taaggacttc 122820
tctgcattgg ttattctagt tagccatttg tctaattttt tttcaaggtt tttaacttct 122880
ttgccatgcg ttcgaacttc ctcctttagc tcagagtagt ttgattgtct gaagccttct 122940
tctctcaact cgtcaaagtc attctccatc cagctttgtt ccattgctgg tgaggagctg 123000
cattcctttg gaggaagaaa ggcactctga tttttagagt ttccggtttt tctgctctgt 123060
tttttcccca tctttgtggt tttatctccc tttggtcttt gaagatggtg atgtacagat 123120
gagcgtttgg tgtggatgtc ctttctgttt gttagttttc cttctgtcag gaccctcagc 123180
tgcaggtctg ttggagtttg ctgcaggtcc actccagacc ctgtttgcct ggttatcagc 123240
agcagaggct gcagaacagt ggatattggt gaacagaaaa tgttgctggt tgatcattcc 123300
tctggaagtt ttgtctcaga ggaatacccg gatgtgtgag gtgtcagtct gcccctactt 123360
gggggtgcct cccagttagg ctactcgggg ttcagggaac cacttgagga ggcagtctgt 123420
ccgttctcag atctccagct gcatactggg agaaccacta ctctcttcaa agctgtcaga 123480
cagggacatt taagtctgca gaggtttctg ctgccttttg ttcggctatg ccctgccccc 123540
agaggtggag tctacagagg caggcaggcc tccttgagct gtggtgggct ccacccagtt 123600
cgagcttccc agctgctttg tttacctact caagcttcag caatggcggg caccctccc 123660
ccagcctcgc tgctgccttg cagtttggtc tcagactgct atactagcaa tgagcgaggc 123720
tctgtgggcg taggaccctc tgagccaggc acaggatata atctcctggt gtgccgtttg 123780
tgaagaccat tgaaaaagtg cagtattatg gtgggagtga cccgattttc caggtgccat 123840
ctgtcacccc tttctttgac taggaaaggg aattctctga tcccttgtgc ttcctgggtg 123900
```

aggcgatgtc tcgccctgct ttggctcatg ctcggtgcgc tgcacccact gtcctgcacc 123960
caccatttga cactcccctg tgagatgaac ccggtacctc agttggaaat gcagaaatca 124020
cccatcttct gtgttgctca cgctgggagc tgtagactgg agctgttcct attcggccat 124080
cttcacaaaa atcttacttt ggtttctagt gttaccaccc actgttcttt ctcatctcaa 124140
ccctgagtat aagtacagat cacattcctt gggttcttag aaaataatag aaatgaactc 124200
tcattcatca aaatgcccat tagtaaatac tgagggagaa caaactagaa atccagtata 124260
gaaaataaaa ataggattat attccttgga atctcagaaa aaaacaatga agagctttct 124320
ttgggcatta gacactttcc cataaggtgg ctgactctct tttagtcatg tcagcttggc 124380
ccaatcttca cttggtagcc cttctttctt cttcattaat ccatctccta tgctcctatg 124440
gggtcctaga gaaatgccca tcatgtacac acacatctaa taacacaaag atcactctcg 124500
actagcaagc ccttttatga tggtgtgagc atttgacacc cttgttgcta gtaacatcag 124560
tgagtgacct gacccatttt tggaacagaa tatgatcagt atgttgcctc aaggaggccc 124620
tcactgttct aggaaatata attccagagt ttgctgactc acaccatgga atatatgcat 124680
aaaatggatc ctgcagataa gcctttctct gactagtttc agacattttt ttctgggtaa 124740
ttttaaagtt atttttatt tttgtgggta caaagtaggt gtatatatgt atgaggtacc 124800
tgaggcattt tgatacaagc atacagtgta taataatcac cagagttaat ggggtatccc 124860
tcaccacaag catttatcct ttctttgtga tacaaacaat ccaattatat tcttttagtt 124920
attttaagat gtataataaa ttattgttga ctgcagtcac cctgttgagc tatcaaatac 124980
tagatcttat tcattctaac tatacttttg tacccagtag ccatcccact tcctcccctc 125040
ccactaccct tcccagcctc tgataaccat cattccactc tctatctcta tgagctcaat 125100
tgttttaagt tttagctccc acaaatatgt gagaaaatgc caagtttgtc tttctgtgcc 125160
tggcttattt cacataatat aatgtcctct agttccatcc atgttattgc aaatgacagg 125220
atctctttct tttttatggc ttaatagtac tttattgtat gtatgtacca cattttcttc 125280
atccatttgt ctgttgatag acaagagttg cttccaaata ttgactattg tgaatagtgc 125340
tgcaataaac gtgggaatgc agatctcttt gatatactga ttttctttct ttagggtgta 125400
tacccagcag tgggattgct gggtcatatg atagctctat ttttagtatt ttgtggaacc 125460
tcaaatctat tctacataat ggttttactg acttacatat ccaccaacag tgtatgagga 125520
tactcttttc tccacatcct caccagcatt cattactgcc tgttctttgg atgaaagcca 125580
ttttaactgt ggtgaaatga gatctcattg ttgttttgat gtgcacttct ctgatgatca 125640
gtgaggttga ggaccttgtc atatatctgt ttgtcatttg tatgttttat tttgagagat 125700
gtctacccag atcttttgcc catttttaa tcagattgtt agatttttt tttcctacag 125760
agtgcttgag ctctttatat gccctagtta ctagtccctg gtcagatggg tagtttgcaa 125820
atagttgctc tcattctgtg ggttgtctct tcactttgtt gatcgaatca cttgctgtgc 125880
agaaggtttt taacttgatg tgacctcatt tgtccatttt tagttgcctg tgctggtgcg 125940
gtattactca agaaatttttt gcccagatta atgttctgga gagtttcccc aatgttttct 126000
tgaagtagtt tcatggattg atgtcttaga tttaagtctt taatatgttt tgattttatt 126060
tttgtatttg ctgagagata gggctctagt ttccttctgc atatggatat ccagtttttc 126120
tagcaccttt tgttaaagag actattcatt ctctaatata cgttcttggc acctttgttg 126180
aaaataagtt cactgtagat gtatggactt gtttctgggt tctctgttct gttccattgg 126240
tctatgtgtc tgcttttatg tgaataccat gttgttttgg ttgcaaaagc tctgtagtat 126300
aatttgaaat caggtaatgt gattcttcca gttttgctct gttctttttc ctcaagatag 126360
ctttgcctat cctgggtctc ttgtggttct atataaattt taggattatt ttttctattt 126420
atgtcaagaa tgtcattgat attttgatat aaattgcgtt gaatctgtag atagcttcag 126480
gtagtgtgga cattttaaca atatcaattc ttgaaatcca cgaacatgga atatccttct 126540
attatttgga tgtcttcttc aatttcttat attaattttt ttttagtttt cattgtagag 126600
atatttcatt tatttgacta agtttattgc taggtatttt attttatttt tacctattga 126660
caatgggatt gctttcttga tttctttttt agattgttca ctgttggcat acagaaatgc 126720
tactgatttt tatgtgatga ttttgtatcc cgcaacttta ctgaatttgt ttatcagttc 126780
taataggctt ttggtgcaga ctttaggctt ttccaaatat aagatcatat tatctgcaaa 126840
caagaataat ttgacttctt tcttttcaat ttggatgcct ttcatttctt tctcttgtct 126900
gattgctcta actaggactt ccagtactct gttgaataac agtggggaaa gttaacatcc 126960
ttgttttgtt tcagatctta tagccaaggc cttcagtttt tctgaattta gtatgatact 127020
agctatgggt ctgtcatata tggcttttat tatgttgaag tatgttccct agtttttga 127080
aggtttttat attttaagga agataaaaat tgaactttat caaatgcttt tcatgcaaca 127140
attgaaatga tcaagtgctt tttgtctttc attctgttga tacgatgtat cacactgatt 127200
gacttgtgta tttagaacca tccttgcatc ccgtggtaaa tcccacttag tcatggtgaa 127260
tgaacttttt aatgtgttgt tgaattcagt ttgctagtat tttgttgggg atttttgcat 127320
cagtgtttat cagggatatt ggcctatagt tttccttttt tttatgtgtc ttttgggttt 127380
tgttatcagg gtaatactgg ccttgtagaa tgagtttgga atgattctct cctctatttt 127440
ttgaaatact ttgaatagga ttgatgttac ttctttaaat gtttggtaaa attctgcact 127500
gaagccattg ggtcctgggc tttttactgc tggggagact tttcattaca gcttcaatct 127560
tattacttgt tattggtctg ttcaggcttt agatttttt catgaatcaa tcttcacaag 127620
ttgtctgttt ctcaaaattt atcaatttct tctaggtttt ccaatgtatt gtcatccagt 127680
tgctcataat gccctctaat gatgccttga atttttgcag taaccactgt aatgtttcct 127740
tttttaatct ctgattttat ttgagctttc tctttttttc ttagtctagc taaatatttg 127800
tcaatgttgt ttgttcatcc acaaaaccaa cttttcattt cactgatctt ttgtattatt 127860
ttttcctttt aattttattt atttctattc tgatatttat catttcattt cttccagtta 127920
tttgagtttg gtttgctctt gcttttccag ttctttaaga tgcattgtta ggttatttat 127980

ttgaactttt ttgatatagg tgcatattgc tataaacttt caccataata ttgcttttgc 128040
tgtatcccat aggttttagt atgttgttta gtatgtttcc aatttggtac atttcaataa 128100
atttttaaat tttcttcttt atttattgac atagtcattc cagagtatac tgtttaattt 128160
ccatgtggtt tgtatagttt ccaaaattcc tcttgttatt gatttctagt tttattccat 128220
tgtggtcaga gaagaagctt gatatgaatg caattgttaa taatttttt aaaacttgtt 128280
ttgtgaccta agatatgatc tgtcattgag aatgatccat atgctgagga aagaatgtat 128340
attctgcagc cattggataa aattgtcttt aaatatctat taggtccatt taagacataa 128400
tgcagattaa agccgatgtt tcattgttca tttttctgtc tggatgatct cttcagtgct 128460
gaaagtggtg tgttaaaatc tctaaatatt attgttttgg gatctttctc ttctttcaac 128520
tctgataata tttgctttag atacctgggt gctccagtgt tgggtgcata tatacttaaa 128580
attgttgtat cctcctgatg aattgacccc tttatcatta tataatgacc ttctttttct 128640
ctttgtgtag tgtttgtctt gaaatctatt ttgtcggata ttagtattgc tgctaatttt 128700
tttggtttcc atttgcatga aatatctttt tcattccttt attttcaggc agcgtgtttc 128760
tttatattta ataggtgaaa tatgtttctt gtaaataaaa attattattt taaaatattt 128820
ttaaaataat actatttttt aataagaaca attattattt tttaaaaaat ttcattagtt 128880
ttgggggcac aagtggattt tggttaaatg ggtgagttct ttagtagtgg attttgagat 128940
tttagtgcag cagccacctg agaagtgtac attacccata tattatatat atactatata 129000
tgctttatat atatagtgtg tatatataat atatatacaa ctacatattg ggtaatgtac 129060
acttctcagg tgactgctgc actaaaatct caaaatccac tactaaagaa ctcacccatt 129120
taaccaaaat ccacttgtgc ccccaaaact aatgaaattt tttaaaaaat aataattgtt 129180
cttattaaaa aatagtatta ttttaaaaat attttaaaat aataattttt atttacaaga 129240
aacataattc acctattaaa tataaagaaa cacgctgcct gaaagtaaag gaatgaaaaa 129300
gatatttcat gcaaatggaa accaaaaaaa ttagcagcta tactaatata ttatatatat 129360
actacataaa gcatatatat agtatagtat atatataata catttataaa gcatatatat 129420
agtatgtaga taatatatgt ttatatactt taagttctgg gatacatgtg cagaacgtgc 129480
aggtttctta cataggtata ctcgtgccat ggtggtttgc tgcacccatc aacctgccat 129540
atacattaag tatttctcct aatgctatct ttcccctagc cctaccccac tccctgacag 129600
gccctggtgt atgatgttcc cctcccctgtg tccatgtgtt ctcattgttc aactgccact 129660
tatgagtgag aacatgtggt gtttggtttt ctgttcttgt gttttagttt gctgaggatg 129720
atggtttcca gcttcatcca tgtccctgca aaggacatga actcatcctt tttgatggct 129780
gcatagtatt ccatggtgta tatgtgccac gttttcttta tccagtatat cattgatggg 129840
cattttggtt ggttccaagt ctttgctatt gtgaatagtg ctgcaataaa catacgtgtg 129900
catttgtctt tatagaagaa tgatttataa tcttttgggt atatacccag taatgggatt 129960
gctgagtcaa atgatatttc tggttctaga tccttaatga attgccacac tgtcttccac 130020
aatggttgaa ctaatttatg ctcccaccaa cagtgtaaaa gcgttcctat ttcttcaaat 130080
cctcaccagc atctgttgtt tcctgacttt ttaatcgcca ttctaactgg catgagatgg 130140
tatctcattg tggttttgat ttgcatttct ctaatgacca gtgatgatga gctttttttc 130200
atgtttgttg gcagcataaa tgtcttcttt tgagaagtgt ctgttcatat tcttcaccca 130260
ctttttgatg gagttatttg ttttcttctt gtaaatttgt ttaagttcct tgtcgattct 130320
ggatattagc tctttgtcag atgaatagat tgcaaaaatt ttctcccatt ctgtaagttg 130380
cctgttccct ctgctgatag tttcttctgc tgtgcagaag ctctttagtt taattagatc 130440
ccatttgtca attttggctt ttgttgccat tgcttctggt gttttagtca tgaagtctct 130500
acccatgcct atgtcctgga tggtattgcc ttggttttct tctacagttt ttatggtttt 130560
aggtcttgca tttaagtctt taatccatct tgagttaatt ttgtataacg tgtaaggaag 130620
aggtccactt tcagttttct gcatgaggct aacgagtttt cccaacacca tttattaaat 130680
agggaatcct ttccccattg tttgtttttg tcaagtttgt caaagatcag gtggttgtag 130740
atgtgtggtg ttatttctga ggcctctgct ctgttccacg tgtctatatc tctgttttgg 130800
taccagtacc atgctgtttt gggtactgta ccacttgatt ggtgagagag ggaatccttg 130860
tcttgcactg gttttcaaag ggaatgcttc agcttttgcc tattcagtat gaccaatatg 130920
tagtctttta ttcctcaccc tctctcaaca ccccaccccc acggagtcct caaagtccat 130980
tatatcactc tgtatgtttt tgcgttctca tagcttagct cccacttata aatgagaaaa 131040
tacagtattt ggttttccat tctttggtta cttaattagt ataatggcct ccagctccat 131100
ccaggtgtct tgtttttcat ccattcagcc agtctataac ttttgcttgg agagtttcgt 131160
ccatttagat tcagcgttat gattgataac taagggctta ctcctgccat ttggttgttt 131220
tctggttatt ctgtggtctt ctcttccttt tttccttctt tcctgtctcc cttttagtga 131280
aagtggtttt ctctggtggt gtattttatt ttcttccttt ttatttttttt ttgtgtgtat 131340
ttgttgcatg ttattgattt gaggttacca tgaggcttgt acataatatt ttctaactca 131400
ttatttcaaa ctgatgacaa cactctatcg cataaaaaaa catggaaaga gaaaactaat 131460
aaaaactcta cattttaact tcatctctct gcttgttgtc actttgtcgt ttctatttac 131520
atcttattgt actgtttatg tcttgaaaag tagtttcagt tattactttt gattggttca 131580
tctcatagtc tttctactca agatatgagt agttcacaca ccacaattac agtgttacaa 131640
tattctgtgt ttttctgtgt actttcaatt acccatgagt tttgtatttt cagataattt 131700
gttattgctc actaacatcc tattctttca gattaaagag ctccctttag catttcttgt 131760
aggaaaagtc tggtgttaat gaattccttc agctcttgtt gatctgtgaa agtctttatt 131820
tttccttcat gtttcaagga tattttcact ggatagtcta ttctagggta aaagtttttt 131880
ttttttttt cttcagccct tcaggtaagt catgccactc tctcctggcc tataaggcta 131940
ccactgaaaa gtctgctgcc agacatatat gagttccatt ctatgttact tgtttatttt 132000
ctcttgttac ttttaggatc ctttctttat ctttgacctt tgggagtttg attattaaat 132060

```
gccttgaggt ggtctttttt ggattaaatc ttcttcgtgt tcttgtactt ggatattaat 132120
atctttctct aggtttggga agttctctgt tattatccct ttgaataaac tttctaccaa 132180
gatctctctt tctctctctg tctctctctc tctctctctc tccttcttaa ggccaataac 132240
ttttagattt gccctttttga ggctgttttc tagatctcgt aggtgtgctt cattgtttgc 132300
tatttttttt tttttttttgt ctcttctgac tacattttca aatagcctgt tttaaaactc 132360
actaattctt tcttttgcct ggtcaattat gctgttaaga gactctgagg cattcttcag 132420
tgtgtcagtt gcatttttca gcaccagaat gtctgcttat tttttttttag attatttcca 132480
tctctttgtt aaatatatct gatagaattc tgaattcttt cttagtgtta tctttaattt 132540
ccttgaattt cctcaacaca actattttga attatctgtc tgaaaggtca catatctcta 132600
tttttccagg attgctatct ggtgctttat ttagttcatt ttgtgaggtc atgttttcct 132660
ggatggtgtt aatgctagta gatgtttttc agtgtctgag cattgaaaag ttagatgttt 132720
attgtagtct tcacagtctg ggcttgttca tacctgccct ccttgggaga ctttccaagt 132780
attcgaaggg atttggatgc tgtgatctta gtctttggtc actgcagcca tatctgcttt 132840
atggagcatc ccatgctcag taatgctgtg gctctttcag actcatagag ttactgcctg 132900
catgctcttg ggtaagagcc aggaaaattc cctggattac caagcagaga ctcttgttct 132960
cttctctcac tttccccccaa acaaaatagag tctctctctc tctctctctt tctctctctc 133020
tctctccctc tcattctctg ccgacctgcc tgaatctggg gtagggatga cacaatcaca 133080
tttgtagtca acaccattgg gactgtgcta ggtcagaccc aaagctggca cagcactgag 133140
tctcgcccaa cgcccacaga gaccactccc tgggtaatgt ctgtgtttgc tcaaagccta 133200
agggctatac aatcagtcag tggtgaagcc agcctgtctt atgtccttcc cttcagggtg 133260
atgagttcct caagcaggtc cagggatggt gtccaggagc caaggcctcg agctgtgact 133320
gagctggcac ccaatccata agacaaagat tttttccaca ctttccttcc ttgtcctcaa 133380
gcaaaggagt ctctccctgt ggccaccacc acccccatgt tcatggcaag tattgtctgg 133440
ctaccaccaa tcttcactca aggcccaggg gttctttagt tagcttatgg tgaatgctac 133500
caaggctgag tctctccctt caaggaagtg ggctcctctc tggcccaggg caggtccgga 133560
aatactatcc aagagccaag gcctggaatc agtttcccca agagtccatt tggtgctcta 133620
cacccactgt ggcagaacca gtacccaagc tgcaagacaa agtcctcttt actcttcctt 133680
ctcctttaca gagactctcc ctatagccac cacagctggg aatatgctgg gtcactcttg 133740
aagcaagaac agctctgagt ctcactcaaa actcctggca agtactgcct ggctatcaca 133800
ctgattattc agggcccaag ggctctttag tcagcaggag atgaatcctg ccagtactga 133860
ttccttccct tcaaggcagc cggtttcttt ctggcccagt gtgtatctag aaatatcatt 133920
tgggagctag ggcctggcat ggtgacctca ggactctgcc tggtgccctg ttctactgtg 133980
gctgatgtag tatccaaatt gcaagaccaa gtcctcttta ctctcccctc tcctgtcttc 134040
aagcagaagg aatgagtccg ccctggagtt gggagctgca ttgcctggga ttggaggagg 134100
ggtggcacaa gcactctctt ggtcacccca gctggtgtct tactaggtcg catgttcccc 134160
aagtccactg gctctgaggc tagcacacca ggatttgacc aagaattgca attcttgtgg 134220
cttacactgc ctttcaagtt tatttgagat cccagagcac tttagcccac agtgacaggg 134280
cttgccagaa tttagtttct gactgctgag atggacaatt tgcgtctgat tagggctggt 134340
ctaagtgctc cttctgtggg cactggctga gttctgctcc atgttgcttt ctgctgtgac 134400
agggcaacat tgagtttcaa tgcaagtccc acagtcactg caatcttcct ctcccaagcc 134460
tgctctgaac accatgtggt tgctgctggg ggctggggga gggatgttgt aggcaattca 134520
agaatgtctt tcctaccctt ttcggtgctt ctttccttgg tatgatatta aaaccagtta 134580
ctgtgattgc tcacctgatt tttggttctt atgaaggtgc ttttttgtgt ggatcactgt 134640
tcaatttgtg cctgcaagcg gggatggggg acaattgctg gaggcttctc tttggccatc 134700
ttgctccacc tctaccctag tattagcaat ttcaaagcag ttgggatgga ggtagaagga 134760
aagggcgctt ggaatcagaa aatccatgtc ttagctttga gccttagaaa attcatttga 134820
cccttgtaag cctcagttgc ttcatctgta aaagagaaat aatataatgg ctgaaaagat 134880
caaaggtgat aatgcttttg aaaacactat agaaaatgac aaaatatcac atgagtatta 134940
ttttctagtt tctaggagtc tccttaccat tgtacaggac aaccatgtct atttttaaat 135000
aaattattat ttgcctctga gcaaccctgc aaagagttgc ctgtaggaga aacagcttta 135060
cttgcaaatc actccactgt tttctttgtg cacagcttat taatacataa ggcacatgtc 135120
ctccagcctg cagtaacatt ggaatcatta cctctttgga gtacctacca gagcttctca 135180
aagtgaattt tgtttatcac cacaaaaaat agtctgttgc agagataacc tccaaattca 135240
atgacaatat ttccaatcac ttttgcatga tgcagaaata gacaaatata taattttgct 135300
tatagagaca attattgtct cccaacaagt gatcagtagt cagaaaatgg ccaagaaata 135360
ccatggggtg tgccttccca taacagctta tctttgtgtt ttagttgcaa ggttactaaa 135420
agcctgtgca gggtttatgg caaaagtaaa acttgctcca ggagcaagcc cttgtttcat 135480
tgtctaatgt tcttaatccc cagcagacag gatttggatc tggcatttgg taacagggca 135540
gtttccaaag ttgctgtacg caacttgagg aagagaggtg atattatcgg aatgaatttc 135600
tttgttgtaa gttataaatg tatgggcttt tccaatccca tcacccttaa aactttattt 135660
gttttctgca gtgagggtgt ctccgttgtc tttaatatgc ttgctttgag ttcatggatg 135720
aacattcctg cctggctgac atgtggactc tctgaaattg ttataaggtc tttttctttg 135780
tttttttctt gatgcccaag ctgccaaggg tagtactggc agtggtgggc agacaaggag 135840
gtgatagcaa actttgtcct ctggcctccc ttgacccatt ccattcatta tctaagggac 135900
tccaagccag cattccacag agtgccctca ccaaactcac taagactgaa ggcgaaccag 135960
gattccaaac agccattatg aaaggaaaga gagagagact tagggtttgc aaaataagat 136020
accctgttga ttctttttat tccatacaga tactactatt ctttaggaaa acgttaaaat 136080
cacatgatct tccaggacct gggctgcttc tttaagaagc atgttacaga aagctttatt 136140
```


35

ggccaacaac atattgaaag atagattaat caatcattca ttcaaataag gtatattcag 136200
aattgaggta tattgtagcc agacagtgag actacaaaaa aagaatgcac cgtaccctta 136260
tctcttgcac aatctaacga gggagataac cactctttca atttatagtg acctataaca 136320
tttcgtacac tgctgaatat ctttacatgg taataacaca atggaaagct tgcaaaatag 136380
acagaggcta ggggaagaag gattgagtgt gaatatagcc tcttataaat cgagaggaat 136440
ggtctgtgtc ttctgatcat acagagataa taaatatgga aatgatttca aactaacaaa 136500
gcaaatgtgc agaaaatact gagaatatag tgggcaggat acctgagttt tggttccatc 136560
tctgttattg actcattgtg taatctgagt caggtctgtt ctgctctctg gatctcaccc 136620
tttcctatct gtaaaatgag attgttggat tagatgatct ccatagaggt tctcacctat 136680
tctgacattc aaaaggactc ctaatttttc ttatataata ataatatata tgatctgtag 136740
agtgctttac actttatatg atatttttgc atctgttatc tcatgtgaga aaagcactgg 136800
actgctggac tggcaatgag gacacctgga ttcttgtctc tgttttgaca ctgattcatg 136860
gtgtgatctt caagcaaatt ctctgagttt cagtttctca atctgtaaaa taggggggta 136920
tgaagattgg actaaatcag taggtctcta aaatgttcca caaagccctg gggtgggggg 136980
ctcctacaga gtttcgctaa ggcaaaccac aacgctaagc ctgcatggaa gaggagaaaa 137040
agagtggcct gacaagagaa gttcccagtt tcctatgcca accccaggca gattacattt 137100
aattttatct gatttatata gagagtttct atgtaatgtt ttattcttaa aaatagttta 137160
ctataaaaaa ctcaactggt ttgattttta aagattgcac atataagtga gatcatgcag 137220
tcagtatttg tctttctatg cctggcttat ttcacttagc ataatgtctt ccagcatcat 137280
ctatgttgct gcaaatgaca gacttttctt ttcattaaag gctatatagt attccatcgt 137340
gtatgtacac cacattttct cttttgtaac tttcatttta ggttcagggg ttcatgtgca 137400
tgtttgatat ataggtaaac tgcatgtcag agaggtttct tgtacagatt atttcatcac 137460
ccaggtaata agcatagtat ctaatcaatt tttttctgat cctctcccct ctcccaccct 137520
acaacctcaa gtaggccctg gtgtctattg ttcccctctt tgtgtccatt acaccacatt 137580
ttctttatcc acttatccat ccatggacac ttagtttgct tccatatgtt ggctattgtg 137640
aataatgctg aaaaaagtca aactcataga agcagagagt agaatggtgg ttaccaggga 137700
ctgggaggca gttgactgag ctaggaaaag agagataata aaagggtaca atgtgtcagt 137760
tatatagaag gaataagtta tattgaacta ttgcacagca tggtgaccat agttaataat 137820
aatgtattat atgtctcagt attgctaaaa gagtaaattt aaatattcta accacaaaaa 137880
attattagta ggcaaggtga tggatatgtt aatttgcttg atttaatctt tctagaatgc 137940
atacatatat caaaacatcc cactgtaccc cataaatata tacaattatt atttgtcaat 138000
ttagaaattt aaaaacttga tttagatgag ctctaaggcc ttaagtatta aagtattaag 138060
tattaaagtg atatgtaacc aagtatattg tttggtaact tcatttttgt tattatttta 138120
acaaaccaat atattgtgaa tatacttcca agtgaaaaga aaaaagacat tgcagtcatc 138180
actaataact gcaaaacatt cctttgcaag aatatggaat aattcattta atcattcccc 138240
taatgttaga cattcaaatg tttccaactt tttctattta aataatgcta caataaactt 138300
ctattttgtg cttattgtat tattttctta caacacatcc ctagaagtgg aattcctaga 138360
agtttataca catttccaat ttttttccaa atatatggca aaatttctct ctaaagtatt 138420
tttattccta ccagaaatac ctcttcacca acacgtagta tttaatctgt accaatctgg 138480
cttaagacaa tgatatttaa tttgtatttc tgtgatttct agctaaatta aataatcttc 138540
atatgcttat tggtcatttg tacttctaac tgctttctcc tgtctgttgc ccatttttct 138600
attgtgctgt ttatttttat atatcgaata tattgaccat tggttttaca tacttgatgc 138660
taataattat tcttagttta tggtttgtct ttgagtttta taatggtgtt tatttcacat 138720
aagaaattat aaatgttttc taatgaaatt tatcaagtct gtcttcactt atgttttctt 138780
cattgtcaat aacttaaaat gacctttttct acctttaaaa attttgaaat tttcctctgt 138840
attgtctaat agtacttaca tgatttcctc ttttaaattg acatatttaa tccatttgga 138900
atttattttg attttaacta gtaatttaac tttatttttct tctccaaatg attcactagt 138960
tgttctgaca ttatttagtg aataattcat cctttcttca ctgaattgga atggcatatt 139020
ccatatactg tgtctggttt tggcttttct gatctcttcc actgatcaac ctaagctgga 139080
gccagtatca aactgttgta atcattatgc ctttagatac tttaaatgta cagcagggaa 139140
tgtcttatta ctcttatttt tcacaaatat cttggcattg tctcatgttt tattccttca 139200
gataaatttt gggattattt tgtcaagatt ttgtttgagt tgttttaaat ttttagattt 139260
cattgggaaa gaactgaaat ccttgaaata ttgcttcttc ttagccagga atatggtaca 139320
actttgcatt taattcagtt ctttccttaa ataccaccat gaagtttttt gttttgttca 139380
tataggtcct gcattaacac catatatata aagtgtgaga aatactacat tcttcaggat 139440
tctctgtagg ttaacaatga agatgatgac tcaacccttt ctttgtttgc ataatgtgat 139500
gccactaata gtgggtaact tctctgcctt acctcctctg ttccaaacag gatttttcag 139560
aatgaacaaa ttaaaagaat cataatcaga cactaacccc aagccatact gcatggcagc 139620
accaatggga ctgacagaaa acaacagaaa taggaagaaa tcctacagag aaacaaactt 139680
gaaagctgtc tcatggcctt tgaatcatac ttaagtttta tgatggaagg atacgactat 139740
gaagaaagac acagagcaac atcagacagt caagaatttc agagccagct ggcatgcagt 139800
ggacctcatg ccagcccatt ttatgactat ttaggtagtc aagggtttaa gatttttcta 139860
ataagacagt tattatgcat ttcaatgagt gatttctttg cagctctaga gtgtggcctt 139920
acctacttca acatgagaag atttttgtat tttgtcagtc atttcacaat gacttttagt 139980
gagcccttca ttatagactg tggatacaac tttgctgttg gaaattaaca gtgtcaaaca 140040
actgggtata atgtttgtaa tatctgagga gggggagctg cctaggaagt tgtattccct 140100
gtgttaattt ttcagtctct taggttatag aggaccttct agaaccacct tacagcagga 140160
ttacatccca tttacacagt tctctgtcac ttgaatacag agaagggatc cacaaggcca 140220

tatgcttcct agacaaagag aaaagatttc tgccacactc agaacgcttt gtcttcagac 140280
tataatcacc cacaccatat ttcctttgga tccactttcc agatttttgt gctggcacta 140340
acaccaactt gctgtggctt ggggcatgta atttcaatac tttgtgccca ttttcataag 140400
tgaagtgtca ggcatcacat tggacatttt aagattcttt acagcccaat gattctgtgt 140460
ttctaattag gcccaatggg ttagagctaa aaggaaacag tgagtttcct ggaaggaaag 140520
gacatataac acagtccaga ggtaaaatgg gctgtattca agaaaagata ggacaatact 140580
ttgcagggat gctgcagaga ggattcaagc cttgtatgga ggaatggatg tgatacaacc 140640
aaaaagtctt taaaaattct ttccaactaa tctgagattt gtaaccttat ggactgtgat 140700
ttgcagcaaa ccaaggatgt gataaagact agtattgttt ctagaatgca aggatggttc 140760
aacatatgca aatcaatagt attaacagaa tgaaggacaa aaactatatg atcatctcaa 140820
tagatgcaga aaaataattt gacaaaattc aacatcattt tatgataaaa tctttcaaga 140880
aattgggtat tagaaggaat gtttctcaac acaataaagg ccatatcaga caagcccaca 140940
gctaacatta tattcaatga ccaggaatga gataaggatg ctcactctca ccacttctgt 141000
ttaacatagt actggaagtc ctagccaatt tcatattaat gagcctcatt ttcttcatca 141060
tagaatgaag tatataataa tccctgttat acttactttg cacagattat tattattatt 141120
taattattat tttgagacag ggtctcactc tgtcacccag gctggagtgc agtaccacaa 141180
tcacagctta cttcagccac gacctcccag gcataaagga tcctagcccc tcagcctcct 141240
gagtagctgg gagtacaggt gcacaccacc acacctagct aatttttttt tttcattttt 141300
ttatagagac ggagtctcac tatgctgccc aggctggtct caaactcctg tgctcaagca 141360
atctttccac cttggccttc caaagtgctg ggattacagg agtgagccac tgcacctggc 141420
cttgcagatt attattaaac tttgtaaact aatcaaatga gagtgattat tgttactgtt 141480
aagaactctg atagcctcat ccatatattt ggagaaattg aataaataat aggaaagaaa 141540
taatagcatc ccaatgattt taccttggct ctaccatcat ttggggaagt gataattcag 141600
ataggagaag tgacttggaa gcagtcttga gagattgcct gttccatccc ctatctttgt 141660
ccttaaacca aattgtacag ataaataagg tcttattttt aggacttaca gaaaaaagat 141720
tcctttcata tccatctttg caatcctcaa ccacttctgt cactattatg tgtcatttca 141780
aacattaaat tcctcattct gctttgaagg aacacatgtg tcatgtgtac ccatttgtat 141840
gttttggtgt gttttatgct ttatgtgatc acccacatat gcacagataa ttccaaaatc 141900
cagtgtgtgg gtgttgtatt ccctgtgtta attattcagt cacactcaaa cacctatgca 141960
ctcacacata catgaataca cacatgtaca ttagcatgtt tatgcttatg ttgcatgtga 142020
ctggcaacat cagtgccttt ctaaggcaat gttaactacc ttgagttttg ggagagcttt 142080
agagaacaaa gacaagagac taaatgattc tagatgtaag agacaatgtt gcaataagtt 142140
actatcctaa aaagacagaa tacagggaca agagactatt attttggata gtttcttgct 142200
taccagtaat acttaagtcc tttacattaa aaaaaaaaaa ctctgtaaat atattgcaga 142260
agaaatccag acatccttca agattcttag agctggaaaa gattttaatg actttccagt 142320
ccaatctatc tcatgtaatc aatggggccc agagaggcaa aaggtcttgt ccaaggtcat 142380
atagtgagtt agtgataagg ctgaacaagg attcagatgt tggggcttcc agcccactgc 142440
tctttctctc atctgggatt tgtgtatttt tgttcattag agattttcct ctgtaacctc 142500
aatatccaat gcagggcctt gcacataata gattatcagt aaatgttaaa ttaatatgtc 142560
atggctttgg ttgtactggg cttttgcact tactcctgag taaattgtaa agaatatcta 142620
cgttttaggt tgccttgttt tagaccaaga ggtacccaga gaaaaggtgt gaactatgct 142680
aaggaaatta tccgagttcc aaattgaaaa aaaaaaaaaa tcatgctttt ccgctataac 142740
ctctctcatt cacagagtga ttctctttca gaagggcaat ctagaactat tatgggagcc 142800
atattccatt ggtggtgcaa ccatttcttg acaaactagg gtccaagaaa gtattttcct 142860
ggggaagatg agatttctca aagaaggcac gcactttcta acctaagctt atttcagtaa 142920
tcaatgtaac aagctggtct tgatgattgc agcagtacca atactgtggg agtgtaccag 142980
ttctagaaca gctacaacat tggaattgaa cgcactagaa ttggatacag gacctgtttt 143040
tgaggagcta acacccaaag gctgaacagc actcgtagca ccgtcctttc tgtgcacata 143100
tggtagtcct cagtttgcaa cagaaataaa gctgttagca aattatgtgt tctatttatg 143160
caaataaaat cttgtggtat gctagaaaga gcactggcct ggagacctta gttttctcat 143220
atgttaaaaa cccctaacac aggcctggtt catagtaggc acccaataaa tagtagtttt 143280
cttcctttgg gggcctccga ttcagtgtgc ttcttcaggt aagtcacttc cctggaactc 143340
ctccttggaa tgagagttgt actgttgtga tttttaacag ttccttcaag ccaagcattt 143400
tggaatcctt tcataaaggg agaaaggaag gaaagaagaa aggaaaatta aaggaaaaag 143460
aacaaataaa acgttaaaaa ggaggaaagg aaaaaggatc ctttactaca ataaaactaa 143520
tcttatgttc ttgcaagtag cactttaagt aaaagaagtt ctttgctgac ctggttacta 143580
ctgaacctac tacataaaat agcctactat aatagatgca tttatgtgcc taatcttcac 143640
tttttaggct tagtaaaggg agaggaaagc tgatgtatag ttaaatttat gtttttagtt 143700
gtttttttttt ctactctcaa atatcaatca ctctttagtt tctctttctt tttccgacca 143760
caagcattct tcctctgctt aaagaagctt ccctaaaatc ccagtctatc cagtaagcca 143820
aagcacagca ataaatttga ggaaaaaata ccagggactt agagacagaa aggagtgagg 143880
ggatgcagaa gctgaagctg gagcacggtt gcaagcatga gaagttctgc gtgtttcaga 143940
gcagccaagg atgtatttttt gcctattcct gctggtgact ctgtgtgtct atgcatccat 144000
ctgctatatt tacatgttta gtcagtcaat ccacgtttgc tgagagcctg ctgtgtgcca 144060
ggattgtgct agcgtaaagg agcaaagtat tgagcaaaat atgtttgagc agctgtaatt 144120
ctgaggatct ctaggtctga gcatgtgtat gtgtgtgcgc ttctatgtat ctgtgacaac 144180
tccaggtgtt catgacagtg atctttgtta ctctgttggc ttcatcgaac ttccttttac 144240
ttgctgtgat tcactacata gagtgggctt tatctctgat ttttataacc tgcaagactg 144300

ggggtatgat caccagcaat ctaaaaacag ttagaaatcc catggagtta tcttttgtag 144360
aaatttcct ctactaatat tatgaaaaat aagcatctta ttagctcgag tgtaattcta 144420
tgcatgatta caggtatcaa taggaagaaa cattgactga gttcaaatct cttctacgcc 144480
atgctaaagg ggtgacaagt tccacaatgg atcattttct catgggcatt tctgactttt 144540
ggtaaaagta gagcacctta ttttaaaaac cattgagtag tcctaatagt ggagatatca 144600
tcaggatctg aattgttcat ccctaaaaaa aacaccaatg gaaatcaaac aatatagtgc 144660
caaattaaac tgtttgaata tttaggttct gtatgatcaa attgtttggt gccatactct 144720
gtccactttt ttcatgtggt aggatataat ttcatatctt ttctgttcta gaaatacccg 144780
aagaaagaga ctctggaaac tcattatcag gtctatcaac tcttgtattt gttctcccag 144840
ggaaacagaa gtacctgtgc gccagcagaa atgattgcac tattgataaa ttccgaagga 144900
aaaattgtcc atcttgtcgt cttcggaaat gttatgaagc agggatgact ctgggaggta 144960
agatactttt ctttctcttc ctcctccttc ctctctcccc cttctccctc attttctagt 145020
ctctctttag accagatttt cttctttgat gcttccaagg ggaccagcca tgctctagac 145080
acaggctgac cctttcatag gcaacgtggc catcagccag ctggtgcctt ttttttaatc 145140
cttatctata ccaatcccca ttccggggct cagcattaga gcaggcggtg tgaagcaggg 145200
atcaggagcc aacagaaggt gagtgaggat gcatctgact gggcagggcc cccaggggac 145260
ttaatgatac tggcctgatg ttgttcagtg gtagctagga tgagagaact aagaaatcca 145320
gaacagtcag aggtgcagga tgacccaggc ataggcgcag gatgacccag gcacaggctg 145380
atcctgaaca cctgggaata tcccttagct aactgctgcc tatgttgtag ggccagccac 145440
ctcgaatgag aagctacttc tctttggagc ctgtgactag gctgccacac agagccaatt 145500
tcctatccta tctctcccaa agatgagcag gtgttttaat aatttccttt tctttgcaaa 145560
gctattgacc atttccaaaa gcatttttt tcagtagcac agtaacgtga tagatggaag 145620
atacagctct ttcaagggcg ttcctctatc ataaggctct ctgtcccaca aacctgtcta 145680
ccatgagtgt tgtcaccatt ccagaaaggc ttgacatcag ttgattgaga cttatatttt 145740
ccctctccaa actcccccat ctcttcatgt ttacatctgc ccaatgccag ggtcctcgct 145800
gctgcctgct acttccaaaa agatgtgtct ttcatgagaa aaacaagatc attaatccac 145860
ttcgatttgg aaatggaatt tgaagaaagg caagcctatt tctgagtgcc tgcaactgta 145920
gcctcatacc caattattca ttattagcct ggaaaaccca agtgcctaga atccaaccct 145980
ctccctctc ctcttaagtc taatttagac cagttgtcta tctctggctt tctgtgaggt 146040
gttcaatacc ttgtctgcct atgtgcacat ttatagacaa caactagttc tcttatcctg 146100
gagcagggcc atgtgtggat cttcatatag ataactatat cctccccatc ctcacagggc 146160
agtagtatta tttaaacaga acaaagtacc tcacatgaat tgacccaggc tggatgagag 146220
acaatttcaa aagaatcatc tcaagtagcg tccagtactc ccaaacatca caggtagatg 146280
ttctgtgagt ggctttccaa gcatccacat caaatgagac tcagatatct gagaaaactc 146340
aaccttgttt tggtttgctt ggtgcacccc aaagaaatcc aacaattgag gtctacagtg 146400
gagaagaagt aggactgggg tcagggagta cagaggcaaa ggcaggaagg gtgacaaagt 146460
gattgacaag aaaaaatgtt ctccatatga atgttgcagc cccatgttga gggttcttat 146520
acactcaact gtcaattatt tagccttctg tgaattatgt atagtataaa agatagggac 146580
tctcaagtag ggaacctctt ggcttgccat ctggcaatat gaattgcaag tccactttga 146640
tgcaggtaaa gtttaatggt aacaaaagtc ctcataacat ttggatgcaa atcttaacat 146700
taattccatg tctcagccaa cattctccat tattaagcag cctgtgatgt gattacagtg 146760
aaccactttt gaaaaggagc ctgtgtataa cagatagttt cactatacta tataaccgtc 146820
agatgcaggc ttgtaaatta atttgttggt gacaatgttt cagtacattt tcaaattgat 146880
tcattggtat agtactcaaa tttgagtggg cttggtgaac acaatgaaga caagctgaga 146940
agtgctgtga ctggccttca tttcagttgc aggcccatga tattttgagt gtcttccatg 147000
tacaaggcac catgctaggc attagagctt gaggctggca aacttcagga agtgttcaca 147060
agataccagg attcttgatg ttgtgtaaat ggccttgcct ttagagtcag gcagatctag 147120
tttaaaggct cagctccttt atttactgtg tgcccctctg agcctcaatt tcctcatctc 147180
tgatttagaa ataccatcct catagagtta taatgagtat cagatgacat gatgaatgtg 147240
aacatccttg ataaatagca aaatgctaga caaatatggg ggcttaatat gacattgagg 147300
tcactagtaa tttagctgga aagtctgtaa cacagcactt cccgatggct tttaccctaa 147360
gtaacttggt atgccatata atatgtaaca gcaccaacag gcagagaatc gccagaaaac 147420
actcttgatt acctcaaacg aaaaagtacc accaggatcc tgttcagaag ctaattttag 147480
taattaaggg aatcatatgc tatgttcaaa taccatgcca gtaaaaaccc aattgtttac 147540
cttcttaaat cactgcttga agagcaaatc tttccatttt gctgaatgaa cttatctcca 147600
cgttccctgc cctactgaca caaccccctc ccaagtttat tgttaactta cacattcaat 147660
gcacagcaca cctttactca aacaatggaa aagaaagaaa gtgtcaattc aaagtggccc 147720
ttgtctattc cttaaggagt agacttccat tttcatcaga tttggattta gcatagacat 147780
attgattacc ttgaagaaga attcatataa ttttatcttc tgattcccat cactcaaatc 147840
aaaattacat aatatattcc aaaatggcaa ctaggaatgt ggccttgggc aagtcccttc 147900
tctcctctga tgcttggttt tcccatcata gaactggaat tgtggcttca ccgaggacct 147960
ttctggtgct aacattttgt gattctatgt aaaaagccac acagaaagga ttgtttttca 148020
gccctttctt agattgtctg ttccctgctc ccagaagtat agatagtgag acttgagtgc 148080
tttgatacat cgtaattgta tctacctcca ttcacaccta cttaagatat ctgtctaaaa 148140
gtagactaga cagattattc agagagtgga gggcagaagg gctgtctctg tatcttaaag 148200
aagctggcac tcttcagctg atggctgctt ggtcttgagg cctcaagatc tttaatctgg 148260
ctttctctat agtgtttcat tcactgtttg gtgatggaat ctcttcagtt cagagatact 148320
taatagatat agctttttct ttcctgcttc caggcctacc tacctgtttc ttgctttttt 148380

```
ttctagcagc tgttgttgtt tctgaaagaa tcttgagggt gtttggagtc tcagaatggc 148440
ttccttaaag actaccttca gactctcagc tgctcatcca caacagagat cagcctttct 148500
ttgtagatga ttcattcctg gctgcatttg aaaaccacat attgttaatt gcttgacgaa 148560
tttaaatccc ttgactactt ttcatttcag aaaacactta caaaaaaagt ccaaatgagg 148620
accttccctc cagtgaatta gctgtggctt tctcacagtc catagttagg ataaatgtaa 148680
agccatttct cattttttctc cgcactttcc aagggtacac tccttgtttc caagatggaa 148740
tgagaaataa agaagtgccc ttcctgccat cttctccccc gacccttttcc tccttcccac 148800
tttcctccta ttcctcccca aacatgattt atttctgcgt tttgcaactc ttgagttctc 148860
agcatttagt aaatggtgtt ggtccctgtt gattccttcc tctcctggac catggaaggt 148920
agtaggcctt tcagaaattt caggtagcag ccaaacccca gaagaagaga aggaacacag 148980
agacctagac catgtgagaa cctgaggtgt gcagcattta cttcacagat tcgtctagca 149040
tatttgagag gtgtctttcc tactaggaga ctgaactctg catctgagaa taaaaactta 149100
acatatctac aggttttgac aacctctgtg aattatctag ttgagaggat ggctcaagga 149160
gcctattgcc atggtctgat gtcgttatgg acgctatgaa catccttgca gtttccattg 149220
ttgaagacag ccctgatgcc agctgtctca tcattcccca tgttcaagag catcccagca 149280
ttgctacctc aggatcccat gtcctgaatg caacagagtg atttcgctgc tgaattacta 149340
ttcatggcat ggctcttcac agcatttatt catccatgta tctatccatt catccttcca 149400
gccagccaag aagttcacgc tttcatcttt tcatccattt actcacctat ttattcattt 149460
agcaaatatt tattgagtac caactatgtg ccagacactc tgctaggcat tttggggaag 149520
cagaactgaa taagatacta ttccttttcct caaaaatttg agcaagagga gaaaggaagt 149580
aatgaggaat attccttagc cataaaggaa aaataagaaa tcacttggaa gaagttaggt 149640
gagatggaag gaaaaggaca tctaaggtaa agcgtacagt ttgaataaag gcacagagac 149700
atgaacaaaa tgcattgagg gtttgaggaa cagcaattgg tttaacatgg ccagagctgg 149760
ggaaatggta agggcaagct gaaaccacat tgaaagcaaa cttggttatt atactaggta 149820
gtttagactt caagcagttg aaaatctttg agcatgggat aggcatgatg acattgtgtt 149880
tatttgcatg tttctttaaa gaaaactggc agcagcacaa atgttttgtt gatgagggtt 149940
taaattgtag aaagtgagac aattttagga aggccagcta gagagaaatt tctagcatca 150000
aattttgcta aacacctagg atttgtagtt acctccattt gggttgttac ctgcaagtac 150060
tgaccacgta tatgaagaag tactggttta gaccaaggca attggcttgt ataagaggcc 150120
taccctcata ccaaaagcca gtttccttgg tctaggccag tgtttactgg tatgtgtcct 150180
gagaaaacta gttccatgac atgttccatg aaaaatatga tttctattgt caaataagtg 150240
agggaaactt gcatatcatg gtcctgctca ggaagattta caatccttat tagcatatca 150300
caggtcctgg tgaatactgc ggtaaagtaa ccgaggagct ttgtaactca ggattcccga 150360
agttgattca accacaggac ctcatttatt cacataacac ctgttatcct acaaaaccac 150420
tgttctctgg aatacacttt cgaaaacatg ggtatagaca aaaactctat cctataggca 150480
gagaatacct atacctctag ctcaggtcat cattttgcag atgtgtgtgt cattaagaat 150540
cagtcaataa tgcattaatg atcaaaagca gaccatcctt accacatggt gcataagatt 150600
atgctattat gctattagct actaatgcca ctaaagttaa ttatgttggg tctgcaacgt 150660
tgtcatacac aaaggatagg atgcaaaact gtcctaggcc aaagcatggt tattgcccaa 150720
gttatctaat gtctgcaggt acatattcct ggcctaagga ttgtgctaaa gaagttattt 150780
ctaagaaata tagtgacttc cagcatcatg cagaatgacc atttaatatt ttgaatatct 150840
agacattctg ctgtagaatt taatagtcct tttatacact gtctgaccaa cattttgaca 150900
tttactcaga accccatcac agtgctacca cataacctca ttgctaaagt gggaggccta 150960
gaaatcacag atttgtagaa accatccaat gattgaatcc cctctacttc ctgttcagca 151020
ggcagcagag tgtcataaag aattaacaac gtggaactca gttactggga tttcttccat 151080
tctccttga ttctctagac tagaattcca aagaccctca ggctggtgat gcaagtggga 151140
agtctcattt ctgagaagtg ctgcttccta cccacaattc tttgatagct gagtgcttta 151200
gctgatctgc ataactgagg tgtgcaccaa ggagcagaat tactctataa attttggcat 151260
caacatgtgc aacttgtgac tcagcacttt gaaactctgg ggatttttt gtttggttgg 151320
tttttgtttt aagatgtcct gtggtatagt ggaaatagta caatagactc agatacagag 151380
aggccttgtt tctagtcttg gttctgtcac ttactatctt gatgtccttg cacaaatcac 151440
cagacctctc tgagcctcag tttctccaac cacactgtgg gaataataaa atctttttta 151500
cggcattgtt gtaagtatgt agagaaactg gtacacagta ggcacacaat caatgtcacc 151560
gtacccttca gcccttcttt tgtggatgaa aaatggtctt tgtgctccca gtcaccactg 151620
gggtctgttc tctctctctc tgctgttaca gtgtggcttt tggttcttgt ttctttgttc 151680
tttggtctgt aaattaccct tgaaacaacc cttgaaattt ccactccatg acctaaatcg 151740
tcatccctaa attggttaca tacatatttg gtgacacttt ggaggggaaa agctttatgt 151800
ctctctaact gtagttctta agggaatttg catatggaaa aaacagagac tgcgtctctt 151860
aattcctcca aaccaaatta tctgggatag cacatatatg ttgtactctg tctctgagca 151920
tttgctctta gagaactatg gttagagcga agtaaatttt tctaatcata aaaattaatg 151980
ataccgcata tctgatactt gaatgagtac ctccttgtaa aatttatact taaatccttg 152040
agtttttaaa gtgtaatagc aatagaaaga ttttattgtt gtttactttt actgtgagtg 152100
ctccaaaatc cctcagttgc tcttgaaaga gcaagatgat gccataggca atattttcca 152160
aaggtagtag gcagaaaact gagtacacag cacacaatag gccatatata caaaagcaag 152220
tattttgcaa ataataataa ttcaggaaaa aagcttcact ttcgttggta acctgtttgt 152280
ttaaaaccat tttattattt attatttaaa aagagtgtca cttgttacag attgtgggat 152340
gtgttcctta agatcacaaa aatgtaaaat atttctcttt tatactgaac acatgcatag 152400
acaacttacc tgagcaagct gcttttgga gacatttgca catcttttgg gatcacgttg 152460
```

ttaagaagta gaactaaggg aaaaacacgc agccacccag aaatcggtag agccttcagc 152520
tcatctgtta ttaatatttc tgtgacaaca gatatctagg aagtaaacag gaaattgcat 152580
cgctatcctg catcaccttt tttggaatca ggttccattc ttctcagtcc agttcaacct 152640
tgtgatactt tttagatctc aaccaaggca tagaaatata ttttcccttg cttaataccc 152700
catggaacca atgcccctgt ggttgaagta aaaattgatt gttgagggac atttcagccc 152760
tctagcagtc aacaattaaa aacatgtaag caccgagcac ctgcagaaaa cttggactgg 152820
catttggatc taagaagaaa atctgcatct tgaccaagat gaaaagtcac cagcccaagc 152880
ttgtgcagtg aagtgtcatg ttggccacaa tgaaactgaa agagactgat gactctcctc 152940
agggtggaaa atgaggcatg gaagctttga ttagtgagct gttaggcaca cagacattaa 153000
tttcaaagca ttctcatctc cagtctgagt aataatgctt atagtattat gcaattgttt 153060
ggctgctgca agaaattcag cagactccaa caagtagtct ttcttggtct ctgagtgact 153120
gtaacttaaa ttctacctcc cttctcttct cctacatctt ctcactcccc accccacccc 153180
cacatacaca caattcttgt ccactatgtt cagagagatg cacgcacaca tatatatgta 153240
tatatatagt atatttgtca ataaagcaga aaagaagaaa aaactccaag taaacaattt 153300
tccatttccc catctcactt ctgtcttaca agtggatagg aaaagaaaaa cccccagtaa 153360
aaaatggcaa ccgcccacct ccccaacttt acatgctgct tcctatgtta gaggatctgt 153420
cttaggcatc tgattatgga gcctgctaga tacaagcccg tatttagact gctacagtca 153480
acaatgtctc tctttcatac tagaaaaatt ccgggttggc aattgcaagc atctcaaaat 153540
gaccagaccc tgaagaaagg ctgacttgcc tcattcaaaa tgagggctct agagggctct 153600
agtggatagt ctggagaaac ctggcgtctg aggcttagga gcttaggttt ttgctcctca 153660
acacagactt tgacgttggg gttgggggct actctcttga ttgctgactc cctccagcgg 153720
gaccaatagt gttttcctac ctcacaggga tgttgtgagg acgggctgta gaagtaatag 153780
tggttaccat tcatgtagtt gtgagtatca tgattattgt ttcctgtaat gtggcttggc 153840
attggcaaag tgctttttga ttgttcttga tcacatatga tgggggccag gcactgactc 153900
aggcggatgc agtgaagctc tggctcagtc gcttgctttt cgtggtgtgc tgccaggaag 153960
aaactttgct gatgggactc aaggtgtcac cttggacaag aagcaactgt gtctgtctga 154020
ggttcctgtg gccatcttta tttgtgtatt aggcaattcg tatttccccc ttaggttcta 154080
gccttctgga tcccagccag tgacctagat cttagcctca ggccctgtca ctgagctgaa 154140
ggtagtagct gatccacaga agttcagtaa acaaggacca gatttctgct tctccaggag 154200
aagaagccag ccaacccctc tcttcaaaca cactgagaga ctacagtccg actttccctc 154260
ttacatctag ccttactgta gccacactcc ttgattgctc tctcacatca catgcttctc 154320
ttcatcagtt gtaagcctct cattcttctc ccaagccaga ctcaaatatt gtattgatgt 154380
caaagaagaa tcacttagag tttggaatat cttgttctct ctctgctcca tagcttccat 154440
attgacacca gtttctttct agtggagaag tggagtctgt gaagccaggg aaacacacat 154500
gtgagagtca gaaggactct ccctgacttg cctggggcct gtctttccca ccttctccag 154560
tctgtctaaa cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacgctctct ctctctctcc 154620
ccccccaaca cacacacact ctctctctct ctcacacaca cacacataca cacacacttc 154680
tttctctttc ccctgactca gcaacattct ggagaaaagc caaggaagga cttcaggagg 154740
ggagtttccc ccttctcagg gcagaatttt aatctccaga ccaacaagaa gttccctaat 154800
gtggattgaa aggctaatga ggtttatttt taactacttt ctatttgttt gaatgttgca 154860
tatttctact agtgaaattt tcccttaata aagccattaa tacaccaatc gtattttctt 154920
atttacaaca gactgagaga attaatgctg ttaacattgg atctttttttc ttttttttt 154980
ttcctttttt ttctctctcg tttgctttcc aggtcatgct gacctgttca gcttggactg 155040
tttcacattt gtttttaatg tcagtttaaa tgtaattgta aaagcatgta tgctctaaaa 155100
tcatgtagtt actttttca gtggaaaagc ctggtattcg aaagcatttc caggctctgc 155160
aatttcatat gagcaggttt ttggtaaaat cttttgtccc tcactcaggg tggtatctgg 155220
acagtgagcc cctttcttct ggctcagtag tcagagagag gagacttgga gacagtttct 155280
gctggatcct gtgctttggc aaggatgtgc agcattgcat atcattctat cattaattat 155340
gtttactcct ccatgaacta aaaaccatta gactaaatag tccaacataa accttgaaag 155400
ataaaatttg atattctttt gcctggccat ttctctgacc cagaattggg gctgggaggg 155460
gattggagac ttgggggaaa gaatcaagga gccttcttgc ctgggggaat ttggcatgca 155520
cttattaatc ccatttggtt gcactcccta ctaatccctc actccatacc tgccaaggat 155580
tggctctgct ccctgcttct catccctgtc ctagttcttc ctcacctatc tccatttccc 155640
actactgatc cttctctcca gtaagatgct attcaacccg atgaaatata aagagtagca 155700
ccaccctgga agtcaggata ccttagtttt agctcctgct ctaccattat ctagctgtgt 155760
gacctggggc atgacttaac ctttgctctt cagtctgaac agtctttaag aattggtttg 155820
gaggaggaag gaagggatag acaagatcca aggcctttga actcttttttt ggaaatgggt 155880
ccttttcttc aaacaaaatt tgatgcagag tcccaaattt acctacagaa taaaatactg 155940
ctgttcttgt ttgaaaggaa gtggggtgct tggagccaca tgctcaggcc cactttgccc 156000
cctctcagga accctcgaaa aaacttatag gacttatagg actgttgggg atctgccaag 156060
tctctcttat gttacatttc agtccttgtg aaactctata tgtttcatca gttcacttttt 156120
tcagaaagtt cacctgcttg gggtaaaggt catgaagtgg agaatgtggg gctcagtaac 156180
tagcaatagt aaaaaacatc attgattggc ttgcagaatt tactctgttc taagcatctt 156240
acacacatac tcatccgaaa actcacaaca accttgtgag gtagatctgt tattatctta 156300
agattctgaa acctgccagc atgactctca atctttgact tgagaccagt tgcccaacat 156360
ggaaggttat acttttcaca gtttaccacc ataagcagtc tttcagagtg atttctagct 156420
agagatccat tcttagaaaa agtcagaacc tgcccattag catacactgt cacatggtgc 156480
agagtacctt cactgggttc atctcatttc ctcctaaaaa tagtcctatg cagtagtcca 156540

40

gtcatatcat caccattata tagatgagaa aaactgaggt gtaggagaaa tcaagagatc 156600
tgttcaaggt cacacattcc ataagactct gaataccacc atcaagaata ataaaccttt 156660
tatgtgaaaa gcattttaga acttcagtgt cattattgca ttctgcctcc tggagttcag 156720
tgcacttttt caccatgctt taatcttgga gtcctggtgg tacagaatct gccttctact 156780
ctcagacaac accacagtgt ctttatccct cataacaaac ttatgaatta agtaatgata 156840
ttatccccat tttacaaatt agttaactga gataccaaga ggctaagtct tgcccaaagt 156900
cacacagcta gtcagtgata gagccggagt tacaaatgag gcatcctgac tccagaatat 156960
ttgctcttaa ctactactct ttatacatat gtaaggaaac taaaagcaaa agagggaaag 157020
atgtccctga ggccccacag tgagctcccc tgactcacaa tccagtattc ctctgacctt 157080
ctaatcctaa agttatacag taaggtccct tgactctaat cctagtagat ggaaagatgg 157140
ctggcatgat ttaagccaga ggccacaaac tggcttcccc agagccagaa ttcacctgca 157200
gaattctgtt tgtccagcac agtgtttgtt tagaaaattg acgtagactg cccctaggca 157260
gggcatcaat cactgtcatt gtccccagcc ctccttattt atgtttgcca ggcttttta 157320
ctcatttatg tgtctgcctg acttgtgaag gtatttgagt ttatgacttt tagatttaag 157380
cattgcaata tataagcact gcacacatgc attcacaaaa gtatagccta gtctagcttc 157440
acaaagaatt tgtagcccta caccaaacac acctttatgt ttacttagtg tttagaatta 157500
gatttaagat cagaatttag tttcacaggc attcatgtgt ggaagaacct cagttattgt 157560
tttttgtttc atactgtctc acccttgctt tccctgctgt gtctggaccc ctgtcaatcc 157620
tgctttctgc cattcttcat gcctgagtta gggcccctgc aagccattca ctggttaatc 157680
tttaggaatg aatggagagt gaaaaccagt ttggagggtt cactgtgtcc caagcatcct 157740
ctcatttagt tctcataagt gtcctaagag acaggtagca gcacattcgt tttataaatg 157800
aggaaactaa atctcagaga agctgaacaa agacctcaaa gtcattaagg tagtaattaa 157860
cggagccggg atttgaacgc aagactgttg gactccagag cctattcttt tgccctacac 157920
cacagttcct tacaaggaag atgtattcat tttctattac tgcataacac attgccacaa 157980
atttagcagc ttcaaacatt tatcagctca ctgttttgta agtcagaagt ctggcacagc 158040
atggctagat tctcagttca gggtctctga aggatgaaac tgatgtgttt accaggatgc 158100
attctaatct gaagctcagg gttctcttcc aagctcatgt aattattgca ggattcagtt 158160
atttgtggtt gtaggactaa ggctccctct tcctttctgg ctaccagcca agggccattc 158220
tcagctcttg gaggctgccc tctttcctta tcatgtggac cccaacgcct tcaaagccaa 158280
caacagagac tcttccttgt gttgaatgtt tctcactcta cggatgtctt tcctggagga 158340
tcccagtccc gtaagggctc acctgatgag gtcaggtaca tcaagaatag ccacccttca 158400
aattcaactg aattagcacc ttcattacat ctacctagcc tttttacaac agcatctagg 158460
ttagtgcttg actgaatgac tggaaactaa ggtctcagaa tctcggggac cgtcttagaa 158520
gtcagcctac tacagatgtt gattcttttc atgtgtcaaa tttcatagtg agatagggag 158580
aacagaaaca tcacatcctt gaccttaggt aaagggattc aaacttccta agactttgga 158640
aacttcacgc cactttcacc ttttccttaa tcatggttga gaaggcctat atcttggagt 158700
ggccaggagt gagactggaa cagtacctaa aggttaagga cgctaaagaa gttacagatt 158760
ggttacatct gctcctccct aggaatgatc catggaacct gatttgaaat ttttttctct 158820
ggtgctatag atagctccca caggggtcta atgccccagg gctgaaaagt tagttcccca 158880
taggatccat ccaggcatga tatcaggcca ggtgttacaa tctcctaaag aggaggtatg 158940
gactggaaag ccccttgcca atggcccttt cttgtcactg ctctgaccca agactaacag 159000
ggcagagata gtgaactcac atactattaa aactatccac ttatacttcc ccctttctct 159060
ttgctttatc actccattta agtaaaccaa tgagtctctg ccttgacaca gtggcaagct 159120
gacctgtatc ttatatgaaa gaattagatt tgactctggg gctcaggtgc agagggcagg 159180
aggggcataa ggatggcctt catggaagaa aagaagtcct tggatactga gtaacagctg 159240
agactagcaa gcctcattgt ccaggattcc aagtcgtcta gcaacatcct ggtctctgct 159300
gcagacagaa cagaggatcc cccggcagaa tgaatggagt ctgatttcaa ttacgttcag 159360
tatagtcact ctctttaggc agagaagcca gaacacctgg tgcagctagg gccactgtgg 159420
tcacagggac aagcacacta cctgggtcct ggaggcaagt gggaatgcag tttttcttcc 159480
ttaagcagat gccatatagg cctggggagg aggatgtgag aataccagcc aagttctcat 159540
tggcactata cagagaaagg ggaattattt catcttgatg gattctcccc acagtctctg 159600
cacatattga tcttacttgt aatgagtttg cttaggttca cgagtcatca tcccagggag 159660
atctgagtca ttggtgggaa agtcgaggcg acagattata tctcactgat ctcactgtca 159720
ccaattgctc tgtgtgtccc tccacctttt gaaaaagtcc atggattcat ttgtgtgtaa 159780
ttcatttgga tttatttctt ctttatcaat agctttagtg gggtattgca aatgggaaag 159840
ttgccccaga gaacagtgta cattcacagc attattcagt agaactttct gagatgatga 159900
aaatcttcta tatcttatgt tgtacaatat aatacagcca ctaactacat gtagcttttg 159960
aacactggaa atgtggcagg tgagactgag ggattatatt tttaattttt taatgttgta 160020
attaatttaa ttttttaaaa tttttgcttt ctattttata gtttaataat taaactaaac 160080
ttacgtagcc cacatgtggc tagttggcta ctatactgga cagtacaagt ctagaaggat 160140
ctcagagaga cacatgctga gatacagcag gaataagtca aaaagagagc caatgtaaca 160200
tagggaattc tggattggga attagagccc tggctctaat ctcagctctg ccactaggtg 160260
accttgccct ctctggcttc agcctcccca tctttgactt gaaaggttaa actaactaac 160320
gtcgaaagtc ccaaaatggt ggctatggac tgaattcaat tttgggatac acaagtttca 160380
ggaatttttt aaaaatctat taatgccttc taggtgtgtg tatgcacgct tgcagacatg 160440
tgcccatgca caagcatggg aaggcagtaa ggcattcatt tcaattcacc agtgtactaa 160500
ccattcacac acacacacac acacacacac acacacacac atgcacacac accctactgt 160560
attgcctatg tagagcctga agatctttta atctgtcacc attggataag ataatttcta 160620

41

aggacccttc ctgttttgtc atgctgaaaa tctttaagcc actatagtgt cccaaatcta 160680
ttccagtttg ggcagatgac tggagtattc tcatagcctc ctgtctattc ccttctggat 160740
ttgatactag ttatgaagtt tggagtcaag ggtgaagaag ggaggcaggg atgatataac 160800
cccagcccca ctcctcaact ctgcttttga gttagaagta gggttcaggg cttcagattc 160860
cttggggagg cagtagagag aatatgggct ttataatcag aagatgaggt tcagatgatt 160920
gggttctcac ctttttata gctgtgttac ctcagtttat tcatttgtaa aatagggata 160980
agaaatatct ttaacctcct aagatcatgt ggaattaagt gatgtaatgt gatgaagcga 161040
ggcacgcaga aggccctgaa aaaattagta gttaccctta aggggactaa atggtctggc 161100
aactcccgag ctcaaagcta gaaaggtcca gtaatgggga agatggggtc tttctgtagg 161160
aactgtagca ggggagcaga tcctgtaggc caccagtctg tggagctgtg tccaagaact 161220
catgtttgca ataagcccac caaatgacaa gttattgtgg ggttcaggcc tctaactcaa 161280
gaagatggtc ttggcccaga tcataccttg cagcctgtgc ctttggtggg atgtgggtgt 161340
tggcagtggc tatgcatatc tccttattac tggctgtgcc aaagccccgc agaaatgatt 161400
gttggacaaa gtcatcttgc actcagggct ggttttccag gcttccttgt tattttcccc 161460
tgagttcttc tgtgttcctc ttgcaacacc aaccccacta ttttcctctt ccctacccta 161520
gttgttggtc caaacatgta atccattctt gcagtgattt attgggtgac accatgactg 161580
gagtttgcat tgaaggactt ctttttctaa ttagaactaa aagtcagttc caggctgggt 161640
gtggtggctc acgcctataa tcccagcact ttgggaggcc gagatgggag gattgcttaa 161700
ggccaggagt ttgagtccag cctggacaac atagtgagat cccatctcta caaaaaatgt 161760
taaccaggag tggtagtgta caactctggt cccagctact tgggagactg aggagggaga 161820
attgcttgag cccaggaagt tgaggctaca gtgagctttg atcgtgccac tgctctccag 161880
ctgggtgaca gaggaagatc ctccttcaaa aaataaataa aaactaaaaa aaaagtcagt 161940
tccaggttgt atctttttttc acaggggcca gacacagatg agagcaggtt ttgttgtatt 162000
tatccattta aattgagcaa taaaattctc tctttggttt ctacctttct tatttattat 162060
tattatgtta aagggattaa agtggttcat ggtctttctc agtgcaactg cttatgctag 162120
acctcagaat tatgaccttt tcaattattt atatttctgt ctatataaat actggaaaaa 162180
atagtacaaa gtaagcatcg gaatgcctaa ggacctctaa attgtgtgtg tgagcacatg 162240
gggaagatgg ttcttaaggt ttgagttttg gattattgtg gttgtcttaa ataatgttat 162300
ttctatcatt ctttccaatg actgtctcct agcatagttc ccattttaca gactgatggc 162360
agaggcagaa agattctctc acttctttga tactattgag gacttcagcc tttcaccgct 162420
cttctcccct ttgctaaaaa agaaaaaaat caatatgtat gttacagtgc attttttaa 162480
atatttttta ttatacttta agttctaggg tacgtgtgca caacttgcag gtttgttaca 162540
tatgtataca tgtgccaagt tggtgtgctg cacccattaa ctccttattt acattaagta 162600
tatctcctaa tgctatccct ccacccttcc ccaaccccac aacaggcccc agtgtgtgat 162660
gttcccctttc ctgtgtccag gtgttctcat tgttcaattc ccacctgtga gtgagaacat 162720
gcagtgtttg gctttttgtc cttgagatag tttgctgaga atgatggttt ccagcttcat 162780
ccatgtccct acaaaggaca tgaactcatc atttttatg gctgcatagt attccatggt 162840
gtatatatgc cacattttct taatccagtc tatcattgat ggacatttgg gttggttcca 162900
aggctttgct attgtgaata gtgccacaat aaacatatgt gtgcatgtac ctttagagca 162960
gcatgacata taatcctttg ggtatatacc caataatggg atggctgggt gcaatggtat 163020
ttctagttct agatccctga ggaatcacca cactgacttc cacaatggtt gaactagttt 163080
acagtcccac caacagtgta aaagtgttcc tatttctcca catcctttcc agcacctgtt 163140
gtttcctgac tttttaatga tcgccattct aactggtgtg agatggtatc tcattgtggt 163200
tttgatttgc atttctctga tggccagtga tgatgagcat tttttcatgt gtctgttggc 163260
tgcataaatg tctttttttg agaagtatct gttaatatcc tctgcccact ttttgatggg 163320
gttgtttgtt tttttcttgt aaatttgttt gagttctttg tagattctgg gtatttgccc 163380
tttgtcagat gagtagatgg aaaaaatttt ctcccattct gtaggttgcc tgttcactct 163440
gatggtagtt tcttttgctg tgtagaagct ctttagttta attagatccc atttgtcaat 163500
tttggctttt gttgccattg cttttggtgt tttagacatg aagtccttgc cggtgcctat 163560
gtcatgaatg gtattgccta ggttttcttc tagggtttta tggttttagg tctaacattt 163620
aagtcttgaa tccatcttga attaattttt ctataaggtg taaggaaggg atccagtttc 163680
agctttctac atatggctaa ccagttttca cagcaccatt tgttaaatag ggaatctttt 163740
cccaatttct tgtttttgtc aggtttgtca aagatcagat ggttgtagat acgcagcatt 163800
atttctgagg gctctgttct gttccattga tctatatctc tgttttggta ccagtatcat 163860
gctgttttgg ttactgtagc cttgtagtat agtttgaagt caggtagcgt gatacctcca 163920
gctttgttct tttggcttag gattgtcttg gcaatgcagg ctctttttg gttccatatg 163980
aactttaaag tagttttctc caattctgtg gagaaagtca ttgatagctt gatggggatg 164040
gcattgaatc tatgaattac cttgggcagt atggccattt tcacgatatt gattcttcct 164100
acccatgagc atggaatgtt cttccatttc tttgtatcct cttttatttc attgagcagt 164160
ggtttgtagt tctccttgaa gaggtccttc acgtcccttg taagttggat tcctaggtat 164220
tttattctct tagaagcagt tgtgaatggg agttcactca tgatttggct tctgtttgtg 164280
tgttattggt gtataagaat gcttgtgatt tttgcacatt gattttgtat cctgagactt 164340
tgctgaagtt gcttatcagc ttaaggagat tttgggctga gacaatgggg ttttctagat 164400
atacaatcat gtcatcggca aacagggaca atttgacttc ctcttttcct aattgaatac 164460
cctttatttc tttctgctgc ctgattgtcc tagccagaac ttccaacact atgttgaata 164520
ggaatggtga gagagggcat ccctgtcttg tgccagtttt caaagggagt gcttccagtt 164580
tttgcctatt cagtatgata ttggctgtgg gtttgtcata aatagctctt attattttga 164640
gatacgtccc atcaatacct aatttattga gagttttag catgaagggc tgttgaattt 164700

