202424191

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202424191 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：112131957 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 10 月 16 日

(51)Int. Cl.： *C12N15/113 (2010.01)* *A61K31/7105 (2006.01)*
A61K31/7115 (2006.01) *A61K31/712 (2006.01)*
A61K31/7125 (2006.01) *C07H21/02 (2006.01)*
A61K47/54 (2017.01) *A61P31/20 (2006.01)*

(30)優先權：2017/10/16 歐洲專利局 17196554.4
2017/12/18 歐洲專利局 17208056.6

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：卡麥樂 蘇珊 KAMMLER, SUSANNE (DE)；羅佩茲 安娜斯 LOPEZ, ANAIS (FR)；慕勒 翰瑞克 MUELLER, HENRIK (DE)；歐特森 索倫 OTTOSEN, SOREN (DK)；佩得森 萊可 PEDERSEN, LYKKE (DK)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；朱淑尹

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：18 共 463 頁

(54)名稱

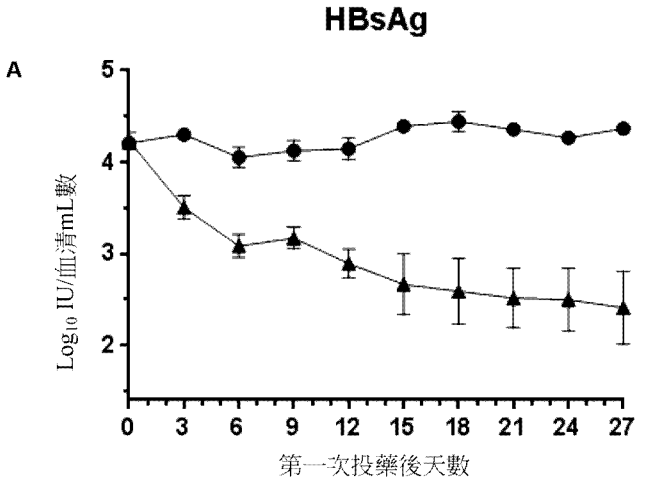
用於降低 PAPD5 及 PAPD7 mRNA 以治療 B 型肝炎感染之核酸分子

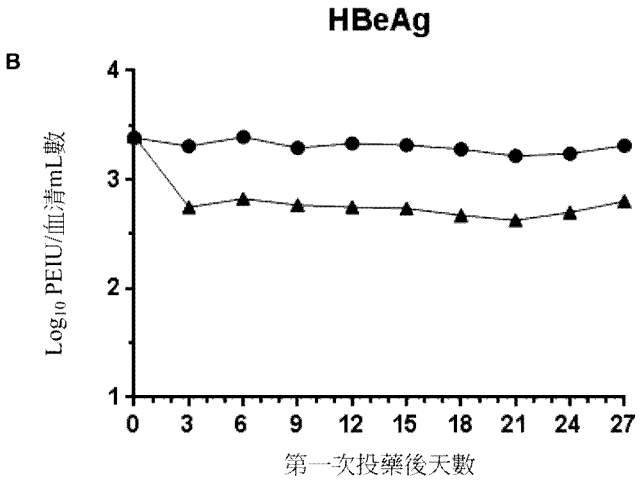
(57)摘要

本發明係關於與 PAP 相關結構域蛋白 5 (PAPD5)及 PAP 相關結構域蛋白 7 (PAPD7)兩者互補的核酸分子，從而使得在使用單一核酸分子時抑制 PAPD5 及 PAPD7 兩者之表現。本發明亦提供用於治療和/或預防 HBV 感染，尤其慢性 HBV 感染之 PAPD5 及 PAPD7 特異性核酸分子。本發明亦包含一種適用於治療及/或預防 HBV 感染之醫藥組合物。

The present invention relates to nucleic acid molecules that are complementary to both PAP associated domain containing 5 (PAPD5) and PAP associated domain containing 7 (PAPD7), leading to inhibition of the expression of both PAPD5 and PAPD7 when using a single nucleic acid molecule. The invention also provides for PAPD5 and PAPD7 specific nucleic acid molecules for use in treating and/or preventing a HBV infection, in particular a chronic HBV infection. Also comprised in the present invention is a pharmaceutical composition for use in the treatment and/or prevention of a HBV infection.

指定代表圖：


HBsAg
A
5
4
3
2
Log10 IU/血清mL數
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27
第一次投藥後天數


HBeAg
B
4
3
2
1
Log10 PEIU/血清mL數
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27
第一次投藥後天數

【圖18】

20242年10月
202[illegible]
專利案號：112131957
原申請案號：109139355

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於降低PAPD5及PAPD7 mRNA以治療B型肝炎感染之核酸分子

【英文發明名稱】

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

【中文】

本發明係關於與PAP相關結構域蛋白5 (PAPD5)及PAP相關結構域蛋白7 (PAPD7)兩者互補的核酸分子，從而使得在使用單一核酸分子時抑制PAPD5及PAPD7兩者之表現。本發明亦提供用於治療和/或預防HBV感染，尤其慢性HBV感染之PAPD5及PAPD7特異性核酸分子。本發明亦包含一種適用於治療及/或預防HBV感染之醫藥組合物。

【英文】

The present invention relates to nucleic acid molecules that are complementary to both PAP associated domain containing 5 (PAPD5) and PAP associated domain containing 7 (PAPD7), leading to inhibition of the expression of both PAPD5 and PAPD7 when using a single nucleic acid molecule. The invention also provides for PAPD5 and PAPD7 specific nucleic acid molecules for use in treating and/or preventing a HBV infection, in particular a chronic HBV infection. Also comprised in the present invention is a pharmaceutical composition for use in the treatment and/or prevention of a HBV infection.

【指定代表圖】

圖18A及18B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於降低PAPD5及PAPD7 mRNA以治療B型肝炎感染之核酸分子

【英文發明名稱】

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

【技術領域】

【0001】 本發明係關於與PAP相關結構域蛋白5 (PAPD5)及PAP相關結構域蛋白7 (PAPD7)兩者互補的核酸分子，從而使得在使用單一寡核苷酸時抑制PAPD5及PAPD7兩者之表現。本發明亦提供用於治療和/或預防HBV感染，尤其慢性HBV感染之PAPD5及PAPD7特異性核酸分子。本發明亦包含一種適用於治療及/或預防HBV感染之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 HBV感染仍然係世界範圍內之主要健康問題，估計有3.5億慢性攜帶者。大約25%的攜帶者死於慢性肝炎、肝硬化或肝癌。B型肝炎病毒為繼菸草之後的第二最主要致癌物，其導致60%至80%的所有原發性肝癌。HBV的接觸傳染性比HIV高100倍。

【0003】 B型肝炎病毒(HBV)係部分雙股的包膜DNA病毒。緊湊的3.2 kb HBV基因組由四個重疊的開放閱讀框架(ORF)組成，其編碼核心蛋、聚合酶(Pol)、包膜及X蛋白質。Pol ORF最長且包膜ORF位於其內，而X及核心ORF與Pol ORF重疊。HBV之生命週期具有兩個主要事件：1)自鬆弛環狀DNA (RC DNA)產生閉合環狀DNA (cccDNA)；及2)反轉錄前基因組RNA (pgRNA)以產生RC DNA。在感染宿主細胞之前，HBV基因

組以RC DNA之形式存在於病毒粒子內。已經確定HBV病毒粒子能夠藉由以下方式進入宿主細胞：與人類肝細胞表面上所存在的帶負電蛋白聚糖非特異性結合(Schulze, *Hepatology*, 46, (2007), 1759-68)；以及與肝細胞牛磺膽酸鈉共運輸多肽(NTCP)受體之HBV表面抗原(HBsAg)特異性結合(Yan, *J Virol*, 87, (2013), 7977-91)。所有HBV病毒mRNA經加帽及聚腺苷酸化，且隨後輸出至細胞質以供轉譯。在細胞質中，起始新病毒之裝配，且初生pgRNA封裝有病毒Pol，使得可開始pgRNA經由單股DNA中間物至RC DNA之反轉錄。

【0004】 回應於肝細胞及/或肝臟內免疫細胞受HBV感染之抗病毒細胞介素分泌在受感染肝臟之病毒清除中起主要作用。然而，慢性感染患者由於病毒用於抵抗宿主細胞識別系統及後續抗病毒反應之各種逃逸策略而僅顯示較弱免疫反應。

【0005】 許多觀測結果顯示，若干HBV病毒蛋白可藉由干擾病毒識別信號傳導系統來抵抗初始宿主細胞反應且隨後抵抗干擾素(IFN)抗病毒活性。其中，認為HBV空亞病毒顆粒(SVP，HBsAg)之過度分泌參與維持在慢性感染患者(CHB)中所觀測到的免疫耐受狀態。持續暴露於HBsAg及其他病毒抗原可導致HBV特異T細胞缺失或進行性功能減弱(Kondo, *Journal of Immunology* (1993), 150, 4659-4671；Kondo, *Journal of Medical Virology* (2004), 74, 425-433；Fisicaro, *Gastroenterology*, (2010), 138, 682-93)。此外，已報導HBsAg藉由直接相互作用抑制免疫細胞，諸如單核球、樹突狀細胞(DC)及自然殺手(NK)細胞之功能(Op den Brouw, *Immunology*, (2009b), 126, 280-9；Woltman, *PLoS One*, (2011), 6, e15324；Shi, *J Viral Hepat.* (2012), 19, e26-33；Kondo, *ISRN*

Gasteroenterology, (2013), 文章編號935295)。

【0006】 HBsAg定量係慢性B型肝炎之預後及治療反應之重要生物標記。然而，很少在慢性感染患者中觀測到HBsAg降低及血清轉化之達成，其仍然係終極治療目標中之一者。諸如核苷(核苷酸)類似物之當前療法為抑制HBV DNA合成但並不用於降低HBsAg水準之分子。核苷(核苷酸)類似物甚至在長期治療的情況下僅顯示與天然觀測結果類似的較弱HBsAg清除率(1%至2%之間) (Janssen, *Lancet*, (2005), 365, 123-9；Marcellin, *N. Engl. J. Med.*, (2004), 351, 1206-17；Buster, *Hepatology*, (2007), 46, 388-94)。最近已證實，完全或部分整合的B型肝炎病毒DNA為慢性感染個人中HBsAg表現之來源(參見Wooddell等人2017 Sci. Transl. Med. 第9卷, 第409期, eaan0241)。

【0007】 B型肝炎e抗原(亦稱為HBV包膜抗原或HBeAg)為B型肝炎感染細胞所分泌的病毒蛋白。HBeAg與慢性B型肝炎感染有關，且用作活動性病毒性疾病及患者感染程度之標記物。

【0008】 B型肝炎病毒前核心區或HBeAg之功能並非完全已知的。然而，眾所周知HBeAg在病毒續存中起重要作用。認為HBeAg藉由充當免疫調節蛋白而促進HBV慢性化。特定言之，HBeAg為分泌型輔助蛋白，其似乎減弱對細胞內核衣殼蛋白之宿主免疫反應(Walsh, Virology, 2011, 411(1):132-141)。HBeAg充當促進HBV續存之免疫耐受原，且由於可溶性HBeAg穿過胎盤而有可能在子宮內活動(Walsh, Virology, 2011, 411(1):132-141)。此外，HBeAg下調i)控制細胞內信號傳導之細胞基因及ii)類鐸受體2 (TLR-2)，以抑制對病毒感染之先天性免疫反應(Walsh, Virology, 2011, 411(1):132-141)。在沒有HBeAg的情況下，HBV複製與

TLR2路徑之上調相關(Walsh, Virology, 2011, 411(1):132-141)。因此，HBeAg在調節病毒/宿主相互作用以影響宿主免疫反應方面起重要作用(Walsh, Virology, 2011, 411(1):132-141)。由此，降低HBeAg陽性患者群體中之HBeAg可引起HBV特異性免疫功能障礙之逆轉(Milich, 1997, J. Viral. Hep. 4: 48-59；Milich, 1998, J. Immunol. 160: 2013-2021)。另外，分泌型HBeAg相比於細胞內肝炎核心抗原(HBcAg)在引發T細胞耐受方面明顯更高效，且HBeAg與HBcAg之間的分裂T細胞耐受以及HBc/HBeAg特異性T細胞耐受之純系異質性對於天然HBV感染且尤其對於前核心區陰性的慢性肝炎可具有重要意義(Chen, 2005, Journal of Virology, 79: 3016-3027)。

【0009】 因此，與單獨抑制HBsAg分泌相比，除減少HBsAg分泌外亦減少HBeAg分泌將改良對形成慢性HBV感染之抑制。另外，已報導，在來自HBeAg陽性母親的母嬰及新生兒HBV傳播的情況下，急性感染至慢性感染之傳播率最高(>80%) (Liaw, Lancet, 2009, 373: 582-592；Liaw, Dig. Dis. Sci., 2010, 55: 2727-2734；及Hadziyannis, 2011, Journal of hepatology, 55: 183-191)。因此，減少準母親之HBeAg不僅可降低患者之感染程度，且亦可抑制其子女形成慢性HBV感染。

【0010】 因此，在HBV治療中，存在對抑制病毒表現，尤其對抑制HBsAg及HBeAg分泌之未滿足的醫療需要(Wieland, S. F. & F. V. Chisari. J Virol, (2005), 79, 9369-80；Kumar等人 J Virol, (2011), 85, 987-95；Woltman等人 PLoS One, (2011), 6, e15324；Op den Brouw等人 Immunology, (2009b), 126, 280-9)。

【0011】 在WO 2017/066712中，已描述與端粒疾病之治療及診斷

有關的PAPD5下調。已描述用於此目的之五種shRNA結構。

【0012】 PCT/EP2017/064980揭示，用核酸分子及此類分子之組合靶向PAPD5或PAPD7以治療HBV感染。

【0013】

本發明之目標

本發明鑑別出能夠在活體內及活體外抑制PAPD5及PAPD7兩者之表現的新穎核酸分子。用單一分子抑制兩種標靶核酸之能力就生產、至標靶細胞之遞送簡單性、藥物動力學/藥力學(PK/PD)簡單性及達成治療效益所需濃度而言具有明顯優勢。此外，本發明證實，PAPD5及PAPD7基因表現阻斷與HBV抗原抑制(諸如HBsAg抑制)之間存在相關性。

【發明內容】

【0014】

定義

核酸分子

如本文所使用，術語「核酸分子」或「治療性核酸分子」如熟習此項技術者一般所理解定義為包含兩個或更多個共價鍵聯核苷之分子(亦即，核苷酸序列)。本發明之方法中所提及之核酸分子通常為長度小於50個核苷酸之治療性寡核苷酸。核酸分子可為或包含反義寡核苷酸，或可為另一寡聚核酸分子，諸如CRISPR RNA、siRNA、shRNA、適體或核糖核酸酶。核酸分子為通常在實驗室中藉由固相化學合成隨後純化所製得的組合物。當提及核酸分子之序列時，提及共價鍵聯核苷酸或核苷之核鹼基部分或其修飾的序列或順序。本發明之核酸分子為人造的，且為化學合成的，並且通常經純化或分離。本發明之核酸分子可包含一或多個經修飾之

核苷或核苷酸。

【0015】 在一些實施例中，本發明之核酸分子包含以下或由以下組成：12至50個核苷酸長度，諸如13至40個，諸如14至35個，諸如15至30個，諸如16至22個核苷酸長度，諸如16至18個或15至17個連續核苷酸長度。

【0016】 在一些實施例中，核酸分子或其連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：22個或更少核苷酸，諸如20個或更少核苷酸，諸如18個或更少核苷酸，諸如14、15、16或17個核苷酸。應理解，本文中所給出之任何範圍包括範圍端點。因此，若稱核酸分子包括10至30個核苷酸，則包括10個及30個核苷酸兩者。

【0017】 在一些實施例中，連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22個連續核苷酸長度。

【0018】 核酸分子係用於調節哺乳動物中標靶核酸之表現。在一些實施例中，諸如用於siRNA、shRNA及反義寡核苷酸之核酸分子通常用於抑制標靶核酸之表現。

【0019】 在本發明之一個實施例中，核酸分子係選自RNAi試劑，諸如siRNA或shRNA。在另一實施例中，核酸分子為單股反義寡核苷酸，諸如高親和力經修飾反義寡核苷酸。

【0020】 在一些實施例中，核酸分子為硫代磷酸酯核酸分子。在一些實施例中，核酸分子包含硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

【0021】 在一些實施例中，核酸分子可與非核苷部分(結合部分)結合。

【0022】 核酸分子庫應理解為變體核酸分子之集合。核酸分子庫之目的可改變。在一些實施例中，出於鑑別核酸分子庫內最有效序列之目的，核酸分子庫包含具有靶向PAPD5標靶核酸與PAPD7標靶核酸之間的共同區域的重疊核鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，核酸分子庫為母體或上代核酸分子之核酸分子設計變體(子代核酸分子)庫，其中該等核酸分子設計變體保有母體核酸分子之核心核鹼基序列。

【0023】

寡核苷酸

如本文所使用，術語「寡核苷酸」如熟習此項技術者一般所理解定義為包含兩個或更多個共價鍵聯核苷之分子。此類共價鍵結核苷亦可稱為核酸分子或寡聚物。寡核苷酸通常在實驗室中藉由固相化學合成隨後純化而製得。當提及寡核苷酸之序列時，提及共價鍵聯核苷酸或核苷之核鹼基部分或其修飾的序列或順序。本發明之寡核苷酸為人造的，且為化學合成的，並且通常經純化或分離。本發明之寡核苷酸可包含一或多個經修飾之核苷或核苷酸。

【0024】

反義寡核苷酸

如本文所使用，術語「反義寡核苷酸」定義為能夠藉由與標靶核酸雜交、尤其與標靶核酸上之連續序列雜交而調節標靶基因表現的寡核苷酸。反義寡核苷酸基本上不為雙股，且因此不為siRNA或shRNA。較佳地，本發明之反義寡核苷酸係單股。術語單股為熟習此項技術者通常所理解。尤其應理解，本發明之單股寡核苷酸可形成髮夾結構或分子間雙螺旋結構(同一寡核苷酸之兩個分子之間的雙螺旋)，只要寡核苷酸之全長內之

序列內或序列間自身互補程度小於50%。

【0025】 在本發明之一個實施例中，反義寡核苷酸為募集RNaseH之寡核苷酸。與RNAi分子相反，反義寡核苷酸亦在細胞核中起作用。由於反義寡核苷酸在細胞核中起作用，因此靶向前體mRNA序列及反義寡核苷酸為較佳的。

【0026】

RNAi

本文中，術語「RNA干擾(RNAi)分子」係指能夠經由細胞質中之RNA誘導沉默複合物(RISC)而誘導RNA依賴性基因沉默之較短雙股RNA分子，其中該等分子與催化性RISC組分AGO蛋白(argonaute)相互作用。一種RNAi分子為小干擾RNA (siRNA)，其為藉由在轉錄後結合互補的mRNA而使該等互補mRNA之轉譯降級及減少的雙股RNA分子。小髮夾RNA (shRNA)為具有髮夾結構之人工RNA分子，其在表現後能夠經由DICER及RNA誘導沉默複合物(RISC)而降低mRNA。RNAi分子可基於相關基因之RNA序列加以設計。對應的RNAi可隨後以化學方式或藉由活體外轉錄而合成，或由載體或PCR產物表現。

【0027】 siRNA及shRNA分子之長度通常在20與50個核苷酸之間，諸如長度在25與35個核苷酸之間，且與被稱為Dicer之核酸內切酶相互作用，咸信該核酸內切酶將dsRNA加工成19至23個鹼基對的具有兩個特徵性鹼基3'懸垂物的短干擾RNA，該等短干擾RNA隨後併入至RNA誘導沉默複合物(RISC)中。US 8,349,809及US 8,513,207中已描述Dicer受質之有效擴展形式，該等文獻在此以引用之方式併入。在與恰當的標靶mRNA結合之後，RISC內之一或多種核酸內切酶使標靶裂解以誘導沉默。可使

用經修飾之核苷酸間鍵聯及高親和力核苷，諸如經2'-4'雙環核糖修飾之核苷(包括LNA及cET)來對RNAi試劑進行化學修飾。

【0028】

連續核苷酸序列

術語「連續核苷酸序列」係指寡核苷酸中與標靶核酸互補之區域。該術語在本文中可與術語「連續核鹼基序列」及術語「寡核苷酸基元序列」互換使用。在一些實施例中，寡核苷酸之所有核苷酸構成連續核苷酸序列。在一些實施例中，寡核苷酸包含連續核苷酸區域且可視情況包含其他核苷酸，例如可用以使官能基連接至連續核苷酸序列的核苷酸連接區域。核苷酸連接子區可與標靶核酸互補或可能不與其互補。

【0029】

核苷酸

核苷酸係寡核苷酸及聚核苷酸之構築嵌段，且出於本發明之目的包括天然存在及非天然存在之核苷酸兩者。在本質上，核苷酸(諸如DNA及RNA核苷酸)包含核糖部分、核鹼基部分及一或多個磷酸酯基(其不存在於核苷中)。核苷及核苷酸亦可互換地稱作「單元」或「單體」。

【0030】

經修飾之核苷

如本文所用之術語「經修飾之核苷」或「核苷修飾」係指與當量DNA或RNA核苷相比，藉由引入一或多個糖部分或(核)鹼基部分之修飾而經修飾的核苷。在一較佳實施例中，經修飾之核苷包含經修飾之糖部分。術語經修飾之核苷亦可在本文中與術語「核苷類似物」或經修飾之「單元」或經修飾之「單體」互換使用。具有未經修飾之DNA或RNA糖

部分之核苷在本文中稱為DNA或RNA核苷。若DNA或RNA核苷之鹼基區域中具有修飾的核苷允許Watson Crick鹼基配對，則其通常仍被稱為DNA或RNA。

【0031】

經修飾之核苷間鍵聯

術語「經修飾之核苷間鍵聯」如熟習此項技術者一般所理解定義為除磷酸二酯(PO)鍵聯以外之鍵聯，其將兩個核苷共價地偶合在一起。具有經修飾核苷間鍵聯之核苷酸亦稱為「經修飾之核苷酸」。在一些實施例中，與磷酸二酯鍵聯相比，經修飾之核苷間鍵聯增加本發明之核酸分子之核酸酶耐受性。對於天然存在之寡核苷酸，核苷間鍵聯包括在相鄰核苷之間產生磷酸二酯鍵之磷酸酯基。經修飾之核苷間鍵聯尤其適用於使寡核苷酸以及siRNA在活體內使用時穩定，且可用於防止本發明之寡核苷酸或siRNA中之DNA或RNA核苷區域(例如，間隔體寡核苷酸之間隔區域)以及經修飾核苷區域中之核酸酶裂解。

【0032】 在一實施例中，例如反義寡核苷酸、shRNA或siRNA之核酸分子包含自天然磷酸二酯修飾成例如更能抵抗核酸酶攻擊之鍵聯的一或多個核苷間鍵聯。核酸酶耐受性可藉由使寡核苷酸在血清中培育，或藉由使用核酸酶耐受性分析(例如蛇毒液磷酸二酯酶(SVPD))測定，均在此項技術中熟知。能夠增強寡核苷酸之核酸酶耐受性之核苷間鍵聯稱為耐核酸酶核苷間鍵聯。在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列中至少50%核苷間鍵聯經修飾，諸如寡核苷酸或其連續核苷酸序列中至少60%，諸如至少70%，諸如至少80%或諸如至少90%核苷間鍵聯經修飾。在一些實施例中，寡核苷酸或其連續核苷酸序列之所有核苷間鍵聯經修

飾。將認識到，在一些實施例中，將本發明之寡核苷酸鍵聯至非核苷酸官能基(諸如結合物)之核苷可為磷酸二酯。在一些實施例中，寡核苷酸或其連續核苷酸序列之所有核苷間鍵聯係耐核酸酶核苷間鍵聯。

【0033】 經修飾之核苷間鍵聯可選自包含硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯及硼烷磷酸酯之群。在一些實施例中，經修飾之核苷間鍵聯(例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯或硼烷磷酸酯)與本發明寡核苷酸之RNaseH募集相容。

【0034】 在一些實施例中，核苷間鍵聯包含硫(S)，諸如硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

【0035】 硫代磷酸酯核苷間鍵聯由於核酸酶耐受性、有益的藥代動力學及製造簡易性而為尤其適用的。在一些實施例中，寡核苷酸或其連續核苷酸序列中至少50%核苷間鍵聯為硫代磷酸酯，諸如寡核苷酸或其連續核苷酸序列中至少60%，諸如至少70%，諸如至少75%，諸如至少80%或諸如至少90%核苷間鍵聯為硫代磷酸酯。在一些實施例中，寡核苷酸或其連續核苷酸序列之所有核苷間鍵聯為硫代磷酸酯。在一些實施例中，硫代磷酸酯核苷間鍵聯中之至少一者經立體限定，諸如寡核苷酸中之至少20%、30%、40%、50%、60%，諸如至少70%，諸如至少75%，諸如至少80%或諸如至少90%核苷間鍵聯經立體限定。立體限定的硫代磷酸酯鍵聯之合成例如描述於WO2014/012081及WO2016/079181中。

【0036】 在一些實施例中，寡核苷酸包含一或多種中性核苷間鍵聯，特定言之選自磷酸三酯、膦酸甲酯、MMI、醯胺-3、甲縮醛或硫代甲縮醛之核苷間鍵聯。

【0037】 其他核苷間鍵聯揭示於WO2009/124238 (以引用之方式併入

本文中)中。在一實施例中，核苷間鍵聯係選自WO2007/031091 (以引用之方式併入本文中)中所揭示之連接子。特定言之，核苷間鍵聯可選自-O-P(O)$_2$-O-、-O-P(O,S)-O-、-O-P(S)$_2$-O-、-S-P(O)$_2$-O-、-S-P(O,S)-O-、-S-P(S)$_2$-O-、-O-P(O)$_2$-S-、-O-P(O,S)-S-、-S-P(O)$_2$-S-、-O-PO(R^H)-O-、O-PO(OCH$_3$)-O-、-O-PO(NR^H)-O-、-O-PO(OCH$_2$CH$_2$S-R)-O-、-O-PO(BH$_3$)-O-、-O-PO(NHR^H)-O-、-O-P(O)$_2$-NR^H-、-NR^H-P(O)$_2$-O-、-NR^H-CO-O-、-NR^H-CO-NR^H-，及/或核苷間連接子可選自由以下組成之群：-O-CO-O-、-O-CO-NR^H-、-NR^H-CO-CH$_2$-、-O-CH$_2$-CO-NR^H-、-O-CH$_2$-CH$_2$-NR^H-、-CO-NR^H-CH$_2$-、-CH$_2$-NR^{H}CO-、-O-CH$_2$-CH$_2$-S-、-S-CH$_2$-CH$_2$-O-、-S-CH$_2$-CH$_2$-S-、-CH$_2$-SO$_2$-CH$_2$-、-CH$_2$-CO-NR^H-、-O-CH$_2$-CH$_2$-NR^H-CO -、-CH$_2$-NCH$_3$-O-CH$_2$-，其中R^{H}係選自氫及C$_{1-4}$-烷基。

【0038】 耐核酸酶鍵聯(諸如硫代磷酸酯鍵聯)尤其適用於在與標靶核酸形成雙螺旋體時能夠募集核酸酶之反義寡核苷酸區域(諸如間隔體之區域G)，或頭體(headmer)及尾體(tailmer)之非經修飾核苷區域。然而，硫代磷酸酯鍵聯亦可適用於非核酸酶募集區域及/或親和力增強區域(諸如間隔體之區域F及F')，或頭體及尾體之經修飾核苷區域。

【0039】 然而，尤其在經修飾核苷(諸如LNA)保護鍵聯免受核酸酶降解之區域中，設計區域中之每一者可包含除硫代磷酸酯以外的核苷間鍵聯，諸如磷酸二酯鍵聯。尤其在經修飾核苷單元之間或靠近經修飾核苷單元(通常在非核酸酶募集區域中)包括磷酸二酯鍵聯(諸如一個或兩個鍵聯)可調節寡核苷酸之生物利用率及/或生物分佈，參見WO2008/113832，其以引用之方式併入本文中。

【0040】 在一實施例中，反義寡核苷酸中之所有核苷間鍵聯為硫代磷酸酯及/或硼烷磷酸酯鍵聯。較佳地，寡核苷酸中之所有核苷間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。

【0041】

立體無規硫代磷酸酯鍵聯

硫代磷酸酯鍵聯為核苷間磷酸酯鍵聯，其中非橋接氧中之一者已經硫取代。用硫取代非橋接氧中之一者引入對掌性中心，且因此在單個硫代磷酸酯寡核苷酸內，每一硫代磷酸酯核苷間鍵聯將呈S (Sp)或R (Rp)立體同功異型物。此類核苷間鍵聯被稱為「對掌性核苷間鍵聯」。藉由比較，磷酸二酯核苷間鍵聯由於其具有兩個非末端氧原子而為非對掌性的。

【0042】 立體中心之對掌性指定藉由標準Cahn-Ingold-Prelog規則(CIP優先規則)判定，其首先公佈於Cahn, R.S.；Ingold, C.K.；Prelog, V. (1966). 「Specification of Molecular Chirality」. Angewandte Chemie International Edition. 5 (4): 385-415. doi:10.1002/anie.196603851中。

【0043】 在標準寡核苷酸合成期間，偶合及後續硫化之立體選擇性不受控。出於此原因，各硫代磷酸酯核苷間鍵聯之立體化學隨機為Sp或Rp，且因此，由傳統寡核苷酸合成產生之硫代磷酸酯寡核苷酸實際上可以多達2^X種不同硫代磷酸酯非對映異構體之形式存在，其中X為硫代磷酸酯核苷間鍵聯之數目。此類寡核苷酸在本文中被稱為立體無規硫代磷酸酯寡核苷酸，且不含有任何立體限定的核苷間鍵聯。因此，立體無規硫代磷酸酯寡核苷酸為來源於非立體限定合成之個別非對映異構體之混合物。在此上下文中，混合物定義為多達2^X種不同硫代磷酸酯非對映異構體。

【0044】

立體限定的核苷間鍵聯

立體限定的核苷間鍵聯為向寡核苷酸中引入對掌性中心的核苷間鍵聯，該核苷間鍵聯在個別寡核苷酸分子群內主要以一種立體異構形式(R或S)存在。

【0045】 應認識到，此項技術中所使用的立體選擇性寡核苷酸合成方法通常在各核苷間鍵聯立體中心處提供至少約90%或至少約95%的立體選擇性，且因此，至多約10% (諸如約5%)的寡核苷酸分子可具有不同的立體異構形式。

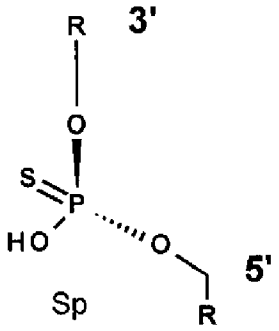
【0046】 在一些實施例中，各立體限定硫代磷酸酯立體中心之立體選擇性為至少約90%。在一些實施例中，各立體限定硫代磷酸酯立體中心之立體選擇性為至少約95%。

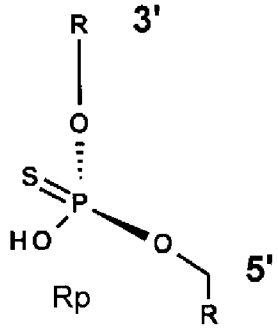
【0047】

立體限定的硫代磷酸酯鍵聯

立體限定的硫代磷酸酯鍵聯為在個別寡核苷酸分子群內以Rp或Sp組態化學合成的硫代磷酸酯鍵聯，諸如在各立體中心(Rp或Sp)處具有至少約90%或至少約95%的立體選擇性，且因此，至多約10% (諸如約5%)的寡核苷酸分子可具有不同的立體異構形式。

【0048】 硫代磷酸酯核苷間鍵聯之立體組態提供於下方





其中3' R基團表示相鄰核苷(5'核苷)之3'位置，且5' R基團表示相鄰核

苷(3'核苷)之5'位置。

【0049】 在本文中，Rp核苷間鍵聯亦可表示為srP，且Sp核苷間鍵聯可表示為ssP。

【0050】 在一些實施例中，各立體限定硫代磷酸酯立體中心之立體選擇性為至少約97%。在一些實施例中，各立體限定硫代磷酸酯立體中心之立體選擇性為至少約98%。在一些實施例中，各立體限定硫代磷酸酯立體中心之立體選擇性為至少約99%。

【0051】 在一些實施例中，寡核苷酸分子群中存在的至少97%，諸如至少98%，諸如至少99%，或(基本上)所有寡核苷酸分子中之立體選擇性核苷間鍵聯呈相同立體異構形式。

【0052】 可在僅具有非對掌性主鏈(亦即，磷酸二酯)之模型系統中量測立體選擇性，有可能藉由例如使立體限定單體與以下模型系統偶合而量測各單體之立體選擇性：「5' t-po-t-po-t-po 3'」。此偶合之結果隨後將得到：5' DMTr-t-srp-t-po-t-po-t-po 3'或5' DMTr-t-ssp-t-po-t-po-t-po 3'，可使用HPLC對其進行分離。藉由以下方式測定立體選擇性：求來自兩種可能化合物之UV信號的積分，且得到此等積分之比，例如98:2、99:1或>99:1。

【0053】 將理解，特定單一非對映異構體(單一立體限定寡核苷酸分子)之立體純度%將取決於各核苷間位置處之經限定立體中心之偶合選擇性以及將引入的立體限定核苷間鍵聯之數目。藉助於實例，若各位置處之偶合選擇性為97%，則具有15種立體限定核苷間鍵聯之立體限定寡核苷酸之所得純度將為0.97^{15}，亦即63%的所要非對映異構體相比於37%的其他非對映異構體。經限定非對映異構體之純度可在合成後藉由純化改良，例

如藉由諸如離子交換層析法或逆相層析法之HPLC改良。

【0054】 在一些實施例中，立體限定寡核苷酸係指如下寡核苷酸群，其中該群中之至少約40%，諸如至少約50%具有所要非對映異構體。

【0055】 換言之，在一些實施例中，立體限定寡核苷酸係指如下寡核苷酸群，其中該群中之至少約40%，諸如至少約50%由所要(特定)立體限定核苷間鍵聯基元(亦稱為立體限定基元)組成。

【0056】 對於包含立體無規及立體限定核苷間立體中心兩者之立體限定寡核苷酸，參考保留所定義的立體限定核苷間鍵聯基元之寡核苷酸群之百分比來測定立體限定寡核苷酸之純度，在計算時忽略立體無規鍵聯。

【0057】

核鹼基

術語核鹼基包括存在於核苷及核苷酸中之嘌呤(例如腺嘌呤及鳥嘌呤)及嘧啶(例如尿嘧啶、胸腺嘧啶及胞嘧啶)部分，其在核酸雜交中形成氫鍵。在本發明之上下文中，術語核鹼基亦涵蓋經修飾核鹼基，其可不同於天然存在之核鹼基，但在核酸雜交期間具有功能性。在此上下文中，「核鹼基」係指天然存在之核鹼基(諸如腺嘌呤、鳥嘌呤、胞嘧啶、胸苷、尿嘧啶、黃嘌呤及次黃嘌呤)以及非天然存在之變體兩者。此類變體例如描述於Hirao等人 (2012) Accounts of Chemical Research 第45卷第2055頁及Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1中。