```
tgtcaaaggc cttttctgca tctattgaga taatcatgtg gtttttgtct ttggttctgt 164760
ttgtatgctc aattacattt attgatttgc atatgtggaa ccagtcttgc atcccaggga 164820
tgaagcccac ttgatcatgg tggataagct ttttgatgtg ctgctggatt cagtttgcca 164880
gtattgtatt gaggtttttt gcatcgatat tcatcaggga tattggtgta aaattctctt 164940
tttttgttgt gtctctgcca ggctttggta tcaggatgat gctggcctca taaaatgagt 165000
tagggaggat tccctctttt tctagtgatt ggaatggttt cagaaggaat ggtaccagct 165060
cctccttgta cctctggtag aattcagctg tgaaatccat ctagtcctgg actttttttg 165120
gctggtaagc tattaattat tgcctcaatt tcagaacctg ttattggtct attaagagat 165180
tcaacttcct cctagtttag tcttgggagg gtgtatgtgt cgaggaattt atccatttct 165240
tctagatttt ctagtttatt tgcatagagg tatttatagt attctctgat ggtagtttgt 165300
atttctgtgg gatcggtggt gatctcccct ttatcatttt ttattgcatc tatttgattt 165360
ttctctcttt tcttctttat tagtcttgcc agcagtctat caattttgtt gatcttttca 165420
aaaaaccagc tcctggattc attgattttt tgaagggttt cccatgtctc tatctccttc 165480
agttcttctc tgatcttggt tatttcttgc cttctgctag cttttgaatg tgtttgctct 165540
tccttctcta gttcttttaa ttgtgatgtt agggtgtcaa ttttagatct ttcctgcttt 165600
ctcttgtggg aatttggtgc tataaatttc cctctacaca ctactttaaa tgtgtcccag 165660
agattctggt atgttgtgtc tttgttctca ttggtttcaa ggaacatctt tatttctgcc 165720
ttcatttcat tatgtaccca gtagtcattc aggagcaggt tgttcagttt ccatgtagta 165780
gagtggtttt gagtgagttt cttaatcctg agttccagtt tgattgcact gtggtctgag 165840
agacagtttg ttataatttc tgttctttta catttgctga ggagtgtttt acttccaact 165900
cagtggtcaa ttttggaata ggtgtggtgt ggtgctgaga agaatgtata ttctgttgat 165960
ttggggtgga gagttctgta taagtctatt aggtccactt ggtacagagc tgagttcaat 166020
tcctggatat cctttgtgtc ttgttgatct gtctaatgtt gacagtgggg tgttaaagtc 166080
tcccttgatt attgtgtggg agtctaagtc tctttgtagg tctctaagta atcactttat 166140
gaatctggtt gttcctgtat tggtgcatat atatttagga tagttagttc ttcttgttga 166200
actgatccct ttaccattat gtaatggcct tctttgtctc ttttgatctt tgttggttta 166260
aagtctgttt tatcagagac tagcattgca atccctgcct cttttggttt tccatttgct 166320
tggtagatct tcctccatcc ctttgttttg agcctatatg tgtctctgca catgagatgg 166380
gtttcctgaa tacagcacac tgatgggtct tgactcttta tccaatttgc cagtctgtgt 166440
cttttaattg gagcatttag gttaatattt acgtttaagg ttaatattgt tatatgtgaa 166500
tttgatcctg tcattgtgat gttagctggt tcttttgctc gttggttgat gcagtttctt 166560
cctagcctcg atggtcttta caatttggca tgtttttgca gtggctggta ccggttgttc 166620
ctttccatgt ttagtgcttc cttcaggagc tcctgtagtg caggcctggt ggtgacaaaa 166680
tctctcagca tttgcttgtt tttaaagtat tttatttctc cttcacttat gaagcttagt 166740
ttggctggat atgaaattct gggttgaaaa ttcttttctt taagaatgat gaatattggc 166800
ccccactctc ttctggcttg tagagtttct gccaagaaat ccactgttag tctgatggct 166860
tccctttgtg ggtaacccga cctttctctc tggctgccct taacattgta tccttcattt 166920
caactttggc gaatctgata attatgtgtc ttggagttgc tcttctcgag gagtatcttt 166980
gtggcgttct ctgtatttcc tgaatgtgaa tgttggcctg tcttgctagg ttgggtaagt 167040
tctcctgggg aatatcctgc agagtgtttt ccaacttggt tccattctcc ctgtcacttt 167100
caggtacacc aatcagatgt agatttggtc ttttcacata gtcccatatt tcttggaggc 167160
tttgttcgtt tctttttact cttttttttct ctaaacttct cttctcgctt catttcattc 167220
atttgatctt caatcactga tacccttttt tccagttgat cgaatcagct actgaagctt 167280
gtgcattcgt catatagttc tcgtgccatg gttttcagct ccatcaggtc atttaaggcc 167340
gtctctacat tgattattct agttagccat tcgtctaatc ttttttcaag gtttttaact 167400
tctttgcgat gggttcaaac ttcctccttt agcttggaga aatttggtca tctgaagcct 167460
tctctcaact catcaaagtc attctccgtc caggtttgtt ctgttgctgg tgaggagctg 167520
tgttcctttg gaggagaaga ggggctctga tttttagaat gtttcagttt ttctgctctg 167580
ttttttcccc atctttgtgg ttttatctac ctttggtctt tgatgatggt gacatacaga 167640
tgggattttg gtgtggatgt cctttctgtt tgttagtttt ccttctaaca gtcaggaccc 167700
tcagctgcag gtctgttgga gtttgctgga ggtccactct agaccctgtt tgcctgggtg 167760
tcggcagcag aggctcagaa cagcgaatat tgctgaacag caaatgttgc tgcctactca 167820
ttcttctgga agtttcgtct cagaggggta cctagccatg tgaggtatca gtctgcccct 167880
actggtgggt gtctcccagt taggctactc gggggtcagg gagccacttg aggaggcagt 167940
ctgtccgttc tcagatctcc agctgtgtgc tgggagaacc actactctct tcaaagctgt 168000
cagacaggga catttaagtc tgcagaggtt tctgctgcct tttgttcggc tatgccctgc 168060
ccccagaggt ggagtctaca gaggcatgca ggcctccttg agttgcggta ggctccaccc 168120
agttcgagct tcccagctgc tttgtttacc tactcaagcc tcagcaatgg cgggtgcccc 168180
tccccccagcc tcactgctgc cttgcagttc gatttcagac tgctctgcta gcagtgagcg 168240
atgctccatg ggcgtgggac cctccgagcc aggtgtggga tataatctcc tggtgtgccg 168300
tttgctaaga ccattggaaa agtgcagtat tagggtggga gtgacccaat tttccaggtg 168360
ccatctgtca cagctttgct tggctaggaa agggaatttc ctgacccttt gcacttcccg 168420
ggtgaggcga tgcctctccc tgctttggct cacacttggt gcactgcacc cactgtcctg 168480
tacccactgt ccaacaagcc ccagtgagat gaacccggta cctcagtcgg aaatgcagaa 168540
atcactcatc ttctgcgtca ctcacgctgg gagctgtaga ctggagctgt tcctattcgg 168600
ccatcttatg aatcatgcat gttcaactat gagcaactat gtgtattcaa tgggaaatgg 168660
aataccataa aattgtcata tgttgagccc aaaatgatag gatagaattt gatagtctga 168720
ggatggaaag gaccttcaag gccacttttа aaaaccccat tcccatatga tgcttgaatt 168780
```

cttaaccact gtgtgtctag tattttctca tttccagtga tatgtgtgcc tgccaacctt 168840
tccgtctcca agagctttaa ctatcaaaat gtatgtgtgt gtgtttttgt gtgtgcatgt 168900
gtgtgtgagt gtgcgtgtgt gtgtgtgtgt gtttagagag agagagagag acagaaagag 168960
aaggagagac taaaatccaa ttcactgttc tttctgggac ccaaagaaca agtctagtca 169020
ttctccattt ctagtctctt tccctagcaa tcggctagac atgctagaca tagacacatg 169080
tacatcactc ctttgaatta caacattcag tatttgtcta tcacttatat gataaaatac 169140
aaacttagct tttatttttа ttttttttaga gacagtgttt tactatgtca cccaggctag 169200
agcatcagtg gcacaatcat agcccactgc agcctgggac ccctgggctc aaggaatcct 169260
tccacctctg cctcctgagt agcagagact acagatgtgc accaccagac ccagctaatt 169320
tggtttttta ctatttttтg tggagatggt gtattgtctt gtggtgttgc tcaggctgat 169380
cttgagctcc tggcctcaag cactcctccc atctcagcct cccaaaatgc tgggattaca 169440
ggcatgaacc accttaccca gccaaatttc ttaatatgat atacatgctc ctttaaaatc 169500
aagcaccatc tttgctttca acctcattat taaccacttt cccatatatg caacatatgt 169560
ttcagccata ctagtgtcta gtttttccct gaacactcct tggtgctttt gtttatgccc 169620
tttctgccca cctttgcctg gtgaaatcct catcaatctt caaattctat caaatactat 169680
cttccatata aagcattttc taaacccacc tatgtaaaaa gattagtgtt ttcctatttt 169740
gttgatgcct ccattgcagc attttccagt ccaacgtttt ctagaattga ttgtggccag 169800
gctaccagac tgggccaggg cctgtgtctt ttctgtcacc cagaagcaaa ggtctaacaa 169860
tggatatctg ctgaatgaat gaacgaaaat gaatcattaa tatattagta aatacgttaa 169920
ttaaagttcc aggtatgaat actgaaggct gcattcaggc agagctggat ccaaggatat 169980
gctaggttgg tctagcacaa gaatcagagt tttcctctgc aagctatgaa aaatttgggt 170040
ttagcaggta tttgggatga tgaattatac atttaaccag tgttgaatga gcacttgtcc 170100
ttaaggagtt tagagtctgt gaccagggag aatggtgatt ttcttagcta gggcagtttt 170160
tctaaaaagg tagttgcatt gtgtgttttt gaccactgat gataaattca agtctctctt 170220
ccttcccaat agcccggaag ctgaagaaac ttggtaatct gaaactacag gaggaaggag 170280
aggcttccag caccaccagc cccactgagg agacaaccca gaagctgaca gtgtcacaca 170340
ttgaaggcta tgaatgtcag cccatctttc tgaatgtcct ggaagccatt gagccaggtg 170400
tagtgtgtgc tggacacgac aacaaccagc ccgactcctt tgcagccttg ctctctagcc 170460
tcaatgaact gggagagaga cagcttgtac acgtggtcaa gtgggccaag gccttgcctg 170520
gtaaggaaaa gggaagtggg agcatgagat aagggggatc atatttagtg aacgctccta 170580
tggaccagcc accatgtctg gtgcttttct gcccattaac tcaggcagtc ttcatcataa 170640
ccctgtggga gagggattgt tacaagtctc aatttaaaca tacagggatc gaaactcaga 170700
aagcaaagag aaagatagta ttatcgggtg tcttatgtgg cccacattga tgcacagcag 170760
tcatgctttc atattcaact cacaaaaatg gtcagcaaat tttccattaa tcacaaatca 170820
catagacata cccatatatg ccttaggatg ctcttctata tttgcacaca caggctcacc 170880
ccaaagataa tctctagttt gactgacatt ctgtcttcaa tgtcatcttt aggagctata 170940
tcatgggaac tctcataata tggtatggtg gaaagaacat gaggttggga atcagaacac 171000
ttcgggtctg ctcttagctc tgctagtaac ttattgtgtg atcccttccc cttctgggtc 171060
tcaatttctc tatctgtata atgtataaag cgtggtttgt atcaaattga tggtttccag 171120
tttttgaaaa aaggaacgct ttttgcacct taaactacct aaggaatcat aatgagagga 171180
aagattaggt aatagtgaaa gaattaccaa gtgttggtct aacagaagtt ggataacaga 171240
agttcctcag tgatggggaa ctcacttctt tcttatgtca tctgttgttt aaacaagtct 171300
ggttattaaa atattacagc ttaaggaatt cttagagatc ctctatccaa tgattcacaa 171360
actttccttt agcagccaag tgctttattt ctcaaaagaa ttgtacacag atacaagtgg 171420
agctagttta tttaaagcca gagcctgtag cttgggcctc accagttcag cctctttctc 171480
tctatcccag ggaagcccta ggtcactctt gcaaaatctt agggctccaa ggaacacagt 171540
ttgaaaacca gtgaagtata tgccctttaa aggttctcct aatcctgcaa ttatgattca 171600
aagattcttt tgaaataaca acaaccaaac cttctcttgt ggagtcaaag attaacctgc 171660
ctttcaataa taactgccat tcaggtagaa atttatagtg aacagagcaa ttttgtatgt 171720
attacctgaa ttgattctta taggaatcct ataacatgag attctttctc ttattttaca 171780
gaccaaatag ggaagctgtg agaatgatgt gattggccta tagttacata gtcagaaaat 171840
agcaggacca gaacttgagc ccaggttctc tcctgattcc aaattctctc tattccactc 171900
cacctgtagg ctgtagcacc actgcagttc tgtagctctg ggctttacag tgaggggcca 171960
aggcttcatt gaaggccact tgggtcatag tatgggcttg ttgcatttga agacatttca 172020
tgttggctgt caagtcttag atttgtattt ccaactcaca gggcctggtc acagccctaa 172080
ccatctctta taccttctca gcttgggaag ctgaggtcga ctagccaata agaacactgg 172140
gaaggaaacc caaggactct gactggatat gctctgtgcc aaaacagagg gttcactcag 172200
agaggaaaaa tataaaaaag aaaaaggaga aggttgcttt aattcttatc acttttтcat 172260
ctggatattt tgatatcatg tgtttgacag agattcaaag tttaatcttc ccaagcagtt 172320
tccaaacact tatctcattt tataggctac agagcttttt catatatatg atcccactta 172380
atctttacaa caattctatg aatcatagag actattattt ccatttcaca tgccaaggct 172440
caaagaggtt aactaacttg ctccatttgg tcacttaaca catggaacca gaacttgacc 172500
tagaccttcg ggtttctaaa ttggttatct tgacaataac ctagtgcaaa acactatagc 172560
agaatttgta tgacttggga tcactggggc tttccttggc ccaaccacca agatggaaag 172620
ccccctcccc ttacattaac aaatctgcaa gccaatatca gttcaccatc tagcttgcca 172680
gactaaatga tttctgaccc caagtctttt aaaagaatag cttcaaaaga aagccaatta 172740
ccacattcac aagaactgtt cttcatatta tctataatta cctacaagta caagtaattt 172800
gctaattcaa tagattgagt tcttgacctg taagatgaac tgtgctaggc ccctaataag 172860

ataaattttg ttttaagttt tctgtgacag taaagatgta tgaaaattgc ctagtagagt 172920
acctggcaca ttaataaatg ataactgtta atttggagtg ggtgagtaga ctgggtgtgc 172980
acagtatatt tagaatcaaa tttatctggt ttggaatcct agctatggac tagttctgtg 173040
accttgagca aatcacatgt cttctctgtg cttctgtgtc ctcatttgta agatgataga 173100
ataatcacta cctttcaaat tgttgtcaac aaaaagatta tgtataaaga gcacctagta 173160
acgtagcctg aaacatagtc aatgctctgt aaatggtggt ttattattat gagacttgaa 173220
tgctaagcca ctgctttcac gaaactcaat tttagctacc acttgccttg cctagaagct 173280
catgcatgga ccccaaggtg aaattgtgtt ctctgaagac ctcggctggc agatgtacta 173340
cagcagcaaa gatttccaaa ctggcctttc tttgagccca ttctcccaga ctagacagga 173400
gactacaagt ttctgctgca catgaaaaaa atatgatgtc aatcggattc tagtgagaaa 173460
acagagtctc aaagaaactg cttctgctcc ctagcgtgtt taatgtgttt cagaacctga 173520
gaatgactcc tctctgtttc tccagaacag cctaacacag tggcaaatgg gtgttgagtg 173580
aatgcatact taaggaaatc tgtagggttg cagctactct ttcctcaagt aatcccttga 173640
tagtcatgta ggctacttca gagattgggc attagagaac agagtcaggt attataatca 173700
gattagactc tagggaggtt agccagccat attgctgata tgtgcacagt tactgggttt 173760
gagtgctaag cagctctcat taaggacggt taattaatat tatggccaaa ttaagctttc 173820
ccttttctct cctctttgtt agttcggtgg cattttaggg agaaaaaaat aagcatcagt 173880
atggacaatt tgcttgatac ctgtacaatt taattctcat ccttccatgt gccttcacat 173940
tcacacattc caccagaaga ccaaggttca ccagccaaaa gcttttcttg ctccccactg 174000
cctcctaccc aagatattca gggtcaacct cccaggcctc ttctctaaga gatccttggt 174060
tgctacatgc ttagaccctg cttcttattt cctgctgaga agggtcagtc caaggcattc 174120
tgtgctacag aagggttcca agcaggaact actctgggat ctgaggctcc agccggtctg 174180
tcagcgtgtc attacagtga aggtgggaag cacaggcctg ggagctaaga ctgctaagat 174240
gagggactct agaatccctg atacctggaa ggcctaggat ctaaaagaaa agaacaggga 174300
aatggggcta tatgagtgga cagggaccaa ccaagcagaa caatgtgtct ggataatgta 174360
gacttcagac ctgatcctat ggctgacaaa agctggtgac cttggtagtt cctgagctgt 174420
aaccttcatt agtggagtag aaaaaacact ggagaagaga atcagaacac ctgggttcta 174480
gtattagttc agccacatat aaaccatatg accttgggta agtcagttta tttctctggc 174540
cctcatgttc cttgttggta aaataagtgc cacatcacct aacctctggg attattgtga 174600
gagttaaatt aggtcatcaa caggaaagtg agaagtttga tctaaatttg gggaagcatt 174660
cctaatgagg tatgatgaca aaatttcaga taattctgga tttgttggtg agaagagaga 174720
gtgttggtag ggacgagctc tgaggtgatg cctttataac tttaagcatc caactgtttc 174780
aaaaactcca ggagaacatg gccatgtctg ttctacctgt gtattattgt agacgtagct 174840
tctgggagcc tctgctctct gagcttaagg gaggtaattt ggagatcatt taattctcat 174900
tttacaaaag gaaaaaaaat tgagggtctt taggccattt gtttaggtaa tatttcttaa 174960
gtgcccactc aaatacgtgg actgtactaa gtactaggga ggtaaagata aataagaaga 175020
tatggtccct gtcttcaaga agctccaagt cttgtggggg agacagacat gtatatacat 175080
agacttcaat gctgtgtaat gactgctata attgggtgag gctacacaag gtgcaatgag 175140
aatgtaaaag aagaatcttt aagccttctt cttggatgag ttgggaaagc cttcacagaa 175200
gaggtagcct ttgagtgaag acttgaaaga tgagtagtgt ttaccggatg aaaggcctga 175260
gaaggaggaa tgcattctag gcaaaagtaa ctgcctgtgc agagataaca gagatataga 175320
ggcatgtgag agcgcaagtg gcaagagatc agtctaggta ggcaggtcat aaagggccta 175380
ttcatgtata atgatggcag taagatgagg atggcagtag ggtgggaaat tagtagggcc 175440
agggtaccta ttgagtagaa aagaatggag aggaaatgcc aggcagaaag aggatggacg 175500
caagagaggg aacatgaaag tggtgaacag gtggcagtgg ctgtcaagac atctctccat 175560
accctgtaca ctgtatgtaa tatccatctc ccagggttgt tagaagggtc aaaccagatc 175620
gtagctggaa aacagctttg tgaagtgaaa actgctgttt atgtggggga aatgattgtt 175680
aaactgcatc tttggaaagg tgaagtgatc aagagcacag accttggaat ctgactgctt 175740
tgctttgtaa cttggtctgc caattactag ctgtatgatc ttggacaagt tccttaacct 175800
ctctctgact cacttgtact ggttcacaga atggagataa taatagtact taccttactc 175860
attgttgtga atgttaaatg agataatata agtaaagtgc ttagaaaaga gttaaatgta 175920
ccccataaat acatacaact atcatgtacc caaaattatt tttaattttt ttaaaaaaga 175980
gcaatccaat agcaaaagaa aaaaagagtt cactcatata agcagtcaat aagtgttaga 176040
ttatttttct cttacaactg acaatgccct ttttgtctcc atcatcatct catttgagca 176100
gctcagggaa gtagggagga taaggaatat tatcctcacc atatagtttg tgcttttccc 176160
caccacccct taatggccag cctggatggt ccctggggat ccttagggga tgcccgaata 176220
ccagagcatc tctgcccaac agggactcag acttagctca acccgtcagt acccagactg 176280
accactgcct ctgcctcttc ttctccaggc ttccgcaact tacacgtgga cgaccagatg 176340
gctgtcattc agtactcctg gatggggctc atggtgtttg ccatgggctg gcgatccttc 176400
accaatgtca actccaggat gctctacttc gcccctgatc tggttttcaa tgagtaagtg 176460
ctcctggggc ccagacctca ctaaaataca gcagcttggc cagacctggt tggtggtgat 176520
ggtgatgggg tgacagtgaa gcttagctca tttgatctgc agttgtcgca gcggatgccc 176580
cagccagcca atccagtatg aggcggcttt gccctggctt tcagccaact ggcaggagcc 176640
caggaggatg gtgctgagac cacccctttc acacccaaga accaatccta gtcatatttc 176700
tggtctgctt tgcagcttat ctcaaaacca catggaaaga ttcctcccct tcacatataa 176760
aagaggcaga aagactctgg ctttaagggc tggagtttct tgggttcttt tgctaccacc 176820
aaaggctact tctagtcacc atttgctgag caactagttt gtgccaagac tatgctagat 176880
actttctaaa tcctagctca ttgagtcctc atggtgacct gacctcacct ttttatagat 176940

45

aacactattt ttttatggat ggggaaaatc aggctcagca aaataaagtg actcacccaa 177000
agtcacagag ctagtgcctg ttggagacaa gattcaaacg tatgtccctg tcgatctcag 177060
ctcttctgcg tcatggtggt aactgatggg aaggagtacc tctaccgctc tctggctgtg 177120
tgaccttggt actgccattt tccttccctt aaacagcttt aattaatacc tgccctgcca 177180
ccagctccat ataacatcat gaatttggcc agtggctcag attttggaat tacatttttc 177240
tccactaaaa tctcagttct actattttct tagtcagcat ctttgggaaa gacctttaac 177300
ttttccgacc ctcaatttct tcatccatta atgataacag aaccttcata agtaatttct 177360
tatgataact aaatgggaat tgacagatgt ggaatgtctg gcccatagta ggcaagaagg 177420
aaaaaaaaag tccctttctg attcaccctt tccctaatag tgatacattt tttttccccg 177480
agatggggtt ttgctctgcc acccaggctg gagggcagtg gcgcaatgat ctcagcccag 177540
tgcaacctcc acctccctgg ttcaagcaat tctcctgcct cagcttcccg agtagctggg 177600
attatagatg cccgccaccg tgtccatcta atttttgtat ttttggtaga gacgggattt 177660
caccatgtta gccaggctgg tctcaaactc ctgacctcat gatctgcccg cctcagccgg 177720
gcatgataat cttttctatg tctgctgtat gaggtccctc gatggcattg tgaatggagc 177780
tggccagaga aatcttccca aggaccttga gctagtctca ccacagagaa tccttccagt 177840
caggacagga attgaccttc ccccctcttc agcccctctaa cccagaagag tcttaaaata 177900
aaatctacag gccaatggtt ccttccagta cagcactgca atgcgaggga gagtgagcgt 177960
ccccagctgc cctctcccaa ccctgccagc ctggtagcca aaagctaaga ataaccacta 178020
ggcttttggc acaaactgct ttgtggtttt cagatctccg caaagttgcc tatgatgcca 178080
tcttctgggg caggccttga aaagcccccc aactgttcat ctcccatcct taaacccctg 178140
ctgcccttaa gcagttgaat caactccatg agcacctgct ctaccttccc cagagccctg 178200
agacctttgg agctttgaaa agtgataatt ggttgttctc taaatcctca tttccttctc 178260
tgcctctaag taagcatgtg gcatcccacc tcggcttcct ggtccagtct tgttcatctt 178320
ataaaaaggc ctccctacgg ggtcagaggc ctagacccat caaacccagg gctcctgaaa 178380
caataggacc cctattcctc ctgtaggaag ccactgtgtt agagctctca gggtgtctac 178440
aaacatctag ataagtgttt ctcaacatgg attctgttga catattggga aaaataattt 178500
tgtcattatg tagaatatgg ttaacatacc tggcaccagc ctactctata ccaaatagga 178560
ttccagtcat tctgacagcc caaactgctc ccacacattt ctgacaccca ctgaagaggc 178620
agtactctcc agttgagtgc aactaatccc tgccagcctt cctaaggtgc taatggggag 178680
cctcagaccc aaagagagag agaagaactt gtccaatgta ggtcaaccca tttgctgatc 178740
tcttcaacac caagctctat tatcagccct gtttttttct ttctttctct ctttgtagag 178800
atcacatgtt gtgaggataa tgagcttgaa ccttagctgt gtgaccttgg gcaaattact 178860
gaacttctat gtgccgcaaa ttttatctgg agactgctga agagtattat aatagcacct 178920
ttctatatgt catttattga acacctgcta tgtgtcaggc actgtgctca gtgttttcca 178980
atcttcattt ctcctcttat tttctctctt gcactcccac caaccttgtt ctcttcctaa 179040
attccattcc tgcctcattt ttctaccctc cattctcctc tctcttcctt cctttaactg 179100
tctccctagt atttttcccc ttttcccccc ttcttttccc cttcccccat gaatttcttc 179160
tctttccttt ccccttctct ttcctccatt ccccactttt tctgcccctg aggcctgcag 179220
caatgttaaa ggaatcctca ttccagcatt gtgatttcaa tggtaaaaag attgcagcat 179280
tgtcatcaac agaggtggga aagtacattg gagactggag cagagccaga cctcagggtc 179340
agccaatctt actaaaaaat tctctacagt gaaagagctt ggagcaacac tgttctgctc 179400
aattgatttg tgataccatc taaacacttc ctctttctag ttgggcttca gcctgagttg 179460
aataattcta caccatctgc cctcttctct ctttctccag gacagccaag atctctctga 179520
gataggatgc tgagcttcca cccagacaat accaggcctg ctcatcctat ggagtaggct 179580
agtggcttgg aaaccaaaat gtcaaaccat agcctttagg ctccatctgg gaggtctttg 179640
tcctcaccac ttaagtgggt gtcaaatttc cttccctttc tgcacacgct gcacaatcaa 179700
tttctgtctt acacacacac acacacacac acacacacac gatttttgaa gtgctgaaaa 179760
ctggaaggcc tactagcatg aggatgctgt gtcttctctt agaggtatgc catggtcagc 179820
catggaaccg agaggttgct cttccttgaa aagctggcca agcattggcc acttccccat 179880
ataatttata ggtgataatg tggtgatctg ttcagaagtg actataataa atgcaactca 179940
catatgtcta cagtttccaa actgtggtaa ggagcagcca gcatatgagg gaatgggctc 180000
cccttcagca ggggacattt aaactagaca ttcaaaaaca ctccctggca gatttaacat 180060
tggaactcgt tttgaaagaa caatgtggaa tctccttcac tgggagtttt tgaataagta 180120
tgaaatttct agtattccag gccagaggca aaggggtcaa caggatgacc aaacacttcg 180180
ggtcatttgc aaatcttgat gtcctgatgt taagagctga ctactggggc ttctcctaaa 180240
aatccttcat gttgagctgc ctggaaggca ggttctcatt ctggctgtag ctgagatgtt 180300
agaactgtag tcagggagac catgtgcctc ccccattgtg ttcatttggt taggctttcc 180360
tgtccctgac tcagaaaaca gaaggggcac agagacctgg aaattccatg tgctaaccca 180420
tatcctggcc agagaagatg agtagttatc agggtgtcag gattttggaa aacagagaga 180480
gaaaaaaaac aaacaaacag acaaacaaac aaaaaaacct tttcctggtc cctggagcac 180540
cagcaggaga aacagcaagc tcttcttgga aaacctggcg agggatggca atcagagaca 180600
ttccctctgg gcttattgta aacttcccct cattcctttt tcctctgtgt atctccttcc 180660
caggtaccgc atgcacaagt cccggatgta cagccagtgt gtccgaatga ggcacctctc 180720
tcaagagttt ggatggctcc aaatcacccc ccaggaattc ctgtgcatga aagcactgct 180780
actcttcagc attagtaagt gcctagaagt gcagggaatg ccccctgagg gcacagagat 180840
tcagagagga ccacttttgc cattaaaaca ttattaggga aaagccagct cctggacatt 180900
tcccttcttc attccccctc cccatcccca ctctactctc tctcagcatc attttcctaa 180960
caagaaacaa tttcatgact agaagccaat ttatttgcta gaagtcaacc tccatcagat 181020

```
tccccaccta tccccagtct gtctttggga caaggccttt ttgactggtt acagcaggtc 181080
tctgaatttt tccatagctt ctgctataga aacagacatg ggccaccttg tattctttgc 181140
agggcagtag agcaggaggc atttcctcct ggaaagattt cctcttctgc caacaggagg 181200
agatctatgt aagcaactca gataggattt gtatggcagc caaggaactt ttctttaata 181260
tcttttctaa gagccctctc ttagccccta cggagggaga agggcaaaat ttgatattca 181320
aagctatgtg ttttggttat ctaaatcagg gttttactgt gaatgacata aaagcttagg 181380
tcctaaaaaa tgagtatctg agaagagtag aaaaagaaaa ggttcaggaa atttgattta 181440
cttgactcct ttcagatcgg atccagctat cctttccccc gagatctccc tgacagactg 181500
aaggccccaa gcacacagac ttcaactaac aggaagccaa gtagatggtt ccctgtgggg 181560
gtgggggtca agtctgtggt cagaaaactt ggtgctttgt ctaatgctcc ttcgtgggca 181620
tgcttccccc ccccattctg tcttcatccc acatcagttc cagtggatgg gctgaaaaat 181680
caaaaattct ttgatgaact tcgaatgaac tacatcaagg aactcgatcg tatcattgca 181740
tgcaaaagaa aaaatcccac atcctgctca agacgcttct accagctcac caagctcctg 181800
gactccgtgc agcctgtaag caaacgatgg agggtgcttt atcagggaga acagcctgat 181860
agagccaatg ataatatgct tctctagagt ctggcaccac ctgttgggag gtgcttccat 181920
tcccctctgg ctttgagtgt ggtccaggaa gaaaatgtgg tgaagaaaag aacacgggtc 181980
acagtgtccc agctggatat tgtgaaaggg gtggaggagt tgagaacaga gcagttggga 182040
ctcagggaag ggacttgcag cagatgaatt ctctaggcag acaaaacaga cctggatgtt 182100
tttcccctct tctttgagtc atgttcatgt gagtttgtct gtctgtgtgt gtgtgtgtgt 182160
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtcagaga gagagagaga gagagagaga tggagtgcgg 182220
aggcttgggt gagagcacaa gctggagaag tcttgagtca gagagcttac aatggtataa 182280
gacatctctt gggagccctc agtgactcca tggagaccat ttctttctct ctctctcgct 182340
gtctctctct aacacacaca cacacacaca cgacctcatg ggggaggacc aaggaagtac 182400
ggggaagggg gaggaaacaa aaggctgaaa gaccaaaaat cagaggttgg ggaagaggct 182460
agcagaggcc acctccttgt caaccctgtt tttctccctc ttattgttcc ctacagattg 182520
cgagagagct gcatcagttc acttttgacc tgctaatcaa gtcacacatg gtgagcgtgg 182580
actttccgga aatgatggca gagatcatct ctgtgcaagt gcccaagatc ctttctggga 182640
aagtcaagcc catctatttc cacacccagt gaagcattgg aaaccctatt tccccacccc 182700
agctcatgcc ccctttcaga tgtcttctgc ctgttataac tctgcactac tcctctgcag 182760
tgccttgggg aatttcctct attgatgtac agtctgtcat gaacatgttc ctgaattcta 182820
tttgctgggc ttttttttttc tctttctctc ctttcttttt cttcttccct ccctatctaa 182880
ccctcccatg gcaccttcag actttgcttc ccattgtggc tcctatctgt gttttgaatg 182940
gtgttgtatg cctttaaatc tgtgatgatc ctcatatggc ccagtgtcaa gttgtgcttg 183000
tttacagcac tactctgtgc cagccacaca aacgtttact tatcttatgc cacgggaagt 183060
ttagagagct aagattatct ggggaaatca aaacaaaaac aagcaaacaa aaaaaaaaag 183120
caaaaacaaa acaaaaaata agccaaaaaa ccttgctagt gtttttcct caaaaataaa 183180
taaataaata aataaatacg tacatacata cacacataca tacaaacata tagaaatccc 183240
caaagaggcc aatagtgacg agaaggtgaa aattgcaggc ccatggggag ttactgattt 183300
tttcatctcc tccctccacg ggagacttta ttttctgcca atggctattg ccattagagg 183360
gcagagtgac cccagagctg agttgggcag gggggtggac agagaggaga ggacaaggag 183420
ggcaatggag catcagtacc tgcccacagc cttggtccct gggggctaga ctgctcaact 183480
gtggagcaat tcattatact gaaaatgtgc ttgttgttga aaatttgtct gcatgttaat 183540
gcctcacccc caaacccttt tctctctcac tctctgcctc caacttcaga ttgactttca 183600
atagtttttc taagaccttt gaactgaatg ttctcttcag ccaaaacttg gcgacttcca 183660
cagaaaagtc tgaccactga gaagaaggag agcagagatt taacccttttg taaggcccca 183720
tttggatcca ggtctgcttt ctcatgtgtg agtcagggag gagctggagc cagaggagaa 183780
gaaaatgata gcttggctgt tctcctgctt aggacactga ctgaatagtt aaactctcac 183840
tgccactacc ttttccccac ctttaaaaga cctgaatgaa gttttctgcc aaactccgtg 183900
aagccacaag caccttatgt cctcccttca gtgttttgtg ggcctgaatt tcatcacact 183960
gcatttcagc catggtcatc aagcctgttt gcttcttttg ggcatgttca cagattctct 184020
gttaagagcc cccaccacca agaaggttag caggccaaca gctctgacat ctatctgtag 184080
atgccagtag tcacaaagat ttcttaccaa ctctcagatc gctggagccc ttagacaaac 184140
tggaaagaag gcatcaaagg gatcaggcaa gctgggcgtc ttgcccttgt cccccagaga 184200
tgataccctc ccagcaagtg gagaagttct cacttccttc tttagagcag ctaaaggggc 184260
tacccagatc agggttgaag agaaaactca attaccaggg tgggaagaat gaaggcacta 184320
gaaccagaaa ccctgcaaat gctcttcttg tcacccagca tatccacctg cagaagtcat 184380
gagaagagag aaggaacaaa gaggagactc tgactactga attaaaatct tcagcggcaa 184440
agcctaaagc cagatggaca ccatctggtg agtttactca tcatcctcct ctgctgctga 184500
ttctgggctc tgacattgcc catactcact cagattcccc acctttgttg ctgcctctta 184560
gtcagaggga ggccaaacca ttgagacttt ctacagaacc atggcttctt tcggaaaggt 184620
ctggttggtg tggctccaat actttgccac ccatgaactc agggtgtgcc ctgggacact 184680
ggttttatat agtcttttgg cacacctgtg ttctgttgac ttcgttcttc aagcccaagt 184740
gcaagggaaa atgtccacct actttctcat cttggcctct gcctccttac ttagctctta 184800
atctcatctg ttgaactcaa gaaatcaagg gccagtcatc aagctgccca ttttaattga 184860
ttcactctgt ttgttgagag gatagtttct gagtgacatg atatgatcca caagggtttc 184920
cttccctgat ttctgcattg atattaatag ccaaacgaac ttcaaaacag ctttaaataa 184980
caagggagag gggaacctaa gatgagtaat atgccaatcc aagactgctg gagaaaacta 185040
aagctgacag gttccctttt tggggtggga tagacatgtt ctggttttct ttattattac 185100
```

```
acaatctggc tcatgtacag gatcactttt agctgtttta aacagaaaaa aatatccacc 185160
actcttttca gttacactag gttacatttt aataggtcct ttacatctgt tttggaatga 185220
ttttcatctt ttgtgataca cagattgaat tatatcattt tcatatctct ccttgtaaat 185280
actagaagct ctcctttaca tttctctatc aaatttttca tctttatggg tttcccaatt 185340
gtgactcttg tcttcatgaa tatatgtttt tcatttgcaa aagccaaaaa tcagtgaaac 185400
agcagtgtaa ttaaaagcaa caactggatt actccaaatt tccaaatgac aaaactaggg 185460
aaaaatagcc tacacaagcc tttaggccta ctctttctgt gcttgggttt gagtgaacaa 185520
aggagatttt agcttggctc tgttctccca tggatgaaag gaggaggatt ttttttttct 185580
tttggccatt gatgttctag ccaatgtaat tgacagaagt ctcattttgc atgcgctctg 185640
ctctacaaac agagttggta tggttggtat actgtactca cctgtgaggg actggccact 185700
cagacccact tagctggtga gctagaagat gaggatcact cactggaaaa gtcacaagga 185760
ccatctccaa acaagttggc agtgctcgat gtggacgaag agtgaggaag agaaaaagaa 185820
ggagcaccag ggagaaggct ccgtctgtgc tgggcagcag acagctgcca ggatcacgaa 185880
ctctgtagtc aaagaaaaga gtcgtgtggc agtttcagct ctcgttcatt gggcagctcg 185940
cctaggccca gcctctgagc tgacatggga gttgttggat tctttgtttc atagcttttt 186000
ctatgccata ggcaatattg ttgttcttgg aaagtttatt atttttttaa ctcccttact 186060
ctgagaaagg gatattttga aggactgtca tatatctttg aaaaaagaaa atctgtaata 186120
catatatttt tatgtatgtt cactggcact aaaaaatata gagagcttca ttctgtcctt 186180
tgggtagttg ctgaggtaat tgtccaggtt gaaaaataat gtgctgatgc tagagtccct 186240
ctctgtccat actctacttc taaatacata taggcataca tagcaagttt tatttgactt 186300
gtactttaag agaaaatatg tccaccatcc acatgatgca caaatgagct aacattgagc 186360
ttcaagtagc ttctaagtgt ttgtttcatt aggcacagca cagatgtggc ctttcccccc 186420
ttctctccct tgatatctgg cagggcataa aggcccaggc cacttcctct gccccttccc 186480
agccctgcac caaagctgca tttcaggaga ctctctccag acagcccagt aactacccga 186540
gcatggcccc tgcatagccc tggaaaaata agaggctgac tgtctacgaa ttatcttgtg 186600
ccagttgccc aggtgagagg gcactgggcc aagggagtgg ttttcatgtt tgacccacta 186660
caaggggtca tgggaatcag gaatgccaaa gcaccagatc aaatccaaaa cttaaagtca 186720
aaataagcca ttcagcatgt tcagtttctt ggaaaaggaa gtttctaccc ctgatgcctt 186780
tgtaggcaga tctgttctca ccattaatct ttttgaaaat cttttaaagc agtttttaaa 186840
aagagagatg aaagcatcac attatataac caaagattac attgtacctg ctaagatacc 186900
aaaattcata agggcagggg gggagcaagc attagtgcct ctttgataag ctgtccaaag 186960
acagactaaa ggactctgct ggtgactgac ttataagagc tttgtgggtt ttttttccc 187020
taataatata catgtttaga agaattgaaa ataatttcgg gaaaatggga ttatgggtcc 187080
ttcactaagt gattttataa gcagaactgg ctttcctttt ctctagtagt tgctgagcaa 187140
attgttgaag ctccatcatt gcatggttgg aaatggagct gttcttagcc actgtgtttg 187200
ctagtgccca tgttagctta tctgaagatg tgaaaccctt gctgataagg gagcatttaa 187260
agtactagat tttgcactag agggacagca ggcagaaatc cttatttctg cccactttgg 187320
atggcacaaa aagttatctg cagttgaagg cagaaagttg aaatacattg taaatgaata 187380
tttgtatcca tgtttcaaaa ttgaaatata tatatatata tatatatata tatatatata 187440
tatatagtgt gtgtgtgtgt tctgatagct ttaactttct ctgcatcttt atatttggtt 187500
ccagatcaca cctgatgcca tgtacttgtg agagaggatg cagttttgtt ttggaagctc 187560
tctcagaaca aacaagacac ctggattgat cagttaacta aaagttttct cccctattgg 187620
gtttgaccca caggtcctgt gaaggagcag agggataaaa agagtagagg acatgataca 187680
ttgtacttta ctagttcaag acagatgaat gtggaaagca taaaaactca atggaactga 187740
ctgagattta ccacagggaa ggcccaaact tggggccaaa agcctaccca agtgattgac 187800
cagtggcccc ctaatgggac ctgagctgtt ggaagaagag aactgttcct tggtcttcac 187860
catccttgtg agagaagggc agtttcctgc attggaacct ggagcaagcg ctctatcttt 187920
cacacaaatt ccctcacctg agattgaggt gctcttgtta ctgggtgtct gtgtgctgta 187980
attctggttt tggatatgtt ctgtaaagat tttgacaaat gaaaatgtgt ttttctctgt 188040
taaaacttgt cagagtacta gaagttgtat ctctgtaggt gcaggtccat ttctgcccac 188100
aggtagggtg tttttctttg attaagagat tgacacttct gttgcctagg acctcccaac 188160
tcaaccattt ctaggtgaag gcagaaaaat ccacattagt tactcctctt cagacatttc 188220
agctgagata acaaatcttt tggaattttt tcacccatag aaagagtggt agatatttga 188280
atttagcagg tggagtttca tagtaaaaac agcttttgac tcagctttga tttatcctca 188340
tttgatttgg ccagaaagta ggtaatatgc attgattggc ttctgattcc aattcagtat 188400
agcaaggtgc taggtttttt cctttcccca cctgtctctt agcctgggga attaaatgag 188460
aagccttaga atgggtggcc cttgtgacct gaaacacttc ccacataagc tacttaacaa 188520
gattgtcatg gagctgcaga ttccattgcc caccaaagac tagaacacac acatatccat 188580
acaccaaagg aaagacaatt ctgaaatgct gtttctctgg tggttccctc tctggctgct 188640
gcctcacagt atgggaacct gtactctgca gaggtgacag gccagatttg cattatctca 188700
caaccttagc ccttggtgct aactgtccta cagtgaagtg cctggggggt tgtcctatcc 188760
cataagccac ttggatgctg acagcagcca ccatcagaat gacccacgca aaaaaaagaa 188820
aaaaaaaatt aaaaagtccc ctcacaaccc agtgacacct ttctgctttc ctctagactg 188880
gaacattgat tagggagtgc ctcagacatg acattcttgt gctgtccttg gaattaatct 188940
ggcagcagga gggagcagac tatgtaaaca gagataaaaa ttaattttca atattgaagg 189000
aaaaaagaaa taagaagaga gagagaaaga aagcatcaca caaagatttt cttaaaagaa 189060
acaattttgc ttgaaatctc tttagatggg gctcatttct cacggtggca cttggcctcc 189120
actgggcagc aggaccagct ccaagcgcta gtgttctgtt ctctttttgt aatcttggaa 189180
```

```
tcttttgttg ctctaaatac aattaaaaat ggcagaaact tgtttgttgg actacatgtg 189240
tgactttggg tctgtctctg cctctgcttt cagaaatgtc atccattgtg taaaatattg 189300
gcttactggt ctgccagcta aaacttggcc acatcccctg ttatggctgc aggatcgagt 189360
tattgttaac aaagagaccc aagaaaagct gctaatgtcc tcttatcatt gttgttaatt 189420
tgttaaaaca taaagaaatc taaaatttca gatgaatgtc atcagagttc ttttaattag 189480
ctctttttat tggctgtttt tattgaagtc aagagttggt atcatgcccg gttgcgtttt 189540
atgctatttt gattttcata tatttttaaa agtctttgca caagggttac aaatttgccc 189600
tgtggtggcc ttagcataag ctgacctggg accaccaaaa taacaaggaa tttgggctag 189660
aaagcacaga tggacactgg tgacccatca caacttctct tgaaaaaccc caaacttgtc 189720
agctggggaa aagccacaca aagcccagct gcccaccttc acatccttat ccttgtagga 189780
gcataaaatg gtgtcatcac tgcccagttc taaccaagct tcagttaaag aatgggtacc 189840
ttcacatctt cactattttt caggggcctt accgtccttg accacccaag taaaatctaa 189900
atcagccttc ttttgggttc ttcagttcaa gcaaggcctc ttcttgtggc ctctcagtat 189960
taatatttat gaggttgcag attgaatttt tgggcctgag atacaagcca tcaatgaggt 190020
gtgacaaagc atgtcaatga ataataagaa aattatctat tcttccatat cctcccctgt 190080
aataagggtt gtcagaatgc cttctttctg ggctgggttg aggattcagt gagaacatat 190140
gtgacacagc tggtgggcta ttaagctctg gctttgctcc ctgttaaaat gccagaaccc 190200
ttgagaggga tcccacattg agccatgttt atcactgacc accttagaat ggatggattt 190260
ctcagatttt tcctgagatc aatgcttgat ggagaggaga ggagaacaat agattcttgg 190320
gatgtgtgtt atgcatgtgt ttaagtaaga gacagagagt atgtttattt gcaggttgtg 190380
tgtgtaaagt cagagcctgc ctccagagga tcttctctaa ccaccattgc ttaggtcctg 190440
ttcgtttgca tctacagcga atgaccttac agccatctga cttggcttca ctcaccactc 190500
agctcctgcc taaacagacg aggtggttag catccaccat aagttttcca aggagtagca 190560
aagcacaaag gacacctatt gggttgaaaa gagcctagag gcatgagtcc tgtgtgtgac 190620
ttgttcatag tcatgcagct agtgtatagc taggattctc ccctgctgat ttactatgtg 190680
acactaggca gcaatctgcc cttgctggac ctcggttttc taatctgtaa aatgtgtgga 190740
gtaaaactac atgagatggg aagtcccttc tagtgcagat gccatggtta ttgaaaactg 190800
cagcaacatc tttcttaatc gtaaggggaa agaaaaagac catttactac tcctagaaca 190860
gttttggagc tagaatattc acatttgcac tcaataatta tttacaaaac aactagtgtg 190920
gagagggtca aaacaacagc tgagtcctgt gtaatagata ttgtcaaccc cttgatggat 190980
gaggaagggg ctcaaaggga a                                           191001
```

<210> 2
<211> 10661
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1116)...(3878)

<400> 2

```
cgagatcccg gggagccagc ttgctgggag agcgggacgg tccggagcaa gcccagaggc 60
agaggaggcg acagagggaa aaagggccga gctagccgct ccagtgctgt acaggagccg 120
aagggacgca ccacgccagc cccagcccgg ctccagcgac agccaacgcc tcttgcagcg 180
cggcggcttc gaagccgccg cccggagctg ccctttcctc ttcggtgaag tttttaaaag 240
ctgctaaaga ctcggaggaa gcaaggaaag tgcctggtag gactgacggc tgcctttgtc 300
ctcctcctct ccaccccgcc tccccccacc ctgccttccc cccctccccc gtcttctctc 360
ccgcagctgc ctcagtcggc tactctcagc caaccccccc caccaccctt ctccccaccc 420
gccccccccgc ccccgtcggc ccagcgctgc cagcccgagt ttgcagagag gtaactccct 480
ttggctgcga gcgggcgagc tagctgcaca ttgcaaagaa ggctcttagg agccaggcga 540
ctggggagcg gcttcagcac tgcagccacg acccgcctgg ttaggctgca cgcggagaga 600
accctctgtt ttcccccact ctctctccac ctcctcctgc cttccccacc ccgagtgcgg 660
agccagagat caaaagatga aaaggcagtc aggtcttcag tagccaaaaa acaaaacaaa 720
caaaaacaaa aaagccgaaa taaaagaaaa agataataac tcagttctta tttgcaccta 780
cttcagtgga cactgaattt ggaaggtgga ggattttgtt tttttctttt aagatctggg 840
catcttttga atctaccctt caagtattaa gagacagact gtgagcctag cagggcagat 900
cttgtccacc gtgtgtcttc ttctgcacga gactttgagg ctgtcagagc gctttttgcg 960
tggttgctcc cgcaagtttc cttctctgga gcttcccgca ggtgggcagc tagctgcagc 1020
gactaccgca tcatcacagc ctgttgaact cttctgagca agagaagggg aggcggggta 1080
agggaagtag gtggaagatt cagccaagct caagg atg gaa gtg cag tta ggg    1133
                                        Met Glu Val Gln Leu Gly
                                         1               5

ctg gga agg gtc tac cct cgg ccg ccg tcc aag acc tac cga gga gct   1181
Leu Gly Arg Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser Lys Thr Tyr Arg Gly Ala
```

```
                10                  15                  20

ttc cag aat ctg ttc cag agc gtg cgc gaa gtg atc cag aac ccg ggc   1229
Phe Gln Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu Val Ile Gln Asn Pro Gly
         25                  30                  35

ccc agg cac cca gag gcc gcg agc gca gca cct ccc ggc gcc agt ttg   1277
Pro Arg His Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala Pro Pro Gly Ala Ser Leu
     40                  45                  50

ctg ctg ctg cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag   1325
Leu Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
 55                  60                  65                  70

cag cag cag cag cag cag cag cag cag caa gag act agc ccc agg cag   1373
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Glu Thr Ser Pro Arg Gln
                 75                  80                  85

cag cag cag cag cag ggt gag gat ggt tct ccc caa gcc cat cgt aga   1421
Gln Gln Gln Gln Gln Gly Glu Asp Gly Ser Pro Gln Ala His Arg Arg
             90                  95                  100

ggc ccc aca ggc tac ctg gtc ctg gat gag gaa cag caa cct tca cag   1469
Gly Pro Thr Gly Tyr Leu Val Leu Asp Glu Glu Gln Gln Pro Ser Gln
        105                 110                 115

ccg cag tcg gcc ctg gag tgc cac ccc gag aga ggt tgc gtc cca gag   1517
Pro Gln Ser Ala Leu Glu Cys His Pro Glu Arg Gly Cys Val Pro Glu
    120                 125                 130

cct gga gcc gcc gtg gcc gcc agc aag ggg ctg ccg cag cag ctg cca   1565
Pro Gly Ala Ala Val Ala Ala Ser Lys Gly Leu Pro Gln Gln Leu Pro
135                 140                 145                 150

gca cct ccg gac gag gat gac tca gct gcc cca tcc acg ttg tcc ctg   1613
Ala Pro Pro Asp Glu Asp Asp Ser Ala Ala Pro Ser Thr Leu Ser Leu
                155                 160                 165

ctg ggc ccc act ttc ccc ggc tta agc agc tgc tcc gct gac ctt aaa   1661
Leu Gly Pro Thr Phe Pro Gly Leu Ser Ser Cys Ser Ala Asp Leu Lys
            170                 175                 180

gac atc ctg agc gag gcc agc acc atg caa ctc ctt cag caa cag cag   1709
Asp Ile Leu Ser Glu Ala Ser Thr Met Gln Leu Leu Gln Gln Gln Gln
        185                 190                 195

cag gaa gca gta tcc gaa ggc agc agc agc ggg aga gcg agg gag gcc   1757
Gln Glu Ala Val Ser Glu Gly Ser Ser Ser Gly Arg Ala Arg Glu Ala
    200                 205                 210

tcg ggg gct ccc act tcc tcc aag gac aat tac tta ggg ggc act tcg   1805
Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Lys Asp Asn Tyr Leu Gly Gly Thr Ser
215                 220                 225                 230

acc att tct gac aac gcc aag gag ttg tgt aag gca gtg tcg gtg tcc   1853
Thr Ile Ser Asp Asn Ala Lys Glu Leu Cys Lys Ala Val Ser Val Ser
                235                 240                 245

atg ggc ctg ggt gtg gag gcg ttg gag cat ctg agt cca ggg gaa cag   1901
Met Gly Leu Gly Val Glu Ala Leu Glu His Leu Ser Pro Gly Glu Gln
            250                 255                 260

ctt cgg ggg gat tgc atg tac gcc cca ctt ttg gga gtt cca ccc gct   1949
Leu Arg Gly Asp Cys Met Tyr Ala Pro Leu Leu Gly Val Pro Pro Ala
        265                 270                 275

gtg cgt ccc act cct tgt gcc cca ttg gcc gaa tgc aaa ggt tct ctg   1997
Val Arg Pro Thr Pro Cys Ala Pro Leu Ala Glu Cys Lys Gly Ser Leu
```


50

```
    280                 285                 290

cta gac gac agc gca ggc aag agc act gaa gat act gct gag tat tcc   2045
Leu Asp Asp Ser Ala Gly Lys Ser Thr Glu Asp Thr Ala Glu Tyr Ser
295                 300                 305                 310

cct ttc aag gga ggt tac acc aaa ggg cta gaa ggc gag agc cta ggc   2093
Pro Phe Lys Gly Gly Tyr Thr Lys Gly Leu Glu Gly Glu Ser Leu Gly
                315                 320                 325

tgc tct ggc agc gct gca gca ggg agc tcc ggg aca ctt gaa ctg ccg   2141
Cys Ser Gly Ser Ala Ala Ala Gly Ser Ser Gly Thr Leu Glu Leu Pro
            330                 335                 340

tct acc ctg tct ctc tac aag tcc gga gca ctg gac gag gca gct gcg   2189
Ser Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Ser Gly Ala Leu Asp Glu Ala Ala Ala
        345                 350                 355

tac cag agt cgc gac tac tac aac ttt cca ctg gct ctg gcc gga ccg   2237
Tyr Gln Ser Arg Asp Tyr Tyr Asn Phe Pro Leu Ala Leu Ala Gly Pro
    360                 365                 370

ccg ccc cct ccg ccg cct ccc cat ccc cac gct cgc atc aag ctg gag   2285
Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His Ala Arg Ile Lys Leu Glu
375                 380                 385                 390

aac ccg ctg gac tac ggc agc gcc tgg gcg gct gcg gcg gcg cag tgc   2333
Asn Pro Leu Asp Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Ala Ala Ala Gln Cys
                395                 400                 405

cgc tat ggg gac ctg gcg agc ctg cat ggc gcg ggt gca gcg gga ccc   2381
Arg Tyr Gly Asp Leu Ala Ser Leu His Gly Ala Gly Ala Ala Gly Pro
            410                 415                 420

ggt tct ggg tca ccc tca gcc gcc gct tcc tca tcc tgg cac act ctc   2429
Gly Ser Gly Ser Pro Ser Ala Ala Ala Ser Ser Ser Trp His Thr Leu
        425                 430                 435

ttc aca gcc gaa gaa ggc cag ttg tat gga ccg tgt ggt ggt ggt ggg   2477
Phe Thr Ala Glu Glu Gly Gln Leu Tyr Gly Pro Cys Gly Gly Gly Gly
    440                 445                 450

ggt ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc   2525
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
455                 460                 465                 470

ggc ggc ggc gag gcg gga gct gta gcc ccc tac ggc tac act cgg ccc   2573
Gly Gly Gly Glu Ala Gly Ala Val Ala Pro Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro
                475                 480                 485

cct cag ggg ctg gcg ggc cag gaa agc gac ttc acc gca cct gat gtg   2621
Pro Gln Gly Leu Ala Gly Gln Glu Ser Asp Phe Thr Ala Pro Asp Val
            490                 495                 500

tgg tac cct ggc ggc atg gtg agc aga gtg ccc tat ccc agt ccc act   2669
Trp Tyr Pro Gly Gly Met Val Ser Arg Val Pro Tyr Pro Ser Pro Thr
        505                 510                 515

tgt gtc aaa agc gaa atg ggc ccc tgg atg gat agc tac tcc gga cct   2717
Cys Val Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp Met Asp Ser Tyr Ser Gly Pro
    520                 525                 530

tac ggg gac atg cgt ttg gag act gcc agg gac cat gtt ttg ccc att   2765
Tyr Gly Asp Met Arg Leu Glu Thr Ala Arg Asp His Val Leu Pro Ile
535                 540                 545                 550

gac tat tac ttt cca ccc cag aag acc tgc ctg atc tgt gga gat gaa   2813
Asp Tyr Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys Leu Ile Cys Gly Asp Glu
```


51

```
                555                 560                 565

gct tct ggg tgt cac tat gga gct ctc aca tgt gga agc tgc aag gtc   2861
Ala Ser Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr Cys Gly Ser Cys Lys Val
            570                 575                 580

ttc ttc aaa aga gcc gct gaa ggg aaa cag aag tac ctg tgc gcc agc   2909
Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln Lys Tyr Leu Cys Ala Ser
        585                 590                 595

aga aat gat tgc act att gat aaa ttc cga agg aaa aat tgt cca tct   2957
Arg Asn Asp Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg Arg Lys Asn Cys Pro Ser
    600                 605                 610

tgt cgt ctt cgg aaa tgt tat gaa gca ggg atg act ctg gga gcc cgg   3005
Cys Arg Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Ala Arg
615                 620                 625                 630

aag ctg aag aaa ctt ggt aat ctg aaa cta cag gag gaa gga gag gct   3053
Lys Leu Lys Lys Leu Gly Asn Leu Lys Leu Gln Glu Glu Gly Glu Ala
                635                 640                 645

tcc agc acc acc agc ccc act gag gag aca acc cag aag ctg aca gtg   3101
Ser Ser Thr Thr Ser Pro Thr Glu Glu Thr Thr Gln Lys Leu Thr Val
            650                 655                 660

tca cac att gaa ggc tat gaa tgt cag ccc atc ttt ctg aat gtc ctg   3149
Ser His Ile Glu Gly Tyr Glu Cys Gln Pro Ile Phe Leu Asn Val Leu
        665                 670                 675

gaa gcc att gag cca ggt gta gtg tgt gct gga cac gac aac aac cag   3197
Glu Ala Ile Glu Pro Gly Val Val Cys Ala Gly His Asp Asn Asn Gln
    680                 685                 690

ccc gac tcc ttt gca gcc ttg ctc tct agc ctc aat gaa ctg gga gag   3245
Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu Leu Ser Ser Leu Asn Glu Leu Gly Glu
695                 700                 705                 710

aga cag ctt gta cac gtg gtc aag tgg gcc aag gcc ttg cct ggc ttc   3293
Arg Gln Leu Val His Val Val Lys Trp Ala Lys Ala Leu Pro Gly Phe
                715                 720                 725

cgc aac tta cac gtg gac gac cag atg gct gtc att cag tac tcc tgg   3341
Arg Asn Leu His Val Asp Asp Gln Met Ala Val Ile Gln Tyr Ser Trp
            730                 735                 740

atg ggg ctc atg gtg ttt gcc atg ggc tgg cga tcc ttc acc aat gtc   3389
Met Gly Leu Met Val Phe Ala Met Gly Trp Arg Ser Phe Thr Asn Val
        745                 750                 755

aac tcc agg atg ctc tac ttc gcc cct gat ctg gtt ttc aat gag tac   3437
Asn Ser Arg Met Leu Tyr Phe Ala Pro Asp Leu Val Phe Asn Glu Tyr
    760                 765                 770

cgc atg cac aag tcc cgg atg tac agc cag tgt gtc cga atg agg cac   3485
Arg Met His Lys Ser Arg Met Tyr Ser Gln Cys Val Arg Met Arg His
775                 780                 785                 790

ctc tct caa gag ttt gga tgg ctc caa atc acc ccc cag gaa ttc ctg   3533
Leu Ser Gln Glu Phe Gly Trp Leu Gln Ile Thr Pro Gln Glu Phe Leu
                795                 800                 805

tgc atg aaa gca ctg cta ctc ttc agc att att cca gtg gat ggg ctg   3581
Cys Met Lys Ala Leu Leu Leu Phe Ser Ile Ile Pro Val Asp Gly Leu
            810                 815                 820

aaa aat caa aaa ttc ttt gat gaa ctt cga atg aac tac atc aag gaa   3629
Lys Asn Gln Lys Phe Phe Asp Glu Leu Arg Met Asn Tyr Ile Lys Glu
```