【0058】 在一些實施例中，核鹼基部分藉由將嘌呤或嘧啶改變成經修飾之嘌呤或嘧啶而經修飾，經修飾之嘌呤或嘧啶為諸如經取代之嘌呤或經取代之嘧啶，諸如選自以下之核鹼基：異胞嘧啶、假異胞嘧啶、5-甲基

胞嘧啶、5-噻唑并-胞嘧啶、5-丙炔基-胞嘧啶、5-丙炔基-尿嘧啶、5-溴尿嘧啶5-噻唑并-尿嘧啶、2-硫基-尿嘧啶、2'硫基-胸腺嘧啶、肌苷、二胺基嘌呤、6-胺基嘌呤、2-胺基嘌呤、2,6-二胺基嘌呤及2-氯-6-胺基嘌呤。

【0059】 核鹼基部分可藉由各相應核鹼基之字母碼(例如A、T、G、C或U)指示，其中各字母可視情況包括具有相同功能之經修飾核鹼基。舉例而言，在例示性寡核苷酸中，核鹼基部分選自A、T、G、C及5-甲基胞嘧啶。視情況，對於LNA間隔體，可使用5-甲基胞嘧啶LNA核苷。

【0060】

經修飾之寡核苷酸

術語經修飾之寡核苷酸或經修飾之核酸分子描述包含一或多種糖經修飾核苷及/或經修飾核苷間鍵聯的寡核苷酸或核酸分子。術語「嵌合」為文獻中用於描述具有經修飾核苷之寡核苷酸或核酸分子(尤其間隔體寡核苷酸)之術語。

【0061】

立體限定寡核苷酸

立體限定寡核苷酸為如下寡核苷酸，其中核苷間鍵聯中之至少一者為立體限定核苷間鍵聯。

【0062】 立體限定硫代磷酸酯寡核苷酸為如下寡核苷酸，其中核苷間鍵聯中之至少一者為立體限定的硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

【0063】

立體限定核苷間基元

立體限定核苷間基元(本文中亦稱為立體限定基元)係指立體限定寡核

苷酸中立體限定的R及S核苷間鍵聯之模式，且以5'至3'書寫。舉例來說，立體限定寡核苷酸

5'-T_{srP} C_{ssP} A_{ssP} a_{srP} c_{srP} t_{ssP} t_{srP} t_{srP} c_{ssP} a_{srP} c_{ssP} t_{srP} t_{ssP} C_{ssP} A_{ssP} G-3' (SEQ ID NO 18)

具有立體限定核苷間基元RSSRRSRRSRSRSSS。

【0064】 就立體限定寡核苷酸之子庫而言，此等子庫在原本立體無規的背景(視情況具有一或多個非對掌性核苷間鍵聯，例如磷酸二酯鍵聯)中將含有共同的立體限定核苷間基元。

【0065】 舉例而言，寡核苷酸

5'-T_s C_s A_s a_s c_{srP} t_{ssP} t_{ssP} t_{srP} c_s a_s c_s t_s t_s C_s A_s G-3 (SEQ ID NO 18)

具有立體限定核苷間基元XXXXRSSRXXXXXXX，具有X表示立體無規硫代磷酸酯核苷間鍵聯(在化合物中顯示為下標s)。應注意，在此實例中，第一個5'立體限定核苷間鍵聯為自5'端起的第5個核苷間鍵聯(在位置4及5處之核苷之間)，且因此，上述基元在(核苷間鍵聯)位置5處亦稱為「RSSR」基元。

【0066】 當立體限定核苷間基元(立體限定基元)在一系列相鄰立體限定核苷間鍵聯上形成(亦即，定位於連續核苷之間)時，其在本文中被稱為連續立體限定核苷間基元(連續立體限定基元)。將理解，連續立體限定基元必須包含兩個或更多個相鄰的立體限定核苷間鍵聯。

【0067】 在子庫混合時，立體限定核苷間基元亦可為不連續的，亦即立體限定核苷間鍵聯由於一或多個立體無規核苷間鍵聯而分散。

【0068】 舉例而言，化合物

5'-T_s C_{ssP} A_s a_s c_{srP} t_{ssP} t_s t_s c_s a_s c_s t_s t_{ssP} C_{srP} A_{ssP} G-3 (SEQ ID NO

18)

具有不連續基元XSXXRSXXXXXXSRS。

【0069】

母體寡核苷酸

母體寡核苷酸為具有所限定核鹼基序列(基元序列)之寡核苷酸。在本發明之方法中，母體寡核苷酸通常為藉由使用本發明之方法經由建立一或多個庫而改良之寡核苷酸。

【0070】 通常，庫可改變核苷修飾(設計庫)，而維持母體之核鹼基序列及立體化學(通常為立體無規的)。

【0071】 替代地，庫可改變母體寡核苷酸之立體化學，而維持核鹼基序列(基元序列)及核苷修飾模式(設計)。在此類庫中，核苷間鍵聯中之一者或更多者(2+)之立體化學為立體限定的，且與母體寡核苷酸之立體化學不同。

【0072】 在一些實施例中，母體寡核苷酸為立體無規的硫代磷酸酯寡核苷酸。在一些實施例中，母體寡核苷酸為立體無規的硫代磷酸酯寡核苷酸間隔體。

【0073】 在一些實施例中，母體寡核苷酸可為包含共同立體限定基元之子庫。

【0074】

立體限定變體(子代寡核苷酸)

寡核苷酸之立體限定變體為如下寡核苷酸，其保留與母體寡核苷酸相同的序列及核苷修飾(亦即，相同的序列及核苷修飾化學及設計)，但就一或多個立體限定核苷間鍵聯，諸如一或多個立體限定硫代磷酸酯核苷間

鍵聯而言不同(立體限定硫代磷酸酯變體)。

【0075】 立體限定變體可為子庫，或可為完全立體限定寡核苷酸。

【0076】

立體限定寡核苷酸子庫

包含立體無規及立體限定寡核苷酸兩者之寡核苷酸在本文中被稱為子庫。子庫為完全立體無規寡核苷酸之非對映異構混合物之簡單化混合物，其由此表示所有可能非對映異構體之子集。舉例而言，理論上，完全硫代磷酸酯立體無規16聚體為2^{15} (32768)種非對映異構體之混合物，而硫代磷酸酯核苷間鍵聯中之一者經立體限定的子庫將具有一半庫複雜度(16384種非對映異構體) (2個立體限定鍵聯= 8192種非對映異構體；3個立體限定鍵聯= 4096種非對映異構體，4個立體限定鍵聯= 2048種非對映異構體，5個立體限定鍵聯= 1024種非對映異構體)，假定100%的立體選擇性偶合效果。

【0077】

完全立體限定寡核苷酸

完全立體限定寡核苷酸為如下寡核苷酸，其中寡核苷酸內存在的所有對掌性核苷間鍵聯為立體限定的。完全立體限定硫代磷酸酯寡核苷酸為如下寡核苷酸，其中寡核苷酸內存在的所有對掌性核苷間鍵聯為立體限定的硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

【0078】 將理解，在一些實施例中，完全立體限定寡核苷酸可包含一或多個非對掌性的核苷間物，諸如磷酸二酯核苷間鍵聯，例如，可在間隔體之側接區域內及/或在連接末端核苷時(諸如，在連接間隔體序列與結合物基團之DNA核苷之較短區域(生物可裂解連接子)之間)使用磷酸二酯

鍵聯。

【0079】 在完全立體限定寡核苷酸之一些實施例中，寡核苷酸或其連續核苷酸區域(諸如F-G-F'間隔體)中存在的所有核苷間鍵聯為立體限定核苷間鍵聯，諸如立體限定的硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

【0080】

互補性

術語「互補性」描述核苷/核苷酸之Watson-Crick鹼基配對之能力。Watson-Crick鹼基對係鳥嘌呤(G)-胞嘧啶(C)及腺嘌呤(A)-胸腺嘧啶(T)/尿嘧啶(U)。將理解，寡核苷酸可包含具有經修飾核鹼基之核苷，例如通常使用5-甲基胞嘧啶替代胞嘧啶，且因而術語互補性涵蓋未經修飾及經修飾核鹼基之間的Watson Crick鹼基配對(參看例如Hirao等人 (2012) Accounts of Chemical Research 第45卷第2055頁及Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1)。

【0081】 如本文所用之術語「互補%」係指核酸分子(例如寡核苷酸)中給定位置處連續核苷酸序列與獨立核酸分子(例如標靶核酸)之給定位置處之連續核苷酸序列互補(亦即與其形成Watson Crick鹼基對)的核苷酸數目的百分比。藉由如下方式計算該百分比：(當使標靶序列5'-3'與寡核苷酸序列3'-5'對準時)計數兩個序列之間形成對的對準鹼基，除以寡核苷酸中核苷酸之總數目且乘以100。在該比對中，未對準(形成鹼基對)之核鹼基/核苷酸稱為失配。較佳地，在連續核苷酸序列之互補%計算中不允許插入及刪除。

【0082】 術語「完全互補」係指100%互補。

【0083】 以下為與標靶核酸之區域完全互補的寡核苷酸(SEQ ID

NO: 12)之實例。

```
759  ct.gt.ggat.gcagat.ct.gggaga      781 (SEQ ID NO: 1之位置759至781)
          |||||||||||||||||||
1    ...3'...ACCTACGTCTAGACCC...5'.....16 (SEQ ID NO: 12)
```

[0084]

一致性

如本文所用之術語「一致性」係指核酸分子(例如寡核苷酸)中給定位置處連續核苷酸序列與獨立核酸分子(例如標靶核酸)之給定位置處之連續核苷酸序列一致(亦即其與互補核苷形成Watson Crick鹼基對之能力一致)的核苷酸數目的百分比。該百分比藉由以下計算，計數在兩個序列之間一致的對準鹼基之數目，除以寡核苷酸中核苷酸之總數目且乘以100。一致性百分比=(匹配× 100)/對準區域之長度。較佳地，在連續核苷酸序列之互補%計算中不允許插入及刪除。

[0085]

雜交

如本文所用之術語「雜交(hybridizing/hybridize)」應理解為兩個核酸股(例如寡核苷酸及標靶核酸)在對置股上之鹼基對之間形成氫鍵，由此形成雙螺旋體。兩個核酸股之間的結合親和力係雜交之強度。通常就熔融溫度(T_m)而言進行描述，該溫度定義為一半寡核苷酸與標靶核酸成雙螺旋時之溫度。在生理條件下T_m不與親和力嚴格成比例(Mergny及Lacroix, 2003,*Oligonucleotides* 13:515-537)。標準狀態吉布斯(Gibbs)自由能ΔG°係結合親和力之更精確表示，且經由ΔG°=-RTln(K_d)與反應之解離常數(K_d)相關，其中R係氣體常數且T係絕對溫度。因此，寡核苷酸與標靶核酸之間的反應的極低ΔG°反映寡核苷酸與標靶核酸之間的強雜交。ΔG°係

與水性濃度為1 M、pH為7且溫度為37℃之反應相關之能量。寡核苷酸雜交至標靶核酸係自發反應，且對於自發反應ΔG°小於零。ΔG°可以實驗方式量測，例如藉由使用等溫滴定量熱法(isothermal titration calorimetry；ITC)，如Hansen等人，1965,*Chem. Comm.* 36-38及Holdgate等人, 2005, *Drug Discov Today*中所描述。熟習此項技術者將知曉商業設備可供用於ΔG°量測。ΔG°亦可藉由使用如SantaLucia, 1998, *Proc Natl Acad Sci USA*. 95: 1460-1465所描述之最近鄰模型，使用由Sugimoto等人，1995, *Biochemistry* 34:11211-11216及McTigue等人，2004, *Biochemistry* 43:5388-5405描述之恰當導出的熱力學參數而在數值上估計。為了具有藉由雜交調節本發明之寡核苷酸既定核酸標靶之可能性，本發明之寡核苷酸針對10至30個核苷酸長度之寡核苷酸雜交至ΔG°估計值低於-10千卡(kcal)之標靶核酸。在一些實施例中，雜交度或雜交強度藉由標準狀態吉布斯自由能ΔG°量測。針對8至30個核苷酸長度之寡核苷酸，寡核苷酸可雜交至ΔG°估計值低於-10千卡範圍、諸如低於-15千卡、諸如低於-20千卡及諸如低於-25千卡之標靶核酸。在一些實施例中，寡核苷酸雜交至ΔG°估計值為-10至-60千卡、諸如-12至-40、諸如-15至-30千卡或-16至-27千卡諸如-18至-25千卡的標靶核酸。

【0086】

標靶核酸

根據本發明，存在將藉由同一寡核苷酸調節之兩種標靶核酸。該等標靶核酸為：i)編碼哺乳動物PAPD5之核酸(標靶核酸1)；及ii)編碼哺乳動物PAPD7之核酸(標靶核酸2)。舉例而言，標靶核酸可為基因、RNA、mRNA及前體mRNA、成熟mRNA或cDNA序列。適當地，標靶核酸編碼

PAPD5或PAPD7蛋白，特定言之哺乳動物PAPD5或PAPD7，諸如為人類提供前體mRNA序列之人類PAPD5或PAPD7 (參見例如表1及表2)，猴及小鼠PAPD5及PAPD7。

【0087】 在一些實施例中，標靶核酸係選自由以下組成之群：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3及/或SEQ ID NO: 5，其天然存在之變體(例如，編碼哺乳動物PAPD5之序列)。

【0088】 在一些實施例中，標靶核酸係選自由以下組成之群：SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4及/或SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 11，或其天然存在之變體(例如，編碼哺乳動物PAPD7之序列)。

表1A.各種屬之PAPD5之基因組及裝配資訊.

種屬	**染色體**	**帶**	**股**	**基因組座標 起點**	**結束點**	**ensembl_gene_id**	**裝配**
人類	16	q12.1	fwd	50152918	50235310	ENSG00000121274	GRCh38.p7
食蟹獼猴	20		fwd	37953893	38040642	RefSeq ID: NC_022291.1	Macaca_fascicularis_5.0 (GCF_000364345.1)
小鼠	8	C3	fwd	88199213	88259722	ENSMUSG00000036779	GRCm38.p5
大鼠	19	p11	rev	19771677	19832812	ENSRNOG00000024212	Rnor_6.0

表1B. 各種屬之PAPD7之基因組及裝配資訊.

種屬	**染色體**	**帶**	**股**	**基因組座標 起點**	**結束點**	**ensembl_gene_id**	**裝配**
人類	5	p15.31	fwd	6713007	6757048	ENSG00000112941	GRCh38.p7
食蟹獼猴	6		fwd	6740764	6790723	RefSeq NC_022277.1	Macaca_fascicularis_5.0 (GCF_000364345.1)
小鼠	13	B3	rev	69497959	69534617	ENSMUSG00000034575	GRCm38.p5
大鼠	1	p11	fwd	36400443	36433238	ENSRNOG00000017613	Rnor_6.0

Fwd =前向股。Rev=反向股。基因組座標提供前體mRNA序列(基因組序列)。

【0089】 若在研究或診斷中採用本發明之寡核苷酸，則標靶核酸可為cDNA或衍生自DNA或RNA之合成核酸。

【0090】 對於活體內或活體外應用，本發明之寡核苷酸通常能夠抑制表現PAPD5及PAPD7標靶核酸之細胞中之PAPD5及PAPD7標靶核酸之表現。本發明之寡核苷酸的核鹼基之連續序列通常與PAPD5及PAPD7標靶核酸之保守區域互補，如在寡核苷酸之整個長度內所量測，視情況除一個或兩個失配之外，且視情況不包括可將寡核苷酸連接至視情況存在之官能基(諸如結合物)或其他非互補末端核苷酸(例如，區域D'或D'')之核苷酸類連接子區域。例示性標靶核酸之其他資訊提供於表2中。

表2.各種屬之PAPD5及PAPD7之序列詳情.

種屬	**標靶**	**RNA類型**	**長度(nt)**	**SEQ ID NO**
人類	PAPD5	前體mRNA	82393	1
人類	PAPD7	前體mRNA	44042	2
食蟹獼猴	PAPD5	前體mRNA	86750	3
食蟹獼猴	PAPD7	前體mRNA	49960	4
小鼠	PAPD5	前體mRNA	60510	5
小鼠	PAPD7	前體mRNA	36659	6

【0091】

標靶序列

如本文所使用之術語「標靶序列」係指標靶核酸中所存在的核苷酸序列，其包含與本發明之寡核苷酸或核酸分子互補的核鹼基序列。在一些實施例中，標靶序列由標靶核酸上與本發明寡核苷酸之連續核苷酸序列

(亦即子序列)互補的區域組成。

【0092】 在本發明中，標靶序列存在於人類PAPD5及人類PAPD7標靶核酸兩者中。因此，標靶序列可被稱作PAPD5及PAPD7標靶核酸兩者中所存在的雙特異性標靶序列。在有利實施例中，標靶序列亦存在於至少一種其他種屬中，諸如來自食蟹獼猴之PAPD5及PAPD7，及/或來自小鼠之PAPD5及PAPD7。

【0093】 本發明之寡核苷酸或核酸分子包含與標靶核酸(諸如本文中所描述之標靶序列)上之區域互補或雜交的連續核苷酸序列。

【0094】 與寡核苷酸互補或雜交的標靶核酸序列通常包含具有至少10個核苷酸之一段連續核鹼基。連續核苷酸序列介於10至50個核苷酸之間，諸如12至30個、諸如13至25個、諸如14至20個、諸如15至18個連續核苷酸。

【0095】

天然存在之變體

術語「天然存在之變體」係指PAPD5或PAPD7基因或轉錄物之變體，其源自與標靶核酸相同之基因座，但可例如藉助於基因密碼之簡並而不同，該簡並導致大量密碼子編碼相同胺基酸，或歸因於前體mRNA之替代性拼接、或存在多形現象(諸如單核苷酸多形現象)及對偶基因變體而不同。基於存在寡核苷酸之充足互補序列，本發明之寡核苷酸可因此靶向標靶核酸及其天然存在之變體。

【0096】 在一些實施例中，天然存在之變體與哺乳動物PAPD5標靶核酸(諸如選自由SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 5組成之群之標靶核酸)具有至少95%，諸如至少98%或至少99%同源性。在一些實

施例中，天然存在之變體與人類PAPD5標靶核酸SEQ ID NO: 1具有至少99%同源性。在一些實施例中，天然存在之變體為表3A中所列的多形現象。

【0097】 在一些實施例中，天然存在之變體與哺乳動物PAPD7標靶核酸(諸如選自由SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 6組成之群之標靶核酸)具有至少95%，諸如至少98%或至少99%同源性。在一些實施例中，天然存在之變體與人類PAPD7標靶核酸SEQ ID NO: 2具有至少99%同源性。在一些實施例中，天然存在之變體為表3B中所列的多形現象。

【0098】 已知PAPD5或PAPD7基因中之眾多單核苷酸多形現象，例如表3A (人類PAPD5前體mRNA起點/參考序列為SEQ ID NO: 1)及表3B (人類PAPD7前體mRNA起點/參考序列為SEQ ID NO: 2)中所揭示之彼等者。

表3A：PAPD5多形現象(天然存在之變體)

次要對偶基因	次要對偶基因頻率	SEQ ID NO: 1上之起點
G	0,00399361	29
G	0,000199681	34
T	0,000399361	39
A	0,000599042	62
A	0,000599042	97
G	0,000199681	141
A	0,000199681	142
T	0,000199681	158
A	0,0241613	235
A	0,00239617	279
-	0,214058	370
G	0,000798722	450
CAGCA	0,000798722	603
A	0,0223642	1028
C	0,000199681	1044

次要對偶基因	次要對偶基因頻率	SEQ ID NO: 1上之起點
A	0,0189696	1068
T	0,000199681	1181
T	0,0249601	1199
T	0,000998403	1258
A	0,000199681	1261
T	0,000599042	1441
T	0,000199681	1443
C	0,000599042	1469
A	0,000399361	1535

表3B：PAPD7多形現象(天然存在之變體)

次要對偶基因	次要對偶基因頻率	SEQ ID NO: 2上之起點
A	0,293331	21
T	0,00119808	50
T	0,000199681	64
A	0,00279553	127
A	0,0597045	224
G	0,000199681	234
T	0,000599042	270
A	0,128994	284
C	0,000399361	316
T	0,000199681	349
G	0,00778754	362
A	0,000199681	409
G	0,000199681	425
A	0,000199681	448
T	0,000199681	473
C	0,000199681	491
C	0,327676	564
T	0,0203674	606
-	0,389577	837
-	0,00139776	1317
T	0,000599042	1331
T	0,000199681	1475
T	0,000399361	1483
C	0,01877	1673
A	0,000199681	1682
T	0,00339457	1726

次要對偶基因	次要對偶基因頻率	SEQ ID NO: 2上之起點
GGTCCTGGCCGGCGCCCGC	0,258586	1736
G	0,000599042	1760
C	0,000199681	1777
G	0,000399361	1780
T	0,000199681	1852
T	0,000199681	1861
T	0,000199681	1889
C	0,000399361	1923
G	0,000399361	1962
T	0,0147764	1987
G	0,000998403	1996
T	0,000399361	2036

【0099】

表現之調節

如本文所使用，術語「表現之調節」應被理解為與投與核酸分子前之PAPD5及PAPD7量相比，該核酸分子改變PAPD5及PAPD7之量的能力的總體術語。可替代地，表現之調節可藉由參考對照實驗來判定。通常應理解，對照物為用鹽水組合物處理之個體或標靶細胞，或用非靶向或核酸分子(模擬物)處理之個體或標靶細胞。然而，其亦可為用標準護理處理之個體。

【0100】一種調節為核酸分子(諸如反義寡核苷酸)例如藉由使mRNA降解或阻斷轉錄而抑制、下調、降低、去除、停止、預防、減輕、減少、避免或終止PAPD5及PAPD7之表現的能力。

【0101】

高親和力經修飾核苷

高親和力經修飾核苷係經修飾之核苷酸，其在併入至寡核苷酸中時增強寡核苷酸對其互補標靶之親和力，例如如藉由熔融溫度(T^m)所量測。

本發明之高親和力經修飾核苷較佳使得熔融溫度升高如下，每個經修飾核苷，在+0.5至+12℃之間、更佳在+1.5至+10℃之間且最佳在+3至+8℃之間。大量高親和力經修飾核苷為此項技術中已知的，且包括例如多種2'糖經修飾核苷，諸如2'經取代之核苷，如Ome及MOE以及2'至4'橋接核酸，諸如鎖核酸(LNA) (參見例如Freier及Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443及Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213)。

【0102】

糖修飾

本發明之核酸分子可包含具有經修飾糖部分(亦即，與DNA及RNA中存在之核糖部分相比時糖部分之修飾)之一或多個核苷。

【0103】 已製備眾多具有核糖部分之修飾之核苷，其首要目的在於改良核酸分子之某些特性，諸如親和力及/或核酸酶耐受性。

【0104】 此類修飾包括其中核糖環結構經修飾之彼等，例如藉由用以下替代：己醣環(HNA)；或雙環，其通常在核糖環(LNA)上之C2與C4碳原子之間具有雙基團(biradicle)橋；或非連鎖核糖環，其通常缺乏C2與C3碳原子之間的鍵(例如UNA)。其他糖經修飾之核苷包括例如雙環己醣核酸(WO2011/017521)或三環核酸(WO2013/154798)。經修飾核苷亦包括其中糖部分經非糖部分替代的核苷，例如在肽核酸(PNA)或N-嗎啉基核酸之情形下。

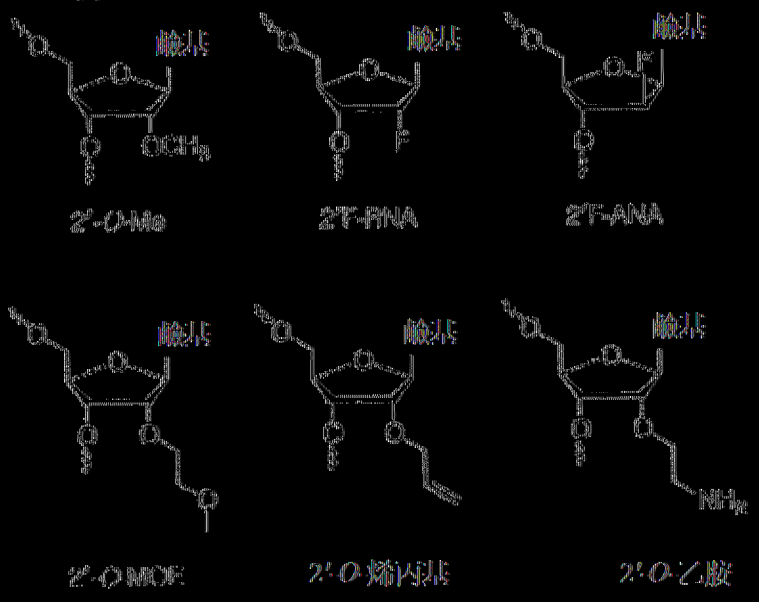
【0105】 糖修飾亦包括經由將核糖環上之取代基改變成除氫以外之基團，或改變RNA或DNA核苷中天然發現之-OH基團而得到的修飾。取代基可例如在2'、3'、4'或5'位置處引入。

[0106]

2'糖經修飾核苷

2'糖經修飾核苷為2'位置處具有除H或-OH以外的取代基的核苷(2'經取代核苷)，或包含能夠在2'碳與核糖環中之第二碳之間形成橋鍵的2'鍵聯雙基團的核苷，諸如LNA (2'-4'雙基團橋接)核苷。

[0107] 實際上，大量焦點已聚集在形成2'經取代核苷上，且已發現許多2'經取代核苷在併入至寡核苷酸中時具有有益特性。舉例而言，2'經修飾糖可向寡核苷酸提供增強的結合親和力及/或增加的核酸酶耐受性。2'經取代修飾之核苷之實例為2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA (MOE)、2'-胺基-DNA、2'-氟-RNA及2'-F-ANA核苷。對於其他實例，請參看例如Freier及Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443及Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213，以及Deleavey及Damha, Chemistry and Biology 2012, 19, 937。下方係一些2'經取代修飾核苷之圖示。



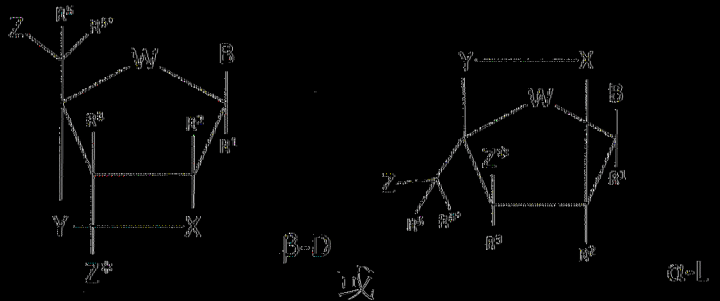
[0108] 關於本發明，2'經取代者不包括如LNA之2'橋接分子。

[0109]

鎖核酸核苷(LNA)。

「LNA核苷」為2'糖經修飾核苷，其包含鍵聯該核苷之核糖環之C2'與C4'的雙基團(亦稱為「2'-4'橋鍵」)，其限定或鎖定核糖環之構形。此等核苷在文獻中亦稱為橋接核酸或雙環核酸(BNA)。當LNA併入至互補RNA或DNA分子之寡核苷酸中時，核糖之構形鎖定與增加的雜交親和力(雙螺旋體穩定)相關聯。此可常規地藉由量測寡核苷酸/互補雙螺旋體之熔融溫度而測定。

[0110] 在一典實施例中，本發明之寡聚物之2'糖經修飾核苷或LNA核苷具有式I或式II之通式結構：



式I　　式II

其中W係選自-O-、-S-、-N(Ra)-、-C(RaRb)-，諸如，在一典實施例中-O-；

B表示核鹼基或經修飾核鹼基部分；

Z表示與相鄰核苷之核苷間鍵聯，或5'端基；

Z*表示與相鄰核苷之核苷間鍵聯，或3'端基；

X表示選自由以下組成之清單的基團：-C(RaRb)-、-C(Ra)=C(Rb)-、-C(Ra)=N-、-O-、-Si(Ra)2-、-S-、-SO2-、-N(Ra)-及>C=Z。

[0111] 在一典實施例中，X選自由以下組成之群：-O-、-S-、NH-、NRaRb、-CH2-、CRaRb、-C(=CH2)-及-C(=CRaRb)-。

【0112】在一些實施例中，X為-O-。

【0113】Y表示選自由以下組成之群的基團：-C(R^aR^b)-、-C(R^a)=C(R^b)-、-C(R^a)=N-、-O-、-Si(R^a)$_2$-、-S-、-SO_2-、-N(R^a)-及>C=Z。

【0114】在一些實施例中，Y選自由以下組成之群：-CH_2-、-C(R^aR^b)-、-CH_2CH_2-、-C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-C(R^aR^b)C(R^aR^b)C(R^aR^b)-、-C(R^a)=C(R^b)-及-C(R^a)=N-。

【0115】在一些實施例中，Y選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^a-、-$CHCH_3$-、CR^aR^b-

或-X-Y-一起表示二價連接基團(亦稱為基團)，一起表示由選自由以下組成之群的1、2、3或4個基團/原子組成之二價連接基團：-C(R^aR^b)-、-C(R^a)=C(R^b)-、-C(R^a)=N-、-O-、-Si(R^a)$_2$-、-S-、-SO_2-、-N(R^a)-及>C=Z。

【0116】在一些實施例中，-X-Y-表示選自由以下組成之群的雙基團：-X-CH_2-、-X-CR^aR^b-、-X-CHR^a-、-X-C(HCH_3)-、-O-Y-、-O-CH_2-、-S-CH_2-、-NH-CH_2-、-O-$CHCH_3$-、-CH_2-O-CH_2、-O-CH(CH_3CH_3)-、-O-CH_2-CH_2-、OCH_2-CH_2-CH_2-、-O-CH_2OCH_2-、-O-NCH_2-、-C(=CH_2)-CH_2-、-NR^a-CH_2-、N-O-CH_2、-S-CR^aR^b-及-S-CHR^a-。

【0117】在一些實施例中，-X-Y-表示-O-CH_2-或-O-CH(CH_3)-。

【0118】其中Z選自-O-、-S-及-N(R^a)-，

【0119】且R^a及(當存在時) R^b各自獨立地選自氫、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之C_{2-6}炔基、羥基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{2-6}烯基氧基、羧基、C_{1-6}烷

氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、甲醯基、芳基、芳氧基-羰基、芳氧基、芳基羰基、雜芳基、雜芳氧基-羰基、雜芳氧基、雜芳基羰基、胺基、單及二(C_{1-6}烷基)胺基、胺甲醯基、單及二(C_{1-6}烷基)-胺基-羰基、胺基-C_{1-6}烷基-胺基羰基、單及二(C_{1-6}烷基)胺基-C_{1-6}烷基-胺基羰基、C_{1-6}烷基-羰基胺基、胺甲醯胺基、C_{1-6}烷醯基氧基、磺醯基(sulphono)、C_{1-6}烷基磺醯基氧基、硝基、疊氮基、硫基、C_{1-6}烷硫基、鹵素，其中芳基及雜芳基可視情況經取代，且其中兩個成對取代基R^a及R^b一起可表示視情況經取代之亞甲基(=CH_2)，其中對於所有對掌性中心，可在*R*或*S*定向中發現不對稱基團。

【0120】 其中R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{2-6}烯基氧基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、甲醯基、芳基、芳氧基-羰基、芳氧基、芳基羰基、雜芳基、雜芳氧基-羰基、雜芳氧基、雜芳基羰基、胺基、單及二(C_{1-6}烷基)胺基、胺甲醯基、單及二(C_{1-6}烷基)-胺基-羰基、胺基-C_{1-6}烷基-胺基羰基、單及二(C_{1-6}烷基)胺基-C_{1-6}烷基-胺基羰基、C_{1-6}烷基-羰基胺基、胺甲醯胺基、C_{1-6}烷醯基氧基、磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基氧基、硝基、疊氮基、硫基、C_{1-6}烷硫基、鹵素，其中芳基及雜芳基可視情況經取代，且其中兩個成對取代基一起可表示酮基、硫酮基、亞胺基或視情況經取代之亞甲基。

【0121】 在一些實施例中，R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}獨立地選自C_{1-6}烷基(諸如甲基)及氫。

【0122】 在一些實施例中，R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}皆為氫。

【0123】 在一些實施例中，R^1、R^2、R^3皆為氫，且R^5及R^{5*}中之一

者亦為氫且R^5及R^{5*}中之另一者不為氫，諸如C_{1-6}烷基(諸如甲基)。

【0124】 在一些實施例中，R^a係氫或甲基。在一些實施例中，(當存在時) R^b係氫或甲基。

【0125】 在一些實施例中，R^a及R^b中之一者或兩者係氫。

【0126】 在一些實施例中，R^a及R^b中之一者係氫且另一者不為氫。

【0127】 在一些實施例中，R^a及R^b中之一者係甲基且另一者係氫。

【0128】 在一些實施例中，R^a及R^b兩者均為甲基。

【0129】 在一些實施例中，雙基團-X-Y-係-O-CH_2-，W係O，且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。此類LNA核苷揭示於WO99/014226、WO00/66604、WO98/039352及WO2004/046160中，其皆以引用之方式併入本文中，且包括通常稱為**β-D-氧基LNA**及**α-L-氧基LNA**核苷之該等LNA核苷。

【0130】 在一些實施例中，雙基團-X-Y-係-S-CH_2-，W係O，且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。此類**硫基LNA**核苷揭示於WO99/014226及WO2004/046160中，其以引用之方式併入本文中。

【0131】 在一些實施例中，雙基團-X-Y-係-NH-CH_2-，W係O，且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。此類**胺基LNA**核苷揭示於WO99/014226及WO2004/046160中，其以引用之方式併入本文中。

【0132】 在一些實施例中，雙基團-X-Y-係-O-CH_2-CH_2-或-O-CH_2-CH_2-CH_2-，W係O，且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。此類LNA核苷揭示於WO00/047599及Morita等人, Bioorganic & Med.Chem. Lett. 12 73-76中，其以引用之方式併入本文中，且包括通常稱為2'-O-4'C-乙烯橋接核酸(ENA)之該等LNA核苷。

【0133】在一些實施例中，雙基團-X-Y-係-O-CH_2-，W係O，且R^1、R^2、R^3中所有，及R^5及R^{5*}中之一者係氫，且R^5及R^{5*}中之另一者不為氫，諸如C_{1-6}烷基(諸如甲基)。此類**5'經取代**LNA核苷揭示於WO2007/134181中，其以引用之方式併入本文中。

【0134】在一些實施例中，雙基團-X-Y-係-O-CR^aR^b-，其中R^a及R^b中之一者或兩者不為氫，諸如甲基，W係O，且R^1、R^2、R^3中所有，及R^5及R^{5*}中之一者係氫，且R^5及R^{5*}中之另一者不為氫，諸如C_{1-6}烷基(諸如甲基)。此類**雙修飾LNA核苷**揭示於WO2010/077578中，其以引用之方式併入本文中。

【0135】在一些實施例中，雙基團-X-Y-表示二價連接基團-O-$CH(CH_2OCH_3)$- (2'O-甲氧基乙基雙環核酸--Seth等人, 2010, J. Org. Chem. 第75(5)卷第1569-81頁)。在一些實施例中，雙基團-X-Y-表示二價連接基團-O-$CH(CH_2CH_3)$- (2'O-乙基雙環核酸--Seth等人, 2010, J. Org. Chem. 第75(5)卷第1569-81頁)。在一些實施例中，雙基團-X-Y-係-O-CHR^a-，W係O，且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。此類**6'經取代**LNA核苷揭示於WO10036698及WO07090071中，其均以引用之方式併入本文中。

【0136】在一些實施例中，雙基團-X-Y-係-O-$CH(CH_2OCH_3)$-，W係O，且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。此類LNA核苷在此項技術中亦稱為**環狀MOE** (cMOE)且揭示於WO07090071中。

【0137】在一些實施例中，雙基團-X-Y-表示二價連接基團-O-$CH(CH_3)$-，呈R或S組態。在一些實施例中，雙基團-X-Y-一起表示二價連接基團-O-CH_2-O-CH_2- (Seth等人, 2010, J. Org. Chem)。在一些實施

例中，雙基團-X-Y-係-O-CH(CH_3)-，W係O，且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。此類6'甲基LNA核苷在此項技術中亦稱為**cET核苷**，且可為(S)cET或(R)cET立體異構體，如揭示於WO07090071 (β-D)及WO2010/036698 (α-L)中，其均以引用之方式併入本文中。

【0138】在一些實施例中，雙基團-X-Y-係-O-CR^aR^b-，其中R^a或R^b均不為氫，W係O，且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。在一些實施例中，R^a及R^b均為甲基。此類**6'經二取代**LNA核苷揭示於WO 2009006478中，其以引用之方式併入本文中。

【0139】在一些實施例中，雙基團-X-Y-係-S-CHR^a-，W係O，且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。此類**6'經取代硫基**LNA核苷揭示於WO11156202中，其以引用之方式併入本文中。在一些6'經取代硫基LNA實施例中,R^a係甲基。

【0140】在一些實施例中，雙基團-X-Y-係-C(=CH_2)-C(R^aR^b)-，諸如-C(=CH_2)-CH_2-或-C(=CH_2)-CH(CH_3)-，W係O，且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。此類**乙烯基碳**LNA核苷揭示於WO08154401及WO09067647中，其均以引用之方式併入本文中。

【0141】在一些實施例中，雙基團-X-Y-係-N(-OR^a)-，W係O，且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。在一些實施例中,R^a係C_{1-6}烷基，諸如甲基。此類LNA核苷亦稱為N經取代LNA，且揭示於WO2008/150729中，其以引用之方式併入本文中。在一些實施例中，雙基團-X-Y-一起表示二價連接基團-O-NR^a-CH_3- (Seth等人, 2010, J. Org. Chem)。在一些實施例中，雙基團-X-Y-係-N(R^a)-，W係O，且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。在一些實施例中,R^a係C_{1-6}烷基，諸如甲基。

【0142】在一些實施例中，R^5及R^{5*}中之一者或兩者係氫，且在經取代時R^5及R^{5*}中之另一者係C_{1-6}烷基，諸如甲基。在此實施例中，R^1、R^2、R^3可皆為氫，且雙基團-X-Y-可選自-O-CH_2-或-O-C(HCR^a)-，諸如-O-C(HCH_3)-。

【0143】在一些實施例中，雙基團係-CR^aR^b-O-CR^aR^b-，諸如CH_2-O-CH_2-，W係O且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。在一些實施例中,R^a係C_{1-6}烷基，諸如甲基。此類LNA核苷亦稱為構形受限核苷酸(conformationally restricted nucleotide；CRN)且揭示於WO2013036868中，其以引用之方式併入本文中。

【0144】在一些實施例中，雙基團係-O-CR^aR^b-O-CR^aR^b-，諸如O-CH_2-O-CH_2-，W係O，且R^1、R^2、R^3、R^5及R^{5*}中所有皆為氫。在一些實施例中,R^a係C_{1-6}烷基，諸如甲基。此類LNA核苷亦稱為COC核苷酸且揭示於Mitsuoka 等人, Nucleic Acids Research 2009 37(4), 1225-1238中，其以引用之方式併入本文中。

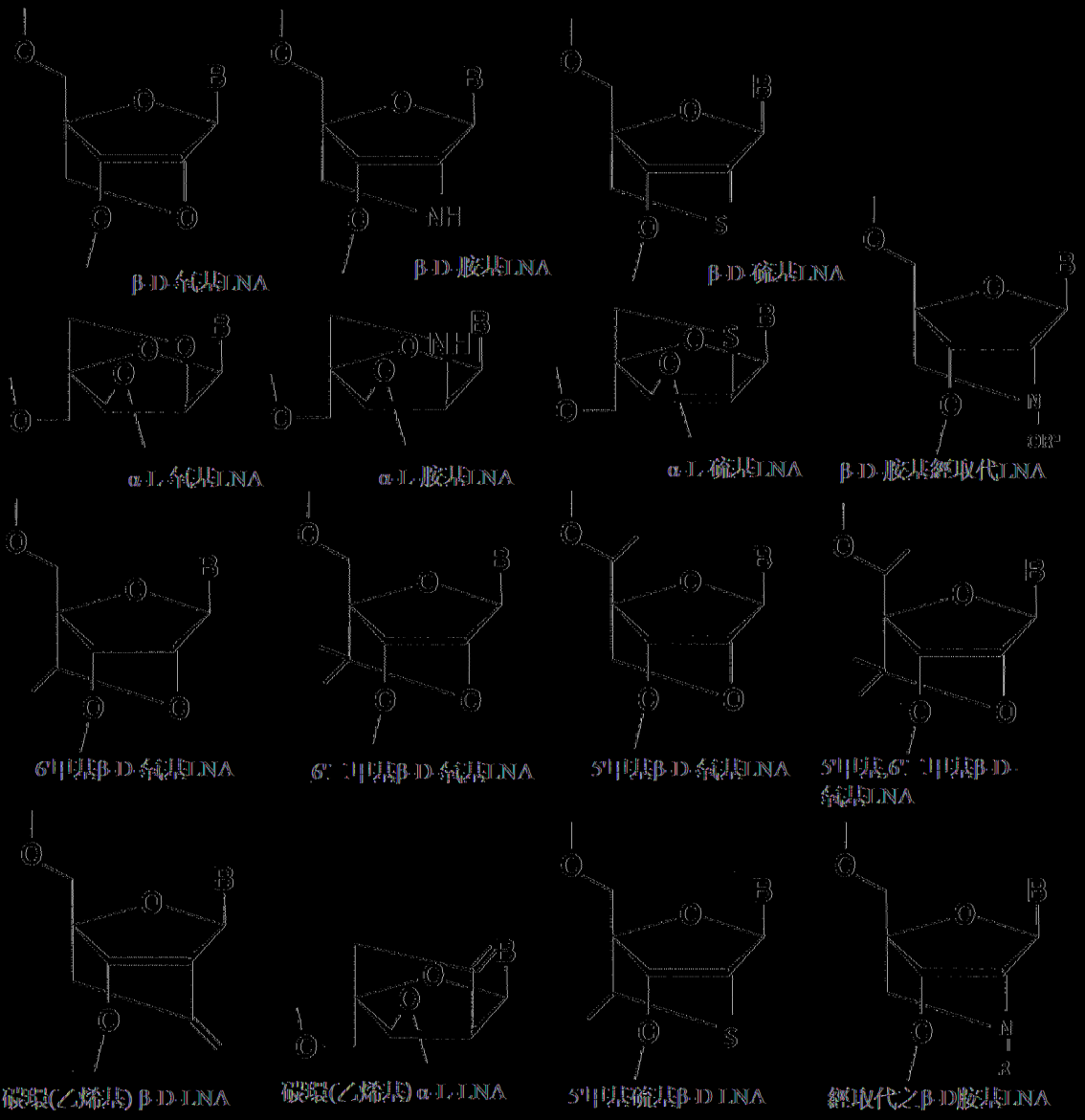
【0145】將認識到，除非指定，否則LNA核苷可呈β-D或α-L立體異構形式。

【0146】非限制性的例示性LNA核苷揭示於WO 99/014226、WO 00/66604、WO 98/039352、WO 2004/046160、WO 00/047599、WO 2007/134181、WO 2010/077578、WO 2010/036698、WO 2007/090071、WO 2009/006478、WO 2011/156202、WO 2008/154401、WO 2009/067647、WO 2008/150729、Morita等人, Bioorganic & Med.Chem. Lett. 12, 73-76、Seth等人 J. Org. Chem. 2010, 第75(5)卷第1569-81頁，及Mitsuoka等人, Nucleic Acids Research 2009,

37(4), 1225-1238中。

[0147] LNA核苷之某些實例呈現於方案1中。

方案1



[0148] 如實例中所說明，在本發明之一些實施例中，寡核苷酸中之LNA核苷係β-D-氧基-LNA核苷。

[0149]

核酸酶介導之降解

核酸酶介導之降解係指當與互補核苷酸序列形成雙螺旋體時，能夠

介導互補核苷酸序列之降解的寡核苷酸。

【0150】 在一些實施例中，寡核苷酸可經由核酸酶介導之標靶核酸之降解起作用，其中本發明的寡核苷酸能夠募集核酸酶，特定言之核酸內切酶，較佳地內切核糖核酸酶(RNase)，諸如RNase H。經由核酸酶介導之機制起作用之寡核苷酸設計之實例係通常包含具有至少5或6個連續DNA核苷之區域且藉由親和力增強核苷(例如間隔體、頭體及尾體)側接在一側或兩側的寡核苷酸。

【0151】

RNase H活性及募集

反股寡核苷酸之RNase H活性係指當與互補RNA分子成雙螺旋體時，反義寡核苷酸募集RNase H之能力。WO01/23613提供用於測定RNaseH活性之活體外方法，其可用於測定募集RNaseH之能力。通常，當提供有互補標靶核酸序列時，認為寡核苷酸在具有如下初始速率(如以pmol/l/min為單位所量測)時能夠募集RNase H，該初始速率為使用與所測試的經修飾寡核苷酸具有相同鹼基序列但僅含有其中寡核苷酸中之所有單體之間為硫代磷酸酯鍵聯的DNA單體的寡核苷酸，且使用WO01/23613(在此以引用之方式併入)之實例91至95所提供之方法測定的初始速率的至少5%，諸如至少10%，或超過20%。用於測定RHase H活性之重組人類RNase H1可購自Lubio Science GmbH, Lucerne, Switzerland。

【0152】

間隔體

本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列可為間隔體。反義間隔體通常經由RNase H介導之降解而用於抑制標靶核酸。間隔體寡核苷酸包

含至少三個相異結構區域，5'-側接、間隔及3'-側接，F-G-F'，呈「5 -> 3」定向。「間隔」區域(G)包含使得寡核苷酸能夠募集RNase H的一段連續DNA核苷酸。間隔區域藉由包含一或多個糖經修飾核苷(有利地高親和力糖經修飾核苷)之5'側接區域(F)且藉由包含一或多個糖經修飾核苷(有利地高親和力糖經修飾核苷)之3'側接區域(F')側接。區域F及F'中之一或多個糖經修飾核苷增強寡核苷酸對標靶核酸之親和力(亦即，其為增強親和力的糖經修飾核苷)。在一些實施例中，區域F及F'中之一或多個糖經修飾核苷為2'糖經修飾核苷，諸如高親和力2'糖修飾，諸如獨立地選自LNA及2'-MOE。

【0153】 在間隔體設計中，間隔區域之5'及3'最末核苷為DNA核苷，且定位成分別鄰近於5' (F)或3' (F')區域之糖經修飾核苷。側接區域可進一步經限定在距間隔區域最遠的末端處，亦即在5'側接區域之5'端及3'側接區域之3'端處具有至少一個糖經修飾核苷。

【0154】 區域F-G-F'形成連續核苷酸序列。本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列可包含具有式F-G-F'之間隔體區域。

【0155】 間隔體設計F-G-F'之總體長度可為例如12至32個核苷，諸如13至24、諸如14至22個核苷，諸如14至17、諸如16至18個核苷。

【0156】 藉助於實例，本發明之間隔體寡核苷酸可由下式表示：

F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{1-8}，諸如

F_{1-8}-G_{7-16}-F'_{2-8}

其限制條件為間隔體區域F-G-F'之總體長度為至少12個，諸如至少14個核苷酸長度。

【0157】 區域F、G及F'在下文進一步加以定義，且可併入至F-G-F'

式中。

【0158】

間隔體--間隔，區域G

間隔體之區域G (間隔區域)為使得寡核苷酸能夠募集RNaseH (諸如人類RNase H1)之核苷區域，通常為DNA核苷。RNaseH為識別DNA與RNA之間的雙螺旋體且酶促裂解該RNA分子之細胞酶。適當地，間隔體可具有至少5或6個連續DNA核苷、諸如5至16個連續DNA核苷、諸如6至15個連續DNA核苷、諸如7至14個連續DNA核苷、諸如8至12個連續DNA核苷酸、諸如8至12個連續DNA核苷酸長度之間隔區域(G)。在一些實施例中，間隔區域G可由6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16個連續DNA核苷組成。在一些情況下，間隔區域中之胞嘧啶(C) DNA經甲基化，此類殘基標註為5-甲基-胞嘧啶(^{me}C，或用e代替c)。當間隔中存在cg二核苷酸以降低潛在毒性時，間隔中之胞嘧啶DNA之甲基化為有利的，預期該修飾不會對寡核苷酸之功效具有顯著影響。

【0159】 在一些實施例中，間隔區域G可由6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16個連續的硫代磷酸酯連接之DNA核苷組成。在一些實施例中，間隔中之所有核苷間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。

【0160】 儘管傳統間隔體具有DNA間隔區域，但存在用於間隔區域內時允許RNaseH募集的經修飾核苷之眾多實例。已報導在包括於間隔區域內時能夠募集RNaseH的經修飾核苷包括例如α-L-LNA、C4'烷基化DNA (如PCT/EP2009/050349及Vester等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 2296 - 2300中所描述，兩者均以引用之方式併入本文中)、阿拉伯糖衍生之核苷類ANA及2'F-ANA (Mangos等人 2003 J. AM. CHEM.

SOC. 125, 654-661)、UNA (未鎖定核酸) (如Fluiter等人, Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039中所描述，其以引用之方式併入本文中)。UNA為未鎖定核酸，通常其中核糖之C2與C3之間的鍵已移除，從而形成未鎖定的「糖」殘基。此類間隔體中所使用之經修飾核苷可為在引入至間隔區域中時採用2'內接(類DNA)結構(亦即允許RNaseH募集之修飾)之核苷。在一些實施例中，本文中所描述之DNA間隔區域(G)可視情況含有1至3個在引入至間隔區域中時採用2'內接(類DNA)結構之糖經修飾核苷。

【0161】

區域G--「間隔阻斷」

可替代地，存在許多將賦予3'內接構形之經修飾核苷插入至間隔體之間隔區域中但保留一定RNaseH活性的報導。間隔區域包含一或多個3'內接經修飾核苷之此類間隔體被稱為「間隔阻斷」或「間隔中斷」間隔體，參見例如WO2013/022984。間隔阻斷寡核苷酸在間隔區域內保留充分的DNA核苷區域，以允許RNaseH募集。間隔阻斷寡核苷酸設計募集RNaseH之能力通常為序列或甚至化合物特異性的，參見Rukov等人 2015 Nucl. Acids Res. 第43卷第8476-8487頁，其揭示募集RNaseH之「間隔阻斷」寡核苷酸，該等寡核苷酸在一些情況下提供標靶RNA之更特異性裂解。間隔阻斷寡核苷酸之間隔區域內所使用的經修飾核苷可例如為賦予3'內接構形之經修飾核苷，諸如2'-O-甲基(OMe)或2'-O-MOE (MOE)核苷，或β-D LNA核苷(核苷之核糖環之C2'與C4'之間的橋鍵呈β構形)，諸如β-D-氧基LNA或ScET核苷。

【0162】 如同上文所描述的含有區域G之間隔體一樣，間隔阻斷或間隔中斷間隔體之間隔區域在間隔之5'端(鄰近於區域F之3'核苷)處具有

DNA核苷，且在間隔之3'端(鄰近於區域F'之5'核苷)處具有DNA核苷。包含中斷間隔之間隔體通常在間隔區域之5'端或3'端處保留至少3或4個連續DNA核苷之區域。

【0163】 間隔阻斷寡核苷酸之例示性設計包括

F_{1-8}-[D_{3-4}-E_1- D_{3-4}]-F'_{1-8}

F_{1-8}- [D_{1-4}-E_1- D_{3-4}]-F'_{1-8}

F_{1-8}- [D_{3-4}-E_1- D_{1-4}]-F'_{1-8}

其中區域G在方括號[D_n-E_r- D_m]內，D為DNA核苷之連續序列，E為經修飾核苷(間隔阻斷或間隔中斷核苷)，且F及F'為如本文中所定義之側接區域，且限制條件為間隔體區域F-G-F'之總體長度為至少12、諸如至少14個核苷酸長度。

【0164】 在一些實施例中，間隔中斷間隔體之區域G包含至少6個DNA核苷，諸如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16個DNA核苷。如上文所描述，DNA核苷可為連續的，或可視情況穿插有一或多個經修飾核苷，其限制條件為間隔區域G能夠介導RNaseH募集。

【0165】

間隔體--側接區域F及F'

區域F緊鄰區域G之5' DNA核苷定位。區域F之3'最末核苷為糖經修飾核苷，諸如高親和力糖經修飾核苷，例如2'經取代核苷，諸如MOE核苷或LNA核苷。

【0166】 區域F'緊鄰區域G之3' DNA核苷定位。區域F'之5'最末核苷為糖經修飾核苷，諸如高親和力糖經修飾核苷，例如2'經取代核苷，諸如MOE核苷或LNA核苷。

【0167】 區域F為1至8個連續核苷酸長度，諸如1至6、諸如2至6、諸如3至4個連續核苷酸長度。有利地，區域F之5'最末核苷為糖經修飾核苷。在一些實施例中，區域F之兩個5'最末核苷為糖經修飾核苷。在一些實施例中，區域F之5'最末核苷為LNA核苷。在一些實施例中，區域F之兩個5'最末核苷為LNA核苷。在一些實施例中，區域F之兩個5'最末核苷為2'經取代核苷，諸如兩個3' MOE核苷。在一些實施例中，區域F之5'最末核苷為2'經取代核苷，諸如MOE核苷。

【0168】 區域F'為2至8個連續核苷酸長度，諸如3至6、諸如4至5個連續核苷酸長度。有利地，區域F'之3'最末核苷為糖經修飾核苷。在一些實施例中，區域F'之兩個3'最末核苷為糖經修飾核苷。在一些實施例中，區域F'之兩個3'最末核苷為LNA核苷。在一些實施例中，區域F'之3'最末核苷為LNA核苷。在一些實施例中，區域F'之兩個3'最末核苷為2'經取代核苷，諸如兩個3' MOE核苷。在一些實施例中，區域F'之3'最末核苷為2'經取代核苷，諸如MOE核苷。

【0169】 應注意，當區域F或F'之長度為一時，其有利地為LNA核苷。

【0170】 在一些實施例中，區域F及F'獨立地由以下組成或包含以下：糖經修飾核苷之連續序列。在一些實施例中，區域F之糖經修飾核苷可獨立地選自2'-O-烷基-RNA單元、2'-O-甲基-RNA、2'-胺基-DNA單元、2'-氟-DNA單元、2'-烷氧基-RNA、MOE單元、LNA單元、阿拉伯糖核酸(ANA)單元及2'-氟-ANA單元。

【0171】 在一些實施例中，區域F及F'獨立地包含LNA及2'經取代修飾核苷兩者(混合翼設計)。

【0172】 在一些實施例中，區域F及F'僅由一種糖經修飾核苷組成，諸如僅由MOE或僅由β-D-氧基LNA或僅由ScET組成。此類設計亦被稱為均一側接區域或均一間隔體設計。

【0173】 在一些實施例中，區域F或F'或者F及F'中之所有核苷為LNA核苷，諸如獨立地選自β-D-氧基LNA、ENA或ScET核苷。在一些實施例中，區域F由1至5、諸如2至4、諸如3至4，諸如1、2、3、4或5個連續LNA核苷組成。在一些實施例中，區域F及F'中之所有核苷為β-D-氧基LNA核苷。

【0174】 在一些實施例中，區域F或F'或者F及F'中之所有核苷為2'經取代核苷，諸如OMe或MOE核苷。在一些實施例中，區域F由1、2、3、4、5、6、7或8個連續OMe或MOE核苷組成。在一些實施例中，側接區域中僅一者可由2'經取代核苷(諸如OMe或MOE核苷)組成。在一些實施例中，5' (F)側接區域由2'經取代核苷(諸如OMe或MOE核苷)組成，而3' (F')側接區域包含至少一個LNA核苷，諸如β-D-氧基LNA核苷或cET核苷。在一些實施例中，3' (F')側接區域由2'經取代核苷(諸如OMe或MOE核苷)組成，而5' (F)側接區域包含至少一個LNA核苷，諸如β-D-氧基LNA核苷或cET核苷。

【0175】 在一些實施例中，區域F及F'中之所有經修飾核苷為LNA核苷，諸如獨立地選自β-D-氧基LNA、ENA或ScET核苷，其中區域F或F'或者F及F'可視情況包含DNA核苷(交替側接區域，更多細節參見此等者之定義)。在一些實施例中，區域F及F'中之所有經修飾核苷為β-D-氧基LNA核苷，其中區域F或F'或者F及F'可視情況包含DNA核苷(交替側接區域，更多細節參見此等者之定義)。

【0176】 在一些實施例中，區域F及F'之5'最末及3'最末核苷為LNA核苷，諸如β-D-氧基LNA核苷或ScET核苷。

【0177】 在一些實施例中，區域F與區域G之間的核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯。在一些實施例中，區域F'與區域G之間的核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯。在一些實施例中，區域F或F'或者F及F'之核苷之間的核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

【0178】 其他間隔體設計揭示於WO2004/046160、WO2007/146511及WO2008/113832中，該等文獻在此以引用之方式併入。

【0179】

LNA間隔體

LNA間隔體為如下間隔體，其中區域F及F'中之一者或兩者包含LNA核苷或由LNA核苷組成。β-D-氧基間隔體為如下間隔體，其中區域F及F'中之一者或兩者包含β-D-氧基LNA核苷或由β-D-氧基LNA核苷組成。

【0180】 在一些實施例中，LNA間隔體具有式$[LNA]_{1-5}$-[區域G]-$[LNA]_{1-5}$，其中區域G如間隔體區域G定義中所定義。

【0181】 在一些實施例中，LNA為β-D-氧基-LNA，且間隔體具有式$F_{2-5\ LNA,\ 0-2\ DNA}$-$G_{7-11\ DNA}$-$F'_{3-5\ LNA,\ 0-2\ DNA}$。

【0182】

MOE間隔體

MOE間隔體為如下間隔體，其中區域F及F'由MOE核苷組成。在一些實施例中，MOE間隔體具有設計$[MOE]_{1-8}$-[區域G]-$[MOE]_{1-8}$，諸如$[MOE]_{2-7}$-$[區域G]_{5-16}$-$[MOE]_{2-7}$，諸如$[MOE]_{3-6}$-[區域G]-$[MOE]_{3-6}$，其

中區域G如間隔體定義中所定義。具有5-10-5設計之MOE間隔體(MOE-DNA-MOE)已廣泛用於此項技術中。

【0183】

混合翼間隔體

混合翼間隔體為如下LNA間隔體，其中區域F及F'中之一者或兩者包含2'經取代核苷，諸如獨立地選自由2'-O-烷基-RNA單元、2'-O-甲基-RNA、2'-胺基-DNA單元、2'-氟-DNA單元、2'-烷氧基-RNA、MOE單元、阿拉伯糖核酸(ANA)單元及2'-氟-ANA單元組成之群之2'經取代核苷，諸如MOE核苷。在區域F及F'中之至少一者或區域F及F'兩者包含至少一個LNA核苷的一些實施例中，區域F及F'中之其餘核苷獨立地選自由MOE及LNA組成之群。在區域F及F'中之至少一者或區域F及F'兩者包含至少兩個LNA核苷的一些實施例中，區域F及F'中之其餘核苷獨立地選自由MOE及LNA組成之群。在一些混合翼實施例中，區域F及F'中之一者或兩者可進一步包含一或多個DNA核苷。

【0184】混合翼間隔體設計揭示於WO2008/049085及WO2012/109395中，該等文獻在此均以引用之方式併入。

【0185】

交替側接區域間隔體

具有交替側接區域之寡核苷酸為如下LNA間隔體寡核苷酸，其中側接區域中之至少一者(F或F')包含除LNA核苷以外的DNA。在一些實施例中，區域F或F'中之至少一者或區域F及F'兩者包含LNA核苷及DNA核苷兩者。在此等實施例中，側接區域F或F'或者F及F'兩者包含至少三個核苷，其中F及/或F'區域之5'及3'最末核苷為LNA核苷。

【0186】 在一些實施例中，區域F或F'中之至少一者或區域F及F'兩者包含LNA核苷及DNA核苷兩者。在此等實施例中，側接區域F或F'或者F及F'兩者包含至少三個核苷，其中F或F'區域之5'及3'最末核苷為LNA核苷，且包含LNA及DNA核苷兩者之側接區域被稱為交替側接區域，因為其包含交替的LNA-DNA-LNA核苷基元。交替側接區域LNA間隔體揭示於WO2016/127002中。

【0187】 交替側接區域可包含至多3個連續DNA核苷，諸如1至2個或者1或2或3個連續DNA核苷。

【0188】 交替側接序列可標註為表示LNA核苷(L)之數目接著表示DNA核苷(D)之數目的一系列整數，例如

$[L]_{1-3}$-$[D]_{1-4}$-$[L]_{1-3}$

$[L]_{1-2}$-$[D]_{1-2}$-$[L]_{1-2}$-$[D]_{1-2}$-$[L]_{1-2}$

【0189】 在寡核苷酸設計中，此等者將通常表示為如下數字，使得2-2-1表示5' $[L]_2$-$[D]_2$-[L] 3'，且1-1-1-1-1表示5' [L]-[D]-[L]-[D]-[L] 3'。具有交替側接區域的寡核苷酸中之側接區域(區域F及F')之長度可獨立地為3至10個核苷，諸如4至8、諸如5至6個核苷，諸如4、5、6或7個經修飾核苷。在一些實施例中，間隔體寡核苷酸中之側接區域中僅一者為交替的，而另一者由LNA核苷酸構成。可為有利的係，在3'側接區域(F')之3'端處具有至少兩個LNA核苷以賦予額外核酸外切酶耐受性。具有交替側接區域的寡核苷酸之一些實例為：

$[L]_{1-5}$-$[D]_{1-4}$-$[L]_{1-3}$-$[G]_{5-16}$-$[L]_{2-6}$

$[L]_{1-2}$-$[D]_{1-2}$-$[L]_{1-2}$-$[D]_{1-2}$-$[L]_{1-2}$-$[G]_{5-16}$-$[L]_{1-2}$-$[D]_{1-3}$-$[L]_{2-4}$

$[L]_{1-5}$-$[G]_{5-16}$-[L]-[D]-[L]-[D]-$[L]_2$

其限制條件為間隔體之總體長度為至少12、諸如至少14個核苷酸長度。

【0190】

寡核苷酸中之區域D'或D"

在一些實施例中，本發明之寡核苷酸包含以下或由以下組成：與標靶核酸互補的寡核苷酸之連續核苷酸序列，諸如間隔體F-G-F'，及其他5'及/或3'核苷。該等其他5'及/或3'核苷可或可不與標靶核酸完全互補。此等其他5'及/或3'核苷在本文中可被稱為區域D'及D"。

【0191】 可出於將連續核苷酸序列(諸如間隔體)連接至結合部分或另一官能基之目的而添加區域D'或D"。當用於連接連續核苷酸序列與結合部分時，其可充當生物可裂解連接子。替代地，其可用於提供核酸外切酶保護或提供合成或製造簡易性。

【0192】 區域D'及D"可連接至區域F之5'端或區域F'之3'端，分別產生下式之設計：D'-F-G-F'、F-G-F'-D"或D'-F-G-F'-D"。在此情況下，F-G-F'為寡核苷酸之間隔體部分，且區域D'或D"構成寡核苷酸之獨立部分。

【0193】 區域D'或D"可獨立地包含以下或由以下組成：1、2、3、4或5個其他核苷酸，該等核苷酸可與標靶核酸互補或不互補。鄰近於F或F'區域之核苷酸不為糖經修飾核苷酸，諸如DNA或RNA或此等者之鹼基經修飾型式。D'或D'區域可充當對核酸酶敏感的生物可裂解連接子(參見連接子之定義)。在一些實施例中，其他5'及/或3'端核苷酸與磷酸二酯鍵鍵聯，且為DNA或RNA。適用作區域D'或D"之核苷酸類生物可裂解連接子揭示於WO2014/076195中，藉助於實例，該等連接子包括磷酸二酯鍵聯

之DNA二核苷酸。生物可裂解連接子於聚寡核苷酸構築體中之用途揭示於WO2015/113922中，其中該等連接子用於鍵聯單一寡核苷酸內之多個反義構築體(例如，間隔體區域)。

【0194】 在一個實施例中，除構成間隔體之連續核苷酸序列以外，本發明之寡核苷酸亦包含區域D'及/或D"。

【0195】 在一些實施例中，本發明之寡核苷酸可由下式表示：

F-G-F'；特定言之F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}

D'-F-G-F'，特定言之D'_{1-3}-F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}

F-G-F'-D"，特定言之F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}-$D"_{1-3}$

D'-F-G-F'-D"，特定言之D'_{1-3}- F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}-$D"_{1-3}$

【0196】 在一些實施例中，區域D'與區域F之間的核苷間鍵聯為磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，區域F'與區域D"之間的核苷間鍵聯為磷酸二酯鍵聯。

【0197】

結合物

如本文所用之術語結合物係指共價鍵聯至非核苷酸部分(結合部分或區域C或第三區域)之寡核苷酸。

【0198】 本發明之寡核苷酸與一或多個非核苷酸部分結合可例如藉由影響寡核苷酸之活性、細胞分佈、細胞吸收或穩定性而改良寡核苷酸之藥理學。在一些實施例中，結合部分藉由改良寡核苷酸之細胞分佈、生物利用率、代謝、分泌、滲透性及/或細胞吸收而調節或增強寡核苷酸之藥物動力學特性。特定言之，結合物可使寡核苷酸靶向特定器官、組織或細胞類型，且藉此增強寡核苷酸在該器官、組織或細胞類型中之效力。同

時，同時，結合物可用於降低寡核苷酸在非標靶細胞類型、組織或器官中之活性，例如在非標靶細胞類型、組織或器官中之脫靶活性或活性。

【0199】 WO 93/07883及WO2013/033230提供合適的結合部分，該等文獻在此以引用之方式併入。其他合適的結合部分為能夠結合至去唾液酸醣蛋白受體(ASGPR)之彼等結合部分。特定言之，三價的N-乙醯基半乳胺糖結合部分適合結合於ASGPR，參見例如WO 2014/076196、WO 2014/207232及WO 2014/179620 (在此以引用之方式併入)。此類結合物用於增強肝對寡核苷酸之吸收，同時降低其在腎臟中之存在度，由此與相同寡核苷酸之非結合型式相比，增加經結合寡核苷酸之肝臟/腎臟比率。

【0200】 在一實施例中，非核苷酸部分(結合部分)係選自由以下組成之群：碳水化合物、細胞表面受體配體、藥物物質、激素、親脂性物質、聚合物、蛋白質、肽、毒素(例如，細菌毒素)、維生素、病毒蛋白(例如，衣殼蛋白)或其組合。

【0201】

結合物連接子

鍵聯或連接子係兩個原子之間的連接，該連接經由一或多個共價鍵將相關的一個化學基團或片段連接至相關的另一化學基團或片段。結合部分可直接或經由連接部分(例如連接子或繫栓)連接至寡核苷酸。連接子用於將一個區域(例如結合部分)連接至另一區域(例如寡核苷酸) (例如，區域A或C之末端)。

【0202】 在本發明之一些實施例中，本發明之結合物或寡核苷酸結合物可視情況包含安置於寡核苷酸與結合部分之間的連接子區域。在一些實施例中，結合物與寡核苷酸之間的連接子係生物可裂解的。連接子及寡

核苷酸通常經由磷酸二酯鍵聯而連接。

【0203】 包含生理上不穩定鍵或由該鍵組成的生物可裂解連接子(區域B)在哺乳動物身體內通常遭遇之條件或類似於哺乳動物身體內遭遇之條件下可裂解。生理上不穩定連接子經歷化學轉化(例如裂解)之條件包括化學條件，諸如pH、溫度、氧化或還原條件或試劑，及哺乳動物細胞中發現的鹽濃度或類似於哺乳動物細胞中遇到的鹽濃度。哺乳動物細胞內條件亦包括通常存在於哺乳動物細胞中(諸如來自蛋白水解酶或水解酶或核酸酶)之酶活性之現狀。在一個實施例中，生物可裂解連接子對S1核酸酶裂解敏感。在一較佳實施例中，對核酸酶敏感的連接子包含1與10個之間核苷，諸如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個核苷，更佳2與6個之間核苷且最佳2與4個之間鍵聯核苷，該等核苷包含至少兩個連續磷酸二酯鍵聯，諸如至少3或4或5個連續磷酸二酯鍵聯。較佳地，核苷係DNA或RNA。

【0204】 在一個實施例中，寡核苷酸與結合部分之間的連接子為生理上不穩定的連接子，其在反義化合物之連續核苷酸序列之5'或3'末端處包含2至5個連續磷酸二酯鍵聯之核苷。在一些實施例中，連續磷酸二酯鍵聯為具有選自由以下組成之群之序列的二核苷酸：AA、AT、AC、AG、TA、TT、TC、TG、CA、CT、CC、CG、GA、GT、GC或GG。在一些實施例中，連續磷酸二酯鍵聯為具有以下序列之三核苷酸：AAA、AAT、AAC、AAG、ATA、ATT、ATC、ATG、ACA、ACT、ACC、ACG、AGA、AGT、AGC、AGG、TAA、TAT、TAC、TAG、TTA、TTT、TTC、TAG、TCA、TCT、TCC、TCG、TGA、TGT、TGC、TGG、CAA、CAT、CAC、CAG、CTA、CTG、CTC、CTT、CCA、CCT、CCC、CCG、CGA、CGT、CGC、CGG、GAA、GAT、GAC、