```
        825                 830                 835

ctc gat cgt atc att gca tgc aaa aga aaa aat ccc aca tcc tgc tca   3677
Leu Asp Arg Ile Ile Ala Cys Lys Arg Lys Asn Pro Thr Ser Cys Ser
    840                 845                 850

aga cgc ttc tac cag ctc acc aag ctc ctg gac tcc gtg cag cct att   3725
Arg Arg Phe Tyr Gln Leu Thr Lys Leu Leu Asp Ser Val Gln Pro Ile
855                 860                 865                 870

gcg aga gag ctg cat cag ttc act ttt gac ctg cta atc aag tca cac   3773
Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Thr Phe Asp Leu Leu Ile Lys Ser His
                875                 880                 885

atg gtg agc gtg gac ttt ccg gaa atg atg gca gag atc atc tct gtg   3821
Met Val Ser Val Asp Phe Pro Glu Met Met Ala Glu Ile Ile Ser Val
            890                 895                 900

caa gtg ccc aag atc ctt tct ggg aaa gtc aag ccc atc tat ttc cac   3869
Gln Val Pro Lys Ile Leu Ser Gly Lys Val Lys Pro Ile Tyr Phe His
        905                 910                 915

acc cag tga agcattggaa accctatttc cccaccccag ctcatgcccc           3918
Thr Gln
    920

ctttcagatg tcttctgcct gttataactc tgcactactc ctctgcagtg ccttggggaa 3978
tttcctctat tgatgtacag tctgtcatga acatgttcct gaattctatt tgctgggctt 4038
ttttttttctc tttctctcct ttctttttct tcttccctcc ctatctaacc ctcccatggc 4098
accttcagac tttgcttccc attgtggctc ctatctgtgt tttgaatggt gttgtatgcc 4158
tttaaatctg tgatgatcct catatggccc agtgtcaagt tgtgcttgtt tacagcacta 4218
ctctgtgcca gccacacaaa cgtttactta tcttatgcca cgggaagttt agagagctaa 4278
gattatctgg ggaaatcaaa acaaaaacaa gcaaacaaaa aaaaaaagca aaaacaaaac 4338
aaaaaataag ccaaaaaacc ttgctagtgt tttttcctca aaaataaata aataaataaa 4398
taaatacgta catacataca cacatacata caaacatata gaaatcccca aagaggccaa 4458
tagtgacgag aaggtgaaaa ttgcaggccc atggggagtt actgattttt tcatctcctc 4518
cctccacggg agactttatt ttctgccaat ggctattgcc attagagggc agagtgaccc 4578
cagagctgag ttgggcaggg gggtggacag agaggagagg acaaggaggg caatggagca 4638
tcagtacctg cccacagcct tggtccctgg gggctagact gctcaactgt ggagcaattc 4698
attatactga aaatgtgctt gttgttgaaa atttgtctgc atgttaatgc ctcacccca 4758
aacccttttc tctctcactc tctgcctcca acttcagatt gactttcaat agtttttcta 4818
agacctttga actgaatgtt ctcttcagcc aaaacttggc gacttccaca gaaaagtctg 4878
accactgaga agaaggagag cagagattta acccttttgta aggccccatt tggatccagg 4938
tctgctttct catgtgtgag tcagggagga gctggagcca gaggagaaga aaatgatagc 4998
ttggctgttc tcctgcttag gacactgact gaatagttaa actctcactg ccactacctt 5058
ttccccacct ttaaaagacc tgaatgaagt tttctgccaa actccgtgaa gccacaagca 5118
ccttatgtcc tcccttcagt gttttgtggg cctgaatttc atcacactgc atttcagcca 5178
tggtcatcaa gcctgtttgc ttcttttggg catgttcaca gattctctgt taagagcccc 5238
caccaccaag aaggttagca ggccaacagc tctgacatct atctgtagat gccagtagtc 5298
acaaagattt cttaccaact ctcagatcgc tggagccctt agacaaactg gaaagaaggc 5358
atcaaaggga tcaggcaagc tgggcgtctt gcccttgtcc cccagagatg ataccctccc 5418
agcaagtgga gaagttctca cttccttctt tagagcagct aaaggggcta cccagatcag 5478
ggttgaagag aaaactcaat taccagggtg ggaagaatga aggcactaga accagaaacc 5538
ctgcaaatgc tcttcttgtc acccagcata tccacctgca gaagtcatga gaagagagaa 5598
ggaacaaaga ggagactctg actactgaat taaaatcttc agcggcaaag cctaaagcca 5658
gatggacacc atctggtgag tttactcatc atcctcctct gctgctgatt ctgggctctg 5718
acattgccca tactcactca gattccccac ctttgttgct gcctcttagt cagagggagg 5778
ccaaaccatt gagactttct acagaaccat ggcttctttc ggaaaggtct ggttggtgtg 5838
gctccaatac tttgccaccc atgaactcag ggtgtgccct gggacactgg ttttatatag 5898
tcttttggca cacctgtgtt ctgttgactt cgttcttcaa gcccaagtgc aagggaaaat 5958
gtccacctac tttctcatct tggcctctgc ctccttactt agctcttaat ctcatctgtt 6018
gaactcaaga aatcaagggc cagtcatcaa gctgcccatt ttaattgatt cactctgttt 6078
gttgagagga tagtttctga gtgacatgat atgatccaca agggtttcct tccctgattt 6138
ctgcattgat attaatagcc aaacgaactt caaaacagct ttaaataaca agggagaggg 6198
gaacctaaga tgagtaatat gccaatccaa gactgctgga gaaaactaaa gctgacaggt 6258
tccctttttg gggtgggata gacatgttct ggttttcttt attattacac aatctggctc 6318
atgtacagga tcacttttag ctgttttaaa cagaaaaaaa tatccaccac tcttttcagt 6378
tacactaggt tacattttaa taggtccttt acatctgttt tggaatgatt ttcatctttt 6438
```

```
gtgatacaca gattgaatta tatcattttc atatctctcc ttgtaaatac tagaagctct 6498
cctttacatt tctctatcaa atttttcatc tttatgggtt tcccaattgt gactcttgtc 6558
ttcatgaata tatgtttttc atttgcaaaa gccaaaaatc agtgaaacag cagtgtaatt 6618
aaaagcaaca actggattac tccaaatttc caaatgacaa aactagggaa aaatgccta 6678
cacaagcctt taggcctact ctttctgtgc ttgggtttga gtgaacaaag gagattttag 6738
cttggctctg ttctcccatg gatgaaagga ggaggatttt ttttttcttt tggccattga 6798
tgttctagcc aatgtaattg acagaagtct cattttgcat gcgctctgct ctacaaacag 6858
agttggtatg gttggtatac tgtactcacc tgtgagggac tggccactca gacccactta 6918
gctggtgagc tagaagatga ggatcactca ctggaaaagt cacaaggacc atctccaaac 6978
aagttggcag tgctcgatgt ggacgaagag tgaggaagag aaaaagaagg agcaccaggg 7038
agaaggctcc gtctgtgctg ggcagcagac agctgccagg atcacgaact ctgtagtcaa 7098
agaaaagagt cgtgtggcag tttcagctct cgttcattgg gcagctcgcc tagcccagc 7158
ctctgagctg acatgggagt tgttggattc tttgtttcat agctttttct atgccatagg 7218
caatattgtt gttcttggaa agtttattat ttttttaact cccttactct gagaaaggga 7278
tattttgaag gactgtcata tatctttgaa aaaagaaaat ctgtaataca tatattttta 7338
tgtatgttca ctggcactaa aaaatataga gagcttcatt ctgtcctttg ggtagttgct 7398
gaggtaattg tccaggttga aaaataatgt gctgatgcta gagtccctct ctgtccatac 7458
tctacttcta aatacatata ggcatacata gcaagtttta tttgacttgt actttaagag 7518
aaaatatgtc caccatccac atgatgcaca aatgagctaa cattgagctt caagtagctt 7578
ctaagtgttt gtttcattag gcacagcaca gatgtggcct ttccccccct ctctcccttg 7638
atatctggca gggcataaag gcccaggcca cttcctctgc cccttcccag ccctgcacca 7698
aagctgcatt tcaggagact ctctccagac agcccagtaa ctacccgagc atggcccctg 7758
catagccctg gaaaaataag aggctgactg tctacgaatt atcttgtgcc agttgcccag 7818
gtgagagggc actgggccaa gggagtggtt ttcatgtttg acccactaca aggggtcatg 7878
ggaatcagga atgccaaagc accagatcaa atccaaaact taaagtcaaa ataagccatt 7938
cagcatgttc agtttcttgg aaaaggaagt ttctaccccct gatgcctttg taggcagatc 7998
tgttctcacc attaatcttt ttgaaaatct tttaaagcag tttttaaaaa gagagatgaa 8058
agcatcacat tatataacca aagattacat tgtacctgct aagataccaa aattcataag 8118
ggcaggggggg gagcaagcat tagtgcctct ttgataagct gtccaaagac agactaaagg 8178
actctgctgg tgactgactt ataagagctt tgtgggtttt tttttcccta ataatataca 8238
tgtttagaag aattgaaaat aatttcggga aaatgggatt atgggtcctt cactaagtga 8298
ttttataagc agaactggct ttccttttct ctagtagttg ctgagcaaat tgttgaagct 8358
ccatcattgc atggttggaa atggagctgt tcttagccac tgtgtttgct agtgcccatg 8418
ttagcttatc tgaagatgtg aaacccttgc tgataaggga gcatttaaag tactagattt 8478
tgcactagag ggacagcagg cagaaatcct tatttctgcc cactttggat ggcacaaaaa 8538
gttatctgca gttgaaggca gaaagttgaa atacattgta aatgaatatt tgtatccatg 8598
tttcaaaatt gaaatatata tatatatata tatatatata tatatatata tatagtgtgt 8658
gtgtgtgttc tgatagcttt aactttctct gcatctttat atttggttcc agatcacacc 8718
tgatgccatg tacttgtgag agaggatgca gttttgtttt ggaagctctc tcagaacaaa 8778
caagacacct ggattgatca gttaactaaa agttttctcc cctattgggt ttgacccaca 8838
ggtcctgtga aggagcagag ggataaaaag agtagaggac atgatacatt gtactttact 8898
agttcaagac agatgaatgt ggaaagcata aaaactcaat ggaactgact gagatttacc 8958
acagggaagg cccaaacttg gggccaaaag cctacccaag tgattgacca gtggcccccc 9018
aatgggacct gagctgttgg aagaagagaa ctgttccttg gtcttcacca tccttgtgag 9078
agaagggcag tttcctgcat tggaacctgg agcaagcgct ctatctttca cacaaattcc 9138
ctcacctgag attgaggtgc tcttgttact gggtgtctgt gtgctgtaat tctggttttg 9198
gatatgttct gtaaagattt tgacaaatga aaatgtgttt ttctctgtta aaacttgtca 9258
gagtactaga agttgtatct ctgtaggtgc aggtccattt ctgcccacag gtagggtgtt 9318
tttctttgat taagagattg acacttctgt tgcctaggac ctcccaactc aaccatttct 9378
aggtgaaggc agaaaaatcc acattagtta ctcctcttca gacatttcag ctgagataac 9438
aaatcttttg gaatttttcc acccatagaa agagtggtag atatttgaat ttagcaggtg 9498
gagtttcata gtaaaaacag cttttgactc agctttgatt tatcctcatt tgatttggcc 9558
agaaagtagg taatatgcat tgattggctt ctgattccaa ttcagtatag caaggtgcta 9618
ggtttttttcc tttccccacc tgtctcttag cctggggaat taaatgagaa gccttagaat 9678
gggtggccct tgtgacctga aacacttccc acataagcta cttaacaaga ttgtcatgga 9738
gctgcagatt ccattgccca ccaaagacta gaacacacac atatccatac accaaaggaa 9798
agacaattct gaaatgctgt ttctctggtg gttccctctc tggctgctgc ctcacagtat 9858
gggaacctgt actctgcaga ggtgacaggc cagatttgca ttatctcaca accttagccc 9918
ttggtgctaa ctgtcctaca gtgaagtgcc tgggggggttg tcctatccca taagccactt 9978
ggatgctgac agcagccacc atcagaatga cccacgcaaa aaaaagaaaa aaaaaattaa 10038
aaagtcccct cacaacccag tgacaccttt ctgctttcct ctagactgga acattgatta 10098
gggagtgcct cagacatgac attcttgtgc tgtccttgga attaatctgg cagcaggagg 10158
gagcagacta tgtaaacaga gataaaaatt aattttcaat attgaaggaa aaaagaaata 10218
agaagagaga gagaaagaaa gcatcacaca aagattttct taaaagaaac aattttgctt 10278
gaaatctctt tagatggggc tcatttctca cggtggcact tggcctccac tgggcagcag 10338
gaccagctcc aagcgctagt gttctgttct ctttttgtaa tcttggaatc ttttgttgct 10398
ctaaatacaa ttaaaaatgg cagaaacttg tttgttggac tacatgtgtg actttgggtc 10458
tgtctctgcc tctgctttca gaaatgtcat ccattgtgta aaatattggc ttactggtct 10518
```

```
gccagctaaa acttggccac atcccctgtt atggctgcag gatcgagtta ttgttaacaa 10578
agagacccaa gaaaagctgc taatgtcctc ttatcattgt tgttaatttg ttaaaacata 10638
aagaaatcta aaatttcaaa aaa                                        10661

<210> 3
<211> 8112
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (163)...(1329)

<400> 3
gctgcgagca gagagggatt cctcggaggt catctgttcc atcttcttgc ctatgcaaat 60
gcctgcctga agctgctgga ggctggcttt gtaccggact ttgtacaggg aaccagggaa 120
acgaatgcag agtgctcctg acattgcctg tcacttttc cc atg ata ctc tgg    174
                                          Met Ile Leu Trp
                                           1

ctt cac agt ttg gag act gcc agg gac cat gtt ttg ccc att gac tat   222
Leu His Ser Leu Glu Thr Ala Arg Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr
 5                  10                  15                  20

tac ttt cca ccc cag aag acc tgc ctg atc tgt gga gat gaa gct tct   270
Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser
                25                  30                  35

ggg tgt cac tat gga gct ctc aca tgt gga agc tgc aag gtc ttc ttc   318
Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe
            40                  45                  50

aaa aga gcc gct gaa ggg aaa cag aag tac ctg tgc gcc agc aga aat   366
Lys Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn
        55                  60                  65

gat tgc act att gat aaa ttc cga agg aaa aat tgt cca tct tgt cgt   414
Asp Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg
    70                  75                  80

ctt cgg aaa tgt tat gaa gca ggg atg act ctg gga gcc cgg aag ctg   462
Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Ala Arg Lys Leu
85                  90                  95                  100

aag aaa ctt ggt aat ctg aaa cta cag gag gaa gga gag gct tcc agc   510
Lys Lys Leu Gly Asn Leu Lys Leu Gln Glu Glu Gly Glu Ala Ser Ser
                105                 110                 115

acc acc agc ccc act gag gag aca acc cag aag ctg aca gtg tca cac   558
Thr Thr Ser Pro Thr Glu Glu Thr Thr Gln Lys Leu Thr Val Ser His
            120                 125                 130

att gaa ggc tat gaa tgt cag ccc atc ttt ctg aat gtc ctg gaa gcc   606
Ile Glu Gly Tyr Glu Cys Gln Pro Ile Phe Leu Asn Val Leu Glu Ala
        135                 140                 145

att gag cca ggt gta gtg tgt gct gga cac gac aac aac cag ccc gac   654
Ile Glu Pro Gly Val Val Cys Ala Gly His Asp Asn Asn Gln Pro Asp
    150                 155                 160

tcc ttt gca gcc ttg ctc tct agc ctc aat gaa ctg gga gag aga cag   702
Ser Phe Ala Ala Leu Leu Ser Ser Leu Asn Glu Leu Gly Glu Arg Gln
165                 170                 175                 180

ctt gta cac gtg gtc aag tgg gcc aag gcc ttg cct ggc ttc cgc aac   750
Leu Val His Val Val Lys Trp Ala Lys Ala Leu Pro Gly Phe Arg Asn
                185                 190                 195
```


55

```
tta cac gtg gac gac cag atg gct gtc att cag tac tcc tgg atg ggg   798
Leu His Val Asp Asp Gln Met Ala Val Ile Gln Tyr Ser Trp Met Gly
            200                 205                 210

ctc atg gtg ttt gcc atg ggc tgg cga tcc ttc acc aat gtc aac tcc   846
Leu Met Val Phe Ala Met Gly Trp Arg Ser Phe Thr Asn Val Asn Ser
        215                 220                 225

agg atg ctc tac ttc gcc cct gat ctg gtt ttc aat gag tac cgc atg   894
Arg Met Leu Tyr Phe Ala Pro Asp Leu Val Phe Asn Glu Tyr Arg Met
    230                 235                 240

cac aag tcc cgg atg tac agc cag tgt gtc cga atg agg cac ctc tct   942
His Lys Ser Arg Met Tyr Ser Gln Cys Val Arg Met Arg His Leu Ser
245                 250                 255                 260

caa gag ttt gga tgg ctc caa atc acc ccc cag gaa ttc ctg tgc atg   990
Gln Glu Phe Gly Trp Leu Gln Ile Thr Pro Gln Glu Phe Leu Cys Met
                265                 270                 275

aaa gca ctg cta ctc ttc agc att att cca gtg gat ggg ctg aaa aat   1038
Lys Ala Leu Leu Leu Phe Ser Ile Ile Pro Val Asp Gly Leu Lys Asn
            280                 285                 290

caa aaa ttc ttt gat gaa ctt cga atg aac tac atc aag gaa ctc gat   1086
Gln Lys Phe Phe Asp Glu Leu Arg Met Asn Tyr Ile Lys Glu Leu Asp
        295                 300                 305

cgt atc att gca tgc aaa aga aaa aat ccc aca tcc tgc tca aga cgc   1134
Arg Ile Ile Ala Cys Lys Arg Lys Asn Pro Thr Ser Cys Ser Arg Arg
    310                 315                 320

ttc tac cag ctc acc aag ctc ctg gac tcc gtg cag cct att gcg aga   1182
Phe Tyr Gln Leu Thr Lys Leu Leu Asp Ser Val Gln Pro Ile Ala Arg
325                 330                 335                 340

gag ctg cat cag ttc act ttt gac ctg cta atc aag tca cac atg gtg   1230
Glu Leu His Gln Phe Thr Phe Asp Leu Leu Ile Lys Ser His Met Val
                345                 350                 355

agc gtg gac ttt ccg gaa atg atg gca gag atc atc tct gtg caa gtg   1278
Ser Val Asp Phe Pro Glu Met Met Ala Glu Ile Ile Ser Val Gln Val
            360                 365                 370

ccc aag atc ctt tct ggg aaa gtc aag ccc atc tat ttc cac acc cag   1326
Pro Lys Ile Leu Ser Gly Lys Val Lys Pro Ile Tyr Phe His Thr Gln
        375                 380                 385

tga agcattggaa accctatttc cccaccccag ctcatgcccc ctttcagatg        1379


tcttctgcct gttataactc tgcactactc ctctgcagtg ccttggggaa tttcctctat 1439
tgatgtacag tctgtcatga acatgttcct gaattctatt tgctgggctt ttttttctc  1499
tttctctcct ttctttttct tcttccctcc ctatctaacc ctcccatggc accttcagac 1559
tttgcttccc attgtggctc ctatctgtgt tttgaatggt gttgtatgcc tttaaatctg 1619
tgatgatcct catatggccc agtgtcaagt tgtgcttgtt tacagcacta ctctgtgcca 1679
gccacacaaa cgtttactta tcttatgcca cgggaagttt agagagctaa gattatctgg 1739
ggaaatcaaa acaaaaacaa gcaaacaaaa aaaaaaagca aaaacaaaac aaaaaataag 1799
ccaaaaaacc ttgctagtgt tttttcctca aaaataaata aataaataaa taaatacgta 1859
catacataca cacatacata caaacatata gaaatcccca aagaggccaa tagtgacgag 1919
aaggtgaaaa ttgcaggccc atggggagtt actgattttt tcatctcctc cctccacggg 1979
agactttatt ttctgccaat ggctattgcc attagagggc agagtgaccc cagagctgag 2039
ttgggcaggg gggtggacag agaggagagg acaaggaggg caatggagca tcagtacctg 2099
cccacagcct tggtccctgg gggctagact gctcaactgt ggagcaattc attatactga 2159
aaatgtgctt gttgttgaaa atttgtctgc atgttaatgc ctcaccccca aacccttttc 2219
tctctcactc tctgcctcca acttcagatt gactttcaat agtttttcta agacctttga 2279
actgaatgtt ctcttcagcc aaaacttggc gacttccaca gaaaagtctg accactgaga 2339
```

```
agaaggagag cagagattta acccttttgta aggccccatt tggatccagg tctgctttct 2399
catgtgtgag tcagggagga gctggagcca gaggagaaga aaatgatagc ttggctgttc 2459
tcctgcttag gacactgact gaatagttaa actctcactg ccactacctt ttccccacct 2519
ttaaaagacc tgaatgaagt tttctgccaa actccgtgaa gccacaagca ccttatgtcc 2579
tcccttcagt gttttgtggg cctgaatttc atcacactgc atttcagcca tggtcatcaa 2639
gcctgtttgc ttcttttggg catgttcaca gattctctgt taagagcccc caccaccaag 2699
aaggttagca ggccaacagc tctgacatct atctgtagat gccagtagtc acaaagattt 2759
cttaccaact ctcagatcgc tggagccctt agacaaactg gaaagaaggc atcaaaggga 2819
tcaggcaagc tgggcgtctt gcccttgtcc cccagagatg ataccctccc agcaagtgga 2879
gaagttctca cttccttctt tagagcagct aaaggggcta cccagatcag ggttgaagag 2939
aaaactcaat taccagggtg ggaagaatga aggcactaga accagaaacc ctgcaaatgc 2999
tcttcttgtc acccagcata tccacctgca gaagtcatga gaagagagaa ggaacaaaga 3059
ggagactctg actactgaat taaaatcttc agcggcaaag cctaaagcca gatggacacc 3119
atctggtgag tttactcatc atcctcctct gctgctgatt ctgggctctg acattgccca 3179
tactcactca gattccccac ctttgttgct gcctcttagt cagagggagg ccaaaccatt 3239
gagactttct acagaaccat ggcttctttc ggaaaggtct ggttggtgtg gctccaatac 3299
tttgccaccc atgaactcag ggtgtgccct gggacactgg ttttatatag tcttttggca 3359
cacctgtgtt ctgttgactt cgttcttcaa gcccaagtgc aagggaaaat gtccacctac 3419
tttctcatct tggcctctgc ctccttactt agctcttaat ctcatctgtt gaactcaaga 3479
aatcaagggc cagtcatcaa gctgcccatt ttaattgatt cactctgttt gttgagagga 3539
tagtttctga gtgacatgat atgatccaca agggtttcct tccctgattt ctgcattgat 3599
attaatagcc aaacgaactt caaaacagct ttaaataaca agggagaggg gaacctaaga 3659
tgagtaatat gccaatccaa gactgctgga gaaaactaaa gctgacaggt tccctttttg 3719
gggtgggata gacatgttct ggttttcttt attattacac aatctggctc atgtacagga 3779
tcacttttag ctgttttaaa cagaaaaaaa tatccaccac tcttttcagt tacactaggt 3839
tacattttaa taggtccttt acatctgttt tggaatgatt ttcatctttt gtgatacaca 3899
gattgaatta tatcattttc atatctctcc ttgtaaatac tagaagctct cctttacatt 3959
tctctatcaa atttttcatc tttatgggtt tcccaattgt gactcttgtc ttcatgaata 4019
tatgtttttc atttgcaaaa gccaaaaatc agtgaaacag cagtgtaatt aaaagcaaca 4079
actggattac tccaaatttc caaatgacaa aactagggaa aaatagccta cacaagcctt 4139
taggcctact ctttctgtgc ttgggtttga gtgaacaaag gagattttag cttggctctg 4199
ttctcccatg gatgaaagga ggaggatttt ttttttcttt tggccattga tgttctagcc 4259
aatgtaattg acagaagtct cattttgcat gcgctctgct ctacaaacag agttggtatg 4319
gttggtatac tgtactcacc tgtgagggac tggccactca gacccactta gctggtgagc 4379
tagaagatga ggatcactca ctggaaaagt cacaaggacc atctccaaac aagttggcag 4439
tgctcgatgt ggacgaagag tgaggaagag aaaaagaagg agcaccaggg agaaggctcc 4499
gtctgtgctg ggcagcagac agctgccagg atcacgaact ctgtagtcaa agaaaagagt 4559
cgtgtggcag tttcagctct cgttcattgg gcagctcgcc taggcccagc ctctgagctg 4619
acatgggagt tgttggattc tttgtttcat agctttttct atgccatagg caatattgtt 4679
gttcttggaa agtttattat ttttttaact ccccttactct gagaaaggga tattttgaag 4739
gactgtcata tatctttgaa aaaagaaaat ctgtaataca tatattttta tgtatgttca 4799
ctggcactaa aaaatataga gagcttcatt ctgtcctttg ggtagttgct gaggtaattg 4859
tccaggttga aaaataatgt gctgatgcta gagtccctct ctgtccatac tctacttcta 4919
aatacatata ggcatacata gcaagtttta tttgacttgt actttaagag aaaatatgtc 4979
caccatccac atgatgcaca aatgagctaa cattgagctt caagtagctt ctaagtgttt 5039
gtttcattag gcacagcaca gatgtggcct ttccccccct ctctcccttg atatctggca 5099
gggcataaag gcccaggcca cttcctctgc cccttcccag cctgcacca aagctgcatt 5159
tcaggagact ctctccagac agcccagtaa ctacccgagc atggcccctg catagccctg 5219
gaaaaataag aggctgactg tctacgaatt atcttgtgcc agttgcccag gtgagagggc 5279
actgggccaa gggagtggtt ttcatgtttg acccactaca aggggtcatg ggaatcagga 5339
atgccaaagc accagatcaa atccaaaact taaagtcaaa ataagccatt cagcatgttc 5399
agtttcttgg aaaaggaagt ttctaccccct gatgcctttg taggcagatc tgttctcacc 5459
attaatcttt ttgaaaatct tttaaagcag tttttaaaaa gagagatgaa agcatcacat 5519
tatataacca aagattacat tgtacctgct aagataccaa aattcataag ggcaggggg 5579
gagcaagcat tagtgcctct ttgataagct gtccaaagac agactaaagg actctgctgg 5639
tgactgactt ataagagctt tgtgggtttt tttttcccta ataatataca tgtttagaag 5699
aattgaaaat aatttcggga aaatgggatt atgggtcctt cactaagtga ttttataagc 5759
agaactggct ttccttttct ctagtagttg ctgagcaaat tgttgaagct ccatcattgc 5819
atggttggaa atggagctgt tcttagccac tgtgtttgct agtgcccatg ttagcttatc 5879
tgaagatgtg aaacccttgc tgataaggga gcatttaaag tactagattt tgcactagag 5939
ggacagcagg cagaaatcct tatttctgcc cactttggat ggcacaaaaa gttatctgca 5999
gttgaaggca gaaagttgaa atacattgta aatgaatatt tgtatccatg tttcaaaatt 6059
gaaatatata tatatatata tatatatata tatatatata tatagtgtgt gtgtgtgttc 6119
tgatagcttt aactttctct gcatctttat atttggttcc agatcacacc tgatgccatg 6179
tacttgtgag agaggatgca gttttgtttt ggaagctctc tcagaacaaa caagacacct 6239
ggattgatca gttaactaaa agttttctcc cctattgggt ttgacccaca ggtcctgtga 6299
aggagcagag ggataaaaag agtagaggac atgatacatt gtactttact agttcaagac 6359
agatgaatgt ggaaagcata aaaactcaat ggaactgact gagatttacc acagggaagg 6419
```

```
cccaaacttg gggccaaaag cctacccaag tgattgacca gtggcccccc aatgggacct 6479
gagctgttgg aagaagagaa ctgttccttg gtcttcacca tccttgtgag agaagggcag 6539
tttcctgcat tggaacctgg agcaagcgct ctatctttca cacaaattcc ctcacctgag 6599
attgaggtgc tcttgttact gggtgtctgt gtgctgtaat tctggttttg gatatgttct 6659
gtaaagattt tgacaaatga aaatgtgttt ttctctgtta aaacttgtca gagtactaga 6719
agttgtatct ctgtaggtgc aggtccattt ctgcccacag gtagggtgtt tttctttgat 6779
taagagattg acacttctgt tgcctaggac ctcccaactc aaccatttct aggtgaaggc 6839
agaaaaatcc acattagtta ctcctcttca gacatttcag ctgagataac aaatcttttg 6899
gaatttttc acccatagaa agagtggtag atatttgaat ttagcaggtg gagtttcata 6959
gtaaaaacag cttttgactc agctttgatt tatcctcatt tgatttggcc agaaagtagg 7019
taatatgcat tgattggctt ctgattccaa ttcagtatag caaggtgcta ggtttttcc 7079
tttccccacc tgtctcttag cctggggaat taaatgagaa gccttagaat gggtggccct 7139
tgtgacctga aacacttccc acataagcta cttaacaaga ttgtcatgga gctgcagatt 7199
ccattgccca ccaaagacta gaacacacac atatccatac accaaaggaa agacaattct 7259
gaaatgctgt ttctctggtg gttccctctc tggctgctgc ctcacagtat gggaacctgt 7319
actctgcaga ggtgacaggc cagatttgca ttatctcaca accttagccc ttggtgctaa 7379
ctgtcctaca gtgaagtgcc tgggggggttg tcctatccca taagccactt ggatgctgac 7439
agcagccacc atcagaatga cccacgcaaa aaaaagaaaa aaaaaattaa aaagtcccct 7499
cacaacccag tgacaccttt ctgctttcct ctagactgga acattgatta gggagtgcct 7559
cagacatgac attcttgtgc tgtccttgga attaatctgg cagcaggagg gagcagacta 7619
tgtaaacaga gataaaaatt aattttcaat attgaaggaa aaaagaaata agaagagaga 7679
gagaaagaaa gcatcacaca aagattttct taaaagaaac aattttgctt gaaatctctt 7739
tagatggggc tcatttctca cggtggcact tggcctccac tgggcagcag gaccagctcc 7799
aagcgctagt gttctgttct ctttttgtaa tcttggaatc ttttgttgct ctaaatacaa 7859
ttaaaaatgg cagaaacttg tttgttggac tacatgtgtg actttgggtc tgtctctgcc 7919
tctgctttca gaaatgtcat ccattgtgta aaatattggc ttactggtct gccagctaaa 7979
acttggccac atcccctgtt atggctgcag gatcgagtta ttgttaacaa agagacccaa 8039
gaaaagctgc taatgtcctc ttatcattgt tgttaatttg ttaaaacata aagaaatcta 8099
aaatttcaaa aaa                                                    8112

<210> 4
<211> 3641
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (328)...(2265)

<400> 4
gacactgaat ttggaaggtg gaggattttg ttttttttctt ttaagatctg ggcatctttt 60
gaatctaccc ttcaagtatt aagagacaga ctgtgagcct agcagggcag atcttgtcca 120
ccgtgtgtct tcttctgcac gagactttga ggctgtcaga gcgctttttg cgtggttgct 180
cccgcaagtt tccttctctg gagcttcccg caggtgggca gctagctgca gcgactaccg 240
catcatcaca gcctgttgaa ctcttctgag caagagaagg ggaggcgggg taagggaagt 300
aggtggaaga ttcagccaag ctcaagg atg gaa gtg cag tta ggg ctg gga agg 354
                          Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg
                           1               5

gtc tac cct cgg ccg ccg tcc aag acc tac cga gga gct ttc cag aat   402
Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn
 10                  15                  20                  25

ctg ttc cag agc gtg cgc gaa gtg atc cag aac ccg ggc ccc agg cac   450
Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu Val Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His
                30                  35                  40

cca gag gcc gcg agc gca gca cct ccc ggc gcc agt ttg ctg ctg cag   498
Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala Pro Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Gln
            45                  50                  55

cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag   546
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
        60                  65                  70

cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag caa gag act agc ccc   594
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Glu Thr Ser Pro
    75                  80                  85
```

```
agg cag cag cag cag cag cag ggt gag gat ggt tct ccc caa gcc cat   642
Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gly Glu Asp Gly Ser Pro Gln Ala His
 90                  95                 100                 105

cgt aga ggc ccc aca ggc tac ctg gtc ctg gat gag gaa cag caa cct   690
Arg Arg Gly Pro Thr Gly Tyr Leu Val Leu Asp Glu Glu Gln Gln Pro
                110                 115                 120

tca cag ccg cag tcg gcc ctg gag tgc cac ccc gag aga ggt tgc gtc   738
Ser Gln Pro Gln Ser Ala Leu Glu Cys His Pro Glu Arg Gly Cys Val
            125                 130                 135

cca gag cct gga gcc gcc gtg gcc gcc agc aag ggg ctg ccg cag cag   786
Pro Glu Pro Gly Ala Ala Val Ala Ala Ser Lys Gly Leu Pro Gln Gln
        140                 145                 150

ctg cca gca cct ccg gac gag gat gac tca gct gcc cca tcc acg ttg   834
Leu Pro Ala Pro Pro Asp Glu Asp Asp Ser Ala Ala Pro Ser Thr Leu
    155                 160                 165

tcc ctg ctg ggc ccc act ttc ccc ggc tta agc agc tgc tcc gct gac   882
Ser Leu Leu Gly Pro Thr Phe Pro Gly Leu Ser Ser Cys Ser Ala Asp
170                 175                 180                 185

ctt aaa gac atc ctg agc gag gcc agc acc atg caa ctc ctt cag caa   930
Leu Lys Asp Ile Leu Ser Glu Ala Ser Thr Met Gln Leu Leu Gln Gln
                190                 195                 200

cag cag cag gaa gca gta tcc gaa ggc agc agc agc ggg aga gcg agg   978
Gln Gln Gln Glu Ala Val Ser Glu Gly Ser Ser Ser Gly Arg Ala Arg
            205                 210                 215

gag gcc tcg ggg gct ccc act tcc tcc aag gac aat tac tta ggg ggc  1026
Glu Ala Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Lys Asp Asn Tyr Leu Gly Gly
        220                 225                 230

act tcg acc att tct gac aac gcc aag gag ttg tgt aag gca gtg tcg  1074
Thr Ser Thr Ile Ser Asp Asn Ala Lys Glu Leu Cys Lys Ala Val Ser
    235                 240                 245

gtg tcc atg ggc ctg ggt gtg gag gcg ttg gag cat ctg agt cca ggg  1122
Val Ser Met Gly Leu Gly Val Glu Ala Leu Glu His Leu Ser Pro Gly
250                 255                 260                 265

gaa cag ctt cgg ggg gat tgc atg tac gcc cca ctt ttg gga gtt cca  1170
Glu Gln Leu Arg Gly Asp Cys Met Tyr Ala Pro Leu Leu Gly Val Pro
                270                 275                 280

ccc gct gtg cgt ccc act cct tgt gcc cca ttg gcc gaa tgc aaa ggt  1218
Pro Ala Val Arg Pro Thr Pro Cys Ala Pro Leu Ala Glu Cys Lys Gly
            285                 290                 295

tct ctg cta gac gac agc gca ggc aag agc act gaa gat act gct gag  1266
Ser Leu Leu Asp Asp Ser Ala Gly Lys Ser Thr Glu Asp Thr Ala Glu
        300                 305                 310

tat tcc cct ttc aag gga ggt tac acc aaa ggg cta gaa ggc gag agc  1314
Tyr Ser Pro Phe Lys Gly Gly Tyr Thr Lys Gly Leu Glu Gly Glu Ser
    315                 320                 325

cta ggc tgc tct ggc agc gct gca gca ggg agc tcc ggg aca ctt gaa  1362
Leu Gly Cys Ser Gly Ser Ala Ala Ala Gly Ser Ser Gly Thr Leu Glu
330                 335                 340                 345

ctg ccg tct acc ctg tct ctc tac aag tcc gga gca ctg gac gag gca  1410
Leu Pro Ser Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Ser Gly Ala Leu Asp Glu Ala
                350                 355                 360
```

```
gct gcg tac cag agt cgc gac tac tac aac ttt cca ctg gct ctg gcc   1458
Ala Ala Tyr Gln Ser Arg Asp Tyr Tyr Asn Phe Pro Leu Ala Leu Ala
            365                 370                 375

gga ccg ccg ccc cct ccg ccg cct ccc cat ccc cac gct cgc atc aag   1506
Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His Ala Arg Ile Lys
        380                 385                 390

ctg gag aac ccg ctg gac tac ggc agc gcc tgg gcg gct gcg gcg gcg   1554
Leu Glu Asn Pro Leu Asp Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Ala Ala Ala Ala
    395                 400                 405

cag tgc cgc tat ggg gac ctg gcg agc ctg cat ggc gcg ggt gca gcg   1602
Gln Cys Arg Tyr Gly Asp Leu Ala Ser Leu His Gly Ala Gly Ala Ala
410                 415                 420                 425

gga ccc ggt tct ggg tca ccc tca gcc gcc gct tcc tca tcc tgg cac   1650
Gly Pro Gly Ser Gly Ser Pro Ser Ala Ala Ala Ser Ser Ser Trp His
                430                 435                 440

act ctc ttc aca gcc gaa gaa ggc cag ttg tat gga ccg tgt ggt ggt   1698
Thr Leu Phe Thr Ala Glu Glu Gly Gln Leu Tyr Gly Pro Cys Gly Gly
            445                 450                 455

ggt ggg ggt ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc   1746
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
        460                 465                 470

ggc gag gcg gga gct gta gcc ccc tac ggc tac act cgg ccc cct cag   1794
Gly Glu Ala Gly Ala Val Ala Pro Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln
    475                 480                 485

ggg ctg gcg ggc cag gaa agc gac ttc acc gca cct gat gtg tgg tac   1842
Gly Leu Ala Gly Gln Glu Ser Asp Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr
490                 495                 500                 505

cct ggc ggc atg gtg agc aga gtg ccc tat ccc agt ccc act tgt gtc   1890
Pro Gly Gly Met Val Ser Arg Val Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val
                510                 515                 520

aaa agc gaa atg ggc ccc tgg atg gat agc tac tcc gga cct tac ggg   1938
Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp Met Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly
            525                 530                 535

gac atg cgt ttg gag act gcc agg gac cat gtt ttg ccc att gac tat   1986
Asp Met Arg Leu Glu Thr Ala Arg Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr
        540                 545                 550

tac ttt cca ccc cag aag acc tgc ctg atc tgt gga gat gaa gct tct   2034
Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser
    555                 560                 565

ggg tgt cac tat gga gct ctc aca tgt gga agc tgc aag gtc ttc ttc   2082
Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe
570                 575                 580                 585

aaa aga gcc gct gaa ggg aaa cag aag tac ctg tgc gcc agc aga aat   2130
Lys Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn
                590                 595                 600

gat tgc act att gat aaa ttc cga agg aaa aat tgt cca tct tgt cgt   2178
Asp Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg
            605                 610                 615

ctt cgg aaa tgt tat gaa gca ggg atg act ctg gga gaa aaa ttc cgg   2226
Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Glu Lys Phe Arg
        620                 625                 630
```


60

```
gtt ggc aat tgc aag cat ctc aaa atg acc aga ccc tga agaaaggctg    2275
Val Gly Asn Cys Lys His Leu Lys Met Thr Arg Pro
    635                 640                 645

acttgcctca ttcaaaatga gggctctaga gggctctagt ggatagtctg gagaaacctg 2335
gcgtctgagg cttaggagct taggtttttg ctcctcaaca cagactttga cgttggggtt 2395
gggggctact ctcttgattg ctgactccct ccagcgggac caatagtgtt ttcctacctc 2455
acagggatgt tgtgaggacg ggctgtagaa gtaatagtgg ttaccactca tgtagttgtg 2515
agtatcatga ttattgtttc ctgtaatgtg gcttggcatt ggcaaagtgc tttttgattg 2575
ttcttgatca catatgatgg gggccaggca ctgactcagg cggatgcagt gaagctctgg 2635
ctcagtcgct tgcttttcgt ggtgtgctgc caggaagaaa ctttgctgat gggactcaag 2695
gtgtcacctt ggacaagaag caactgtgtc tgtctgaggt tcctgtggcc atctttattt 2755
gtgtattagg caattcgtat ttcccccttа ggttctagcc ttctggatcc cagccagtga 2815
cctagatctt agcctcaggc cctgtcactg agctgaaggt agtagctgat ccacagaagt 2875
tcagtaaaca aggaccagat ttctgcttct ccaggagaag aagccagcca acccctctct 2935
tcaaacacac tgagagacta cagtccgact ttccctctta catctagcct tactgtagcc 2995
acactccttg attgctctct cacatcacat gcttctcttc atcagttgta agcctctcat 3055
tcttctccca agccagactc aaatattgta ttgatgtcaa agaagaatca cttagagttt 3115
ggaatatctt gttctctctc tgctccatag cttccatatt gacaccagtt tctttctagt 3175
ggagaagtgg agtctgtgaa gccagggaaa cacacatgtg agagtcagaa ggactctccc 3235
tgacttgcct ggggcctgtc tttcccacct tctccagtct gtctaaacac acacacacac 3295
acacacacac acacacacac acacacacac gctctctctc tctctccccc cccaacacac 3355
acacactctc tctctcacac acacacacat acacacacac ttctttctct ttcccctgac 3415
tcagcaacat tctggagaaa agccaaggaa ggacttcagg aggggagttt ccccccttctc 3475
agggcagaat tttaatctcc agaccaacaa gaagttccct aatgtggatt gaaaggctaa 3535
tgaggtttat ttttaactac tttctatttg tttgaatgtt gcatatttct actagtgaaa 3595
ttttccctta ataaagccat taatacaccc aaaaaaaaaa aaaaaa                3641

<210> 5
<211> 2430
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (328)...(2274)

<400> 5
gacactgaat ttggaaggtg gaggattttg ttttttttctt ttaagatctg ggcatctttt 60
gaatctaccc ttcaagtatt aagagacaga ctgtgagcct agcagggcag atcttgtcca 120
ccgtgtgtct tcttctgcac gagactttga ggctgtcaga gcgctttttg cgtggttgct 180
cccgcaagtt tccttctctg gagcttcccg caggtgggca gctagctgca gcgactaccg 240
catcatcaca gcctgttgaa ctcttctgag caagagaagg ggaggcgggg taagggaagt 300
aggtggaaga ttcagccaag ctcaagg atg gaa gtg cag tta ggg ctg gga agg 354
                          Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg
                            1               5

gtc tac cct cgg ccg ccg tcc aag acc tac cga gga gct ttc cag aat   402
Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn
 10                  15                  20                  25

ctg ttc cag agc gtg cgc gaa gtg atc cag aac ccg ggc ccc agg cac   450
Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu Val Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His
                 30                  35                  40

cca gag gcc gcg agc gca gca cct ccc ggc gcc agt ttg ctg ctg cag   498
Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala Pro Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Gln
             45                  50                  55

cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag   546
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
         60                  65                  70

cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag caa gag act agc ccc agg   594
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Glu Thr Ser Pro Arg
     75                  80                  85
```

```
cag cag cag cag cag cag ggt gag gat ggt tct ccc caa gcc cat cgt   642
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gly Glu Asp Gly Ser Pro Gln Ala His Arg
 90                  95                 100                 105

aga ggc ccc aca ggc tac ctg gtc ctg gat gag gaa cag caa cct tca   690
Arg Gly Pro Thr Gly Tyr Leu Val Leu Asp Glu Glu Gln Gln Pro Ser
                110                 115                 120

cag ccg cag tcg gcc ctg gag tgc cac ccc gag aga ggt tgc gtc cca   738
Gln Pro Gln Ser Ala Leu Glu Cys His Pro Glu Arg Gly Cys Val Pro
            125                 130                 135

gag cct gga gcc gcc gtg gcc gcc agc aag ggg ctg ccg cag cag ctg   786
Glu Pro Gly Ala Ala Val Ala Ala Ser Lys Gly Leu Pro Gln Gln Leu
        140                 145                 150

cca gca cct ccg gac gag gat gac tca gct gcc cca tcc acg ttg tcc   834
Pro Ala Pro Pro Asp Glu Asp Asp Ser Ala Ala Pro Ser Thr Leu Ser
    155                 160                 165

ctg ctg ggc ccc act ttc ccc ggc tta agc agc tgc tcc gct gac ctt   882
Leu Leu Gly Pro Thr Phe Pro Gly Leu Ser Ser Cys Ser Ala Asp Leu
170                 175                 180                 185

aaa gac atc ctg agc gag gcc agc acc atg caa ctc ctt cag caa cag   930
Lys Asp Ile Leu Ser Glu Ala Ser Thr Met Gln Leu Leu Gln Gln Gln
                190                 195                 200

cag cag gaa gca gta tcc gaa ggc agc agc agc ggg aga gcg agg gag   978
Gln Gln Glu Ala Val Ser Glu Gly Ser Ser Ser Gly Arg Ala Arg Glu
            205                 210                 215

gcc tcg ggg gct ccc act tcc tcc aag gac aat tac tta ggg ggc act  1026
Ala Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Lys Asp Asn Tyr Leu Gly Gly Thr
        220                 225                 230

tcg acc att tct gac aac gcc aag gag ttg tgt aag gca gtg tcg gtg  1074
Ser Thr Ile Ser Asp Asn Ala Lys Glu Leu Cys Lys Ala Val Ser Val
    235                 240                 245

tcc atg ggc ctg ggt gtg gag gcg ttg gag cat ctg agt cca ggg gaa  1122
Ser Met Gly Leu Gly Val Glu Ala Leu Glu His Leu Ser Pro Gly Glu
250                 255                 260                 265

cag ctt cgg ggg gat tgc atg tac gcc cca ctt ttg gga gtt cca ccc  1170
Gln Leu Arg Gly Asp Cys Met Tyr Ala Pro Leu Leu Gly Val Pro Pro
                270                 275                 280

gct gtg cgt ccc act cct tgt gcc cca ttg gcc gaa tgc aaa ggt tct  1218
Ala Val Arg Pro Thr Pro Cys Ala Pro Leu Ala Glu Cys Lys Gly Ser
            285                 290                 295

ctg cta gac gac agc gca ggc aag agc act gaa gat act gct gag tat  1266
Leu Leu Asp Asp Ser Ala Gly Lys Ser Thr Glu Asp Thr Ala Glu Tyr
        300                 305                 310

tcc cct ttc aag gga ggt tac acc aaa ggg cta gaa ggc gag agc cta  1314
Ser Pro Phe Lys Gly Gly Tyr Thr Lys Gly Leu Glu Gly Glu Ser Leu
    315                 320                 325

ggc tgc tct ggc agc gct gca gca ggg agc tcc ggg aca ctt gaa ctg  1362
Gly Cys Ser Gly Ser Ala Ala Ala Gly Ser Ser Gly Thr Leu Glu Leu
330                 335                 340                 345

ccg tct acc ctg tct ctc tac aag tcc gga gca ctg gac gag gca gct  1410
Pro Ser Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Ser Gly Ala Leu Asp Glu Ala Ala
                350                 355                 360
```

```
gcg tac cag agt cgc gac tac tac aac ttt cca ctg gct ctg gcc gga   1458
Ala Tyr Gln Ser Arg Asp Tyr Tyr Asn Phe Pro Leu Ala Leu Ala Gly
            365                 370                 375

ccg ccg ccc cct ccg ccg cct ccc cat ccc cac gct cgc atc aag ctg   1506
Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His Ala Arg Ile Lys Leu
        380                 385                 390

gag aac ccg ctg gac tac ggc agc gcc tgg gcg gct gcg gcg gcg cag   1554
Glu Asn Pro Leu Asp Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Ala Ala Ala Ala Gln
    395                 400                 405

tgc cgc tat ggg gac ctg gcg agc ctg cat ggc gcg ggt gca gcg gga   1602
Cys Arg Tyr Gly Asp Leu Ala Ser Leu His Gly Ala Gly Ala Ala Gly
410                 415                 420                 425

ccc ggt tct ggg tca ccc tca gcc gcc gct tcc tca tcc tgg cac act   1650
Pro Gly Ser Gly Ser Pro Ser Ala Ala Ala Ser Ser Ser Trp His Thr
                430                 435                 440

ctc ttc aca gcc gaa gaa ggc cag ttg tat gga ccg tgt ggt ggt ggt   1698
Leu Phe Thr Ala Glu Glu Gly Gln Leu Tyr Gly Pro Cys Gly Gly Gly
            445                 450                 455

ggg ggt ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc   1746
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
        460                 465                 470

gag gcg gga gct gta gcc ccc tac ggc tac act cgg ccc cct cag ggg   1794
Glu Ala Gly Ala Val Ala Pro Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln Gly
    475                 480                 485

ctg gcg ggc cag gaa agc gac ttc acc gca cct gat gtg tgg tac cct   1842
Leu Ala Gly Gln Glu Ser Asp Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr Pro
490                 495                 500                 505

ggc ggc atg gtg agc aga gtg ccc tat ccc agt ccc act tgt gtc aaa   1890
Gly Gly Met Val Ser Arg Val Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val Lys
                510                 515                 520

agc gaa atg ggc ccc tgg atg gat agc tac tcc gga cct tac ggg gac   1938
Ser Glu Met Gly Pro Trp Met Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly Asp
            525                 530                 535

atg cgt ttg gag act gcc agg gac cat gtt ttg ccc att gac tat tac   1986
Met Arg Leu Glu Thr Ala Arg Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr Tyr
        540                 545                 550

ttt cca ccc cag aag acc tgc ctg atc tgt gga gat gaa gct tct ggg   2034
Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser Gly
    555                 560                 565

tgt cac tat gga gct ctc aca tgt gga agc tgc aag gtc ttc ttc aaa   2082
Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe Lys
570                 575                 580                 585

aga gcc gct gaa ggg aaa cag aag tac ctg tgc gcc agc aga aat gat   2130
Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn Asp
                590                 595                 600

tgc act att gat aaa ttc cga agg aaa aat tgt cca tct tgt cgt ctt   2178
Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg Leu
            605                 610                 615

cgg aaa tgt tat gaa gca ggg atg act ctg gga gca gct gtt gtt gtt   2226
Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Ala Ala Val Val Val
        620                 625                 630
```

```
tct gaa aga atc ttg agg gtg ttt gga gtc tca gaa tgg ctt cct taa   2274
Ser Glu Arg Ile Leu Arg Val Phe Gly Val Ser Glu Trp Leu Pro
    635                 640                 645

agactacctt cagactctca gctgctcatc cacaacagag atcagccctt ctttgtagat 2334
gattcattcc tggctgcatt tgaaaaccac atattgttaa ttgcttgacg aatttaaatc 2394
ccttgactac ttttcatttc aaaaaaaaaa aaaaaa                           2430

<210> 6
<211> 2427
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (328)...(2271)

<400> 6
gacactgaat ttggaaggtg gaggattttg ttttttttctt ttaagatctg ggcatctttt 60
gaatctaccc ttcaagtatt aagagacaga ctgtgagcct agcagggcag atcttgtcca 120
ccgtgtgtct tcttctgcac gagactttga ggctgtcaga gcgctttttg cgtggttgct 180
cccgcaagtt tccttctctg gagcttcccg caggtgggca gctagctgca gcgactaccg 240
catcatcaca gcctgttgaa ctcttctgag caagagaagg ggaggcgggg taagggaagt 300
aggtggaaga ttcagccaag ctcaagg atg gaa gtg cag tta ggg ctg gga agg 354
                          Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg
                           1               5

gtc tac cct cgg ccg ccg tcc aag acc tac cga gga gct ttc cag aat   402
Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn
 10                  15                  20                  25

ctg ttc cag agc gtg cgc gaa gtg atc cag aac ccg ggc ccc agg cac   450
Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu Val Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His
                30                  35                  40

cca gag gcc gcg agc gca gca cct ccc ggc gcc agt ttg ctg ctg cag   498
Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala Pro Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Gln
            45                  50                  55

cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag   546
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
        60                  65                  70

cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag caa gag act agc ccc agg   594
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Glu Thr Ser Pro Arg
    75                  80                  85

cag cag cag cag cag cag ggt gag gat ggt tct ccc caa gcc cat cgt   642
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gly Glu Asp Gly Ser Pro Gln Ala His Arg
 90                  95                  100                 105

aga ggc ccc aca ggc tac ctg gtc ctg gat gag gaa cag caa cct tca   690
Arg Gly Pro Thr Gly Tyr Leu Val Leu Asp Glu Glu Gln Gln Pro Ser
                110                 115                 120

cag ccg cag tcg gcc ctg gag tgc cac ccc gag aga ggt tgc gtc cca   738
Gln Pro Gln Ser Ala Leu Glu Cys His Pro Glu Arg Gly Cys Val Pro
            125                 130                 135

gag cct gga gcc gcc gtg gcc gcc agc aag ggg ctg ccg cag cag ctg   786
Glu Pro Gly Ala Ala Val Ala Ala Ser Lys Gly Leu Pro Gln Gln Leu
        140                 145                 150

cca gca cct ccg gac gag gat gac tca gct gcc cca tcc acg ttg tcc   834
Pro Ala Pro Pro Asp Glu Asp Asp Ser Ala Ala Pro Ser Thr Leu Ser
    155                 160                 165

ctg ctg ggc ccc act ttc ccc ggc tta agc agc tgc tcc gct gac ctt   882
                                Страница 63
```

64

```
Leu Leu Gly Pro Thr Phe Pro Gly Leu Ser Ser Cys Ser Ala Asp Leu
170                 175                 180                 185

aaa gac atc ctg agc gag gcc agc acc atg caa ctc ctt cag caa cag   930
Lys Asp Ile Leu Ser Glu Ala Ser Thr Met Gln Leu Leu Gln Gln Gln
                190                 195                 200

cag cag gaa gca gta tcc gaa ggc agc agc agc ggg aga gcg agg gag   978
Gln Gln Glu Ala Val Ser Glu Gly Ser Ser Ser Gly Arg Ala Arg Glu
            205                 210                 215

gcc tcg ggg gct ccc act tcc tcc aag gac aat tac tta ggg ggc act  1026
Ala Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Lys Asp Asn Tyr Leu Gly Gly Thr
        220                 225                 230

tcg acc att tct gac aac gcc aag gag ttg tgt aag gca gtg tcg gtg  1074
Ser Thr Ile Ser Asp Asn Ala Lys Glu Leu Cys Lys Ala Val Ser Val
    235                 240                 245

tcc atg ggc ctg ggt gtg gag gcg ttg gag cat ctg agt cca ggg gaa  1122
Ser Met Gly Leu Gly Val Glu Ala Leu Glu His Leu Ser Pro Gly Glu
250                 255                 260                 265

cag ctt cgg ggg gat tgc atg tac gcc cca ctt ttg gga gtt cca ccc  1170
Gln Leu Arg Gly Asp Cys Met Tyr Ala Pro Leu Leu Gly Val Pro Pro
                270                 275                 280

gct gtg cgt ccc act cct tgt gcc cca ttg gcc gaa tgc aaa ggt tct  1218
Ala Val Arg Pro Thr Pro Cys Ala Pro Leu Ala Glu Cys Lys Gly Ser
            285                 290                 295

ctg cta gac gac agc gca ggc aag agc act gaa gat act gct gag tat  1266
Leu Leu Asp Asp Ser Ala Gly Lys Ser Thr Glu Asp Thr Ala Glu Tyr
        300                 305                 310

tcc cct ttc aag gga ggt tac acc aaa ggg cta gaa ggc gag agc cta  1314
Ser Pro Phe Lys Gly Gly Tyr Thr Lys Gly Leu Glu Gly Glu Ser Leu
    315                 320                 325

ggc tgc tct ggc agc gct gca gca ggg agc tcc ggg aca ctt gaa ctg  1362
Gly Cys Ser Gly Ser Ala Ala Ala Gly Ser Ser Gly Thr Leu Glu Leu
330                 335                 340                 345

ccg tct acc ctg tct ctc tac aag tcc gga gca ctg gac gag gca gct  1410
Pro Ser Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Ser Gly Ala Leu Asp Glu Ala Ala
                350                 355                 360

gcg tac cag agt cgc gac tac tac aac ttt cca ctg gct ctg gcc gga  1458
Ala Tyr Gln Ser Arg Asp Tyr Tyr Asn Phe Pro Leu Ala Leu Ala Gly
            365                 370                 375

ccg ccg ccc cct ccg ccg cct ccc cat ccc cac gct cgc atc aag ctg  1506
Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His Ala Arg Ile Lys Leu
        380                 385                 390

gag aac ccg ctg gac tac ggc agc gcc tgg gcg gct gcg gcg gcg cag  1554
Glu Asn Pro Leu Asp Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Ala Ala Ala Ala Gln
    395                 400                 405

tgc cgc tat ggg gac ctg gcg agc ctg cat ggc gcg ggt gca gcg gga  1602
Cys Arg Tyr Gly Asp Leu Ala Ser Leu His Gly Ala Gly Ala Ala Gly
410                 415                 420                 425

ccc ggt tct ggg tca ccc tca gcc gcc gct tcc tca tcc tgg cac act  1650
Pro Gly Ser Gly Ser Pro Ser Ala Ala Ala Ser Ser Ser Trp His Thr
                430                 435                 440

ctc ttc aca gcc gaa gaa ggc cag ttg tat gga ccg tgt ggt ggt ggt  1698
```


65

```
Leu Phe Thr Ala Glu Glu Gly Gln Leu Tyr Gly Pro Cys Gly Gly Gly
            445                 450                 455

ggg ggt ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc   1746
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
        460                 465                 470

gag gcg gga gct gta gcc ccc tac ggc tac act cgg ccc cct cag ggg   1794
Glu Ala Gly Ala Val Ala Pro Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln Gly
    475                 480                 485

ctg gcg ggc cag gaa agc gac ttc acc gca cct gat gtg tgg tac cct   1842
Leu Ala Gly Gln Glu Ser Asp Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr Pro
490                 495                 500                 505

ggc ggc atg gtg agc aga gtg ccc tat ccc agt ccc act tgt gtc aaa   1890
Gly Gly Met Val Ser Arg Val Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val Lys
                510                 515                 520

agc gaa atg ggc ccc tgg atg gat agc tac tcc gga cct tac ggg gac   1938
Ser Glu Met Gly Pro Trp Met Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly Asp
            525                 530                 535

atg cgt ttg gag act gcc agg gac cat gtt ttg ccc att gac tat tac   1986
Met Arg Leu Glu Thr Ala Arg Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr Tyr
        540                 545                 550

ttt cca ccc cag aag acc tgc ctg atc tgt gga gat gaa gct tct ggg   2034
Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser Gly
    555                 560                 565

tgt cac tat gga gct ctc aca tgt gga agc tgc aag gtc ttc ttc aaa   2082
Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe Lys
570                 575                 580                 585

aga gcc gct gaa ggg aaa cag aag tac ctg tgc gcc agc aga aat gat   2130
Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn Asp
                590                 595                 600

tgc act att gat aaa ttc cga agg aaa aat tgt cca tct tgt cgt ctt   2178
Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg Leu
            605                 610                 615

cgg aaa tgt tat gaa gca ggg att ctg gga gca gct gtt gtt gtt tct   2226
Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly Ile Leu Gly Ala Ala Val Val Val Ser
        620                 625                 630

gaa aga atc ttg agg gtg ttt gga gtc tca gaa tgg ctt cct taa       2271
Glu Arg Ile Leu Arg Val Phe Gly Val Ser Glu Trp Leu Pro
    635                 640                 645

agactacctt cagactctca gctgctcatc cacaacagag atcagccctt ctttgtagat 2331
gattcattcc tggctgcatt tgaaaaccac atattgttaa ttgcttgacg aatttaaatc 2391
ccttgactac ttttcatttc aaaaaaaaaa aaaaaa                           2427

<210> 7
<211> 4039
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (328)...(2376)

<400> 7
gacactgaat ttggaaggtg gaggattttg ttttttttctt ttaagatctg ggcatctttt 60
gaatctaccc ttcaagtatt aagagacaga ctgtgagcct agcagggcag atcttgtcca 120
ccgtgtgtct tcttctgcac gagactttga ggctgtcaga gcgctttttg cgtggttgct 180
```

```
cccgcaagtt tccttctctg gagcttcccg caggtgggca gctagctgca gcgactaccg 240
catcatcaca gcctgttgaa ctcttctgag caagagaagg ggaggcgggg taagggaagt 300
aggtggaaga ttcagccaag ctcaagg atg gaa gtg cag tta ggg ctg gga agg 354
                              Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg
                                1               5

gtc tac cct cgg ccg ccg tcc aag acc tac cga gga gct ttc cag aat   402
Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn
 10                  15                  20                  25

ctg ttc cag agc gtg cgc gaa gtg atc cag aac ccg ggc ccc agg cac   450
Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu Val Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His
                 30                  35                  40

cca gag gcc gcg agc gca gca cct ccc ggc gcc agt ttg ctg ctg cag   498
Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala Pro Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Gln
             45                  50                  55

cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag   546
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
         60                  65                  70

cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag caa gag act agc ccc   594
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Glu Thr Ser Pro
     75                  80                  85

agg cag cag cag cag cag cag ggt gag gat ggt tct ccc caa gcc cat   642
Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gly Glu Asp Gly Ser Pro Gln Ala His
 90                  95                 100                 105

cgt aga ggc ccc aca ggc tac ctg gtc ctg gat gag gaa cag caa cct   690
Arg Arg Gly Pro Thr Gly Tyr Leu Val Leu Asp Glu Glu Gln Gln Pro
                110                 115                 120

tca cag ccg cag tcg gcc ctg gag tgc cac ccc gag aga ggt tgc gtc   738
Ser Gln Pro Gln Ser Ala Leu Glu Cys His Pro Glu Arg Gly Cys Val
            125                 130                 135

cca gag cct gga gcc gcc gtg gcc gcc agc aag ggg ctg ccg cag cag   786
Pro Glu Pro Gly Ala Ala Val Ala Ala Ser Lys Gly Leu Pro Gln Gln
        140                 145                 150

ctg cca gca cct ccg gac gag gat gac tca gct gcc cca tcc acg ttg   834
Leu Pro Ala Pro Pro Asp Glu Asp Asp Ser Ala Ala Pro Ser Thr Leu
    155                 160                 165

tcc ctg ctg ggc ccc act ttc ccc ggc tta agc agc tgc tcc gct gac   882
Ser Leu Leu Gly Pro Thr Phe Pro Gly Leu Ser Ser Cys Ser Ala Asp
170                 175                 180                 185

ctt aaa gac atc ctg agc gag gcc agc acc atg caa ctc ctt cag caa   930
Leu Lys Asp Ile Leu Ser Glu Ala Ser Thr Met Gln Leu Leu Gln Gln
                190                 195                 200

cag cag cag gaa gca gta tcc gaa ggc agc agc agc ggg aga gcg agg   978
Gln Gln Gln Glu Ala Val Ser Glu Gly Ser Ser Ser Gly Arg Ala Arg
            205                 210                 215

gag gcc tcg ggg gct ccc act tcc tcc aag gac aat tac tta ggg ggc  1026
Glu Ala Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Lys Asp Asn Tyr Leu Gly Gly
        220                 225                 230

act tcg acc att tct gac aac gcc aag gag ttg tgt aag gca gtg tcg  1074
Thr Ser Thr Ile Ser Asp Asn Ala Lys Glu Leu Cys Lys Ala Val Ser
    235                 240                 245

gtg tcc atg ggc ctg ggt gtg gag gcg ttg gag cat ctg agt cca ggg  1122
Val Ser Met Gly Leu Gly Val Glu Ala Leu Glu His Leu Ser Pro Gly
```

```
250                 255                 260                 265

gaa cag ctt cgg ggg gat tgc atg tac gcc cca ctt ttg gga gtt cca   1170
Glu Gln Leu Arg Gly Asp Cys Met Tyr Ala Pro Leu Leu Gly Val Pro
                270                 275                 280

ccc gct gtg cgt ccc act cct tgt gcc cca ttg gcc gaa tgc aaa ggt   1218
Pro Ala Val Arg Pro Thr Pro Cys Ala Pro Leu Ala Glu Cys Lys Gly
            285                 290                 295

tct ctg cta gac gac agc gca ggc aag agc act gaa gat act gct gag   1266
Ser Leu Leu Asp Asp Ser Ala Gly Lys Ser Thr Glu Asp Thr Ala Glu
        300                 305                 310

tat tcc cct ttc aag gga ggt tac acc aaa ggg cta gaa ggc gag agc   1314
Tyr Ser Pro Phe Lys Gly Gly Tyr Thr Lys Gly Leu Glu Gly Glu Ser
    315                 320                 325

cta ggc tgc tct ggc agc gct gca gca ggg agc tcc ggg aca ctt gaa   1362
Leu Gly Cys Ser Gly Ser Ala Ala Ala Gly Ser Ser Gly Thr Leu Glu
330                 335                 340                 345

ctg ccg tct acc ctg tct ctc tac aag tcc gga gca ctg gac gag gca   1410
Leu Pro Ser Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Ser Gly Ala Leu Asp Glu Ala
                350                 355                 360

gct gcg tac cag agt cgc gac tac tac aac ttt cca ctg gct ctg gcc   1458
Ala Ala Tyr Gln Ser Arg Asp Tyr Tyr Asn Phe Pro Leu Ala Leu Ala
            365                 370                 375

gga ccg ccg ccc cct ccg ccg cct ccc cat ccc cac gct cgc atc aag   1506
Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His Ala Arg Ile Lys
        380                 385                 390

ctg gag aac ccg ctg gac tac ggc agc gcc tgg gcg gct gcg gcg gcg   1554
Leu Glu Asn Pro Leu Asp Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Ala Ala Ala Ala
    395                 400                 405

cag tgc cgc tat ggg gac ctg gcg agc ctg cat ggc gcg ggt gca gcg   1602
Gln Cys Arg Tyr Gly Asp Leu Ala Ser Leu His Gly Ala Gly Ala Ala
410                 415                 420                 425

gga ccc ggt tct ggg tca ccc tca gcc gcc gct tcc tca tcc tgg cac   1650
Gly Pro Gly Ser Gly Ser Pro Ser Ala Ala Ala Ser Ser Ser Trp His
                430                 435                 440

act ctc ttc aca gcc gaa gaa ggc cag ttg tat gga ccg tgt ggt ggt   1698
Thr Leu Phe Thr Ala Glu Glu Gly Gln Leu Tyr Gly Pro Cys Gly Gly
            445                 450                 455

ggt ggg ggt ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc   1746
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
        460                 465                 470

ggc gag gcg gga gct gta gcc ccc tac ggc tac act cgg ccc cct cag   1794
Gly Glu Ala Gly Ala Val Ala Pro Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln
    475                 480                 485

ggg ctg gcg ggc cag gaa agc gac ttc acc gca cct gat gtg tgg tac   1842
Gly Leu Ala Gly Gln Glu Ser Asp Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr
490                 495                 500                 505

cct ggc ggc atg gtg agc aga gtg ccc tat ccc agt ccc act tgt gtc   1890
Pro Gly Gly Met Val Ser Arg Val Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val
                510                 515                 520

aaa agc gaa atg ggc ccc tgg atg gat agc tac tcc gga cct tac ggg   1938
Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp Met Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly
```