CAG、GTA、GTT、GTC、GTG、GCA、GCT、GCC、GCG、GGA、GGT、GGC或GGG。在特定實例中，具有三個連續磷酸二酯鍵聯的磷酸二酯連接之CA二核苷酸已用作連續核苷酸序列與結合部分之間的生物可裂解連接子。含有生物可裂解連接子之磷酸二酯更詳細地描述於WO 2014/076195 (其在此以引用之方式併入)中。當與標準物對照比較時，在具有生物可裂解連接子之結合化合物中，至少約50%的結合部分與寡核苷酸斷裂，諸如至少約60%斷裂，諸如至少約70%斷裂，諸如至少約80%斷裂，諸如至少約85%斷裂，諸如至少約90%斷裂，諸如至少約95%的結合部分與寡核苷酸斷裂。

【0205】 結合物亦可經由生物不可裂解連接子連接至寡核苷酸，或在一些實施例中結合物可包含共價連接至生物可裂解連接子的不可裂解連接子。不一定生物可裂解的連接子主要用於將結合部分共價連接至寡核苷酸或生物可裂解連接子，且潛在地在結合部分與寡核苷酸之間產生一定距離。一些實例連接子(區域Y)包括8-胺基-3,6-二氧雜辛酸(ADO)、4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸丁二醯亞胺基酯(SMCC)、6-胺基己酸(AHEX或AHA)、6-胺基己氧基、4-胺基丁酸、4-胺基環己基甲酸、4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-羧基-(6-醯胺基-己酸丁二醯亞胺基酯)(LCSMCC)、間順丁烯二醯亞胺基-苯甲醯丁二醯亞胺基酯(MBS)、N-e-順丁烯二醯亞胺基-己醯丁二醯亞胺基酯(EMCS)、6-(β-順丁烯二醯亞胺基-丙醯胺基)己酸丁二醯亞胺基酯(SMPH)、N-(a-順丁烯二醯亞胺基乙酸丁二醯亞胺基酯) (AMAS)、4-(對順丁烯二醯亞胺基苯基)丁酸丁二醯亞胺基酯(SMPB)、β-丙胺酸(β-ALA)、苯基甘胺酸(PHG)、4-胺基環己酸(ACHC)、β-(環丙基)丙胺酸(β-CYPR)、胺基十二烷酸(ADC)、丙二烯二

醇、聚乙二醇、胺基酸及其類似者。不可裂解連接子亦可包含鏈結構或重複單元之寡聚物，重複單元諸如乙二醇、胺基酸單元或胺基烷基。在一些實施例中，連接子(區域Y)係胺基烷基，諸如C_2-C_{36}胺基烷基，包括例如C_6至C_{12}胺基烷基。在一些實施例中，連接子(區域Y)為C_6胺基烷基(亦稱為C6連接子)。結合物連接基團可通常經由使用胺基經修飾寡核苷酸及結合基團上之活化酯基連接至寡核苷酸。胺基烷基與寡核苷酸之間的鍵聯基團可例如為硫代磷酸酯或磷酸二酯，或本文所提及的其他核苷鍵聯基團中之一者。本發明之結合化合物可包含以下區域C-B-A (結合部分-生物可裂解連接子-寡核苷酸/連續核苷酸序列)或C-Y-B-A (結合部分-不可裂解連接子-生物可裂解連接子-寡核苷酸/連續核苷酸序列)。

【0206】

治療

術語「治療(treatment/treating/treat)」或其類似者在本文中一般用於意謂獲得所要藥理學及/或生理效應。此效應就部分或完全治癒疾病及/或該疾病引起之不良影響而言係治療性的。如本文所使用之術語「治療」涵蓋對個體之疾病的任何治療，且包括：(a)抑制疾病，亦即遏制其發展，如抑制HBsAg及/或HBeAg之增加；或(b)改善(亦即緩解)疾病，亦即引起疾病之消退，如抑制HBsAg及/或HBeAg產生。由此，改善及/或抑制HBV感染之化合物為治療HBV感染之化合物。較佳地，如本文所使用之術語「治療」係關於已出現病症之醫療干預，如已定義且出現的HBV感染之治療。

【0207】

預防

本文中，術語「預防(preventing/prevention/prevent)」係關於防治性治療，亦即係關於目的為預防而非治癒疾病之量測或步驟。預防意謂獲得所要藥理學及/或生理效應，該效應就完全或部分預防疾病或其症狀而言係防治性的。因此，本文中「預防HBV感染」包括預防個體出現HBV感染及預防HBV感染之症狀出現。在本發明中，尤其涵蓋預防感染HBV之母親的孩子出現HBV感染。

【0208】

患者

出於本發明之目的，「個體」(或「患者」)可為脊椎動物。在本發明之上下文中，術語「個體」包括人類及其他動物(特定言之哺乳動物)以及其他生物體。因此，本文所提供之手段及方法適用於人類治療及獸醫學應用。因此，在本文中個體可為動物，諸如小鼠、大鼠、倉鼠、兔、天竺鼠、雪貂、貓、狗、雞、綿羊、牛種屬、馬、駱駝或靈長類動物。個體較佳為哺乳動物。個體更佳為人類。

【0209】

HBV感染

術語「B型肝炎病毒感染」或「HBV感染」為此項技術中通常已知的，且係指由B型肝炎病毒(HBV)引起且影響肝臟之感染性疾病。HBV感染可為急性或慢性感染。一些感染人員在最初感染期間不具有症狀，且一些感染人員出現噁心伴隨嘔吐、皮膚蠟黃、疲勞、尿黃及腹痛之快速發作(「Hepatitis B Fact sheet N°204」. *who.int.* 2014年7月. 2014年11月4日檢索)。通常，此等症狀持續若干週且可導致死亡。可能經30至180天出現症狀。在出生時被感染的彼等者中，90%形成慢性B型肝炎感染，而彼等

感染者中少於10%在五歲後形成慢性B型肝炎感染(「Hepatitis B FAQs for the Public - Transmission」，美國疾病控制與預防中心(CDC)，2011-11-29檢索)。大部分患有慢性疾病之彼等者不具有症狀；然而，可最終發展成肝硬化及肝癌(Chang, 2007, Semin Fetal Neonatal Med, 12: 160-167)。此等併發症導致患有慢性疾病之彼等者中之15%至25%死亡(「Hepatitis B Fact sheet N°204」. *who.int.* 2014年7月, 2014年11月4日檢索)。本文中，術語「HBV感染」包括急性及慢性B型肝炎感染。術語「HBV感染」亦包括初始感染之無症狀階段、症狀階段以及HBV感染之無症狀慢性階段。

【0210】

化合物

本文中，術語「化合物」意謂任何核酸分子，諸如根據本發明之RNAi分子或反義寡核苷酸，或包含此類核酸分子之任何結合物。舉例而言，本文中化合物可為靶向PAPD5及PAPD7之核酸分子，特定言之反義寡核苷酸。

【0211】

組合物

術語「組合物」亦可用於描述核酸分子化合物。核酸分子組合物具有少於20%雜質，較佳少於15%或10%雜質，更佳少於9%、8%、7%或6%雜質，最佳少於5%雜質。雜質通常為比主要核酸分子組分短一個或兩個核苷酸(n-1或n-2)之核酸分子。

【0212】 參考非限制性圖式及實例進一步描述本發明。

【圖式簡單說明】

【0213】 諸圖展示：

圖1：說明例示性反義寡核苷酸結合物，其中寡核苷酸表示為波浪線(A至D)或「寡核苷酸」(E至H)或T_2 (I)，且靶向去唾液酸醣蛋白受體之結合部分為三價N-乙醯基半乳胺糖部分。化合物A至D包含二離胺酸分支鏈分子、PEG3間隔基及三個末端GalNAc碳水化合物部分。在化合物A及B中，寡核苷酸在沒有連接子的情況下直接連接至靶向去唾液酸醣蛋白受體之結合部分。在化合物C及D中，寡核苷酸經由C6連接子連接至靶向去唾液酸醣蛋白受體之結合部分。化合物E至I包含市售的三倍分支鏈分子及具有變化長度及結構之間隔基以及三個末端GalNAc碳水化合物部分。

圖2：三價GalNAc簇(GN2)之結構式。GN2適用作本發明中之結合部分。波浪線說明簇與(例如) C6胺基連接子或直接與寡核苷酸之結合位點。

圖3：展示實例1之Hela細胞之PAPD5及PAPD7基因表現阻斷與實例2之dHepRG細胞之HBsAg降低之間的相關性。

圖4：CMP ID NO: 20_12之結構式。其醫藥鹽包括與該化合物相關聯之單價或二價陽離子(諸如Na^+、K^+及Ca^{2+})或此等陽離子之混合物。

圖5：CMP ID NO: 20_13之結構式。其醫藥鹽包括與該化合物相關聯之單價或二價陽離子(諸如Na^+、K^+及Ca^{2+})或此等陽離子之混合物。

圖6：CMP ID NO: 20_14之結構式。其醫藥鹽包括與該化合物相關聯之單價或二價陽離子(諸如Na^+、K^+及Ca^{2+})或此等陽離子之混合物。

圖7：CMP ID NO: 20_15之結構式。其醫藥鹽包括與該化合物相關聯之單價或二價陽離子(諸如Na^+、K^+及Ca^{2+})或此等陽離子之混合物。

圖8：CMP ID NO: 20_18之結構式。其醫藥鹽包括與該化合物相關

聯之單價或二價陽離子(諸如Na^+、K^+及Ca^{2+})或此等陽離子之混合物。

圖9：CMP ID NO: 20_36之結構式。其醫藥鹽包括與該化合物相關聯之單價或二價陽離子(諸如Na^+、K^+及Ca^{2+})或此等陽離子之混合物。

圖10：CMP ID NO: 20_30之結構式。其醫藥鹽包括與該化合物相關聯之單價或二價陽離子(諸如Na^+、K^+及Ca^{2+})或此等陽離子之混合物。

圖11：靶向人類HeLa細胞株(A)及原代小鼠肝細胞(PMH，B)中之人類及小鼠轉錄物的寡核苷酸(表5)所達成的活體外PAPD5及PAPD7降低之圖示。

圖12：CMP ID NO: 20_20之結構式。其醫藥鹽包括與該化合物相關聯之單價或二價陽離子(諸如Na^+、K^+及Ca^{2+})或此等陽離子之混合物。

圖13：CMP ID NO: 20_21之結構式。其醫藥鹽包括與該化合物相關聯之單價或二價陽離子(諸如Na^+、K^+及Ca^{2+})或此等陽離子之混合物。

圖14：CMP ID NO: 21_2之結構式。其醫藥鹽包括與該化合物相關聯之單價或二價陽離子(諸如Na^+、K^+及Ca^{2+})或此等陽離子之混合物。

圖15：CMP ID NO: 20_22之結構式。其醫藥鹽包括與該化合物相關聯之單價或二價陽離子(諸如Na^+、K^+及Ca^{2+})或此等陽離子之混合物。

圖16：CMP ID NO: 21_33之結構式。其醫藥鹽包括與該化合物相關聯之單價或二價陽離子(諸如Na^+、K^+及Ca^{2+})或此等陽離子之混合物。

圖17：CMP ID NO: 21_34之結構式。其醫藥鹽包括與該化合物相關聯之單價或二價陽離子(諸如Na^+、K^+及Ca^{2+})或此等陽離子之混合物。

圖18A至圖18B：在用10 mg/kg的兩種寡核苷酸(一種靶向PAPD5且一種靶向PAPD7)單次處理後，在活體內隨時間推移對AAV/HBV小鼠模型中之HBsAg及HBeAg之影響。

【實施方式】

【0214】 PAPD5及PAPD7為屬於聚合酶β類核苷酸基轉移酶之超家族的非典型聚(A)-聚合酶。在PCT/EP2017/064981中，PAPD5及PAPD7經鑑別為藉由在HBV感染期間利用兩種小分子抑制HBV表面抗原(HBsAg)之產生及HBV RNA之表現隨後用siRNA化合物池確認來抑制HBV感染之相關標靶。在PCT/EP2017/064980中，描述且組合靶向PAPD5或PAPD7之反義寡核苷酸，以達成HBV感染之活體外抑制。

【0215】 本發明已鑑別出具有12至22個核苷酸長度之標靶序列，其在人類PAPD5 mRNA與人類PAPD7 mRNA之間共用，以便能夠利用單一核酸分子抑制兩個標靶。人類PAPD5與人類PAPD7前體mRNA之間存在大約4500個共用靶向位點。就產生醫藥上可接受分子而言，需要考慮其他參數，諸如脫靶數目，以及對其他種屬之保留以允許活體內概念驗證，以及有意義的藥物動力學/藥力學(PK/PD)建模。

【0216】

本發明之寡核苷酸

本發明已鑑別出能夠在活體內及活體外抑制PAPD5及PAPD7兩者之表現的新穎反義寡核苷酸。該等寡核苷酸與人類PAPD5及人類PAPD7兩者中所存在的具有16與22之間核苷酸長度的三個靶向位點中之一者互補。

【0217】 抑制係藉由使反義寡核苷酸與編碼PAPD5之標靶核酸及編碼PAPD7之標靶核酸雜交而達成。應理解，為了有效，同一分子不需要同時與兩個標靶雜交。

【0218】 標靶核酸1可為哺乳動物PAPD5序列，諸如選自由SEQ ID

NO: 1、SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 5組成之群之序列。

【0219】 標靶核酸2可為哺乳動物PAPD7序列，諸如選自由SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 6組成之群之序列。

【0220】 在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸能夠藉由抑制或下調標靶1及標靶2之表現而調節其表現。較佳地，此調節相比於標靶之正常表現水準產生至少50%的表現抑制，更佳相比於標靶之正常表現水準產生至少60%、70%、80%、90%、95%或98%的抑制。在一些實施例中，使用HeLa細胞，本發明之寡核苷酸能夠抑制至少65%至98%，諸如70%至95%的PAPD5及PAPD7 mRNA活體外表現水準，此標靶降低範圍就選擇與HBV抗原降低(諸如HBsAg及/或HBeAg降低)具有良好相關性之寡核苷酸而言係有利的。在一些實施例中，使用HeLa細胞，本發明化合物可能夠抑制至少50%的PAPD5及PAPD7蛋白活體外表現水準。本文中之材料及方法部分以及實例提供可用於量測HeLa細胞中之標靶RNA抑制的分析。標靶調節藉由寡核苷酸之連續核苷酸序列(諸如間隔體區域)與標靶核酸之間的雜交觸發。在一些實施例中，本發明之寡核苷酸包含寡核苷酸或連續核苷酸序列與標靶核酸中之一者或兩者之間的失配。儘管存在失配，但與標靶核酸之雜交仍可足以展現PAPD5及PAPD7表現之所需調節。由失配引起的結合親和力降低有利地可由寡核苷酸之長度增加及/或寡核苷酸序列內能夠增加與標靶之結合親和力的經修飾核苷之數目增加而補償。有利地，本發明之寡核苷酸含有能夠增加結合親和力之經修飾核苷，諸如2'糖經修飾核苷，包括LNA。

【0221】 本發明之一態樣係關於一種具有12至32個核苷酸長度之反義寡核苷酸，其包含具有12至22個核苷酸長度的能夠抑制PAPD5及

PAPD7兩者之表現的連續核苷酸序列。

【0222】 在一些實施例中，該寡核苷酸包含與標靶核酸SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2或其天然變體至少90%互補，諸如至少91%、諸如至少92%、諸如至少93%、諸如至少94%、諸如至少95%、諸如至少96%、諸如至少97%、諸如至少98%或100%與互補的連續序列。

【0223】 在一個實施例中，本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列與標靶核酸之區域完全互補(100%互補)，或在一些實施例中可在寡核苷酸與標靶核酸之間包含一個或兩個失配。

【0224】 在一些實施例中，該反義寡核苷酸包含具有12至22個核苷酸長度的與SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2中存在之標靶核酸區域至少93%互補，諸如完全(或100%)互補的連續核苷酸序列。

【0225】 在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸或連續核苷酸序列與標靶核酸SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 4至少93%互補，諸如完全(或100%)互補。

【0226】 在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸或連續核苷酸序列與標靶核酸SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6至少93%互補，諸如完全(或100%)互補。

【0227】 在一些實施例中，該反義寡核苷酸或該連續核苷酸序列與SEQ ID NO: 1上之位置64669至69429及SEQ ID NO: 2上之位置29514至29530 100%互補。

【0228】 在一些實施例中，該反義寡核苷酸或該連續核苷酸序列與SEQ ID NO: 1上之位置64670至64685及SEQ ID NO: 2上之位置29515至29530 100%互補。

【0229】 在一些實施例中，該反義寡核苷酸或該連續核苷酸序列與SEQ ID NO: 1上之位置69414至69429及SEQ ID NO: 2上之位置30731至30746 100%互補。

【0230】 在一些實施例中，該反義寡核苷酸或該連續核苷酸序列與SEQ ID NO: 1上之位置759至781及SEQ ID NO: 2上之位置1032至1054 100%互補。

【0231】 在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸包含以下或由以下組成：12至32個核苷酸長度，諸如14至25、諸如15至22、諸如16至20個連續核苷酸長度。

【0232】 在一些實施例中，反義寡核苷酸中與標靶核酸互補的連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：12至22、諸如14至20、諸如16至20、諸如15至18、諸如16至18、諸如16至17個連續核苷酸長度。

【0233】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：22或更少個核苷酸，諸如20或更少個核苷酸，諸如17或更少個核苷酸。應理解，本文中所給出之任何範圍包括範圍端點。因此，若稱寡核苷酸包括12至32個核苷酸，則包括12及32個核苷酸兩者。

【0234】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：與選自由SEQ ID NO: 7至SEQ ID NO: 16組成之群之序列具有至少93%一致性，較佳100%一致性的12至32個核苷酸長度。

【0235】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：與選自由SEQ ID NO: 17至SEQ ID NO: 19組成之群之序列具有至少93%一致性，較佳100%一致性的12至32個核苷酸長度。

【0236】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或連續核苷酸序列包含以

下或由以下組成：與SEQ ID NO: 17或SEQ ID NO: 18之序列具有至少93%一致性，較佳100%一致性的12至32個核苷酸長度。

【0237】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：與SEQ ID NO: 19之序列具有至少93%一致性，較佳100%一致性的12至32個核苷酸長度。

【0238】 在另一態樣中，本發明係關於siRNA分子，其中反義股與選自由SEQ ID NO: 17至SEQ ID NO: 19組成之群之序列具有至少93%一致性，較佳100%一致性。

【0239】 在另一態樣中，本發明係關於shRNA分子，其中分子之區域與選自由SEQ ID NO: 17至SEQ ID NO: 19組成之群之序列具有至少93%一致性，較佳100%一致性。

【0240】 應理解，連續核鹼基序列(基元序列)可經修飾以例如增加核酸酶耐受性及/或與標靶核酸之結合親和力。

【0241】 高親和力經修飾核苷酸併入至寡核苷酸序列中之模式一般稱為寡核苷酸設計。

【0242】 本發明之寡核苷酸經設計成具有經修飾核苷及DNA核苷。有利地，使用高親和力經修飾核苷。

【0243】 在一實施例中，寡核苷酸包含至少1個經修飾核苷，諸如至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15或至少16個經修飾核苷。在一實施例中，寡核苷酸包含1至10個經修飾核苷，諸如2至9個經修飾核苷，諸如3至8個經修飾核苷，諸如4至7個經修飾核苷，諸如6或7個經修飾核苷。合適的修飾描述於「定義」部分中之「經修飾核苷」、「高

親和力經修飾核苷」、「糖修飾」、「2'糖修飾」及「鎖核酸(LNA)」中。

【0244】 在一實施例中，寡核苷酸包含一或多個糖經修飾核苷，諸如2'糖經修飾核苷。較佳地，本發明之寡核苷酸包含一或多個2'糖經修飾核苷，獨立地選自由以下組成之群：2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA、2'-胺基-DNA、2'-氟-DNA、阿拉伯糖核酸(ANA)、2'-氟-ANA及LNA核苷。當經修飾核苷中之一或多者為鎖核酸(LNA)時係有利的。經常使用的LNA核苷為氧基-LNA或cET。

【0245】 在另一實施例中，寡核苷酸包含至少一個經修飾核苷間鍵聯。合適的核苷間修飾描述於「定義」部分中之「經修飾核苷間鍵聯」中。當連續核苷酸序列內之至少75% (諸如所有)核苷間鍵聯為硫代磷酸酯或硼烷磷酸酯核苷間鍵聯時係有利的。在一些實施例中，寡核苷酸之連續序列中之所有核苷酸間鍵聯係硫代磷酸酯鍵聯。

【0246】 在一些實施例中，本發明之寡核苷酸包含至少一個LNA核苷，諸如1、2、3、4、5、6、7或8個LNA核苷，諸如2至6個LNA核苷，諸如3至7個LNA核苷，4至8個LNA核苷，或3、4、5、6、7或8個LNA核苷。在一些實施例中，寡核苷酸中之至少75%經修飾核苷為LNA核苷，諸如80%、諸如85%、諸如90%經修飾核苷為LNA核苷。在另一實施例中，寡核苷酸中之所有經修飾核苷係LNA核苷。在另一實施例中，寡核苷酸可同時包含β-D-氧基-LNA及以下LNA核苷中之一或多者：呈β-D或α-L組態之硫基-LNA、胺基-LNA、氧基-LNA、ScET及/或ENA，或其組合。在另一實施例中，所有LNA胞嘧啶單元係5-甲基-胞嘧啶。對於寡核苷酸或連續核苷酸序列之核酸酶穩定性有利的係，在核苷酸序列之5'端處具有至

少1個LNA核苷，且在核苷酸序列之3'端處具有至少2個LNA核苷。

【0247】在本發明之一實施例中，本發明之寡核苷酸能夠募集RNase H。

【0248】在本發明中，有利的結構設計為間隔體設計，如「定義」部分中例如「間隔體」、「LNA間隔體」、「MOE間隔體」及「混合翼間隔體」、「交替側接區域間隔體」下所描述。間隔體設計包括具有均一側接區域、混合翼側接區域、交替側接區域及間隔阻斷設計之間隔體。在本發明中，當本發明之寡核苷酸為具有F-G-F'設計之間隔體時係有利的。除定義部分中所描述的F-G-F'設計以外，一個設計可為其中F及F'翼區域獨立地包含1至8個2'糖經修飾核苷，且G為具有5至16個核苷的能夠募集RNaseH的間隔區域。

【0249】在一些實施例中，間隔體為具有均一側接區域或具有交替側接區域的LNA間隔體。

【0250】在本發明之一些實施例中，LNA間隔體係選自以下均一側接區域設計：2-11-3、2-11-4、2-12-2、2-12-3、2-13-2、2-9-6、3-10-3、3-10-4、3-11-2、3-11-3、3-12-2、3-9-4、4-10-2、4-10-3、4-11-2、4-7-5、4-8-4、4-9-3、5-10-2、5-6-5、5-7-4、5-7-5、5-8-3、5-8-4、5-9-2或6-9-2。

【0251】在本發明之一些實施例中，LNA間隔體係選自以下交替側接區域設計：4-7-1-1-3、4-9-1-1-2、1-1-3-7-1-1-2、1-1-3-9-2、2-1-1-9-2、2-1-1-9-3。

【0252】表5及表7 (材料及方法部分)列出各基元序列之較佳設計。

【0253】在所有情況下，F-G-F'設計可進一步包括如「定義」部分

中「寡核苷酸中之區域D'或D"」下所描述的區域D'及/或D"。在一些實施例中，本發明之寡核苷酸在間隔體區域之5'或3'端處具有1、2或3個磷酸二酯連接之核苷單元，諸如DNA單元。在一些實施例中，本發明之寡核苷酸由以下組成：兩個5'磷酸二酯連接之DNA核苷，後接如「定義」部分中所定義之F-G-F'間隔體區域。除定義部分中描述的D'-F-G-F'-D"設計以外，一個設計可為如下反義寡核苷酸，其中a) F區域介於1至6個核苷酸長度之間，且由2至5個相同LNA核苷(諸如β-D-氧基LNA或cET)及0至3個DNA核苷組成；且b) F'區域介於2至6個核苷酸長度之間，且由2至5個相同LNA核苷(諸如β-D-氧基LNA或cET)及0至3個DNA核苷組成；且c) G區域由5至11、諸如7至10個DNA核苷酸組成；且d)視情況，區域D'由1至3個磷酸二酯連接之DNA核苷組成。在5'或3'端處含有磷酸二酯連接之DNA單元的寡核苷酸適用於進行結合，且可進一步包含如本文中所描述之結合部分。針對遞送至肝臟，靶向ASGPR之部分作為結合部分係尤其有利的，其他細節參見下文結合部分。

【0254】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP ID NO: 7_1至CMP ID NO: 7_83 (參見表5中所列之寡核苷酸)或其醫藥學上可接受之鹽之群。

【0255】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 8_1至CMP-ID-NO: 8_81 (參見表5中所列之寡核苷酸)或其醫藥學上可接受之鹽之群。

【0256】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 9_1至CMP-ID-NO: 9_12 (參見表5中所列之寡核苷酸)或其醫藥學上可接受之鹽之群。

【0257】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 10_1至CMP-ID-NO: 10_18 (參見表5中所列之寡核苷酸)或其醫藥學上可接受之鹽之群。

【0258】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 11_1至CMP-ID-NO: 11_26 (參見表5中所列之寡核苷酸)或其醫藥學上可接受之鹽之群。

【0259】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 12_1至CMP-ID-NO: 12_15 (參見表5中所列之寡核苷酸)或其醫藥學上可接受之鹽之群。

【0260】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 13_1或CMP-ID-NO: 13_2 (參見表5中所列之寡核苷酸)之群。

【0261】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 14_1至CMP-ID-NO: 14_13 (參見表5中所列之寡核苷酸)或其醫藥學上可接受之鹽之群。

【0262】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 15_1至CMP-ID-NO: 15_21 (參見表5中所列之寡核苷酸)或其醫藥學上可接受之鹽之群。

【0263】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 16_1至CMP-ID-NO: 16_5 (參見表5中所列之寡核苷酸)之群。

【0264】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 17_1至CMP-ID-NO: 17_183 (參見表7中所列之寡核苷

酸)或其醫藥學上可接受之鹽之群。

【0265】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 18_1至CMP-ID-NO: 18_31或CMP-ID-NO: 18_250至CMP-ID-NO: 18_361 (參見表7中所列之寡核苷酸)或其醫藥學上可接受之鹽之群。

【0266】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 18_32至CMP-ID-NO: 18_249或CMP-ID-NO: 18_362至CMP-ID-NO: 18_610 (參見表7中所列之寡核苷酸)或其醫藥學上可接受之鹽之群。

【0267】 對於本發明之某些實施例，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 19_1至CMP-ID-NO: 19_22 (參見表7中所列之寡核苷酸)或其醫藥學上可接受之鹽之群。

【0268】 在本發明之一實施例中，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 18_1、18_5、18_10、18_15、18_18、18_19、18_24、18_27、18_30、18_346、18_347、18_357、17_10、17_137及17_139之群。

【0269】 在本發明之一實施例中，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 18_1、18_15、18_30、17_10、17_137及17_139之群。

【0270】 在本發明之另一實施例中，寡核苷酸可包含至少一個立體限定核苷間鍵聯，諸如立體限定硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

【0271】 產生立體限定寡核苷酸變體之關鍵優勢為增加序列基元上之多樣性以及選擇包括立體限定寡核苷酸子庫之立體限定寡核苷酸的能力，該等變體相比於母體寡核苷酸而言具有改良的醫藥化學特性。

【0272】 在一些實施例中，改良的醫藥化學特性(或改良的特性)係選自以下中之一或多者：效力增加、比活性增加、組織吸收增強、細胞吸收增強、功效增加、生物分佈改變、脫靶效應減少、失配鑑別增加、毒性降低、免疫原性降低、血清蛋白結合改變、作用持續時間改良及穩定性。以與母體寡核苷酸，諸如立體無規母體寡核苷酸相比較之形式評估一或多種特性之改良。

【0273】 在一些實施例中，改良的特性可為寡核苷酸調節標靶表現之能力，諸如經由改良與涉及調節標靶表現之細胞機構之相互作用，藉助於實例提高RNase H活性、改良剪接調節活性或改良微RNA抑制。

【0274】 在一些實施例中，改良的特性為RNaseH特異性、RNaseH對偶基因鑑別(亦即，單核苷酸多形現象(SNP)之間的鑑別)及/或RNaseH活性。在一些實施例中，改良的特性並非RNaseH特異性、RNaseH對偶基因鑑別及/或RNaseH活性。在一些實施例中，改良的特性為細胞內吸收改良。在一些實施例中，改良的特性為毒性降低，諸如細胞毒性或肝毒性降低。

【0275】 相比於母體寡核苷酸或其他立體限定寡核苷酸展現一或多種特性改良的立體限定寡核苷酸被稱為改良的硫代磷酸酯變體。

【0276】 在本發明之一實施例中，寡核苷酸係選自寡核苷酸化合物CMP-ID-NO: 18_223、18_36、18_196、18_188、18_243之群。

【0277】 在本發明之另一態樣中，本發明之核酸分子(諸如反義寡核苷酸)可藉由共價連接至能夠結合至去唾液酸醣蛋白受體(ASGPr)之結合部分，諸如二價或三價GalNAc簇，而直接靶向肝臟。

【0278】

結合物

由於HBV感染主要影響肝臟中之肝細胞，因此有利地將本發明之反義寡核苷酸結合至結合部分，該結合部分將增加寡核苷酸相比於非結合寡核苷酸至肝臟中之遞送。在一個實施例中，肝臟靶向部分係選自包含膽固醇之部分或能夠結合至去唾液酸醣蛋白受體(ASGPR)之其他脂質或結合部分。

【0279】 在一些實施例中，本發明提供一種結合物，其包含共價連接至結合部分之本發明反義寡核苷酸。

【0280】 去唾液酸醣蛋白受體(ASGPR)結合部分包含能夠以等於或大於半乳糖之親和力結合至去唾液酸醣蛋白受體的一或多個碳水化合物部分(ASPGR靶向部分)。許多半乳糖衍生物對去唾液酸醣蛋白受體之親和力已經研究(參見例如：Jobst, S.T.及Drickamer, K. JB.C. 1996, 271, 6686)，或容易使用此項技術中典型的方法進行測定。

【0281】 在一個實施例中，結合部分包含至少一個選自由以下組成之群之去唾液酸醣蛋白受體靶向部分：半乳糖、半乳胺糖、N-甲醯基-半乳胺糖、N-乙醯基半乳胺糖、N-丙醯基-半乳胺糖、N-正丁醯基-半乳胺糖及N-異丁醯基半乳胺糖。有利地，去唾液酸醣蛋白受體靶向部分為N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)。

【0282】 為了產生ASGPR結合部分，可將ASPGR靶向部分(較佳GalNAc)連接至結合架構。一般而言，ASPGR靶向部分可位於架構之同一末端。在一個實施例中，結合部分由連接至間隔基之二至四個末端GalNAc部分組成，該間隔基將各GalNAc部分連接至可與反義寡核苷酸結合的分支鏈分子。

【0283】 在另一實施例中，結合部分相對於去唾液酸醣蛋白受體靶向部分為單價、二價、三價或四價的。有利地，去唾液酸醣蛋白受體靶向部分包含N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)部分。

【0284】 構成結合部分之ASPGR靶向架構可例如藉由經由C-1碳將GalNAc部分連接至間隔基而產生。較佳間隔基為可撓性的親水性間隔基(美國專利5885968；Biessen等人 J. Med. Chern. 1995 第39卷第1538-1546頁)。較佳可撓性的親水性間隔基為PEG間隔基。較佳PEG間隔基為PEG3間隔基。分支點可為允許連接二至三個GalNAc部分或其他去唾液酸醣蛋白受體靶向部分且進一步允許將分支點連接至寡核苷酸的任何小分子，此類構築體被稱為GalNAc簇或GalNAc結合部分。例示性分支點基團為二離胺酸。二離胺酸分子含有三個胺基及一個羧基反應性基團，可經由該等三個胺基連接三個GalNAc部分或其他去唾液酸醣蛋白受體靶向部分，且該二離胺酸可經由該羧基反應性基團連接至寡聚物。Khorev等人 2008 Bioorg. Med. Chem. 第16卷, 第5216頁亦描述合適的三價分支基團之合成。其他可商購的分支基團為1,3-雙-[5-(4,4'-二甲氧基三苯甲基氧基)戊基醯胺基]丙基-2-[(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]胺基磷酸酯(Glen Research目錄號：10-1920-xx)；參-2,2,2-[3-(4,4'-二甲氧基三苯甲基氧基)丙氧基甲基]乙基-[(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-胺基磷酸酯(Glen Research目錄號：10-1922-xx)；及參-2,2,2-[3-(4,4'-二甲氧基三苯甲基氧基)丙氧基甲基]亞甲基氧基丙基-[(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-胺基磷酸酯；以及1-[5-(4,4'-二甲氧基-三苯甲氧基)戊基醯胺基]-3-[5-茀甲氧基-羰基-氧基-戊基醯胺基]-丙基-2-[(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-胺基磷酸酯(Glen Research目錄號：10-1925-xx)。

【0285】 其他GalNAc結合部分可包括例如WO 2014/179620及WO 2016/055601以及PCT/EP2017/059080 (在此以引用之方式併入)中所描述之彼等結合部分，以及連接有GalNAc部分之小肽，諸如Tyr-Glu-Glu-(胺基己基GalNAc)3 (YEE(ahGalNAc)3；與肝細胞上之去唾液酸醣蛋白受體結合的醣三肽，參見例如Duff等人, Methods Enzymol, 2000, 313, 297)；基於離胺酸之半乳糖簇(例如L3G4；Biessen等人, Cardovasc. Med., 1999, 214)；以及基於膽烷之半乳糖簇(例如，去唾液酸醣蛋白受體之碳水化合物辨識基元)。

【0286】 ASGPR結合部分，特定言之三價GalNAc結合部分可使用此項技術中已知之方法連接至寡核苷酸之3'或5'端。在一個實施例中，ASGPR結合部分連接至寡核苷酸之5'端。

【0287】 一或多個連接子可插入在結合部分(諸如分支基團分子處之結合部分)與寡核苷酸之間。有利地，結合部分與反義寡核苷酸之間具有生物可裂解連接子，其視情況與諸如C6連接子之不可裂解連接子組合。該(等)連接子可選自「定義」部分中「結合連接子」下所描述之連接子，生物可裂解區域D'或D"連接子為尤其有利的。

【0288】 在一個實施例中，結合部分為三價的N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)，諸如圖1中所示之彼等結合部分，尤其如圖1D中所示。