```
            525                 530                 535

gac atg cgt ttg gag act gcc agg gac cat gtt ttg ccc att gac tat   1986
Asp Met Arg Leu Glu Thr Ala Arg Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr
        540                 545                 550

tac ttt cca ccc cag aag acc tgc ctg atc tgt gga gat gaa gct tct   2034
Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser
    555                 560                 565

ggg tgt cac tat gga gct ctc aca tgt gga agc tgc aag gtc ttc ttc   2082
Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe
570                 575                 580                 585

aaa aga gcc gct gaa ggg aaa cag aag tac ctg tgc gcc agc aga aat   2130
Lys Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn
                590                 595                 600

gat tgc act att gat aaa ttc cga agg aaa aat tgt cca tct tgt cgt   2178
Asp Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg
            605                 610                 615

ctt cgg aaa tgt tat gaa gca ggg atg act ctg gga gga ttt ttc aga   2226
Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Gly Phe Phe Arg
        620                 625                 630

atg aac aaa tta aaa gaa tca tca gac act aac ccc aag cca tac tgc   2274
Met Asn Lys Leu Lys Glu Ser Ser Asp Thr Asn Pro Lys Pro Tyr Cys
    635                 640                 645

atg gca gca cca atg gga ctg aca gaa aac aac aga aat agg aag aaa   2322
Met Ala Ala Pro Met Gly Leu Thr Glu Asn Asn Arg Asn Arg Lys Lys
650                 655                 660                 665

tcc tac aga gaa aca aac ttg aaa gct gtc tca tgg cct ttg aat cat   2370
Ser Tyr Arg Glu Thr Asn Leu Lys Ala Val Ser Trp Pro Leu Asn His
                670                 675                 680

act taa gttttatgat ggaaggatac gactatgaag aaagacacag agcaacatca    2426
Thr

gacagtcaag aatttcagag ccagctggca tgcagtggac ctcatgccag cccattttat 2486
gactatttag ggaaacagaa gtacctgtgc gccagcagaa atgattgcac tattgataaa 2546
ttccgaagga aaaattgtcc atcttgtcgt cttcggaaat gttatgaagc agggatgact 2606
ctgggagaaa aattccgggt tggcaattgc aagcatctca aaatgaccag accctgaaga 2666
aaggctgact tgcctcattc aaaatgaggg ctctagaggg ctctagtgga tagtctggag 2726
aaacctggcg tctgaggctt aggagcttag gtttttgctc ctcaacacag actttgacgt 2786
tggggttggg ggctactctc ttgattgctg actccctcca gcgggaccaa tagtgttttc 2846
ctacctcaca gggatgttgt gaggacgggc tgtagaagta atagtggtta ccactcatgt 2906
agttgtgagt atcatgatta ttgtttcctg taatgtggct tggcattggc aaagtgcttt 2966
ttgattgttc ttgatcacat atgatggggg ccaggcactg actcaggcgg atgcagtgaa 3026
gctctggctc agtcgcttgc ttttcgtggt gtgctgccag gaagaaactt tgctgatggg 3086
actcaaggtg tcaccttgga caagaagcaa ctgtgtctgt ctgaggttcc tgtggccatc 3146
tttatttgtg tattaggcaa ttcgtatttc ccccttaggt tctagccttc tggatcccag 3206
ccagtgacct agatcttagc ctcaggccct gtcactgagc tgaaggtagt agctgatcca 3266
cagaagttca gtaaacaagg accagatttc tgcttctcca ggagaagaag ccagccaacc 3326
cctctcttca aacacactga gagactacag tccgactttc cctcttacat ctagccttac 3386
tgtagccaca ctccttgatt gctctctcac atcacatgct tctcttcatc agttgtaagc 3446
ctctcattct tctcccaagc cagactcaaa tattgtattg atgtcaaaga agaatcactt 3506
agagtttgga atatcttgtt ctctctctgc tccatagctt ccatattgac accagtttct 3566
ttctagtgga gaagtggagt ctgtgaagcc agggaaacac acatgtgaga gtcagaagga 3626
ctctccctga cttgcctggg gcctgtcttt cccaccttct ccagtctgtc taaacacaca 3686
cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacgct ctctctctct ctcccccccc 3746
aacacacaca cactctctct ctcacacaca cacacataca cacacacttc tttctctttc 3806
ccctgactca gcaacattct ggagaaaagc caaggaagga cttcaggagg ggagtttccc 3866
ccttctcagg gcagaatttt aatctccaga ccaacaagaa gttccctaat gtggattgaa 3926
aggctaatga ggtttatttt taactacttt ctatttgttt gaatgttgca tatttctact 3986
```

```
agtgaaattt tcccttaata aagccattaa tacacccaaa aaaaaaaaaa aaa          4039

<210> 8
<211> 3922
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (328)...(2259)

<400> 8
gacactgaat ttggaaggtg gaggattttg ttttttttctt ttaagatctg ggcatctttt 60
gaatctaccc ttcaagtatt aagagacaga ctgtgagcct agcagggcag atcttgtcca 120
ccgtgtgtct tcttctgcac gagactttga ggctgtcaga gcgctttttg cgtggttgct 180
cccgcaagtt tccttctctg gagcttcccg caggtgggca gctagctgca gcgactaccg 240
catcatcaca gcctgttgaa ctcttctgag caagagaagg ggaggcgggg taagggaagt 300
aggtggaaga ttcagccaag ctcaagg atg gaa gtg cag tta ggg ctg gga agg 354
                              Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg
                                1               5

gtc tac cct cgg ccg ccg tcc aag acc tac cga gga gct ttc cag aat   402
Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn
 10                  15                  20                  25

ctg ttc cag agc gtg cgc gaa gtg atc cag aac ccg ggc ccc agg cac   450
Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu Val Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His
                 30                  35                  40

cca gag gcc gcg agc gca gca cct ccc ggc gcc agt ttg ctg ctg cag   498
Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala Pro Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Gln
             45                  50                  55

cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag   546
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
         60                  65                  70

cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag caa gag act agc ccc   594
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Glu Thr Ser Pro
     75                  80                  85

agg cag cag cag cag cag cag ggt gag gat ggt tct ccc caa gcc cat   642
Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gly Glu Asp Gly Ser Pro Gln Ala His
 90                  95                 100                 105

cgt aga ggc ccc aca ggc tac ctg gtc ctg gat gag gaa cag caa cct   690
Arg Arg Gly Pro Thr Gly Tyr Leu Val Leu Asp Glu Glu Gln Gln Pro
                110                 115                 120

tca cag ccg cag tcg gcc ctg gag tgc cac ccc gag aga ggt tgc gtc   738
Ser Gln Pro Gln Ser Ala Leu Glu Cys His Pro Glu Arg Gly Cys Val
            125                 130                 135

cca gag cct gga gcc gcc gtg gcc gcc agc aag ggg ctg ccg cag cag   786
Pro Glu Pro Gly Ala Ala Val Ala Ala Ser Lys Gly Leu Pro Gln Gln
        140                 145                 150

ctg cca gca cct ccg gac gag gat gac tca gct gcc cca tcc acg ttg   834
Leu Pro Ala Pro Pro Asp Glu Asp Asp Ser Ala Ala Pro Ser Thr Leu
    155                 160                 165

tcc ctg ctg ggc ccc act ttc ccc ggc tta agc agc tgc tcc gct gac   882
Ser Leu Leu Gly Pro Thr Phe Pro Gly Leu Ser Ser Cys Ser Ala Asp
170                 175                 180                 185

ctt aaa gac atc ctg agc gag gcc agc acc atg caa ctc ctt cag caa   930
Leu Lys Asp Ile Leu Ser Glu Ala Ser Thr Met Gln Leu Leu Gln Gln
                190                 195                 200
```


70

```
cag cag cag gaa gca gta tcc gaa ggc agc agc agc ggg aga gcg agg   978
Gln Gln Gln Glu Ala Val Ser Glu Gly Ser Ser Ser Gly Arg Ala Arg
            205                 210                 215

gag gcc tcg ggg gct ccc act tcc tcc aag gac aat tac tta ggg ggc  1026
Glu Ala Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Lys Asp Asn Tyr Leu Gly Gly
        220                 225                 230

act tcg acc att tct gac aac gcc aag gag ttg tgt aag gca gtg tcg  1074
Thr Ser Thr Ile Ser Asp Asn Ala Lys Glu Leu Cys Lys Ala Val Ser
    235                 240                 245

gtg tcc atg ggc ctg ggt gtg gag gcg ttg gag cat ctg agt cca ggg  1122
Val Ser Met Gly Leu Gly Val Glu Ala Leu Glu His Leu Ser Pro Gly
250                 255                 260                 265

gaa cag ctt cgg ggg gat tgc atg tac gcc cca ctt ttg gga gtt cca  1170
Glu Gln Leu Arg Gly Asp Cys Met Tyr Ala Pro Leu Leu Gly Val Pro
                270                 275                 280

ccc gct gtg cgt ccc act cct tgt gcc cca ttg gcc gaa tgc aaa ggt  1218
Pro Ala Val Arg Pro Thr Pro Cys Ala Pro Leu Ala Glu Cys Lys Gly
            285                 290                 295

tct ctg cta gac gac agc gca ggc aag agc act gaa gat act gct gag  1266
Ser Leu Leu Asp Asp Ser Ala Gly Lys Ser Thr Glu Asp Thr Ala Glu
        300                 305                 310

tat tcc cct ttc aag gga ggt tac acc aaa ggg cta gaa ggc gag agc  1314
Tyr Ser Pro Phe Lys Gly Gly Tyr Thr Lys Gly Leu Glu Gly Glu Ser
    315                 320                 325

cta ggc tgc tct ggc agc gct gca gca ggg agc tcc ggg aca ctt gaa  1362
Leu Gly Cys Ser Gly Ser Ala Ala Ala Gly Ser Ser Gly Thr Leu Glu
330                 335                 340                 345

ctg ccg tct acc ctg tct ctc tac aag tcc gga gca ctg gac gag gca  1410
Leu Pro Ser Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Ser Gly Ala Leu Asp Glu Ala
                350                 355                 360

gct gcg tac cag agt cgc gac tac tac aac ttt cca ctg gct ctg gcc  1458
Ala Ala Tyr Gln Ser Arg Asp Tyr Tyr Asn Phe Pro Leu Ala Leu Ala
            365                 370                 375

gga ccg ccg ccc cct ccg ccg cct ccc cat ccc cac gct cgc atc aag  1506
Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His Ala Arg Ile Lys
        380                 385                 390

ctg gag aac ccg ctg gac tac ggc agc gcc tgg gcg gct gcg gcg gcg  1554
Leu Glu Asn Pro Leu Asp Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Ala Ala Ala Ala
    395                 400                 405

cag tgc cgc tat ggg gac ctg gcg agc ctg cat ggc gcg ggt gca gcg  1602
Gln Cys Arg Tyr Gly Asp Leu Ala Ser Leu His Gly Ala Gly Ala Ala
410                 415                 420                 425

gga ccc ggt tct ggg tca ccc tca gcc gcc gct tcc tca tcc tgg cac  1650
Gly Pro Gly Ser Gly Ser Pro Ser Ala Ala Ala Ser Ser Ser Trp His
                430                 435                 440

act ctc ttc aca gcc gaa gaa ggc cag ttg tat gga ccg tgt ggt ggt  1698
Thr Leu Phe Thr Ala Glu Glu Gly Gln Leu Tyr Gly Pro Cys Gly Gly
            445                 450                 455

ggt ggg ggt ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc ggc  1746
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
        460                 465                 470
```

```
ggc gag gcg gga gct gta gcc ccc tac ggc tac act cgg ccc cct cag   1794
Gly Glu Ala Gly Ala Val Ala Pro Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln
    475                 480                 485

ggg ctg gcg ggc cag gaa agc gac ttc acc gca cct gat gtg tgg tac   1842
Gly Leu Ala Gly Gln Glu Ser Asp Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr
490                 495                 500                 505

cct ggc ggc atg gtg agc aga gtg ccc tat ccc agt ccc act tgt gtc   1890
Pro Gly Gly Met Val Ser Arg Val Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val
                510                 515                 520

aaa agc gaa atg ggc ccc tgg atg gat agc tac tcc gga cct tac ggg   1938
Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp Met Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly
            525                 530                 535

gac atg cgt ttg gag act gcc agg gac cat gtt ttg ccc att gac tat   1986
Asp Met Arg Leu Glu Thr Ala Arg Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr
        540                 545                 550

tac ttt cca ccc cag aag acc tgc ctg atc tgt gga gac gaa gct tct   2034
Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser
    555                 560                 565

ggg tgt cac tat gga gct ctc aca tgt gga agc tgc aag gtc ttc ttc   2082
Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe
570                 575                 580                 585

aaa aga gcc gct gaa gga ttt ttc aga atg aac aaa tta aaa gaa tca   2130
Lys Arg Ala Ala Glu Gly Phe Phe Arg Met Asn Lys Leu Lys Glu Ser
                590                 595                 600

tca gac act aac ccc aag cca tac tgc atg gca gca cca atg gga ctg   2178
Ser Asp Thr Asn Pro Lys Pro Tyr Cys Met Ala Ala Pro Met Gly Leu
            605                 610                 615

aca gaa aac aac aga aat agg aag aaa tcc tac aga gaa aca aac ttg   2226
Thr Glu Asn Asn Arg Asn Arg Lys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Asn Leu
        620                 625                 630

aaa gct gtc tca tgg cct ttg aat cat act taa gttttatgat ggaaggatac 2279
Lys Ala Val Ser Trp Pro Leu Asn His Thr
    635                 640

gactatgaag aaagacacag agcaacatca gacagtcaag aatttcagag ccagctggca 2339
tgcagtggac ctcatgccag cccattttat gactatttag ggagacagaa gtacctgtgc 2399
gccagcagaa atgattgcac tattgataaa ttccgaagga aaaattgtcc atcttgtcgt 2459
cttcggaaat gttatgaagc aggggtgact ctgggagaaa aattccgggt tggcaattgc 2519
aagcatctca aaatgaccag accctgaaga aaggctgact tgcctcattc aaaatgaggg 2579
ctctagaggg ctctagtgga tagtctggag aaacctggcg tctgaggctt aggagcttag 2639
gtttttgctc ctcaacacag actttgacgt tggggttggg ggctactctc ttgattgctg 2699
actccctcca gcgggaccaa tagtgttttc ctacctcaca gggatgttgt gaggacgggc 2759
tgtagaagta atagtggtta ccactcatgt agttgtgagt atcatgatta ttgtttcctg 2819
taatgtggct tggcattggc aaagtgcttt ttgattgttc ttgatcacat atgatggggg 2879
ccaggcactg actcaggcgg atgcagtgaa gctctggctc agtcgcttgc ttttcgtggt 2939
gtgctgccag gaagaaactt tgctgatggg actcaaggtg tcaccttgga caagaagcaa 2999
ctgtgtctgt ctgaggttcc tgtggccatc tttatttgtg tattaggcaa ttcgtatttc 3059
ccccttaggt tctagccttc tggatcccag ccagtgacct agatcttagc ctcaggccct 3119
gtcactgagc tgaaggtagt agctgatcca cagaagttca gtaaacaagg accagatttc 3179
tgcttctcca ggagaagaag ccagccaacc cctctcttca aacacactga gagactacag 3239
tccgactttc cctcttacat ctagccttac tgtagccaca ctccttgatt gctctctcac 3299
atcacatgct tctcttcatc agttgtaagc ctctcattct tctcccaagc cagactcaaa 3359
tattgtattg atgtcaaaga agaatcactt agagtttgga atatcttgtt ctctctctgc 3419
tccatagctt ccatattgac accagtttct ttctagtgga gaagtggagt ctgtgaagcc 3479
agggaaacac acatgtgaga gtcagaagga ctctccctga cttgcctggg gcctgtcttt 3539
cccaccttct ccagtctgtc taaacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca 3599
cacacacgct ctctctctct ctcccccccc aacacacaca cactctctct ctcacacaca 3659
```

cacacataca cacacacttc tttctctttc ccctgactca gcaacattct ggagaaaagc 3719
caaggaagga cttcaggagg ggagtttccc ccttctcagg gcagaatttt aatctccaga 3779
ccaacaagaa gttccctaat gtggattgaa aggctaatga ggtttatttt taactacttt 3839
ctatttgttt gaatgttgca tatttctact agtgaaattt tcccttaata aagccattaa 3899
tacacccaaa aaaaaaaaaa aaa 3922

<210> 9
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Праймер

<400> 9
tccttcacca atgtcaactc c 21

<210> 10
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Праймер

<400> 10
gagccatcca aactcttgag a 21

<210> 11
<211> 22
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Зонд

<400> 11
agtaccgcat gcacaagtcc cg 22

<210> 12
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 12
gcgctctgac agcctc 16

<210> 13
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 13
cacctgcggg aagctc 16

<210> 14
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 14
ggctgtgatg atgcgg 16

<210> 15
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 15
cttcgcgcac gctctg 16

<210> 16
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 16
atggtgctgg cctcgc 16

<210> 17
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 17
ggtcgaagtg cccccт 16

<210> 18
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 18
gacaccgaca ctgcct 16

<210> 19
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 19
cccgaagctg ttcccc 16

<210> 20
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 20

cttgcctgcg ctgtcg 16

<210> 21
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 21
gttgtagtag tcgcga 16

<210> 22
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 22
aagttgtagt agtcgc 16

<210> 23
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 23
gcgctgccgt agtcca 16

<210> 24
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 24
aggatgagga agcggc 16

<210> 25
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 25
gctcccgcct cgccgc 16

<210> 26
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 26
cgctttcctg gcccgc 16

<210> 27
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 27
gccgccaggg taccac 16

<210> 28
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 28
ccaaacgcat gtcccc 16

<210> 29
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 29
agcttcatct ccacag 16

<210> 30
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 30
tcccttcagc ggctct 16

<210> 31
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 31
tttctgctgg cgcaca 16

<210> 32
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 32
gttcattcga agttca 16

<210> 33
<211> 16

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 33
gaggatcatc acagat 16

<210> 34
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 34
ctaaacttcc cgtggc 16

<210> 35
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 35
ttgatttaat ggttgc 16

<210> 36
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 36
gttgatttaa tggttg 16

<210> 37
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 37
atggttgatt taatgg 16

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

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 38
tggttgattt aatggttgca 20

<210> 39
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 39
tgatttaatg gttgca 16

<210> 40
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 40
ggttgattta atggtt 16

<210> 41
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 41
tggttgattt aatggt 16

<210> 42
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 42
agttgtagta gtcgcg 16

<210> 43
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 43
gatttaatgg ttgcaa 16

<210> 44
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 44
acagcactgg agcggc 16

<210> 45
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 45
aacttcaccg aagagg 16

<210> 46
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 46
agtctttagc agcttt 16

<210> 47
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 47
gcttcctccg agtctt 16

<210> 48
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 48
ccttgcttcc tccgag 16

<210> 49
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 49
gcactttcct tgcttc 16

<210> 50
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 50
tcagtcctac caggca 16

<210> 51
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 51
gactgaggca gctgcg 16

<210> 52
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 52
ccgactgagg cagctg 16

<210> 53
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 53
gctagctcgc ccgctc 16

<210> 54
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 54
cagctagctc gcccgc 16

<210> 55
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 55
gcaatgtgca gctagc 16

<210> 56
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 56
gtcgcctggc tcctaa 16

<210> 57
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 57
ctggctccgc actcgg 16

<210> 58
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 58
atctctggct ccgcac 16

<210> 59
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 59
tgatctctgg ctccgc 16

<210> 60
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 60
agtgtccact gaagta 16

<210> 61
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 61
aggctcacag tctgtc 16

<210> 62
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 62
gacacacggt ggacaa 16

<210> 63
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 63
agaagacaca cggtgg 16

<210> 64

<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 64
cgctctgaca gcctca 16

<210> 65
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 65
gtcgctgcag ctagct 16

<210> 66
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 66
ggtagtcgct gcagct 16

<210> 67
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 67
gcggtagtcg ctgcag 16

<210> 68
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 68
atgcggtagt cgctgc 16

<210> 69
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 69
gtgatgatgc ggtagt 16

<210> 70
<211> 16
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 70
ctgtgatgat gcggta 16

<210> 71
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 71
gaagagttca acaggc 16

<210> 72
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 72
gcttggctga atcttc 16

<210> 73
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 73
ccttgagctt ggctga 16

<210> 74
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 74
atccttgagc ttggct 16

<210> 75
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 75
tccatccttg agcttg 16

<210> 76
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 76
gtaggtcttg gacggc 16

<210> 77
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 77
gattctggaa agctcc 16

<210> 78
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 78
gctctggaac agattc 16

<210> 79
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 79
cgcgcacgct ctggaa 16

<210> 80
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 80
tcacttcgcg cacgct 16

<210> 81
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 81
tggatcactt cgcgca 16

<210> 82
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 82
gttctggatc acttcg 16

<210> 83
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 83
cgctcgcggc ctctgg 16

<210> 84
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 84
tgcgctcgcg gcctct 16

<210> 85
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 85
gctgcgctcg cggcct 16

<210> 86
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 86
aggtgctgcg ctcgcg 16

<210> 87
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 87
gctgttcctc atccag 16

<210> 88
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 88

85

tgctgcggca gcccct 16

<210> 89
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 89
ggtgctggcc tcgctc 16

<210> 90
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 90
tgcatggtgc tggcct 16

<210> 91
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 91
gttgcatggt gctggc 16

<210> 92
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 92
tgctgttgct gaagga 16

<210> 93
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 93
ggatactgct tcctgc 16

<210> 94
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 94
tcggatactg cttcct 16

<210> 95
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 95
tgccttcgga tactgc 16

<210> 96
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 96
ctcgctctcc cgctgc 16

<210> 97
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 97
tgtccttgga ggaagt 16

<210> 98
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 98
tggtcgaagt gccccc 16

<210> 99
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 99
cagaaatggt cgaagt 16

<210> 100
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 100
tgttcccctg gactca 16

<210> 101
<211> 16

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 101
agctgttccc ctggac 16

<210> 102
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 102
gaagctgttc ccctgg 16

<210> 103
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 103
ccgaagctgt tcccct 16

<210> 104
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 104
gtacatgcaa tccccc 16

<210> 105
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 105
acagcgggtg gaactc 16

<210> 106
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 106
ggacgcacag cgggtg 16

<210> 107
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 107
gtgggacgca cagcgg 16

<210> 108
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 108
tgcattcggc caatgg 16

<210> 109
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 109
cctttgcatt cggcca 16

<210> 110
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 110
aacctttgca ttcggc 16

<210> 111
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 111
gctcttgcct gcgctg 16

<210> 112
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 112
cagtgctctt gcctgc 16

<210> 113
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 113
ttcagtgctc ttgcct 16

<210> 114
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 114
tcttcagtgc tcttgc 16

<210> 115
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 115
actcagcagt atcttc 16

<210> 116
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 116
atactcagca gtatct 16

<210> 117
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 117
tttggtgtaa cctccc 16

<210> 118
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 118
cctttggtgt aaccctc 16

<210> 119
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 119
ctaggctctc gccttc 16

<210> 120
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 120
cagcctaggc tctcgc 16

<210> 121
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 121
agcagcctag gctctc 16

<210> 122
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 122
ctgccagagc agccta 16

<210> 123
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 123
tcgcgactct ggtacg 16

<210> 124
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 124
agtcgcgact ctggta 16

<210> 125
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 125
gtagtcgcga ctctgg 16

91

<210> 126
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 126
tagtagtcgc gactct 16

<210> 127
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 127
tctccagctt gatgcg 16

<210> 128
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 128
cagcgggttc tccagc 16

<210> 129
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 129
ccttcttcgg ctgtga 16

<210> 130
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 130
ggtccataca actggc 16

<210> 131
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 131
acacatcagg tgcggt 16

<210> 132

<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 132
cgccagggta ccacac 16

<210> 133
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 133
catgccgcca gggtac 16

<210> 134
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 134
accatgccgc cagggt 16

<210> 135
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 135
ctgctcacca tgccgc 16

<210> 136
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 136
acacaagtgg gactgg 16

<210> 137
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 137
cccttcagcg gctctt 16

<210> 138
<211> 16
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 138
cagagtcatc cctgct 16

<210> 139
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 139
caccctcaag attctt 16

<210> 140
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 140
aaggtagtct ttaagg 16

<210> 141
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 141
gttttcaaat gcagcc 16

<210> 142
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 142
gccatgagac agcttt 16

<210> 143
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 143
attcttgact gtctga 16

<210> 144
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 144
gcatgccagc tggctc 16

<210> 145
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 145
cgcgcaggta ggagcc 16

<210> 146
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 146
tctaaacatg acggtt 16

<210> 147
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 147
atgcaattgc ctgcca 16

<210> 148
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 148
atgggagtaa cttttg 16

<210> 149
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 149
catattattg tgctgc 16

<210> 150
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

95

<400> 150
gtcaatatca aagcac 16

<210> 151
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 151
gagttgtgat ttcagg 16

<210> 152
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 152
ttgatggaat gctgat 16

<210> 153
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 153
ggttaacttt ctctga 16

<210> 154
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 154
tggattgtaa attacg 16

<210> 155
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 155
gaacattatt aggcta 16

<210> 156
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 156

tcaatctaga taccat 16

<210> 157
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 157
cacatcagaa ggagta 16

<210> 158
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 158
gagtgttaat gaagac 16

<210> 159
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 159
ctgattagct atgacc 16

<210> 160
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 160
atgagtcctc agaatc 16

<210> 161
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 161
gtagattcta gctttg 16

<210> 162
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 162
acaggctctg actagg 16

<210> 163
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 163
tgtgtgaccc ttggac 16

<210> 164
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 164
aagtatgagc atggtt 16

<210> 165
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 165
ggattctcta cacaca 16

<210> 166
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 166
ccatttgtgc caaacc 16

<210> 167
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 167
aggttaggga gtaggc 16

<210> 168
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 168
tagggtttgg tcagaa 16

<210> 169
<211> 16

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 169
ccttatggat gctgct 16

<210> 170
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 170
gttatcttac tctccc 16

<210> 171
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 171
gattgtgtat agctgc 16

<210> 172
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 172
ggttatggtt ctgtct 16

<210> 173
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 173
cttcattgca ggtctg 16

<210> 174
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 174
tagccaactt tcttta 16

<210> 175
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 175
cattgtacta tgccag 16

<210> 176
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 176
tttggtaaca ttaggc 16

<210> 177
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 177
atggttgtcc tgtaca 16

<210> 178
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 178
accaagtttc ttcagc 16

<210> 179
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 179
tcttatgttt ccgaaccgtt 20

<210> 180
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Праймер

<400> 180
gcccctggat ggatagctac t 21

<210> 181
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Праймер

<400> 181
ccacagatca ggcaggtctt c 21

<210> 182
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Зонд

<400> 182
actgccaggg accatgtttt gccc 24

<210> 183
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Праймер

<400> 183
cttgcgcccc aggagtct 18

<210> 184
<211> 27
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Праймер

<400> 184
ctcagagtaa gctctagcac acatgtc 27

<210> 185
<211> 28
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Зонд

<400> 185
agtgtgtgag cctccatctc ctgtccaa 28

<210> 186
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Праймер

<400> 186
gccaaggagg gagggtctt 19

<210> 187
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Праймер

<400> 187
ccccccatag tgaatcagct t 21

<210> 188
<211> 28
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Зонд

<400> 188
atgaagtaag gagagggact ggaccccc 28

<210> 189
<211> 174000
<212> ДНК
<213> Макак-резус

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(174000)
<223> n = A,T,C или G

<400> 189
aagttgtggt gggattaaat gttgcaatga gtattcaaat aaggttgaag tatctatgca 60
ttctacttac atatggttga ggtatattca aggaagcctg tagccattaa aatctcaggg 120
aacaattttt cacctcctca ggtgaaaggg tcttcaggcc tttgtgttct ggaaggttca 180
tttatagcca tttcccaaat aacattgaga cggatgagtc tagagtctag ctcaaatggc 240
aatgggctgg aagactagtt tagtttttac taatgtggaa catagaacaa aattatgtcc 300
ttgtttcagc ctgctcatct gtgaagtaga gcctatcata tccagtctcc cttgccttta 360
ggtttgagtt accttctttg gtcaaggtaa gtaaatgcct atgatgtttt gctgtgcaca 420
agataaagct acaacaaagc tacaacctgt cttttctctg tagaagacgg caaaaagcaa 480
aagagaccca ggcaaaaatc tcggaatgac ttttgaaaca gacagcctcc ctagaatcag 540
aagtcaaagg aatttaaaac atagggaggc ccagggtctc tactgacata aaagaaagct 600
gttttcgtta taggtttact tttacatttt ctctctcttt ccattcccac ctgcctctcc 660
acctttacac agggcttatg ggacctcctc cacaaaagag cagttgcaat aacccacatc 720
atcctccacg cctggctgtc catcaagagg cgaaaagcag ccctatatag gttctatcct 780
tggatagttc cggttggaaa gtttaaaata tgcaaaggca acttggaaaa gcaagcggct 840
gcatacaaca caaacctttg caaagctctg cacaaaattg agggcctatg cgtacatggc 900
aagtgttttt agtgtttgcg tgtttacctg cttgtctggg tggttttgcc tttgcaagtc 960
tggatgagaa atgcatggtt aaaggcaatt ccagacagga agaaaggcag agaagagggt 1020
agaaatgacc tctgattctt ggggctgagg gttcctagag caaatggcac aatgccagga 1080
ggcccgatct atccctatga cggaatctaa ggtttcagct agtatctgct ggcttggtca 1140
tggcttgctc ctcagtttgt aggagactct cccgtctgca cgctcttatc agtcctgaaa 1200
agaacccctg gcagccatta ggagcaggta ctcctatcgt ccttttcctc cctcctcctc 1260
tacaccccgt tggtttttta gattgggctt tggaaccaaa tttggtgagt gctggcctcc 1320
aggaaatctg gatctctggc gcttaaagct tggtttagca aagcaggagc tattcaggaa 1380
gcaggggtcc tccagggcta cagctagcct ctcctgccct cgcccacgct gcgccagcac 1440
ttgtttctcc aaagccacta ggcaggcgtt agcgcgcgat gaggggaggg gagaaaaaga 1500
aaggggaggg gagggaaaag gaggtgggaa ggcaaggagg ccggcccggc gggggcggga 1560
cccgactcgc aaactgttgc atttgctctc cacctcccag cgccccctcc gagatcccgg 1620
ggagccagct tgctgggaga gcgggacggt ccggagcaag cccagaggca gaggaggcga 1680
cagagggaaa aacggccgag ctagccgctc cagtgctgta caggagccga agggacgcac 1740
cacgacagcc ccagcccggc tccagcgaca gccaacgcct tttgcagcgc ggcgacttcg 1800
aagccgccgc cccggagctg ccctttcctc ttcggtgaag tttttaaaag ctgctaaaga 1860
ctcggaggaa gcaaggaaag tgcctggtag gactgacggc tgcctttgtc ctcctcctct 1920
ccaccccgcc tccccccacc ctgctccccc ccccgccccg cgtcttctct cccgcagctg 1980
cctcagtcgg ctactctccg ccaacccccc ttactgcccc tctccccacc ctcccctccc 2040
cgtcggccca gcgctgccag cccgagtttg cagagaggta actccctttg gctgcgagcg 2100
ggcgagctag ctgcacattg caaagaaggc tcttaggagc caggcgactg gggagcggct 2160
tcagcactgc agccacgacc tgcctggtta ggctgcacgc ggagagaacc ctccgtttcc 2220
ccccactctc tctctacttc ctcctgcttt ccccaccccg agtgcggagc cagagatcaa 2280
aagatgaaaa gacagtcagg gcttcagtag ccaaaaaata aaacaaacaa aaacaaaaca 2340
aaacaaaaaa acgaaataaa agaaaaagat aataactcag ttcttatttg cacctacttc 2400
agtggacact gaatttggaa ggtggaggat tttgtttttt cttttaagat tcgggcatct 2460
tttgaatcta cccttcaagt gttaagagac agactgtgag cctagcaggg cagatcttgt 2520
ccaccgtgtg tcttcttctg caggagactt tgaggctgtc agagcgcttt ttgcgtggtt 2580

gctcccgcaa gtttccttct ctggagcttc ccgcaggtgg gcagctagct gcagcgacta 2640
ccgcatcatc acagcctgtt gaactcttct gagcaagaga aggggaggcg gggtaaggga 2700
agtaggtgga agattcagcc aagctcaagg atggaggtgc agttagggct ggggagggtc 2760
taccctcggc cgccgtccaa gacctaccga ggagctttcc agaatctgtt ccagagcgtg 2820
cgcgaagtga tccagaaccc gggcccccagg cacccagagg ccgcgagcgc agcacctccc 2880
ggcgccagtt tgcagcagca gcagcagcag cagcaagaaa ctagcccccg gcaacagcag 2940
cagcagcagc agggtgagga tggttctccc caagcccatc gtagaggccc cacaggctac 3000
ctggtcctgg atgaggaaca gcagccttca cagcctcagt cagccccgga gtgccacccc 3060
gagagaggtt gcgtcccaga gcctggagcc gccgtggccg ccggcaaggg gctgccgcag 3120
cagctgccag cacctccgga cgaggatgac tcagctgccc catccacgtt gtctctgctg 3180
ggccccactt tccccggctt aagcagctgc tccgccgacc ttaaagacat cctgagcgag 3240
gccagcacca tgcaactcct tcagcaacag cagcaggaag cagtatccga aggcagcagc 3300
agcgggagag cgagggaggc ctcgggggct cccacttcct ccaaggacaa ttacttaggg 3360
ggcacttcga ccatttctga cagcgccaag gagctgtgta aggcagtgtc ggtgtccatg 3420
ggcttgggtg tggaggcgtt ggagcatctg agtccagggg aacagcttcg gggggattgc 3480
atgtacgccc cagttttggg agttccaccc gctgtgcgtc ccactccgtg tgccccattg 3540
gccgaatgca aaggttctct gctagacgac agcgcaggca agagcactga agatactgct 3600
gagtattccc ctttcaaggg aggttacacc aaagggctag aaggcgagag cctaggctgc 3660
tctggcagcg ctgcagcagg gagctccggg acacttgaac tgccgtccac cctgtctctc 3720
tacaagtccg gagcactgga cgaggcagct gcgtaccaga gtcgcgacta ctacaacttt 3780
ccactggctc tggccgggcc gccgcccccc ccaccgcctc cccatcccca cgctcgcatc 3840
aagctggaga acccgctgga ctatggcagc gcctgggcgg ctgcggcggc gcagtgccgc 3900
tatggggacc tggcgagcct gcatggcgcg ggtgcagcgg gacccggctc tgggtcaccc 3960
tcagcggccg cttcctcatc ctggcacact ctcttcacag ccgaagaagg ccagttgtat 4020
ggaccgtgtg gtggtggggg cggcggcggt ggcggcggcg gcggcggcgc aggcgaggcg 4080
ggagctgtag ccccctacgg ctacactcgg ccacctcagg ggctggcggg ccaggaaggc 4140
gacttcaccg cacctgatgt gtggtaccct ggcggcatgg tgagcagagt gccctatccc 4200
agtcccactt gtgtcaaaag cgagatgggc ccctggatgg atagctactc cggaccttac 4260
ggggacatgc ggtaagtttc tccttccaga aatgtcgcct ttcggcccag ggcacagagt 4320
cgctctgcat tctggggtgt ctagtggctc ctacctgcgc gaacactcag actgcccctg 4380
ggagagctca gcagggtaaa cctagagctc tccccgtgga ctcccggcct gccagaggtt 4440
taacctgagc tctcctaatt tctgctgcgt gtcctgggtg ctgattcctg ccctcccaga 4500
ttcttcaact cccccaacgg ccccaaattc tcgctacctc ctggtacccg agtcccaaac 4560
ttaaatccta ttgtacgggc caccttcaga gacaaagctc ataagccctc cactcttcct 4620
tttctcctgt cctcgaagtc tgagaacctc aatcagaaat ttgggcaatt tcttctcttc 4680
gggtctgtta ggacttccct ttcagcctgt gcagattaga gtcaaaaaga ctggcccaag 4740
agcttctcag cggatctcct ccaaagaggt aaaatgaaat tctcggttag ggaaagaaag 4800
tggtctctgg gtgctgaggt ctgctatgtg aaggagtgaa cttctttccc ggaagcaact 4860
ggggacttgc tccagggctg gaggtcagta gagataatct gaaccgtcat gtttagagta 4920
ggcagagggg caactttctt ggtaaagact ccacaggatt tgcattcaca gtttctcaac 4980
gttggttgac tatgttgaaa gtagttgctt gggtcggttt tctcttataa agtgtttatt 5040
ttctctgtgg attttaacag atccacaacc ccctacttca ggtttgcatc agatctataa 5100
agaggagaat attcttttaa tgtacaattt aattaggctt cagtctgact tacaaaagtg 5160
ttggaaaaca tatttttgtg aaacatttcc tgctatttca gtgtgcccca aaatctccac 5220
tggggaggga ggagtgaggt ttttcttatt atattccttc atttttagga catgttggca 5280
ttttagaata catgctgtta gctctaacaa attgagtaag aactcttagt gacctatgag 5340
ccataatctt accccagagt tttaattagc atatgagaaa agtggcaggc aattgcatcg 5400
tgcttattaa aaattattcc tcaccgcaat tgttgagctt cttggagacc atgctgaaga 5460
ttttctcccc cagcaaatta agatattagt ttatctagtg agggaggaca tactgaattg 5520
gggaattcac tcctcaggta gaccaggtgc tgatgtccct gtggacttat gtcttattct 5580
ttgtttctat ggctgttttc ttttatctgt gacttctccg aaatttcttt gttagcctta 5640
acatcttcgt ttggggactt aaatccagca atttgccttc tttcactgat gctttccttg 5700
ttacaaggta gagatagcac gctattagtg aagaaagaaa gaggagggta ggatttcata 5760
ttattttgtg ggctgttgaa gaaacagctt cttaccaggc tttacattcc attaggtttt 5820
taatgtttgg cttacaagat tttgaaaggg ttcatttgat atcgtcaaag tattttccag 5880
ttaatttaga ctctttattt ttgtaatggg tttatcctat gggacaaaaa aagtattctt 5940
cattttataa gaataaattt tcttggcagg gttaattttt tttctaagcc tgtcactaga 6000
cggtggagcc cttcttctac tgtaaacttt tcttgtggga aaatgtctaa ggtgcatttt 6060
gacctgccat gatactaaac ccagactctg gaaccttcca tcttctgcat gcctccccca 6120
caacttactt acttagcagg gaaaaaactg atggttccac atatttctta aaaaatgtgt 6180
gccttcaaag gcaaaaccaa aatttttagg gaataactat agagagcaaa agttactccc 6240
atcaggtaga caatgagctt ggtgatttta tttcaggtct taatgaaaaa agcttcttta 6300
tgaggaagat tatcatatct tggtgcctcc ttgacagtct gcttaaatta atgacataaa 6360
ctaatgagaa tttagcagtt cctgcagaaa gtacaagatt ttttttttctg gtttttgatt 6420
gctgcactga ttatgaggag tctagttaaa aggaaaactg gtgttcctgt ctcgtaagtt 6480
gacgaagact ttccatttct aggatagaga aaatccttaa gtcagtttat tgaaaattaa 6540
tcaatttaat cagaatgcaa tcaattccaa tccaaaagtt gatattttct tactttctct 6600
ttttttcccc tcactttgta ggggtgcaat ttggtgaaag gcaagagatt tcttaagcca 6660

aatcaagagt gtcttccctt tctgtattgc atgcattatg tgccattttt tagctaaaaa 6720
tctcaaaatt gtgcaggctt ccagtgacct gttgggttcc tctcttttcc attcatgtgt 6780
gtgtttatgc acattagtta attttgtgaa gggatttttt taaaccttag taacatctgc 6840
actcactctg tgttcttaca catttacaat gtttctgctg agaggatggg agatgcaaag 6900
gtggtctctt ttacttaatt tagcatgtga tttaaacaga aggaaaaata aaaagtgatg 6960
ggacttgtgt gcaaccctga tgatattttg tggagttgtc tgtcttctct ctgagatcaa 7020
acaggactac aactttgtta attgaccact ggctcccttg gcagaggtag ggcttcttag 7080
attccagcag gcagcacaat aatatgacaa aaatttattc ttgggagttg ggttctaaga 7140
gagtctgcat gccagaatta gagtttgggg tttagagaaa ttatccagat gcaaaaagaa 7200
cattttaatt tttctcttgg taatttgttc tggtctccat agtaggtagt actttagcag 7260
tgctttgata ttgacaagtc ttgttccctt tttctattag attttacaaa ataaggcatt 7320
ttattaattc ctctttcctt ctcctctctc ctctcagtta ccaagcattt ttatgactat 7380
cttacaaggg acagtttgtc ttgtaaagca gaattttcct ttgaaaccaa gacagactat 7440
ttctccccat aggcttcaag aaccaatatt ttggcaagaa gcatcttttc cttgtggtca 7500
gcaaataggt agtgagttct gtctggattc caacaatcaa cacctgagga ccaaatagcc 7560
acactgggtg gcaccccatc tggaagtata cacaggatgt agccctcttt cttgtccaca 7620
gctcaagtca gccaaagatt aacactggtg agagatattt tcgaagaagt ttgcaggctt 7680
ccaattgcag ggtcgttttg gggtgctttc ttgcctgtgc taattttatc tcatcaggct 7740
tccattcttt gagctgtaaa ctttgaaata atatattaga ttcgctggta cgtttaattt 7800
tctttgtcaa gtgtttttca ttccaatagt aatttttcat ctggtgtaca tatatgcatt 7860
taaaacaaaa aattctttgg tctcctttcg cgtacatgca ctgtggcttg tacgtgtgca 7920
agccacttgg tgggattatg tgaattgggg ttagaaatgt ggacaatttt attatgatta 7980
ttttaatgg tgatatcaag atcaccagtt tcattcagaa ccttgcataa gcagggagca 8040
gaatgtggac tgggtgtggc aaagcaaggg cttattttat agccaaacct gaaatcacaa 8100
ctctgaaata taaaaaaaaa agcaaacaaa aaaatcaagt tttgtgagct tggtcagaga 8160
aggaaaagaa aatctctccc caccccccac ctccaccatt ttctctttgt ctgcagcttc 8220
ctcaagtgct gcctgtcccc gattttcttt tattccactc ctttcatgtt tttgacattg 8280
aaatacagac tcttctttcc acttctcagg gcatttttct cattacacct gtggcatgct 8340
cctaaataat ttcttaaaaa aaaaaaatct gtaaagtagc cgattagatc aaccccagca 8400
tctctccctt aagacctaga tgacatgagg ggattgcaaa atgaatagct gggtttttttt 8460
taccttgagg ttaaagcctg gttcaacagt tgctgaggga gttaactaga tggcttgagg 8520
acttggcaat ttcataaagt attttgtctt atgctgtcgc tgtctctgtc tctgtcttga 8580
tctctgtctc tctctgtgta ctgtaatgtt ggccaccttc tctcagaacc tgagagagag 8640
ctctgagacc cttcccaggt cggttcggtt cagacctcgg tagcctggtc acaagcagta 8700
cctaatatgc atatgtgggt gcatgctgta agtgtcctgc tgggctaatc tgcttaagct 8760
acataaaaat taatcatatg aaaacaaaga aagatattaa agaaattatt ctacctccga 8820
cttctcatat cagcattcca tcaagttctg ggatgttaaa ttcagagaaa gttaacctca 8880
tcttaaacac aaagttgact tttaaacaaa attgcttata aagttccgta cagttaccag 8940
cattggttgc cctttgtcat acggaagaga attatgaaat ctcatattta catagcattc 9000
ttaaaaaaaa aaaaaagaca cagtgttttc cagtttattc actgcattca tgttagtttg 9060
agtaggccag gaggggtgct tagtgattac ccttttgcta ggtaaagaag tagaaagata 9120
gattttctat gatgtttgtt taccatgtag gggaatctct ttagagcaac actcccaggc 9180
tttttcttct tgaaatttcc cacctgacaa atactttaga ttgttactcc taaggacttc 9240
tctcagtagc tgctacatag agacgatagt ctatgaatta ttgcttgcac actcatgggt 9300
gatgccacac gctctctctc ctggcagttc ttgctgccaa cctgcaggcc acaccaggac 9360
tgaaggcagc tcatctagat aagtttatag cattaaagtg ctgggtcact tgagaatgtt 9420
gtcaatttag gttacttagt acctaagtgt tatttttaa ataatagctt tattgagacg 9480
taatttacaa tccatacaat tcactcttct aaagtgtaca gttccatgct tttcagtata 9540
ttcagagttg tgcaaccatt attgcaatca attttagaac attttaatca cccccaaagg 9600
aaacgctatg caccttttg ttcaatgcct tatgttccct cagtccttag caaccaataa 9660
tctacttcta tctatggatg tgcttattct aatattttgt atgaatgaaa tcatgtaata 9720
tgtggtcttt tgtgactagc ttctttcaca cagaatatgt tttcaaggtc atccatgctg 9780
aagcacgtat cagtacttcg ctatttttta tagcctaata atgttccact gtatgactat 9840
acaacatttt atctatccgt ttatcaggag atgagcatta gggttgtttc caccttttga 9900
ctattatgaa taatactgct gtgaacattc atgtacaagt ttattgtgga catattcagt 9960
ccacatattg tggacatttt caattctttt ggatacatac ataggattga aatctctgag 10020
tcatatggta cctctatgtt tatcctttga agaactgtca aactgttttc gaaagtgtct 10080
gcactgtttt acaatcccat cagcaacgta tgaggggtcc atttcttcca catccttgca 10140
aacacttgta attctctttt ttattacagc tatattagtg ggtgtgaagt ggtacctcat 10200
tgtggttttt atttctattt ccctaataac gaataatgtt cagtatctat tcatgttctt 10260
attggccatt tgtatatctt ctttttgag aaatatctat ttggattctt tgcccatttt 10320
ttagttgggt tttttattat tgagttttaa gagttttaaa aaatatattc tggatgcatg 10380
tcctttaata gattgtgatt tgtggatatt ttttcacatt ctgtgggttg tctttttac 10440
tttccttttt tttcttttg tgttcttaat ggtatctaga ttgaagcaca aaaaaagttt 10500
ttaagtttga tgaagtccaa ttcatctgtt tttttttttc tgttttggcg tatgattttg 10560
gcatcatatc taagaaggct ttgcctaatc caagattaca aagatttaca catatgtttc 10620
cttctaagag ttttatagtt ttcgctgttt acacttaggt ctttcatcag ttttgatgta 10680
atgtttatat atgattgagg taggggtccg acttcattct tttacacata gatactcatt 10740

```
tcttacaata ttcttgttga atttttcctc acttaactgt cttggcaccc tttgtgtaaa 10800
atcagttgac tgtaaatgtg agggtttatt tgtggactct caactgtatt cagttgatct 10860
atatgtttat tcctatgcca gtaccacatt atcttgatta ttgtaggttt ttagtgagtt 10920
ttgaaattag gaattttgtg ctctttgact ttggtcttgt ttttcaaggt tgttttggct 10980
cttgtgggtc ccttgagttt tcatatgaat tgggataagt ttgtcaattt ctacaaagaa 11040
gtcagctggg attctcacag gaactatatt acatctgtaa atcaatttgg ggagcattgc 11100
catctcaaca acgttaagtt ttttcatcca taaatatgag atgtcttccc atttatttag 11160
atcttccttt tgtcaacaat tttttattgt tttcagatga taagttttgc agttcttttt 11220
aaaatttagt cttaagtgat ttatttttttg atactattat aaattgaact gttttgttga 11280
ttttcttttc agattattca ctgccaatgt atgaaaacat aattgttttg tgtattgatc 11340
ttgcatcctg caaccttgct gaaaatacct gagttttgaa tacttctggg acttatgggg 11400
aagagggctt ctgctgtttc actgaacgtt aaagcttatt tcatttcatc ctgtatgaag 11460
gctgcataca agccttctgt atgaagggga cactgttgtc atttttactc agctataaat 11520
ttgaactggt aatcccatcc cctttcagga tgaataggag agtgtttttа aatgttcatc 11580
tctttagaga acagcgggaa agaagcctaa taaggtttgg gtcgtttata atccctttt 11640
cagaatttgg atttgggaac tattagcaag ggagtgagta ataataataa tttctacata 11700
gaaaactaac atgtagaggt gacaaatgaa atcactagct atatttggct tatgtttagg 11760
tttttataag cagctaaaat cataattttg tgtttttatc tcttgtcctt tggacagagt 11820
aaattccaat actccttctg atgtgcattt ctagatgggg aaaggattcc tttactctca 11880
tataatttaa gcttctttt agagatgtac tccatagcca tgaagcaaag ataaaattca 11940
tctatgtaga gattgaactt tgtcttcatt aacactctag gctaaaggtc atagctaatc 12000
agctacaact gtcatgtcct gataattgtg agttaactgc aggccaccca gcaaaaggtt 12060
tagttataat ctgatagctg tctgtagaga ttaccctaat aaagggaatt ttttaaaaaa 12120
gaatctggca ggggatagta gctcactcct gtaatcccag cactttggga ggccgaggtg 12180
ggcggatcat ctgaggtcag gagttcaaga ccagcctggc caacatggtg aaaccccatg 12240
tctactaaaa atacaaaaat tatccaggcg ttttggtggg cacccataat cccagctact 12300
tgggaggctg aggcaggagg atcacttgag cctaggaggc agatgttgca gcgagccgag 12360
atcatgccac tgcactccag gatccgtcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 12420
aaaagactct atcaatcaac cacttttcat taagcacctg ctatgtgtcc agcatgtact 12480
aggaagagat aagataaaag gggacacaat tcagacagaa tcttcttgag gtaattgctt 12540
acaaggagct tatagccact gaaaacaaaa acaaacaaaa acaaataacc aaaacccaaa 12600
cagaaatgca gcaccatcat gccataatgc ctgtatgaga tcctggattg tacggtgtgg 12660
atcttttaa atgtagatat ttaaaaaaaa aaaaaaagag agagagagag agagaaatga 12720
atcaatagag gctgaagtgg tcaacaatgt tacctgtggc tgcttttaat cctttgtggc 12780
agtaagtagg agcatgtcta aactcaagca atagattaaa gatcctgatg tatattttaa 12840
ataacagaag ttggtacctc tggaaagaat taactggagg catgggttga aatctatttc 12900
tgcttattaa atagtgcacc ccagtcaagt tagttgccaa tttttttca gtttctttgg 12960
ctatatcatc gcacttgttg ggtacatgtt tttgatgtat ttatctgaac aagtccgcaa 13020
taatatgagt aataaattag aatagaaggt gattaatagc tctgaatttg atataagatg 13080
cccagtgtgg tggtcagatc aagagttgtt tttcggccgg gcgcggtggc tcaagcctgt 13140
aatcccagca ctttgggagg ccgaggcggg tggatcacga ggtcaggaga tcgagaccat 13200
cctggctaac atggtgaaac cccgtctcta ctaaaaatac aaaaaactag ccgggcgtgg 13260
tggcgggcgc ctgtagtccc agctactcgg aggctgaggc gggagaatgg cgtgaacccg 13320
ggaggcggag cttgcagtga gccgagatcg cgccactgca ctccagcctg ggcgacacag 13380
cgagactccg tctcaaaaaa aaaaaaaaaa gagttgtttt tctgccttct aagtttccat 13440
tgatcctgat ggattgcaca aatagaacaa ttcggggagt atgggggcac atgacgatct 13500
tataagagct ttgctgtaat agacaacgta acattctgaa acggcctacc acctaacatg 13560
ggctctggtt ctctgcaggt tgagtgagtt ccttgcttgt ggaactgtag tcccgctatc 13620
tggccgctag ggggactgca agtgccccgt ggcaggattt ccctgggaat ggtgagcctc 13680
cattgacggt ttcaacacac agccaaggcc ctatcgcagg ataacttcaa ccagaactgc 13740
ttagcaccag acaataaata agctactatg gtacttactg tttcatttgg gatgttcttt 13800
ctcgaagtgt caagcatttt aaagtaatat tttgactttt taatacctct ctttgcatat 13860
ggagcaggac acagcaaata tattcaagta gcactgtcca gtttatagag aagtttcata 13920
ttccattatt gcatttcatt cttgtttcta ccctgtacaa gtaactagag tttggagtat 13980
tataatagta ttcatactat tacaatactt ttattcccat tataaaaatt atgctaagag 14040
tggttaagtt acatgtttac aatcaaacag catcaaagtg acagatctgg gatttcagtc 14100
tcattctttc ttctccagat catgtgttcc ctgcttttat ctcacagctc tttttacctt 14160
atagatagga aacatgagag tcagagaggc aaaagaacca caagtggtgt caatactaga 14220
aatttatgaa gttcttaagg cttctaggtt tgttacccat ccaccagact gatggatttg 14280
gttgtgtgag agttctgggt gtcaataacc ttgccattct actttacaga ctgcatacat 14340
tcaataaatg cctattaagc atctactatg tgccaaattc tgtactaggc accaatgatg 14400
tagcagcgaa cagaacacac aaaaatatct gaatggagct gacagtttaa tgagaggaga 14460
catgtagtat acatctgagc atgaatagtg tcatgcagaa taacttcaga gtatagggta 14520
tagagattca tggtgagagg gaatatttta tatctgctgg ccagggaaaa ccttactgga 14580
aaggtaaatt ttgagcagtg acctgaagga aattaggaaa tgagctgcta tttggacatc 14640
tggagttaga atattccagg cccagggaac cacaggcaca aagggcctga ggcaggagag 14700
catgcttgct ttgatggagg acaaaaaggc tcatatggct ggtttaaata agtgaaggat 14760
ggtagacaat gagatcagag ttaatgaggt tgcatggtag gtcttcttta agactttgga 14820
```

ttttactcct aagcagggtg tattggaagg ttttgagcaa agtaacatga cctgacttac 14880
actttaacag gctccctcct cttcataaca tctgtcactc tgatatatta tacgtttgtt 14940
tgtttactta ctgtatgtgt ggagaagaga ctgtgggagc aaggagggaa gcagggagac 15000
aaggccactg cagtgatctg ggtgagaggt aaccatgtct cagactaagg tagtattggt 15060
ggagaagata ggaagtggct gaattctaga tgagttttga tggtagagcc aacagcattt 15120
actgacaggt tggatattca ctgtgaaaaa aatagaggag atgaggatga ttgccaaatt 15180
tttggtctga gtaactggaa aaatgagatt gccatttact aaaattgtga agactgtatg 15240
tagagcaggt gcatgggcag gatagaaatc aagagtttga ttttttactt ataaagtttg 15300
agttatctga tgagcatcct gatggcttct cagttttcat tcagtgccct cagctttgct 15360
gttcttcaag aagattaaaa aggaccttag agatcaccta ggctgtaggt accctctccc 15420
ttctttcctt ttactttata gaggtctata gaagggtagg gacttatcca aggtaaaaca 15480
gtgagctggt gacagaacta gggcacaaac ccagttctct tcgattctga ttcagtagat 15540
ttttgtgtgt gtgtgtgtga ttctgaggac tcatttgggc aagagtgagt tttttgtttg 15600
tttgtttgtt tgcgcaaacc taaaaccagg tgattaaact aaatagtgac taaaactgga 15660
aaactataca aattggttgc tctccccaat caaactgaaa tattattatt aggtttttac 15720
tgaactacat accaaaatat ttttttcctg taaaaacaca gtaagtgggc ttttaaaggc 15780
aattgagctt ttatcaaagc tagaatctac agggcacctg gacaaaaatg gcctaaaatc 15840
ctaagaaatt agagttcatg gaacctggaa gaccatcttg tccagctagc tcattttatt 15900
ggtagagtgc ctgaggcacc gagatggaaa gggacttggc taagctcata cagcaagcta 15960
gtgcctgacc tagtcagagc ctgttctaag tattagttgt atgttgtttt cttgaaaaaa 16020
gtctatattg gaaaaatgaa aattctttgt tccatactga gaacaaagaa ttatatataa 16080
tcatatataa taataatgat agcacttact gaatgtttgc tgtgtaaact tccgcacctt 16140
gcatgaactg attcatttaa ttctcatgtc aactttagga agcaggccta gagacgttaa 16200
ataacttgtc caagggtcac acagctagga agtagcagaa cttgtgtgca ctcccaggaa 16260
gtctggcttc taaccacaag gttctaacta ctgtgcaata tcagcagctt ctcagattac 16320
tcttcacctt caccatccca aaagactggc gacataggtg acttcattat gcactgcccc 16380
tattatagtc cactgatcct caccaaatag ctgggtggcc tagaggttaa agtaggggca 16440
cagtgatgga aaggggtggt tagaagaggt tgataactta tgataggggat tggaaaacag 16500
aactctagga attattgaaa agggcctaga gatcccaagg aggttgatct cagactgcta 16560
caaaccaggg caattcgatg cctgcttaaa taggagagtt aagataagaa aaataaaatt 16620
gccagttttt acagtcaggc attgttttat ttcttttaca tgtattaatt cgtttaatcc 16680
tcaaaataat ccatgaggta gctacaatta tcatttctat gttatagatg aagaaacagg 16740
cacagagcaa ttaagtaacc tgcccaagat tagagaacaa gtaagtgaaa gtgccaatat 16800
tagaatctag gtgattcagc tccacaactt atgttatttt ccaatacatt tatggaacga 16860
ggtaattttc atataacaga aagtgtttaa agtgcaaaaa cattgtgcct gaacttcaaa 16920
cattgaacaa ctcatatcct taatatacac cagctgcttt taaggactct tagaagtaag 16980
gatacttacc taaagtcata tgttgaacaa gtagcagaac cggaacttga atttgagact 17040
ccagactgcc agacctcttt ccactctatc acttgggctc ccttctaacg ttgatttgtc 17100
tctctccatt cttcctccgt attgctctgc ccttcacctt ttaattacct gtctccatca 17160
acaagattgg acagagaatt gggggagtga gcagagtcca tttccttcca gagactggac 17220
aaaaggaaca aaatgttggg aaaaaagtca gcatgtggat tttgtgggat ttacactaaa 17280
taagaacgga cacttgccag gactgacaag atgctacctc aatccctcta ggccccaatg 17340
tgttatgcag gatcccataa gaagtcatga atgtagttgt cagataatct ttttgttact 17400
gtggaaatgg aagcaggata ctgcaaaaat ctgtctctcc aggttttctt ttaaagaagg 17460
tacagtcttg ctaaatgata actgtttgga catttatttg aaaatgggca gtgcaggaga 17520
gaaagaattt ttccaagctt gtcacattgg gccatctctc tgaagcattg tccaacctct 17580
aattagatga ggagactgca ttaaccaaga gttgagagta aagatggaaa cacttgatgt 17640
ttggtgtttg ggtgcagaaa ggattccaaa acatgttctg agtttcttta ctctgcccat 17700
ccctccttcc ctttcatctt tgtttaaaaa ccatggttag caaatgtgtg tagtctgttt 17760
gcaattgttc atctgaaaaa tttgtttgat cagccttttg aaaaaaagat caaaatagac 17820
tgagatattt tagtcaccaa ctatctaata atagaccaaa aatttaaacc atgctcatac 17880
tttcatatgg tatgtggttt gttttagacg ctttctgggc ttcgctgagg tgctagattg 17940
actcaaagta tggcaggtca gatgtggaat tgagtagggt ggactcttct ctatgcctcc 18000
agattcagaa ttccccatca gagatgatct catagtgttt ggaaaaacca agctgaaggc 18060
tttgggaatt agggtggtga agggatatgt tgtttcccaa agccttctca gtcattcctt 18120
ctcccccaat tcagattctt aacacctctt gccgggatta gtgcagtgat cccacatcct 18180
ttctctctag ctctctctgc tactctctaa ttcctattgt atttgtgcca ccagatcttt 18240
ccaaagttta gctccaaccg tttctgtata ctgctttaaa tgtctattag tctttaagct 18300
ccataagggc aggagtcctg tcttatttttt tcccctattct tcatgcttaa tacaaaggaa 18360
gctttgtatg attaaaattt cagcttctcg ccattggctt atgggtaagt ccaaattatt 18420
taaatctggt gttcaagtcc ttttatgatc tgcttatttt tccagcctga attcctggag 18480
ttcccttaca aaactcttaa aacccagcca aatggatcta gtcaccgtca ctttaaacca 18540
tcctcactct cttgtttttt gaacatgtta cttttattat tatccctttg accttgaagg 18600
ctatcccaat ttcaatacta tccattcttc tataacagtc ccctacaaaa tgaatattat 18660
caacccccca acccaaggag aagtgatcta tatgacacaa catggttgaa agaatgttgg 18720
tttcactact ttatctgtaa accaggggct agaaatctct agtttataag attttgtgga 18780
gaggggatca catgtgatta tggatgttag gctcgagtca agagtgcata agacttttg 18840
gatttatccc tttcttcttt ctccatcaat atggtactta gtcccttaag tactcgtggt 18900

acttgtgtta atgactgata gcatccttct aaatatactt ctaaacatct gtctcttttt 18960
agggcaaagg ttggatatat ctgcaaagat tctctttgga tataagatat ccacagcaca 19020
taacttaaca gtgttgtaca tagtagatat tccataagta tttctttatt aaatgattca 19080
gagtcaatag tagtaagtga ctgccgaaga caactgatag attgtaagtt ccattaacag 19140
aaatacagtt agccctccac atccataggt tccatatcca cagatttaag caacagcaga 19200
tggaaaatat attttagaga cacagtaaaa ataacaattc aacagtaaaa aaaaaagtta 19260
tgtaaaacaa ctatttacat aacacattgt attggctatt acaagtaatc tagatataaa 19320
tgaaatatat gggggatgtg tataggttaa atacaaatgt gacaccattt tatatgtttt 19380
aggtaaggaa catgaatatt tttggatttt ggtattcctg ggagtggggg aatggaacca 19440
agccccttca aataccaagg gactattata tgggatacag aataaaggaa ttgattgtct 19500
tgctctgtta aattctggtc agacacattt gcaatgtgtt gttcagcccc aatattcatg 19560
gagcatctcc ttttgtaaag catggaggag ctatgagaga gacatggagc agtgaacata 19620
actattgttt caatgaacct gaaggattat catggaataa agaagttaga tgtttttctg 19680
tagcacccca aagggcaaac gcaatgagga cagattacaa ttcagtaaaa gaaagagttt 19740
ttttttttt gtttggtttg ttttgttttt gggttttttt gggttttttt tgtttgtttg 19800
tttgtttttg ttttttttt tttagatgga gtcttcactc ttgttgccca ggctggagtg 19860
caatggcgca atcttggctt actgcaacct ctgcctccct ggttcaagtg attctcctgc 19920
ctcaccctct ggagtagctg ggattacagg tgcacaccac caatcctggg caatttttt 19980
ttttttttt ttttagtaga gatggggatt tcaccatgtt ggccaagctg gtctcaaact 20040
cctgactgca ggtgatccgc ctgcctcggc ctcccaaagt gttgggatta caggcgtgaa 20100
tcaacgagac cagcctgaaa gatattttct tagaagggct tctttcatcc ttcatcagaa 20160
gttgttaaca tggaccatat gagttttgtt tggtctatat ggggtgtgtg tgtgtgtttg 20220
tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtattgaat tacttgctaa cattttactt 20280
caaaattcag atttccaccg tagggaatga agatctgaca atacagaact ttcattctta 20340
catggtaatg accagctgca ggtgaaaagc agctgatcct ctggatgggc catgcacttt 20400
gcagtttgcc caggcaccag tgacccactt tattcattta agttacctgc ttgactcttc 20460
tagtcattcg agtatgtcat ccctgtcaga tcagagacct aagcaaatct tgagtccctt 20520
gcttactcca agggctttca ctcctcgtat aggaggggct aaagaaatgt acaagcagca 20580
ccacaatagg atcagacctg actttcaatt ctagcacagc catgtaacat agttggatga 20640
cctcaggtca gtaatataac ccctctgagc ctctagatct tcattatctg tagaacactc 20700
tccttacaga gttattgtaa gaatgaaata aaacaactag gataaagggc attacactta 20760
gtaggtgctg aaatattggt tcccttcttc ttattcatca caccatttct gtctgtctat 20820
tggctgaatt acataaatag taaattcaca ttcactgaag acatttaaga agagtctgga 20880
ccctttggga accatgtata ggacaaagat ttggactcat agattatttt tacagtcact 20940
ttctaacaat ttaaaagcct atggatgact ccaaaatgcc catttggatg atttgaggca 21000
tactttgtgt agttaaggat tttaaataca taacagagag actgaagggc ctttgggaaa 21060
caagctgggg taagagtcaa aatgtaatat gttgactgat gttcaggaat aggctttggc 21120
atctgataga ttttgttttc agtactgccc ctgggtctta ctagcttcca gttctgggcc 21180
acttcacctc tcttgagttt tagtttcttt atttctaaaa tgaagatact aatgcttcct 21240
ttgttgggtt tttgtgaaga taagtgagat aataaatgta aaacatgtag cccagggcct 21300
ggtgcatagt aaaagcttca taaattgtac ctattattat tagtagtagt agtagtccag 21360
acaaacagag cttgggaaaa tgctagactc tggctgacat acatggactt ttccccaggc 21420
cactgctgcc tggcttcccc ttccacaaag ctttgagtct ccaaaatgct ttggctggaa 21480
tgtaagcgtg aggtcattgc agataacagg ggagcatgat ttgcttcggt aatgcaagtt 21540
attaagttac ttccctcagc ccagctaaaa tctcttattg gttgatgttt gcttcaaagt 21600
gtgagactga gctagtttga ggagagaggg agagtaagaa gattcctctt cttggccaga 21660
ggtcatggtc ttccacaagg aacagaatga ctcaacgcaa attatgggac ctctttgagt 21720
ttggggcccc tacatttaaa ccagtcactc cattgcacaa attggtaccc ttcccccaac 21780
aaaattactg ggcaggaatt ttcttgactc cttccatggc ctggaatgat ctccccttctc 21840
atccttgtga tccacacagc tggcaaatgg caggcagcag aacaaaaaca agcctcttag 21900
catagagaga gagagaaaga gtcacagcag tactgaattt gcttgggaac ctaatgttaa 21960
caaaggatct tcctctcaac accccaaaca gattaaaaca ttttttttta acagcaagtt 22020
gtgtctcaga gcagctcttt gcttgggtat atttaaagat ctgctgagtc atttaagagc 22080
aggctggcag atcgtaagag gcaaggacta taccccagtc tatgggggag taagttgaga 22140
ggtgaaatct gtttggcttt ctcccatgtg aaacaaacaa ggtgatccac ttccatctcc 22200
cacaactctg gagagcatct actaaggctt cttattctat caactttgaa ctcctcagag 22260
tataatagag taagggtgag agggaaggag cagttgtacc agtgtgtctg ctgtctgaaa 22320
ttgtaatgcc cctgcattgg tagctgagag tagcatggaa gtgtcaggtt gatgggttca 22380
tttcattctt ttcttttcag tttctggtca catgcattgt taccatggca tatgacagtt 22440
gctagaaagt gaaataattt tttctacttt attcttaatt gcacttctaa atttattaaa 22500
ggagaaatta gcagttagca actgttaact ataggtacac attggggttt ccttagagcc 22560
aattttcccc ctagttttca acttgtaaat ctgatagatt ttgtcctaaa agttggcaaa 22620
acctggagct tctctttggt cctggccttt ttgaaccctg ttccacagag cccaatcttc 22680
tttcttgttt gagacaacta tccttctctt tgcccactgc cattttcctt catctacttt 22740
tcccatctct agcacctcag actgtcttcc cacagtggca cagactccca ctccactttc 22800
actgtgccat cttcttgcta tcaaaaccat cctcacagac ccttactttg ctgaaaccac 22860
ttctaggaag ggaaatcaca gtggatccat gaaggatgct ttctggatga ctttaaaaga 22920
ttggtattaa gatattttat tagtggtggc aacactgact tactcaggca gccatgccca 22980

ggatctataa gaaatcagat aagctaaaag ttgcttgagc tggcaggaga cctagttctc 23040
tgttttcctt tccctcatgc attttgttta tcaatggttt tcagagggct tagaggctgg 23100
ctttgttata gttagttggt aagagaaatg gtggaggact ggaaaatggg agtggaacca 23160
ttgagcatgt tattacaatt cctaggatgt ataaatcgct tgaaagtcta ccaagtactt 23220
tcagacacat tatctttttt actcttcaaa atcaacttgg aggtaggcac aacagggatc 23280
aaatccttag ttcacagatg agtaaaacga gactggagga aattaaagga cattccaagg 23340
taactcagac aataagcaac agaactagga tttgattagt tttttggggg gtggggagga 23400
cagagtctca ctcaggctgg agtgcagtgg caaggtctcg tctcactgca acctctgcct 23460
cctgagttca agtgattctc atgcctcagc ctcctgagta gctgggatta cagacatacg 23520
ccacaatgcc tggcaaattt ttgtcttttt agtagagatg gggttttgtc atgttgccca 23580
ggctggtcct gaattcttgg tctcaagtga tccaccccca ttggccttcc aaagtgcgtg 23640
gaaccactgc tcccggcccc ggaccattaa tttttgatgg taggtccacg ttttttcaag 23700
ttcacagctc ggatttgcta tataatgaat gaatgagtat atatgtcatt tgggaacatt 23760
attccaactt tcggttgaag atttgtttta tcagttgtgg aacttttttt cattttagc 23820
attatcagtt tagttaaatg aacatttcgt tcatgaattc actaattaat tattttattc 23880
atcaatacat ttcctgagta ccaaactttc tatcaaatgc tgtgctggat tctgaggcta 23940
caaaaagaaa tacgacacca tctcatgact ctaaaatatc acagactggg gactgacatc 24000
tcagtagtaa acatatgaat agcaacttat gaaatgccat tagaaaaatc tcaagttata 24060
ttcctcagtg agtatggcca tcctaaaaat gagaagtctt ttattttggg tacatgaaaa 24120
tgaagcgttg tgagaaattg cattttaatc taatcttgtc ttactaagaa cagaagtgaa 24180
atgtttcagc ctctgtgtgt gtatttgtgt gagtgaaggt tgagtgtgtg atgatggatg 24240
gggctgcgag attgctaagt aggatctatg gggggcctta gatggtcctg gtgagtccca 24300
actttctggt tatgtatttg ggtgcagtat gggagtgaca aagattgttg tttaagagtt 24360
gattttagat tttttccaag taaatagtca gcagacttgg agcatcatca ttccacttgc 24420
tttgaaaacc taccacttaa ggctccttct tgtcataggt taactctttc tggtcaagta 24480
ttactctttt tgagcatttg cctgtcagtg acaggtgcaa tgttagatgt tgtctctctg 24540
ttttcttgtt taatctttac tttgatccta ggtagctctt attagttcca ctttataggt 24600
aagaaactga atttcagaga ctttaatgac ttgttcaaga tcacatagta agtaacttgg 24660
tagtttggga cttgaatttt gattgttcaa tttttttcg tttcctggcc tcactgctgt 24720
tttcactatt ccacaccact tcagctttat ttttcacaga ggccgttaaa tgtaccctcc 24780
atcagccaaa gcctcttgcc tcccttcaac gtaactcttc tctagcgtgt tcctaataat 24840
cttctgaaaa ggttttacag cctttctggg tactgggacc cagagtctta atccaggctc 24900
ttaagtgcct tagttaactg taatatggat aatcaaagtc acagctaatt caggaaaaat 24960
gagtttggga tgtgaatttc ctgggcaaca tgtcatctct tttttactcc cttagcttca 25020
taaacttacc cacaatgttc cctgaggact aacagtaatg gagggtgatg aggaaaggct 25080
ttcctccctt cctggtttcc aagagtcctt tagccaaatg ccacacctcc tcctgtttcc 25140
ctagtctctg tgcagagatg gaggtgggag atagacatgg gttcttttca gccctgagtt 25200
catgccagag ttttttttt ccctctagct ggagtgaagt aggaagagag gttcaatgtc 25260
caccaagaag accatgagtg aagaagacta aagtacttga aagaacatca gacctatgcg 25320
taaaatacca gggtttgtgt ccagactttg tgggttacta tctgtataat tttgggcaag 25380
tcaacagttc tgagtcagag tttccttatc agcagattgg aagataaatt ctaattatat 25440
ggatgaaaca ttaagtctag aagtattttg taaattcaga aagggcttat agatttaaag 25500
tgtagctgtt ttatcacata ctaaatccta tacttcaggg ataaaacctt ctcctgtttt 25560
ttctaaaagc ctgtgcatgt gtggtgtaag ggatgggttt tgcccctgta ccagccactt 25620
agcaattgta gtaactgggg gctgagggca gtggcctgct tctgcactga gcaagtgtga 25680
aaagagggta atgcattcag gggtcagcag atgacaggca gagtagcccc tccaaatctc 25740
cctcccatac cgcaaagccc cttatttatt caaacttaac attggaaact catttcaagt 25800
aggtacgtct gtgtctgggc gtctattttc tttctttgta tatagcaggc atttgtcaac 25860
ttggtgaaaa gcattaccct tctttccatt tctgaggact aattgtgctt attcgctaga 25920
catgagttca aaacagtggg ttgaaagagg gcaagtttat gccaaagaat cagaagtagt 25980
cataatttag agagaattct agaggtcagt tccctttcgt gtggattggg caactgaaac 26040
ccagatagaa aagcggatta gaccaagttc acaagcacaa acacgttact ggcacattca 26100
gattggaagt tgagggcttc tgctcccagg tcagaactaa atgccctttc cagctagggc 26160
gttctttgat ctcagtgatt tggactcttt ctactacact ctggggacag tgggttctga 26220
gataccaact ccaattaaag taggaatatg taccagctcc tccccttggt ttttttctag 26280
aggcctggca ttcagaggca gtgtgatctc tatatgtaat attttcacac tattgttctt 26340
atttaaatca catttgaatt ttggcaatta acaaggcagt aattggcatc aggaaggtat 26400
gttagtttgc ttatctgccc catccccccct cttcccgacc cactgtgcat tgcagaatgt 26460
tttatcagct ctgatttgcc aagttgctct cttctccagt aggtgctgca agcagagagg 26520
gattcctcgg aggtcatctg ctccatcttc ttgcctatgc aaatgcctgc ctgaagctgc 26580
tggaggctgg ctttgtacca gactttgtac agggaaccag ggaaatgaat gcagagtgct 26640
cctgacattg cctatcactt tttcccatga tactctggct tcacacgtgg gaggttcttc 26700
agctgaaaac ttagaactca ttttctaggg tagtgagtgt tgtaaggttt ggactgtgac 26760
ctaatattat gcagccatga cattatctat taggcatcta gaccagcttg cttgaatatc 26820
ttagcatgtt gactaatttg gggcagacta cagtgtgggt ggaggattgt gtgtgtgtgt 26880
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtatgggg ttgagcaatt cattattatt aatatgcaaa 26940
aagcacttat ttcgctatga caaggttgcc tttttcatgc atattggcct acctgcaaga 27000
cccctagaga cagtaagcaa catacatggt gtcttccagt tttcagcctt tgtgcaagga 27060

acaactgtgg gtttttgcat gtgtgttgtg gtttgatgtt tgtgtgtgat tgtgtaccag 27120
ggtatgtgtg tctgttactg tgagttcact tctgagcagt tgtgacacac agagatccag 27180
aaacagtgtc ttactctgtg tgctctgcta gtgggaacgt gtcttctctt ttgtgctcgt 27240
atctctgtgt aatcaagtgt cttgctaagt cagtgtgcct ctgtctcttt ttaccagttc 27300
ttccgtcttt gtgtctctat gccttcttgc gtttctttcc cctgagtttg cacatgtctc 27360
tgtctatgtg gatatctctc actccaggcc actgtgtcac tgtgtctgta tttacagctg 27420
tttctttctg tcggtgtgtg gattctttct gtcggtgtgt ggatttctat gtctgttttc 27480
atcttaattt gtgtgtctaa gcaagaagac tgttttgggg tcactatttc cgtttatgtc 27540
atagccccga ttgtccccat ctccatgtct ctctgtgtgt atatgttcta atgtatctgc 27600
ctacttatct ttattcgtat ttctctgggc atatatccct ctcttgcagt tcttggcctt 27660
tgcagttttt ggcttatgtt tttgtatata tcgactagaa ttggcctcct tatgtttttt 27720
gtgcatgttt tagtttttg tatatatcca ctagaattga cctccttatc atttttgtgc 27780
atgtatgagt gagcatatcc aactctgtct ttgagaagca gaactgtcta tgtttgcagt 27840
caattgtgtt ggctgtccct gtgtttgtcc ctgtgtgtgc atttcattgt atgtgcaccc 27900
attcatgtat ctttctgctt ctgtatgacc atatacttct gtgtagctgt ctatgtatat 27960
tggcttctat ctgtgtctgt gttgttggct acatgtctgt gcatatgcac ccactgagtt 28020
cataaaaagc tcacctgctc tctaaggaat ctaccagatt gttttgtgaa ataactcaca 28080
tctcgttttt tacttgctta gttatcttct ggcttgccag atgctttggt acttaaaagt 28140
gtgttggtac gtaggggtgc ataatttatt catgtaggat gtcaaaagag tcagttaaaa 28200
attatacaca gtgtgtcttt attaacagga cagttgtgtg tagagaatcc ttgagaaatg 28260
agcggttaga tgataaatct tttcatatta atttcatgat ttgagtgaag taaatttgaa 28320
aggtacaggc tgcataagag ctatgtgctt tttaaaactc attgtattga tggtggagaa 28380
agcatttatt tgtactgcaa agtcttattt gtgatgttca ttactgggtt agaaggtgtt 28440
acttttctga ttttgtttgg ctttttgaag agttactaca aatgacatct tagagacaaa 28500
gagctctgaa ggtgacttag aacacatgga gtacagacaa aaaggagaat ggaaaataac 28560
agagagatgg gcatattcct catttgaatg gagtcagcca ggggctcagg atggggtgca 28620
caggaaatgg agaggtgacg gtcatagaga gaagcttagc aggaccagat ctttccttgt 28680
cctgggctgc tgtgaccata taaggaaggc agtaagggga ggggtaggga tgaggaagag 28740
accagctctc cctttctttc tgatggaagg ttaccacctc tatttaaaac ttctgttctt 28800
ttggttctct ttctttgttt gattatatta ttttctggtc ttgttctgcc atagcaagaa 28860
ggaaattcca catgtggctc actcatttat tatacttgtt tctttgcatg atattataga 28920
gagcttgtta agtgtcactg cgaacatcac acacactgat ccactgatat gggcagggtg 28980
gtctttatgc cagctctgct cccttcccag tgtatctgtg gtgcttaatg gggacaacca 29040
tgatttttct gatgtcagtc tgtgatgtca gttgtccagt gtgtatgcag actgcttaaa 29100
agtacataca gttcctttgt aattatggta gtccctgaga aggaagtgct cactaataaa 29160
agactaggtt cagtagaaac atgtaagttg tctaggtgtt ggaaattaat atagtactct 29220
gctaagggaa tatatatcta gaagttaact ggattatgct caataaaaag attacaaaag 29280
tttcataaat atttttaact aattctataa gattaggaga gggatatttc agatattcaa 29340
ataatttttt taattgacaa acaccttaga catattattt acatacaatt gacataataa 29400
ttaaatcatt atgtctgttt tatgataaaa caggatcttt tggcttagtt tgaattattg 29460
aatgtaaaat aatgaaaatt taaaaaaaac agaggaggaa tctatcctat tttataattc 29520
agaccgttga attgaatttt tcttttgttg tattgatttc aatgtagaga agtctgtggt 29580
gctggattcc agtcaaaaga taaacatttg tatgtgggct ctacattgca gccaatcttg 29640
ataatttcaa accttgattt tctcatctgt ataatggtaa taataaagac tgtctcagct 29700
accaaatgat tgcatatgac aaacctctca cttatgtaag ggaaaaaaga aaaagaagga 29760
caatggggtg gatttttcgt atagtaaaat ttattcagtt agggtaatat tctgagcttg 29820
tcttctgaag caaaccctgc aaactctggc cattctgttt tgtttaggaa agagttaatc 29880
agttctgatt ctgcgttttc tggggaagga ggctgagtat ggattgaaga ggagtcacta 29940
cttttctgag atgatatatc tgtgctaaaa attagtaatg ctttgcacat gcaacataca 30000
gtgttcaatt ttgttagtca acagatattt aagtggcagc tgttatgacc tcaggggtgt 30060
agtgacttcc ttatataatg tcctttaatt attgaaaaag aaatctacat cagaatatca 30120
ggtaaaatct tattacatca aatattataa caaagatact ttttatattc tctaaaaaaa 30180
gtggagatct cagatgttgg ttcatttatc aatataatat tggatttgaa aattccagta 30240
tacaaaggga aaaagacagc ttcttaaagt ttatagtgat tttctatgaa ctttcaattc 30300
aggatttttt ctgttttact ggtatgatag agctaaattt cgaattgtaa gtagtagatc 30360
attagactgc agggtaagcc ttgagattgc ttcttttcag gtaggaaact ctactgtgta 30420
tttggctagt tcaacatatc atgggtagtc aaaaatagtt acatatccaa gtcagcattt 30480
tttaagttgt tcagttgtgc ttaaagattg gtcctttcca ggaccaatcc agctttatca 30540
aaaagttatt atgtacatct aaagtgttct gacattttaa tgctcacagt agccgaatga 30600
tgtgagtagg aatctttgtc ttcattttat agatgaagag acacagagaa ataaactaac 30660
tgggccaggg tcctaccact agaatgtgac agatgacaat ttgagcccag catatagttg 30720
tttccctata atattcgttt tatgattgta tagatatctg ctgaccaacc ttaatctctg 30780
ctccctgaga ttaaccgttc tacaaagcag aaactggagg tcgttcaaat gaaaactcta 30840
cacttttaga gggccattaa caatgctcaa gttaaagaaa agcaatcaaa gacaactgaa 30900
atactggtac cttcagacag tacatatgga ttttttttttt ttttttgta ttatacttta 30960
agttctaggg tacatgtgca caacatgcag gtttgttaca tatgccatgt tggtgtgctg 31020
cacccattaa ctcgtcattt acaataggta tgtctcctaa tgctatccct ccccttccc 31080
cctgccccaa aacaggccct ggtgtgtcat gtttcccttc ctgtgtccaa gtgttctcat 31140

```
tgttcaattc ccacctgtga gtgagaacag gcggtgtttg gtttttttgt ccttgcgata 31200
ttttgctgag aatgatggtt tccagctgca tccatgtccc tacaaaggac atgaactcag 31260
ccttttttat ggctgcatag tattccatgg tgtatatgtg ccacattttc ttaatccagt 31320
ctatcattga tgtacatttg ggttggttcc aagtcttggc tattgtgaat actgccgcag 31380
taaacatacg tgtgcatgtg tctttatagc agcatgattt ataatccttt gggtatatac 31440
ccagtaatgg gatggctggg tcaaacggga tttctagttc tagatccttg aggaattgcc 31500
acactatctt ccacaatggt tgaactagtt tacactctga ccaacagtgt aaaagtgttc 31560
ctatttctcc acatcctctc cagcacctgt tgtttcctga ctttttaatg attgccattc 31620
taactggtgt gagatggtat ctcattgtgg ttttgatttg catttctctg atggccagtg 31680
atgatgagca tgttttcatg tatctgttgg ctgcataaat gtcttatttt gagaagtgtc 31740
tgttcatatc ctttgcccat tttttgatgg ggttgtttgt ttttttcttg taaatttgtt 31800
tgagttcttt gtagattctt gatattagcc ctttgtcaga tgagcagatt gcaaaaattt 31860
tctcccattc tgtaggttgc ctgttcactc tgatggtagt ttcttttgct atacagaagc 31920
tctttagttt aattagatcc catttgccag ttttggcttt tgttaccatt gcttttggtg 31980
ttttagacat gaagtccttg cccatgccta tgtcctgaat ggtattgcct aggttttctt 32040
ctcgggtttt tatggtttta ggtcttacat ttaagtctct aatccatctt gaattaattt 32100
ttgtataagg tgtaaggaag ggatccagtt tcagctttct acatatggct agccagtttt 32160
cccagcacca tttattaaat aggaaatcct ttcccaattt cttgtttttg tcaggtttgt 32220
caaagatcgg atggttgtag atatgtggta ctgtttctga gggctctgtt ctgttccatt 32280
ggtctatatc tctgttttgg taccagtacc atgctgtttt ggttactgta gccttgtagt 32340
atagtttgaa gtcaggtagc acgatgcctc cagctttgtt cttttggctt aggattgtct 32400
tggcaatgcg ggctcttgtt tggttccata tgaactttaa agcaattttt tccaattctg 32460
tgaagaaact cattggtagc ttgatgggga tggcattgaa tctataaatt accttgggca 32520
gtatggccgt tctcattata ttgatacttc ctatccatga gcatggaatg ttcttgtttg 32580
tttgtgtcct cttttatttt gttgagcagt ggtttgtagt tctccttgaa gaggtccttc 32640
acatccattg taggttggat tcctaggtat tttattctct ttgaagcaat tgtgaatggg 32700
cgttcactca tgatttggct ctctgtttgt ctcttactgg tgtataagaa tgcttgtggg 32760
ttttgcacat tcattttgta tcctgagact ttgctgaagt ttcttatcag cttaaggaga 32820
ttttgggctg agacaatggg gttttctaaa tatacaatca tgtcatctgc aaacagggac 32880
aatttgactt catcttttcc taactgaata ccctttaatg aattatttaa ccttagataa 32940
tttggctttg agctagaaag gtagagaaag atggaggaac caattcttcc ctgggttggt 33000
acttatttat cttgctcttt tgaagtctag gtcaatcgtc ctatttgttc tgaatggccc 33060
attcatgttt atccatttag ggacagcagg tttggcacaa atggattggt tttctgaggt 33120
ctcatgtaga gggctgcact gactgacttc tgaaagtccc ctctaaccct tcaaatctcg 33180
ggatcatttg atctcaagcc ttcattcatg catacatttc tatttccttt ttgagtacca 33240
gcacaacact gcaggctgac ccactggatg gatagaatgg ggctcttgcc ctaccaccct 33300
ttggcaaaca atttgagggt ggcattgtca ctatctcatt gatatagggt ctcttgaggc 33360
ccagaatgac aaagtaattt tcccactctc acacagctag ttattgtcag agtaaatagc 33420
aattttgaat ttgtagaaca cgtggtttta cctctatcat ttctgtttat tatgaaaatt 33480
ttagaagtaa taattaatta gaagtagaaa tgatgattaa aataaatgcg taactactaa 33540
aaagtagttc attgcagcac cacctaaatt catctcacca ttctaccagt agtacacatt 33600
tcgccattgg gttaacattg ttttggatct tatagctgtt gaagaagaca aaattctttc 33660
cattctctag attatatttt ccccatttgt aaaacataat ggaagtgtat ggaaaatagg 33720
agttgataat ttttaaggcc cctgtcagca tattggcaca taggattctt gtaagtggtg 33780
gtttacttca cttcagctat ggaaggccta tgcgacacca cccatagagg atagtttgaa 33840
agaaactgct agtgactgcg tgtgtttcct tcctgacata tttgctagaa ggtgatgagt 33900
tccagctttt tttcagactt ggatctggct ttcattcccc ttctcctccc accctcttaa 33960
acaacagagg cagcaaccat ttatacactt tccagaagta agtaagactc tattccagaa 34020
acaccctatt tcaaaatgga aatatactca gtgccccaat gacccattgg gcgagtttga 34080
acgtgtgcat tctctgtgct ccccgtttta gcttaggcct actccctaac ctgtcatatg 34140
tcacccagcg atggagccta gggcaatgag tgccatcata tctgactttg tggcctctca 34200
gctttcaatg actagctttg tagcagaagt ttagcctctc atccccagac ctttggaagt 34260
agtgttgaga taaagagagg ttgaattgaa ggttgtgttt tctagatttc tttcaattgc 34320
tccttaggct ttagaagaca aattctccta aaagacaggt gctacaatta atccaagcaa 34380
agggaaagat gtcaatagag ctgccccttt tcgtagaggt gtggcaactg ctgggaagga 34440
agaaattagc tggaggccgt gtgatcacta ataaaactca aagcggtgtt tttttacttc 34500
tcaatatgag gttgaaacta taagcttaaa ttgctgactt tctggcagca ccaaacagta 34560
aggaaaccac aaagataaac ccaaataata gagccaattt tctttttttg tgggggtggg 34620
ggatgacttc taactggtga tatgaggaag gataagaaaa tgtttatttt aatctaaaaa 34680
aaatggatag cacatatgat ctttgctaag tgcactgaat gtatgtagag gagacaagtc 34740
tgctaaaggt atgagaattg ggccgagatt taacacattt tcaaagctcc atgaagaaac 34800
ctactgaaca gtgggagtgg agcaggttgg ggatagtgaa gtatttgtaa tttatttta 34860
aaaaggagag ggagagagag aaaaggaaaa actgggccac ccatcctttg aaaagaaacc 34920
ttgaaagagg tccaaatatc cttagaaatc cttgacttct taaaagtgat aagagtttgt 34980
ttttccccc tgacaattat agaggtcaga gagttttctt ttctattgca aaacattgag 35040
agtgtgtaga aataattgta ggtagcttag ccttggctgt agtcagaact tttgtactgt 35100
gactttagga tctgtataga attgtatgat atgaggatac accaaaaact ctatgggcta 35160
tcaaaatggg atagcattaa aagaaatagt gcttttgttt agaagaagaa atgaaatgct 35220
```

tgtgtccagg tgcttaaagg aaggcagtgc agactttcag aaactagact ttaagagcta 35280
tactcagata ctgagaaggt ctgatggctg aaggaggaac aatttaaaag aatagccatc 35340
tctcccttcc ctgtaaatta gacataaaag aatatcccat tcatctcaga aatgtaatac 35400
aacattttag cttgctagta actttacatg ctatttcctt tacctcttat atttgaggtg 35460
tctatttgga gtgggctgtg tttctagcta ttctgtttat ctggtttgtt tttgtttgca 35520
taggaaactg gtgtacattt tatttgggta aatatcacct caattttcaa ataaagcttt 35580
atttaagttt cacatgaaaa agacaaatga gacaaagaag agaataattg cattgtcaga 35640
attataagaa aaaaatcaaa taaacatatt tgaaatgtcc agaaaaccta gagttttatg 35700
tatattatac aggagagata ttctgtcatc tggttgccaa actatggagg gtgggagact 35760
tagaattttt gtccaaaagt attgcttcat tagaaagata catgggtgtg cttccacatc 35820
agcaacatga ctgcagaccg ggaagtcctc acggagagct ggaatatggg tattttggac 35880
tctctggtaa gatgcggctt ttacttcact tcctcagtgg tactactgta aattttcatt 35940
ttcctatgga ataccctatt tggttccatt gtatatagtt gacaactaga attcgttcgc 36000
tgttgcttga actcaactgt aacttcttgg cactatacat atcttctgat gcgcctgtgg 36060
aagagctacc ataatgactg tgtacatgga caaaaaaaaa aaaaagagag agagagagag 36120
aattaaatca tgagtttgtg ccttgggagc tacagtttaa acatttgctg gttttctcaa 36180
ttaatgaaaa atttatttga aaataacagc acagaaagga agaaagacag gccggcaagc 36240
atcctcctcc taatatactt atccactttt ggataccttg atctcagtct cagaggtcat 36300
atttttagta aaatggccac cagaagtaaa ggattttatt ttccagactt tggtgtttgg 36360
agctggtgtg ctgagagctg gtagagaaag cgctactcag gtagatgtac caaaggagga 36420
tggttgctgg tggatatggc agagtacctt ttatgtggtt atctcttcct tgtaactctt 36480
ggctgcataa ctcttatttt cttttctatt tttgttctct ctcttggaaa aaatttggtg 36540
gtaaattttc atatgagcca tattgtcttt ttaaatagtt ttattaatat aaaatgtaca 36600
taccataaag catacccatt taaacttgtaa aattcaatgg gtctctctct ctctctctct 36660
ctctttttt tttgtatact cagagttgtg caacaattat caaaatcaat tttgaaacat 36720
tttcattgcc ccaaaaggaa accctctgcc cattagcagt tactccccat ttcccccacc 36780
cccagtcccc ttcaacccta ggcaaccaca aatctacttt ctgtctctat agatttagct 36840
gttctggaca tttcatgtaa acggaatcat gcagcatgtc acccttgta tctggcttct 36900
ttcacttagc atgatgtttc caaggttcag ccgcattgta gcatctgcca atacttcatt 36960
ccttatttat gactgaataa tattccattg tattaatgta tcatatttgt tttttccaat 37020
catcagttga tggacacttg ggttgttttc atcctttgtt tttttcttgg ctattttaaa 37080
taatgctgct atgaatgttc atgtacaaat tttttaatga acatctgttt ttatttctcc 37140
ttggtataca cctaggagtg gaattgctgg gtaatatggt agcttaacat ttaacctttt 37200
gaggaactgc cagatttttc caaagcagca caatcatttt acattttgac cagaagtata 37260
tgggagtttt agtttctcca catcctcaac aacactcatt attgtcattg tccttttcag 37320
ctcttttgat aatagtaatc tcaatgggtg tgaattggga ccccattatg gttttaattt 37380
gcatttcctt gaagactaag gatattgatc atcttttcat gtgcttattg gccgtttgta 37440
tatttttga tcttttgctc atttccaaat tgtgttgtct tttcattatt gagttgtaag 37500
attttaaaat atattttgga tatgtttgtc attttaggga tgatacttca cagttacatg 37560
atgttttcta gcaagcattt gtgttgttct actggtgtta catatcttag ctgcattagc 37620
cacttcgttg ggtatgaatg ccagcagaat ctaaatgacc ttggcttcac tgctgagaat 37680
gcaacccaag aacagaaatt tgtcagaaat ttaacactta agccccccac ttcccaaact 37740
catctgggac aaggagaatc tacatttaaa gttctatatt ttgtgttgct gtggtttttt 37800
ttttttttt tttttacttt agcttggttg ggtttaggat ctttttcttt tgttttgcct 37860
taggcatacc taagcagagg caagggagga aagggatatg aaactgatag aaaagtgagt 37920
aagctttatt cagatcagca tattcatctt aatatggttc aattggctga agaaatatct 37980
caactaaaac tctggaatac tttgaagtac caataaaatg tacctaatgt acattttatt 38040
tatgtttggt ctctatgtac ttgtgtgtga aacaatgagc acaaataatt ccctcctttt 38100
ttttaagcaa tttatattgg tgatttaaaa ataaaataaa tgcaagtggg aagtcatgaa 38160
accccatgta aaacgaataa gagcatatat taaaatccca cagactttag tttcaaatag 38220
tggttttgct gtttcttagc tgtgtgtcac tgtgcaagtt actttgcttc tctgagtctt 38280
tatttcttta ttggtgatgt atgtaaaaac ccaccttctc gaattattgt gaggacaaaa 38340
tgaattaatt aacataaagt tcctggtgta taataagtgg tcatattttg tatttgagca 38400
cagggcaact gagtttttga aactgcacat taatgttgca gtcaaatccg gcatgaaatt 38460
agagagtgca tagacagagt gggctgggaa aatgaaagga ctttgaacat ttatattctg 38520
ctttatttag gcatcagtgc ttaataatta ttgatagttt cttctggtta tctgacattt 38580
tgaagagact attacctagc agaaatttct tgtaataata atctcttaca cttatatagt 38640
gttttgtgcc tttagaagta cttaatgctc tttatttcac tatccataaa tattctctga 38700
agcaagcata cagtcagtat caattccatt tttcagatga gactgcaaga catagagtta 38760
cttgtttcaa ttcacatagt aaagtgacag tttgaaccag agcccaggtc ttctctctga 38820
acatagctct ttttctcctt cattatatca ggcatagcgg caatgtatta ttttactagc 38880
tttttatctt gaatatcctt ttagtgacct gcctttggtg ttagtgtgcc tataacattg 38940
tcgttgaata tcttaataca tttagtggtc ttagcaagca gttttgtctt cagaaggaca 39000
ctgaaatctg tggaaaggac tgcagaagat tgggtgggca gatacctatc actttctggg 39060
ctggtagact ttctgttgaa gctatttgca aggctagttt gtattatcga aaagcactac 39120
ttcagaagag ggttgtgatg tcaaagtagg cactttgagt gaagaaaggg ctgtaagcat 39180
gggtggaaaa tgtggtagat gattgtcttg agttattttc tttaatgtca agcaggcagt 39240
ccttggaatg ctatttcaaa aagtgttgta taatgttgaa gacacagtta cagatttcca 39300

acacgaagct cataaatctg caattccctg tcctcctagg cacatgaagg aaaatttatg 39360
agcttcaggt ttctatgcag ctattaaagc atatttaatc tgctttgagc tcaagctccc 39420
tctcatttgc tctcttcgtt tgttcctctt acatgagcaa actgcctttc tttttcttta 39480
aaagtagtaa gtagatttgt tttcctccag gtgtcatgaa tgcaaacatt gtaatacctc 39540
atctgttagt tcagtctttt gcaaaacaaa atggcagcac ccaggaggtt gaaagagtta 39600
aattgtttcc ttctctgagt ggtaccataa gttgttagtc tgctactctt tctcccagtt 39660
ggcacatgac gctaacatcc aatcgctagt gatgtggcca ttttttgcct tattttggcc 39720
tttcctcagc caccagtcat cagttttcat gcatatttgt cagaccctgc ttcctcaact 39780
ccacagttct tagttcatct taagcaaatc gctgtctttt ctctaaagat cctcaaggaa 39840
aataaaaagc atctccaggg ggaatttact gcctcatagc cctgacagag atttctgacc 39900
aaaccctaac caaaaaattt cttccctcca tttgtctttt attgttttta caggggagat 39960
atgtaacata ataacaatta tattgtacat aataattact tttacaaata ataatatctg 40020
tcatcaaaaa tatacagagc tttggatttc cttagtatgg cacttcatta agttgtggtt 40080
taagaatagc tatgattatt acttttgtga taattacgtt ccataatatg gaaacttata 40140
aaattacctt taaaatgtta ctcttattct ggccacagga tggaaagatg ttcgctagtt 40200
actcatttat aacctgaatg tacttttttac tgaatctaaa ggtatcatct ttgcttggca 40260
attcccatga cttgtctttc tgactcttca gatctcagct taaaagctca ctcttcaaag 40320
aagccttccc ctgaccactc tggttttgtc ttcttnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 40380
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 40440
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnngagtt tatattttaa ctcttagttg 40500
aataatctaa gccaagaatt atcaaccttg ggttgcacat gagaatcacc aatgaagctt 40560
taaaacagtg acaaggctat cccaatctat tcattaatta tctccaggtc taaactttag 40620
catgtatata catttttaaa agctcataag tgattcttat gtatagccag tgctatctgt 40680
ctcttctcct gttctttccc ctcctctcct tactcctttc tcatagtttt aagataagca 40740
tggccccaca acaagccttt aattcgcatg gcagtttcta gggtttatca tggaaaatga 40800
gccaaattgc cttcaagaag tttttacgta cctcttatat agagtgtgac attttatatg 40860
tacctcttat aaaatgtgag cttttaagag tcatatctta ttgcaagaaa tttcaatgtc 40920
gaaaaaagta ttgaatattt ataaagtcac aaatacaaac ttttatatga ttctcaaacc 40980
tgtgaagtta tgtcatgttc aggccttctt taaagcatgt ggctctcagc cctggtactg 41040
tccttaacca taaacctcat ctttgccctc tatagggaga ggattgtgat tataattact 41100
cattttaaat aatgtatatt agtaatgtac cttattcata tatttgttga gcacctccta 41160
tgtgccaacc actatgctag aaatttttta atattcttca aaatcttcaa gatattaaca 41220
tatccccatt ttacaaatga ggaaactgct ctcaaagagc ttagtttaca cagccagtaa 41280
gctgctaagc ctagattgga tggagggtgt gtgagaaaaa aagcagcatc cataaggttt 41340
tcattctcct accctgtatg atagaggtac tagaaattat taaagaaaca atagaatttt 41400
acaagacttt aggaagggag aatgtgaagg gtacagttcc cagttgctgg aatgagtact 41460
ggagtaccaa tacatggctt gccatggggt ttggactacc tatcttaact cctttgctcc 41520
tcccaatctt gatctcattt gtttgaaaga tcatctgccc aacataaaaa tgcatttcta 41580
attctgtaat ttaagtcagt ggcaagatca gattcagtta aagtttactt tcctgacaac 41640
tatttaggat gatatctatt ttgcaaaact ctagtgataa atgtatgcac acttacacat 41700
catacagcgt ctcttctgat tctgactaag atgtgatgga gctgtgcaga tgtgatgggc 41760
tctttggaag aaaggtttga tatactacta atctaaggac tgaattttct ctctcatctt 41820
tgtttttgtc ccttttgaat gatgatgaga gcagcagcac ataacattct tttgtgctaa 41880
cagtatctct gcatcacatt gatcaggaga attggccctg gaatggtatc ttctcagttg 41940
attttcagga aagattaggt gattattttc tccataggaa gaggatgttt gatgtgtctt 42000
ggctttggca aaaggaagct tgtcgactca actgtaagta gatagaattg cctttgactt 42060
catctgtttc agtcgttgtt catactcagg tcctccagaa ggcctttaag catttttatt 42120
gactttgtgg tctattacac aaaactaaag atactgattc tcagtcgtga gtctgcttca 42180
aaattgccta gagaatcaaa aataattgta ccagttcctg ttcctggaca ttgtgattca 42240
tttggtctgg tatgaaggcc aggaatctgt atttttaaaa ttcactcaag taatttttgt 42300
atatagctat agttatgaaa ttataacaat aatgaaataa taataatgaa taatgaaata 42360
ataatgaaaa tctgtggctg aacttgtcca ctcccctatc ccctgcaata cttccccaag 42420
gtggcattta agatgggcct agaaggttat ataagatttg aatattaaaa catggattga 42480
cagtgaggac tttttgagag gtgacaatgt gctagcagcc ctggcttgct cttggcacct 42540
cctcgacctt ggcgtccact ctggccacac ttgaggagcc cttcagccta ccgctgcact 42600
gtgggagccc ctctctgggc tggctgaggc cagagccagc tccctctgct tgcagggagg 42660
tgtggaggga gaggcatgcg tgggaaccgg ggcacggggc tcatgggcca gctcgagttc 42720
ctggtgggca caggctccac cggccctgca ctcggagcag ctgactggcg ccgtgggccc 42780
tgggcagtga ggggcttagc acccgggcca ataactgcgg agggtgcacc aggtccccca 42840
gcagtgctgg cacaccaatg ccacgcttga attcttgcag ggcctcagct gccttcccgc 42900
ggggcagggc tcaggacctg cagcccgcta tgcccaagcc atccccctgt gggatcctgt 42960
gtgtgccaag cctccccaac gggcaccatc ccctgctcca cagtgcctgg tcccatctac 43020
tgcccaaggg ctgaggagtg tgggcacgta gtgcgggact ggtgggcagc tccacccaca 43080
gccgcagtgc cagatccact aggtgaagcc agctgagctc ctgagtaggg tggggacttg 43140
gagaactttt atgtctagct ggaggattgt aaatgtacca atcagcactc tgtgtctagc 43200
tccgggttcg tggatgcacc aatcagcact ctgtatctag ctaatctggt ggggacttgg 43260
agaactttta tgtctagctg gagaattgta aatgcaccaa tcagcacttt gtgtctagct 43320
caagtttgta aatgcaccaa taagcactct gtgtctagct caaggtttgt aaatgcacca 43380

```
atcagtgctc tgtgtctagc taatctatgg gaacttggag aacttttgtg tctagctaaa 43440
ggattgtaaa tgcaccaatc agcactctgt gtctggctca aggtttgtaa atgcaccaat 43500
cagcaccctg tcaaaacaga ccaatcagtt ctctgtaaaa tggaccaatc agcaggatgt 43560
gggcagggtc agataaggta ataaaagcag gctgcctgag ccagcagctg caaccactct 43620
ggtccacttc cacacagtgg aaggtctgtt ctttggctct ttgcagtaaa tcttgctgcc 43680
gctcactctt tgggtccaca atgccttcat gagctgtaac actcaccgtg aagatctgca 43740
acctcactcc tgaaatcagt gagaccacga acccactggg agggatgaac aactccaaac 43800
gcgccacctt aagagctgta acactcactg caaaggtctg cagcttccct cctgaagcca 43860
gtgagaccac aaactcacca gaaggaagaa actctggaca tgtatgaaca tctgaaggaa 43920
caaactctgg agataccatc gttaagaact gtaacaccta ccacaagcgt ctgcagcttt 43980
attcttgaag tcagtgagac caagaaccca ccaattccgg acacgttttc acatggagat 44040
aatttggaag aaaaacttgt aaaaatgtga gaacattgag aacttttatt ttccaaggaa 44100
agaagtggca gcttcatttt tggtcattgc aaacagcagt gccatacatg aaaggaaagt 44160
ggtggtgctc atcaacttag aacacttgag actcttttct gcttataaag aaaaagtgtc 44220
aactgtaaag ttgatttatt tatgaaccat aggctactat gaaatctctg ttcacagcta 44280
gaggcctggg agagtaagat aactacttgt ttattccatg aagccactta ctgtttcttt 44340
tctattgcac atacctcaaa tgaagcattt caatagaaga accacattct attcacttgc 44400
ttcattttat tctgatttct gtaaaaactc aaaaattcct caagcagtgt ttctttgcaa 44460
ggcaacaatc ttcagttctg ttgcaaaggt caggagtgat agaatgaaaa tggtactaga 44520
ttcaacagaa ctttggtatt tgcatggcta taacattgcc atggggctgc aagacttgtg 44580
agagcttgat attttgcttg ttgatgaatg agtctgtgtt ggtgctggtg gagtgatttg 44640
agaggtagtt ttccactgtc aatcaagagg ttggttttga aagctgattg ccagtagtca 44700
ttctgctaac cactctggtt ctcctttaga tagagaccta ctcagattca agtctcatgt 44760
actttgtggc ataaacattg tacacaccag atgtattgaa caaccacaaa gaaaactatt 44820
aggactcaag tagtatgtca gagagtagtc actgatgatg tataattctc cacttccaag 44880
aagatgtaag cgcactgttg agtggctaca tcctacatat gttggccaga atttaggaat 44940
acacatgtgc tctatacatt ttgaggtact gcctgacccc tagagaatcc tggtgaagtt 45000
tttctggtgt cagtttggtc ttaatgttta ggaaatgccc acagacgact cctgctttct 45060
gcttactcat gtagtaaaca caaagcacag gactagtttg tcttctggat caaggagaaa 45120
tgagttagca gatataaaac aaatcagaaa ggaagtagtt ctcacatatt taaccataaa 45180
tagttgctgg atgttcatta actctatagc aatatttact acttattggg gatcctggaa 45240
agaaaatata ctgtccatgt ccactgttca ctgagggccc cccgccaccg agaaactccc 45300
tgtcttcatc actcactctc cacattcatt gacctagagg aacagttcat ggatgagtga 45360
gagcttgagc tatatcttaa aggatggagt tggatttcaa ggcaagaggt ataagagaaa 45420
attcagagac aatattgacc atggtctttg cgaagaaaag tactttggga gataaggttg 45480
aggaaaagta cgtttgaatc ttcatccaga ggtagcccct aaatatgttg actctgttga 45540
aagagtactt gacttggatt cagacagatc tgcatttgac tcctgttttg ccatttataa 45600
gaacttgagt aattattgtt tctgaataag agtttattta gccaagcact cagtaaatgc 45660
ttgaatgtga aaatttactg ccctgttttt ctattgtcag atggtcccct tccttggata 45720
actttgtaat cgttgataac cttttctcag gaatcagaag gtagaaggat tgggaaaata 45780
taagaaacaa aaaggcatat tcttattttt attttcatat tgtcttccaa ctctccaagg 45840
catcttcgtt tgcaaggctg acttatctaa tacttgttgg gtagagcagg tctttctttg 45900
gttttcccct gtttggggtt aaactctgag taacgttatt ttctaggtct cagccaactt 45960
tgaagcgcat gaactcacag tagcctcacg agggtcactt cagcagtgag aagttacctt 46020
tcccatataa aagtgtaaga gtcgatggcg gccaggcgca atggctcatg cctgtaatcc 46080
cagcatttta ggaggccgag acgggtggat catctgaggt caggagttca agaccagcct 46140
gaccaacatg gtgaaactct gtgtctacta aaaatactaa aattagttgg gcgtggtggc 46200
acacacctgt aatcccagct actcagaagg ctgagacagg agaattgctt gaacccggaa 46260
ggcagaagtt ggaggttgca gtgagccgag actgcaccac tgcactccag cctgggtgac 46320
agaatgagac tctgtcaaaa aataataata ataataagag ttgatagcaa aataactatc 46380
tgtagcgtaa acctcagtat tctttatcat tcagtatcaa cattattacc aaaaaaacga 46440
taagcaatag ggactgagtt tctgtggggt ggaaatgtga agtggatctt ggcatgatat 46500
aacttgtgat ttggcttcct ttataaacat tatcaactac ctcagctcta tcaatcactt 46560
ggcagtccat agtgaacatt ataactcaaa tgactagtcg agtctgttca ttgtccatgt 46620
aaaggcgtat acctgaagtg agaagtctga ggtaacttag caataagttt gcagtacagt 46680
gtttagtgaa gtctgaaaat tcaaggcttc gagtcatgcc agattgctcc ataaccatag 46740
cctatctctg tcacaagtaa gaaggtttaa aaatcacata ccattattgg tcacaatgtt 46800
tggagatggg gaagagtttg tggatggatc atggcagtgc atggacagtg attagcccac 46860
agcacagcca gtgagcactg ttgtacccaa agcacgtaaa tcaccacata tactatcaat 46920
atatttatgg atgacaacag acactatagt tttatgtcag tgctttctgc tgctgaaaac 46980
aaagttagtt aagggtacct tttgtatatt tgcaacatat ctccacacct gttcctttgt 47040
ctccttcttg caagttcttt ctttcagctg actatccgct gttcctacta tggctcccag 47100
tggcttttca agagggtgat tgtttttttaa gagaagatcc ttgaaggaca gagaaagcct 47160
gaatcgttca aaataatgaa ttactcagga tgaaatttca ataatttgca agtttgtgga 47220
gacagatatt ttggggaagc ataatttttct atgtacccct caaatcatgg ctggagatga 47280
cagcctcttc cacctccata taagaccatt tcatttcttt ctacttttttt ctccctcctt 47340
ccccccaaaa cacaaacata cacatatcct gtgcttcagc cacccagaac ttcttactat 47400
gtcttttcaa ttctctgtgg ctttgcatgt tctgctcctt ctgcctagaa tgctcctttc 47460
```

```
cttttcttac ctggaaacac cccaattcaa atgtcacctt ccttatttat accaactttg 47520
tccataactc ctttatcaca cttcttcttg tgattagtct attcacttgt ctgctgttac 47580
acctgtatga gagatgaaaa ttccttcttc atctctggaa ctcacgccct tagcatatag 47640
tagacaatct gtaaatgttt gaaggttgag tgaattaatg aatgaccttc aacctttcag 47700
gcttccaatt ttctctctga aaaggacagc taaatgaaaa ctcataattt tagaagatga 47760
ggttagacgg ttggtaggtg catgcagaga ccaattatta tttaggcatt atagaagtgt 47820
atagttcttg tatgttgagt gcagtgtaag agtggcccca aatatagtta atgcccactc 47880
cagacccagt tattatagag ttggccccag ctgtattgct tctatttaag actgagataa 47940
gaaatgacac tttcctattt ttttacctta ttgaaagggt aggggctggc tgttatcaat 48000
ctcagttcac ttgttgattg cattggcttg ccaagtgaga atattagcac ccctgcacat 48060
ttctatagtt ctgccactta tgagatcctt ccttcccatt gtcatattta ataatcagga 48120
tagccctata aaatatgcat tcttatttcc cagatgagga tactaaggct caagtaggag 48180
aacttacttg tttagtaaga tcgtacaact aggaagtggg agaggcaaga gttgaaccca 48240
gatcttccta gctcccggta catcgctctg tctactgagt cacactggag cagccaggag 48300
gcaggaaaat catctgggga atgtggtgcc aacgtgtgat gtttgcctaa atgtgtgcat 48360
ccttgctgga agccagccat gattccatgc tgcataagta ttcattaatg ttcatttcat 48420
ttatttggct atccatatgc tttccagggc gaaggcaagc taggacaagg gcagacaagc 48480
agccttaaag tttgggtgct ttccttcaaa gctgggctgc ctgtttgaaa atcaaacatt 48540
tttggtgata gaagatggtt ccagtacaga ttttattcat tactgcatct acatggacag 48600
acattttcca aagcatagct gaaaatatgt gtaagtccca gaatatttcc tgatttagac 48660
acagactttg agcatgataa ccacatttag catgttagga aattctgtca gaatgcttct 48720
ggaaaggcta cctttccaga atgaaatgaa aaaaaaaaaa aaaaaaagga tggactttga 48780
aactgattag atttgggtta tactccctca cagtgtgacc ctggcaaatg atttaactta 48840
tccgagtttc acttttctta ttctttgaag tgaaatttta aaatgtcatc ttgcctgatt 48900
tttgtgagaa tgaaaatgag atcccacacc aggaatttag aagctactca gtaaatattg 48960
cttctctcct ttccccttcc cgagtcctgt cccccaagtc attcattagt tattcagagg 49020
catgcattct gaaatctgcc tactgctcca cgttgaaatg cactgctctt gcaaagactg 49080
attatctatt tttttgtctt ccaaggcccc ctgtgttcca ctccaccctc ccaattctgg 49140
gggcttccaa agtgggcagg tacagaatgt tctgtggagc atcggaggct gttactcaat 49200
atcctggcca gcactctcaa ctgctctttg cacatactcc atatgaaggc aaactccaga 49260
acttggagtc catgtttgtg tcatgcattg cactgcttct tttacccaaa tccatctcaa 49320
gggtgagtag accaagctca gacttgtctt tggagcagat ttctcaagct gcccatgtcc 49380
ccacactgct tgattaaaag gaggtgcttc aaactctttg gctttatata gactagaagc 49440
agaatgattg gtggtgcctc tgttctcaag gtatcccaaa gcactttgta aggaaatatg 49500
acaagcgctg aggccacgca ggctagtaca acagccgcca cccagcactt cacaattagt 49560
catgcccagc ctgggatcat caagcctgtt tttgttggaa gagcaagaga gggagggaat 49620
gctagctggc aatttccccc ggtacccttt atgaaagtgc ccttggctct tccaatttca 49680
cctgaataac cagctcaggc aaattttcct ctatcaaaaa gcagaacgtt atagtgacaa 49740
gctgatgcct ggctgatgcc ccaggacatt gaccaaatag gcttggcctc acaattggtt 49800
tttattcccc atatcctttc ttccctttg ttctttttct atgtttcttt cccccatcgc 49860
catctgcaga gtgtcctcag tcagaagtca gctgtggggt ggacagtttg tcatttaaaa 49920
tcatccctat tctgtctacc cttcttatcc ctcacataat tgcttttaga gcaaggacaa 49980
ttctggaagt gaaactacaa taacaccctg ggctcctttc cctctagtag tactcagcac 50040
acttgcaatt acatgttcaa atttgtcttt cttatttctg tttaggttca tgaaggcaag 50100
ggacatgcct gtgttgctta ctttctcttg gcaggcacat atagcaagtc ttcaaaaaat 50160
gcttgttaac tataaattaa gtgtttaaga agcccatcgt tagtatcttt gcccctgcct 50220
tatttgtaaa caaccggccc cttctatttg taagttacct tgttttgatt tccatatccc 50280
ccaaagcaaa ctttagctca tggccttaca gagtgtgtat attagtatgt taaaatgaaa 50340
tcaactctcc tcccccaagc cttctaattg acatgaattt gggagttgac ttgcattggc 50400
ctttgtcctg acagccaaca gagtcctctt ctggtgtatt cactgttggc ttccatgaag 50460
atgctatgga gaaagtttgc cattgacata cattttgagg gcagactcaa cctgagtaga 50520
ccggattgag ctttccccat ctgcctgcca gagatcacta cctgtgtgtt gctaaaaaga 50580
gaattatagg agtcctctca aggcagaaag acctaaaatt agacatggca gccatgcctt 50640
tggtgtgtat gggggtggga tacaggcagc cagtttcccc tctgttttct cccttgctta 50700
cacagccaag gagtggagcc aagcctcaaa gggaagagct gtatactgga gcatgccagt 50760
atacaggttc ctggccctgg ctgagttact attttatata ttccaataga gaagcataga 50820
agacttctag gttgccactg tcatttgaaa ttgggtattt ttaaaagaga aacttgaaga 50880
ctcaaagaaa gctttctttt gcctcccctt acagttgatt tttgagcttc ataaagctac 50940
ctagtccaaa gtacccacac tcttattatt tttgtctttc ctaccggttt ttttttttct 51000
ttttttttttc atcttcccag gtgtttgatg atcactaaga gcttcaacat tgctcacctt 51060
gaccaggtat gaaaccaaga gttttgttta aggcataaaa gaatgtagga actcaaggat 51120
taggttgaga tggggaaggg ggatgaaggc ttctttttttc ttgggttaaa cagaaatgac 51180
ttagatctca gagtgaaagc cttgaattgt cacatatatc actggcaaag actagttctt 51240
tgctatgata agaattgttc atcatctcgc ccctgaggat ttagggtcaa ggcctggcta 51300
cacctttga tgatctcagt catatgactt aacctcttta aagttaacct ttggtgagca 51360
ctgtgccccc tgcaacccca gtaaggccca acagggctct ccaaggaggc aaaattctga 51420
tgatacattt ctgtttagtg aaaatgggta gggaaaatta tgtcttagaa tcaattaacc 51480
aaacataaaa tcctccaagg ggcttggtag gatgcctagg gaagagcaac gagataaaaa 51540
```

ctccaggctg gaagggcatt gttgcagcac tgtcattctc cagtttctct tggagttgtc 51600
actaccctct cctttgttct cactgctgac atcatttgta aaataatttc ttcccataaa 51660
taaacaaaac gtacaatcct ctaaatgact aaagaacagt tatctagaag aacagtggaa 51720
agtattttct tcacctaagg gatgattctc tttacagagg tggagtaaag gatgtgcgag 51780
gaggcataat caagctaaga gatgcatgct gacttaaaag gcatgacatg tgtgaaacta 51840
agataatgtg ttcaagagtg atgctttgtt gatgcagaac ccactgaatt ccttactgtt 51900
atgtttgact gactatcagc ttattaataa agaaattgtg gtttgagtgt tcattgaaat 51960
tagccatgtt aggtttatgt ggggatgtga ggatctatgt ctaccaattg cagcttctga 52020
tgcagattgg aggcagaaat ctggcctgaa caataagtaa gagtgtcagc tctacagata 52080
tctcacatgc taagcaagca caatataggg caatccaggt ttacacaaag gattaatttg 52140
ggaacaatta tcctcatttt cactttctta aacgattttg aataaggtct tttaagtaag 52200
aagctccctg aatgcattta aaatatggtt tgattatgta catttaagat ttttctacct 52260
ttgtaggagt atctctgttg tataaaaaca caaaattccg gaacttttga aaggaagatg 52320
tgcctctctt catacatttg tcattcttga aagattgtaa aatgaagtga ctgcatatca 52380
tgtcgtgttc cctattgatt tcttttctca ttttaggaat attcccagaa taaaaaaaaa 52440
ttttttttaa tctactaagc atgctaggta agactgaaga tgaatctatt taagttatgt 52500
caatatctat ttataaagat ttttgtgata ttctttttac tgtagaactt gaagcatatc 52560
ctaaagggaa tggttagcta tgtctgcaaa ctgtggcaat gacttactga gtaattgcta 52620
gcaactgatt tttggtgctt cttgttttga tagtatagca gtgcgagtag gttttagaaa 52680
agcaaaacta agaaaatcca gggaaatgcc atttgagaat ttctaacttt aaaaaacaaa 52740
taaaatagtg tcaagaaaaa atattatcca actaacccca aagtctacaa tgtaactctt 52800
ttattttgat aatgctgttc taactctatc tacttcagtc cattgccatc cagctggttt 52860
aggaatcaaa ttcccaatgt ttcatcactg ttaacattac tgttttactc ttcagtttag 52920
ttcttaaatg gcatagtgtc ttaaattccc tcagcctctt tcacgtttga tttctttgga 52980
aacttttttac cttttcattg aagcccatat gatcttttct gaaacagacc cttatcttta 53040
ccttcttctt tggagtcttt ctcctacttg aatttctgaa cttcttaaaa tggccgcttt 53100
ggattggtgt aataaatttt cttttctttc tttctttcct tttttttttt ttttttttt 53160
ttttttttgag aaggagtctt gctttgtcac caggctgcag cctgtagtgc tgtggagcaa 53220
tcttggctca ctgcaacctc cacttcccag gttcaagcga ttctcctgcc tcagcctccc 53280
aagtagctgg tactacagga gtgcagcacc atgcccagct aatgtttgta tttttagtag 53340
agttggggtt ttaccatgtt ggccaggatg gtctcgatct cttgacctca tgatctgcca 53400
ggctcgccct cccaaagtgc tgggattaca ggcgcgtgcc actatgcctg gccagtaata 53460
agttttctta agtgctttct taatgttctg atattttaaa aaagatctgg actattttgt 53520
catacaggca acagaatgtt aaaccatttc ataaagcaat gacaaatata catgattttt 53580
catcagttat aaatgctttt cctttataac attgaacatg tttttgcaac tgaaataagt 53640
gtgattttca tttttagaag gtacatgata aagttaaggc agtggttaat taatttttc 53700
agattaattt ttcagaaaag tgactgtttc tgtctgttca cttaacccca ggcatcaaac 53760
gactttaatc agaaagaact gaagagtaat ttggttattt tagtgccctt ttttgaggca 53820
aagtcttatt ctgtcaccca ggctggattg cagtagtgtg ctcatggttc actatagcct 53880
cgatctcctg ggttcaagtg atcctccaac ttcagtttcc cagataactg ggaccacagg 53940
tgggccccac actctctgct attttttttt ttttaatttt tcatagaaat ggggtctcac 54000
tatgttgcct tggctggtct caaaatccta ggttcaagca atccttccac ctcagcctcc 54060
taaattgctg tgattacagg cgtaagccac tacacttgcc ctattttaga gatttgtcaa 54120
gctttggaaa gagaaccatt tacaatataa taggtaaatt atggatattt gaggcagttt 54180
ttatcatagt atttgtagta aactacagcc ccccctttat aatatttgta tttaataaaa 54240
atgaaaatat tacttttatc ttgaacaaca aacataagtt ttaacaaagc aagcatattt 54300
agattagcac taataaccaa acgaaaacct ttataatgat agctgttttt aacatgatta 54360
caaaaaattc gctacacaaa tttttatcct aatcagtgtg aaaaacggaa aatattagct 54420
tatagggcca acttagtctt cagagtcctc ttcctaccta ctactgctaa taagccaatg 54480
aaaaactccc tgatgtgtgt ggtggctcag gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccaa 54540
ggtgggtgga ttgcttgcac tcaggagttt aagaccaacc tgggcaacat ggtgaaactt 54600
tgtctctact aaaaatacaa aaaattagct aggtgttgtg gttcacacct gtagtctcag 54660
ctactcagga ggttgaggtg gggggatcgt ttgagcccag gtggtcgagg ttgcagtgag 54720
ccgagatcac aggactgcac tccagcctaa gctacaaagt gaaaccttgt caaaaagaaa 54780
gaaagagaga gagaaaaaga gagagagaaa gagagagagg caggcttctc cgctttttca 54840
gttcctgaat aattttccaa tctagaatgc aaaagattct gaaggaagac agttaccatt 54900
tcagattggc agaagttgtg actttaatct ggacttgaat atgttttaca tcaaagggtt 54960
gcctcaacag tgctcaaacc tgcctctctg aaaacatgct gagcgcaaag gttacttgaa 55020
gtcttagctt gagtacttaa gagaatgcta tggagggatt gttgaagaga gctgtgtcac 55080
agctaattct tctttagtaa ttaaaggttt agaaaactct tacactgcat attgacaaat 55140
ttagcaacaa aatgagcttg agaaaaaaat caaggcctgc tgtggaatct ttttttttt 55200
tctctaaaac aaacaaacaa acaaacgaaa cctttttaga aagattatgc aactgtatta 55260
tctgtaacta ctgcaatagt gtaaattctg atagtataat ttgcttttta aagctatctt 55320
tacttcagtg caacttagat taaatttatt ttaaatttaa acgatatttt tctctttgtt 55380
tattatttta tagtaagttt cccatagaat tcacaaaatt cattagaaag attttctttt 55440
ttttacttcc ttaggtcatt aagtttctga tttgtcagtg gatttcacag aaaccctgtc 55500
tttccaaaaa tatacaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagcc aggtgtgatg gtgtgtgcct 55560
gtagtcccag ctactcagaa agccgagttg ggaggactgc ttgagcccag aagttgtggc 55620

tgcagtgagc tatggtcaca ccacttcact ccagcctggg caacaaagcg agaccccatc 55680
tccaataaat aaataaacaa ataagtaaaa agtttttcac cttgaaaagc ttataaacat 55740
atgaaacacc attagggtct ctgatatagt ttggatgtgt gtccccgccc aaatttggtt 55800
ttgaattgta atccccagtg ttggaggtgg ggcctgcggg gaagtaattg gatcatgagg 55860
gcagtttttt catgaatggt ttagcaccat ccccttggta ctgttgtcgt gatagtgagt 55920
aagttctcat gagatctggt tgtatagcac ctctcccctt gctctcttgt tcctgctttc 55980
accatgtgac atgcctgctc ccccttcacc ttctgccata attttaagtt gcctgaggcc 56040
tccccagaag ccgagcagat gccagcacca tgctttttgt acagcttgca taaccatgag 56100
ccaattaaac ctcatttta atataaatta cacagtctca ggtattcttt atagcaaggc 56160
aagaatggac ttacacagtc tcttttgtat cagggagaag gtctcctggg tgactccact 56220
tcttttcttg tttatgtatc cttccagatg atgtatttat ttccttttgtt tttcaattga 56280
tatttactct taaattaaac taatttatta ataaaaagca ttttaaagtc tcattttaga 56340
ttattttgac tatctgattt tttaaatgga gtaaaaaaaa tctaccttgg cctccatatg 56400
caatcaagca agaaacacat tttaagcata ttatttgcct tgtggattct gccttcctcg 56460
atgtgttcag tctgtatata ttcatttctc ccacactgta agaagctagt cagatgtata 56520
attggattat catgctacat gatcttagca cactcatttt aagcttacat agactagtga 56580
gcaccactca ttacatgtca tttctctaga gaaactagtt gggccgtggc tgcaggactc 56640
tcacttgaag agacacatgt ggtgatgttt tctcaggcag ttaagcaata aagtgtaccc 56700
tgatttgcac tgaaaataaa gattccttta aagggagcag ttctagttat ctctctcttt 56760
agataccata tgctaaacgt ttttctatgc actaaaacaa taactaggtt ttatactctg 56820
ccttacagcc tacttcacac ccatttcaca gggagaggaa cagagaggta agtgatttgc 56880
cccaacttac ataactagga agttatttac tcagtgtgga aacttgttca gacggtcatt 56940
tcattgaaat gtaggaagag tttctggcac ttctcttgag caggagtcaa aaacttcttt 57000
tttgcactag cccagatagt aaatatttta ggctttctgg gccatatggt ctctgtcaaa 57060
actcctctac tttgttgttg tagtgcataa gcagctatac acaatcctga aatgaatggg 57120
tgtggccgtg ttccagtaca accttacaga aaaggcaata ggctggattt ggctctgaga 57180
ctgtagtttg ctgacctcag ctcttgaact gagctcttta actgacctca gctctcgaac 57240
tatggtccaa gatcccgtgg tcctgtttgg tacctccatt tgccctcctt ttcactctct 57300
gggagcatag ctaagttcaa aattgaatta ggtacttgta gtaagagtac acttataatc 57360
ctgggatctt catgttgcca gatattaacc tcttgaagtt tatcaccaca gcctgggcac 57420
ttttctgatt tgctcacttc tagccccacg tttgggcccc ttcacaagca aacatgcaga 57480
ttttccagag agctgtatgc tactgaatgt agaaaatttg gctcatactg gcctatggac 57540
tatctgctca ctgccctgat aactattttc caagggagtg ggtgccctac ctttcctaca 57600
cagagttttt ttgctagtct cgccctaaaa attctaggta tcccttgctt ttaggataaa 57660
tatgtttcac taggaccagc cgaaaaatga aaaatagagt tatccaacta ccactttaaa 57720
actggacaag gatttttgtt gctgttgttg gagggggtgg taaacatcat tttggcagac 57780
caaatatact tttggtgtaa ggcagccttt tgcaaagaca gaacacttgg acaagatttt 57840
gaagtcctgg ttgcctttac tactgattta actacagtat ttgtggactt gggcaagtca 57900
cttcccttct gtgagcctca ggttattcat ctttgaaatg agtataatac ctgtgattat 57960
aattacttct ctggattctg cagagaactg aaggagataa tggatgtaaa agtactttag 58020
tgcccagcac tgctccttat gaaaatgagg aaataattga gatgagtgag ccattgagac 58080
aaccgtacaa aaagtgctga aaactcactg cttaaataag cacctcttac tgcttttgtg 58140
gcactttgta gcaatgtgtt tttattctga ttagaaagta atgtttggtt ttgtttggct 58200
ctttgctcag taaacccata ataaggatac ctatttgccc ttggaccatc agttcaaata 58260
ttattttact aatatggaat tatttggctc cagaagccac agttttctta gctgctcccc 58320
atccccactc tcacctcaaa ttttttttttc actttatttt ttttttcttc tcagggaaag 58380
gtttgaggca aaaaaatgcc ttcttatgat ccaaaaccaa gcatggtggt gatttattca 58440
ccaagcgatt cctgagtacc tgtgtgatgg acatggtaga atctttgtcc tgatccatgc 58500
cttctgatat gcagccagta gccacttgtg gtaatggagc aacagaaaca tcactagttc 58560
aagtggaaat gtgagatgag aagtaggagg tggagagaac taaccagaag agggtaccca 58620
aataaaccag aaataggtat ttgttagaga aggggcctat tgagtgggtg gcagtggtat 58680
gtgtggcatt acttgctcct gtattctctg ctttttactt agttgtggct ttggtggtat 58740
agtctcagat ctctaagtta tgcaggtaat attgttatgt atcatgtttt ggcaatgtag 58800
actgaatact tgctcataag agtacaggac aatgaagata gtttggtttt atttactgca 58860
tggaaagtac aggatgttta gtaaacagat ccatggcata gtgagttcac cactaaaatc 58920
agactctgag aatgggtttg atttagatgg ctagtttaga atactggatt caggccactt 58980
gattaagaaa ggccattttg gctaattata agccaccaac attgtgtttt caatgttaaa 59040
gcttatattt gtcttccagt taccagaatg taagcttctt gaggaagaaa agaggagttt 59100
tcttaatctc tgaacctata cctgtctttc ttctgtgtct agcccagtgc ctggcaccaa 59160
acaggtgctc aatcaatgtt gattctatgc taccaacaaa aatgagttca tgatgtttac 59220
tattcgataa atgaatgcaa ttttagagtc aatttttact acttacacta catgtagatt 59280
ttctttttag agatttcaca atgctgattt ttttcaaaat aagcttgaag ctaagtgaca 59340
aagctgaatg atgatttgtt ttttatttttt aattctaaac ttacaatttt ccatgtcatt 59400
gccagaaaaa tcattaaata aattatgata tactcatatg gaatactttg caaccattaa 59460
atcaaccatt aaatactatg caaccattaa atcagccatt aacgtattta atggctgatt 59520
taatggttgc atagtattta atggttgatt tgcacatttg catataccaa catattatat 59580
agttgagtga gaaaagttag tttcaaatga ctatgttaat atcccctgac tcttgcaaaa 59640
agaaaaccat acatttgaat gtacgtatac gcgtatgttt atacgtgcat agaaaaagct 59700

atgggggat atacctcaag ttgctaaaag tggctccacc tggagaggga catggaaagg 59760
agctggctaa aaactgaggt ttgttacgtt atacacccct gcacagtttg atttcttaaa 59820
agcgatgatt ataaattcct tttgttattt ataaaaatat tatttaaaac tttggtacta 59880
aaaacagagc tccatcaaca gatcaatgga taaagaaaat gtggtacgta tatacagtgg 59940
agtactattc ggccataaaa aatgagatcc tgtcattttt acaacaaaat ggatggaact 60000
ggaaattatt atattaagtg aaataaggca ggcacagaaa ggcagacatt gcatgttctc 60060
atttaatctg tggaatctaa aaatcaaaac aattgaactc atggatatag agagtagaat 60120
gatggtaacc aaaggctagg aaggatagtt ggtggggcag gggagggtga ggtgaggatg 60180
ttaaatgggc acaaaaaaat agaaagaatg ccattctaac tggtgtgaga tcaggaaaca 60240
acaggtgctg gagagaatgt ggagaaatag gaacactgtt tacactgttg gagggattgt 60300
aaactagttc aaccattatg gaaaacagta tggcaattcc tcaacgattt agaactagat 60360
gtaccatatg acccagccat cccattattg gggatatacc caaaggatta taagtcatgc 60420
tgctataaag acacatgcac acatatgttt attgtggcac tattcataat agcaaagact 60480
tggaatcaag ccaaatgtcc atcagtgaca gactggatta agaaaatgtg gcacatatac 60540
accatggaat actatgcagc cataaaaaag gatgagtttg tgtcctttgt agggacatgg 60600
atgcagctgg aaaccatcat tctcagcaaa ctatcactag aacagaaaac caaacaccgc 60660
atgttctcac tcataggtgg gaactgaaca atgagatcac ttggactcgg gaaggggaac 60720
atcatacact ggggcctatc acggggagag gggagagggg agggattgca ttgggagtta 60780
tacctgatgt aaatgacgag ttgatgggtg ctgacgagtt gatgggtgca gcacgccaac 60840
atgacacaag tatacatatg taacaaacct gcacgttatc cacatgtacc ctagaactta 60900
aagtataata ataaaaaaaa attaaaaaaa tagaaagaat gaataagacc tactatgtga 60960
taacacaata aggtgactat agttataatg atttaattgt acattttaaa ataactaaag 61020
gggtacaata ggattgattg taacacaaag aataaatgct tgagggatgt atacctcatt 61080
ctctataatg tgattagtac acattgcatg cttctatcaa aacatttcat ataccccata 61140
aatatataca cctattgtgt actcacaaaa atttaaaaaa aaactgtaca ttaaagaaaa 61200
acaaaaataa aaactgtagt tcaagttata aacaaaataa aagtaatttg gaggaaaact 61260
atcttcagtt atattggata tttgggggac atttttgtat gttagttagc aaaaatcact 61320
tgaaaaaaag gattcttcct tccatgattc aaaggagcat agcaaaaaat aaatgaaata 61380
aaataaaata ataaaaagag aaaaagaaaa ttattccata aattctactt acttatttct 61440
ggcaaacttg ttgacagcac atgtgacctt tttggtaaaa agacatattt ttatattttt 61500
agttaagttt caaatataaa ttgtttgtgt ttttaaaata aattaaatgg atgacttcag 61560
ccaggtcatc atgaaaacac atgagatatt gggttatgca atgactaaca gtgtgtacgt 61620
tttcttggta tttattcata aactggggaa taaaaatact ttttggctca tttactcccc 61680
aaataatttt atgtctccca aggagaattg taagttgttt gatagtaaat gctatgtatt 61740
ttgtatctta gtgtatgtat gggatttcag cgttagaaga gctcttaaat gccgtcttca 61800
tagtccaacc tgtcttctga tgcttgaaag ccccttgcaa taggaaatgc aaagtagaga 61860
gtagatactc aataatgtgg ttattgaatt atttagaaag aggcattttg agcccataat 61920
gtacaatagg tacttctaga tttattgttt tattctttgc agagctgcag aaaactaaga 61980
aaaaagttta tttcagattc atgtgtttat ttgattaatc tcttcataag tttcattttt 62040
cagctcctgt cagaaaatac agattcttat aaggttcacc tttacccata agaataatag 62100
tataaaaggg ttaatgtgaa atacaatcac ttcacagact gtttcaatta aataagagct 62160
cgtagataat tcagtccacc ccacccccatt ttacagatgt tgaaattgaa gcccccacca 62220
aaagtaaaag acttgctcaa agtcacacag caagtcagtg gtgagcctaa ttaggccccc 62280
tgccttccat tttggtgaga ttcctgtgct gatagtcata cccgtgtcaa atcctcttcg 62340
gcagttatgg cttgcccaca gtaatgtgtc ctgaaaaata tgacaataaa ttaagttgga 62400
gacagaacca taacctcttt ataaaaatgt tctggaaagt ttacatgaca gtacgtaata 62460
tataattaga aaggataatt cttatttcat atttatcttt ttgtttcaga ataataaact 62520
aagctatctc tactcagtcc attttaatac aaaaatattt ttaaccagat tgagttttta 62580
tgctttttag gaacttttttg tctacctcac ttaattaaaa tactagctgc actaatcact 62640
tactgtggta ggcagaattc tagaatgacc ctgattacct tgtccttgta tgattccttc 62700
ctctttaagt aaggatagaa actgtgaata tgatatcact cccatgatta agctttgtta 62760
catggcgcag ttaactttaa gaaaggacca gtcacacaag ccatttgaaa gcagagagtt 62820
tgggattttt ttaactggtg acagaaagcc acgcagagat ttgaacattg agggtaattt 62880
gaatttgata tgccagtact aacttgaaga tagaggaggc tgcacagaaa gtggccttta 62940
ggaatgatcc ctggctgaca gccatctaga aaatgagggc ctcagaccta cggccataaa 63000
gaattctgtc aacgaacttg aacttggaag tggattcttt ctccagaact tccatataag 63060
agtccagcct gattgacact gtgattttgg ccttgtgcga ccctgagtag agaatccagt 63120
tgacttctga cttaaaaaaa aagtaagata ataaatgagt attgttttaa actgctaatt 63180
ttgtgataat ttgttacgca gcaataaaaa ctaatatatt taccatacaa gtcaaggcat 63240
ttatcctttc atgattcagt ttctttttac ctgacataat ggaattaatt tatactgttg 63300
tgaaattgta gttgagaaac acgacttcca aagtaataaa atacatgtat tattaatttt 63360
aatagtatta atagtaatga tactgattct ccgaggccta tacaaatcct ttgatacaca 63420
aatgaatagt aaaggaacat aagttgtctc taggtaggct ttcccacaat gcaattttac 63480
gatacagaag tcatatgcct attattctac tatggcagag aaaataagga gcctggaaaa 63540
ctgttcattt gcatcacata catcttaaga gctcactctg aacctggtac cttaataagc 63600
tctgtagaca gtataaagaa gaaaggaatc agacatggtg tctgacctca ggtgtctcat 63660
aatggagtag aagaggtaaa atatgggtca cactaactct actgctaaat aggaagtgct 63720
cgttgccttg agattgacaa aatttgataa gagttcagag gacattttct gtgaactggg 63780