【0289】 在本發明之一實施例中，結合化合物係選自材料及方法部分中之表9中之化合物之群。

【0290】 在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO: 20_12。

【0291】 在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO

20_13。

【0292】在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO 20_14。

【0293】在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO 20_15。

【0294】在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO 20_16。

【0295】在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO 20_18。

【0296】在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO 20_20。

【0297】在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO 20_21。

【0298】在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO 20_22。

【0299】在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO 20_30。

【0300】在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO 20_35。

【0301】在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO 20_36。

【0302】在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO 21_2。

【0303】在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO 21_33。

【0304】在本發明之一實施例中，結合化合物為CMP-ID-NO 21_34。

【0305】

製造方法

在另一態樣中，本發明提供用於製造本發明之反義寡核苷酸之方法，其包含使核苷酸單元反應且因此形成包含於寡核苷酸中之共價鍵聯連續核苷酸單元。較佳地，方法使用胺基磷酸酯化學方法(參見例如Caruthers等人, 1987, Methods in Enzymology 第154卷, 第287-313頁)。在另一實施例中，該方法進一步包含使連續核苷酸序列與結合部分(配位體)反應以將結合部分共價連接至寡核苷酸。在另一態樣中，提供用於製造本發明之組合物之方法，其包含混合本發明之寡核苷酸或經結合寡核苷酸與醫藥學上可接受之稀釋劑、溶劑、載劑、鹽及/或佐劑。

【0306】

醫藥組合物

在另一態樣中，本發明提供包含本發明之反義寡核苷酸及/或結合化合物或其鹽以及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、鹽及/或佐劑的醫藥組合物。典型的醫藥組合物係藉由混合本發明之反義寡核苷酸或結合化合物與稀釋劑、載劑或賦形劑而製備。

【0307】醫藥學上可接受之稀釋劑包括磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在一些實施例中，醫藥學上可接受之稀釋劑係無菌磷酸鹽緩衝鹽水。在一些實施例中，寡核苷酸用於濃度為50至300 μM溶液之醫藥學上可接受之稀

釋劑中。

【0308】包含此等適合調配物之核酸分子、反義寡核苷酸及結合化合物見於Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 第17版, 1985中。藥物遞送方法之簡要綜述參見例如Langer (Science 249:1527-1533, 1990)。WO 2007/031091提供醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑及佐劑之其他適合及較佳實例(該文獻在此以引用之方式併入)。WO2007/031091中亦提供適合之劑量、調配物、投藥途徑、組合物、劑型、與其他治療劑之組合、前藥調配物。

【0309】根據本發明之化合物可以其醫藥學上可接受之鹽之形式存在。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物效應及特性之習知酸加成鹽或鹼加成鹽，且由適合之無毒有機酸或無機酸或有機鹼或無機鹼形成。酸加成鹽包括例如衍生自無機酸之彼等鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺磺酸、磷酸及硝酸；及衍生自有機酸之彼等鹽，該等有機酸諸如對甲苯磺酸、水楊酸、甲磺酸、草酸、丁二酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、反丁烯二酸及其類似酸。鹼加成鹽包括衍生自氫氧化銨、氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化四級銨之彼等鹽，諸如氫氧化四甲基銨。醫藥化合物變成鹽之化學修改係醫藥化學家熟知之技術，以便獲得化合物之改良的物理及化學穩定性、吸濕性、流動性及溶解度。舉例而言描述於Bastin, Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435或Ansel, In: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第6版 (1995), 第196及1456-1457頁中。舉例而言，本文所提供之化合物的醫藥學上可接受之鹽可為鈉鹽或鉀鹽。

【0310】

應用

本發明之寡核苷酸可用作例如，診斷、治療及預防之研究試劑。

【0311】 在研究中，此類寡核苷酸可用以特異性調節細胞(例如活體外細胞培養物)及實驗動物中PAPD5及PAPD7蛋白質之合成，進而有助於對標靶之功能分析或評估其作為治療性干預之標靶的有效性。通常標靶調節藉由降低或抑制mRNA生成蛋白質，進而防止蛋白質形成來實現，或藉由降低或抑制基因或mRNA生成蛋白質的調節劑來實現。

【0312】 若在研究或診斷中採用本發明之寡核苷酸，則標靶核酸可為cDNA或衍生自DNA或RNA之合成核酸。

【0313】 本發明亦涵蓋用於調節表現PAPD5及PAPD7之標靶細胞中之PAPD5及PAPD7表現的活體內或活體外方法，該方法包含向該細胞投與有效量的本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物。

【0314】 在一些實施例中，標靶細胞係哺乳動物細胞，尤其人類細胞。標靶細胞可為活體外細胞培養物或形成哺乳動物中之組織的部分的活體內細胞。在較佳實施例中，標靶細胞存在於肝臟中。標靶細胞可為肝細胞。

【0315】 本發明之一個態樣係關於適用作藥劑的本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物。

【0316】 在本發明之一態樣中，本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物能夠抑制HBV之傳播。特定言之，反義寡核苷酸能夠影響以下參數中之一或多者：i)降低病毒RNA之表現；ii)降低衍生自病毒RNA (HBV RNA)之病毒DNA (HBV DNA)之產生；iii）降低新病毒粒子(HBV粒子)之產生；iv)降低HBV抗原，特定言之HBsAg及/或HBeAg之產

生。

【0317】 舉例而言，抑制HBV傳播之反義寡核苷酸可i)相比於對照物，降低至少40%，諸如50%、60%、70%、80%、或90%的病毒RNA (HBV RNA)表現；ii)相比於對照物，降低至少40%，諸如50%、60%、70%、80%或90%的病毒DNA (HBV DNA)產生；iii）相比於對照物，降低至少40%，諸如50%、60%、70%、80%或90%的新病毒粒子(HBV粒子)產生；或iv)相比於對照物，降低至少50%，諸如至少60%、70%、80%、90%的HBsAg及/或HBeAg產生及/或分泌，或甚至完全耗盡抗原中之一者或兩者。對照物可為未經處理之細胞或動物，或用恰當對照物處理之細胞或動物。

【0318】 對HBV傳播之抑制可在活體外使用感染HBV之dHepaRG細胞或ASGPR-dHepaRG細胞進行量測，或使用如材料及方法部分中所描述的AAV/HBV小鼠模型在活體內針對與小鼠PAPD5及PAPD7互補的寡核苷酸進行量測。對HBsAg及/或HBeAg分泌之抑制可藉由ELISA來量測，例如藉由使用CLIA ELISA套組(Autobio Diagnostic)根據製造商之說明書來量測。對細胞內HBV mRNA產生之抑制可藉由例如材料及方法部分中所描述之即時PCR來量測。用於評估測試化合物是否抑制HBV傳播之其他方法為：例如如WO 2015/173208中所描述或如材料及方法部分中所描述，藉由RT-qPCR量測HBV DNA之分泌；北方墨點法(Northern Blot)；原位雜交；或免疫螢光。

【0319】 由於HBsAg分泌減少，因此本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物可用於抑制患上HBV感染或用於治療HBV感染。特定言之，相比於僅減少HBsAg分泌之化合物，本發明之反義寡核苷酸、

結合化合物或醫藥組合物由於抑制HBeAg分泌而更有效地抑制患上慢性HBV感染或治療慢性HBV感染。另外，降低準母親中之HBeAg亦可抑制其孩子患上慢性HBV感染。因此，由於HBeAg分泌減少，本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物抑制患上慢性HBV感染(諸如，感染HBV之母親的後代患上慢性HBV感染)且降低感染HBV之人員的感染程度。

【0320】 因此，本發明之一個態樣係關於本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物之用途，其用於減少感染HBV之個體中之HBsAg及HBeAg的分泌。當本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物能夠降低整合至宿主基因組中之HBV DNA之HBsAg表現時係有利的。

【0321】 本發明之另一態樣係關於本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物之用途，其用於抑制患上慢性HBV感染或治療慢性HBV感染。

【0322】 本發明之另一態樣係關於本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物之用途，其用於降低感染HBV之人員的感染程度。在本發明之特定態樣中，本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物抑制感染HBV之母親的後代患上慢性HBV感染。該母親較佳為HBeAg陽性。

【0323】 待用本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物治療(或防治性地服用本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物)之個體較佳為人類，更佳為HBsAg陽性及/或HBeAg陽性的人類患者，甚至更佳為HBsAg陽性且HBeAg陽性的人類患者。該人類患者可為準母親，

例如HBeAg陽性及/或HBsAg陽性的準母親，更佳為HBeAg陽性且HBsAg陽性的準母親。

【0324】 因此，本發明係關於治療及/或預防HBV感染之方法，其中該方法包含投與有效量的本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物。

【0325】 本發明亦提供本發明之核酸分子、反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物之用途，其用於製造藥劑，特定言之用於治療或預防HBV感染或慢性HBV感染或者降低感染HBV之人員之感染程度的藥劑。在較佳實施例中，藥劑係以用於皮下投與之劑型製造。

【0326】 本發明亦提供本發明之核酸分子、反義寡核苷酸、結合化合物、醫藥組合物之用途，其用於製造藥劑，其中該藥劑呈用於靜脈內投與之劑型。

【0327】 本發明之核酸分子、反義寡核苷酸或醫藥組合物可用於組合療法中。舉例而言，本發明之核酸分子、反義寡核苷酸或醫藥組合物可與其他抗HBV試劑組合，該等其他試劑諸如用於治療及/或預防HBV之干擾素α-2b、干擾素α-2a及干擾素αcon-1 (聚乙二醇化及非聚乙二醇化)、利巴韋林(ribavirin)、拉米夫定(lamivudine) (3TC)、恩替卡韋(entecavir)、替諾福韋(tenofovir)、替比夫定(telbivudine) (LdT)、阿德福韋(adefovir)；或其他新出現的抗HBV試劑，諸如HBV RNA複製抑制劑、HBsAg分泌抑制劑、HBV蛋白殼抑制劑、反義寡聚物(例如，如WO2012/145697及WO 2014/179629中所描述)、siRNA (例如，WO 2005/014806、WO 2012/024170、WO 2012/2055362、WO 2013/003520、WO 2013/159109、WO 2017/027350及WO2017/015175

中所描述)、HBV治療疫苗、HBV防治疫苗、HBV抗體治療劑(單株或多株)，或TLR 2、3、7、8或9促效劑。

【0328】

投藥

本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物以與良好醫學實踐一致之方式調配、給藥及投與。在此上下文中考慮之因素包括所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、試劑遞送部位、投藥方法、投藥時程、患者之年齡及性別，以及醫學從業者已知的其他因素。本文中，「有效量」(亦稱為「(治療)有效劑量」)意謂將誘發個體之生物或醫學反應的化合物之量，該反應係醫生或其他臨床醫師所尋求的。本發明之反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物之「有效量」將由此等考慮因素決定，並且為抑制HBsAg及/或HBeAg所需的最少量。舉例而言，該量可低於對接受者之細胞具有毒性或對哺乳動物整體具有毒性的量。

【0329】 在一些實施例中，本發明之寡核苷酸、寡核苷酸結合物或醫藥組合物以0.1至15 mg/kg，諸如0.2至10 mg/kg，諸如0.25至5 mg/kg之劑量進行投與。投藥可為一週一次、每兩週一次、每三週一次或甚至每月一次。

【0330】 本發明之核酸分子或醫藥組合物可表面(諸如，至皮膚、吸入、經眼或經耳)、或經腸(諸如，經口或經由胃腸道)或非經腸(諸如，靜脈內、皮下、肌肉內、腦內、腦室內或鞘內)投與。

【0331】 在一較佳實施例中，本發明之核酸分子、反義寡核苷酸、結合化合物或醫藥組合物藉由包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注之非經腸途徑進行投與。在一個實施例中，活性寡核苷酸或

寡核苷酸結合物經靜脈內投與。就GalNAc結合之化合物而言，有利地可經皮下進行投與，以延遲ASGP受體之飽和。

【0332】

組合療法

在一些實施例中，本發明之寡核苷酸、寡核苷酸結合物或醫藥組合物用於與另一種治療劑組合治療。治療劑可例如為用於上文所描述之疾病或病症之標準護理。

【0333】 藉助於實例，本發明之寡聚物或寡聚物結合物可與其他活性劑組合使用，該等活性劑諸如基於寡核苷酸之抗病毒劑，諸如基於序列特異性寡核苷酸之抗病毒劑，其經由反義(包括其他LNA寡聚物)、siRNA(諸如ARC520)、適體、嗎啉核酸或任何其他抗病毒的核苷酸序列依賴性作用模式而起作用。

【0334】 藉助於其他實例，本發明之寡聚物或寡聚物結合物可與其他活性劑組合使用，該等活性劑諸如免疫刺激抗病毒化合物，諸如干擾素(例如，聚乙二醇化干擾素α)、TLR7促效劑(例如，GS-9620)或治療疫苗。

【0335】 藉助於其他實例，本發明之寡聚物或寡聚物結合物可與其他活性劑組合使用，該等活性劑諸如具有抗病毒活性之小分子。此等其他活性劑可例如為核苷/核苷酸抑制劑(例如恩替卡韋或反丁烯二酸替諾福韋雙索酯)、衣殼化抑制劑、進入抑制劑(例如米魯德西B (Myrcludex B))。

【0336】 在某些實施例中，另一治療劑可為HBV試劑、C型肝炎病毒(HCV)劑、化學治療劑、抗生素、鎮痛劑、非類固醇抗炎(NSAID)劑、抗真菌劑、抗寄生蟲劑、止吐劑、止瀉劑或免疫抑制劑。

【0337】 在特定相關實施例中，該另一HBV試劑可為干擾素α-2b、干擾素α-2a及干擾素αcon-1 (聚乙二醇化及非聚乙二醇化)、利巴韋林；HBV RNA複製抑制劑；第二反義寡聚物；HBV治療疫苗；HBV防治疫苗；拉米夫定(3TC)；恩替卡韋(ETV)；反丁烯二酸替諾福韋雙索酯(TDF)；替比夫定(LdT)；阿德福韋；或HBV抗體治療劑(單株或多株)。

【0338】 在其他特定相關實施例中，該另一HCV試劑可為干擾素α-2b、干擾素α-2a及干擾素αcon-1 (聚乙二醇化及非聚乙二醇化)；利巴韋林；佩格西施(pegasys)；HCV RNA複製抑制劑(例如，ViroPharma之VP50406系列)；HCV反義藥劑；HCV治療疫苗；HCV蛋白酶抑制劑；HCV解螺旋酶抑制劑；或HCV單株或多株抗體治療劑。

【0339】

本發明之實施例

本發明之以下實施例可與本文中所描述之任何其他實施例組合使用。

1.一種具有12至32個核苷酸長度的核酸分子，其包含具有12至22個核苷酸長度的能夠抑制PAPD5及PAPD7兩者之表現的連續核苷酸序列。

2.如實施例1之核酸分子，其中該連續核苷酸序列與標靶核酸SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2至少93%互補。

3.如實施例1或2之核酸分子，其中該連續核苷酸序列與標靶核酸SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2至少100%互補。

4.如實施例1或3之核酸分子，其中該連續核苷酸序列與標靶核酸SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 4互補。

5.如實施例1或3之核酸分子，其中該連續核苷酸序列與標靶核酸

SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6互補。

6.如實施例1至3或5之核酸分子，其中該核酸分子與SEQ ID NO: 1上之位置759至781及SEQ ID NO: 2上之位置1032至1054互補。

7.如實施例1至4之核酸分子，其中該核酸分子與SEQ ID NO: 1上之位置64669至69429及SEQ ID NO: 2上之位置29514至29530互補。

8.如實施例1至4之核酸分子，其中該核酸分子與SEQ ID NO: 1上之位置69414至69429及SEQ ID NO: 2上之位置30731至30746互補。

9.如實施例1至8之核酸分子能夠以低於-15千卡之ΔG°與標靶核酸SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2雜交。

10. 如實施例2至9之核酸分子，其中該標靶核酸為RNA。

11. 如實施例10之核酸分子，其中該RNA為前體mRNA。

12. 如實施例1至11之核酸分子，其中該核酸分子係選自反義寡核苷酸、siRNA或shRNA。

13. 如實施例1至11之核酸分子，其中該核酸分子為單股反義寡核苷酸。

14. 如實施例12或13之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：至少14個連續核苷酸，特定言之15、16、17、18、19或20個連續核苷酸。

15. 如實施例12或13之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：14至20個核苷酸。

16. 如實施例15之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：16至18個核苷酸。

17. 如實施例1至16之反義寡核苷酸，其中該寡核苷酸包含以下或

由以下組成：14至25個核苷酸長度。

18. 如實施例17之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸包含以下或由以下組成：15至22個核苷酸長度。

19. 如實施例17或18之反義寡核苷酸，其中該寡核苷酸包含以下或由以下組成：16至20個核苷酸長度。

20. 如實施例12至19之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：選自由SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 18及19組成之群之序列。

21. 如實施例12至20之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：選自由SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、12、13、14、15及16組成之群之序列。

22. 如實施例12至20之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：選自SEQ ID NO: 17或SEQ ID NO: 18之序列。

23. 如實施例12至20之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 19。

24. 如實施例12至23之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與同其互補的標靶核酸相比具有零至三個失配。

25. 如實施例24之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與標靶核酸相比具有一個失配。

26. 如實施例24之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與標靶核酸相比具有兩個失配。

27. 如實施例24之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與兩個標靶核酸序列完全互補。

28. 如實施例12至27之反義寡核苷酸，其包含一或多個經修飾核苷。

29. 如實施例28之反義寡核苷酸，其中該一或多個經修飾核苷為高親和力經修飾核苷。

30. 如實施例28或29之反義寡核苷酸，其中該一或多個經修飾核苷為2'糖經修飾核苷。

31. 如實施例30之反義寡核苷酸，其中該一或多個2'糖經修飾核苷獨立地選自由以下組成之群：2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA、2'-胺基-DNA、2'-氟-DNA、2'-氟-ANA及LNA核苷。

32. 如實施例28至31之反義寡核苷酸，其中該一或多個經修飾核苷為LNA核苷。

33. 如實施例32之反義寡核苷酸，其中該經修飾LNA核苷係選自氧基-LNA、胺基-LNA、硫基-LNA、cET及ENA。

34. 如實施例32或33之反義寡核苷酸，其中該經修飾LNA核苷為具有以下2'-4'橋鍵-O-CH_2-之氧基-LNA。

35. 如實施例34之反義寡核苷酸，其中該氧基-LNA為β-D-氧基-LNA。

36. 如實施例32或33之反義寡核苷酸，其中該經修飾LNA核苷為具有以下2'-4'橋鍵-O-CH(CH_3)-之cET。

37. 如實施例36之反義寡核苷酸，其中該cET為(S)cET，亦即6'(S)甲基-β-D-氧基-LNA。

38. 如實施例32或33之反義寡核苷酸，其中該LNA為具有以下2'-4'

橋鍵-O-CH_2-CH_2-之ENA。

39. 如實施例12至33中任一者之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸包含至少一個經修飾核苷間鍵聯。

40. 如實施例39之反義寡核苷酸，其中該經修飾核苷間鍵聯係耐核酸酶的。

41. 如實施例39或40之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列內至少75%核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯或硼烷磷酸酯核苷間鍵聯。

42. 如實施例39或40之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸區內所有核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

43. 如實施例41或42之反義寡核苷酸，其中該等硫代磷酸酯核苷間鍵聯中之至少一者係立體限定的。

44. 如實施例12至43之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸能夠募集RNase H。

45. 如實施例44之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸或該連續核苷酸序列為間隔體。

46. 如實施例45之反義寡核苷酸，其中該間隔體具有式5'-F-G-F'-3'，其中F及F'翼區域獨立地包含1至7個根據實施例31至38之2'糖經修飾核苷或由其組成，且G為具有5至16個核苷的能夠募集RNaseH的區域。

47. 如實施例46之反義寡核苷酸，其中各翼(F及F')之特徵在於在翼之5'末端及3'末端處具有至少一個2'糖經修飾核苷，且G區域鄰近於翼區域(例如，G區域之5'及3'末端)具有至少一個DNA核苷。

48. 如實施例46或47之反義寡核苷酸，其中區域F及F'中之所有2'糖經修飾核苷為相同的LNA核苷。

49. 如實施例46至48之寡核苷酸，其中

a. 該F區域介於1至6個核苷酸長度之間，且由1至5個相同LNA核苷及0至3個DNA核苷組成；且

b. 該F'區域介於2至6個核苷酸長度之間，且由2至5個相同LNA核苷及0至3個DNA核苷組成；且

c. G區域介於5至11個核苷酸之間，其能夠募集RNaseH，且

d. 視情況，具有1至3個磷酸二酯鍵聯DNA核苷之D'區域位於F區域之5'端處。

50. 如實施例47之反義寡核苷酸，其中區域F及F'由相同的LNA核苷組成。

51. 如實施例46至48之反義寡核苷酸，其中區域F及F'中之所有2'糖經修飾核苷為氧基-LNA核苷。

52. 如實施例46或47之反義寡核苷酸，其中區域F或F'中之至少一者進一步包含至少一個獨立地選自由以下組成之群之2'經取代修飾核苷：2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA、2'-胺基-DNA及2'-氟-DNA。

53. 如實施例46至52之反義寡核苷酸，其中區域G中募集RNaseH之核苷獨立地選自DNA、α-L-LNA、C4'烷基化DNA、ANA及2' F-ANA及UNA。

54. 如實施例53之反義寡核苷酸，其中區域G中之核苷為DNA及/或α-L-LNA核苷。

55. 如實施例46或53或54之反義寡核苷酸，其中區域G由至少75% DNA核苷組成。

56. 如實施例55之反義寡核苷酸，其中區域G中之所有核苷為DNA核苷。

57. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 7_1至CMP ID NO: 7_83或其醫藥學上可接受之鹽。

58. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 8_1至CMP ID NO: 8_81或其醫藥學上可接受之鹽。

59. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 9_1至CMP ID NO: 9_12或其醫藥學上可接受之鹽。

60. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 10_1至CMP ID NO: 10_18或其醫藥學上可接受之鹽。

61. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 11_1至CMP ID NO: 11_26或其醫藥學上可接受之鹽。

62. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 12_1至CMP ID NO: 12_15或其醫藥學上可接受之鹽。

63. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 13_1或CMP ID NO: 13_2或其醫藥學上可接受之鹽。

64. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 14_1至CMP ID NO: 14_13或其醫藥學上可接受之鹽。

65. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 15_1至CMP ID NO: 15_21或其醫藥學上可接受之鹽。

66. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 16_1至CMP ID NO: 16_5或其醫藥學上可接受之鹽。

67. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自

CMP ID NO: 17_1至CMP ID NO: 17_183或其醫藥學上可接受之鹽。

68. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 18_1至CMP ID NO: 18_31或CMP ID NO: 18_250至CMP ID NO: 18_361或其醫藥學上可接受之鹽。

69. 如實施例68之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 18_1、18_5、18_10、18_15、18_18、18_19、18_24、18_27、18_30、18_346、18_347、18_357、17_10、17_137及17_139或其醫藥學上可接受之鹽。

70. 如實施例69之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 18_1、18_15、18_27、18_30、17_10、17_137及17_139。

71. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 18_32至CMP ID NO: 18_249或CMP ID NO: 18_362至CMP ID NO: 18_610或其醫藥學上可接受之鹽。

72. 如實施例71之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 18_223、18_36、18_196、18_188及18_243。

73. 如實施例12至55之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自CMP ID NO: 19_1至CMP ID NO: 19_22或其醫藥學上可接受之鹽。

74. 一種結合化合物，其包含如實施例1至11中任一者之核酸分子或如實施例12至57中任一者之反義寡核苷酸，以及至少一個共價連接至該反義寡核苷酸之結合部分。

75. 如實施例74之結合化合物，其中該結合部分係選自碳水化合物、細胞表面受體配位體、藥物物質、激素、親脂性物質、聚合物、蛋白質、肽、毒素、維生素、病毒蛋白或其組合。

76. 如實施例74或75之結合化合物，其中該結合部分能夠與去唾液酸醣蛋白受體結合。

77. 如實施例76之結合化合物，其中該結合部分包含至少一個選自由以下組成之群之去唾液酸醣蛋白受體靶向部分：半乳糖、半乳胺糖、N-甲醯基-半乳胺糖、N-乙醯基半乳胺糖、N-丙醯基-半乳胺糖、N-正丁醯基-半乳胺糖及N-異丁醯基半乳胺糖。

78. 如實施例77之結合化合物，其中該去唾液酸醣蛋白受體靶向部分為N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)。

79. 如實施例77或78之結合化合物，其中該結合部分相對於去唾液酸醣蛋白受體靶向部分為單價、二價、三價或四價的。

80. 如實施例79之結合化合物，其中該結合部分由二至四個末端GalNAc部分及間隔基組成，該間隔基將各GalNAc部分連接至可與該反義化合物結合的分支基團分子。

81. 如實施例80之結合化合物，其中該間隔基為PEG間隔基。

82. 如實施例76至81之結合化合物，其中該結合部分為三價的N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)部分。

83. 如實施例76至82之結合化合物，其中該結合部分係選自圖1中之三價GalNAc部分中之一者。

84. 如實施例83之結合化合物，其中該結合部分為圖1D中之三價GalNAc部分。

85. 如實施例74至84之結合化合物，其包含位於該核酸分子或該反義寡核苷酸與該結合部分之間的連接子。

86. 如實施例85之結合化合物，其中該連接子為生理學上不穩定的

連接子。

87. 如實施例86之結合化合物，其中該生理學上不穩定的連接子為對核酸酶敏感的連接子。

88. 如實施例86或87之寡核苷酸結合物，其中該生理學上不穩定的連接子包含2至5個連續磷酸二酯鍵聯。

89. 如實施例86至88之結合化合物，其中該反義寡核苷酸具有式D'-F-G-F'或F-G-F'-D"，其中F、F'及G如實施例46至56中所定義，且D'或D"包含1、2或3個具有磷酸二酯核苷間鍵聯之DNA核苷。

90. 如實施例88或89之寡核苷酸結合物，其中至少兩個連續磷酸二酯核苷間鍵聯與CA二核苷酸相關聯。

91. 如實施例76至90之結合化合物，其展現肝臟相比於腎臟中之經改良細胞分佈，或肝臟對結合化合物相比於非結合核酸分子或反義寡核苷酸之經改良細胞吸收。

92. 如實施例76至91之結合化合物，其中該結合化合物係選自由CPM ID NO 20_12、20_13、20_14、20_15、20_16、20_18、20_20、20_21、20_22、20_30、20_35、20_36、21_2、21_33及21_34組成之群。

93. 一種醫藥組合物，其包含根據實施例1至11中任一者之核酸分子、如實施例12至73之反義寡核苷酸、如實施例74至92之結合化合物或其可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、鹽及/或佐劑。

94. 一種用於製造如實施例12至73之反義寡核苷酸的方法，其包含使核苷酸單元反應，由此形成包含於反義寡核苷酸中之共價鍵聯連續核苷酸單元。

95. 如實施例94之方法，其進一步包含使該連續核苷酸序列與如實施例76至84中任一者中所描述之非核苷酸結合部分反應。

96. 一種用於製造如實施例93之組合物的方法，其包含混合該反義寡核苷酸與醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、鹽及/或佐劑。

97. 一種用於調節表現PAPD5及PAPD7之標靶細胞中之PAPD5及PAPD7表現的活體內或活體外方法，該方法包含向該細胞投與有效量的如實施例1至11中任一者之核酸分子、如實施例12至73中任一者之反義寡核苷酸或如實施例74至92中任一者之結合化合物或如實施例93之醫藥組合物。

98. 如實施例97之方法，其中相比於無任何治療情況下之水準，標靶細胞中之PAPD5及PAPD7表現降低了至少30%、或至少40%、或至少50%、或至少60%、或至少70%、或至少80%、或至少90%、或至少95%。

99. 一種用於治療或預防疾病之方法，其包含向患有或易患上該疾病之個體投與治療或預防有效量的如實施例1至11中任一者之核酸分子、如實施例12至73中任一者之反義寡核苷酸或如實施例74至92中任一者之結合化合物或如實施例93之醫藥組合物。

100. 如實施例1至11中任一者之核酸分子、如實施例12至57中任一者之反義寡核苷酸或如實施例74至92中任一者之結合化合物或如實施例93之醫藥組合物，其適用作用於治療或預防個體之疾病的藥劑。

101. 一種如實施例1至11中任一者之核酸分子、如實施例12至73中任一者之反義寡核苷酸或如實施例74至92中任一者之結合化合物的用途，其係用於製備用以治療或預防個體之疾病的藥劑。

102. 如實施例99至101之方法、核酸分子或用途，其中該疾病為HBV感染或慢性HBV感染。

103. 如實施例102之方法、核酸分子或用途，其中HBsAg及/或HBeAg之分泌及/或細胞內HBV mRNA及/或HBV DNA減少。

104. 如實施例102或103之方法、核酸分子或用途，其中相比於無任何治療情況下之水準，HBsAg降低了至少30%、或至少40%、或至少50%、或至少60%、或至少70%、或至少80%、或至少90%、或至少95%。

105. 如實施例99至104之方法、反義寡核苷酸或用途，其中該個體為哺乳動物。

106. 如實施例105之方法、反義寡核苷酸或用途，其中該哺乳動物為人類。

【0340】

實例

該等實例說明本發明。

【0341】

材料及方法

寡核苷酸基元序列及寡核苷酸化合物

表4：靶向人類及小鼠轉錄物之寡核苷酸基元序列之清單

藉由SEQ ID NO、基元序列以及該等基元序列在人類PAPD5轉錄物(SEQ ID NO: 1)及人類PAPD7轉錄物(SEQ ID NO: 2)上所靶向之位置指示序列。

SEQ ID NO	基元序列	開始ID NO: 1	結束ID NO: 1	開始ID NO: 2	結束ID NO: 2
7	AGATCTGCATCCACAG	759	774	1032	1047
8	CAGATCTGCATCCACAG	759	775	1032	1048
9	CCAGATCTGCATCCACAG	759	776	1032	1049
10	CCAGATCTGCATCCACA	760	776	1033	1049
11	CCCAGATCTGCATCCAC	761	777	1034	1050
12	CCCAGATCTGCATCCA	762	777	1035	1050
13	TCCCAGATCTGCATCCA	762	778	1035	1051
14	GTCTCCCAGATCTGCAT	765	781	1038	1054
15	TCTCCCAGATCTGCAT	765	780	1038	1053
16	GTCTCCCAGATCTGCA	766	781	1039	1054

基元序列表示寡核苷酸中存在的核鹼基之連續序列。

表5：寡核苷酸設計及特定反義寡核苷酸化合物之清單

藉由CMP ID NO且基於表4中之基元序列指示化合物。

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
7	1-1-1-7-3-1-2	AgAtctgcatCCAcAG	7_1	-23
7	1-9-3-1-2	AgatctgcatCCAcAG	7_2	-22
7	1-9-2-1-3	AgatctgcatCCaCAG	7_3	-23
7	1-1-2-6-2-2-2	AgATctgcatCCacAG	7_4	-23
7	1-1-1-7-2-2-2	AgAtctgcatCCacAG	7_5	-21
7	1-3-1-5-2-2-2	AgatCtgcatCCacAG	7_6	-22
7	1-9-2-2-2	AgatctgcatCCacAG	7_7	-21
7	2-8-1-1-4	AGatctgcatCcACAG	7_8	-23
7	1-1-1-7-1-1-4	AgAtctgcatCcACAG	7_9	-22
7	1-3-1-5-1-1-4	AgatCtgcatCcACAG	7_10	-22
7	1-9-1-1-4	AgatctgcatCcACAG	7_11	-21
7	3-7-1-1-1-1-2	AGAtctgcatCcAcAG	7_12	-22
7	2-2-1-5-1-1-1-1-2	AGatCtgcatCcAcAG	7_13	-21
7	2-8-1-1-1-1-2	AGatctgcatCcAcAG	7_14	-20
7	1-1-3-5-1-1-1-1-2	AgATCtgcatCcAcAG	7_15	-22
7	1-1-1-1-1-5-1-1-1-1-2	AgAtCtgcatCcAcAG	7_16	-20
7	1-1-1-7-1-1-1-1-2	AgAtctgcatCcAcAG	7_17	-19
7	1-2-2-5-1-1-1-1-2	AgaTCtgcatCcAcAG	7_18	-21
7	1-3-1-5-1-1-1-1-2	AgatCtgcatCcAcAG	7_19	-20
7	1-9-1-1-1-1-2	AgatctgcatCcAcAG	7_20	-19

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
7	1-1-2-6-1-2-3	AgATctgcatCcaCAG	7_21	-23
7	1-1-1-7-1-2-3	AgAtctgcatCcaCAG	7_22	-21
7	1-3-1-5-1-2-3	AgatCtgcatCcaCAG	7_23	-22
7	1-9-1-2-3	AgatctgcatCcaCAG	7_24	-21
7	3-7-1-3-2	AGAtctgcatCcacAG	7_25	-22
7	2-2-1-5-1-3-2	AGatCtgcatCcacAG	7_26	-21
7	2-8-1-3-2	AGatctgcatCcacAG	7_27	-20
7	1-1-3-5-1-3-2	AgATCtgcatCcacAG	7_28	-22
7	1-1-1-1-1-5-1-3-2	AgAtCtgcatCcacAG	7_29	-20
7	1-1-1-7-1-3-2	AgAtctgcatCcacAG	7_30	-19
7	1-2-2-5-1-3-2	AgaTCtgcatCcacAG	7_31	-21
7	1-3-1-5-1-3-2	AgatCtgcatCcacAG	7_32	-20
7	1-9-1-3-2	AgatctgcatCcacAG	7_33	-19
7	1-1-1-8-5	AgAtctgcatcCACAG	7_34	-23
7	1-10-5	AgatctgcatcCACAG	7_35	-23
7	2-2-1-6-2-1-2	AGatCtgcatcCAcAG	7_36	-22
7	2-9-2-1-2	AGatctgcatcCAcAG	7_37	-21
7	1-1-2-7-2-1-2	AgATctgcatcCAcAG	7_38	-22
7	1-1-1-1-1-6-2-1-2	AgAtCtgcatcCAcAG	7_39	-22
7	1-1-1-8-2-1-2	AgAtctgcatcCAcAG	7_40	-21
7	1-3-1-6-2-1-2	AgatCtgcatcCAcAG	7_41	-21
7	1-10-2-1-2	AgatctgcatcCAcAG	7_42	-20
7	1-1-1-8-1-1-3	AgAtctgcatcCaCAG	7_43	-21
7	1-3-1-6-1-1-3	AgatCtgcatcCaCAG	7_44	-22
7	1-10-1-1-3	AgatctgcatcCaCAG	7_45	-21
7	3-1-1-6-1-2-2	AGAtCtgcatcCacAG	7_46	-22
7	2-2-1-6-1-2-2	AGatCtgcatcCacAG	7_47	-21
7	1-1-3-6-1-2-2	AgATCtgcatcCacAG	7_48	-22
7	1-1-1-1-1-6-1-2-2	AgAtCtgcatcCacAG	7_49	-20
7	1-1-1-8-1-2-2	AgAtctgcatcCacAG	7_50	-19
7	1-2-2-6-1-2-2	AgaTCtgcatcCacAG	7_51	-21
7	1-3-1-6-1-2-2	AgatCtgcatcCacAG	7_52	-20
7	1-10-1-2-2	AgatctgcatcCacAG	7_53	-19
7	1-1-1-1-1-7-4	AgAtCtgcatccACAG	7_54	-22
7	1-1-1-9-4	AgAtctgcatccACAG	7_55	-21
7	1-2-2-7-4	AgaTCtgcatccACAG	7_56	-23
7	1-3-1-7-4	AgatCtgcatccACAG	7_57	-22