```
ccttgaaaaa taggatatga gtaggagaag atgaagaagg aaggcattcc agctagagag 63840
aagagcacaa gcaaaagaat agataacctt gaaagtcatc atatgggata attcaagagt 63900
tcagtataat ggaagtataa gatgcataaa aataagtgta gtaggaaacg agtttgaaag 63960
tacagattgg ggtttgtcat agaaggcctt gaatttcagg ctgaggagtt ttaatattaa 64020
catttgtttt tgaacaaagg ggttaactga tcacatctgt gatttagaaa gaaaattcta 64080
gcaatagtgt agataagggt tgatggtaaa gtttggaggg tggtgaggca gagactggag 64140
acagggaggg catttaggat agaaagatga tgaagagatg atttagaaga gttgttttgg 64200
aaaaggagga gagagaaaat gttttagatg tgtcacagag ataaaatggg catggcatgg 64260
tgcaaggagg taaagcccaa tagctttgta aggtgctgag atagattgaa atcacagagt 64320
taagaagttt tagaatcagg attagtacca agacagcttg gctctagatc tcatacttaa 64380
ccattatggt ataatcctga gagggtgggt aacagcaata gtcagaggaa agaacccttt 64440
tatacatgat ggtacaggaa cagcactgtc ttccaacccc acagctgctc tttaacagaa 64500
ggtcagaaac tggggagaaa ttgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt ctgtgtgtgt 64560
gtgtgtgtgc catttctgga actaaggatg ggaagtagat tagatgaggc cactgcagtg 64620
gagtctgcaa gttactagca ctcacccgtt ccaagaggcc ttaagggtgt tgacctgttc 64680
cctgggcatc accacattct acaaatttat gttcctctga gagaatagggg tgattcaatt 64740
tcactgtgct tgaaggttac ttttggggtt catgtttgtt tgttctaact ctatgctaat 64800
gatctgccaa ctgtttgtca ctttctctaa cccttaggat gtctaaactg atctgttggg 64860
aaatgtgtag catttacagg atggtaggat ttgtaacatg cgatcacagg gctgtctata 64920
tagagtcctt gggaagggga gagaagagta tttctgttac aaatgcagat tcctagggcc 64980
ctcctcaaac ttactgaggt tcaaggattg atatttataa taagcacata tccattttca 65040
ataagcatga aagtttcata ccctctttta atgtttgaaa tcctcaaata aattagtcat 65100
tgatgccaga gtattacata attatggtac agaatgtgtt tctctgaatg acactttctc 65160
ccagagattc tgatatatat tcctctgcac tcaccctgtt tgataattac cagtatatgg 65220
accatttacc tgaagaataa gagtagggtt ttctactatt gttgaaaatg ttctcgactc 65280
ttaacaactt gtgtgtgact gtaacaagat cacacagggt aaacagtatt agcttattca 65340
accactggct gaagaaattt aggaaagtga acacattttt ctttacattt ctctttgttc 65400
tgtgagcctt ttatgctgga atagttttca ctgcaggctg ttattgtctg cccccagagg 65460
agggagttga cctagcgatg gtaactggag agtgtttttt gaaacctctt tcctaggttg 65520
gttgccaatg gcatctttgg aacagtgtcc ttcactttag tccctcaggg accagtgtga 65580
gaatgggaac tttatgatct ggagctggtt aagtgaagtc caaaaataat taggaaagtg 65640
tttccttccc tgggaatgag ttcagtagga atctcaatat attgtagagc acgaaggact 65700
cagcatcagg catttgcaaa ggattcttcc agttgcctgt gttacagagg acacagttgg 65760
aatttccttt tagtgttgag gggagatgtg tacatgattg tgagatgact caccctttt 65820
gcttagatgg ttccactttc attgtggaca gactctttgg agggccagtt tggcatgcac 65880
gtgtgtgttc attccatcct ggagcattct ttatgagaaa gccatttgtt gagtggtttg 65940
ccattttgtt ttacagccac tctgtgggct atgaaatggt catctggccg ctttatttgt 66000
ccctaaaaaa gcagtttttt ccttttcttat cttcaaggct gccaagcagc agaaagagta 66060
actcagggaa gccatgtgat agccttttat ctgtctgttc agaaactgat gatgtatcgg 66120
atttgataat tcatgaaatg tgaggtttac tggtttgcat ttgcctcaaa atgggcatgc 66180
aatattttgt caggtaacat aatagataat tggcattgct ttattgaagt gaattaattc 66240
aataagccta taagtgcctg acatgtgcca ggcactgtgc taggcattct gttaatagat 66300
gagacaaatc tctgtctttt aggtgttttt agtcaaccag gggagacaaa acacctttaa 66360
aaagacaaaa acacttttta aattgctatt ttaaaaaaaa ttcatagtgt acgtgaatat 66420
aaggtgctga atatgtgatt gattctgagg gaaaagagtg ataagggaaa attctcagag 66480
aaactcaagc tgagggaaga aaaggacccc agacagaggg actaggctag agctatgcta 66540
ctacattgca ttaaggggaa tggcacatac ttcactgttg cttcagcaga gagcaggcct 66600
gtgttaggtt acaaagggcc ttggatgaca tcctgtgggg ttttaaaatt ttatttaatt 66660
tttaattgac aaaatataat tatatatttc agtggggtac aatgtgatgt tatgatgtag 66720
gtatgcaatg tagaatgatt aaatcaagct aatttgcata tttatcactt cacatactta 66780
tggtttggtt acaacattta aaatttattc ttaacaattt tgaaatagac aacacattat 66840
tatcaactat agtcaccatg ttgtgcagat ttcaaaaact tctaacaaaa acttttgcc 66900
cttcgaagat attgaacttt gtcttatgaa catagtctta gaaggattta aaaaataatt 66960
tgctattcac tgagtacttc ttatgtacac tgtgcatgaa atgagtatta ctttttctaa 67020
tattagtttt cttgattgag gcttggcaat tattagtttg tatgcctgta gaaggattat 67080
aaacagaggt gtatcccagt aggatttgca ttttagaatg atgactgcga gtaaaataca 67140
gagaagtaaa accaaagata gtgggatcat tcaggagtct gtttcctaca ctgaacagta 67200
gttgagcaaa aaaaggatgg gcagaatgtg ttgcttctgg gtactgcaaa ttcatggcac 67260
ttgaatgaac aagtttaagc cttttattgg ctctttgtgc atatcttcaa catgtatgac 67320
tacaaagaga ccacacggtt ttgttgttgt tgttgttgtt gttgttgttg ttgttttatc 67380
tgaggtggag tttcactctt cttgcccagg ctggagtgca atggctcgaa tttggctcac 67440
tgcaacctcc gcctcctggg ttcaagcgat tctcctgcct aagcctcccg agtagctgga 67500
attagaatca tgtgccacca ctcccagcta attttgtatt tttagtagag acagggtttc 67560
catgttggtc gggctggtct tgaactccca acttcaggtg atcctcccgc ctcagcctcc 67620
caaagtactg ggattacagg tatgagccac cacggccggc ccacacggta tttttgaaag 67680
aacagtgagc ttggaattag aacactagtg tctgggccct ggtgctactg cataagtaat 67740
tatgaatcca tagccatctt gttgctcttc ttctctaagc cttggtttct ttagctataa 67800
aatggaaagt tgaaactttc tagctacttc tttgagttat gagtaacaag ttaggtaata 67860
```

```
cacttgaagg agaatgtgct atacaaatac tggttcttaa gacagctgtt gttaatgtac 67920
tgagtattat gcttacctca cagggttgtt gtgagcatca aatgggataa tggatttgaa 67980
agcattttgt ttaaagtgtg attcaaatgt taagaattag taaaaatagt aaaagagaac 68040
aattcattct ccatccagat gttccgtccc cacttatgtg ctcattcaga gttgtacaga 68100
aaaacctcca cgtaattttc acagactgga gttccacatg taacagaatc atatgggacc 68160
aaaaaagctc tctattgact tctttcctgc catattttgg ctctgggacc aacaagacac 68220
ctatttttca tgagctgcct gccaccaact ttgggctcac atctagttct gttgcccatg 68280
tgcatgctga atttgggccc atgtccccag atctaacatg aaactcaagt ttccttctgt 68340
tcaaactgtc caggcataat agtcttgaag tgtgatgccc aggagagctg tagatttttc 68400
actgtccaaa aatcaacatg aaaccagatg tatctgtaaa tctagtttca tgccactttg 68460
tagtcaatgg aaatacacta gcaggcagac aagaccagag tttactattt ccagcggaat 68520
taatagccac atggaaactt tgcctttggt atctgtgaga tggaagataa aggtgagaaa 68580
tcaaagcagt tcccacctca tcctctaaat tccaacataa agaggccttg aatatccttc 68640
tatcttattg tatatttcat taacagaagt atgttcctaa ttacttagtc attctatctc 68700
cattctcctt tgttttaact tcagtggtgc caggttaaga tgctctggct ttcagctttc 68760
atggagcatg gcatgttttt aaacttattt ttaaggacag gtatgttggg aagatcctag 68820
ttcctcatct ctttgctcct ggcaaggaaa tttagaattg cctaaagaaa agctgtattg 68880
gccaacataa taataaatca gtattagtga atctaaagcg tattggagaa ctttgtaaca 68940
tgagttgaaa ttcagacctg caatgaagtt tttttaaaag atttaaaatt gaaataataa 69000
aaaaaaagtt aaaaacaagt aaaacatatc agtagttaat cattctacca aaatttggtt 69060
ttacgtttgc atatttaacc atttttattt tctgtatttg tccatgaaca tgtgtttttg 69120
tatattgttt atattaaaca tggttttaat catggcttat ttcttttatg ttttacttct 69180
tttcctttga cataaaatat tgtattttta aaattttaac tgcttcttgg tataccattc 69240
caatataggt ggctacatag attgaagtta aaactaatta caatcagaga aaattaacaa 69300
ttcatccctt cagtctcatt agtcacaagt taaatactca atagccacat gtatctagtt 69360
gctaccgttt tgaatagaac agatataaga cattttcatc aacacagaaa attcagttgg 69420
aaagtattgc cctggagtaa atgtgccata ctgtactaaa tcatttttct cttgttggac 69480
atctaagtta tttcttattt ttttaatatt ttatataact tgacggtgaa tatacatacg 69540
tacatagcta tttgctttgc tgaattattt cttagaatca atttcaaaag tggagttatc 69600
aggtcaaaga gcctgagaag atttttgga acctgtagtg tattgccata gtcctttcac 69660
aaaagtttat gtcaacttaa agtacttcta gcagcaaatg attgtactaa tttcgctgca 69720
atctcaacaa cactggacat tataagtttt tattctaccc tattttccat taaaagataa 69780
cttatgcttg attgactttg cattttattt tattattaat aatgttgtgg tttccttttt 69840
ctgattttat ttttagttaa ggtatccttt aattttaacc tgatattttt ctctaaaaat 69900
tattctaaga aaagacaaag gtgatgtcaa atatatcctg agttttcatt ttttcttgca 69960
tggaatttgt atatttgcac ctttgcccat ttatattatg atttcttagt gtcttcccta 70020
tcaattttaa tgaagatttc atatatatca atttttccac aaatataatc tttttaaaaa 70080
tatatttttt ccacgatata attctaatgt attctccgaa atgttggaaa aacttaagta 70140
gtcatcaaag catttgaaga ttttttaaag gttgttttta taccagtctt aaatgttaat 70200
ttaagggtcg taaaaagagg tgaaaattaa atcatttttc agtaaggggt aagaccattt 70260
aactcttgga aaatacagga aacatgtaga tttctagagg ccaagaagga ggtagggatt 70320
aattattttg taactgcccc caaccttcta acctataatg aaagaaccac tgaaggccct 70380
taaatatttt taggcttaat tggctgtcct tgtacttagg gcacatctaa aaatcctgag 70440
gcaaccactt aagagaacat gcttttgtta attcacaggg agctgtccta agagtgtcca 70500
gaatcctctg tagtcttggg cctggtgctt gagagaccca aaggaaaggt caatggaatt 70560
gcagcttagt gttagagttt tcatggatca cactaattag ttaatgtcat aaaggtctct 70620
ctcctgttat gggaaaaagc agcaaatagg aacttctggt agggtgctta aagttggttt 70680
gatatttttc ttagtaattt taactaataa aagtaataca tgcttatggt agaatgataa 70740
acctgaacga aaaggtatga aaatgtagaa gttctcctac ttatgacctc accccttctt 70800
tgcactccca gtttcactcc tcagagggta accatagtga ctagtttctt gtgtttggtt 70860
cctgagattt tctgtgcata tatattgtta gatatatgca tattatattt tcaaaattcc 70920
tatcacatga caactactgt tctgtaactt aatttcttca cttaattaat agaccttata 70980
tatgcttttc catatcaata tatatagatc tatataagtt ttcctaaagg ttgcacaatt 71040
ttcaactgta tggctgtctt gtaatttact ttttgtttcg cctactaatg gatatttcat 71100
gttttcataa ctcttttgat attaaaagta gtgctgcaat taacatcctt gagaggcagt 71160
atatatggtg tttaaggtga atggctctgg agccagacta ctttggactg aatattgatg 71220
ccactaattc cttgctgtat gaccttaggc aagttgctta atttctttgc ctcagtgtcc 71280
ttgtgtgaaa aaatggaggc aataatggtc actatccagt agagttttta tgaggattta 71340
ataagttaat aatgcacatt aagaacttag ttatttttag attaagtagt gaaggactat 71400
ataattgtta gtataattgt atacctttat tagcatactt ttgcatgtat agcaataaga 71460
caaattctta gatgtttaac agttggacat aaggagtgta cacattttca gtactggtag 71520
atgttacctt ttccctgcca aaaattgcaa atatttgata ttaacttta aaatcttagt 71580
aaatctgata agtataaata acaatttatg atcattttaa gttgcctttc ttaattttgt 71640
gtgaaaatga gtatcttttc acatgttttt tggccattta tgtttctttc catgtgaact 71700
aactgttctt ggccgttgcc tatttttttgt tcctgttact atatggcttt tcatctgttt 71760
ctcgttgggt tatggagctc tttgtatata aaaggattta gcctcttgtt atatgtgtga 71820
caaatacttt ttccaattta tatttcaact ttgcttatgt tttcctattc atcagtctaa 71880
aattatgtag ttaaattcat cattgttttt tcttacggct ttggagtttg gagatcatgc 71940
```

ttcaaaggtc tttctaggtg gggttgattt aaatcaagta ctggaagtat ttttgccaaa 72000
aagactcatg aattatagat gttagagcta aaagggacct tagagatttg ctagttcaac 72060
ctccttttct tcataccttt ttaatttttc tctgcagatg aaaagaagtt tagtcccaaa 72120
gaaagaaagg actctaaagg ttctccagta agctaatggc aaaaatgtag actggaactt 72180
ctagctcctg atgggtattt cagtgatcat tcaatttaac cagatggttt cacaaaagga 72240
gctttctact aaaaaataaa atacatattt aagcaactca gataaatatt ttttatttat 72300
cagattaatt tttacttaga gattcatcag catatgtact atatatgtac aaatcaccta 72360
tgtgttttgg atatttagtt gaacaaatgt gcaaatattt taaccaaagg agcatatcta 72420
ttttcatttt actttcttaa tggttttagt tatgaatgtg aaatgtgtac ttaccttaac 72480
agaaattaag tagatttttg gtctgacata tatgagaact gaaaagcatt ggcttggctg 72540
ctaactgcat tctcatcttt ctttccctgc tttggcaaag tctgggatta aatctaatac 72600
cttttaaact gtttgggact tcagccagag tgacctgtct tgaattcaga actgtgcaga 72660
tcattcccca ttctaaggtc ctctcatggc tcctcattgc ctgtaggatg agatccaagt 72720
accttagcat agcttacgca ctgcagtcac ttgacctcta gcacctatgc agtcttccag 72780
tcttatttcc acattccttt gcacatgctg tttccccatg tggggcaact tttttcttgc 72840
ctgtctgcct gcctaagcca acttaaataa acatgatttc tgtaacttct gtgaagcctt 72900
ttccaatctc tccattccaa gacgaaggtg tttctatagg catgacttct ggaatggcag 72960
atcaaggatc tggtggaccc tctactcagt gaaacaacca tttaactggt aaaaatgatt 73020
taactggtaa aaatgatcaa tcaaccattt aaaatcttca gaaaatatcc taagggcaca 73080
tagcaaaaag agaaatgttt attcaagaaa agctattaag cctcagtaaa aacagcaaga 73140
gtctatggca tttgagtcat gacctgttcc tattccttcc cttagctcca ttctacaggc 73200
aagtgcaacc aagaagacgt aggcttcctc tctttcaaaa tcttactcca tagttataat 73260
ttcaccctac aatggggcag gccacaagca tctctttccc cccccacccc agccctatat 73320
tacagaagca ctgttctagg aaggcatagc tgagaggatt ggagattcct tcctcaccca 73380
ctttctacat atgagggctt tgccccaggg atggtaaacc aagaatacag gggtcctgct 73440
tgtgcctgcc tcagctcatc tataaggtaa aacttccaca ctaggaaagg ctaattaaga 73500
ggactaggga acataccatt atccccaggg tccacttgta gaacagggga gttattctgg 73560
gagaagcagg tcactgcccc acttgtggaa caggggagtc actctgggag aagcagatca 73620
ccgtccctgc tcccaattct attgcagtga cagaagttct gtcccaggga aaggcattag 73680
gatggagaac tctatagttc tccctgaggt gactgacttt atttggaaca gagcatgaag 73740
aagcttatgc ctaagggcac tgtcaaaaat aatgcagatc ttggtggtaa gcaattaaga 73800
gtggattggt agctccatga taactagtag caacaagcaa aacagcagac caacatggag 73860
gataccagag aaccagacaa aggaatcact aagaagcgcc cttgtggaac tacactcact 73920
gctgggtgtg tggaaagtta tgcatgtgtg ctttactgta ccctctcaaa agcaacctaa 73980
acaggatgtg gcgtaggctc taaagcattc ctcaagccac acatggatcc atcagtaaaa 74040
tatggagggc ttaaggttaa aaaggcttaa gtacaatgtc tggccctaca ttttctacat 74100
gttatgccac cctgaccaag gggcaactcc tacaaagcca ggcataataa taaaatcata 74160
tttgtctctt ttggaatgga tgactgtgcc taaaactgtg ccctttgaaa agcaactaga 74220
gagataattt ctgaagtgtt tgtccctacc tgaatgcggg caaaattcta aactccctga 74280
agtgtgaaag tgttttccaa gtcacatgca catccagtag tggtaaaggg taaaaatcta 74340
actgactaag agggcttcac agcaacatta accaaaaagt ggtttatgta atctttgcct 74400
acctcataat tccctaggca ttctatgcta ttctgtactc agaaggctta aaagtcaggt 74460
tagggaaagg aggcctttga ggttactgtg cagaggcagt gctgggaaag gaatgaagtt 74520
caataaattt aggccatcat ggtttaaaga atggattatg tagataggaa ggataaagga 74580
aacccagagt caagaaaagt aaagcttttc attggtgcta tgccaaccca tatctgagcc 74640
tgaggcaaaa ggaaaaatgt gctccccaat atacatttat acaaaatatc aactaatttt 74700
atttgttgaa ctgaatttaa aaagtcaaca aaaattaaaa ataaaaaaat cgtgactata 74760
ttcttaataa gtggtttatg taaacccaga gttgaccaat gggatgccag tctcaaccat 74820
aaaaacaaac aaataatgtg agtagcaaca ccagaagttt caaagtgtca gggaaaccag 74880
tttcacagaa gtggttcagc caagtcacta aacaaagaaa tgactaagca aaaaacaaaa 74940
tgagtctcag agagggtcag gtcaatatcc agagttgtta caatatagta actaaaatat 75000
tgttttgaac taaaaatttt gaggcatgca aagaatgagg aaagtgtaac tcatacatgg 75060
tattatatga aaaaatcaac aaaaaactat ccatgaggaa acaaggatgt tgaacttaac 75120
taggcaaaaa ctttaaaaat cagctattta aacatattca aagaactgaa ggaactatgt 75180
ctaaaatact aaaataaagc gtaataacaa tttctcatca agtagagaat gctaataaag 75240
agatagaagt tatagaaaaa gaagaaaatg gaaaatctgg agttgaaaag tataactgaa 75300
atgaaaaata cactagaaaa ggtcacaaga agatataact tggcagaaga aacaatcagc 75360
aatttagaac atagatcaat atagattatt catttttaaa gatagaagga aaaaaagaat 75420
gaaccaaact gaagattccc aaagaaatgt aggacatctt aaaggcacat cattaggaga 75480
agaaaagaag aaaaagaaaa gagcagaaag aatatttttt aaaaatggat aaaatcttcc 75540
caaatttaat gaaaaacatc aatctacaca tcaaagaaga ttttttttta atttcaagga 75600
ggaaaatgta aagatattga tacttagata catcatagtc aaaatattgg agccaaatat 75660
aaagagaaaa ttttgaaatt agcaagagaa aaatgaaacg gaaccacaat aagattaaca 75720
actgattctc atcagaaata gcagagagca gaaggcagtg caatgccata ttctaaacat 75780
tgaaagaatg aaaaaactgt cagccaagaa tcatatattc aacaaaagta tctttaaagg 75840
taaaaatgaa atgaagacat tcctaggtaa acaaaggctg agaaaatttt ttgttagctg 75900
acatgccttg aaagaaatac taaaagcttc ctagacagta gcttgaatct gcatgaaaaa 75960
agcaattcca ataaagggaa atttgtaaat aataaaaagg tatcattata tattattttc 76020

120

cacttaactt acttaaaatc aatttcttaa agcactatct gtaaaaatgt attgttattt 76080
gataataaaa tgtaaaagag gggagtggga attaagctaa attggagtaa ggaaatggta 76140
tcatatggta aattgaattt acagaaagaa atgaaaaaaa ttaagtggca aatatgaaga 76200
ttaacaaaaa cttctataaa ttaattgtgt tctctttccc ttagcttctg taaaagacat 76260
aagactattc aaaatgacaa tagcttaaac gcattgtttt attggtaaca aatatagaca 76320
aattatgtac aacaattatt attatacaag gagagagaat ggagctatag aggattaaag 76380
tttttataac ctattggaac taagtcagta taaatctgat gtggattctg ttaatttaag 76440
atatatgtta gaagccccaa agtaatcact gagaaaatga tgcaaaaata cagttttaaa 76500
aagttaaaaa catagtttag cttatgtatg cctagtattc cattattttt ttttttatac 76560
tttaagttct ggggtacatg tgcagaacgt gcaggtttgt tacataagta tacaagtgcc 76620
atggtagttt gcagatccca tcaacacgtc atctacatta ggtatttctc ctaatgctat 76680
ccctcccaca gtcccccacc cccctcgaca ggcccctagtg tgtgatattc ccctccctgt 76740
gtccatgtgt tctcattgtt caactcccac ttacgagtga gaacatgcgg tattccgttt 76800
tctgttctgt gttagtttgc tgagaatgat ggtttccagc ttcatccatg tccctgcaga 76860
ggacatgaac tcatcctttt ttatggctgc atagtattcc atggtgtata tgtgccacat 76920
tttctttctg cttgttccta ggagaaagtg gctgaagctt ccagagagaa gctgagagta 76980
gtttaattct ttttgccata aacacggcaa cccagttttc tgcaagctgt gttagtttgc 77040
tctctccttg gttcatccat tcatttattc atagcttcca taaatgttta acaaacatta 77100
attaggggcc aagccatgtg ctaggcgcag gggataaaac tgtggacaaa acaagcccca 77160
gctactctta aggaactgat agacaaatgg accagcaaac aggctggtcc tgttttgaag 77220
gcaaagtgcc tggtgctcct gatctcatga gcacaaagca tttagcctaa atctcatcct 77280
cctaaggcct cagaaacaag gccttatttt aataactgca agtcagtcat ttgaagacta 77340
aatcatagaa tcctagaaaa ctagtactgg gagcaaaaca aaagaatggg atgagcatga 77400
aacatatatt cagaagttgt ggtgtgtagg tgtataagcc aagctctttt cttcacttgc 77460
ttgctaagtc acttagcttt tctgcctttt tctttgctct gtctggaaat tgagttaatg 77520
aaatatatct acatgataga gatattgaga tgattaaata agatgctgct gtcacccagt 77580
atgcccttac ctgctgtact tagaagtatc tgtaattcat tttctaaact ttttgtatga 77640
gtgcttcatg catgcccacc accatggaag ctaccttaag acagtgaggg cctttgttta 77700
acttgtttgt actgtatcct cagtctaatg gtgtctggct tatagtaggc accgaataca 77760
attttattga cagaatggat tataatgaat gtgaaggcat ttttaaattt atgaagtgtt 77820
gtgcatattg ttgttaattt taagctgttc agttaaagaa cccctaatcc aactctcttg 77880
agttttatag atatcataga agatatatct tcccttgaca cagaagcttt ccttgaagct 77940
tcccttgact catctatttg cctcacagag tgattgtgca gatcccacaa gataaattta 78000
tgtgaatgtg ctttatgtgt ttgaagcgct ccacaaatac gggttttata agttgagaaa 78060
atagagtcag ggagaaaggt gactgatcca aggtcatgca gcgagttagt atcagaattt 78120
atgatggaat ttcaggctcc caatttccag tccagtatac taaggcagat tccagagaag 78180
aaacagtgga gagcaggcac tgacgaggga cgaagaaaag caggctccgt ctggctgcaa 78240
cttgtctctt catggcaaag agaaactagg acagtactat gccagagacc acatgataac 78300
tttgcagaat ggaaagagct tgtttaccaa attgaacact ttatctgtgt ttatctaaca 78360
atgacagttc caccagctcc ttaccagctc tcttttgcct agtttaacaa tataccaact 78420
atgacacatt ttccttctca gtttttattc tagattacat tttgttcaac ttcatcttaa 78480
tgtgtagtat agaaagagta aggtaagagt ataacaagtg gttattttcc atttctactg 78540
aggacagaga aataatctaa gggatttgta ttagatatga agaagttcat ggccgggaca 78600
tgagagatac tgtgatagaa tggatattgt taagtctttg gtagtttttg aggggaaaaa 78660
agagaaattt tttatttgtc tgataatagt ttagcaatgt cttaatttag gattcaaaag 78720
ttgttcaggg tccatcttgg ccttcaaatt aagatgcctg ttgagagata acgttgttgt 78780
tttcaaactc cattctgtga cttaagaatg agagaaggag gaagaaaaga ggagaaaatt 78840
ggagggaaaa gtgcccaggc agtgtcaagg ctagacactg gaaatttatc aatgaaagcc 78900
acatggtgga tgggaatcag atatgtgcat caattatttg tgttctaatc catagagaag 78960
taccgtataa tgcaccaaga tatgagatgc tttgaaagaa gaccatataa gtggagatgt 79020
gttcctattc tatctaggga tagagtcaga aagggcttca ttgaataagt ggcagcctct 79080
tgggctgaga cctgagttat gagatgatgt ggcaaaggag acagatgatt gggggcaagg 79140
tggggtcatt gaagttggag gcagtgacaa tataagcaaa gctacagggg catgaaacag 79200
caaggttaga ttagggaatt gcaacagggt ggtactgctg gaaggtcaca tggaaaagat 79260
tatgagagta ttgagataag aagctagaaa taagctttga atgccatcct agtgctttga 79320
atttgtatcc tgcaagccaa gtggttttca cttggtcatt taataaaatt gcagattctc 79380
aggtctcacc tgtaacttca gattcagaag agtctgtgct aactgaaggt ggaatcagtt 79440
tccatattgc taattagctc ctcagaggat tctaatatat cagtgagtta caaccactgc 79500
tgtaagccat aggtagttat tgaaagctgc tagggagagg agccacagaa gcagatgttt 79560
tagataggat ccctctgggg ttctgtgtaa tttatggact ggactggaga ggatcagaca 79620
ggaaacagaa agacttgaat aaggcagttg cagttagttt ggaggcaaag attctctctc 79680
tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 79740
tgtgtgtaat tgtaggaact atttaggcag taaaattaac agatattagt cactgattga 79800
ctgattggat ggcagtgata ggtggggtgc attgagggaa ttgtattaca ttaagtccag 79860
gatgactcat ggttttctaa gttgagtcat tggggattgc cagccaatgt gagaaactat 79920
atcgtctaat agttgatctt ggagttagac ttgaattaaa atcttgaagc catcaattgc 79980
tgtatgtggt cttgggcaga acacttaagg tttctagacc tcagctcttt cttctataaa 80040
ataaggataa taatgcatac ctcatgcatt tgttgtaaag actaaatgag gttaaattat 80100

```
gtagagtgta gtatagtaac tagcacatac agtggcccag taaacgtcag ctgttattat 80160
tgtgctatat gttgtgatgt gtactggagt gagatggggt aggggatttt ttagtctctg 80220
acaatgactc ctctccccat gatcaaaatc agaaaatcag tctcttatgt gctgagaaga 80280
gagacacttc tcccaagtgt ttaaggctaa taccttgcct tgttttgcct tgggccagac 80340
ctcactacac atctgtttaa gagataaggg taagctctgt tcttggtgag tatctcagtg 80400
gggctgtttt tctagttctt gtagtttctt tgggccaaca tgaaatgtct aaccttggct 80460
tcttggttgt ggattctcgt caacatttca ctgctaccca agttgtgtct gctcacatga 80520
tgctatcttc cttcttttgg gtttccgaag ccctcagaca cttggctgaa cacttttttc 80580
acatttctta agctatatca tctgtgtttt ccctgccaca gacaaagtca caaaaggact 80640
ttaagatagg gtcttttttcc ccccagggtt tttatacatt ttgagtaagg gcaagtggta 80700
aatgctgctt ttctgcctta accagtagtg tctgacagag gaggcagcat gatgattgca 80760
gagctcactg aactgaaagt cagatgcctt acccacctgg actctagtac caaggggaag 80820
atggagtggg atggggaaaa tggggataaa ttatcattta ttttgagtgt gccaggccct 80880
ttcccatgta ttgtctgatg catttgtcac aattctcttt gggtttgaaa tgtgattttc 80940
ttcattttat agataaggaa acttatggga agggagatta ggttcatctc gtgcccaact 81000
ttacatggct agtgatcaat aatagtgaga ttcaaactca ggtttctctg ttccaaaacc 81060
tttgcttttt catcttttga cactgtaact tattagaaga tgtctttgac tctgagtctc 81120
atttgcctca actgtaaaat ggagctctgt aacccttgct ctgtatgaca gtaaatctcc 81180
tgagaccaga tttatgatag gggacaagga tatttgtatc tttgggcccc taatgtattg 81240
aaagtgcctc tcagtgcctg gcacagagaa gggcactcaa taaatattta ctaatcattt 81300
tccagaaaga gggtagctcc ataatgagcg agattcattt tgatggctgc tgtagtgttt 81360
aatgttttta ccacctgtta aaatgatttt ggagtataga tggataactg atgatggttg 81420
ttatatagat tttttcatag gttgcctgtt ccaaattcta tgccctggaa gaagctaaat 81480
atccagaatt tgacaggaaa tattattcta caacagatcc ctggcataag aacagtaaca 81540
cctctgttct attctcagac ttgcctctga ataactgttt ctcctggtca attctctgtc 81600
tctatctggg attgaaactt ccccctggac aatgagggag ttgaactagt ttagtggggt 81660
tcagccttga gtggccatta caattatttg gggattgttg aaaaaaattg gatgcccaga 81720
tttttgtcgt tgttgttgtt gtttgttttt taattatact ttaagttctg ggatacatat 81780
gcagaatgtg caggttggct acataggtat acacgtgcca tggtggtttg ctgcacccat 81840
caacccgtca tctatattag gtatttctcc tgatgctatc cctccctagc cccctagccc 81900
cagacaggcc atagtgtgtg atgttccccct ccctgagtct atctgttctc attgttcaac 81960
tcccacttat gagtgagaac atgtggtgtt tggttttctg ttcctgtgtt agtttgctga 82020
gaatgatggt ttccagcttc atctgtgttc ctgcaaagga catgaactca tccttttata 82080
tggttgccta atatttcatg gtgtattgaa ctgcttaccc cagttcaatc aaataagaat 82140
acagaatgtt gagaggagca tcagtatttt aagaaggcca cctagtgagt tcaatgtgca 82200
accaaggatg agaaacactg aactagatga ttggtaaggg ccatccaact ttgatagtcg 82260
acaagagaca atgctataga gtatggtgga cagagcatgg gctttagagt tagccaggca 82320
tgcattcaga ccctggctct gttacttact agttgtgtga tcttgaagaa atcaaaatgg 82380
agatacactt tgtccctggc agtaatagtt gtggggatta agcacctttg ccagtgctta 82440
ggacataata aacccccagt aaatagcttc tttagtatca gaagttcaga tggaagatgt 82500
gagaaaaata ttggttcagt aagatttaac atgtagatta aaatcaagta tttaaaaaaa 82560
ttttcctgtt tctttagcaa tggattccag aaacataatg tggaaatagc tctgagtcct 82620
aagatttgat gacattgcag aaagaaatct ggctagttgt cccatggctg attggctatg 82680
atggctaaga agccattgga aaaaaaaatt ggctcacaga agacagcaga tgtggcttgg 82740
gaaatgcaag gacatgactc taataaggat ttgtcccatt tatgagagtg attccaggag 82800
aaaaggacag atttgtattg tcagtgggat atgctgttaa aaaacacttt tgctaccacc 82860
actccagctg tcttggcatg tttgttggtg atgtaagcta cagaaaatgg aaatcaccaa 82920
aagggctata gcagcctgat gcatagtgac aagtaattgt tctattcatg gttatgtgtt 82980
gtacagagca cttgctgcat gtcaggtttg aggtttgagt atgcattagg gccatggata 83040
cccccatctt ctctctaagt agatttcaaa gtaaatattt gatgagtatg taaaatattt 83100
agtttggtca gtcataggac tgagaacgtg gtgggggtta cctcctagta tctgcaggca 83160
aaaaaacttt tttcttccta tagcaattgc catctcagcc ccttttgcag cgtttctctt 83220
gctacacttt gcattaacca tctgtgcact tgtcttagcc tcaaacaggc catgaaagct 83280
ccttgaggat aggggctatg tctttttcat ctttatatat gcatcattta gcagagctgc 83340
tcctttataa tgtactaatt actgaatgaa gggatccata gatgaataaa tgaatgcaaa 83400
gtaggagtga cctctcttct gtctttcttc atgatgggga ttagtgtgtg tgtataaggg 83460
aataatcgtg tcacataaaa tataacctta cttagaaggc aagacttcca gaatggtgga 83520
atgagaacca acccccgccc ccataaattc acccttttcat gaaagcaatg aaaacactag 83580
gaaacgttgt gaaaattaac ttttccagaa ctctgggaag gaaacaaagg tttccaacaa 83640
tctgagaaga atgtattcaa gaaaaacttc ggtaagttct ctgatcacag tggaaataat 83700
aaacaattag taatagaagg atatttggga aattcaccat ttgtagaaca taaacagtgg 83760
atcaaagaag aaatcataag ggaaatgaga aaatactttg agattaatga aaatgaaaat 83820
acattatacc gaaacttaca ggatacagcc aagctaaagc agtacttaaa gggtaattta 83880
taactgtgaa tgcctacatc aacaaagaca aatgatctca aatcaagaac ctaactttcc 83940
accttaggaa actaggaaag gaacagcaaa ctacaaagaa agaaggaaga aagattaata 84000
aagactagaa gggaaataaa tgaaatatag aatagaaaaa cactagaatc aatgaaatta 84060
aaaattgttt ctttgaagag atcaacaaaa ttgaaaaaac tttagtcaga ttgaataaga 84120
aaaaaaagag agaagattca aattatcaaa atgagcagtg aaactggggc catcactacg 84180
```

```
taccttaaaa agaattctca aaggattaaa aggaaatacc attgcattag tttattctca 84240
tacagctata aaaacaacta cctgagactg ggtgtttatg aagaaaagcg ctttaattga 84300
ctcatagttc cacaggctgt acaggaggca tggatggtga agcctcaaga aacttacaat 84360
caggtggaag gctaaggggc atgaaagaca tgtcttcaca caatggcagg agagagagag 84420
agagcaaagg gggaagtgcc acaaactttt aaaccatcag atcttatgac aactcactca 84480
ctacaatgag aacagcaagg agaaaatctg cccacgtgat ccagttacct cctacgaggt 84540
cccttcccca acactggaaa ttacaattca acgtgagatt tgggtgggga cacagagcaa 84600
aaccatatca accatactgt atgccaaaaa cttagatgat ctagatgaaa tggacaaata 84660
ctcagagaaa cacaaactat ctgaagtgtc tgaagtgacc agtgaagaaa cagaaaatct 84720
gagtagtcct gtaacaagtc ttgtaacaaa actggattaa taattaagaa acttcccaca 84780
aataaaaacc caggttcaga tgtcttcact ggtgaatatt atcaaatatt taaggaaaat 84840
ttaatccttc acaaattctt tcaaaaattg gaagaggctg gaacccttcc cttcccaact 84900
aattctgcac agtcagcatt accctgatgc caaaaccaaa gatatgacac aaaaataaaa 84960
ctgcaggcta atatcacatt tgaatataga taactttcta aaaatcttaa caaaatgcta 85020
gcaaactgaa ttcaacaaca aataaaaagg tttataaagg gtgaccaggt aggatttatc 85080
tctgcaatgt aaattaatat tcaaaaagct aagaatagga ggaaactttc ttaactttgt 85140
aatggacatc tctgaaaaac acacagctaa catcatactt agtagtgaaa gactgaaatt 85200
tttccttgta agatcaggaa caagacaagg atgactgctg tcaccatttc aatttaccat 85260
tgtattgtag gtttattgta ggctcaagtc aagcaaaaaa aaaaaaaaaa gtaaaagaca 85320
cccatattgg aaaggaagag gtgaaattat ctatattcac agatgacatg atcttataca 85380
aagaaaaccc ctaaagaatc catgacaaac tattaaaatg agtaaacgag ttcagcaagg 85440
tttcagaata caagattaat gtgcaaaaat caattgtatt tctgtgcact agcaatgaac 85500
aatctgaaaa tgaaattaag agaacagttc actcacaata tcatcaaaat accagaatac 85560
ttaaaaataa atttaacaaa agaagtgtaa gacttgtatg ctacaaaccg taaaacactg 85620
tggaaagtaa ttaaaaatct aaataaatag aaaaacattc cttgttcatg tgccagagga 85680
ctcaatattg tcaagatgga aatactcccc aaaggttgaa ggaaatccct gtcaaaatcc 85740
tggctgtttt cttagcagaa aatgaaaatc tgaccctaaa attaatattt aaatacatag 85800
aatctaggat agccaaaata atattgagaa agaaaaacaa agtcagtgta cccacgcttc 85860
ctgattccaa accttactac aaagcagtgg taatcaagag cgtatggtat tggcatacgt 85920
acaaacagat caataaatgg aatactattg agaatccaaa aattaactct tacatttaag 85980
ggcaattgat cttcaaaagt gttgttaaga caatttaatg aggaaagaat agtcttttca 86040
ataaattgta ctggaaaaat tggatatcca catgaaaata aaagatgttg gaccacttca 86100
aacctgcaaa aaaaaaaaaa aatgatctaa tggtgtatca tggatctaaa tgctatagag 86160
ctaagatgat aaatctcaga agaaaatatc agagtaaatc tttatgacct tgaagtaggc 86220
aatgtttttt tggctgtaac accagaagca caagtagtaa gagaaaaaaa aaatggactt 86280
catcagattt gaaatttttg tgctgcaaat gatgccatca agaaagtgaa aatctcaccc 86340
acagaatgag agaaagtatt tgcaaatcat atatctgata agggtattga atttagaata 86400
tataaagaac tcttgcaact caatataaaa agacaaccca attttaaaat gggcaaagta 86460
tttgaatata aatttcttga tagaagatat acaaatttaa aactgctcaa cttcattagt 86520
cattagggaa atgcagatca aaaccaaatt gagataccgg tttacaccta ttaggatggc 86580
tatagtgaaa aagaacaaat aacaagtatt ggctttaatg tggaggaacc ttatacattg 86640
gtggtaaaat gtaaagtcgt gcagcccttt ggaaaacagt ctgaaagtct ttaaaaattt 86700
actatttgtt atttggtttt tcttcacttt taatttaggt tcagaggtac atatgcaggt 86760
ttgctatata gctaaattat gtgtcacagg ggtttagtgt acacattatt tcatcaccca 86820
ggtaataagc atggtaccca ataggtagtt tttggatctt caccctcctc ctaacctcca 86880
ccatcaagta ggccctggtg cctcttgctc tcttctttgt gttcatatgt actcaatatt 86940
tagcttccac ttatcagtga gaatatgcgg tatttggttt tctgttcctg ctttagtttg 87000
cttaggatat tggcctccag attcatccac gttgctgcaa aggacatgat ctcattcttt 87060
ttgcatagtg tactatggtg tacatgtatc aaaaatgtta ctgtttgacc tagtaattct 87120
attccaatat aactactcaa gagaaatgaa aacatgtcca cacaaaaact tgtacacaaa 87180
tgttcattgc agcattattt ataatagcca aagagtggaa gacaaatgtc ttccaaatgt 87240
gggctccaaa tgtccaccaa ctgataaatg gaaaaacaaa atgtggtata tccacgccat 87300
ggtttatctg tcaataataa gaaatgaagt aatgatacat gctacaatga accttgaaaa 87360
tattatgcta ggtgagagaa gcaactcaca aaagaccaca ctgtatgatt ttatttatat 87420
taaatgtcca taaaagaaaa atatttagag atagaaagga aattagtgtt tccagggtct 87480
gggaggagat ggtataagca atggctgcta atgggtacag gatttctttt tggggtgata 87540
taattgctct aaaattagtt tgaggtaata gatgtgaata tgctaaaatg ggtgaatttt 87600
ataatatgtg aaatataact cagtaagccc attaaaaaca acctaattaa attaaaagca 87660
agctataaca gaaatattat atagccttgg cagtttagaa tagtgggaaa atatggagtt 87720
ggggcaggga aatagtcgca agtataattc tggttttgtc actactagtg tatggacttg 87780
gatgagtcat ttcctttctc taagtctcag tttgcatata tgcaaaatag aggtaatgat 87840
acctacctca gtggtagctt ttcaaaacct tgttctccct catctctcct ctacaacttt 87900
ctcgtaagat tattacagta ataaccattt attaagcact gtgtcagcaa tggtgtggga 87960
ccacaacttc actgaatcct cattgcaatc ttgtggggtc tgtatttctt tgcctgtttt 88020
acatgtaaag aaattgacgt caaaagagtt gttcaaggtc attctgttag caagtggcag 88080
agatggacat gaaaactaga tgttctacct atatgtcttt ccacttcaac taaagaattt 88140
attaaagaga attaaaaagc tatgaactac ttttaatagt aaacattgct gtcctcgtga 88200
atgaacacac actaaatttc aaatctcacg atggcaggga ataaagatgc tacctgtctt 88260
```

aagccattac ttcaccaact tctccaccaa aatattcctt gtaaccacaa ataagtaagt 88320
acaatagatc tataaggaga gaataattga gaactctctg attttatctt aaaagtcatg 88380
tagggatgtc atgttccaca atgtaattaa taaaatatat tttgttacta aacataagga 88440
aaaattttat gttcaacata aagatgtttg gtggttgcct caacctcttt tagtttgaaa 88500
agtaggtatg tatgagaaag atacgtgttt acatgtctac ccttgccctc tctgtctctt 88560
cccctctctc tctctctctc cctccctccc caccccctct gccctacacc ccccaacccc 88620
cacatgtatt tacctttctc taaaagctct gcataaccaa gaaaaatggt ctttttttatt 88680
tttaggatgt tagatatttc attttcttat ggtaagacaa aagattaagg caaccaagac 88740
ttacaatgta tctaccgtgt ggcaggcacg gaggcaaggg cttttacatg tgttatttaa 88800
tgtaattgta attctcacaa aagccgtcta gagttgaaaa tatttccagc tctaattgag 88860
gcaaatggag cacagagagc cttaattatt tcacccaaag ttcagtggta gaggcaggat 88920
tccaacccag gtctggtggg ctccaaagcc ttgttggttt gccattcctc tcgctaacaa 88980
atgaaactgg tctgtgactt ttgcatttca ccccacttcc acagtcactg gtgggactta 89040
tttaaattaa tcagatcctt caaagtatcc ccaagtcctc ctttaaaaag aaagttaggg 89100
ggcaggggga ggagcagagg agaggagata aaaaggaaag gagtcagaga gagagagaga 89160
gagagagaga gagagagaga gagagagaga cctggtggtc tcagctgggt gccaaggttt 89220
cctaagccca agttccccat ggttgagcct gcattagcag gccgacagct tctagtaatt 89280
cacttttatt taattaatag tgaaactgtt gaagaattgc aagtggtgtt ctagttcaga 89340
aaccttccat tctatggggc attgcttttg cctcagactc ataaaaccaa atgccctgcc 89400
tcaggataat aagtgaacat gtaacccacg agaggtaaga aaaaacacaa tgtcacgtgc 89460
aaattctgca cttgttctca aagcaaacct ctcctgtgtt tgcaattagg atgttatcta 89520
ggagcatatt caaaactttt gaggttttta ttttagtttt tcttttatta tgtgctgttt 89580
tagtaatatc aaagaataca tgtaatatat gttatatggc ataacaataa aattaatgtt 89640
tatgagccct gattaaagaa tcaacaacat taacatcatc attgcaacaa ccctattaga 89700
atggaagctc tgtgaaggca aggatttttt tctgttttgt tcactgctat atccccagga 89760
cctagaggag tgtcagccac ataataggag cttagtcaat atttttaaa taagagcata 89820
aatctactta tatcctcttt cctcttatca tcactcccag cctcccctca gaggtagcca 89880
ctatcctatt ttagggtttc aatattccct tgcattttgt taacttttca catgtgtatt 89940
cccaaataat atattgtttg cttttgcttc tttttgaact ttatataatg gaatcatatt 90000
gtatgtatcc aattgtgagt tatgactttt acgcaacatt agtatttgag attcaactat 90060
gtgtagctcg attccattcc ttttcattgc tgaattgtat tttattggat atgtgtgcca 90120
taaattattt ttctcctgtc agttgatgtt tatcttttat gcttttataa acaaaacggc 90180
tatgactgtt cctgcatgtg cctcctggta catatgtgcc caactttctc taggatataa 90240
gcctcagagg gggactgcac ttggaatttt catttccaga gcccaaagtt tagctcatga 90300
gtcagagctg caatgtgccc tttgtccaca ctaggtcagg atcagtggga gtgctaccca 90360
aaatattttc ctagtggggg aatcagggag aggcagagac tgacctagtg aggccaggag 90420
ttactatctc aggtctctag tcaaaatggg ttgcaattag taaaagttca gattctgaat 90480
ccccttcatt atttatcttc ttcttcctcc tttacagtta tttttgttca aggtgcactt 90540
tattaaactc atacctaaca aacaaaactc taatgaatat tttgtctttc attgattgta 90600
aattcaatta gattctttga aaaaatttta actgtatttt cactttagca tggatgaaaa 90660
tttcgatttc tttaaaaaac atttttaata ataacacaat aaggtctacc ctcataacaa 90720
aatttaaggg cacaacacca tattgttaac tataggcaca atgttgtaca gcagatgtct 90780
agaatttttt tcttcatgct taactgaaac tttatagcca ttgaacggca acagtccatt 90840
tctatttctt aaaagtcctt tacaaaatga gctttctaca tgtttccatt ttgtttatct 90900
gataattttt tttcgttttt tattatactt taagttctgg gatacatgtg cagaatgtgc 90960
aggtttgtta cataggtata cacgtgccag ggtggcttgc cacacccatc aacccgtcat 91020
ctacattaga tattactcct aaagctattc cctccgcttg cccctcaccc atcactggcc 91080
ccagtgtgtg atgttccctg tcctgtgtcc aagtgttctc attgttcaac tcccacttat 91140
gagtgagaac atgtagtgtt tggttttctt ttcttgtgtc agtttgctga gaatgatggt 91200
ttccagcttc atccatgccc ctgcaaagga catgaactca tctttttata tggctgcata 91260
gtattccatg gtgtatatgt gccacatttt ctttatccag tctatcattg atgggcattt 91320
gggttggttc caagtctttg ctattgtgaa tagtgcctct gtaaacatac gtgtgcatgt 91380
gtctttatag caccatgatt tataatcctt tgggtatata cccagtattg ggatggctag 91440
gtcaaatggt atttctagtt ctagatcctt gaggaattgc cacactgtct tccacaatgg 91500
ttgaactaag ttacaacccc accaacaatg taaaagcatt cctatttctc cacatcctct 91560
ccagcatctg ttgtattctg acttttaat gatcatgatt ctaactggca tgtgatagtc 91620
tctcattatg gttttgattt gcatttctct aatgaccagt gttgatgacc ttttttttat 91680
atgtttgttg gttgcataaa tgtcttcttt tgagaagtgc ctgttaattt ccttcaccca 91740
ctttttgatg gggttgtttt tttcttgtaa atttgtttaa gttccttgta cattctggat 91800
attagccttt tgtcagatgg atacattgca aaaattttct ctcattctgt aggttttctg 91860
ttcactctga tgataattta ttttgccgtg cagaagctct ttagtttaat tagattccat 91920
ttgtcaattt tggcttttgt tgccgttgct tttggtgttt tagtcatgaa gtctttgacc 91980
atacttatgt cttgaatagt attacctagg ttttcttcta gggatttaat ggttttaggt 92040
cttacgttta agactcatct tgatttaatt tttgtataag gtgtaaggaa ggggtccagg 92100
ttcagttttc tgcatatggc tagccagttt tcccaacacc atttattaaa gagggaatcc 92160
tttccccatt gcttgctttt gtcaggtttg tcaaagatca gatggttgta gatgtgtggt 92220
gttatttatg agacctctgt tctgttccat tggtctgtat atctgttttg gtaccagtat 92280
catgctgttt tggttactgt agccttgtag tatagtttga agtcaggtag cgtgatgcct 92340

```
ccagttttgc tctttttgct tagaattgtc ttggctatgg gggctcttta ttggttccat 92400
atgaaattta aagtagtttt ttctaattct gtgaggaaag tcattggtag cttgatggga 92460
ttagcattga atctgtaaat tactttgggc agtatggcca ttttcatgat aatgattctt 92520
cctagccttc agcatggaat ggtttttccag ttatttttgt cctctcttat ttacttgagc 92580
agtggtttgc aattctccat gaagaggtcc ttcacatccc ttgtaagttg tattcctaca 92640
tattttattc tgtttgtagc aattgtgaat gggagttcac tcatgatttg gttctctgtt 92700
tgtctgttat tggtgtatag gaatgcttgt gattttcaca cactgatttt gtatcctgag 92760
actttgctga agttgctgat aagcttaagg tgattttgga ctgagacgat ggggttttct 92820
gaatatacag tcatgtcatc tgcaaacaga gacaatttga cttcctgttt tcctatttga 92880
atacccttta ttgatttctc ttgcctgatt gccctggctg gaacttccaa tgctatgttg 92940
aataggagtg gtgagagacg gcatccttgt cttgtgctgg ttttcaaagg gaatgcttcc 93000
agtttttgcc cattcagtat gatattgggt ctgagtttgt cataaatagc tcttattttg 93060
agatatattt cattaatacc tagtttattg agagttttag catgaagggg tgttgaattt 93120
tgtcaaaggc cttttctgca tctattgaga taatcatatg gtttttgtca ttggttctgt 93180
tgatgtgatg gattatgttt actgatttgc gtatgttgaa ccagccttgc attccaggga 93240
tgaaacccac ttgatcatgg tggataagct ttttgatgtg ctgctggatt cggtttgcca 93300
gtattttatt gaggattttc gcattgatgt tcatcagggt tattgtcctg acattttctt 93360
tttttgttgt gtctctgcca ggtttttggtg tcaggatgat gctggcccat aaaatgagtt 93420
agggaggatt ccttcttttt ctattgattg gaatagtttc agaaggaata gtaccagctc 93480
ctctttgtac ctctggtaga attcggctgt gaatccatct ggtcctggac attttctggt 93540
tggtaggcta ttaattactg cctcaatttc agaacttgtt attggtctat tcagggattt 93600
ggaggtctat ttaggcttgg gagggtatat gtgttcagga atttttctat ttcttctaga 93660
ttttctattt tatgtgcccc agaggtgttt atagtattct ctgatggtaa tttatatttc 93720
tatgggatga gtggtgatat actctttatc atttttttatt gcatctatga ttcttctctc 93780
tcttcttttt tattagtctg gctagtggtc tatctacaaa atagatagac tgtttatctg 93840
atatttattt tgtaattatc taataataat catcattatc atcagcatca tcattgtcat 93900
ctccttttacc catacataca tttgtgtctt tcaaataata atcccatctt tgaagtacat 93960
cctcatctgt agcagtcttc actctgcttt cttatatcat ttactatctt attttataat 94020
tatttacttc ccgtctttct tctctaacag atagtatttt tttagggcca aggaaatatc 94080
tcgatcacca ctatatcccc agcatctacc cctgtgcctg gtccataggg ctagatgcta 94140
agagttgagt tgaaccaatc tacctaatct taaccttcag tagcacaaca tggtttgtca 94200
gtggttaaga atctacactt tggagtcaga ctcacccagg atggaatcct ggcattacca 94260
cttattatta atagatacat gaccttgaac aagttcactt aattgttctt agcatcagtt 94320
tcctcttctg tgatataggg atgatacaga gctacctggt aggttgttgg aataattaaa 94380
tgagatgata tgtatgaaat ggcctggcac atagagtgcc taaatacacg ttgttctgat 94440
tttatttgga ctgtttgtgt tagtaacaga aatcaaaaag gtggagaaag gagaaaggta 94500
cttgggaaaa ttttctattt cttctccatg tttcattcaa gactgaggaa gggggcacag 94560
tttttaccca aggaaacgac atttttagcc aaaggaatta tgatcttagc atttagctga 94620
attgtatatt ggaagtaagc tccttccttg tggaacttat ggccttgcta gccttggttt 94680
gttggaagtg ctcttgctgg ctttctagtt agggtaggga aaggaaggct tgtggggagt 94740
gaagataggc catgatatca agccactgag tgtgcaaatc agtagaactt ttcgattgct 94800
ttctgttgta cttgggactt gaataaaggc tgatatttgt gtcttgctgg taaagtgctt 94860
gtaaagtgag tgaaagtttt ctttgttctt gtcctgccag agctgttcac ttggggctga 94920
ggggaggata acctttcatg tttttatttt tttttattct gatgactgtg ctgagcattt 94980
gaacgaaatg gccattggtg gaaagtaaag gtgaatggtg agaagacaat aggataatgg 95040
aaactgtgat ggacttggag tcaaattctt ctgaacttct cctctccaag tcttacttct 95100
ttcatctgta caatgaatat taaaatgaga aaataagctt gtcttcacag agttattgtt 95160
aggtgttgaa atcacccgac acagcaaaca ggctcccatt agggctcatt ttccttcatt 95220
ccttagtaag gaagaagtac ttataaaata cagcagttgt gctcttgtga atgatagcat 95280
gggcagttgt catctctctg aggcagatta acccagaatg ccacttgagt tttgtttaat 95340
gcttaggcat aagacatagg aaagacaaaa gttgaccttt gggtagtaag aacaatgttc 95400
cattttgttc aaacttgaat ttttttacta taggagactg agaattaacc ttccatgaag 95460
gttttaggat ttgctttctg actcttctct ttcatatcca cctgaaagag cttgggcaca 95520
gatgttcttg gagaaaggta gttaaacaag gtgacttctg aagctccatc cttgcccaaa 95580
gaacttatga gtcccttagt ggccaagtat tttgatggta gtagcctaaa agatgtccag 95640
gatcaccgtg catcattttt tcaacagaag cctcaggcat agggattatg cttggtactt 95700
tatgttgtgg aatggaatcc ggcagatgtc catgtgatct agagaaacac ctaaggaaag 95760
tgaagaaatg ggggaaaaaa taacaagact tgtatgataa tactaatcac tatccttgtg 95820
tatttattcc aaggacattt tctccattat ctgatttata ttaccactca cagcagcagc 95880
tcaataggat gggagatatt atccctattt tatagatgag atttgaggct cgaggagcta 95940
aaacaagaaa catcaaattc ctttgatatt tggtctgatt ttgttatagt tctcccttg 96000
gatgaggtaa agtcacaaaa ctgggttcat atcatttaat tagtctgaaa atgttgcctg 96060
aacaccacct taagttagat atcttaacct caggtttcct actttcattg ctgcctctta 96120
tagacataga ctatgagatt ggctaatccc agagaacttc cctaatccct tggcaagatc 96180
caaaaaggct cagtcacacc ctactaccac catctttagg agaagtctca gaaaattcag 96240
cttcacacta actcacttga gcatcaaata atagtagttt atgcatgcag gttaatcctg 96300
aagacctcag acttcacttg cctatttctg ccattctatg acatgtgttg cattggtttt 96360
ttgtgtcttt ccagtttgga gactgccagg gaccatgttt tgccaattga ctattacttt 96420
```