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
7	1-11-4	AgatctgcatccACAG	7_58	-21
7	3-1-1-7-1-1-2	AGAtCtgcatccAcAG	7_59	-22
7	3-9-1-1-2	AGAtctgcatccAcAG	7_60	-21
7	2-2-1-7-1-1-2	AGatCtgcatccAcAG	7_61	-20
7	1-1-3-7-1-1-2	AgATCtgcatccAcAG	7_62	-22
7	1-1-1-1-1-7-1-1-2	AgAtCtgcatccAcAG	7_63	-20
7	1-1-1-9-1-1-2	AgAtctgcatccAcAG	7_64	-19
7	1-2-2-7-1-1-2	AgaTCtgcatccAcAG	7_65	-20
7	1-3-1-7-1-1-2	AgatCtgcatccAcAG	7_66	-19
7	1-11-1-1-2	AgatctgcatccAcAG	7_67	-18
7	3-10-3	AGAtctgcatccaCAG	7_68	-23
7	1-1-1-1-1-8-3	AgAtCtgcatccaCAG	7_69	-22
7	1-1-1-10-3	AgAtctgcatccaCAG	7_70	-21
7	1-2-2-8-3	AgaTCtgcatccaCAG	7_71	-22
7	1-3-1-8-3	AgatCtgcatccaCAG	7_72	-21
7	1-12-3	AgatctgcatccaCAG	7_73	-20
7	3-1-1-9-2	AGAtCtgcatccacAG	7_74	-22
7	3-11-2	AGAtctgcatccacAG	7_75	-21
7	2-1-2-9-2	AGaTCtgcatccacAG	7_76	-21
7	2-2-1-9-2	AGatCtgcatccacAG	7_77	-20
7	1-1-3-9-2	AgATCtgcatccacAG	7_78	-21
7	1-1-1-1-1-9-2	AgAtCtgcatccacAG	7_79	-19
7	1-1-1-11-2	AgAtctgcatccacAG	7_80	-18
7	1-2-2-9-2	AgaTCtgcatccacAG	7_81	-20
7	1-3-1-9-2	AgatCtgcatccacAG	7_82	-19
7	1-13-2	AgatctgcatccacAG	7_83	-18
8	1-2-1-7-2-2-2	CagAtctgcatCCacAG	8_1	-23
8	1-3-1-6-2-2-2	CagaTctgcatCCacAG	8_2	-23
8	1-10-2-2-2	CagatctgcatCCacAG	8_3	-22
8	1-2-1-7-1-1-4	CagAtctgcatCcACAG	8_4	-23
8	1-10-1-1-4	CagatctgcatCcACAG	8_5	-23
8	2-1-1-7-1-1-1-1-2	CAgAtctgcatCcAcAG	8_6	-23
8	2-3-1-5-1-1-1-1-2	CAgatCtgcatCcAcAG	8_7	-23
8	2-9-1-1-1-1-2	CAgatctgcatCcAcAG	8_8	-22
8	1-1-2-7-1-1-1-1-2	CaGAtctgcatCcAcAG	8_9	-23
8	1-1-1-2-1-5-1-1-1-1-2	CaGatCtgcatCcAcAG	8_10	-22
8	1-1-1-8-1-1-1-1-2	CaGatctgcatCcAcAG	8_11	-21

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
8	1-2-1-1-1-5-1-1-1-1-2	CagAtCtgcatCcAcAG	8_12	-22
8	1-2-1-7-1-1-1-1-2	CagAtctgcatCcAcAG	8_13	-21
8	1-3-2-5-1-1-1-1-2	CagaTCtgcatCcAcAG	8_14	-22
8	1-4-1-5-1-1-1-1-2	CagatCtgcatCcAcAG	8_15	-21
8	1-10-1-1-1-1-2	CagatctgcatCcAcAG	8_16	-20
8	1-2-1-7-1-2-3	CagAtctgcatCcaCAG	8_17	-23
8	1-10-1-2-3	CagatctgcatCcaCAG	8_18	-22
8	2-1-1-7-1-3-2	CAgAtctgcatCcacAG	8_19	-23
8	2-3-1-5-1-3-2	CAgatCtgcatCcacAG	8_20	-23
8	2-9-1-3-2	CAgatctgcatCcacAG	8_21	-22
8	1-1-2-7-1-3-2	CaGAtctgcatCcacAG	8_22	-23
8	1-1-1-2-1-5-1-3-2	CaGatCtgcatCcacAG	8_23	-22
8	1-1-1-8-1-3-2	CaGatctgcatCcacAG	8_24	-21
8	1-2-1-1-1-5-1-3-2	CagAtCtgcatCcacAG	8_25	-22
8	1-2-1-7-1-3-2	CagAtctgcatCcacAG	8_26	-21
8	1-3-2-5-1-3-2	CagaTCtgcatCcacAG	8_27	-22
8	1-4-1-5-1-3-2	CagatCtgcatCcacAG	8_28	-21
8	1-10-1-3-2	CagatctgcatCcacAG	8_29	-20
8	1-2-1-8-5	CagAtctgcatcCACAG	8_30	-24
8	1-2-1-1-1-6-2-1-2	CagAtCtgcatcCAcAG	8_31	-23
8	1-2-1-8-2-1-2	CagAtctgcatcCAcAG	8_32	-22
8	1-4-1-6-2-1-2	CagatCtgcatcCAcAG	8_33	-22
8	1-11-2-1-2	CagatctgcatcCAcAG	8_34	-21
8	1-2-1-8-1-1-3	CagAtctgcatcCaCAG	8_35	-22
8	1-4-1-6-1-1-3	CagatCtgcatcCaCAG	8_36	-23
8	1-11-1-1-3	CagatctgcatcCaCAG	8_37	-22
8	2-1-1-8-1-2-2	CAgAtctgcatcCacAG	8_38	-22
8	2-3-1-6-1-2-2	CAgatCtgcatcCacAG	8_39	-23
8	2-10-1-2-2	CAgatctgcatcCacAG	8_40	-22
8	1-1-2-1-1-6-1-2-2	CaGAtCtgcatcCacAG	8_41	-23
8	1-1-1-2-1-6-1-2-2	CaGatCtgcatcCacAG	8_42	-22
8	1-2-3-6-1-2-2	CagATCtgcatcCacAG	8_43	-23
8	1-2-1-1-1-6-1-2-2	CagAtCtgcatcCacAG	8_44	-21
8	1-2-1-8-1-2-2	CagAtctgcatcCacAG	8_45	-20
8	1-3-2-6-1-2-2	CagaTCtgcatcCacAG	8_46	-22
8	1-4-1-6-1-2-2	CagatCtgcatcCacAG	8_47	-21
8	1-11-1-2-2	CagatctgcatcCacAG	8_48	-20

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
8	2-1-1-9-4	CAgAtctgcatccACAG	8_49	-24
8	1-2-1-1-1-7-4	CagAtCtgcatccACAG	8_50	-23
8	1-4-1-7-4	CagatCtgcatccACAG	8_51	-23
8	1-12-4	CagatctgcatccACAG	8_52	-22
8	2-1-1-1-1-7-1-1-2	CAgAtCtgcatccAcAG	8_53	-23
8	2-1-1-9-1-1-2	CAgAtctgcatccAcAG	8_54	-22
8	2-3-1-7-1-1-2	CAgatCtgcatccAcAG	8_55	-22
8	2-11-1-1-2	CAgatctgcatccAcAG	8_56	-21
8	1-1-2-1-1-7-1-1-2	CaGAtCtgcatccAcAG	8_57	-23
8	1-1-1-2-1-7-1-1-2	CaGatCtgcatccAcAG	8_58	-21
8	1-2-3-7-1-1-2	CagATCtgcatccAcAG	8_59	-23
8	1-2-1-1-1-7-1-1-2	CagAtCtgcatccAcAG	8_60	-21
8	1-2-1-9-1-1-2	CagAtctgcatccAcAG	8_61	-20
8	1-3-2-7-1-1-2	CagaTCtgcatccAcAG	8_62	-22
8	1-4-1-7-1-1-2	CagatCtgcatccAcAG	8_63	-20
8	1-12-1-1-2	CagatctgcatccAcAG	8_64	-19
8	2-1-1-10-3	CAgAtctgcatccaCAG	8_65	-24
8	1-2-1-1-1-8-3	CagAtCtgcatccaCAG	8_66	-23
8	1-2-1-10-3	CagAtctgcatccaCAG	8_67	-22
8	1-4-1-8-3	CagatCtgcatccaCAG	8_68	-22
8	1-13-3	CagatctgcatccaCAG	8_69	-21
8	2-1-1-1-1-9-2	CAgAtCtgcatccacAG	8_70	-23
8	2-1-1-11-2	CAgAtctgcatccacAG	8_71	-22
8	2-2-2-9-2	CAgaTCtgcatccacAG	8_72	-23
8	2-3-1-9-2	CAgatCtgcatccacAG	8_73	-22
8	2-13-2	CAgatctgcatccacAG	8_74	-21
8	1-1-2-1-1-9-2	CaGAtCtgcatccacAG	8_75	-23
8	1-1-1-2-1-9-2	CaGatCtgcatccacAG	8_76	-21
8	1-2-1-1-1-9-2	CagAtCtgcatccacAG	8_77	-21
8	1-2-1-11-2	CagAtctgcatccacAG	8_78	-20
8	1-3-2-9-2	CagaTCtgcatccacAG	8_79	-21
8	1-4-1-9-2	CagatCtgcatccacAG	8_80	-20
8	1-14-2	CagatctgcatccacAG	8_81	-19
9	1-3-1-7-1-1-1-1-2	CcagAtctgcatCcAcAG	9_1	-24
9	1-1-1-1-1-7-1-3-2	CcAgAtctgcatCcacAG	9_2	-24
9	1-1-1-10-1-2-2	CcAgatctgcatcCacAG	9_3	-23
9	1-12-1-2-2	CcagatctgcatcCacAG	9_4	-23

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
9	1-1-1-1-1-9-1-1-2	CcAgAtctgcatccAcAG	9_5	-23
9	1-1-1-11-1-1-2	CcAgatctgcatccAcAG	9_6	-23
9	1-3-1-9-1-1-2	CcagAtctgcatccAcAG	9_7	-23
9	1-13-1-1-2	CcagatctgcatccAcAG	9_8	-22
9	1-3-1-10-3	CcagAtctgcatccaCAG	9_9	-25
9	2-2-1-11-2	CCagAtctgcatccacAG	9_10	-25
9	1-1-1-13-2	CcAgatctgcatccacAG	9_11	-23
9	1-2-2-11-2	CcaGAtctgcatccacAG	9_12	-25
10	1-3-1-6-1-3-2	CcagAtctgcaTccaCA	10_1	-23
10	1-3-1-7-1-1-3	CcagAtctgcatCcACA	10_2	-24
10	1-1-1-9-1-2-2	CcAgatctgcatCcaCA	10_3	-23
10	1-3-1-7-1-2-2	CcagAtctgcatCcaCA	10_4	-23
10	1-11-1-2-2	CcagatctgcatCcaCA	10_5	-23
10	1-3-1-8-4	CcagAtctgcatcCACA	10_6	-25
10	1-1-1-10-1-1-2	CcAgatctgcatcCaCA	10_7	-23
10	1-3-1-8-1-1-2	CcagAtctgcatcCaCA	10_8	-23
10	1-12-1-1-2	CcagatctgcatcCaCA	10_9	-22
10	1-1-1-1-1-9-3	CcAgAtctgcatccACA	10_10	-23
10	1-1-1-11-3	CcAgatctgcatccACA	10_11	-23
10	1-3-1-9-3	CcagAtctgcatccACA	10_12	-23
10	1-13-3	CcagatctgcatccACA	10_13	-22
10	1-1-1-1-1-10-2	CcAgAtctgcatccaCA	10_14	-23
10	1-1-1-12-2	CcAgatctgcatccaCA	10_15	-22
10	1-2-2-10-2	CcaGAtctgcatccaCA	10_16	-24
10	1-3-1-10-2	CcagAtctgcatccaCA	10_17	-22
10	1-14-2	CcagatctgcatccaCA	10_18	-22
11	1-1-1-8-1-1-1-1-2	CcCagatctgcAtCcAC	11_1	-23
11	1-2-1-7-1-1-1-1-2	CccAgatctgcAtCcAC	11_2	-23
11	1-10-1-1-1-1-2	CccagatctgcAtCcAC	11_3	-23
11	1-1-1-8-1-2-3	CcCagatctgcAtcCAC	11_4	-25
11	1-2-1-7-1-2-3	CccAgatctgcAtcCAC	11_5	-25
11	1-10-1-2-3	CccagatctgcAtcCAC	11_6	-24
11	2-1-1-7-1-3-2	CCcAgatctgcAtccAC	11_7	-25
11	2-9-1-3-2	CCcagatctgcAtccAC	11_8	-24
11	1-1-2-7-1-3-2	CcCAgatctgcAtccAC	11_9	-25
11	1-1-1-1-1-6-1-3-2	CcCaGatctgcAtccAC	11_10	-23
11	1-1-1-8-1-3-2	CcCagatctgcAtccAC	11_11	-23

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
11	1-2-2-6-1-3-2	CccAGatctgcAtccAC	11_12	-24
11	1-2-1-1-1-5-1-3-2	CccAgAtctgcAtccAC	11_13	-23
11	1-2-1-7-1-3-2	CccAgatctgcAtccAC	11_14	-23
11	1-10-1-3-2	CccagatctgcAtccAC	11_15	-22
11	1-2-1-1-1-7-1-1-2	CccAgAtctgcatCcAC	11_16	-24
11	1-12-1-1-2	CccagatctgcatCcAC	11_17	-23
11	1-2-1-1-1-8-3	CccAgAtctgcatcCAC	11_18	-25
11	1-4-1-8-3	CccagAtctgcatcCAC	11_19	-24
11	2-3-1-9-2	CCcagAtctgcatccAC	11_20	-25
11	1-1-2-1-1-9-2	CcCAgAtctgcatccAC	11_21	-25
11	1-1-1-1-2-9-2	CcCaGAtctgcatccAC	11_22	-25
11	1-1-1-12-2	CcCagatctgcatccAC	11_23	-23
11	1-2-1-1-1-9-2	CccAgAtctgcatccAC	11_24	-23
11	1-2-1-11-2	CccAgatctgcatccAC	11_25	-23
11	1-14-2	CccagatctgcatccAC	11_26	-22
12	1-9-2-2-2	CccagatctgCAtcCA	12_1	-24
12	1-1-1-7-1-3-2	CcCagatctgCatcCA	12_2	-23
12	1-2-1-6-1-3-2	CccAgatctgCatcCA	12_3	-23
12	1-9-1-3-2	CccagatctgCatcCA	12_4	-23
12	1-2-1-7-1-1-3	CccAgatctgcAtCCA	12_5	-25
12	1-10-1-1-3	CccagatctgcAtCCA	12_6	-24
12	2-9-1-2-2	CCcagatctgcAtcCA	12_7	-24
12	1-1-1-8-1-2-2	CcCagatctgcAtcCA	12_8	-23
12	1-2-1-7-1-2-2	CccAgatctgcAtcCA	12_9	-23
12	1-3-1-6-1-2-2	CccaGatctgcAtcCA	12_10	-23
12	1-10-1-2-2	CccagatctgcAtcCA	12_11	-22
12	2-1-1-10-2	CCcAgatctgcatcCA	12_12	-25
12	1-1-1-11-2	CcCagatctgcatcCA	12_13	-22
12	1-2-1-10-2	CccAgatctgcatcCA	12_14	-22
12	1-13-2	CccagatctgcatcCA	12_15	-22
13	2-10-1-2-2	TCccagatctgcAtcCA	13_1	-24
13	2-2-1-10-2	TCccAgatctgcatcCA	13_2	-25
14	1-3-1-6-1-1-1-1-2	GtctCccagatCtGcAT	14_1	-24
14	1-4-1-5-1-3-2	GtctcCcagatCtgcAT	14_2	-23
14	1-10-1-3-2	GtctcccagatCtgcAT	14_3	-23
14	1-1-1-2-1-6-1-2-2	GtCtcCcagatcTgcAT	14_4	-24
14	1-4-1-6-1-2-2	GtctcCcagatcTgcAT	14_5	-23

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
14	1-1-1-1-1-8-1-1-2	GtCtCccagatctGcAT	14_6	-24
14	1-2-2-8-1-1-2	GtcTCccagatctGcAT	14_7	-24
14	1-4-1-7-1-1-2	GtctcCcagatctGcAT	14_8	-23
14	1-4-1-8-3	GtctcCcagatctgCAT	14_9	-25
14	1-1-1-2-1-9-2	GtCtcCcagatctgcAT	14_10	-23
14	1-1-1-12-2	GtCtcccagatctgcAT	14_11	-23
14	1-3-1-10-2	GtctCccagatctgcAT	14_12	-22
14	1-4-1-9-2	GtctcCcagatctgcAT	14_13	-22
15	2-8-1-1-1-1-2	TCtcccagatCtGcAT	15_1	-22
15	1-3-1-5-1-2-3	TctcCcagatCtgCAT	15_2	-23
15	2-1-1-6-1-3-2	TCtCccagatCtgcAT	15_3	-23
15	2-2-1-5-1-3-2	TCtcCcagatCtgcAT	15_4	-23
15	2-8-1-3-2	TCtcccagatCtgcAT	15_5	-22
15	1-3-1-5-1-3-2	TctcCcagatCtgcAT	15_6	-21
15	2-9-2-1-2	TCtcccagatcTGcAT	15_7	-23
15	2-1-1-7-1-2-2	TCtCccagatcTgcAT	15_8	-23
15	2-2-1-6-1-2-2	TCtcCcagatcTgcAT	15_9	-23
15	2-9-1-2-2	TCtcccagatcTgcAT	15_10	-22
15	4-8-1-1-2	TCTCccagatctGcAT	15_11	-24
15	3-9-1-1-2	TCTcccagatctGcAT	15_12	-23
15	2-2-1-7-1-1-2	TCtcCcagatctGcAT	15_13	-22
15	2-10-1-1-2	TCtcccagatctGcAT	15_14	-21
15	2-2-1-8-3	TCtcCcagatctgCAT	15_15	-24
15	1-3-1-8-3	TctcCcagatctgCAT	15_16	-22
15	3-11-2	TCTcccagatctgcAT	15_17	-22
15	2-1-1-10-2	TCtCccagatctgcAT	15_18	-22
15	2-2-1-9-2	TCtcCcagatctgcAT	15_19	-22
15	2-12-2	TCtcccagatctgcAT	15_20	-21
15	1-2-2-9-2	TctCCcagatctgcAT	15_21	-23
16	1-3-1-6-1-2-2	GtctCccagatCtgCA	16_1	-24
16	1-10-1-2-2	GtctcccagatCtgCA	16_2	-23
16	1-1-1-1-1-9-2	GtCtCccagatctgCA	16_3	-24
16	1-1-1-11-2	GtCtcccagatctgCA	16_4	-23
16	1-3-1-9-2	GtctCccagatctgCA	16_5	-23

設計係指間隔體設計F-G-F'。在典型間隔體設計(例如3-10-3)中，側接區域(F及F')中之所有核苷酸由相同的2'-糖經修飾核苷(例如LNA、cET

或MOE)構成，且中間的一段DNA形成間隔(G)。在具有交替側接區域設計之間隔體中，寡核苷酸之側接區域標註為一系列整數，其表示2'糖經修飾核苷之數目(M)，接著為DNA核苷之數目(D)。舉例而言，具有2-2-1基元之側接區域表示5' $[M]_2$-$[D]_2$-[M] 3'，且1-1-1-1-1基元表示5' [M]-[D]-[M]-[D]-[M] 3'。兩個側接區域在5'及3'末端處具有2'糖經修飾核苷。由多個(通常5至16個) DNA核苷構成之間隔區域(G)位於側接區域之間。

表中之標題「寡核苷酸化合物」表示基元序列之特定設計。大小字母表示β-D-氧基LNA核苷，小寫字母表示DNA核苷，所有LNA C皆為5-甲基胞嘧啶，且5-甲基胞嘧啶DNA由「e」表示，所有核苷間鍵聯皆為硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

表6：靶向人類及食蟹獼猴之寡核苷酸基元序列之清單

藉由SEQ ID NO、基元序列(核鹼基序列)以及該等基元序列在人類PAPD5轉錄物(SEQ ID NO: 1)及人類PAPD7轉錄物(SEQ ID NO: 2)上所靶向之位置指示序列。

SEQ ID NO	基元序列	開始ID NO: 1	結束ID NO: 1	開始ID NO: 2	結束ID NO: 2
17	TCAACTTTCACTTCAGT	64669	64685	29514	29530
18	TCAACTTTCACTTCAG	64670	64685	29515	29530
19	TGTTTCAATACTAAAA	69414	69429	30731	30746

基元序列表示寡核苷酸中存在的核鹼基之連續序列。

表7：寡核苷酸設計及特定反義寡核苷酸化合物之清單

藉由CMP ID NO且基於表6中之基元序列指示化合物。

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
17	2-12-3	TCaactttcacttcAGT	17_1	-19
17	2-2-1-6-1-2-3	TCaaCtttcacTtcAGT	17_2	-21
17	2-9-1-2-3	TCaactttcacTtcAGT	17_3	-20

17	1-3-1-6-1-2-3	TcaaCtttcacTtcAGT	17_4	-20
17	2-9-1-3-2	TCaactttcacTtcaGT	17_5	-19
17	2-2-1-7-2-1-2	TCaaCtttcactTCaGT	17_6	-21
17	1-1-1-9-1-1-3	TcAactttcactTcAGT	17_7	-19
17	1-1-2-8-1-2-2	TcAActttcactTcaGT	17_8	-18
17	5-8-1-1-2	TCAACtttcacttCaGT	17_9	-23
17	4-9-1-1-2	TCAActttcacttCaGT	17_10	-21
17	2-2-1-8-1-1-2	TCaaCtttcacttCaGT	17_11	-20
17	2-11-1-1-2	TCaactttcacttCaGT	17_12	-19

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
17	1-1-2-9-1-1-2	TcAActttcacttCaGT	17_13	-18
17	3-11-3	TCAactttcacttcAGT	17_14	-21
17	2-2-1-9-3	TCaaCtttcacttcAGT	17_15	-20
17	2-13-2	TCaactttcacttcaGT	17_16	-18
17	3-1-1-6-6	TCAaCtttcacTTCAGT	17_17	-26
17	2-1-2-6-6	TCaACtttcacTTCAGT	17_18	-25
17	2-2-1-6-6	TCaaCtttcacTTCAGT	17_19	-25
17	2-9-6	TCaactttcacTTCAGT	17_20	-24
17	1-1-3-6-6	TcAACtttcacTTCAGT	17_21	-24
17	1-1-2-1-1-5-6	TcAAcTttcacTTCAGT	17_22	-23
17	1-3-1-6-6	TcaaCtttcacTTCAGT	17_23	-23
17	5-6-3-1-2	TCAACtttcacTTCaGT	17_24	-25
17	4-7-3-1-2	TCAActttcacTTCaGT	17_25	-23
17	3-1-1-6-3-1-2	TCAaCtttcacTTCaGT	17_26	-24
17	3-2-1-5-3-1-2	TCAacTttcacTTCaGT	17_27	-23
17	3-8-3-1-2	TCAactttcacTTCaGT	17_28	-23
17	2-1-2-6-3-1-2	TCaACtttcacTTCaGT	17_29	-23
17	2-1-1-1-1-5-3-1-2	TCaAcTttcacTTCaGT	17_30	-22
17	2-1-1-7-3-1-2	TCaActttcacTTCaGT	17_31	-21
17	2-2-1-6-3-1-2	TCaaCtttcacTTCaGT	17_32	-22
17	2-3-1-5-3-1-2	TCaacTttcacTTCaGT	17_33	-22
17	2-9-3-1-2	TCaactttcacTTCaGT	17_34	-21
17	1-1-3-6-3-1-2	TcAACtttcacTTCaGT	17_35	-22
17	5-6-2-1-3	TCAACtttcacTTcAGT	17_36	-24
17	4-1-1-5-2-1-3	TCAAcTttcacTTcAGT	17_37	-23
17	2-1-1-1-1-5-2-1-3	TCaAcTttcacTTcAGT	17_38	-22
17	1-1-2-1-1-5-2-1-3	TcAAcTttcacTTcAGT	17_39	-21
17	1-2-1-1-1-5-2-1-3	TcaAcTttcacTTcAGT	17_40	-20
17	1-3-1-6-2-1-3	TcaaCtttcacTTcAGT	17_41	-21
17	1-4-1-5-2-1-3	TcaacTttcacTTcAGT	17_42	-20
17	1-1-3-6-2-2-2	TcAACtttcacTTcaGT	17_43	-21
17	1-1-1-1-1-6-2-2-2	TcAaCtttcacTTcaGT	17_44	-20
17	1-3-1-6-2-2-2	TcaaCtttcacTTcaGT	17_45	-19
17	5-6-1-1-4	TCAACtttcacTtCAGT	17_46	-26

17	3-1-1-6-1-1-4	TCAaCtttcacTtCAGT	17_47	-25
17	2-1-1-7-1-1-4	TCaActttcacTtCAGT	17_48	-22
17	2-2-1-6-1-1-4	TCaaCtttcacTtCAGT	17_49	-23
17	2-3-1-5-1-1-4	TCaacTttcacTtCAGT	17_50	-23
17	2-9-1-1-4	TCaactttcacTtCAGT	17_51	-22
17	1-3-1-6-1-1-4	TcaaCtttcacTtCAGT	17_52	-22
17	5-6-1-1-1-1-2	TCAACtttcacTtCaGT	17_53	-23
17	4-1-1-5-1-1-1-1-2	TCAAcTttcacTtCaGT	17_54	-22
17	4-7-1-1-1-1-2	TCAActttcacTtCaGT	17_55	-22
17	3-1-1-6-1-1-1-1-2	TCAaCtttcacTtCaGT	17_56	-22
17	3-8-1-1-1-1-2	TCAactttcacTtCaGT	17_57	-21

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
17	2-1-2-6-1-1-1-1-2	TCaACtttcacTtCaGT	17_58	-21
17	2-1-1-1-1-5-1-1-1-1-2	TCaAcTttcacTtCaGT	17_59	-20
17	2-1-1-7-1-1-1-1-2	TCaActttcacTtCaGT	17_60	-20
17	2-2-2-5-1-1-1-1-2	TCaaCTttcacTtCaGT	17_61	-22
17	2-2-1-6-1-1-1-1-2	TCaaCtttcacTtCaGT	17_62	-21
17	2-3-1-5-1-1-1-1-2	TCaacTttcacTtCaGT	17_63	-20
17	2-9-1-1-1-1-2	TCaactttcacTtCaGT	17_64	-20
17	5-6-1-2-3	TCAACtttcacTtcAGT	17_65	-23
17	4-1-1-5-1-2-3	TCAAcTttcacTtcAGT	17_66	-23
17	4-7-1-2-3	TCAActttcacTtcAGT	17_67	-22
17	3-1-1-6-1-2-3	TCAaCtttcacTtcAGT	17_68	-22
17	3-2-1-5-1-2-3	TCAacTttcacTtcAGT	17_69	-22
17	2-1-2-6-1-2-3	TCaACtttcacTtcAGT	17_70	-22
17	2-1-1-1-1-5-1-2-3	TCaAcTttcacTtcAGT	17_71	-21
17	1-1-2-1-1-5-1-2-3	TcAAcTttcacTtcAGT	17_72	-20
17	5-6-1-3-2	TCAACtttcacTtcaGT	17_73	-22
17	4-7-1-3-2	TCAActttcacTtcaGT	17_74	-21
17	3-1-2-5-1-3-2	TCAaCTttcacTtcaGT	17_75	-23
17	3-1-1-6-1-3-2	TCAaCtttcacTtcaGT	17_76	-21
17	3-2-1-5-1-3-2	TCAacTttcacTtcaGT	17_77	-21
17	2-1-2-6-1-3-2	TCaACtttcacTtcaGT	17_78	-21
17	2-1-1-1-1-5-1-3-2	TCaAcTttcacTtcaGT	17_79	-20
17	2-2-1-6-1-3-2	TCaaCtttcacTtcaGT	17_80	-20
17	2-3-1-5-1-3-2	TCaacTttcacTtcaGT	17_81	-19
17	1-1-3-6-1-3-2	TcAACtttcacTtcaGT	17_82	-20
17	1-1-1-1-1-6-1-3-2	TcAaCtttcacTtcaGT	17_83	-19
17	1-3-1-6-1-3-2	TcaaCtttcacTtcaGT	17_84	-19
17	5-7-5	TCAACtttcactTCAGT	17_85	-26
17	2-1-1-8-5	TCaActttcactTCAGT	17_86	-23
17	2-2-1-7-5	TCaaCtttcactTCAGT	17_87	-23
17	2-3-1-6-5	TCaacTttcactTCAGT	17_88	-23
17	2-10-5	TCaactttcactTCAGT	17_89	-23
17	1-1-2-8-5	TcAActttcactTCAGT	17_90	-22

17	1-1-1-1-1-7-5	TcAaCtttcactTCAGT	17_91	-22
17	1-3-1-7-5	TcaaCtttcactTCAGT	17_92	-22
17	1-11-5	TcaactttcactTCAGT	17_93	-21
17	5-7-2-1-2	TCAACtttcactTCaGT	17_94	-24
17	4-1-1-6-2-1-2	TCAAcTttcactTCaGT	17_95	-23
17	4-8-2-1-2	TCAActttcactTCaGT	17_96	-22
17	3-1-1-7-2-1-2	TCAaCtttcactTCaGT	17_97	-22
17	3-2-1-6-2-1-2	TCAacTttcactTCaGT	17_98	-22
17	3-9-2-1-2	TCAactttcactTCaGT	17_99	-22
17	2-1-1-8-2-1-2	TCaActttcactTCaGT	17_100	-20
17	2-10-2-1-2	TCaactttcactTCaGT	17_101	-20
17	1-1-3-7-2-1-2	TcAACtttcactTCaGT	17_102	-21
17	1-1-2-8-2-1-2	TcAActttcactTCaGT	17_103	-19

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
17	1-1-1-1-1-7-2-1-2	TcAaCtttcactTCaGT	17_104	-20
17	1-1-1-2-1-6-2-1-2	TcAacTttcactTCaGT	17_105	-19
17	1-1-1-9-2-1-2	TcAactttcactTCaGT	17_106	-19
17	1-3-1-7-2-1-2	TcaaCtttcactTCaGT	17_107	-20
17	1-11-2-1-2	TcaactttcactTCaGT	17_108	-19
17	4-8-1-1-3	TCAActttcactTcAGT	17_109	-22
17	3-1-1-7-1-1-3	TCAaCtttcactTcAGT	17_110	-22
17	2-10-1-1-3	TCaactttcactTcAGT	17_111	-20
17	1-1-3-7-1-1-3	TcAACtttcactTcAGT	17_112	-21
17	1-1-2-8-1-1-3	TcAActttcactTcAGT	17_113	-19
17	1-1-1-1-1-7-1-1-3	TcAaCtttcactTcAGT	17_114	-20
17	1-2-1-8-1-1-3	TcaActttcactTcAGT	17_115	-19
17	1-3-1-7-1-1-3	TcaaCtttcactTcAGT	17_116	-20
17	1-11-1-1-3	TcaactttcactTcAGT	17_117	-19
17	5-7-1-2-2	TCAACtttcactTcaGT	17_118	-22
17	4-8-1-2-2	TCAActttcactTcaGT	17_119	-21
17	3-1-1-7-1-2-2	TCAaCtttcactTcaGT	17_120	-21
17	3-9-1-2-2	TCAactttcactTcaGT	17_121	-20
17	2-2-1-7-1-2-2	TCaaCtttcactTcaGT	17_122	-20
17	2-10-1-2-2	TCaactttcactTcaGT	17_123	-19
17	1-1-1-1-1-7-1-2-2	TcAaCtttcactTcaGT	17_124	-19
17	1-1-1-9-1-2-2	TcAactttcactTcaGT	17_125	-18
17	1-2-1-8-1-2-2	TcaActttcactTcaGT	17_126	-18
17	1-11-1-2-2	TcaactttcactTcaGT	17_127	-17
17	5-8-4	TCAACtttcacttCAGT	17_128	-25
17	3-10-4	TCAactttcacttCAGT	17_129	-23
17	2-1-2-8-4	TCaACtttcacttCAGT	17_130	-23
17	2-1-1-1-1-7-4	TCaAcTttcacttCAGT	17_131	-22
17	2-1-1-9-4	TCaActttcacttCAGT	17_132	-22
17	2-2-1-8-4	TCaaCtttcacttCAGT	17_133	-23
17	2-3-1-7-4	TCaacTttcacttCAGT	17_134	-22

17	2-11-4	TCaactttcacttCAGT	17_135	-22
17	1-1-3-8-4	TcAACtttcacttCAGT	17_136	-22
17	1-1-2-9-4	TcAActttcacttCAGT	17_137	-21
17	1-1-1-1-1-8-4	TcAaCtttcacttCAGT	17_138	-21
17	1-1-1-10-4	TcAactttcacttCAGT	17_139	-20
17	4-1-1-7-1-1-2	TCAAcTttcacttCaGT	17_140	-22
17	3-1-2-7-1-1-2	TCAaCTttcacttCaGT	17_141	-23
17	3-1-1-8-1-1-2	TCAaCtttcacttCaGT	17_142	-22
17	3-2-1-7-1-1-2	TCAacTttcacttCaGT	17_143	-21
17	3-10-1-1-2	TCAactttcacttCaGT	17_144	-21
17	2-1-3-7-1-1-2	TCaACTttcacttCaGT	17_145	-22
17	2-1-2-8-1-1-2	TCaACtttcacttCaGT	17_146	-21
17	2-1-1-1-1-7-1-1-2	TCaAcTttcacttCaGT	17_147	-20
17	2-2-2-7-1-1-2	TCaaCTttcacttCaGT	17_148	-21