```
ccaccccaga agacctgcct gatctgtgga gatgaagctt ctgggtgtca ctatggagct 96480
ctcacatgtg gaagctgcaa ggtcttcttc aaaagagccg ctgaaggtaa agggacatgc 96540
acatgcactt ctgtttccct ttctccttta ccttccagag agagacacta acctttcagg 96600
gcccaggatt ttatcatctc agaaacagag tcattggcaa ggccctatca aataacttag 96660
gagcctaagg aagcaaattt ttgcacttgc tagttccctg gtttcagcag ccttgtttgt 96720
acaggcaatg taggcagtga aggtggtccc agctggggct tggggctcag tgggtcctag 96780
aaatgaagga aaaattaatg atttgaaaag atttaatttc ctcccttctt gttttctact 96840
ctgctggcta gtaaaggaaa aatttgtcct tattagagag gttagaagtg gagaaacccc 96900
aactgagtcc ccagcctgtt ccttgggatg aatatgagac tgtttcttag caaaggcttc 96960
ctggcctcgg ccccagaaag agagtgttct cactcttcag cagactatca gtctctgcac 97020
ctgctccctc ctgttgctgc ctccttggga cctgtctttg cgttaatagt tcctaggtag 97080
gtaagaactc agagtgaaga aacacattta ttctcctctc cagagacctg acctcaaagc 97140
ctgtccatta gtccctaacc ttaatctaag gtagcatctt atatctggct aaattggttc 97200
aagccctagc tccttagttt tatttagctt agaacaactc atgtctgctc aacccctaaa 97260
ggtgctcagc ctacattctg cagtagaaac tcccattttc aggcctctta tatatgataa 97320
tgtctcttcc tctaaccacc cagggcttaa gcttcctgct tatccacttc actctccacc 97380
ctgtatcgag ggctttcttc tcaaaaggac attgatgagg agcccctaga gagagatttt 97440
gtgctctggg accagacccg ttgttaaacg ccagtattca cctctgcccc gactttcccc 97500
aaagaggtac ttcccgccaa ggccttctc tttcctctca ctggctggaa gtgttgagtt 97560
ccatgtcaga accagaatag agaacctttc cttctataag ggctataaac cttgagaaca 97620
gtcttaaaga taggtatgta ggccacacca ttcaccacaa atgtactgat actcatcaga 97680
ggatggaaga agcaccagag agtttgaagc atctagagaa aaggtagaaa gagaatgccc 97740
tttaactgac ctcctcgatg atagtcaatc acaatgatga gtgttgattc atcattttgg 97800
ctgggtggca gaaatatcta taaaacagaa gctgccgtgt tgtttacttc cagtcctcgg 97860
ggcccacaag aaggcagcta tcatttggta ttactaaaaa catgccccat gttcagctca 97920
taccccaaa tgacccactg ctactgttta tgctgggcta gcatgaagcc cagggcccta 97980
gtgtctaggt ctggtcagtg aggcctagag cagagcctaa agagcctgag agcagtgcct 98040
tccttttcttc agagtactca tgaaaggatg gctgtcagaa aaggaagtga ggaggggctc 98100
cagagacttc agaccacccc aacttcccca atgagaccct ggcacttccc cataacctct 98160
cactcagcgg gccctgtcta tagagcagaa aatgaaacag agcagtcatc tagaggtagt 98220
gtatcagcaa gcccaggcac cacagtaata gcaaccatat cagatgggaa aggagttcaa 98280
gtgaacaaac aagcaaattc aatagtcaga taggttagat tatacttgat gctgtttctg 98340
ggttttacaa atctgggtta ccaaattgtt attttcagaa aacagaggaa atgctctatc 98400
acattgtgaa agggaagatt ttactgtcgt atcatatatc ctacatggga gctttctgca 98460
gaagttagag ctgaaggagg gagacaggca gaagggcagc tggcagggct gcctgggagg 98520
agctctgcta taaggtggat cctgtgccat ttgagaacag ggaagaaagc aatgaagttg 98580
tggggaggga atcactcaac tcacagaaca tacagaaatc cagcaaggtt tcaaaatgct 98640
ctacacccta gagtctctta agttagggaa actctctgag ctcatggggc caaatgctct 98700
tgcctgcttg aaatatgaaa aatcaacaat ggattccttg caaaaccagg aaaagggaac 98760
cttctgagcc ccttggttat tttgaaatac ggaccataaa tttcagtcct gagccctttg 98820
aaggtaggag aaggtggttt agaaaacaca gacacagaca catacacaca cacccccaa 98880
aataaagcaa aaaaaaaaat actggtgttt tctttctccc cacatctgta aagttgttgg 98940
attgatttta ctgccatcgt tatccctatt tgaaggcagg gggctgtctt attacccaaa 99000
gaggacattt attgatttga ttatcttttt ccatttttac agtgcatcat ctttttcacc 99060
catatggcct ttctggaggt ggttctcaat ctggcttgtt gaagcatcaa attacacctg 99120
tcttagagag agtagaaaca caaatctttc tcttcctcat ttacttgttg tagtcagtta 99180
actcagactg tgtattcaga ctcttgatta tcacttaatt catagtttca gaaatctctg 99240
gaatgggcac aagtacagga cttaaaagcc tggaatctca gacagaaata tatttctagc 99300
tttgatggtt tataacacat gggacttta ggctgtcatt gatgcagggc tcagcacaga 99360
gtcagttgta atctggccag gttttgttgt tgaggaagag tgggaagggg gagtcctaca 99420
ttttctcctt gtcagtaata ttggagaatt ggggtgagag tgaagctggg cagggaaagg 99480
tctgcataga aaaaagggtc tggcgagaaa aaatcatgct actaagccat gagggtaaaa 99540
tgaccaagtt atggttgaca gaaacttggt catagtgtgt gggggggagg taggggtga 99600
gggcagagag aaagttggtc taagtctgtg ttgggggaca gtgcttggtg ggatgaactc 99660
tgggttagaa acaggcatgt agggaaatag ttggtttatg gtgtgggtag gatgaatggg 99720
gcggtgaaag ggaaggcatt ttgaatgcta agagaccagg aagtcaaagc aaagcaatac 99780
ccataaacag aggtaagggc tcagagaggt tttagttgta tagtcttggg taagaaattt 99840
ccccttttga acctcagttt tccttgactg taaaacaacg gacttgaact agatatttca 99900
aaatgtgctt ccaacttaga cattttgtga tcgttctaca aattacaaac ataatcatca 99960
tcatttcagc aaactcacgt gtatttatac ctgcatatgt ttttggtctt gctttcctag 100020
aagatgacta atccaagatc ctaatcaatt aaagaagcaa tcttcagatg gggatagagc 100080
cagctgagag agtgtactat gtatggagtg ggttaaaact caggactctg agatttttac 100140
cttgtgatca ttgctgggta acttcctttc ttttctattt ctcatctgga aaatcaggat 100200
atgaatcccc atctctacct cattatgttt caaagagggt taattaatcc atcatgtgca 100260
ttatgtgctc aagaatttac tatttttcag atattttcta gtaaaacgtt ggagattata 100320
tgtccatttg ttttgtacac atggagtgct gtttggtaca catcataaaa ttgaaactgt 100380
agtttacatt ctgaactcaa agaattacac catcctcact gatgtttaca ataggtccca 100440
atttagtttc tttggcaaat tttatgtaag tatggctttg attctctctc tcaccccagg 100500
```

```
tttttgttag ggaagaaatg caagtgaacc ctcattgaac tctttctgtc ctttaaatcc 100560
attctttccc acctcaactc atgtggaatt gaatgttacc tctagtttgg agtctagcag 100620
agagtttttg gtgcatatca gtgtcccctt cactccctga ctttttgagt aacatttccc 100680
agaggcaaat taactctgct aagaggatct gcttgcagct tcaacagagc cttcatcagg 100740
tatctttggc caaggagttg actgatcctg actttgcgag tcctagagat cttttcacaa 100800
aactcctctc atgtttctgt ctctggtttt cttaaaagtc gcagacagac tttagattta 100860
ggggttggtt aacttttttgt aaagggccat gtagtaaata ttttaggctt tgtagatcat 100920
atggtctctg tgtcaactac tcagctctgc ctttgcagga tgaaagcagc catggataat 100980
acttgaacta atgggagtag ctgtgttcca ataaaacttt atgggcactg aaatttgaat 101040
ttcacttaat tttcacatat catttaatat tatttttctt tttaaccatt taaaaattta 101100
gaaatcattc ttatctcgtt gggcctcaca aaaacagatg gtagagtaga tttggtttat 101160
gggctgcagt ttgttgacct ctgctttaga taatcacttc tgtacttata aatctgcaaa 101220
ggtttttatgt tttcccatct cttggtattt tagtagctct ctagattatc taatttaaaa 101280
atttttttctc agtaggccaa agtttgcaca tcttgttagc acagaatgcc tggcctagtg 101340
gcttcttggc cctgagcctt ttactaaaca ggagaaaaac taaatgtcta gaaatgctag 101400
aagaggatac tattttgttt taatgatcta gtagatcact cctccttgca atacccagag 101460
gagaaactga aaatatttca agcattttct agacttctgt gttgtaaatg tgtggataac 101520
tatgaactat acatgaaagc acttttctgg atgacacata tattccagat ggcaaaaagg 101580
aagcactttg gggactctct ggtaccaagt atcatggaaa aattgtgtgt ctcatagaaa 101640
gtagatccca ggaagccagc tgagttgtgg atctgccata tattacctca tgattctgtc 101700
ttcgcacact cactggctta attctgggcc tccccataac acgactagac cacaggcttg 101760
cagaagaaat aatttagctc tgtaactcat tgcagttggt gcccacccaa gtctctgtca 101820
gtgcccaatt cgggagccat gccaagaatt tgccattgct gcttcgtagt ggccctgtgc 101880
ctgcttattt atagcctgtg catttatga aacagagatt aataagaagt tgccatagta 101940
cttgcaccat tatgtaaata tctgcaatgc ttacatagcc tttgtcactt gcaagatctt 102000
ttgagtccac tgccttctgc taccatgcct taccaatttc ctagtccctt attattattt 102060
tttaatttat tatatttaac ttttgtgata catgttcaga atgtgcaggt ttcttatata 102120
ggtatacacg tgctgtggtg gtgtgctgaa accaacaacc cgtcatctgc attagttatt 102180
tattctaatg ctatccctcc cctagcccag tgtgtgatgt tcccctcccc gtgtccatgt 102240
tttctcattg ttcaactccc acttatgagt gagaacatgc agtgtttggt tttctgttcc 102300
tgtgtttgtt ttctgagaat gatggtttcc agcttcatct atgtccctgg aaaggacatg 102360
aactcatcct ttttgatggc tgtatagtat tccatggtgt atatgtgcca cattttcttt 102420
atccagtcta tcattgatgg gcatttcggt tgattccaag tctgtgctat tgtgaatagt 102480
gctgcaataa acatacgtat gcatgtatct ttatagaaga atgatttata atcctttggg 102540
tgtataccca gtaatgggat tgctgggtca aatgatattt caggttctag atccttaagg 102600
aatctccaca ctgtctttca taatggttga actaatttac acccccacca ccaatgtaaa 102660
agcattccta tttcttcaca tcctctccat catctgttgt ttcctgactt cttaatgatc 102720
accattctaa ctggcatgac atggtatctc attgtggttt tgatttgcat ttctctaatg 102780
accagtgatg atgagctttt tttcatatgt ttgctggccg cataaatgtc ttcttttgag 102840
aagtgcctgt tcatatcctt cacccatttt ctgatgtggt tgtttttttc ttgtaaatat 102900
gtttaagttc cttgtagatt ctggatatta gccctttgtc agatggatgg attgcaaaaa 102960
tttctctcat tctgtagctt ggttgttcac tctgatgcta gtttcttttg ctatgtagaa 103020
gctctttagt ttaattagat ttcatttgtc atttttggct tttgttgcca ttacttttgg 103080
tattttagtc atgaagactt tgcccattca ctattgctac aaagagaaca aaatacctag 103140
gaatacaact tacaagggat gtgaaggacc tcttcgagga gaactacaaa ccactgctca 103200
aggcaataag agaggacaca aacaaatgga aaaacattcc atgctcatgg ataggaagaa 103260
tcaatatcgt gacaattgcc atactgccca aagtaaatta tagattcggt gctatcccca 103320
ttaagctacc attgactttc ttcacagaat tagaaaatac tactttaagt ttcatatgga 103380
accaaaaaga gcccatatac cctagacaat tctaagcaaa aagaataaag ctagaggtat 103440
caagttacct gacttcaaac tacagtacaa ggctacagta acccttatca attttgtatt 103500
gcctgtccat tttctgcagc cagaagcttc ttcagtcctt taagggaatt tctgggtgac 103560
tatcaaactc tggtagttca tttttgcagt tgactgctat tgtgaggata agtgtcagac 103620
tcactctctc ttcagagata gaaattatgt attaattatc tggattctag acccacagca 103680
aggagcaaac tgctcctcaa aataactgaa ttcttcgaga agtcatcatt gtaaaacaat 103740
atcttcagtt atagtagcca tgtgtgcatg cttctggaaa ctgtttttca gattttcatc 103800
ttccttccct gtctcttcat agcaaggcag ctgctttcag ccttgtacag atgctagtga 103860
gctttgtacc tacaaacctg agaaaattga actgagattt ggaggtgaat gactcttgat 103920
aaagggaaca aggtttagaa ttatcagtcc ctttgctccc aggctgtgtt gtgactactt 103980
aggcactcca gtgaaatcac tattcctcct atctagacta atgcctgtcc ctgcagagca 104040
cctcatgaga acaggcctgg tagtaatatc ctcatgcatt cagtcagtaa atatttacgg 104100
agtgcttact acatgtagga tattgggctg acatactcaa ggtacagggc ttgcttccag 104160
gaggttatag tttattaatc ataaaagtgg catttttttt gagacggagt cttgctctgc 104220
ctgtcgccca gactggagtg cagtggcatg atctcggctc actgcaagct ccgcctccca 104280
ggttcatgcg attctcctgc ctcaccctcc cgaacagctg ggactacagg ggtgcaccac 104340
cacacctagc tatttttttct tttatatata tatatatata tatatatata tatatatata 104400
tatatttttt ttttttttttt tttttcagta gagacagagt ttcaccatat aggccaggct 104460
ggtctcgaac tcttgacttc gtgatccacc cacctcagcg tcccaaagtg ctgagattac 104520
aggtgtgaaa atgtgacaat ctttaaagct cttcagtgga tgaaaggcca ccctatctac 104580
```

```
tgtccatttg aactttgcaa ctatcttggt acagagtgag aagttattct cttggttttc 104640
catatgagta aactgaggct ttgccagttc atcagcaggt aataaataat gtatctggaa 104700
tttgaaccca ggtcttctgg ggtcaaaggc agcattcact ctgttccatc acagcagctc 104760
ctcaaataag ccaacataga aaccaagtac tatgcctagg caacaagaaa ggcagcaatg 104820
aagagcaaca gcagagtgaa atatgagaga aggaagttaa gaaagatgtt aagtactgtg 104880
gggagtaacc aagaaaccac caagtatcgc taacatcaca gggagcttgt cttcctaaga 104940
aaactccaag cacttaaaac agctggtagt tcatcagcaa ctctctttat tagatgtatg 105000
agggacatgt gggccatagt ccttctacca acttatatgc ttcaggggga agttctgatt 105060
ctgatgagac ccagcatggt cgcttttaat tcactgttgt cacacaacta tagaacagga 105120
agcacaactt aacacctgtg ctcatgagaa ttttgctcct tatgaccaag ctaaagaaag 105180
agcttagaca ggatgtgagg atataaatgt agattcatgg ttccttggct ctttggtttg 105240
agccttctca gcagagcatg ccacagagtg ttttccatgg ggccagtagc aagagaaatc 105300
catttccctc ctcctcgatg tcagaaaaca gagaatattg tctttcagga tagaattaaa 105360
aagtcataga ggcagcaact tgttttccta tattagggtt ttaaaattct gtttttcctt 105420
cctctcctga gtcacatcat tgtgtggatg gaccttgatt tcactgtggt atctggatgt 105480
gggccctgaa ggccatggac ttctaacagt tccttaagtt acagaagcac attcctatag 105540
gtcacaagct catttactta caggatggtt gattcagtca caggttattt catgaaaata 105600
cttaaaagat ttgcagtgtt caaaactgca ggatctttaa acactaaaac ttgaaggaag 105660
ggaatttgga aatcaaaaaa tctggtcaaa ccgtttcatg gaaaagtaaa gtgaggctca 105720
gagagaggaa attactttcc tgggtttcta tagcatataa atggcagaag tgagagcctc 105780
cctgccattt atagttttct gcctgagaga ccctcctgct tcacagctaa ttagcagagt 105840
tacagaggtc attaccttgc aattctcaag aattatgtga ggcagtatag taagcattta 105900
tggcccttgg ttcccagaag gagcttagtc cctgatagtc ctctctgcct ttgctgccat 105960
tgtgtgagac catcttctgt aactgtatgt cttcccccct agtaagttaa tgagtaataa 106020
aggtattccg tagtgagagg actctgtaag agaattcttg gtgtaaggat tgttgcaagg 106080
ttgttttgtg tgtatgtgca tgtataaact tttttaggga gtgtattcat agcttttaca 106140
tggatctcag aggctctgta acagaaaatt acagaatact ggtcttgtct ttggtaagga 106200
ttttatagac ccataaggga gtattctgac tacagtgata tccaacatgg ctatttaatg 106260
cctggcattt tccccacata acatacgttt attcaacagt cagtgcctac tgtgtacatg 106320
agacctatac caggcactgg gataagagac atgaaataac agctaaaact gtttattgag 106380
cagtcaatat gcattagatg ctttgtaggc attttcttat tcaatctgta taccctcaat 106440
ttacaaatga gggaaccgag acacaaaaga gttgagtgat ttgcccaaag tcatacaaat 106500
agtcagtggc tatgtggtga atagttacca acatgaaaga gtgagattac tgctgtacta 106560
aaagtaggca cataattccc tgagcagata gtatgagaga atgatttatt ttacctggaa 106620
agtttaggaa ggcttcacag aggagttaag ggttgatctg gatcttgagg gatggataag 106680
aatttgccag atacaaaaag gtagaaagag aacttcagga ggagggaaca ggttgagcaa 106740
agacaaggtg atatgaaagc gggaggcttg tttggggagc attatggaat ctcgaagtca 106800
ttgtggggaa tctcatcaga tgcagcaagc tgcttgacag gccttcaatt ggctctttgt 106860
accttgctcc ctccccatgc tgagctgtcc atagctgcct taggctggtg tctgggattt 106920
tcggaaggtt actatccagg tagtgtaaca agatgcagtg taagagcacc agatcggggc 106980
tctggctctg ctactgactt aacacctggc attaagcatg tctagttccc tctttgtaca 107040
ttaaaatctc cattggagca gtaacatggt tgtattaaat gatcttgaag attttaaaaa 107100
taaatatata acaatataaa tcgttaacaa taattttagt agtaaatctc taaaatttta 107160
cagataatcc agattcatcc attggccaat ggttcacttt gtatgcataa ttttttggga 107220
aacaggcaga ccgaatttca atccttagtt gtaagactta atacatatgt gacctcaagc 107280
aaattatatt gaatgcctct ataaggataa taatatctta cagaactatt gtaagaacta 107340
aatgatgtgt aataaagctc ctggtactca gtcagttttg gatccttttc ctagagtgag 107400
tcttggtcat aggcacgcat atacttgcag gggtccctga gtaggcagaa agaacaaatg 107460
agagatggta tctgtggtat tccccaggta aaggaggcct tgggttggtg taagatttca 107520
cttcacttta gagttactta attagggacc agaaaggcca tcgcatctgt atgagaatat 107580
aacaaaggtc aatttcttcc tctttacttt ttacgctgtg agtaacattc cccagccagc 107640
ccagccggca cgtgttcttt gcctctcctg acttccagac tttggtcttg aaggtgtcag 107700
agctctctgt gtatctttgc ccccaacagg ataagtctga cctccccagc aaattcaact 107760
cctaagccac tgtccaggag aagagctagc aaggtcataa attattctcc atattttcca 107820
gccattggtt tcccttgtcc agccagaggt gtgtcttaaa gtatgctgag gctagattca 107880
atagaaacct gagccagcac ctgtgtaact aatttttaaa actccctttc ctgaagctgg 107940
atgaatattt tttaaaacta agctggatta tcttttatct agcatgccgt ttcctacatt 108000
cctagtgcta tggacctctt ggaggaatgt agtttggtta tagtggtatt gtcttgcttg 108060
tctgttgtgg gggaggagga catttctttc aaaaacaagg taatacttcg gtctggacta 108120
tgactatttt gtttaaaatg aaactatggc actgtactgg tactcattct gcttcctata 108180
ggttagcttt acatccctct gtcttcaccc actctacagt tctgatcctt ttaaaaagca 108240
gccaaccaaa accagcaagt acatactgct tatctctgac ttctacctga atcaacttca 108300
gatcttgtcc aaagctccat ctgaagagag ggggataaca ccctgccaag agccctcagg 108360
gcccatcagt aagtagacat cctgtccttg aggtctctta actctgctca gcttcagaat 108420
acagaagggg ttggttcttc atttgtgttg tttataacta aaagcctcct acttcccgct 108480
ttttttgcat agcttcttct gccatcccac ctgtgtagcc tcttcaactc ccctaaaact 108540
cctctgtagc ccgtgtcact tggaaagagt tttctttgtc tcttttgcaa cttgacaatg 108600
actagccagc aagtttaagt tcaaattatt gttccatggg aacagagata gatataggaa 108660
```

acaaaaaaag ggatatggag gtatggagta atttcccacc tacctagtga gcactactga 108720
gatattcaaa tgctctctac tcaagaattc tattgatata aacgtaaaaa acttgatctt 108780
aggtctaata tccattagta gtgtgacctt gggaaaacga taccactccc aaaggcttag 108840
ttttttaac tataaaatag gaataatgat gaccaccccc agaggattca taaggataac 108900
atgagataag gcaacttgaa atttcctagc atggcgatag acttttgaaa ataaaatgaa 108960
ccaaacactg ataacagtac ttcctagtgc acaaatgaga aatcagtccc tcatcaaatt 109020
acagcacatt tccaatgctc cgattatgtc actgtagaaa tgctaatgtg gattaaataa 109080
tttgtctgtt gctatttata tggataattt gatagtaatt atttttggac atggatagtt 109140
ttgaagcctt acagatgagt ccatccccaa gtacccaaaa ttaaagaaag ttggctagag 109200
tgatggcaag gtggcagcac agagctccct gggttctggg ccctgtcccc tagctaggga 109260
gaactccagg ctataagcat ttgtattctc atagtccaat ggcagggaaa agggttgaag 109320
gtgagtactt ttcactcatt tatttttca acaagcatgt atggtgtcag gccttgtatg 109380
catccacaga caaatgtgag ctagccctga cctcaaggag atttcagttg cagctttagc 109440
actgcaaaga gtatctacct gcggcagata caatgtgatg ggacatggcg gagaaaaaat 109500
ctataaacag agcctcccca tccccaggca tggaaacaat cctaacccag gctggcatag 109560
tacaatgggc ctgtctctat cagcaggttt ggaagcttta acaacaacaa aaaaaacaat 109620
aataatgatg atgataatca tagtgcctaa tgttaccaaa cattttccgt gtgttaagta 109680
ctatactaag tgcatactta atcctcacag caactctata aggtagtaga tactcttact 109740
actaccctga ttttacaaat atggaaactg aggcacagaa gactgagaga acaggaatac 109800
acctaattca cctcagttca acaaacacca agcatctgtt ttatgtcagg cctcgtgctg 109860
ggtgccaggg agagagaaat gagtaaagca tagtttcagt ccagtgggag caaatgacag 109920
cacacagtgg acacatatat tgcagccctt ctgctttatg ctaagaactc attgtcagtg 109980
atgaatcaaa cacagtcctt ctctcaaaga tcttcaagct tagtaggaga tatctgtgtg 110040
aaaacaaaaa ttaaagactg ctgtgataag tgtcataaga gataagtgga aaatgagaga 110100
gagatcactg tagcagttga ttggtttaaa tcaaagcccc ccaaaaaaca gtgttattga 110160
gaattataga acaactaatt gatttaaatc aaagcccaaa cagaacagtg tttgctaatt 110220
ttatttcagg ttggttgata gattttcatt ttttattcca tcccgacaat ggaagattag 110280
tgcttgtttc ccacccaagg ataccaggat atttcaggga ctgtattaca atatagttaa 110340
attattcctt tatctcaaag cacacccaca ctttctccta tcctttcctt tactcaggct 110400
atctcttctg cctcaggtgc tttttctcca catttccata ttcttaagtc ctaccttcct 110460
tcaaggcctc actcgaatgc ctcctcctcc atgaagcatc caccccatcg aaaggtacct 110520
cgccatctcc tgtactccca catcacttca tgggtgtctc tctgtggttc ttaccacttc 110580
ctgctttatc tttcagtaat gcacttacag ttctctttcc tccactagac agagctcttc 110640
agacaaagat tcacttggct gaaaccatga ttttacttta aacacattga aaacctctac 110700
cggaatgcat tgtgtctggt gggcttcaac cttaattctt aagtatgtga aaatacatta 110760
cctatctgga ggtttacact ttctgctaat gactttattt ttaagtccac caccctaaca 110820
caacaaatgc ttaaaacatg tcttcatttc ctttaggtct ggccctcatg catgcatata 110880
atttatagag tcactgtttt gctcggttgt cctcatgcct ctatattatt ggaggtttag 110940
attgtttcca cacacttagg ttgtattcat gtacattttt ttttcttttt aaatttccct 111000
agcatccatt cccaccattg gaaattcagg gtcaaaacag gggttgggaa ttggagcatg 111060
tgtatcacag ataaccaatc atgtgttatg acttaagaat ttatgaaagg gccctctacc 111120
tgaagatatc ttgctactga tgctgtctca cagtgtctga aactcccatc atatgtggaa 111180
ttgttttgga agattttgcc tcctggggca cattcagcca taatcaggaa atagtattga 111240
gcattagact gtcagtatgt ccattagcaa gactgtggaa gaatggaatc accaatatta 111300
tattttatag gggatacaga attcaagaga agttctgaag agaaaatgct tatctagaat 111360
aggaaggctt agatacagca tgaaagctgc aggctttgag gagccagagg tcaaatgaaa 111420
gcactgagta tttgtttata tgaaagaaca gaaagggaaa agagaagcag aggaagggat 111480
agtagagaga aatgaataag ttttatccat ttaacttgga attgtgtttg gctatgggca 111540
caacagaagc agtgagatca ctttatttta ttttattctt catagacagg gtcttgctat 111600
gttgcgcagg ctggagtgtg cagctcttca caggtgtgat catagtgtac tacaccctcg 111660
aactcctgaa ctcaagcaat cctccaacct cagcctcctg agtagctggg acaagtgcac 111720
accaccacac ccaatgagat cacttaaaaa ctagggagag atgtgtgagt tctgggcaac 111780
cagtagttag aaaaccagga ggggtttgga aatcagaaaa ccagcagagg caggaaaact 111840
cagggcagca tggcagattt agtatataca agtaggttca caccagtcat cagacagaat 111900
tgtaactgct gatgtggagt agaggctagc tttgtctgct gtgtgatacc caaaccttta 111960
agaatagtag gtgtatacgg ggaattggag ggagataggt ggctgtattt actaattggt 112020
tgatttcact gagatggttt gggtattgtg gcttccagat gctcatattt tctttttgg 112080
gtagagactc caacatcatt acagaactat aaattacata tggaaaagaa aggcctccta 112140
tgttagaata gaaaatagaa tgctgtgggg ttgagggaca gagggtctgt ctaggaagtc 112200
agatagcatt ttcccgttct gtccctcaga gttccttgtc cccattgaga ctcaatttct 112260
cttactttgg tttctagtgt taccacccac tgttcttttc catctcaacc ctgagtataa 112320
gtacagatca cattccttgg gttcttagaa cataatagaa atgaactctc attcatcaaa 112380
atgcccatta gtaaatactg agggagaaca aactagaaat ccagtataga aagtaaaaat 112440
aggattatat tccttgcaat ctcagaaaaa acaatgaaga gctttcttcg ggcattagac 112500
accttcccat aaggtggctg actctctttt agtcatgtca acttgaccaa atcttcactt 112560
ggtagcactt ctttcttgtt cattaaccca tctgctatgc tcctatgggg tcctagagaa 112620
atgccgctca tgtacacgca tatccaataa cacaaagatc actctcgact ggcaagccct 112680
tttatgatgc tgtgagcatt tgataccctt gttgctagta atatcagtga gtgacctgac 112740

```
ccatatttgg aacagaatat gatcagtata ttgcctcaaa gaggccctca ctgttctaaa 112800
aaatataatt ccagagtttg ctgactcaca ccgtggaata tgtgcaaaaa tgaatcctgc 112860
agataagcct ttctctgact agtttcagaa tttttttctg ggtaatttta aaattatttt 112920
tttatttttg taggtacaaa gtaggtgcat atatgtatga ggtacctgag gcattttgat 112980
acaagtatac agtgtgtaat aatcaccagc gtcaatgggg tatcccttac cacaagtatt 113040
tatcctttct ttgtgataca aacaatccaa ttatattctt ttagttattt taagatggac 113100
aatgttattg ttgactgcag tcaccttgtt gagctatcaa atactagatc tcattcattc 113160
taactatatt tttgtaccca gtagccatcc cacttcctcc cctcccacta ccctttccag 113220
cctctgataa ccatcattcc actctctatg tctatgagct caattgtttt aagttttagc 113280
tcccacaaat atgtgagaaa atgccaagtt tgtctttctg tgcctggctt atttcacgta 113340
atataatgtc ttctagtgcc atccatgtta ttgcaaatga caggatctct ttctttttta 113400
tggctgaata gtactttatt gtacgtatgt accacatttt cttcatccat ttgcctgttg 113460
atggacaaga gttgcttcca aatattggct attgtgaata gtgctgcaat aaatgtggga 113520
atgcagatat ctcttcaata tgctgatttt ctttctttag ggtgtatacc cagcagtggg 113580
attgctgggt catatgatag ctctatttttt agtattttgt ggaacctcaa atctattctc 113640
cataatggtt ttactgactt acatatccac caacagtgta tgaggatact cttttctcca 113700
catcctcacc agcattcatt acttcctgtt ctttggatga aagccatttt aaccgtggtg 113760
aaatgagatc ccattgttgt tttgatgtgc acttctctga tgatcagtga ggttgaggac 113820
cttgtcatat atctgtttgt catttgtatg ttttattttg agagatatct acccagatct 113880
tttgcccatt ttgtaatcag attgttatat attttttttcc tatagagtta cttgagctcc 113940
ttatataccc tagttattaa tacttggtca gatgggtagt ttgcaaatag tttctctcat 114000
tctgtgcatt gtctcttcac tttgttgact gaatcctttg ctgtgcagaa gctttttaac 114060
ttgatgtgac ctcatttgtc cattttttagt tgcctgtgct ggtatggtat tatccaagaa 114120
atttttggcc agattaatgt tttggagagt ttccccaatg ttttcttgaa gtcgtttcat 114180
ggattgatgt cttagattta agtctttaat atgttttgat tattatattt gtatttgctg 114240
agagataggg ctctagtttc cttctgcata tggatatcca gtttttccag caccatcttt 114300
tgaagagact atccattctt taatatacat ccttggtacc tttgttgaaa ataagttcac 114360
tgtagatgta tggacttgtt tctgggttct ctgttctgtt tcattcgtct atgtgtttgc 114420
tttcatatga ataccatgtt gttttggtta caatagctct gtattataat ttgaagtcag 114480
ataatgtgat tcttccagtt ttgcttggtt ctttttcctc aagatagctt tgcctatcct 114540
gggtctcttg tggttctata tacattttag gattattttt tctatttatg tgaagaatgt 114600
cattgatatt ttgatataaa ttgcattgaa tctgtagata gcttcaggta gtgtggacat 114660
tttaacaata tcaattcttg aaattcacga gcatggaata tcattctatt atttggatgt 114720
cttcaatttc ttatatatgt attatatata tattagtttt cattgtagag atatttaatt 114780
tatttaacta aatttattgc taggtatttt attttatttt tacctattgt caatgggatt 114840
gttgtcttga tttctttttt agattgttca ctgttggcat acagaaaagc tactgatttt 114900
tatatgttga ttttgtatcc tgcaacttta ctgaatttgt ttatcagttc taataggctt 114960
ttggtgcagt ctttaggttt ttccaaatat aagatcatat cgtctgcaaa caagaataat 115020
ttgacttctt tcttttcaat ttggatgccc ttcatttctt tctcttgtct gattgctcta 115080
gctaggactt ccagtactct gttgaataac agtggggaaa gttaacatcc ttgttttgtt 115140
tcagatctta tagccaatgc cttcagtttt tccaaattta gtatgatgct agctatgggt 115200
ctgtcatata tggcttttgt tatgctgaag tatgctccct agtttttga aagtttttgt 115260
cttttaagga agataaaaat tgaatgttat caaatgcttt tcatgtaaca attgaaatga 115320
tcaagtgctt tttgtccttc attctgttga tatgatatat cacattgatt gacttagatg 115380
tattttgagc catccttgca gcccttggta aatcccactt agtcatggtg aatgaacttt 115440
ttaatgtgtt gttgaattca gtttgctagt attttcttga ggatttttgc atcaatgttt 115500
atcagggata ttggcctata gttttccttt ttgtgtgtgt atattttgga ttttgttatc 115560
aggttaatac tggccttgta gattgagttt ggaatgattc tctcctctat tttttgaaat 115620
actttgaata ggattgatgt tacttttttct taaaatgttt ggtaaaattc tgcactgaag 115680
ccactgggtc ctggactttt tactgctgag aagacttttt gttacagctt caatcttatt 115740
atttgttatt ggtctgttca agttttagat ttttttcgtg gttcaatctt cccaagttgt 115800
ctgtttctcg aaatttatca atttattcta ggttttccaa tgtattgtca tatagttgct 115860
catagtagcc tctaatgatc ccttgaattt ttgcagtaac cattgtaata tttccttttt 115920
ttaaatctct gattttattt gagcattctc tttttttctt agtctagcta aatatttgtc 115980
aatgttgttt cttcatccac aaaaccaact tttcgtttca ctgatgtttt ttgtattttt 116040
tccttttaat tttatttatt tctactctga tctttatcat ttcatttatt ccagttattt 116100
gagtttggtt tgctcttgct tttctagttc tttaatatgc attgttaggt tatttatttg 116160
aacttttttga tgtaggtgca tattgctata aactttcgtt ataatattgc ttttgctgga 116220
tcccataggt tttagtatgc tgtttagtat gttttcaatt tggtacattt caataaattt 116280
ttaaattttc ttctttattt attgacatag tcattccaga gtatactgtt taatttccat 116340
gtggttggta tagtttccaa aattcctcgt gtttttgatt tctagtttta ttctattgtg 116400
gtcagagaat aagcttgata tgattgcaat ttttaatact tttttaaaaa cttgttttgt 116460
ggcctaagat atgatctgtc attgagaatg atctatatgc tgaggaaaga atgtatattc 116520
tgcagccatt ggataaaatg gtctttaaat atctattatg tccatttaag acataatgca 116580
ggccaggcgc ggtggctcaa gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccga gacgggcgga 116640
tcacgaggtc aagagatcga gaccatcctg gccgacacgg tgaaaccccg tctctactaa 116700
aaaatacaga aaactagccg ggcgaggtgg cgggcgcctg tagtcccagc tactcgggag 116760
gctgaggcag gagaatggcg taaacccggg aggcggagct tgcagtgagc cgagatccgg 116820
```


130

ccactgcact ccagcctggg cgacagagcg agactccgtc tcaaaaaaaa aaaaaaaaag 116880
acataatgcg gattaaggcc aatgtttcat tgttcatttt tctgtctgga taatcttttc 116940
aatgctgaaa gtggggtgtt aaaatctcca aatgttattg tattgggatc tttctcttct 117000
ttcaactctg ataatatttg ctttagatat ctgggtgctc cagtgttggg tgcatatata 117060
cttaaaattg ttgtatcctc ctgatgaatt gacccttta tcattatata atgaccttct 117120
ttttctcttt gtgtagtgtt ggtcttgaaa tctattttgt ctgatattag tatagctgct 117180
aatttttttg gtttccattt gcatgaaata tctttttcat tcctttattt tcaatcaatg 117240
tgtttcttta tatttaatag gtgaaatatg tttcttgtaa ataaaaatta ttattttaac 117300
atattttaaa aataatactt tttaaataat aacagttatt attatttttt aaattttcat 117360
tagttttggg agcccaggtg gattttgatt acatgagtga gttctttagt agtggatttt 117420
gagattttag tggagcagtc acctgagaag tgtacattac ccaacatgta gttgtatgta 117480
tattatatat acagtatata tataaagcat atatacacac tatatatagt atatatgtac 117540
atatagtata aatatatata gtatatatgc tttatatata gtgtatatat gctttataat 117600
tgtatatata tgctttatat atgttgtgta tatctagtat atattgtata tatagtatat 117660
ataatatata atgctttatg tattgtattt atatattgta taatatataa agcatatata 117720
gtatatatac tatatataaa gcatatattt tgtatatata ttatatatgt tgtgtatata 117780
tattatatat ataattaaat tctgggatac atgtgcagaa cttgcagttt tcttacatag 117840
gtatacatgt gccatggtgg tttgctgcac ccatcaacct gccatataca ttaggtattt 117900
ctcctaatgc tatccctccc ctagccccac cctactccct gacaggcccc agtgtgtgat 117960
gtccccctcc ctgtgtccat gtgatctcat tgttcaactg ccacttatga gtgagaatat 118020
gcggtgtttg gttttctgtt cttgtgttca ctgagaatga tggtttccag cttcatccat 118080
gtccctgcaa aggacatgaa ctcatccttt tttatggcta catagtattc catggtgtat 118140
aggtgccaca ttttctatat ccagtctatc actgatgggc atttcggttg gttccaagtc 118200
catgctattg tgaatagtgc tgcaataaac atatgcgtgc atttgtcttt atagaagaat 118260
ggtttataat cctttgggta tatacccagt aatgggattg ctgagtcaaa tggtatttct 118320
ggttctagat ccttaaggaa ttgccacact gtcttccaca atggttgaac taatttatgc 118380
tcccaccaac aatgtaaaaa cgttcctatt tcttcaaatc ctcactaaca tctgttattt 118440
cctgactttt taatgatcac cattctaact ggcatgagat ggtatgtcat tgtggttttg 118500
ctttgcattt ctctaatgac cagtgatgat gagctttttt tcatgtgtgt tggcagcata 118560
aatgtcaaga agtgtctgtt catattcttc acccactttt ggatggggtt gtttggtttt 118620
ttttttcttg taaatttgtt taagttcctt gtagattctg gatattaccc ctttgtcaga 118680
tggatagatt gcaaaaattt tctcccattc tgtaggttgc ctcttcattc tgctgatagt 118740
ttcttctgct gtgcagaagc tttttagttt aattagatcc catttgtcaa ttttggcttt 118800
tgttgccatt gcttttggtg ttttagtcat gaagtctttg cccatgccca tgtcctgaat 118860
ggtattgcct tggttttctt ctatggtttt tatggtttta ggtcttgcat ttaagtcttt 118920
aatccatctt gagttaattt ttgtataaca tgtaaggaag gggtccagtt tcagttctct 118980
gcgtgaggtt agccagtttt cccaacacca tttattaaat agagaatcct ttccccattg 119040
cttgtttttg tcaagtttgt caaagatcag gtggttgtag atgtgtggtg ttatttctga 119100
ggcctctcct gtgttccact tgtctatata tctgttttgg taccagtacc atgtggtttt 119160
gggtaatgta cccttgtagt atggtttgaa gtcaggtagc gtgatgcctt cggctttggt 119220
ctttttgttt aggattgtct tgactatatg agctcttttt tggttccata tgaaatttga 119280
aaagtaaaca gtacaataag atgtaaatag aaacaacaaa gtgataacaa gcagagagat 119340
gaattagaaa aaaatatttt ttttctaatt ctgtgaagaa agtcaatgat agcttattgg 119400
ggatagcatt gaatctataa gttgctttgg gcagtgtggc cattttcatg ataatgattc 119460
ttcctatcca tgagtatgga atgtttttcc atttgtttgt gtcctctctt atttccttga 119520
gcaatggttt gtagttctcc ttaaagaggt atttcacatc cttgtgaatt gtattcctag 119580
gtattttatt ctctttgtag caattgtgaa tggcggttca ttcatgattt gattctctgt 119640
ctgttattgc tgtataggaa tgcttgtgat ttttgcaaat tgattttgta tactgagatt 119700
ttgataaagt tgcttatcag ctttaaggat atttttgggt gaggtgatgg ggttttctaa 119760
atatatggtc atgtcatctg caaacggaga caatttgact tcctctcttc ctatttgaat 119820
acctttattt ctttctcttg cttgattgcc ctcactgtaa ctttcaatac tatgttgaat 119880
aggattggtg aaagagagct tccttgtctt gcactggttt tcaaagggaa tgcttcagct 119940
tttgcccatt cagtatgacc aatatgtagt cttttattcc tcaccttctc tcaaccccta 120000
ccccaacgga gtcctcaagt cctttacatc actgtgtgtt attgcatcct catagcttag 120060
ctcccactta taaatgagaa aatgcagtat ttggttttct attctttgct tacttaatta 120120
gaataatggc ctccagctcc atccaggtgt cttgtttttc attcattcag ccagtctaca 120180
tgttttgctt ggagagtttc gtccatttag attcagtgtt atgactgata actaaggact 120240
tactcctgcc atttggttgt tttctggttg ttctgtggtc ttctcttcct tttttccttc 120300
cttcctgtct gccttttagt gaaagtgatt ttctctggtg gtgtatttta ttttattttc 120360
ttccttttta ttttattttt ttgtgtgtgt atttgttgta cgttattgat ttgaggttac 120420
cgtgaggctt gcgcataata ttttctaact cattatttta aactgatgac aacttaacac 120480
tctattgtgt aaaaaatcat ggaaagagaa aactaataaa aactgtacat tttaacttta 120540
tcgctctgct tgttatcact ttgtcatttc tatttacatc ttactgtact gtttatgtct 120600
tgaaaagtag tttcagttat tatttttat tggtccatct catagtcttt ctactcaaga 120660
tatgagtagt tcacatacca caattacagt gttacaatat tctgtgtttt tctctgtact 120720
tttaattacc agtgagtttt gtattttcag ataatttgtt attgctcact aacattctat 120780
tctttcagat taaagaggtc cctttagcat tacttatagg aaaagtctgg tgttaatgaa 120840
ttccttcagc ttttgtttgt ctgtgaaagt ctttattttt ccttcatgtt tcataggtat 120900

tttcactgga tattctattc tattctaagg taaaaggttt ttttgtttgt ttgtttgttt 120960
gttttcttca gcccttttagg tatgtcatgc cactctctcc tgacctataa ggctaccact 121020
gaaaagtctg ctgccagaca tatatgagct ccatttttatg ttacttgttt cttttctctt 121080
gttacttttta ggatcctttc tttatccttg gacctttggg agtttgatta ttaaatgcct 121140
tgaggtggtc ttttttggat taaatcttct tggtgttctg taactttctt gtacttggat 121200
gttaatatct ttctctaggt ttgggaagtt ctctgttatt atccctttga ataaactttc 121260
taccaagatg tctctctctc tctctccctc tctctctcat tcttaaggcc aataactctt 121320
agatttgccc ttttgaggct attttctaga tctcgtaggt gtgcttcatt gtttgttatt 121380
ctttttttgtc tcttctgact acattttcaa atagcctgtt ttaaaactca ctaattcttt 121440
cttctgcctg atcaattatg ttgttaagag actctgaggc attcttcagt gtgtcagttg 121500
cattttttcag caccagaatg tctgcttatt tttcttaatt atttccatct ctttgttaaa 121560
tatatctgac agaattttga attctttctg tgttatcttt aatttccttg aatttcctca 121620
acacatctat tttgaattat ctgtctgaaa ggtcacatat ctctattttt ccaggatggt 121680
tatctggtgc tttatttagt tcattttgtg aggtcatgtt ttcctggatg gtgttaatgc 121740
cagatgtttt tcagtgtctg agcattcaaa agttaggtgt ttattgtagt cttcacagtc 121800
tgggcttgtt catacctgcc cttcttggga gactttccaa gtattccaag ggatttggat 121860
tctgtgatct tagtctttgg tcactacagc catatctgct ttatggagca tcccatgctc 121920
agtaatgctg tggctctttc agactcatag agttactgcc tgcatgctct tgggtaagag 121980
ccaggaaaat tccctggatt accaagcaga gactcttgtt ctcttccctt acttcccccc 122040
aaacagagta tctgtcgcat tctctttttc tctctttctc tctctctctc tctctctctc 122100
gctcattctc tgccgacctg cctggatctg gggtagggat gacataatca catttgtagt 122160
caccaccaat gggactgtgc taggtcagac ccaaagccag cacagcactg agtctcgccc 122220
aaagcccaca gagaccactc cctgggtact gtccgtgctt gctcaaggcc caagggctgt 122280
acaagctggt gaggccagcc tgtcttatgt ccttcccttc agggtgatga gttcttcaag 122340
caggtcaagg gatggtgtcc aggagccaag gcctcgagct gtgactgagc tggcacccaa 122400
tccataagac aacgattttt tccacacttt ccttcctttt tctcaagcaa aggagtctct 122460
ccctgtggcc accaccaccc ccatgttcat ggcaagtatt gtctggctac caccaatctt 122520
cactcaaggc ccaagcgttc tttagtcaac ttaaggtgaa tgctaccagg gctgggtctc 122580
taccttcagg gaagtgggct cctctctggc ccagggcagg tccagaaata ccatccaaga 122640
gccaaggcct gaaatcaggt tccccaagag cccatttggt gctctacccc cactgtggca 122700
gaaccagtac ccaagctgca agacaaagtc ctctttactc ttccttctcc tttacagaga 122760
ctctccctat agccaccaca gctaggaata tgctgggtca ctcttgaagc aagaacagct 122820
ctgagtctca ctcaaaactc ctggcaagtg ctgcctggct accacactga ttattcaggg 122880
cccaagggct ctttagtcag caggagttgc atcctgccag tactggttcc ttcccttcaa 122940
ggcagccgat taccttctgg cccagtgtgt atctagaaat atcgtttggg agctagggcc 123000
tggcatggtg acctcaggac tctgcctggt gccctttttct actgtggctg atgtagtgtc 123060
caaattgtaa gacaaagtcc tctgtactct ccccctctccc atctttaagc agaaggaaag 123120
agtccaccct ggagttggga catgcattgc ctgagattgg aggaggggtg gcacaagcac 123180
tctcttggtc acctcagctg gtgtttcact aggtcacatg ttccccaagt ccactggctc 123240
tgagcccagc acaacaccag gagttgacca agaattgcaa ttcttgtggt ttagactgcc 123300
tttcaagttt atttgggact gcagaccact ttagcccaca gtgacagggc ttgccagaat 123360
ttagtttctg actgctgaga tgggcaattt gcctctgatt aggacggatc taagtgctcc 123420
ttctgtgggc actggctgag ttctgctcca tgttgctttc tgctgtgaca gggcaacatt 123480
gagtgccaat gcaagtccca caatcactgt aatcttcctc tcccaagcct actctgaaca 123540
ccatgtggtt gctgctggga gattggcgag ggatgttgta ggcaattcaa gaatgtcttt 123600
cctacccttt tcagtgcttc tttccttagt atgatgttaa aaccagttac tgtgattgct 123660
catctgattt ttggttctta ggaaggtgct ttttgtgtgg atcactgttc aatttgttgt 123720
gcctgcaggc aggggtgggg gacaattgct ggaggcttct ctttagccat cttgctccac 123780
ctcttcccta gtattagaaa tttcaaagca gttaggatga gggtagaagg aaagggtgct 123840
tggaatcaga aaatccatgt cttagctttg agccttagga aattcatttg acccttgtaa 123900
gcctctgttg cttcatctgt aaaagagaaa taatatagtg actgaaaata tcaaaggtga 123960
taatgctgtt gaaagcacta tagaaaatga tgaaatatca catgagtatt attttctagt 124020
ttctaggagt ctccttacca ttgtacagga caaccatgtc tatttttaaa taaattatta 124080
tttgcctctg agcacccctg caaagagttg cctataggag aaacagctta acttgcaaat 124140
cactccactg ttttctttgt gtacagttta ttaatacata aggcacatgt cctccagtct 124200
gtagtaacat tggaatgatt acctctttgg agtacctacc agagcttctc aaagtgaatt 124260
ttgtatatca ccaccaaaaa tagtctgttg cagagataac ctccaaattc aatgacaata 124320
tttccaatca cttttgcatg atacagaaat agacaaatat ataattttgg ttatacagat 124380
aattattgtc tcccaacaag tgattagtag tcagaaaatg gccaagaaat accatggggt 124440
gtgccttccc ataacaactt atctttgggt tttagttgca aggttactaa aagcctgtgt 124500
agggttcatg gcaaaagtaa aacttgctcc aagagcaagc ccttgtttca ttgtctaatg 124560
ttcttaatcc ccagcagaca tgatttggat ctggcatttg gcaacaggac agtttccaaa 124620
gttgctgtat gcaacttgag gaagagaggt gatattattg gaatgaattt atttgttgta 124680
agttataaat atatgggctt ttccaatccc atcaccctta aaaatttttc tgcagtaagg 124740
gtgtctctct tgtctttaat atgcttgctt tgagttcatg gatgaacatt cttgcttggc 124800
tgacatgtgg actctctgaa attgttctaa ggtctttttc tttgtttttt tcttgattcc 124860
caagctgcca agggtagtac tggtagtggt gggcagacaa ggaggtgata gcaagctgaa 124920
ctttgtcctc tggcttccct tgacccattg cattcattat ctaagggact ccaagtcagc 124980

attccacaga atggccttac caaactcact gagactgaaa gagaaccaag attccaaaca 125040
gccaatatga aaggaaagag agagagactt agggtttgca gaatgggata ctctgttgat 125100
tatttttatt ccatacagat actaatattc tttaggaaaa cattaaaatc acatgatctt 125160
ccaggacctg ggctgcttct ttaagaagca tgttacagag agctctcttg gccaacaaca 125220
tattgaaaga taaattaatc aatcattcat tcaaataagg tatattcaga attgaggtat 125280
attgtagcca gacagtgaga ctataaaaat gaatgcacct tacccttgtc tcttgcacaa 125340
tctaatgagg gagataacca ctcttccaat ttatagtgac ctataacatt tcatacgctg 125400
ctgaatatct ttacatgata atgacacaat agaaagattg caaaatagac agaggctggg 125460
ggaagaagga ttgagtgtga atatagcctc tcataaatcg agggggaatg gtctgcatct 125520
cctgatcatg cagaggtaat aaatacagaa atgatttcaa actaacaaac caaatgtgca 125580
gaaaatactg agaatatagt gggcaggata cctgagtttt agttctatct ctgttattga 125640
ctcattgtgt aatctgggtc aggtctgttc tgctctctgg atctcaccct ttcctatctg 125700
taaaatgaga ttattgaatt agacgatatc tatagaggtt ctcgcctatt ctgacattca 125760
aggagttttt ctttaagtaa taatatatgt gatctgtata gtgctttaca cttgacatga 125820
tatttttgca tctattatct catgtgagaa aatcactgga ctgctggact gggaatgagg 125880
acacctggat tcttgtccct attttgacac tgattcatgg tgtgaccttt aagcaaattc 125940
tctgagtttc agtttctcaa tctgtaaaat agggaggtat gaggattgga ctaaatcagt 126000
aggtctctaa aatgttccac aaagccctgg ggttggggac tcctacagag tttcactaag 126060
gcaaaccaca aggctaggcc tgcatagaag aggagaaaaa gagtgacctg gcaagagaag 126120
ttccaagttt cctatgccaa ccccaggcag attaggttta attttatctg ttttataaac 126180
agagcttcta tgtaatgttt tattggtaaa aagactttac tataaaaaac tcaactagtt 126240
tgatttttta aaattgcaca tttaagtgag atcatacagt cagtatttgt ctttctgtgg 126300
ctggcttatt tcacttagca taatgtcctc cagcatcatc tatgttgctg caaatgacac 126360
actcttcttt tcattaaagg cgatatagca ttccattgtg tatgcacacc acattttctg 126420
ttttgtaact ttcattttag gttcaggggt tcatgagcat gtttgataca taggtaaact 126480
gcatgtcaga gaggtttctt gtacagatta tttcatcacc caggtaataa gcatggtagc 126540
atagtaccta atggattttt tttttctgat cctctccctt ctcccaccct ccaacctcag 126600
gtaagccctg gtgtctgttg ttcccctctt tgtgtccatt acaccagatt ttctttatcc 126660
acttatccat ccatggacac ttagtttgct tccatatgtt ggctattgtg aataatgacg 126720
aaaaaagtca aactcataga agcagagagt agaatggtgg ttaccaggga ctgggaggca 126780
gttcagtgag ctaggaaaag agagctaata aaagggtaca atgtgtgagt tatatagaag 126840
gaataagtta tattgatcta ttgcccagca tcgtgaccat agttaaaaat aatgtattat 126900
atgtcttagt attgctaaaa gagtagattt taaatattct aaccacaaaa aattataagt 126960
aggtgaggtg atggatatgt taatttactt gatttaatct ttctacaatg catacatata 127020
tcaaaatatc ccactgtatc ccataaatat atactattat tatttgtcaa ttaaaaaatt 127080
taaaaacttg atttagatga gctctaaggc cttaagtatt aaaatattat taaagtgata 127140
tgtaaccaag tatattgctt ggtaacttca tttttgttgt tgttttaaca aaccaatata 127200
ttgtgaatat acttccaagt gaaaagaaaa aaagacatta cagtcatcat taattactgc 127260
aaaatattcc tttgcatgaa tatggaataa ttcatttaat cattccctta atgttagaca 127320
ttcaaatgtt tccaactttt tctgtttaaa taatgctaca ataaacttct attttgtgct 127380
tattgtatta ttttcttata acacatccct agaagtggaa tttctagaag tttatagaca 127440
tttccaattt ttttccaaat atgtgggaaa atttctctct aaagtattta tgttcctacc 127500
agaaatacct ctttaccaac acacagtgtt taatctgtac caatctggct tgagaaaatg 127560
atatttactt tgtatttctg tgatttctag ctaaattaaa taatcttcac atgcttattg 127620
gtcatttttа tttctttgaa ttgcctcttc ctgtctgttg cccatttttc tattgtgctg 127680
tttatttttа tatatcaaat atattgacca ttgattttac atacttgatg ctaataatta 127740
gtnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 127800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 127860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnntttt gattttaact agtaatttaa 127920
ctttattttc ttctccaaat gattcactag ttgttctgac attatttagt gaataattca 127980
tccttttttc actgaattgg aatggcatat tccatatact gtgtctggtt ttggcttttc 128040
tgttctcttc cactgatcaa cctaagctgg agccagtatc aaactgttat aatcattatg 128100
gctttagata ctttaaatgt acagcaggga atgtcttatt actcttattt ttcacaaata 128160
tcttgacact gtctcatgtt ttattccttc gataaatttt gggattcatt tgtgatgatt 128220
ttgtctgagt tgttttaaat ttttagattt cactggggaa gaactgaaat ccttgaaata 128280
ctgcttctta ttagccagga atatggtaca actttgcatt taattcaggt ctttccttaa 128340
ataccacaat gaagtttttt gttttgttca tataggtcct gcattaacac tgtttatata 128400
aagtgtaaga aagactatag tcctcaggct tctctatagg ttaacaatga agatgatgac 128460
tcaacctttt ctttatttgc ataatgtgat gccactaata gtgggcaact tccctgtctt 128520
acctcctctg ttccaaacag gatttttttgg aatgaacaag ttaaaagaat cgtaatcaga 128580
cactaacccc aagccatact gcatggcagc accaacggga ctgacagaaa acaacagaaa 128640
taggaaggaa gcctgcagaa aaacaaactt gaaagctgtc tcatggcctt tgttcctgct 128700
ggagctttga gtcatactta agttttatga tggaagaata ggagtgtgaa gaaagataca 128760
gagcaccatc agacagtcaa gaatttcaga gccagctggc atgcagtgga cctcatgcca 128820
gcccattttg ttactattta ggtagtcaag gatttaagat tcttctaata agacagtttt 128880
tatgcattta aatgagtgac ttctttgcag ctctagcgtg tggccttacc tacttcaaca 128940
tgagaagatt tttgtatttt gtcactcatt tcacaatgac ttatagtgag cccttcatta 129000
tacactgtgg atacaacttt gctgttggaa attaacagtg tcaaaaaact gggtataatg 129060

```
tttgtagtat ctgaggaggg agagctgcct aggaagttgt attccctgtg ttaatttttc 129120
agtctcttag gttatagaag accttctaga accaccttac agcaggccta gatctcattt 129180
acacacttct tctgtcactt gaatacagag aagggatcca caaggtcata tacttcctag 129240
acaaagagca aagatttcta ccacactcag aagactttgt cttcagactg taatcaccca 129300
caccatattt cctttggatc cagtttccag atttttgtgc tggcactaac accaacttgc 129360
tgtggcttgg ggcatgtaat ttcaatattt tgtgcccatt ttcttaactg aagagtcagg 129420
catcacactg ggcattttaa gattctttac agcccaatga ttctgtgttt ctaattaggc 129480
ccaatgggtt agagctataa ggaaacagtg agtttcctgg aaggaaagga cacataacac 129540
agtccagaga taaaacgggc tgcattcaag aaaagattgg gcaatacttt gcagggatgc 129600
tacagagaca attcaagcct tgtatggagg aatggatgtg atacaaccaa aaagtcttta 129660
aaaattcttt ccaactaatc tgggattcat aaccttatgg actgtgattt gcagcaaacc 129720
aaggatgtga tgccaggcag aacaatatct ctgatcaaca tcaatgcaag gttcctcaac 129780
aaaagactag tattgtttct ggaatgcaag gatggttcaa catatgcaaa tcaataatat 129840
taacagaatg aaggacaaaa actatatgat catctcaata gatgcagaaa aataatttga 129900
caaaattcaa catcatttta tgatgaaatc tttcaagaaa ttgggtatta gaaggaatgt 129960
ttctcaacac aataaaggcc atatcagaca agcccacagc taacattata ttcaatgacc 130020
aggaatgaga taaggatgct cactctcatc acttctattt aacatagtac tggaagtcct 130080
agccaatttc atattaatga gtctcatttt cttcatcata gaatgaagta tgtaataatc 130140
cctattatac ttactttgca caattattat tattttatta ttattttgag acagggtctc 130200
actctgtcac ccaggctgga gtgcagtacc acaatcacag cttacttaaa ccacgacctc 130260
ccaggcacaa aggatccagc ccctcagcct cctgagtagc tgggacttca ggtgcacacc 130320
accatgccta actaattttc tttttttcat ttttttatag agacggagtc tcactatgtt 130380
acccaggctg gtctcaaact cctgtgctca agcaatcttt ccaccttggt ctcccaaagt 130440
gctggtatta caggagtgag ccactgcacc tggccttgca gattattatt aaactttgta 130500
aactaatcaa atgagagtga ttattgttac tgttaagaac tctaatagcc tcattcatat 130560
atttggagaa attgaataaa taggaaagaa ataatagcag accaatgatt ttaccttggc 130620
tctatcatca tttggggaag tgataattca gataggagaa gtgacttgta agcagtcttg 130680
agagattacc tgttccatcc cctatatttg tccttaaacc aaattgtaca gataaataag 130740
gtcttatttt taggacttac agaaaaaaag attcctttca tatccatctt tggaatcctc 130800
agccacttct gtcactatta aatgtcattt taaacgttaa attcatcatt ctgctttgaa 130860
ggaacacatg tgtcatgtgt acctatttgt atgttttggt gtgttttatg ctttatatga 130920
tcacccacat atgcacagat aattagtgtg caggtgttgt attccctgtg ttaattattc 130980
agtcacacac tctcacacac ctatgcactc acacatacat gaatacacac atgttcatta 131040
gaatgtttat gcttatgttg catgtgactg gcaacatcag tgcctttcta aggcaatatt 131100
aaccactttg agttttggga gagctttaga aaacaaagac aagagactaa atgattctag 131160
atgtaagaga caatgttgca ataagttact atcctaaaaa gacagaatac aaggacaaga 131220
gattattatt ttggataatt tcttgcttac cagtaatact taagtccttt acattaaaaa 131280
aaaaaaaaca actctaaata tattacagaa gacatccaga tgtccttcaa gattcttaga 131340
gttggaaaag attttaatga ctttccagtc caatctattt catgtaatca gtgggatcag 131400
agaggcaaaa ggacttgtcc aaggtcatat agtgagttag tgataaggct gaacaaggat 131460
tcagatgttg gggcttccag cccactgatc tgtctctcat ctgggacttg tatatttttg 131520
ttcattagag attttcctct gtaacctcaa tatccaatgc agggccttgc acataataga 131580
ttaccagtaa atgttaaatt aatatgtcat ggctttggtt ttactgggct ttgcacttac 131640
tcctgagtaa attgtaaata atatctatgt tttaggtctc cttgttttag accaagatgt 131700
acccagagaa aaggtatgaa ctatgctaag aaaattatct gagtcccaaa ttgaaaaaaa 131760
aaaaaaaaaa tcatgctttt ccactatgac ctctctcatt cacagagtga ttctctttca 131820
aaagggcaat gtagaaccat tctggcattc tgggagccat attccattgg ctgtgcaatc 131880
atttattggc aaactggggt ccaggaaagt attttcctgg ggaagatgag atttctcaaa 131940
gaagtcatgc actttctaac ctaagcttat ttcagtaatc agtgtagcaa actggtcttg 132000
aggattgcag cagtaccaat actgtgggag tgtaccagtt ctagaacagc tacagcattg 132060
gaattgaacg cactagaatt ggatacagga cctgtttttg aggagctaac acccaaaggc 132120
tgaaagcact cgtagcactg tcctttctgt gcacatatcg tagtcctcag tttgcagcag 132180
aaaaaaaagc tgttagcaaa ttatgtgctc tgtttatgca aataaaatcc tgtggtatac 132240
tagaaagagc accggcctag aggccttagt tttctcatat gttaaaaaac cctaacacag 132300
gcctggttca tagtaggcac ccaataaata ctagagtttt tcctttgggg gcctctgatt 132360
cagtgtgctt cttcaggtaa ttcacttccc tggaactcct ccttgtaatg agagttgttc 132420
tgttgtgatt tttaacagtt ccttcaagcc aagcattttg gaatcctttc ataaagggag 132480
aaaggaagga aaggagaaag gaaaattaaa ggaaaaaaaa ggaaataaaa agttaaaaag 132540
gaggaaagga aaaagaatcc tttactacaa taaatctaat ctcatgctct tgcaagtagc 132600
actttaagta aaagaagttc tttgctgacc tggttactac tgaacctact acataaaata 132660
gcctactgta acacatgcat ttctgtgcct aatcttcacc ttttagcctt agtaaatgta 132720
gaggaatgct gatgtatagt taaatttatg tttttagttg ctttttttct ctactctcaa 132780
atgtcaatca ctctttagtt tctctttctt tttccgaccg caagtattct tcctctgcct 132840
aaagaagctt ccctaaaatc ccagtctatc cagtaaatca aagcacagca ataaatttga 132900
ggaaacaata ccagagacaa aaaggagtga ggggatgcag aagctcaagc tggagcagga 132960
ttgtaagcat gagaagttct gcgtgcttca gagcagcgaa ggatgtattt ttgcttattc 133020
ctgctggtga ctctttgtct atgcatccat ctgctgcaat tgcatgttta gtcagtcaat 133080
ccacgtttgt tgagagactg ctgtgtgcca ggattgtgct agcataaagg agcgaagtat 133140
```