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
17	2-3-1-7-1-1-2	TCaacTttcacttCaGT	17_149	-20
17	1-1-3-8-1-1-2	TcAACtttcacttCaGT	17_150	-20
17	1-1-1-1-1-8-1-1-2	TcAaCtttcacttCaGT	17_151	-19
17	1-1-1-10-1-1-2	TcAactttcacttCaGT	17_152	-18
17	1-2-1-9-1-1-2	TcaActttcacttCaGT	17_153	-18
17	1-3-2-7-1-1-2	TcaaCTttcacttCaGT	17_154	-20
17	1-12-1-1-2	TcaactttcacttCaGT	17_155	-18
17	4-1-1-8-3	TCAAcTttcacttcAGT	17_156	-22
17	4-10-3	TCAActttcacttcAGT	17_157	-22
17	3-1-2-8-3	TCAaCTttcacttcAGT	17_158	-23
17	3-1-1-9-3	TCAaCtttcacttcAGT	17_159	-22
17	2-2-2-8-3	TCaaCTttcacttcAGT	17_160	-22
17	2-3-1-8-3	TCaacTttcacttcAGT	17_161	-20
17	1-1-1-1-1-9-3	TcAaCtttcacttcAGT	17_162	-19
17	1-1-1-11-3	TcAactttcacttcAGT	17_163	-18
17	1-2-1-10-3	TcaActttcacttcAGT	17_164	-19
17	1-13-3	TcaactttcacttcAGT	17_165	-18
17	6-9-2	TCAACTttcacttcaGT	17_166	-23
17	5-10-2	TCAACtttcacttcaGT	17_167	-22
17	4-1-1-9-2	TCAAcTttcacttcaGT	17_168	-21
17	4-11-2	TCAActttcacttcaGT	17_169	-20
17	3-1-2-9-2	TCAaCTttcacttcaGT	17_170	-22
17	3-1-1-10-2	TCAaCtttcacttcaGT	17_171	-21
17	3-12-2	TCAactttcacttcaGT	17_172	-20
17	2-1-3-9-2	TCaACTttcacttcaGT	17_173	-21
17	2-1-2-10-2	TCaACtttcacttcaGT	17_174	-20
17	2-1-1-11-2	TCaActttcacttcaGT	17_175	-19
17	2-2-1-10-2	TCaaCtttcacttcaGT	17_176	-19
17	2-3-1-9-2	TCaacTttcacttcaGT	17_177	-19
17	1-1-2-11-2	TcAActttcacttcaGT	17_178	-18

17	1-1-1-1-1-10-2	TcAaCtttcacttcaGT	17_179	-18
17	1-1-1-12-2	TcAactttcacttcaGT	17_180	-17
17	1-2-1-11-2	TcaActttcacttcaGT	17_181	-17
17	1-3-1-10-2	TcaaCtttcacttcaGT	17_182	-18
17	1-14-2	TcaactttcacttcaGT	17_183	-17
18	3-10-3	TCAactttcacttCAG	18_1	-19
18	2-2-1-6-5	TCaaCtttcacTTCAG	18_2	-21
18	1-1-3-6-2-1-2	TcAACtttcacTTcAG	18_3	-18
18	5-6-1-1-3	TCAACtttcacTtCAG	18_4	-22
18	4-7-1-1-3	TCAActttcacTtCAG	18_5	-20
18	2-9-1-1-3	TCaactttcacTtCAG	18_6	-18
18	1-3-1-6-1-1-3	TcaaCtttcacTtCAG	18_7	-18
18	2-1-1-7-1-2-2	TCaActttcacTtcAG	18_8	-17
18	5-7-4	TCAACtttcactTCAG	18_9	-22
18	4-8-4	TCAActttcactTCAG	18_10	-21

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
18	3-1-1-7-4	TCAaCtttcactTCAG	18_11	-21
18	3-9-4	TCAactttcactTCAG	18_12	-20
18	2-2-1-7-4	TCaaCtttcactTCAG	18_13	-20
18	2-10-4	TCaactttcactTCAG	18_14	-19
18	1-1-3-7-1-1-2	TcAACtttcactTcAG	18_15	-17
18	1-1-1-1-1-7-1-1-2	TcAaCtttcactTcAG	18_16	-16
18	1-3-1-7-1-1-2	TcaaCtttcactTcAG	18_17	-16
18	5-8-3	TCAACtttcacttCAG	18_18	-21
18	4-9-3	TCAActttcacttCAG	18_19	-20
18	3-1-1-8-3	TCAaCtttcacttCAG	18_20	-20
18	2-2-1-8-3	TCaaCtttcacttCAG	18_21	-19
18	2-11-3	TCaactttcacttCAG	18_22	-18
18	5-9-2	TCAACtttcacttcAG	18_23	-19
18	4-10-2	TCAActttcacttcAG	18_24	-18
18	3-1-1-9-2	TCAaCtttcacttcAG	18_25	-18
18	3-11-2	TCAactttcacttcAG	18_26	-17
18	2-1-2-9-2	TCaACtttcacttcAG	18_27	-17
18	2-2-1-9-2	TCaaCtttcacttcAG	18_28	-17
18	2-12-2	TCaactttcacttcAG	18_29	-16
18	1-1-3-9-2	TcAACtttcacttcAG	18_30	-16
18	1-3-1-9-2	TcaaCtttcacttcAG	18_31	-15
18	3-10-3	TCAactttcacttCAG	18_249	-19
18	5-5-6	TCAACtttcaCTTCAG	18_250	-25
18	4-6-6	TCAActttcaCTTCAG	18_251	-24
18	3-1-1-5-6	TCAaCtttcaCTTCAG	18_252	-24
18	2-1-2-5-6	TCaACtttcaCTTCAG	18_253	-23
18	2-2-1-5-6	TCaaCtttcaCTTCAG	18_254	-22
18	1-3-1-5-6	TcaaCtttcaCTTCAG	18_255	-21
18	1-9-6	TcaactttcaCTTCAG	18_256	-20

18	1-1-1-1-1-5-3-1-2	TcAaCtttcaCTTcAG	18_257	-19
18	1-3-1-5-3-1-2	TcaaCtttcaCTTcAG	18_258	-18
18	1-9-3-1-2	TcaactttcaCTTcAG	18_259	-17
18	3-1-1-5-2-1-3	TCAaCtttcaCTtCAG	18_260	-22
18	3-7-2-1-3	TCAactttcaCTtCAG	18_261	-21
18	2-2-1-5-2-1-3	TCaaCtttcaCTtCAG	18_262	-21
18	2-8-2-1-3	TCaactttcaCTtCAG	18_263	-20
18	1-1-3-5-2-1-3	TcAACtttcaCTtCAG	18_264	-21
18	1-3-1-5-2-1-3	TcaaCtttcaCTtCAG	18_265	-20
18	1-9-2-1-3	TcaactttcaCTtCAG	18_266	-19
18	5-5-2-2-2	TCAACtttcaCTtcAG	18_267	-21
18	4-6-2-2-2	TCAActttcaCTtcAG	18_268	-20
18	3-1-1-5-2-2-2	TCAaCtttcaCTtcAG	18_269	-20
18	3-7-2-2-2	TCAactttcaCTtcAG	18_270	-19
18	2-1-2-5-2-2-2	TCaACtttcaCTtcAG	18_271	-20
18	2-1-1-6-2-2-2	TCaActttcaCTtcAG	18_272	-18

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
18	1-1-1-1-1-5-2-2-2	TcAaCtttcaCTtcAG	18_273	-18
18	1-3-1-5-2-2-2	TcaaCtttcaCTtcAG	18_274	-18
18	5-5-1-1-4	TCAACtttcaCtTCAG	18_275	-23
18	4-6-1-1-4	TCAActttcaCtTCAG	18_276	-22
18	3-1-1-5-1-1-4	TCAaCtttcaCtTCAG	18_277	-22
18	3-7-1-1-4	TCAactttcaCtTCAG	18_278	-21
18	2-1-2-5-1-1-4	TCaACtttcaCtTCAG	18_279	-22
18	2-1-1-6-1-1-4	TCaActttcaCtTCAG	18_280	-20
18	2-2-1-5-1-1-4	TCaaCtttcaCtTCAG	18_281	-21
18	2-8-1-1-4	TCaactttcaCtTCAG	18_282	-20
18	2-2-1-5-1-1-1-1-2	TCaaCtttcaCtTcAG	18_283	-18
18	2-8-1-1-1-1-2	TCaactttcaCtTcAG	18_284	-17
18	1-1-3-5-1-1-1-1-2	TcAACtttcaCtTcAG	18_285	-18
18	1-1-2-6-1-1-1-1-2	TcAActttcaCtTcAG	18_286	-16
18	1-1-1-1-1-5-1-1-1-1-2	TcAaCtttcaCtTcAG	18_287	-17
18	1-1-1-7-1-1-1-1-2	TcAactttcaCtTcAG	18_288	-16
18	1-2-1-6-1-1-1-1-2	TcaActttcaCtTcAG	18_289	-16
18	1-3-1-5-1-1-1-1-2	TcaaCtttcaCtTcAG	18_290	-17
18	1-9-1-1-1-1-2	TcaactttcaCtTcAG	18_291	-16
18	5-5-1-2-3	TCAACtttcaCttCAG	18_292	-22
18	4-6-1-2-3	TCAActttcaCttCAG	18_293	-21
18	3-1-1-5-1-2-3	TCAaCtttcaCttCAG	18_294	-21
18	3-7-1-2-3	TCAactttcaCttCAG	18_295	-20
18	2-1-2-5-1-2-3	TCaACtttcaCttCAG	18_296	-21
18	2-1-1-6-1-2-3	TCaActttcaCttCAG	18_297	-19
18	2-2-1-5-1-2-3	TCaaCtttcaCttCAG	18_298	-20
18	2-8-1-2-3	TCaactttcaCttCAG	18_299	-19
18	1-1-3-5-1-2-3	TcAACtttcaCttCAG	18_300	-20

18	1-2-2-5-1-2-3	TcaACtttcaCttCAG	18_301	-19
18	1-2-1-6-1-2-3	TcaActttcaCttCAG	18_302	-18
18	5-5-1-3-2	TCAACtttcaCttcAG	18_303	-20
18	4-6-1-3-2	TCAActttcaCttcAG	18_304	-19
18	3-1-1-5-1-3-2	TCAaCtttcaCttcAG	18_305	-19
18	3-7-1-3-2	TCAactttcaCttcAG	18_306	-18
18	2-1-2-5-1-3-2	TCaACtttcaCttcAG	18_307	-18
18	2-1-1-6-1-3-2	TCaActttcaCttcAG	18_308	-17
18	2-2-1-5-1-3-2	TCaaCtttcaCttcAG	18_309	-18
18	2-8-1-3-2	TCaactttcaCttcAG	18_310	-17
18	1-1-3-5-1-3-2	TcAACtttcaCttcAG	18_311	-17
18	1-1-2-6-1-3-2	TcAActttcaCttcAG	18_312	-16
18	1-1-1-1-1-5-1-3-2	TcAaCtttcaCttcAG	18_313	-16
18	1-1-1-7-1-3-2	TcAactttcaCttcAG	18_314	-15
18	1-2-2-5-1-3-2	TcaACtttcaCttcAG	18_315	-17
18	1-3-1-5-1-3-2	TcaaCtttcaCttcAG	18_316	-16
18	1-9-1-3-2	TcaactttcaCttcAG	18_317	-15

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
18	4-7-5	TCAActttcacTTCAG	18_318	-22
18	3-1-1-6-5	TCAaCtttcacTTCAG	18_319	-22
18	2-1-2-6-5	TCaACtttcacTTCAG	18_320	-22
18	1-1-3-6-5	TcAACtttcacTTCAG	18_321	-21
18	1-1-1-1-1-6-5	TcAaCtttcacTTCAG	18_322	-20
18	1-3-1-6-5	TcaaCtttcacTTCAG	18_323	-19
18	5-6-2-1-2	TCAACtttcacTTcAG	18_324	-21
18	3-1-1-6-2-1-2	TCAaCtttcacTTcAG	18_325	-20
18	2-2-1-6-2-1-2	TCaaCtttcacTTcAG	18_326	-18
18	1-1-2-7-2-1-2	TcAActttcacTTcAG	18_327	-16
18	1-1-1-1-1-6-2-1-2	TcAaCtttcacTTcAG	18_328	-17
18	1-1-1-8-2-1-2	TcAactttcacTTcAG	18_329	-16
18	1-3-1-6-2-1-2	TcaaCtttcacTTcAG	18_330	-17
18	1-10-2-1-2	TcaactttcacTTcAG	18_331	-16
18	3-1-1-6-1-1-3	TCAaCtttcacTtCAG	18_332	-21
18	2-1-1-7-1-1-3	TCaActttcacTtCAG	18_333	-19
18	2-2-1-6-1-1-3	TCaaCtttcacTtCAG	18_334	-19
18	1-1-2-7-1-1-3	TcAActttcacTtCAG	18_335	-18
18	1-10-1-1-3	TcaactttcacTtCAG	18_336	-17
18	5-6-1-2-2	TCAACtttcacTtcAG	18_337	-20
18	4-7-1-2-2	TCAActttcacTtcAG	18_338	-18
18	3-1-1-6-1-2-2	TCAaCtttcacTtcAG	18_339	-19
18	2-2-1-6-1-2-2	TCaaCtttcacTtcAG	18_340	-17
18	2-9-1-2-2	TCaactttcacTtcAG	18_341	-16
18	1-1-3-6-1-2-2	TcAACtttcacTtcAG	18_342	-17
18	1-1-1-1-1-6-1-2-2	TcAaCtttcacTtcAG	18_343	-16
18	1-3-1-6-1-2-2	TcaaCtttcacTtcAG	18_344	-16

SEQ ID NO	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	dG
18	2-1-2-7-4	TCaACtttcactTCAG	18_345	-21
18	2-1-1-8-4	TCaActttcactTCAG	18_346	-19
18	1-1-2-8-4	TcAActttcactTCAG	18_347	-18
18	1-2-1-8-4	TcaActttcactTCAG	18_348	-18
18	1-11-4	TcaactttcactTCAG	18_349	-17
18	4-8-1-1-2	TCAActttcactTcAG	18_350	-18
18	2-2-1-7-1-1-2	TCaaCtttcactTcAG	18_351	-17
18	2-10-1-1-2	TCaactttcactTcAG	18_352	-16
18	1-1-2-8-1-1-2	TcAActttcactTcAG	18_353	-15
18	1-2-2-7-1-1-2	TcaACtttcactTcAG	18_354	-17
18	1-2-1-8-1-1-2	TcaActttcactTcAG	18_355	-15
18	2-1-2-8-3	TCaACtttcacttCAG	18_356	-20
18	2-1-1-9-3	TCaActttcacttCAG	18_357	-18
18	1-2-2-8-3	TcaACtttcacttCAG	18_358	-18
18	1-2-1-9-3	TcaActttcacttCAG	18_359	-17
18	1-12-3	TcaactttcacttCAG	18_360	-16
18	1-1-1-1-1-9-2	TcAaCtttcacttcAG	18_361	-15
19	5-6-5	TGTTTcaatacTAAAA	19_1	-16
19	4-7-5	TGTTtcaatacTAAAA	19_2	-15
19	5-6-2-1-2	TGTTTcaatacTAaAA	19_3	-16
19	5-5-6	TGTTTcaataCTAAAA	19_4	-18
19	4-6-6	TGTTtcaataCTAAAA	19_5	-17
19	3-1-1-5-6	TGTtTcaataCTAAAA	19_6	-17
19	3-7-6	TGTttcaataCTAAAA	19_7	-16
19	2-1-2-5-6	TGtTTcaataCTAAAA	19_8	-16
19	2-2-1-5-6	TGttTcaataCTAAAA	19_9	-15
19	1-1-3-5-6	TgTTTcaataCTAAAA	19_10	-16
19	5-5-3-1-2	TGTTTcaataCTAaAA	19_11	-17
19	4-6-3-1-2	TGTTtcaataCTAaAA	19_12	-16
19	3-1-1-5-3-1-2	TGTtTcaataCTAaAA	19_13	-16
19	3-7-3-1-2	TGTttcaataCTAaAA	19_14	-16
19	2-1-2-5-3-1-2	TGtTTcaataCTAaAA	19_15	-15
19	1-1-3-5-3-1-2	TgTTTcaataCTAaAA	19_16	-15
19	5-5-2-1-3	TGTTTcaataCTaAAA	19_17	-17
19	4-6-2-1-3	TGTTtcaataCTaAAA	19_18	-16
19	3-1-1-5-2-1-3	TGTtTcaataCTaAAA	19_19	-15
19	5-5-2-2-2	TGTTTcaataCTaaAA	19_20	-16
19	4-6-2-2-2	TGTTtcaataCTaaAA	19_21	-15
19	5-5-1-1-4	TGTTTcaataCtAAAA	19_22	-15

設計係指間隔體設計F-G-F'。在典型間隔體設計(例如3-10-3)中，側接區域(F及F')中之所有核苷酸由相同的2'-糖經修飾核苷(例如LNA、cET或MOE)構成，且中間的一段DNA形成間隔(G)。在具有交替側接區域設

計之間隔體中，寡核苷酸之側接區域標註為一系列整數，其表示2'糖經修飾核苷之數目(M)，接著為DNA核苷之數目(D)。舉例而言，具有2-2-1基元之側接區域表示5' $[M]_2$-$[D]_2$-[M] 3'，且1-1-1-1-1基元表示5' [M]-[D]-[M]-[D]-[M] 3'。兩個側接區域在5'及3'末端處具有2'糖經修飾核苷。由多個(通常5至16個) DNA核苷構成之間隔區域(G)位於側接區域之間。

表中之標題「寡核苷酸化合物」表示基元序列之特定設計。大小字母表示β-D-氧基LNA核苷，小寫字母表示DNA核苷，所有LNA C皆為5-甲基胞嘧啶，且5-甲基胞嘧啶DNA由「e」表示，所有核苷間鍵聯皆為硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

表8：立體限定變體之清單.

藉由序列基元及設計指示母體寡核苷酸化合物。母體化合物之核苷間鍵聯之立體限定基元示於序列及設計下方，且反映完全立體無規的硫代磷酸酯間隔體。母體之立體限定變體藉由母體化合物下方之CMP ID NO及立體限定基元列出。該表含有三種母體化合物，CMP ID NO: 18_1、18_347及18_12。

SEQ ID NO	設計	CMP ID NO	母體化合物/立體限定
18	3-10-3	18_1	TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXXH

CMP ID NO	立體限定基元	CMP ID NO	立體限定基元
18_32	RSSRXXXXXXXXXXH	18_365	SSSSSRSRRXXXXXXH
18_33	XRSSRXXXXXXXXXXH	18_366	SSSSSSRRRXXXXXXH
18_34	XXRSSRXXXXXXXXXH	18_367	SSSRSRRRRXXXXXXH
18_35	XXXRSSRXXXXXXXXH	18_368	SSRSSRRRRXXXXXXH
18_36	XXXXRSSRXXXXXXXH	18_369	SSRRSSRRRXXXXXXH
18_37	XXXXXRSSRXXXXXXH	18_370	SSRRSRSRRXXXXXXH
18_38	XXXXXXRSSRXXXXXH	18_371	SSRRSSSRRXXXXXXH
18_39	XXXXXXXRSSRXXXXH	18_372	SSSRSRSRRXXXXXXH
18_40	XXXXXXXXRSSRXXXH	18_373	SSSSSRRRRXXXXXXH

CMP ID NO	立體限定基元	CMP ID NO	立體限定基元
18_41	XXXXXXXXXRSSRXXH	18_374	SSRSSSRRRXXXXXXH
18_42	XXXXXXXXXXRSSRXH	18_375	SSRSSRSRRXXXXXXH
18_43	XXXXXXXXXXXRSSRH	18_376	SSSRSSRRRXXXXXXH
18_44	XXXXXXXXXSSSSSRH	18_377	SSRRSRRRRXXXXXXH
18_45	XXXXXXXXXRRRRRRH	18_378	RSSRRSSSSRRRRSSH
18_46	XXXXXXXXXSSRRSRH	18_379	SRSRRSSSSRRRRSSH
18_47	XXXXXXXXXSSSRSRH	18_380	SSRRRSSSSRRRRSSH
18_48	XXXXXXXXXSSSRRSH	18_381	SSSSRSSSSRRRRSSH
18_49	XXXXXXXXXSRSSSSH	18_382	SSSRSSSSSRRRRSSH
18_50	XXXXXXXXXRSRSRSH	18_383	SSSRRRSSSRRRRSSH
18_51	XXXXXXXXXSSSSRSH	18_384	SSSRRSRSSRRRRSSH
18_52	XXXXXXXXXSSRRSSH	18_385	SSSRRSSRSRRRRSSH
18_53	XXXXXXXXXRRSSSSH	18_386	SSSRRSSSRRRRRSSH
18_54	XXXXXXXXXRSSRRRH	18_387	SSSRRSSSSSRRRSSH
18_55	XXXXXXXXXSRRRRSH	18_388	SSSRRSSSSSSRRSSH
18_56	XXXXXXXXXSSRSRRH	18_389	SSSRRSSSSRRSRSSH
18_57	XXXXXXXXXRRRSRRH	18_390	SSSRRSSSSRRRSSSH
18_58	XXXXXXXXXRRSRSRH	18_391	SSSRRSSSSRRRRRSH
18_59	XXXXXXXXXSSRRRSH	18_392	SSSRRSSSSRRRRSRH
18_60	XXXXXXXXXSRRSSSH	18_393	SRSSRSSSSRRRRSSH
18_61	XXXXXXXXXRRRRRSH	18_394	SSRSSRSSSRRRRSSH
18_62	XXXXXXXXXRRSSRRH	18_395	SSSRSSRSSRRRRSSH
18_63	XXXXXXXXXRSRRRRH	18_396	SSSRRRSSRRRRRSSH
18_64	XXXXXXXXXSRRRSSH	18_397	SSSRRSSRSSRRRSSH
18_65	XXXXXXXXXSRSRSRH	18_398	SSSRRSSSRSSRRSSH
18_66	XXXXXXXXXRSSSSRH	18_399	SSSRRSSSSRSSRSSH
18_67	XXXXXXXXXSSSSRRH	18_400	SSSRRSSSSRRSSRSH
18_68	XXXXXXXXXRRSSSRH	18_401	SSSRRSSSSRRRSSRH
18_69	XXXXXXXXXRSSRRSH	18_402	RSSRRSSSSRRRSSRH
18_70	XXXXXXXXXRSSSRRH	18_403	SRSSRSSSSRRSSRSH
18_71	XXXXXXXXXSRRRRRH	18_404	SSRSSRSSSRSSRSSH
18_72	XXXXXXXXXRRSRSSH	18_405	SSSRSSRSRSSRRSSH
18_73	XXXXXXXXXRSRSSRH	18_406	SSSRRSSRRSSRRSSH
18_74	XXXXXXXXXRSRSRRH	18_407	RSSRRRSSRRRRSSRH
18_75	XXXXXXXXXSRRRSRH	18_408	SSSRSSSRRRRRXXXH
18_76	XXXXXXXXXRRSRRSH	18_409	SSSSSSSRRRRRXXXH
18_77	XXXXXXXXXSSSRRRH	18_410	SSSRSSSRRSRRXXXH
18_78	XXXXXXXXXRSRRSRH	18_411	SSSRSSSRRRSRXXXH

CMP ID NO	立體限定基元	CMP ID NO	立體限定基元
18_79	XXXXXXXXXSRRSRSH	18_412	SSSSSSSRRSSRXXXH
18_80	XXXXXXXXXRRSRRRH	18_413	SSSSSSSRRSRRXXXH
18_81	XXXXXXXXXSRRSSRH	18_414	SSSSSSSRRRSRXXXH
18_82	XXXXXXXXXSRSSSRH	18_415	SSSRSSSRRSSRXXXH
18_83	XXXXXXXXXRSRRRSH	18_416	SSRRSRRRRXXRXXXH
18_84	XXXXXXXXXSSSRSSH	18_417	SSSRSRRRRXXRXXXH
18_85	XXXXXXXXXSSRSSRH	18_418	SSRSSRRRRXXRXXXH
18_86	XXXXXXXXXRSSRSSH	18_419	SSRRSSRRRXXRXXXH
18_87	XXXXXXXXXSRSSRSH	18_420	SSRRSRSRRXXRXXXH
18_88	XXXXXXXXXSSSSSSH	18_421	SSSSSSSRRXXRXXXH
18_89	XXXXXXXXXRSRRSSH	18_422	SSRSSSSRRXXRXXXH
18_90	XXXXXXXXXRRRRSRH	18_423	SSSRSSSRRXXRXXXH
18_91	XXXXXXXXXSSRSRSH	18_424	SSSSSSRRRXXRXXXH
18_92	XXXXXXXXXRRRRSSH	18_425	SSSSSRSRRXXRXXXH
18_93	XXXXXXXXXRSRSSSH	18_426	SSRSSRSRRXXRXXXH
18_94	XXXXXXXXXRSSRSRH	18_427	SSSRSRSRRXXRXXXH
18_95	XXXXXXXXXRRRSRSH	18_428	SSSRSSRRRXXRXXXH
18_96	XXXXXXXXXRRSSRSH	18_429	SSRSSSRRRXXRXXXH
18_97	XXXXXXXXXSRSSRRH	18_430	SSRRSSSRRXXRXXXH
18_98	XXXXXXXXXSRRSRRH	18_431	SSSSSRRRRXXRXXXH
18_99	XXXXXXXXXSRSRSSH	18_432	SSSRRSSSSRSRRSSH
18_100	XXXXXXXXXSRSRRRH	18_433	XXXXRSSRXSSSRXXH
18_101	XXXXXXXXXSSRSSSH	18_434	XXXXRSSRXSSRRXXH
18_102	XXXXXXXXXRSSSSSH	18_435	XXXXRSSRXRSSRXXH
18_103	XXXXXXXXXRSSSRSH	18_436	XXXXRSSRXSRSSXXH
18_104	XXXXXXXXXRRRSSRH	18_437	XXXXRSSRXRRRRXXH
18_105	XXXXXXXXXRRRSSSH	18_438	XXXXRSSRXRRSRXXH
18_106	XXXXXXXXXSRSRRSH	18_439	XXXXRSSRXSRRRXXH
18_107	XXXXXXXXXSSRRRRH	18_440	XXXXRSSRXRRSSXXH
18_108	XXXXXXXXXXSSRSSH	18_441	XXXXRSSRXRSRRXXH
18_109	XXXXXXXXXXRRRSSH	18_442	XXXXRSSRXRSSSXXH
18_110	XXXXXXXXXXRRSSRH	18_443	XXXXRSSRXRRRSXXH
18_111	XXXXXXXXXXRSSSRH	18_444	XXXXRSSRXRSRSXXH
18_112	XXXXXXXXXXRRSRRH	18_445	XXXXRSSRXSRRSXXH
18_113	XXXXXXXXXXSSSSRH	18_446	XXXXRSSRXSSSSXXH
18_114	XXXXXXXXXXRRRRRH	18_447	XXXXRSSRXSRSRXXH
18_115	XXXXXXXXXXSRSSSH	18_448	XXXXRSSRXSSRSXXH
18_116	XXXXXXXXXXSSRSRH	18_449	SSSRRSSSRRSSRSSH

CMP ID NO	立體限定基元	CMP ID NO	立體限定基元
18_117	XXXXXXXXXXRSSRSH	18_450	RSSRRSSSRRRRRSSH
18_118	XXXXXXXXXXRSRRRH	18_451	SRSRRSSSRRRRRSSH
18_119	XXXXXXXXXXSRRRRH	18_452	SSRRRSSSRRRRRSSH
18_120	XXXXXXXXXXSRRRSH	18_453	SSSSRSSSRRRRRSSH
18_121	XXXXXXXXXXSSSRSH	18_454	SSSRSSSSRRRRRSSH
18_122	XXXXXXXXXXRSRSSH	18_455	SSSRRSRSRRRRRSSH
18_123	XXXXXXXXXXSSSSSH	18_456	SSSRRSSRRRRRRSSH
18_124	XXXXXXXXXXSRRSSH	18_457	SSSRRSSSRSRRRSSH
18_125	XXXXXXXXXXRSRRSH	18_458	SSSRRSSSRRSRRSSH
18_126	XXXXXXXXXXSSRRSH	18_459	SSSRRSSSRRRSRSSH
18_127	XXXXXXXXXXRRRSRH	18_460	SSSRRSSSRRRRSSSH
18_128	XXXXXXXXXXSRSRRH	18_461	SSSRRSSSRRRRRRSH
18_129	XXXXXXXXXXRRSRSH	18_462	SSSRRSSSRRRRRSRH
18_130	XXXXXXXXXXRRSSSH	18_463	SSSRRSSSRRRSSSRH
18_131	XXXXXXXXXXRSSSSH	18_464	SSSRRSSSRRRSRRSH
18_132	XXXXXXXXXXRSSRRH	18_465	XXXXRSSRXRRSRRSH
18_133	XXXXXXXXXXSRRSRH	18_466	XXXXRSSRXXRSSSRH
18_134	XXXXXXXXXXSSRRRH	18_467	SSXXSXXRRXXRXXXH
18_135	XXXXXXXXXXSRSSRH	18_468	SSXXSXXRRXXXXXXH
18_136	XXXXXXXXXXRRRRSH	18_469	SSSXSSSRRXXRXXXH
18_137	XXXXXXXXXXRSRSRH	18_470	SXXXSXXXXXXXXXXH
18_138	XXXXXXXXXXSSSRRH	18_497	RRRSSRSSRSSRSRRH
18_139	XXXXXXXXXXSRSRSH	18_498	SSSRRSRRSRRSRSSH
18_140	SSRRRRSSSSSRSSRH	18_499	SRRSRSRSRRRSRRRH
18_141	SSSSSRRRRRRSRRSH	18_500	SRRRSSRRSSRSSSSH
18_142	SRSSRSSSRRRSRSRH	18_501	SRRRSSRSSRSRSSSH
18_143	SRRSSSSRRSRRRRRH	18_502	RRRSSRSRSSSRRRRH
18_144	SSRRSRSRSSSRSRRH	18_503	SRRRSSSRRRRSSSSH
18_145	SSSRRRRSRRRSSRRH	18_504	RRSSRSRSRSSRRSSH
18_146	RRSRSSRRSSSRRSSH	18_505	RRSRSRSRSSSRRSRH
18_147	RSSRRRSSSRSSSRSH	18_506	RSSSRRSSSRSRRSRH
18_148	SSSSRRRSRSSSRRSH	18_507	SRRSRSSSSSSRRRSH
18_149	SSSRSSSSSSSRRRRH	18_508	RRSSRSRRSRSRRRRH
18_150	SSSSRSSSSSSSSSSH	18_509	RRRRSRRRRSSSSRSH
18_151	RRSRRRRRSSSSSSSH	18_510	SSRRSRSRRSSSRRRH
18_152	RRRRSRSSRRRRSSSH	18_511	SSRRRRSRSSSRRRRH
18_153	RRRRRSSRRRSRSSRH	18_512	RRRRRSSSRSRSSSSH
18_154	SSRRRRSRSRSSRRSH	18_513	SRSRSSRRRSSSSSSH

CMP ID NO	立體限定基元	CMP ID NO	立體限定基元
18_155	RSSSSSRSSRRSSSSH	18_514	RSRSRSRSSRSRRRRH
18_156	RRRSSSSSRSRSRRSH	18_515	SSRRSRSSSSSRSSRH
18_157	RSSSRSRSRRRSRRRH	18_516	RSRRSRSSSSRRSSSH
18_158	RRSRRSSSRRRRRRSH	18_517	RRSSRSRRRSRRRSRH
18_159	RRSSSSRSRSSSRSRH	18_518	SRSRSSSSSSSSSSSH
18_160	RSSRSRSRSRSRSRRH	18_519	RSSSSSRSRSSSRSSH
18_161	SRRRSSSSRSRSRSRH	18_520	SRSSSSRSRSSSSRSH
18_162	SRSSSRRSRRRRSSRH	18_521	RRSRRSRRRSRRRSSH
18_163	RSSRRRSRRSRSSRRH	18_522	SRRSRSRSRSRSRRRH
18_164	SSRRRSSRSSRRRRSH	18_523	SRRRRSSSSRRSSRSH
18_165	RSRSSRRSRRRSSSRH	18_524	RSSSRRRRRSSSRRRH
18_166	RRRRSRRRSSRSRRSH	18_525	RRSSRRRRSSSSRRSH
18_167	SRRRSSSRSRSSRRRH	18_526	SSSSRSRRSRSSSRSH
18_168	SRSSRSSSSSRSRSSH	18_527	RRRRSRRSSSSSRSSH
18_169	SSRRSRSSSSSRSSSH	18_528	SRRSRSRRRRSSRRSH
18_170	SSRRRRRSRSRRSSSH	18_529	RSRSSRRRRRSSRSSH
18_171	SSSRRSSRSRRRRRSH	18_530	RRRSRSRSSRSRSSSH
18_172	RSSSSSSSRSRRRRRH	18_531	RRSSRSSSSSRSSSRH
18_173	SSRSRSSRSSRRSRRH	18_532	RRRSSSSSRSSSRSSH
18_174	SRSRSSSRRRSRRRSH	18_533	RRSSSSSRRSSRSRRH
18_175	RRRRRRRSSRRSSSRH	18_534	RSSRSRRSRSSSSRRH
18_176	SSRSRRRRRSRRSRSH	18_535	SSSSRSSSSRRSRRSH
18_177	RRSRRRRRRSSRRRSH	18_536	RRSSRRSSRSRRSSRH
18_178	SSSSRRRRRRRRRSRH	18_537	RRRSRRRRSSSRSSSH
18_179	SRRRSSRRRSSRRRSH	18_538	SSSRSSRRSRRRSSSH
18_180	SSSRRRRRSRRSSRRH	18_539	RSRRRRRRRSSSRRSH
18_181	RRSRRSSSSRRRSSRH	18_540	SSRSRSSSSRSRSRRH
18_182	SSRRSRSSRRRSSSSH	18_541	SSSRRSSSRSRRRRSH
18_183	SSRSRRRRSSRSSSRH	18_542	SSRRSSSSSRSRRSSH
18_184	RRRSRRSRSSRSRRRH	18_543	SSSRRRSRRRSSRSRH
18_185	RSRSSRSRSRRSRSRH	18_544	SRSSSSSRSSRSRRSH
18_186	SSSRRRRSSRRSRRRH	18_545	SRSSSSSSRRSSRRRH
18_187	RSSRRSRRRRSRRRSH	18_546	SRRSSSSRRRRRRSRH
18_188	SSSRRSSRSRSRSSSH	18_547	RSRSRRRSSSRSRRSH
18_189	RSRSSSSRSSRRRSSH	18_548	RRSRRSSSSSSSRSSH
18_190	SSSRSSSRSRRSRSSH	18_549	RSSRRRSSRRSSSSSH
18_191	RSSRSSSSRSSSSSRH	18_550	RSSRRSRSSRRSSRSH
18_192	RSSRRSSRSSSRRSRH	18_551	RRSSRSRRRRRRRRSH