```
tgagcaaaat atgtttgagc agctgtaatt ctgaggatct ctaggtctga gcatgtgtat 133200
gtgtatgcac ttctgtgtat ctgtgacaac tccaggtgtg catgacagtg atctttgtta 133260
ctctgttggc ttcatcaaac ttccttttag ttgctgtgat tcactacata gagtgggctt 133320
tatctctgat ttttataacc tgcatgacta ggggtatgat caccagaaat ctaaaaacag 133380
ttagaaatcc catggagtta tcttttatag aagttttcct gtactaatat tatgaaaaat 133440
aagcatcttg ttaacttgag tgtaattcta tgcatgatta caggtgtcaa taggaagaaa 133500
cattgactga gttcagatct cttctacgcc atgctaaagg ggtgacaagt tccacaatgg 133560
atcattttct catgggcatt tctggctttt ggtaaaagta gggcatctta ttttaaaaac 133620
cagtgagtag tcctaataat ggagatatca tcaggatctg aattgttcat ccctaaaaaa 133680
aaacaaaaaa aacaaaaaaa caaaaacaaa acaaaaaaaa aaaaaccaat ggaaatcaaa 133740
taatatagtg ccaaattaaa ctgctttaat atttaggttc tgtaggatca aattgtttgg 133800
tgccatactc tgtccacttt tctgtccact tttctcatgt gataggatat aattttatat 133860
cttttctgtt ctagaaatac ccaaagaaag agactctgga aactcattaa caggtctgtc 133920
cactcttgta tttgttatcc cagggaaaca gaagtacctg tgtgccagca gaaatgattg 133980
cactattgat aaattccgaa ggaaaaattg tccatcttgc cgtcttcgga aatgttatga 134040
agcagggatg actctgggag gtaagatact tttctttctc ttcttcctcc tccttcctgt 134100
ctccccctttt cctccctcat tttctagtct ctctttaaac cagattttct tctttgatgc 134160
ttccaagggg accagccatg ctccagacac aggcggaccc tttcatagcc aacgtggcca 134220
tcagccagct ggtgcctttt ttttttaat ccttaactat accaatcccc attctggggc 134280
tcagcattag agcaggaggt gtgaagcagg gataaggagc caacagaggg tgagtgagga 134340
tgcatgtgac tgggcagggt ccccagggga cttaatggta ctgacctgat gttgttcaat 134400
ggtagctagg atgagagaac taagaaatcc agaacagtca caggtgcagg atgacccagg 134460
cataggtaca ggatgaccca ggcacagtct gaccctgaac acctgggaat atccctcagc 134520
taactgctgc ctatgttgta gggccagcca cctggaatga gaagctgctt ctctttggag 134580
cctgtgacta ggctgacaaa cagtgccaat ttcctatcct atctctccca aagatgaaca 134640
ggtgttttaa tcatttcctt ttctttgcaa agctattgat catttccaaa agcatttttt 134700
tttcagtagg acagtaacat tacagaagga agatacagct ctttcaaggg tgttcctcta 134760
tcataaggct ctctgtccca tgaacctgtc tgccatgagt gttgtcatca ttccagaaag 134820
gcttgacatc agttgattga catttatatt ttccctctcc aaactccccc atctctccat 134880
gtttacatct gcccaatgcc agggtcatca ctgcagcctg ctgcttccaa aaatatgtgt 134940
ctttccttag aaaaacaaga tcattaatct acttcaattt ggaaatggaa tttgaagaaa 135000
ggcaagccta tttctgagtg cctgcaactg tagcctcata tccgattatt cattattagc 135060
ctggaaaacc caagtgccta gaatccaacc ctttccccta tcctcttaag gctaatttag 135120
accagttgtc tatcactggc tttctgtgag ttgttcaata ccttgtctgc ctatgtgcac 135180
atctatagac aacaactagt gctcttatcc tggaacaggg ccatgtgtga atctatatgt 135240
agataactat atccttccca tcctcacagg gcagtggtat tatttaaaca gaacaaagta 135300
cctcaaatga attgacccag gctggatgag agacaatttc aaaagaatca tctcaagtag 135360
catccagtac tcccaaacat cacaggtaga tattctgtga gtggctttcc aagcatccct 135420
atcaaatgag aatcagatat ctgagaaaac tcaaccttgt tttggtttgc ttagtgtacc 135480
ccaaagaaat ccaacaattg aggtctacag tggagaagaa gtaggactgg ggtcagggag 135540
tacagaggca aaggcaggaa gggtgacaaa gtgattgaca agagaaaatg ttctccatat 135600
gaatgttgca gccccatgtt gagggttctt atacactcag ctttcaatta tttagccttc 135660
tgcgaattat gtatagtata agagatagag actctcaggt agggaacctc ttggctggtc 135720
atctggcaat atgaattgca agtccacttt gatgcaggta aagtttaatg gtaacaaaag 135780
tcctcataat atttggatac aaatcttaac attaattcca tgtctcagcc aacattctcc 135840
attataaatc aggctgtgat atgattacag tgacccactt ttgaaaagga gcctgtgtat 135900
aacagataat ttcactatac tatatagtac tcagatgcag gtttgtaaat taatttattg 135960
gtgagaatgg ttcagtacat tttcaaattg atttattagt agagtactca aatttgagtg 136020
ggcttggtga acacaatgaa gacaagctga gaagtgttgt gactggcctt catttcagtt 136080
gcaggcccat gatattttga gcatcttcca tgtacaaggc accatgctag tcattagagc 136140
ttgaggctgg caaacttcag gaaatgttca caagatacca gcattcttga tgttgtgtaa 136200
atggccttgc ctttagagtc aggcagatct agtttaaagg ctcagctcct ttatttaatg 136260
tgtgcccctc tgagcttcaa gatcttcgtc tgtgatttag aaataccatc ctcatagaat 136320
tataatgaag atcagatgac atgatgaatg tgaacatcct tgataaatag caaaatgcta 136380
gacaaatgtg ggggcttaat atgtcattga ggtcactagt aatttagctg gaaaggctgt 136440
aacacagcac ttcccgatgg cttttaccct aagtaacttg gtatgccata taatatgtaa 136500
cagatccaac aggcagagca tcgccagaaa acagtcttga ttacctcaaa ccaaaaagtt 136560
ccaccaggat cctgttcaga agctaatttt agtaattaag ggaatcatat gctatgttca 136620
agtaccatgc cagtaaaaac ccaattgtgt accttcttaa atcactgctt gaagagcaaa 136680
tctttccact ttggtgaatg aacttatctc cacattccct gccctactga cacaactccc 136740
tcccacgttt attgttaact tacacattca atgcacagca cacctttact caaacaacgg 136800
aaaagaaagt gtcaatacaa agtggccctt gtctattcct taaggagtag acttccattt 136860
tcatgagatg tggatttagc atagacatat tgattacctt gaagaagaat tcatataatt 136920
ttatcttctg attctcatca ctcaaatcaa aattatataa tatatcccaa aatgacaact 136980
agaaatgtgg ccttgggcaa gtcccttctc ttctctgatg cttggttttc ccatcataga 137040
attggaattg tgggcttcac caaggacctt tctggtgcta acattttgtg attctgtgta 137100
aaaagccacg cagaaaggat tgtttttcag ccctttctta gattgtctgt tccctgctcc 137160
cagaagtata gataatgaga cttgagtgct ttgatacatc gtaattgtat ctacctccat 137220
```


135

tcatacctac ttaagatatc tgtctaaaag tagactagac agattattga gagagtggag 137280
ggcagaaggg ctgtctctgt atcttaaaga agctggcact tttcagctga tggctgcttg 137340
gtcttgaggc ctcaagatct ctaatctggc tttctctata gtgtttcatt cactgtttgg 137400
tgatggaatc tcttcagctc agagatactt aatagatata gctttttatt tcctgcttcc 137460
aggcctacct acctgttcct tgctttttt ttttttttt ttttttttat actagttgct 137520
gttgtttctg aaagaatctt gagggtggtt ggagtctcag aatggcttcc ttaaagacta 137580
ccttcaggct ctcagctgct catccacaac aaagataagc ctttatttgt agatgattca 137640
ttcctggctg catttgaaaa ccacatattg ctaattgctt gaagaattta aatcccttga 137700
ctacttttca tttcagaaaa cccttacaaa aaaagtccaa atgaggacct tccctccagt 137760
gaattagctg tggctttctc acagtccata gttaggatta atgtaaagcc atctctcatt 137820
tttctggaca cttcccaagg atacactcct tgtttccaaa atggaatgag aaagaaagaa 137880
gtgcccttcc tgccatcttc tcccatgacc cttttctcct tcccactttc cctcctattc 137940
ctcctcaaac atgatttatt tctgtgtttt gcaactcttg agttctcatc atttagtaaa 138000
tggtgttggc ccctattgat tccttcctgt cctggaccat ggagagtagt aggcctttca 138060
gaaatttcag gtagcagcca aaccctggaa gaagagaagg aacacggagt cctagaccat 138120
gtgagaacct gaggtgtgca gcatttcctt cacagattcg tctagcatat ttgagaagta 138180
tctttcccac taggagactg aactctgcat ctgagaaaaa aaaaaactta acatatctac 138240
aggttttgac aacctctatg aattacctag ttgagaggat ggctcaagga gcctatggcc 138300
atggtctgat gtcattatgg acactatgaa catccttgag gtttccattg ttgaagacag 138360
ccctgatgcc agctgtctca tcattcccca tgttcaagag catcccagca tcgctacctc 138420
aggatcccat gtcctgaatg caacagagtg atttcgctgc tgaattacta ttcatggcac 138480
ggctcttcac agcatttatt catccatgtc catccgtcct tccagccagc caagaagctc 138540
atgctttcat cttttcatcc tgagtaccaa ctatgtgcca gacactctgc taggcatttt 138600
ggggaagcag aactgaataa gatatcattc ctttcctgaa aaatttaagc aagaggagaa 138660
aggtagtgat aaggaatata ccttagccat aaaggaaaaa taataaatca cttagaagaa 138720
gttgagtgag atggaaggaa aaggacatcc aaagcaaagg gtacagtttg aataaaggca 138780
gagagacatg aacaaaatgc attgagggtt tgaggaacag caattggttt aacatggcca 138840
gagctgggga aatggtaaag gcaagctgaa agcacattga aagcaaactt cgttactata 138900
ctaggtagtt tagacttcaa agagttgaaa atctatgacc atgggacagg tatgatgaca 138960
tattattttg tttatttttct ttttttttttt ttttttttttt tgagacggag tctcgctctg 139020
tcgcccaggc tggagtgcag tggccggatc tcagctcact gcaagctctg cctcccgggt 139080
ttacgccatt ctcttgcctc agcctcccga gtagctggga ctacaggcgc ctgccacctc 139140
gcccggctaa ttttttttttt tgtatttttt agtagagacg gggtttcact gtgttagcca 139200
ggatggtctc aatctcccga cctcgtgatc cgcccgtctc ggcctcccaa agtgctggga 139260
ttacaggctt gagccaccgc gccgggcctt taatttgttt attttcatgt ttctttaaag 139320
aaaactggca gcagcacaaa tgttttgttg atgagggctt aaattttaga aagtgagaca 139380
attttagaaa ggccagctag agagaaattt ttagcatcaa gttttgctaa acacctagaa 139440
tttattcctg gagctagtta cctccatttg ggttgttacc tgcaagtact gaccacgtat 139500
atgaagaaat actggtttag accaaggcaa ttggctgtat aagaggccta ccctcatacc 139560
aaaagccagt ttccttggtc taggccagtg tttaccagta tgtgttctga gaaaactagt 139620
tccatgacat gttccatgaa aaatacgatt tctattctca aataagtgag agaaacttgc 139680
atattatggt cctgctcagg aagatttaca gtccttatta gcatatcgca ggtcctggtg 139740
aatactgcaa taaagtaacc tgaggagctt tgtaactcag gattcccaaa gttgattcaa 139800
ccacagaacc tcatttattc acataacacc tgttatccta caaaaccact gttctctaga 139860
atacactttc gaaaacttgg gtatagataa aaactctatc ctataggcag agaatacctc 139920
tagctcaggt catcattttg cagatgtgtg tgtcattaag aatcaatcca taatgcatta 139980
atgatcaaaa gcagaccatc cttaccacat ggtgcataag attatgctat tagctactaa 140040
agccactgaa gttaatcatg ttgggtctgt aatattgttg ttatgcacaa aggataggct 140100
gcaaaagtgt cctaggccaa agcatggcta ttgcccaagt tatctaatgt ctgcaggtac 140160
atattcctga cctaaggatt gtgctaaaga agttatttct aagaaatata gtgacttcca 140220
gcatcatgca gaatgatcat ttaatatttt gaatatctag acattttgct gtagaattta 140280
atagtccttt tatacactgt ctgaccaaca ttttgacatt tactcagaat cccatcacag 140340
tgctaccaca taacctcatt actaaagtag gaggcctaga aatcacagat ttgtagaaac 140400
catccaatga ttgaatcccc tctacctcct gttcagcagg cagcagagtg tcataaataa 140460
ttaacaatgt ggaactcagt tactgggatt tcttccattc tcctttggct ctctagacta 140520
gattctaaag accctcaggc tggtaatgca agtggtaagt ctcatttctg agaaatgctg 140580
cttcctacac acagttctct gatacctgag tgctttgact gatctgcata actgaggcat 140640
gcaccaagga gcagaattac tctataaatt ttggcatcaa tatgtacaac gtgtgactca 140700
gcactttgaa actctgggga ttttttttgtt cggttggttt ttgttttaag aggtcctgtg 140760
gtatagtgga aatcgtatgg tagactcaga tacagagagg ccttgtttct agtcttggtt 140820
ctgtcactta ctatcttgat gaccttgggc aaatgactag aactctctga gcctcagttt 140880
ctccaaccac actgtaggaa taataaaatc ttgtttacgg cattttgta aatacgtaga 140940
gaaactggta cacagtaggc acacagtaaa tgtcaccata cccttcagtc cttcttttgt 141000
ggatgaaaaa tggtctttct ttgtgctccc agtaaccact ggggtctgtt ctctctctct 141060
gctggacagt gtggcttctg gttcttgttt ctttgttctt tggtctctaa attacccttg 141120
aaacaaccct tgaaatttcc actcgatgac ctaaattgtc atccctaagt tggttacatg 141180
catatttggt gacactttgg aggggaaaag ctttatgtct ctctaactgt agttcttaag 141240
ggaatttgca tatggaaaaa caagagactc catctcttaa ttcctccaaa ccaaattatc 141300

```
tgggatagta catatatgtt gtactctgtc tcttagcatt tgctcttaga gaaatatggt 141360
tagagagaag taatttttтc taatcataaa aattaatgat actgcatatc tgatacttga 141420
atgagtacct ccttgtaaaa tttctactta aatccttgag tttttaaagt gtaatagcaa 141480
tagaaagatt ttattattgt ttacttttgc tatgagtgct ccaaaatccc tcagtagctc 141540
ttgagagagc aagatgatgt cataggcaat attttccaaa ggtagtaggc agaaaactaa 141600
gtacacagca cacaataggc catatataca aaggcaagta ttttacaaat atagtaattc 141660
aagaaaaaag tttcattttc actggtaacc tgactgtttg tttaaaaaca ttttattatt 141720
tattatttaa aaagagtgtc acttgttaca gattgtggga tgtgttcctt aagatcacaa 141780
aaatgtaaaa tattttcttt ttatattgaa cacatacata gacaactaac ctgagcaagc 141840
tgctttttag agacatttgc acatcttttg ggatcacgtt gttaagaagt agaactaagg 141900
gaaaaagaca cagccaccca gaaaccggta gagctttcag ttcatctgtt attaatattt 141960
ccatgacaca gatatctagg aagtaaacag aaaatagcat cgctatcctg cgtcacctтt 142020
tttggaatca ggttccattc ttctcagtcc agttcatcct tctgatactt ttaagatctc 142080
aaccaagaca tagaaatatc atattttccc ttgcttaata ccccatggaa ccaatgcccc 142140
tgtggctgaa gtaaaaatta attgttgagg gacatttcag ccctctagca gtcaacaatt 142200
aaaaacatgt aagcaccgag cacctgcaga aaacttgcac tggcatttgg atctaagaag 142260
aaaatctgca tcttaaacaa catgaaaagt cgccagccca agcttgtgca gtgaagtgtc 142320
atgctggcca caatgaaacc gaaagagact gatgactctc ctcagggtgg aaaacgaggc 142380
atggaagctt tgattagtga gctgttaggc acacagacat taatttcaaa gcattctcat 142440
ctccagtctg agtaataatt cttgtagtat tatgcaattg tttggctgct gcaagaaatt 142500
cagcagactc caacaagtag tctttcttgg tctctgagtg actgtaactt aaattctacc 142560
tcccttctct tctcctacat cttcccactc cccacccgac ctcaccccac acacacacac 142620
aattcttgta cactgtgttc agagagatgc acacacacat atatatgtat atatatagta 142680
tatttgtcaa taaagcagaa aagaagaaag aactccaatt aacaattttc catttcccca 142740
tctcacctct gtcttacaag tagataggaa aagagaaaac cccagtaaaa aatggcaacc 142800
acccgcctcc ccaactttac atgctgcttc ctatgttaga ggacttggct taggcatctg 142860
attgtggagc ctgctagata caagcccata tttagactgc tacattcaac aatgtctctc 142920
tttcatatta gaaaaattcc gggttggcaa ttacaagcat ctcaaaatga ccagaacctg 142980
aagaaaggct gacttgcctc gttcaaaatg agggctctgc tctagtggat agtccggaga 143040
aacctggagt ctgaggctta ggagcttagg tttttgctcc tcaacacaga ctttgacgtt 143100
ggggttgggg gctactctct tggttgctga ctccttccaa cgggaccaat agtgttttcc 143160
tacctcacag ggatgttgtg aggacgggct atagaagtaa tagtggttac cattcatgta 143220
gttatgagta tcatgattat tgtttcctgt aatgcggctt ggcattggca aagtgctttt 143280
tgattgttct tgatcatata tgatggtggc caggcactga ctcaggcaga tgcagtgaag 143340
ctctggctca gtcacttgct tttcgtggta tgttgctggg aagaaacttt gctgatggga 143400
ctcaaggtgt caccttggac aagaaacaac tgtgtctgtc tgaggttcct gtggccatct 143460
ttttttgttt attaggcaat tcgtatttcc cccttcggtt ctagccttcc agatccctgc 143520
caaggaccta gatcttagcc tcaggcccca tcactgagct gaaggtagta gctgatccac 143580
agaagttcag taaacaagga ccagatttct gcttctcccg gagaagaagc cagccaaccc 143640
ctctcttcaa acacactggg atactagagt cagactttcc ctcttacatc tagccttact 143700
gtagccacac tccctgattg ctctttcaca tcacatgctt ctcttcgtca gttgtgaggc 143760
cctctcattc ttctcccaag ccagactcaa acattatatt gatgtcaaag aagaatcact 143820
tagagtttgg aataccttgt tctctctctg ctccatagct tccatattga aaccagtttc 143880
tttctcgtgg agaagtggag tctgtgaagc cagagacagg cacatacgag agtcagaagc 143940
actctccctg acttgcctgg ggcctgtctt tcccaccttc ttctccagtt tgtctaaact 144000
ctctctctct ctctctctct ctctctctct ctctctcttt ctctcccccc cctacacaca 144060
cacacacaca cacacacaca cacttttttc tctttcccct gactcagcaa cattctggag 144120
aaaagccaag gaaggacttc aggaggggag tttctccttt ctcagggcag aattttaatc 144180
tccagaccaa caagaaattc cctaatgtgg attgaaaggc taatgaggtt tatttttaac 144240
tgctttctat ttgtttgaat gttgcatatt tctgctagtg aaatttтccc ttaataaagc 144300
cattaataca ccaatcgtat tttcttattt acaacagact gagagaatta atgctgttaa 144360
cattggacct tttttctttt tttctgtttt ccttttтttt ttttttcctt tttttctctc 144420
ttgtttgctt tccaggtcat gctgacctgt tcagcttgga ctgtttcaca tttgtttтta 144480
atgtcagttt aaatgtaatt gtaaaagcat gtatgctcta aattcatgta gttacttttt 144540
tcagtggaaa agcctggtat tcgaaagcat ttccaggctc cgcaatttca tatgagcagg 144600
ttttcggtaa aatcttttgt ccctcactca ggatggtatc tggacagtga gccccttтct 144660
tctggctcag tagtcagaga gaggagactt ggagacagtt tctgccggat cctgtgcttt 144720
ggcaaggatg tgcagcattg catatcattc tatcattaat tacgtttact cctccatgaa 144780
ctaaaaacca ttagactaaa tagtccaaca taaaccttga aagataaaat ttgatattct 144840
ttcgcctggc catttctctg acccagaatt ggggctggga ggggaatgga gacttggggg 144900
agagaatcaa ggaggcttct tgcctggggg aatttggcat gcacttatta atcccatttg 144960
gttgtactcc ctactaatcc ctcactccat acctgccaag gattggcttt gctccctgct 145020
tctcatcccg gtcctagttc ttcctcaacc atctccattt cccaccactg atccttctct 145080
ccagtaagat gctattcaac ctgatgaaat ataaagagta gcaccaccct ggaagtcagg 145140
ataccttagt tttagctcct gctctaccat tatctaactg tgtgaacttg ggtatgagtt 145200
aacctttgcc ctttaatctg aacagtcttt aagaattggt ttataggaga aaggaaggga 145260
tagacaagat ccaaggcctt tgaacccttt tttggaaatg aatccttttc ttcaaacaaa 145320
atttgactca gagtcccaaa tataggtaca gaataaaatg ctgctgttct tgtttgaaag 145380
```


137

```
gtggtggggt gcttggagcc acatgctcag gcccactttg ccacctctca ggaaccctcg 145440
aaaaaactta taggactctt ggggctctac cattgtacta gactgatgtc tggggagtct 145500
tctaactcca attttctctt ctgttacatt tcagtccttg tgaaaactct atatgtttca 145560
tcagttcact ttttcagaaa gttcacctgc ttggggtaaa gggcatgcag tggagaatgt 145620
ggggctcagt aactagcaat agtaaaaaac atcattggct ggcttacata atttactctg 145680
ttctaagcat cttaaacaca tactcatctg aaaaatcaca acaaccttgt gaggtagatc 145740
ctgttattat cttaggattc tgaaacctgc cagcttgact ctcaaccttt gacttgagac 145800
cagtcgccca agatggaaag ttatactttt cacagtttac caccgtaagc agtttttcag 145860
agtgacttct agctagagat ccattcttag aaaaagtcag aacctgccca ttagcatgca 145920
ctatcaccgg gcgcagagta ccttcactgg gttcatccca tttcctccta aaaatagtcc 145980
tatgcagtag tcaagtcata tcatcaccat tatataggtg agaaagctga ggtgtaggag 146040
aaatcaagag atctgttcaa ggttacacat cccataagac tctgaatacc accatcaaga 146100
ataataagcc ttttatgtga aaagcatttt agaacttcag tgtcattatt gcattctgcc 146160
tcctggagtt cagtgcactt tttcaccatg ctttaatctt ggagtcctgg tggtacagaa 146220
tctgccttct actctcaggc aacaccatag tgtctttatc cctcataaca aacatatgat 146280
ttaagtaatg atattatccc cattttacaa attagttaac tgagataccg agaggctaag 146340
tcttgcccaa agtcacaaag ctagtcagcg atagagccgg agttacaaat gaggcagcct 146400
gactccagaa tatttgctct taactactac tctttataca tatgtaagga aactaaaagc 146460
caaagaggga aagacgtccc tgaggtccca cattgagttc cccgactcat ccagtattct 146520
tctgaccttc taatcctaaa gttatacagt aagatccctt gactctaatc ctcgtagatg 146580
gaaagatggc tggcatgatt taagctacag gccacaaact ggctttcccg gagccagaaa 146640
tcacctgcag aattctgttt gtccagcaca gtgtttgttt agaaaattga catagactgc 146700
ccctaggcag ggcatcaatc actgtcactg tccccagccc tccctattta tgtttgccaa 146760
gctttttttt ttttttctca tttatgtgtc tgcctgactt gtgaaggtat ttgagtttat 146820
gacttttaga tttaagcatt ggaatatata agcactgcac atacacacat actcacatgc 146880
attcacaaaa gtatagccta gtctagcttc acaaagaatt tgtagcccta caccaaacac 146940
acctttatgt ttacttaaca tttagaatta gatttaagat ctgaatttag tttcacaggc 147000
attcaagtgt ggaagaatct cggttattat tttttgtttc atactgtttc actcttgctt 147060
tccctgctgt gtctggaccc ctgtcagtcc tgctttctgc cattctccat gcctgagtta 147120
gggcccctgc aagccactca ctcattaatc tttaggaata gatggagagt ggaaaccagt 147180
ttggagggtt caccatgtgc caggcatcct ctcatttagt tctcataagt gtcctaagag 147240
acaggtggca gcacattcgt tttataaatg aggaaactaa atcttagaga agctcaacaa 147300
agacctcaaa gtcattaagg tactaattaa cggagctggg atttgaatgc aagattgtcg 147360
gactccagag cctattcttt tgccctatac cacagttcct tacaaggaag atgtattcgt 147420
tttctattac tgcataacac attgccacaa atttagcagc ttcaaacatt tatcagctca 147480
gttttgtaag tcagaagtct ggcacagcat ggctagattc tcagttcagg gtctctgaag 147540
gatgaaggtg tttaccagga tgcattctaa tctgaagctc agggttctct tccaaactca 147600
tgtaattatt gcaggattca gttatttgtg gttgtaggac taaggttccc acttcctttc 147660
tggctaccag ccaagggcca ttcttagctc ctggaggctg ccctctttcc ttttcatgtg 147720
gaccccaaca ccttcaaagc cagcaacaga gactcttcct tgtgttgaat gtttctcact 147780
ctacggatgt ctttccagga gaatcccagt cctgtgaggg ctcacctgac gaggtcaggt 147840
acatcaagaa taaccacact tcaaattcaa ctgaattagc accttaatta catctgccta 147900
gtttttttcaa cagcacctag gttagtgctt gactgaatga ctggaaggaa ggatgtgtat 147960
gctcaggcct cagaatcttg ggggccatct tagaagtcag cctaccacag acgttgattg 148020
ctttcatgtg tcaaatttca tagtgagaca gggagaacag aaatatcctt gaccttagat 148080
agagcgattc aaactttcta agactttgga aacttcacat cactttcacc tttcccttga 148140
tcatggttga gaaggcctat gtcttggagt ggcaaggagt gagactggaa cagtacctaa 148200
aggttaagga gactaaagaa gttacagatt ggtcacatct gctcctccct aggaatgagc 148260
catggaacct gatttgaatt ttttttttct ctggtgctat agagatagct cccacagggg 148320
tctaatgccc caaggctgaa aagttcgttc cccataggat ccaggcatga tatcagacca 148380
ggtgttacaa tctcctaaag aggaggtatg gacaggaaag ccccttgcca atgacccttt 148440
cttgtcactg ctctgactca agactaatag ggcagagata gtgagcaact cacatactac 148500
taaaactatc cacttatact gccccctttc tccttgcttt atcactccat ttaagtaagc 148560
cagtgagtct ctgccttgac acagtggcaa gctgatctgt atcttatatg gaagaattag 148620
atttgactct ggggctcagg tgcagagggc aggaggggca taggggtggc cctcatggaa 148680
gaaaacaagt ccttggatac tgagtaacag ctgagactag caagccttat tgtccaggat 148740
tccaagtcgt ctagcaacat ccttgcctct gctgcagaga gaacagagga tcccccggca 148800
gaatgaatgg agtctgattt caattacgtt cagtnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 148860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 148920
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 148980
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 149040
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn ngggtcctgg 149100
aggcaagtgg gaatgcagct tctcttcctt aagcagatgc catataggcc tggggaggag 149160
aatgtgagaa taccagccaa gttctcattg gcactatacg gagaaagggg aattatttca 149220
tcttgatgga ttctccccac agtctctgca catattgatc ttacttgtaa tgagtttgtt 149280
cagattcacg agtcatcatc ccagggagat ctgagtcatt ggtgggaaag tcgaggtgac 149340
agattatatc tcgctgatct cactgtcacc aattgctctg tgtgtccctc caccttttga 149400
aaaagcccat ggaatcattt gtgtataatt aatttggatt tatttcttat ttatcaatag 149460
```

ctttagtggg gtattgtaaa tgggaaagct accccagaga acagtgtaca ttcacagtat 149520
tattcaatag aactttctga gatgatgaaa atcttctata tcttatgttg tccagtataa 149580
tacagccgct aactacatgt agcttttgaa cactgaacat gtggctagtg agactgaggg 149640
attctatttt taatttttta atgttgtaat taatttaatt ttttaaaagt tttgctttct 149700
attttatagc ttaataatta aactaaactt acatagccca catgtggcta gttggccact 149760
atactggaca gtacaagtct agaaagatct cagagagaca catgctgaga tacagcagga 149820
ataggttagt cagaaagaga gccaatgtaa catagggaat tctggattgg gaattagagc 149880
cctggctcta atctcagctc tgccactagg tgaccttgcc ctctctggct tcagtctccc 149940
catctttaac ttgaaaggtt aaactaacta acgtcaaaag tcccaaaatc gtggctatgg 150000
actgaattca atttgggata cataagtttc aggaattttt ttaaaaatct attaatgcct 150060
tctaggtgtg tgtatgcacg cttacaggca tgtacccatg cacaagcatg ggacggcagt 150120
aaggcattca ttccagttca ccagtgtact aaccattcac acatacacac acacacacac 150180
acacagacac atacacacac acgcatgcat acacacccta ctgtattgcc tatgtagacc 150240
ctgaaggtct ttgaatctgt caccattgga taagataatt tctaacgacc cttcccgttt 150300
tgtcctgctg aaaatcttta agccactata gtgtccccaa tctatttcaa tttgggcaga 150360
tgactggagt attctcatag cttcctgtct cttcccctct gaatttgata ctagttatga 150420
agtttggcgt caaggatgaa gaagggaggc agggaggata taaccccagc cccactcctt 150480
aactccgctt ttggattaga agtagcgttc agggcttcag attccttggg gaggaagtag 150540
agataatatg ggctttgtaa tcagaagatg gggttcagat gattgggttc tcacttttтc 150600
gatagctgtg ttacctcagt ttattcattt gtaaaatagg gataagaaat atctttaacc 150660
tcctaagatc atgtggaatt aagtgatgta acgtgatgaa gcgaggcatg cagaaggccc 150720
tgaaaaaata atagttaccc ttaagggaac taaatggtct ggcaacttgt gagctcaaag 150780
ctagaaaggc ccggtgatgg ggaagatggg gtctttctgc aggaactaca gcaggggagc 150840
agaacctgta agccaccagt ctgtggagct gtgtccaaga actcatgttt gcaacaagtt 150900
caccaaatta caagatactg tggggtccag gcctctaact caagaagatg gtcttggccc 150960
agatcatacc ttgcagcctg tgcctttggt gggatgtgag tgttggcagt ggctatgcat 151020
atctccttat tactggctgt gcccaagccc tgcagaaatg attgttggac aaggtcatct 151080
tgcactcagg gttggttttc caggcttcct tgttattttc cccttagttc ttctgtgctc 151140
ctcttgcaac accaacccca ccatttccct cttccctacc ttagttgttg gtccaaacat 151200
gtaatccatt cttgcagtga tttattgagt gataccgtaa ctggagtttg cattgaagga 151260
cttatttttc taattagaac taaaagtcag ttccaggctg ggtgtagtgg ctcacgcctg 151320
taatcccagc actttgggag gccgagatgg aaggattgct taaggccagg agtttgagtc 151380
cagcctgggc aacatagtga gatcccatct ctacaaaaaa acatgttagc caggagtggt 151440
agtgtacacc tctggtccca gctacttggg agactgagga gggagaattg cttgagccca 151500
ggaagttgag gctacagtga gcttttatca tgccactgcc ctccagcttg ggtgacagag 151560
ggagatcctc cctcaaaaaa taaataaaaa ctacaaaaaa aaatgtcact tccaggttgt 151620
atctttttтc acaggggcca gacacagatg aggagtaggt tttgttgtat ttatccattt 151680
aaattgagca atcagcttct ctctttggtt tatacctttc ttatttatta ttattatttt 151740
aaaaggatta gagataaagt gctttatggt ctttctcagt gcaactgctt atgctagacc 151800
tcagaattat gacctcttca attatttata tttccgtctt tataaatact ggaaaaaata 151860
gtacaaagta aacatcggga tgcctaagga cctctaaatt gtgtgtgagc acctggggaa 151920
gatggttctt aaggtttgag ttttggatta ttgtggttgt cttaaataat gttatttcta 151980
tcattccttc caatggctgt ctcctagcat ggttcccatt ttacagactg atggtagagg 152040
cagaaagatt ctctcacttc tttgatagta ttgaggattt cagcctttca ccgctcctct 152100
ccccttтgct aaaaaagaaa aaaatcaata tgtatgttat agtgtatgtt caactatgag 152160
caactatgtg tattcaatga gaaatggaat accataaaat taccatagtt gaaccaaaat 152220
gataggatag aattcgatag tctgaggatg gaagggaact tcaaggccac tttaaaaaac 152280
cccattccta tataatgctt gaattcttaa ccactgtgca tctagtattt gatcatttcc 152340
agtgatatgt gtgcctggca acttttccat ctcccagcgc tttaactatc aaaatgtatg 152400
tatgtgtgtg tgtgcatgta tgtgtgtgtg tttagagaca gagagagaca gaaagagaaa 152460
gagagattaa aatccaagtc actgttcttt ctgggaccca aaaaacaagt ctagtcattc 152520
tccatttcta gtctctttcc ctagcaatcg gctagacatg ctagacatag acacatgtac 152580
atcactcctt tgatttacag cattcagtat ttgtctatca cttataagat aaaacccata 152640
cttacttttt atttttattt ttttagagac agtgttttac tatgtcaccc aggctagagc 152700
atcagtggca caatcatagc tcactgcagc ctagaactgc tgggctcaag caatccttcc 152760
acctctgcct cctgagtagc agagactaca gatgtgcacc accagacctg gctaatttag 152820
ttttttacta attttgtgga gatggtgtag tgtcttgcta tgttgctcag gctgatattg 152880
aggtcctggc ctcaagcact cctcccatct cagccttcca aaatgctggg attacaggta 152940
tgaaccacct tactcagcca gatttcttaa tatgatatac atgctccttt aaaatcaagc 153000
accatctttg ctttcaaccc cattattaac cactttccca tatacgcaac atatgcttca 153060
gtcatactag tctctggttg ttccccaaac actcctcagt gcttttgttt atgccctttc 153120
tgcccacctt tgcctggtga aatcctcatc aatcttcaaa ttctaggtca aatactatct 153180
ttcatataaa gcattttcta aacccacctg tgtaaaaaga ttagtggttt cctattttgt 153240
tgatgcctcc attgcagcat tttccagtct gacttttttct agaattgact gtggcaaggc 153300
taccagcctg ggccagggcc tgtgtctttt ctgtcaccca gaagcaaagg tctaacaatg 153360
gatatctgct gaatgaatga atgaaaatga atcattaata tagtagtaaa tgagttaatt 153420
aaaggttcca ggtatgaata ctgaagcctg cattgaggca gagctgaatc caagactatg 153480
ttaggttggt ctggcacaag aatcagagtt ttcctctgca agctatgaaa aatttgggtt 153540

tagcacggat ttgggatgac gaattataca ttcaaccagt gttgaatgag cacttgtcct 153600
taaggagttt agagtctgtg accagggaga atgatgattt tcttagctcg ggcagttttt 153660
ctaacaaggt agttgcattg tgtgtttttg aacactgatg ataaattcaa gtttctcttc 153720
ctgccccata gcccggaagc tgaagaaact tggtaatctg aaactacagg aggaaggaga 153780
ggcttccagc accaccagcc ccactgagga gacagcccag aagctgacag tgtcacacat 153840
tgaaggctat gaatgtcagc ccatctttct gaatgtcctg gaggccattg agccaggtgt 153900
ggtgtgtgct ggacatgaca acaaccagcc cgactccttc gcagccttgc tctctagcct 153960
caatgaactg ggagagagac agcttgtaca tgtggtcaag tgggccaagg ccttgcctgg 154020
taaggaaaag ggaagtggga gcatgagata agggggatca tatttagtga acgctcctat 154080
gggccagcca ccacgtctgg tgcttttctg cccattaact caggtagtct tcgtcgtaac 154140
cctatgggag agggattgtt ataaatctca ctttaaacat acagggattg agactcagaa 154200
agcaaagaga aagataatat tataaggtgt cctatgtggc ccacattgat gcacagcagt 154260
catgctttca catttaactc acagaaatgg tcagcaaaat ttcccttaat cacaaaatca 154320
catagacata tccatatatg ccttaggata ctcttctata tttgcacaca caggctcacc 154380
ccaaagataa tctccagcct gactgacatt ctgtcttcag tgtcaccttt aggaactata 154440
tcatgggaac tctcataata tgatatggta gaaagaacat gaggttggga atcagaacac 154500
ttcagatcta cttttagttc tgctagtaac ttattgtgtg attccttccc cttctgggtc 154560
tcagtttctc tatctgtata atgtataagg catggtttgt accaaattga tggttttcaa 154620
attttgcttc gagaaatgct ttgtgcactt taaactacct aaggaatcat aataggagga 154680
aagattaggt gatagtgaaa gaattatcaa ctgttggtct aacagaagtt ggataacaga 154740
agttccccag tgatggggaa ctcacttctt tcttatgtca tctgttgctt aaacaagtct 154800
ggttattaaa atattacagc ttaaggaatt cttagagatc ctctatccaa tgattcacaa 154860
actttcattt aacagccaag tgctttattt ctcaaaagaa ttgtacacag atatgagtgg 154920
agctagttta tttaaagcca gagtctgtgg cttgggcctc accagttcag cctctttctc 154980
tctatcccag ggaagccccc aggtcactct tgcaaaatct tagggctccg aggaacacag 155040
tttgaaaacc agtgaagtat atgctcttta aaggttctcc taatcttgca attatgattt 155100
aaagactctt ttggaataat aacaactaaa ccttctcttg tggagtcaaa gattaaccgg 155160
cctttcaata ataactgcca ttcaggtaga aatgtatagt gaacagagca attttgtata 155220
tattacctga attgattctt ataggaatcc tataaaatga gattctttct cctgttttac 155280
agaccaaata gggaagctgt gagaataatg tgattgacct atagttacat agtcagaaaa 155340
tagcaggacc agaacttgag cccaggttct ctcctgattc caaatcctcc ctttattcca 155400
ctccacctgt aggctgcagc accactgcag ttctgtaact ctgggcttta cagtgagggg 155460
ccaaggcttc actgaaggcc acttgggtca tactgtgggc ttgctgcatt tgaagacatt 155520
gcatgttggc tgtcaagtct tagatttgta tttccaactc acaggttagg cctggtcaca 155580
gccctaacca tctcttgcac cttctcagct tgggaagctg aggttgacta ggcaataaga 155640
tcactgggaa ggaaacccaa ggactctgat tggatatgtt ctgtgccaaa gcagagggtt 155700
cacacagaga ggaaaaatat aaaaaagaaa aaggagaaag ctgctttaat tcttatcact 155760
ttttcatctg gatattttga tatcatgtgt ttgacaaaga ttcaaagttt aatcttccca 155820
agcagtttcc aaacacttat ctcattttat aagttacaga gctttttcat atatatgatc 155880
ccagttaatc ctcacaacaa ttctatgaat catagagact attatttcca tttcacatgc 155940
caaggctcaa agaggataac taacttgctc catttggtca cttaacacat ggaaccagaa 156000
cttgacctag accttcaggt ttctaaattg gttatcttga caataaccta gtgcaaaact 156060
ctatagcaga atttgtatga cttgggatca ctggggcttt ccttggccca gccaccagga 156120
tggaaagtcc cctcccctta cattaacaaa tctgcaaacc aatatcagtt caccatctag 156180
cttgccagac taagtgatct ctgactccga atcttttaaa agaatagctt caaaagaaag 156240
ccaattacca cattcataag aactgttctt catattatct ataattacct acaagttcaa 156300
gtaattcact aattcaatag attgagttct tgacctgtaa aatgaactgt gctaggcctc 156360
taataagata aattttgttg taagttttct acgacagtaa tgatgtatgg aaattgccta 156420
gtagagtacc tggcacatta ataaatgata actattaatt tagagtgggt gagtagactg 156480
ggtgtgcaca gtatatttag aatctaattt atctggtttg gaatcctagc tatggactat 156540
ttctgtgacc ttgagtaaat cacatgtctt ctctgtgctt ctgtgtcctc atttgtaaga 156600
tgatagaata atcgctacct ttcaaattgt cgtcaacaaa gagattatgt ataaagagca 156660
cctagtaagg tagcctgaaa catagtaaat gctctgtaaa tggtggttta ttattatgag 156720
acttgagtgc taagccactg ctttaatgaa actcaatttt agctaccact tgccttgcct 156780
gctcatgcat ggaccacaag gtgaaattgt cttctctgaa gaccttggca ggcagatgca 156840
ctacagcagc aaagatttcc aaactggcct ttctttgagc ctattctccc agaccagaca 156900
tgagactaca agtttctgct gcacatgaaa aaaatatgat gtcagttgga ttctagtgag 156960
aaaacagagt gtctaataaa ctgcttctgc tccctagcct gtttaatgtg tttcaaaacc 157020
tgagaatgac tcctctctgt ttctccagaa cagcctaaca caatggcaaa tgggcattga 157080
gtgaatgcat acttaaggaa atctgtaggg ctgcggctac tctttcctca agtaatccct 157140
tgatagtcat gcaggctact tcagagattg ggcattagag aacagagtca ggtattataa 157200
tcagattaga ctctagggag attagccagc catattgctg atatgtgcac agttactggg 157260
cttccgtgct aagcagctct cattaagcac agttaattaa tattatggcc aacttaagct 157320
ttccctttc tctcctgttt gttagttcgg cagcatttta gggagaaaaa aataagcatc 157380
agtatggaca atttgcttca tacctgtacg atttaattct catccttcca tgggccttca 157440
cattcacaca ctccactaga agaccaaggt tcaccagcca aagacttttc ttgctcccca 157500
ctgcctccta cccaagatat tcagggttca acctcccagg cctcttctct aagagatccc 157560
tggttgctac atgcctagac cctgcttctt atttcctact gagaagggtc agtccaaggc 157620

```
attctgtgct acagaagggt tccagacagg aactactctg ggatctgagg ctccagccag 157680
tctgtcagtg tgtcattacg gtgaaggtgg gaagcacagg cctgggagct aagactgcca 157740
agatgaggta ctctagaatc cctgatatct ggaaggctta ggatctaaag gaaaagaaca 157800
gtgaaatggg gctatatgag tggacaggga ccaaccaagc agaacaatgt atctggataa 157860
tgtagacttc agacctgatc ctatggctga caaaagttgg tgaccttggt ggttcctgag 157920
ctgtaacctt cagcagtgga gtagaaaaaa cactggagaa cagaatcaga acacctgggt 157980
tctagtatta gttcagccac atataaacca tatgaccttg ggcaagtcaa tttatttctc 158040
tggccctcat gttccttgtt ggtaaaataa gtgtcacatc acctaacctc tgggattatt 158100
gtgagagtta aattaggtca tcaacaggaa agtgagaagt ttggtctaca tttggggaag 158160
cattcctaat gaggtatgat gacaaaattt cagataattc tggatttgtt agtgagaaga 158220
gagagtgttg gtagggatga gctctgaggt gatgccttta taactttaag catccaactg 158280
tttcagaacc tccaggagaa catggccatg tctgtactac ctgtgtgtta ttgtagaggt 158340
agcatctggg agcctctgct ctctgagctt aagggaggta atttggagat catttaattc 158400
tcattttata aaaggaaaac aaattgagga tctttaggcc atttgtttag gtttcttaag 158460
tgcccactca aatacgtgga ctgtactaag tactagggag gtaaacttga atatgaagat 158520
atggtccctg tcttcaagaa gctctaagtc ttgtggggga gacagacatg tatgtacata 158580
gatttcaatg ctgtgtaatg agtgctataa ctgtgtgagg ctacacaagg agcaatgaga 158640
atgtaaaata agaatcttta agccttcttc ttggatgagt tggaaaagcc ttcacagaag 158700
aggtagcctt tgagtgaaga cttgaaagat gagtaggtgt ttaaccggat gaaagacctg 158760
agaaggagga atgcattcta ggcaaaagca actgcctgtg cagagataac agagatatag 158820
aggcatgtga gagggcaagt ggcaacagat cagtctaggc agcaggtcat aaagggcctg 158880
ttcatatata atgatggcag taagatgggg atggcagtaa ggtgggaaac tagtagggcc 158940
aggctaccta ttgagtagaa aagaatggag aggaactgcc aggcagaaag tgggatggac 159000
gcaagaaagg gaacatgaaa gtggtcaaca ggaggcagtg gctgtcaaga catctctcca 159060
tacactgtac actgtatgta atatccgtct cccagggttg ttagaagggt caaaccagct 159120
catagctgga aaagagcttt gtgaagtgaa aactgtttat gtgggagaaa tgatgttatc 159180
ctgcatcttc ggaaaggtag agtgatcaag agcacagacc ttggaatctg actgctttgc 159240
tttggaactt ggtctaccaa ttactagctg tatgatcttg gacaagttcc ttaatctctc 159300
tctgactcac ttgtactggt tcacagaatg gagataataa tagtacctac tttactaatt 159360
gttgtgaata ttaaatgaga taatataagt aaagtgctta gaaaagagtt aaatgtgccc 159420
cataaataca tacaactatc atatacccaa aatatttttt aagtttttt aaaaaagcaa 159480
tccaatggaa atcaaaagaa aaaaagtttg ctcgtatatg cagtcaataa gtgttagatt 159540
atttttctct tacaactgac aatgcccttt ttttctccat catcatctca tttgagcagc 159600
tcagtgatgt agggaggaca acgaatatta tcctcaccat atagtttgtg cttttcccca 159660
ccacccctca gtggccagtc tggatggtcc ctggggatcc ttaggggatg tccaaatgcc 159720
agagcatctc tacccagcag gggctcagac ttagctcagc ccgtcagtac ccagattgac 159780
cactgcctct gcctcttctt ctccaggctt ccgcaactta cacgtggacg accagatggc 159840
tgtcattcag tactcctgga tggggctcat ggtgtttgcc atgggctggc gatccttcac 159900
caatgtcaac tccaggatgc tctactttgc ccctgatctg gttttcaatg agtaagtgct 159960
cctggggccc agacctcact aaaatacagc agcttggcca gacccagttg gtggtgatgg 160020
tgatggagtg acagtgaagc ttacctcatt tgacctgcag gtgtggcatt ggatgcccca 160080
gccagccaac tcggtatgag gcagctttgc cctggctttc agccaactgg taggagctga 160140
ggaggatggt gctgagacta ccccttttcac acccaagaac caatcctggt cgtgtttctg 160200
gtctccttta cagcttatct cagaaccaca tggaaagatt cctccccttc actttgagca 160260
acatataaaa gaggcagaaa gactctggct ttaagggctg aagtttcttg ggttctgttg 160320
ctaccaccaa aggctactgc tagtcaccac ttgctgagca attagtttgt gccaagaata 160380
tgctagatac tttctaaatc ctatctcatt gagtcctcat ggtgacctga cctccccttt 160440
ttatagataa ctctattttt tttatggacg gggaaagtca ggctcagcaa agtaaagtga 160500
ctcacccaaa gtcacagagc tagtgcctgt tggagagaag attcaaatgt atttccgtgt 160560
gaatcccagc tcttctgcgt catggtggta actgatgggg aggagtacct ctaccactct 160620
ctgtctgtgt gaccttggta ctgccatttt ctttctctta aacagcttta attaatacct 160680
gccctgccac tagctctata taacatcatg aatttggcca gtggctcaga ttttggaatt 160740
acatttttct ccactaaaat ctcagttcta ttatttttctt aatcagcatc tttgggaaag 160800
acccttaact tttctgaccc ccaatttctt catcaattaa tgataataga accttcataa 160860
gtaatttctt atgataacta aatgggaact gacagatgtg gaatgtctgg cccatagtgg 160920
gcaagaagaa aaaaaaaaaa gtccctttct gatccaccat tccctaagag tgatattttt 160980
ttccccccaa gatggagttt ggcgctgcca cccaggctgg agggtggtgg tgcaatgatc 161040
tcggcccact gcaacctcca cctctctggt tcaagcaatt ctcctgcctc agcttcccga 161100
gtagctgggc ttatagatgc cagccagcaa tgtccagcta atttttgtat ttttggtaga 161160
gatgggattt caccatgtta gccaggctgg tcttgaactc ctgacctcat tatctgccca 161220
cctcagccag gcatgataat cttttctatg tctgctgtat gaggtccctc gatggcataa 161280
tgaatggagc tggccagaga aatcttccca aggaccttga gctagtctcc ccacagagaa 161340
tccttccagt caggacagga attgaccttc ccccctcttc agccctctaa cccagaagag 161400
tcttaaaata aaatctacag gccagtggtt ccttccagta cagcactgca atgtgaggga 161460
gagtgagcgt ccccagctgc cctctcccaa ccctgccagc ctggtagcca gaagctaaga 161520
ataaccacta ggcttttggc acaaactgct ttgtggtttt cagacctcca aaaagttgcc 161580
tatgatgcca tcttctgggg caggccttga aaagcccccc aactgttcat ctcccatcct 161640
caaacccctg ctgcccttaa gcaattgaat caactccatg agcacctgct ctaccttccc 161700
```

```
cagagctctg agacctttgg agctttgaaa agtgataatt ggctgttctc taaatcctca 161760
tttccttttc tacctctgag taagcatgtg gcatcccacc tcagcttcct ggtccagtct 161820
tgttcagctt ataaaaaggc ctccccacag ggtcagaggc ctagacccat caaatcccag 161880
ggctcctgaa acaataggac ccctattcct cctgtaggaa gccactatgt tagaactctc 161940
agggtgtcta caaacatcta gataagtgtt tctcaacatg gattattttg acatattggg 162000
aaaaataatt ttgtcaatat gtagaatatg gttgacatac ctggcaccag cctactttat 162060
accaaagagg attccagtca ttctgacagc ccaaactgct cccacgcatt tctaacaccc 162120
actgaagaag cagtactctc cagttgagag tgactaattg ctgccagcct ccctaaggtg 162180
ctaatgggga gcctcagacc caaagaggga gataagaact tgttcaaagt aggtcaaccc 162240
atttgctgat ctcttcaaca ccaaactcta ttatcagccc tgtttttttc tttccttctg 162300
tctttgtaga gatcacatgt tgtgaggata atgagcctga actttagctg tgtgaccttg 162360
ggcaaattac tgaacttcta tatgcctcaa attttatctg gagactgctg aagagtatta 162420
taatagcacc tttctacatg tcatttatgg aacacctgct atgtgtcagg cactgtgctt 162480
agtgttttcc aatcttcatt tctcatctta ttttctctct tgcactccca ccaaccctgc 162540
tctcctccta aattccattc ctgcctcatt tttatacccc ccattctcct ctctcttcct 162600
tcctttaact gtctccctag tatttttttcc ctttttcccc ctttcttgtc cccttcccct 162660
atgaatttcc tccctttcct ttccccttct ctttcctcca ttccccactt tttctgcccc 162720
gaggcctgca gcaatgttaa aggaatcctc attccagcat tgtgatttca atggtaaaaa 162780
aagattgcag cactgtcatc aacagaggtg ggaaagtaca ttggagactg gagcagggcc 162840
agacctcagg gtcagccaat cttactaaaa aattctctat agtgaaagag cttggagcaa 162900
cactgttctg ctcaattgat ttgtgatacc atctaaacac ttcctctttc cagttgggct 162960
tcagcctgag ttgaataatt ctacaccatc tgcccccttc tctctttctc caggacagcc 163020
aagatctctc tgagatagga tgctgagttt ccacccagac aataccaggc cttctcatcc 163080
tgtggagtag gctagtggct tggaaaccaa aatgtcaaac catagccttt aggctccatc 163140
tgggaggtct ttgtcctcac cacttaagtg ggtgtcagat ttccttcccc ttctgcacat 163200
gctgcacaat caatttctgt cttacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca 163260
caatttttga agtgctgaaa actagaaagc ctactagcat gaggatgctg tgtcttctct 163320
tagaggtatg ccatggtcag ccatggaacc aagagggtgc tcttccttga aaagttggcc 163380
aagcattggc cacctccccg tataatttat aggtgataat gtggtgatct gttcagaagt 163440
aactataata aatgcagctc acatatgtct acagtttcca aactgtggta aggagcagcc 163500
agcatatgag ggaatgggct ccccttcagc aggggacatt taaattagac attcaaaaac 163560
actccctggc agatttaaca ttgaaactca ttttgaaaga acaatgtgga atctccttca 163620
ctggaagttt ttgaagaaat attaaatttc tagtattcca ggccagaggc aaaggggtca 163680
acaggatgac caaacacttc gggtcacttg caaatcctgg tgtcctgatg ttaagagctg 163740
actactgggg cttctcctaa aaatccttca tgttgagctg cctgggaggc aggttcttgt 163800
tctggctgta gatgggatat tagaactgta gtcagggaga ccatgtgcct gccccattgt 163860
gttcatttgg ttaggctttc ttgtccccga ctcagaaaac agaaggggca cagagacctg 163920
gaaattccat gtgctaaccc atatcctggc cagggaagat agtagtaatc aggatgtcag 163980
gattttggaa aagagagaga taaaaaaaaa acaaaaaaac aaaaaaaaaa acagaccaac 164040
aaacaaacaa aaacctcatc ctgatccctg aagcaccagc aggagaaaca gcaagctctt 164100
cttggagaac ctggggagga agggcaatca gagacattcc ctctgggctt attgcaagcc 164160
tcccctcatt ccttttttcct ctatgtatct ccttcccagg taccgcatgc acaaatcccg 164220
gatgtacagc cagtgtgtcc gaatgaggca cctctctcaa gagtttggat ggctccaaat 164280
cacccccag gaattcctgt gcatgaaagc gctgctactc ttcagcatta gtaagtgcct 164340
agaggtgcag ggaatgcccc tgagggcaca gagactcaga gaggaccact tttgacatta 164400
aaacgttatt agggagaagc cagctccttg acatttccct tcttcatttc ccctccccat 164460
ccccactgta ctctccctca gtatcattct tctaacaaga aacaatttca tgactagaag 164520
ccaatgtatt tgctagaagt cagcttccat cagattcccc acctatccct agtctatctt 164580
tgggacaagg ccttttttgac tggttatagc aggtctgtga atttctccac agcttctgct 164640
atagaaacaa acatgggcca ccttgtattc cttgcagggc agtaaagcag gaggcatttc 164700
ctcctggaaa gatttcctct tctgccaaca ggaggaggtc tatgtaagca actcaggtag 164760
gatttatttg gcagccaagg aacttttctt taatatcttt tctaacaaga gccctttctt 164820
agcctctgtt gagggagaaa ggcaaaattt gatattcaaa gctatgtgtt ttagttgtct 164880
aaatcagggt ttgactgtaa atgacataaa agcttaggtc ctaaaaaatg agtatatgag 164940
aagagtagaa aaagaaaaga ttcaggaaat ttgatttact tgactccctt cagattggat 165000
ccagctatcc tttcccctga gatctccctg acagactgaa gtccccaagc ccacagactt 165060
caactaacag gaagccaagt agatggttcc ctgtgggggt gggggtcaag tttgtggtca 165120
gaaaacttgg tgctttgtct aatgttcctt cgtgggcatg cttcccctcc ccattctgtc 165180
ttcatcccac atcagttcca gtggatgggc tgaaaaatca aaaattcttt gatgaacttc 165240
gaatgaacta catcaaggaa ctcgatcgta tcattgcatg caaaagaaaa aatcccacat 165300
cctgctcaag gcgtttctac cagctcacca agctcctgga ctccgtgcag cctgtaagca 165360
aacgatggag ggtgctttat cagggagaac agcctgatag agccaatgat aatatgcttc 165420
tctagggtct ggcaccacct gttgggaggt gcttccattc ccctctggct ttgagtgtgg 165480
tccaggaaga aaatgtggtg aagaaaggaa cacgggtcac agtgtcccag ctggatattg 165540
tgaaaggggt ggaggagttg agaacagagc agttgggact cagggaaggg acttacagca 165600
gatgaattct ctaggcagac aaaacagacc tggatgtttc tcccctcttc tttgagtcat 165660
gttcatgtga gtttgtgtgt gtgtgtgcgc gcgcgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgaca 165720
gagagagaga ggagagaggg agagagagag agagagagag agatggagtg cagaggctgg 165780
```


142

ggtgagagca caagctggag aagtcttgag tcagaaagct tacaatggta taagacatcg 165840
cttgggagcc ctcagtgact cnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nctctctctc tctctctctc 165900
tctctctctc tcactcacac acacacacac acacacacac acacacacac acacacacac 165960
gacctcatgg gggaggacca aggaaggaca gggaaggggg aggaaacaaa agactgaaag 166020
accaaaaatc aaaggttagg gaagagtcta gcagagccca cctccttgtc aaccctgttt 166080
ttctctctct tattgttccc tacagattgc gagagagctg catcagttca cttttgacct 166140
gctaatcaag tcacacatgg tgagcgtgga ctttccggaa atgatggcag agatcatctc 166200
tgtgcaagtg cccaagatcc tttctgggaa agtcaagccc atctatttcc acacccagtg 166260
aagcattgga aatccctatt tcctcacccc agctcatgcc ccctttcaga tgtcttctgc 166320
ctgttataac tctgcactac tcctctgcag tgccttgggg aatttcctct attgatgtac 166380
agtctgtcat gaacatgttc ctgagttcta tttgctgggc ttttttttttc tctttctctc 166440
ctttcgtttt cttcttccct ccctatctaa tcctcccatg gcaacttcag actttgctcc 166500
ccattgtgac tcctatctgt gttttgaatg gtgttgtatg cctttaaatc tgtgatgatc 166560
ctcatgtggc ccagtatcaa gttgtgcttg tttacagcac tactctctgc cagccacaca 166620
aacgtttact tatcttatgc cacgggaagt ttagagagct aagattatct ggggaaatca 166680
aaacaaaagc aagcaaaaaa aaaaaaaaag gcaaaaacaa aacgaaaaat aagccaaaaa 166740
accttgctag tgtttttttcc tcaaaaataa ataaataaat aaataattac acacatacaa 166800
acaaatatat agaaatcccc aaagaggcca atagtgacta gaaggtgaaa attgcaggcc 166860
cctgggaagt tactgatttt ttcatctcct ccctccatgg gagactttat tttctgccaa 166920
tggctgttgc cattagaggg cagagtgacc ccagagctga gttgggcagg gggctggaca 166980
gagagagagg agaggacaag gagggcagat ggaacatcag tacctgccca cagccttggc 167040
ccctgggggc tagactgctc aactgtagag caattcatta tactgaaaat gtgcttgttg 167100
ttgaaaattt gtctgcatgt taatgcctca cccccaaacc cttttctttc tcactctctg 167160
cctccaacct caaattgact ttcaatagtt tttctaagac ctttgaactg aatgttctct 167220
ttagccaaaa cttggtgact tccacagaaa agtcagacca ctgagaagaa ggggagcaga 167280
gatttaaccc tttgtaaggc cccatttgga tccaggtctg ctttctcatg tgtgagtcag 167340
agaggagctg gagccagagg agaagaaagt gatagcttga ctgttctcct gcttaggaca 167400
ctgactgaat agttaaactt tcactgccac tacattttcc ccacctttaa aagacctgaa 167460
tgaagttttc tgccaaactc cgtgaagcca caagcacctt atgtcctcca ttcagtgttt 167520
tgtaggcccg aacttcatca cactgcattt cagccatggt ggtcaagcct gtttgcttct 167580
tttgggcatg ttcacagatt ctctgctaag agctcccccc atcaagaagg ttagcaggcc 167640
aacagctctg acatctatct gtagatgcca gtagtcacaa agatttctta ccaactgtca 167700
gatcgctgga gcccttagac aaactggaaa gaaggcatca aagggatcag acaaactggg 167760
tgtcttgtcc ttgtccccca gagatgacac ccttccagca agtggagaag ttctcacttc 167820
cttctttaga gcagctaaag gggctgccca gatcagggtt gaagagaaaa ctcaattacc 167880
agggtgggaa gaatgaaggc actagaacca gaaaccctgc aaatgctctt cttgccacc 167940
agcatatcca cctgcagaag tcatgagaag agagaaggaa caaagaggag actttgacta 168000
ctgaattaaa atcttcagcg gcaaagccta aagtcagatg aacaccatct ggtgagttca 168060
ctcatcatcc tcctctgctg ctgattctgg gctctgacat tgcccatact cactcagatt 168120
ccccaccttt gttgctgcct cttagtcaga gggaggccaa accattgaga ctttctatag 168180
aaccatggtt tcttccggaa aggtctggtt ggtgtggctc caatacattg ccacccatga 168240
actcaaggtg tgccctggga cactggtttc atctagtctt ttggcacgcc tgtgttctgt 168300
tgacttcatt ctccaacccc aagtgcaagg caaaatgtcc acctactttc tcatcttggc 168360
cactgcctcc ttacttagct cttaatctca tctgttgaac tcaagaaatc aagggccagt 168420
catcaagctg cccattttaa ttggttcact ctgtttgttg agaggatagt ttctgagtga 168480
catgatatga tccacaaggg tttccttccc tgatttctgc attgatatta atagccaaac 168540
gaacttgcaa aacagcttct ttaaataaca agggagaggg gaacctaaga tgagtaatat 168600
gccaatccaa gactgctgga caaaactaaa gctaacaggt tccctttctg ggatgggata 168660
gacacattct ggttttcttt attactacac catctggctc atgtacagga tcacttttag 168720
ctgttttaaa cagaaaaaaa ttccaccact cttttcagtt acactaggtt acattttaat 168780
aggtccttta catctgtttt ggaatgattt tcatcttttg tgatacatgg attgaattat 168840
atcattctca tatctctcct tgtaaatact agaagctctc ctttacattt ctctatcaaa 168900
tgtttcatct ttatgggttt cccagttgtg actcttgtct ctatgaatat atgtttttca 168960
tttgcaaaag ccaaaaatca gtgaaacagc agtgtaatta aaagcaacaa ctggattact 169020
ccaaatttcc aaatgacaag actagggaaa aatagcctac acaaggcttt aggccttctc 169080
tttctgtgct tggatttgag tgaacaaagg aggttttagc ttggctctgt tctcccatgg 169140
atgaaaggag gaggattatt ttttttttct tttggccatt gatgttctag ccaatgtaat 169200
tgacagaagt ctcattttgc atgcactctg ctctacaaac agagttggta tggttggtat 169260
actgtactca cctgtgaagg actggccact cagacccact taactggcga gctagaagat 169320
gaggatcact caccggaaaa gtcacgagga ccatctccaa acaagttggc agtgcttgat 169380
gtggatgaag agtgaggaag agaaaaagaa ggagcaccag ggaaaagacc tcgtctgtgc 169440
caggcagcag actgctgcca ggatcacgaa ctctgtagtc aaagaaaaga gtcgtgtggc 169500
ggtttcagct ctcgttcatt gggcagctcg cctgggccca gcctctgtgt tgacatggga 169560
gttgttggat tctttgtttc atagcttttt ctatgccaca ggcaatgttg ttgttcttgg 169620
aaagtttatt attttttta attcccttac tctgagaaag ggatattttg aaggactgtc 169680
atatatcttt gaaaaaagaa aatctgtaat acatatattt ttatgtatgt tcactggcac 169740
taaaaaaata tagagagctt cattctgtcc tttgggtagt tgctgaggta attgtccagg 169800
ttgaaaaaca atgtgctgat gctagagtcc ctctctgtcc atactctact tccaaatgga 169860

```
tataggcata cataataagt tttattcgac ttgtacttta agagaaaata tgtccaccat 169920
ccacatgata ctgacacaaa tgagctaaca ttgagcttca agtagcttct aagtgttcat 169980
ttcactaggc acagcacaga tgtggccttt ccccccttct ctcccttgat atctggcagg 170040
gcataaaggc ccaggccact tcctctgccc cttcccagcc ctgcaccaaa gctgcatttc 170100
aggagactct ctcgagacag tccagtaact accggagcat ggcccctgca tagccctgga 170160
aaaataagag gctggctgtc tacgaatcat cttgtgccag ttgcccaggt gagagggcac 170220
tgggccaagg gagtggtttt catgtttgac ccactacaag gggtcatggg aatcaggaat 170280
gccaaagtac cagatcaaat ccaaaactta aagtcaaaat aagccattca gcatgttcag 170340
tttcttggaa aaggaagttt ctacccctga tgcctttgta ggcagatctg ttctcaccat 170400
taatcttttt gaaaatcttt taaagcagtt tttaaaaaga aagatgaaag catcacatta 170460
tgtaaccaaa gattacattg tatctgctaa gataccaaaa ttcacaaggg cagggaggga 170520
gcaagcatta gtgcctcttt gataagctgt ccaaagacag actaaaggac tttgctggtg 170580
actgacttat aagagttttg tggggttttt tttccctaat aatatacatg tttggaagag 170640
ttgaaaataa ttttgggaaa atgggtttat gggtccttca ctaagtgatt ttataagtag 170700
aactggcttt ccttttcttt agtagttgct gagcaaattc ttgaagctcc atcattgcat 170760
ggttggaaat ggagctattc ttagccactg tgtttgctag tgcccatgtt agcttatctg 170820
aagatgtgaa acccttgctg ataaggaatc atttaaagta ctagattttg cactagaggg 170880
acagcaggca gaaatcctta tttctgccca ctttggatgg cacaagaagt tatctgcagt 170940
tgaaggcaga aagttgaaat atattgtaaa tgaatatttg tattcatgtt tcaaaattga 171000
aatatatata tatatatttt atatatatat atatacacac acacacatat atagtgtgtg 171060
tgtgtgtgtg tgcgcgcgcg cgcgcgtgtg tgtgttctga tagctttacc tttctctgga 171120
tctttatact tggttccaga tcacacctga tgccatgtac ttgtgagaga ggatgcagtt 171180
atgttatgga agctctctca gaacagacaa gacatgtaga ttaatcagat aactgaaagt 171240
tttctcccct attgggtctg acccacaggt cctgtgaagg agcagagggg taaaaagagt 171300
agaggacatg atacattgta ctttactagt tcaagacaga tgaatgtgga aagtgtaaaa 171360
actcaatgga actgattgag atttaccaca gggaaggccc aaacttgggg ccaaaagcct 171420
actcaagtga ttgaccagtg gcgccctaat gggacctgag ctattgggag aagagaactg 171480
ttctttggtc ttcaccatcc ttgtgagaga aggacagttt cctgcattgg aacctggagc 171540
aagcgctcca tctttcacac aaattccctc acctgagatt gaggtgctcc tgttaatggg 171600
tgtctgtgtg ctgtaattct ggttttggat atgttctgta aagattttga caaatgaaaa 171660
tatgttttta tctgttaaaa cttgtcagag tactagaagt tgtatctctg taggtgcagg 171720
tccatttctg cccacgggta gggtgttttt ctttgactaa gagattgaca ccgggatctg 171780
ttgcccaggg cctcccaact caaccatttc taggtgaagg cagaaaaatc cacattagtc 171840
actcctcttc agacatttca gctgagataa caaatcattt ggaatttctt cacccataga 171900
aagagtggta gatatttgaa tttagtaggt ggagttttat agaaaaaaca gcttttgcct 171960
cagttttgat ttatcctcat ttgatttggc cagaacgtag gtaatatgca tcgattggct 172020
tctgattcca attcagtata gcagggtgct gggtttttttc ttttccccac ccgtctctta 172080
gcctagggaa ttaaataaga agccttagaa tgggtggccc ttgtgacctg aaacacttcc 172140
tacataagct acttaacaag attgtcatgt agctgcagat tcctttgccc accaaagact 172200
agaacacacg catatccata aaccaaagga aagacaactc tgaaatgctg tttctctggt 172260
ggttccctct ctggctgttg cttcacagta tgggaacctg tactctgcat aggtgacagg 172320
ccagatttgc attctcttac aaccttagcc cttggtgtta actgtcctac agtgaagtgc 172380
ctgtggagtt gtcctatccc agaagccact tggatgctga gagcagccac catcagaacg 172440
acccacgcga aaaaaaaaaa attaaaaagt cccctcacaa cccagtgaca cctttctgct 172500
ttcctctaga ctggaacatt gattagggag tgcctcagac atgacattct tgtgctgtcc 172560
ttggaattaa tctgacagca ggagggcgca gactatgtaa acagagataa gaattaattt 172620
tcaaagttga aggggaaaaa aagaaagaaa aaagaagaga gagagaaaga aagcatcgta 172680
caaagatttt cttaaaaaaa acaattttgc ttgaaatttc tttagatggg gctcagttgt 172740
cacagtggca cttggcctcc actgggcagc aggaccagct ccaagcgcta gtgttctgtt 172800
ctctttttgt aatcttggaa tcttttgttg ctctaaatac aattaaaaat ggtagaaact 172860
tgtttgttgg actaaatgtg tgactttggg tctgtctctg cctctgcttt cagaaatgtc 172920
atccattgtg taaaatattg gcttgctggt ctgccagcta aaacttggcc acatcccctg 172980
ttgtggctgc aggatcgagt tattgttaac aaagagaccc aagaaaagct gctaatgtcc 173040
tcttatcatt gttgttaatt tgttaaaaca taaagaaatc taaaatttca gatgaatgtc 173100
atcagagttc ttttaattag ctctttttat tggctgtttt tattgaagtc aagagttggt 173160
atcatgccca gttgtgtttt atgctatttt gattttcata tatttttaaa agtctttgca 173220
caaggcttac aaatttgccc tgtggtggcc ttagcataag ctgacctggg accaccaaaa 173280
taacaaggaa tttgggctag aaagcacaga tggacactgg cggcccatca caacttctct 173340
tgaaaaacac caaacttgtc agctggggaa aagccacaca aagcccagtt gcctactttc 173400
acaaccttat ccatgtggga gcataaaatg gtggcatcac tgcccagttc taaccaagct 173460
tcagttaaag aatgggtacc ttcacatcct cactattttt caggggcctt accatcctca 173520
accacccaag taaaatctaa atcagccttc ttttgggttc ttcagttcaa gtaaggcctc 173580
ttcttgtggc ctctcagtgt gaatacttac gaggttccag attgaatttt tgggcctgag 173640
atacaaggca tcaatgaggt gtgacaaaac atgtcaacga ataataagaa aattctctat 173700
tcttccatat cctcccctgt aataagggtt gtcagaatgc cttctttctc ggctgagttg 173760
aagattcagt gagaacatat gtgacacagc tggtgggcta ttaagctctg gctttgctcc 173820
ctgttaaaat gccagaaccc ttgagaggga tcccacattc agccatgttt atcattgacc 173880
accttagaat ggatggattt ctcagatttt tcctgagatc agtgcttgat ggagaggaga 173940
```


144

ggagaacaat agattcttgg gatgtgtgct ttgcatgtgt ttaagtaaga gacagagagt 174000

<210> 190
<211> 27
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 190
gcgtttgctc ttcttcttgc gtttttt 27

<210> 191
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 191
tctggaacag attctg 16

<210> 192
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 192
gcttcatctc cacaga 16

<210> 193
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 193
ggctactacg ccgtca 16

<210> 194
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 194
gagaaccatc ctcacc 16

<210> 195
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 195
ggaccaggta gcctgt 16

<210> 196
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 196
cccctggact cagatg 16

<210> 197
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 197
gcacaaggag tgggac 16

<210> 198
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 198
gctgtgaaga gagtgt 16

<210> 199
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 199
tttgacacaa gtggga 16

<210> 200
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 200
gtgacaccca gaagct 16

<210> 201
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 201
catccctgct tcataa 16

<210> 202
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 202
tggggagaac catcctcacc ctgc 24

<210> 203
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 203
tccaggacca ggtagcctgt gggg 24

<210> 204
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 204
tgttcccctg gactcagatg ctcc 24

<210> 205
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 205
tggggcacaa ggagtgggac gcac 24

<210> 206
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 206
ttcggctgtg aagagagtgt gcca 24

<210> 207
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 207
cgcttttgac acaagtggga ctgg 24

<210> 208

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

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 208
catagtgaca cccagaagct tcat 24

<210> 209
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 209
gagtcatccc tgcttcataa catt 24

<210> 210
<211> 14
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 210
ctgtgaagag agtg 14

<210> 211
<211> 12
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 211
tgtgaagaga gt 12

<210> 212
<211> 14
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 212
ttgacacaag tggg 14

<210> 213
<211> 12
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 213
tgacacaagt gg 12

<210> 214
<211> 14
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 214
tgacacccag aagc 14

<210> 215
<211> 12
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 215
gacacccaga ag 12