CMP ID NO	立體限定基元	CMP ID NO	立體限定基元
18_193	RSSRRSRSRRSSSSRH	18_552	SRSSSRSRRRSSRSSH
18_194	RRSSSRRSRRRRSSSH	18_553	RSSRRRRRSRSRRRRH
18_195	RRRRRSSRSRRSSSRH	18_554	RSRSSSSRRSSSSSRH
18_196	SSSSRSRRRSSRRRSH	18_555	RRRRSSRRRSSRSSRH
18_197	RSRRRRRRRRSSRSRH	18_556	SSRSSRRSSSSRSRSH
18_198	RSRRSSSSRSSRSSRH	18_557	SRRRSSSSRRRSSRRH
18_199	SSRRSRSSRRRSSSRH	18_558	SRRSSSSRRSRRSRRH
18_200	RRRRSSSRRSRSRSSH	18_559	SSRRRSSRSSRSRRRH
18_201	RSRRRRRRSRRSSRSH	18_560	RSSRRRRSRSRRSRSH
18_202	SRRSRRRRRSRSSSSH	18_561	RSSRRRRSRRRRRRRH
18_203	SRRSRRSSSRSSSSSH	18_562	RRRRRRSRSRSRSSRH
18_204	SSSRRRRSRSRRRSSH	18_563	SSSRSSSSRRSSSRRH
18_205	SSRSRSRSSSRSRSRH	18_564	SRRSRSSSSSRSRRRH
18_206	SSSRRSRRSRRRSRSH	18_565	SSSSSRRSRSRSSRSH
18_207	SRSSRRRSSSSSRRRH	18_566	SSRSSRRSRRSSSRRH
18_208	RRSSRSSSSSSRSSRH	18_567	SSRSRSRRRSRSRRSH
18_209	SRSSRRSSRSRRSRRH	18_568	SRRSSRSRSRRRRSSH
18_210	RSRRSSRSRSSRRSSH	18_569	SRSRSRSRRSSSSRRH
18_211	RSSSRRSRSSSRSSSH	18_570	SRSSSRRRSRSSSSSH
18_212	SSSSSSSSRSRRRSSH	18_571	SRRSRSSSSSRSRSSH
18_213	RRSSSSSSSRSSSRRH	18_572	RSSRSRSRRSRSRRRH
18_214	SSSRRSSSSRRRRSSH	18_573	SSRSRRRRRRRSSSSH
18_215	SSSRRRRRRSSSSRRH	18_574	RRSSRRSSSSSSSSSH
18_216	RSRSRRRSSSRRRSRH	18_575	SRSSSRRRRRSSRSRH
18_217	SSSSRRSRRRSSRRRH	18_576	SSSSRSRRSSRRSRRH
18_218	RSSRRSSRSRRRSSSH	18_577	RSSSRSSRSRRRSSRH
18_219	RRSSSSSRRRRSRRSH	18_578	RRSRSRSRRRRSRRSH
18_220	RXXXXXXXXXXXXXXH	18_579	SRSRSSRSSSSSRRSH
18_221	SXXXXXXXXXXXXXXH	18_580	RRRSRRSSSSSSSRRH
18_222	XRXXXXXXXXXXXXXH	18_581	RRRSRSRSRSSRRRSH
18_223	XSXXXXXXXXXXXXXH	18_582	SSRRSRSSRRRRSSRH
18_224	XXRXXXXXXXXXXXXH	18_583	RRSSSSSRRRRSSRSH
18_225	XXSXXXXXXXXXXXXH	18_584	SRSSRRSRSSSRRSSH
18_226	XXXRXXXXXXXXXXXH	18_585	RSSSSSSRRSSSSRRH
18_227	XXXSXXXXXXXXXXXH	18_586	SRRRSSSSRRRSSSSH
18_228	XXXXRXXXXXXXXXXH	18_587	RRSRRRSRSSSSRSSH
18_229	XXXXSXXXXXXXXXXH	18_588	SSSSRSSSRSRSSSSH
18_230	XXXXXRXXXXXXXXXH	18_589	RRSRRRRRSRSSRSRH
18_231	XXXXXSXXXXXXXXXH	18_590	RRSSSRSRRRSRSSSH

CMP ID NO	立體限定基元	CMP ID NO	立體限定基元
18_232	XXXXXXRXXXXXXXXH	18_591	RRSRSRSSSRSSSSH
18_233	XXXXXXSXXXXXXXXH	18_592	RRSSRSSSSRSRRSRH
18_234	XXXXXXXRXXXXXXXH	18_593	RRRRSSRSRSRSRSRH
18_235	XXXXXXXSXXXXXXXH	18_594	SRRSSRSSRRSRSSSH
18_236	XXXXXXXXRXXXXXXH	18_595	SRRSRRSRRRSSRSRH
18_237	XXXXXXXXSXXXXXXH	18_596	SSSSSRRRSSRRSSSH
18_238	XXXXXXXXXRXXXXXH	18_597	RRSRRRSRSSRSRRRH
18_239	XXXXXXXXXSXXXXXH	18_598	RSRSSRRSSRRSSRSH
18_240	XXXXXXXXXXRXXXXH	18_599	SSSRRRRSSRSRSSSH
18_241	XXXXXXXXXXSXXXXH	18_600	RRRRRSSRSRRRSRSH
18_242	XXXXXXXXXXXRXXXH	18_601	SSSRRSSRSRRSSRRH
18_243	XXXXXXXXXXXSXXXH	18_602	RRRSRSRSSRRSRRSH
18_244	XXXXXXXXXXXXRXXH	18_603	SRSSSSSRRSSRSRSH
18_245	XXXXXXXXXXXXSXXH	18_604	SSSRSSRSSSSSSSRH
18_246	XXXXXXXXXXXXXRXH	18_605	SSRSRSSRSSSSRRRH
18_247	XXXXXXXXXXXXXSXH	18_606	SRSRRSRRSRSRRRRH
18_248	XXXXXXXXXXXXXXRH	18_607	SRSRRRRSRSSRSSSH
18_249	XXXXXXXXXXXXXXSH	18_608	SRSRRRRRSSSRRSRH
18_362	SSSSSSSRRXXXXXXH	18_609	RRRSSSSRSSRRSSRH
18_363	SSRSSSSRRXXXXXXH	18_610	RRRSSSSSRRSRSRRH
18_364	SSSRSSSRRXXXXXXH		

SEQ ID NO	設計	CMP ID NO	母體寡核苷酸化合物/立體限定
18	1-1-2-8-4	18_347	TcAActttcactTCAG XXXXXXXXXXXXXXXH
CMP ID NO	**立體限定基元**	**CMP ID NO**	**立體限定基元**
18_471	SSSRRSSSRRRRRSSH	18_478	SSSRSSSRSRRSRSSH
18_472	XXXXRSSRXXXXXXXH	18_479	SRRSRSRSRRRSRRRH
18_473	XXXXXXXXXXRSSSRH	18_480	SRRRSSRRSSRSSSSH
18_474	XXXXXXXXXRRSRRSH	18_481	SRRRSSRSSRSRSSSH
18_475	SSSSRSRRRSSRRRSH	18_482	RRRSSRSRSSSRRRRH
18_476	RRSRSSRRSSSRRSSH	18_483	SRRRSSSRRRRSSSSH
18_477	RSRSSSSRSSRRRSSH		

SEQ ID NO	設計	CMP ID NO	母體寡核苷酸化合物/立體限定
18	3-9-4	18_12	TCAactttcactTCAG XXXXXXXXXXXXXXXH
CMP ID NO	**立體限定基元**	**CMP ID NO**	**立體限定基元**

18_484	SSSRRSSSRRRRRSSH	18_491	SSSSRSRRRSSRRRSH
18_485	XXXXRSSRXXXXXXXXH	18_492	SRRSRSRSRRRSRRRH
18_486	XXXXXXXXXXRSSSRH	18_493	SRRRSSRRSSRSSSSH
18_487	XXXXXXXXXRRSRRSH	18_494	SRRRSSRSSRSRSSSH
18_488	RRSRSSRRSSSRRSSH	18_495	RRRSSRSRSSSRRRRH
18_489	RSRSSSSRSSRRRSSH	18_496	SRRRSSSRRRRSSSSH
18_490	SSSRSSSRSRRSRSSH		

關於母體寡核苷酸化合物：大小字母表示β-D-氧基LNA核苷，小寫字母表示DNA核苷，所有LNA C皆為5-甲基胞嘧啶，所有核苷間鍵聯皆為硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

關於立體限定/立體限定基元：X表示立體無規硫代磷酸酯核苷間鍵聯，R表示如描述中所定義的一種立體異構形式，且S表示另一立體異構形式，H表示寡核苷酸之3'末端處的氫原子。立體限定基元中之第一個字母(X、R或S)對應於自寡核苷酸之5'端起核苷1與核苷2之間的核苷間鍵聯。

表9：寡核苷酸基元序列及具有5' ca生物可裂解連接子之反義化合物.

SEQ ID NO	**基元序列**	**具有C6烷基ca生物可裂解連接子之寡核苷酸化合物**	**CMP ID NO**
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCAactttcacttCAG	20_1
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCAActttcactTCAG	20_2
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCAActttcacttCAG	20_3
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCAActttcacTtCAG	20_4
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCAACtttcacttCAG	20_5
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCAACtttcacttcAG	20_6
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCAActttcacttcAG	20_7
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCAactttcactTCAG	20_8
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TcAACtttcactTcAG	20_9
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TcAACtttcacttcAG	20_10
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCaACtttcacttcAG	20_11
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCaActttcacttCAG	20_23
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCaactttcactTCAG	20_24
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCAaCtttcacttCAG	20_25

SEQ ID NO	基元序列	具有C6烷基ca生物可裂解連接子之寡核苷酸化合物	CMP ID NO
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCaaCtttcacttCAG	20_26
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCAaCtttcacttcAG	20_27
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCaActttcactTCAG	20_28
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TcAActttcactTCAG	20_29
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TCAActttcactTcAG	20_37
20	CATCAACTTTCACTTCAG	$C6_oc_oa_o$TcaACtttcacttCAG	20_38
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCAActttcacttCaGT	21_1
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TcAactttcactTcAGT	21_3
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TcAActttcacttCaGT	21_4
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCAactttcacttcAGT	21_5
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCaactttcacTtCAGT	21_6
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCAactttcacTtCaGT	21_7
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCaActttcactTCAGT	21_8
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TcAActttcactTCAGT	21_9
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCAActttcactTCaGT	21_10
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCAactttcactTCaGT	21_11
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TcAActttcactTCaGT	21_12
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCaactttcactTcAGT	21_13
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCAactttcacttCAGT	21_14
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCaactttcacttCAGT	21_15
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TcAActttcacttCAGT	21_16
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TcAactttcacttCAGT	21_17
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCAactttcacttCaGT	21_18
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCAActttcacttcAGT	21_19
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCaactttcactTCAGT	21_37
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCaActttcactTCaGT	21_38
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCAActttcactTcaGT	21_39
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	$C6_oc_oa_o$TCaActttcacttCAGT	21_40

C6表示具有6個碳原子之胺基烷基，大寫字母表示β-D-氧基LNA核苷，小寫字母表示DNA核苷，所有LNA C皆為5-甲基胞嘧啶，下標o表示磷酸二酯核苷間鍵聯，且除非另外指明，否則其他核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

表10：GalNAc結合之反義寡核苷酸化合物.

SEQ ID NO	CMP ID NO	反義寡核苷酸結合物	裸化合物之對應CMP ID
20	20_12	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacttCAG	18_1
20	20_13	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcactTCAG	10_10
20	20_14	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttCAG	18_19
20	20_15	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacTtCAG	18_5
20	20_16	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAACtttcacttCAG	18_18
20	20_17	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAACtttcacttcAG	18_23
20	20_18	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttcAG	18_24
20	20_19	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcactTCAG	18_12
20	20_20	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAACtttcactTcAG	18_15
20	20_21	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAACtttcacttcAG	18_30
20	20_22	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaACtttcacttcAG	18_27
20	20_30	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaActttcacttCAG	18_357
20	20_31	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcactTCAG	18_14
20	20_32	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAaCtttcacttCAG	18_20
20	20_33	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaaCtttcacttCAG	18_21
20	20_34	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAaCtttcacttcAG	18_25
20	20_35	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaActttcactTCAG	18_346
20	20_36	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcactTCAG	18_347
20	20_39	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcactTcAG	18_350
20	20_40	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcaACtttcacttCAG	18_358
21	21_2	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttCaGT	17_10
21	21_20	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAactttcactTcAGT	17_7
21	21_21	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcacttCaGT	17_13
21	21_22	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacttcAGT	17_14
21	21_23	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcacTtCAGT	17_51
21	21_24	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacTtCaGT	17_57
21	21_25	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaActttcactTCAGT	17_86
21	21_26	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcactTCAGT	17_90
21	21_27	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcactTCaGT	17_96
21	21_28	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcactTCaGT	17_99
21	21_29	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcactTCaGT	17_103
21	21_30	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcactTcAGT	17_111
21	21_31	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacttCAGT	17_129
21	21_32	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcacttCAGT	17_135
21	21_33	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAActttcacttCAGT	17_137
21	21_34	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TcAactttcacttCAGT	17_139
21	21_35	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAactttcacttCaGT	17_144
21	21_36	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcacttcAGT	17_157

SEQ ID NO	CMP ID NO	反義寡核苷酸結合物	裸化合物之對應CMP ID
21	21_41	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaactttcactTCAGT	17_89
21	21_42	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaActttcactTCaGT	17_100
21	21_43	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCAActttcactTcaGT	17_119
21	21_44	GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$TCaActttcacttCAGT	17_132

GN2表示圖2中所示的三價GalNAc簇，C6表示具有6個碳原子之胺基烷基，大小字母表示β-D-氧基LNA核苷，小寫字母表示DNA核苷，所有LNA C皆為5-甲基胞嘧啶，下標o表示磷酸二酯核苷鍵聯，且除非另外指明，否則核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯。表示該等分子中之一些的化學圖式展示於圖4至圖17中。

【0342】

AAV/HBV小鼠模型

在AAV/HBV小鼠模型中，小鼠感染攜載HBV基因組(AAV/HBV)之重組腺相關病毒(AAV)，維持穩定的病毒血症及抗原血症超過30週(Dan Yang等人 2014 Cellular & Molecular Immunology 11, 71-78)。

【0343】 自SLAC (中國科學院之上海實驗動物中心)購買無特異性病原體之雄性C57BL/6小鼠(4至6週齡)，且將其圈養於獨立通氣籠具中之動物護理設施中。遵循如由WuXi IACUC (機構動物護理及使用委員會，WUXI IACUC方案編號R20131126-小鼠)指示之指導原則來護理及使用動物。使小鼠適應新環境3天，且根據實驗設計進行分組。

【0344】 在PBS中稀釋重組AAV-HBV，每次注射200 μL。此重組病毒攜載HBV基因組(基因型D，血清型ayw)之1.3個複本。

【0345】 第0天，所有小鼠經由尾部靜脈注入200 μL AAV-HBV (1×10^{11}個載體基因組)。給藥前第23天(AAV-HBV注射後23天)，基於HBV標記物之血清含量及體重將動物分組。將各組圈養在具有玉米芯草

墊之聚碳酸酯籠具中(每個籠具至多5隻動物)。分散較低、中等及較高HBV效價值，確保各組之間的組平均值類似。可用寡核苷酸處理各動物組，該等寡核苷酸可未結合或經GalNAc結合。在藉由異氟醚吸入麻醉動物之後，藉由後眼眶放血進行所有血清採集(0.1 ml血液/小鼠)。

【0346】

HeLa細胞株

自European Collection of Authenticated Cell Cultures (ECACC，編號93021013)購買HeLa細胞株，且如供應商所建議保存在37℃、5% CO_2下之含濕氣培育箱中。對於分析，將2,500個細胞/孔接種在96多孔培養盤中，接種在具有10%胎牛血清(FBS)、2 mM麩醯胺酸水溶液、1% NEAA、25 μg/ml慶大黴素之伊格爾氏最低必需培養基(Eagle's Minimum Essential Medium) (Sigma，M2279)中。

【0347】

分化HepaRG細胞培養(無HBV感染)

在37℃下，於具有5% CO_2之加濕氛圍中，在由William氏E培養基(Sigma W4128)、生長培養基補充劑(Biopredics，目錄號ADD710)及1% (v/v) GlutaMAX-I (Gibco，編號32551)組成之完全HepaRG生長培養基中，培養HepaRG細胞(Biopredics International, Rennes, France, 目錄號HPR101)2週。

【0348】 為了起始分化，使細胞在完全HepaRG生長培養基中生長2週，直至該等細胞完全融合。將一半培養基更換為由William氏E培養基(Sigma W4128)、生長培養基補充劑(Biopredics，目錄號ADD720)及1% (v/v) GlutaMAX-I (Gibco，編號32551)組成之HepaRG分化培養基，

DMSO之最終濃度為0.9% (v/v)。3天後，將全部培養基替換為完全分化培養基(DMSO之最終濃度為1.8% (v/v))，細胞在完全分化培養基中維持大約2週，每7天更新分化培養基。分化後的HepaRG細胞(dHepaRG)呈現為由單層類膽細胞包圍的類肝細胞島。在化合物處理之前，將dHepaRG細胞以80,000個細胞/孔接種至經膠原蛋白I塗佈之96孔培養盤(Corning BioCoat REF354407)中，接種在100 μL完全分化培養基中。在接種之後，寡核苷酸處理之前，使細胞在96孔培養盤中恢復其分化表現型，持續大約1週。處理後6天分離RNA。

【0349】

感染HBV之dHepaRG細胞

在37℃下，於具有5% CO2之加濕氛圍中，在由William氏E培養基(GIBCO)、生長培養基補充劑(Biopredics，目錄號ADD711C)及1% (v/v) GlutaMAX-I (Gibco，編號32551)及1×青黴素/鏈黴素(Gibco，編號15140)組成之完全HepaRG生長培養基中，培養HepaRG細胞(Biopredics International, Rennes, France, 目錄號HPR101) 2週。

【0350】為了起始分化，向融合細胞上之生長培養基中添加0.9% (v/v) DMSO (Sigma-Aldrich，D2650)。一週後，將培養基替換為完全分化培養基(補充有1.8% (v/v) DMSO之HepaRG生長培養基)，細胞在完全分化培養基中維持大約4週，每7天更新分化培養基。分化後的HepaRG細胞(dHepaRG)呈現為由單層類膽細胞包圍的類肝細胞島。

【0351】在HBV感染及化合物處理之前，將dHepaRG細胞以60,000個細胞/孔接種至經膠原蛋白I塗佈之96孔培養盤(Gibco，目錄號A11428-03)中，接種在100 μL完全分化培養基中。在接種之後，HBV感染之前，

使細胞在96孔培養盤中恢復其分化表現型，持續大約1週。

【0352】 用MOI 30之HBV粒子感染dHepaRG細胞。HBV粒子由產生HBV之HepG2.2.15細胞產生(Sells等人 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 1005-1009)。先前已描述dHepaRG培養條件、分化及HBV感染(Hantz, 2009, J. Gen. Virol., 2009, 90: 127-135)。簡言之，添加含有4% PEG-8000及病毒原液(20至30 GE/細胞)之完全分化培養基(HepaRG生長培養基由William氏E培養基(GIBCO)、生長培養基補充劑(Biopredics，目錄號ADD711C)及1% (v/v) GlutaMAX-I (Gibco，編號32551)及1×青黴素/鏈黴素(Gibco，編號15140)組成，其補充有1.8% (v/v) DMSO) (120 µL/孔)。感染後一天，將細胞用磷酸鹽緩衝鹽水洗滌四次，且在實驗期間的第4天及第7天更換培養基(完全分化培養基)。

【0353】

感染HBV之ASGPR-dHepaRG

使用慢病毒方法自HepaRG細胞株(Biopredics International, Rennes, France, 目錄號HPR101)產生穩定過度表現人類ASGPR1及ASGPR2之細胞株。在CMV啟動子及耐嘌呤黴素基因之控制下，用藉由Sirion生物技術(CLV-CMV-ASGPR1-T2a_ASGPR2-IRES-Puro)按需要產生之慢病毒以MOI 300轉導編碼人類ASGPR1及2之增殖HepaRG細胞。經11天，選擇具有1 µg/ml嘌呤黴素之經轉導細胞，且隨後將其維持在相同濃度之抗生素中，以確保轉基因之穩定表現。藉由RT-qPCR在mRNA層級(ASGPR1：未經轉導之8560倍，ASGPR2：未經轉導之2389倍)且藉由流式細胞量測術分析在蛋白質層級確認ASGPR1/2過度表現。分化細胞被稱為ASGPR-dHepaRG細胞。

【0354】 在感染前，使用1.8% DMSO使ASGPR-HepaRG細胞分化至少2週。如同上文所描述之dHepaRG細胞一般進行HBV感染。

【0355】

原代小鼠肝細胞(PMH)

在根據文獻(Berry及Friend, 1969, J. Cell Biol；Paterna等人, 1998, Toxicol.Appl. Pharmacol.)之2步灌注方案後，自用戊巴比妥(Pentobarbital)麻醉之C57BL/6J小鼠之肝臟分離原代小鼠肝細胞。第一步為用HBSS + 15 mM HEPES + 0.4 mM EGTA灌注5 min，接著為用HBSS+20 mM $NaHCO_3$ +0.04% BSA (Sigma，編號A7979) +4 mM $CaCL_2$ (Sigma，編號21115)+0.2 mg/ml 2型膠原蛋白酶(Worthington，編號4176)灌注12 min。在冰上之5 ml冷William氏培養基E (WME) (Sigma，編號W1878，補充有1×青黴素/鏈黴素/麩醯胺酸、10% (v/v) FBS (ATCC，編號30-2030))中捕獲肝細胞。

【0356】 粗製細胞懸浮液經由70 μm細胞過濾器接著經由40 μm細胞過濾器(Falcon，編號352350及編號352340)過濾，填充WME直至25 ml，且在室溫下以50× g離心5 min以使肝細胞成離心塊。移除上清液且將肝細胞再懸浮於25 ml WME中。在添加25 ml 90% Percoll溶液(Sigma，編號P4937；pH=8.5-9.5)且在25℃下、以50× g離心10 min之後，移除上清液及浮置細胞。為了移除剩餘的Percoll，再次將離心塊再懸浮於50 mL WME培養基中，在25℃下以50× g離心3 min，且棄去上清液。將細胞離心塊再懸浮於20 mL WME中，測定細胞數目及生存力(Invitrogen，Cellcount)且將其稀釋至250,000個細胞/毫升。將25,000個細胞/孔接種在經膠原蛋白塗佈之96孔培養盤(PD Biocoat Collagen I，編號356407)上，

且在37℃、5% CO_2下進行培育。3至4 h之後，用WME洗滌細胞以移除未附著之細胞，且更換培養基。接種後24 h，添加所要濃度之寡核苷酸，且在37℃、5% CO_2下培育細胞72小時。在使用TaqMan分析對標靶基因(PAPD5：Mm01244121_m1 FAM-MGB，PAPD7：Mm01349513_m1 FAM-MGB)及管家基因(GusB Mm_01197698_m1，VIC-MGB)進行一步RT-QPCR (Quanta Bioscience，qScript XLT 1步RT-qPCR ToughMix)之後，根據製造商之方案進行RNA分離(Qiagen，RNeasy 96)。

【0357】

原代人類肝細胞(PHH)天然感染分析

藉由膠原蛋白酶灌注方法自具有人類化肝臟之嵌合uPA/SCID小鼠分離的原代人類肝細胞(PHH)係獲自PhoenixBio (Hiroshima，Japan)。將細胞以7× 104個細胞/孔之濃度接種在經I型膠原蛋白塗佈之96孔培養盤上，接種於Phoenix Bio所提供之培養基中(其他細節參見Ishida等人 2015 Am J Pathol. 第185卷第1275-1285頁)。HBV基因型D衍生自HepG2.2.15細胞培養物上清液，且使用PEG沈澱進行濃縮。在37℃下，在含有4% PEG 8000之PHH培養基中以MOI 10感染PHH 20 h，之後用PBS洗滌細胞4次。感染後第1天，在最終體積125 µl之PHH培養基中將寡核苷酸遞送至細胞中。感染後第4天及第7天再次處理細胞。感染後第11天，收集上清液及細胞。使用CLIA ELISA分析(參見材料及方法；HBV抗原量測)來評估上清液中之HBsAg及HBeAg水準。使用MagNA Pure自動機及MagNA Pure 96細胞RNA大體積套組(Roche，編號05467535001)，根據製造商之方案自細胞提取mRNA。使用如材料及方法部分中所描述之即時PCR來分析相對PAPD5及PAPD7 mRNA表現水準。

【0358】

HBV抗原量測

為了評估對HBV抗原表現及分泌之影響，在第11天收集上清液。使用CLIA ELISA套組(Autobio Diagnostic，編號CL0310-2、編號CL0312-2)，根據製造商之方案來量測HBV傳播參數HBsAg及HBeAg水準。簡言之，將每孔25 μL上清液轉移至各別抗體塗佈之微量滴定盤中，且添加25 μL酶結合試劑。將培養盤在室溫下於振盪器上培育60 min，之後使用自動洗滌器用洗滌緩衝液將各孔洗滌五次。向各孔中添加25 μL受質A及B。將培養盤在室溫下於振盪器上培育10 min，之後使用Envision螢光讀取器(Perkin Elmer)來量測螢光。

【0359】

來自感染HBV之細胞的細胞內HBV mRNA之即時PCR

使用QuantStudio 12K Flex (Applied Biosystems)、TaqMan RNA至CT 1步套組(Applied Biosystems，編號4392938)、人類ACTB內源性對照物(Applied Biosystems，編號4310881E)，藉由qPCR以技術重複方式量化HBV mRNA。Taqman試劑與以下市售ThermoFisher Sceintific引子(HBV Pa03453406_s1，ACTB 4310881E)一起使用。使用相對於參考基因ACTB且相對於經PBS處理之細胞正規化的比較循環臨限值2-ΔΔCt方法來分析mRNA表現。

【0360】

PAPD5及PAPD7 mRNA表現之即時PCR

對自經處理細胞或均質化組織樣品提取之RNA進行QPCR。在RNA/LNA雙螺旋體變性(90℃，40秒)之後，用以下TaqMan引子分析

(ThermoFisher Scientific)，在雙螺旋體設置中根據一步方案(qScript™ XLT 一步 RT-qPCR ToughMix®，來自 Quanta Bioscience 之 Low ROX™，編號95134-500)進行即時PCR：

PAPD5 (Hs00223727_m1，FAM-MGB)

PAPD7 (Hs00173159_m1，FAM-MGB)，

遵循提供者建議之管家基因GUSB (Hu_4326320E，VIC-MGB)。

【0361】

HBV DNA量化病毒粒子效價

使用QIAamp UltraSens病毒套組(Qiagen，編號53704)，根據製造商之方案進行HBV DNA提取，其最佳化如下。在添加緩衝液AC之前將30 μL及3 μL的病毒樣品稀釋至1 mL PBS中。以全速及4℃進行第一離心步驟，持續45 min。使用QuantStudio 12K Flex (Applied Biosystems)、TaqMan基因表現基本混合物(Applied Biosystems，編號4369016)以及上文表9中指示之引子與以100 μM復原之探針的1:1:0.5預混合物，藉由qPCR一式兩份地量化HBV DNA。使用以下設置進行qPCR：UDG培育(2 min，50℃)、酶活化(10 min，95℃)及qPCR (15秒40次循環，95℃：變性且1 min，60℃：黏接及擴展)。基因組當量計算係基於由具有已知濃度的HBV基因型D質體稀釋液產生的標準曲線。

【0362】可針對自經處理細胞分離的細胞內mRNA，在QPCR中使用HBV核心特異性引子(Integrated DNA Technologies) (表11)來測定HBV粒子效價。

表11：HBV核心特異性TaqMan探針

	名稱	染料	序列	SEQ ID NO

HBV核心引子	前向 (F3_HBVcore)		CTG TGC CTT GGG TGG CTT T	24
	反向 (R3_HBVcore)		AAG GAA AGA AGT CAG AAG GCA AAA	25
	探針 (P3_HBVcore)	FAM-MGB	AGC TCC AAA/ZEN/TTC TTT ATA AGG GTC GAT GTC CAT G	26

ZEN為內部抑止劑

【0363】

寡核苷酸合成

寡核苷酸合成在此項技術中總體上已知。下方係可應用之方案。本發明之寡核苷酸可已藉由在裝置、載體及所用濃度方面略微改變方法而製備。

【0364】寡核苷酸使用胺基磷酸酯方法在Oligomaker 48上在尿苷通用載體上以1 μmol等級合成。在合成結束時，在60℃下使用氨水持續5至16小時使寡核苷酸自固體載體裂解。寡核苷酸藉由反相HPLC (RP-HPLC)或固相萃取純化，且藉由UPLC特徵化，且分子量藉由ESI-MS進一步確認。

【0365】

寡核苷酸之延長：

使用0.1 M 5'-O-DMT受保護胺基酸酯於乙腈中之溶液及含DCI (4,5-二氰基咪唑)之乙腈(0.25 M)作為活化劑，進行β-氰基乙基-胺基磷酸酯(DNA-A(Bz)、DNA-G(ibu)、DNA- C(Bz)、DNA-T、LNA-5-甲基-C(Bz)、LNA-A(Bz)、LNA- G(dmf)或LNA-T)之偶合。對於最終循環，可使用具有所需修飾之胺基磷酸酯，例如用於連接結合基團之C6連接子或結合基團本身。用於引入硫代磷酸酯鍵聯之硫醇化藉由使用氫化黃原素(xanthane hydride) (0.01 M於9:1之乙腈/吡啶中)進行。磷酸二酯鍵聯可

使用0.02 M碘於7:2:1之THF/吡啶/水中來引入。剩餘試劑係通常用於寡核苷酸合成之試劑。

【0366】 對於後固相合成結合，在固相合成之最終循環中可使用市售C6胺基連接子胺基磷酸酯，且在去除保護基及自固體載體解離之後，胺基鍵聯之去保護寡核苷酸經分離。結合物經由使用標準合成方法活化官能基來引入。

【0367】

藉由RP-HPLC進行純化：

粗製化合物藉由製備型RP-HPLC在Phenomenex Jupiter C18 10μ 150×10 mm管柱上純化。0.1 M pH 8之乙酸銨及乙腈以5 mL/min之流動速率用作緩衝液。將收集之部分凍乾，得到通常呈白色固體狀之經純化化合物。

【0368】

縮寫：

DCI： 4,5-二氰基咪唑

DCM： 二氯甲烷

DMF： 二甲基甲醯胺

DMT： 4,4'-二甲氧基三苯甲基

THF： 四氫呋喃

Bz： 苯甲醯基

Ibu： 異丁醯基

RP-HPLC： 反相高效液相層析

【0369】

T_m分析：

寡核苷酸及RNA標靶(磷酸酯鍵聯，PO)雙螺旋體在500 ml無RNase之水中稀釋至3 mM，且與500 ml 2× T_m-緩衝液(200 mM NaCl、0.2 mM EDTA、20 mM磷酸鈉，pH 7.0)混合。溶液加熱至95℃後保持3 min，且隨後使其在室溫下退火30 min。雙螺旋體熔融溫度(T_m)在配備有帕爾貼(Peltier)溫度程式設計器PTP6之Lambda 40 UV/VIS分光光度計上使用PE Templab軟體(Perkin Elmer)量測。溫度自20℃逐漸上升至95℃且隨後降至25℃，在260 nm下記錄吸光值。熔融及退火兩者之一階導數及局部最大值用以分析雙螺旋體T_m。

【0370】

實例1：靶向HeLa細胞中之PAPD5及PAPD7 (雙特異性)之反義寡核苷酸之活體外功效的篩檢

使用靶向SEQ ID NO: 17、18及19之16至18聚體間隔體來進行寡核苷酸篩檢。在表現PAPD5及PAPD7兩者之HeLa細胞中之活體外實驗中進行功效測試。

【0371】 如材料及方法部分中所描述培養HeLa細胞。細胞培育24小時，隨後添加溶解於PBS中之寡核苷酸。寡核苷酸之最終濃度為5 μM及25 μM，最終培養物體積為100 μl/孔。添加寡核苷酸化合物後3天收集細胞，且使用PureLink Pro 96 RNA純化套組(Ambion)根據製造商之說明提取RNA。

【0372】 藉由如材料及方法部分中所描述之即時PCR分析PAPD5及PAPD7 mRNA水準。

【0373】 相對PAPD5 mRNA及PAPD7 mRNA表現水準以平均對照

樣品(經PBS處理之細胞)之百分比形式展示於表12中，亦即，值越小，抑制越大。

表12：抗PAPD5/PAPD7化合物之活體外功效(藉由雙螺旋體QPCR進行單次實驗)。PAPD5及PAPD7 mRNA水準相對於HeLa細胞中之GUSB正規化，且以對照物(經PBS處理之細胞)之百分比形式展示。

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%				對照物之PAPD7 mRNA%				化合物(CMP)
	25 μM		5 μM		25 μM		5 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
17_2	35.36	0.58	69.86	3.08	31.55	0.88	89.02	14.48	TCaaCtttcacTtcAGT
17_3	13.76	1.40	35.71	3.94	11.56	1.63	56.65	11.86	TCaactttcacTtcAGT
17_4	39.72	2.23	51.51	4.97	83.29	11.18	117.6	14.81	TcaaCtttcacTtcAGT
17_5	24.87	2.09	53.56	8.57	62.21	2.96	27.92	2.32	TCaactttcacTtcaGT
17_6	19.50	1.22	34.68	0.37	14.51	0.16	82.74	26.43	TCaaCtttcactTCaGT
17_7	6.17	1.04	22.09	0.01	13.47	3.64	20.41	3.12	TcAactttcactTcAGT
17_8	9.85	1.44	28.15	4.60	25.29	4.47	26.39	3.48	TcAActttcactTcaGT
17_9	18.73	2.57	47.62	3.48	31.00	3.51	58.02	6.32	TCAACtttcacttCaGT
17_10	6.13	1.18	23.39	0.44	5.88	0.34	31.76	3.25	TCAActttcacttCaGT
17_11	14.04	2.09	31.58	4.40	42.82	6.50	86.43	11.95	TCaaCtttcacttCaGT
17_12	15.33	0.62	29.82	1.07	34.94	5.35	51.77	3.89	TCaactttcacttCaGT
17_13	6.63	0.34	23.62	9.01	8.49	0.51	20.44	NA	TcAActttcacttCaGT
17_14	4.61	1.98	22.51	5.00	6.19	0.36	44.27	6.69	TCAactttcacttcAGT
17_15	17.99	2.70	32.73	4.67	26.59	2.61	38.30	4.15	TCaaCtttcacttcAGT
17_16	42.29	1.06	75.49	6.32	26.91	1.57	46.19	0.88	TCaactttcacttcaGT
18_2	41.16	0.15	65.30	5.51	48.83	6.29	63.37	10.84	TCaaCtttcacTTCAG
18_3	54.39	3.08	71.95	2.89	69.99	0.89	66.50	3.56	TcAACtttcacTTcAG
18_4	40.86	1.32	64.99	4.39	78.13	1.60	109,0	0.49	TCAACtttcacTtCAG
18_5	9.30	0.76	27.26	0.91	7.32	1.32	14.80	1.92	TCAActttcacTtCAG
18_6	7.49	0.75	21.64	2.49	10.32	0.39	14.16	0.82	TCaactttcacTtCAG
18_7	25.02	0.30	47.25	4.07	37.93	10.34	68.66	5.11	TcaaCtttcacTtCAG
18_8	22.93	8.09	44.18	1.59	33.95	7.34	39.70	5.06	TCaActttcacTtcAG
18_9	15.21	2.21	39.74	0.32	12.21	1.80	23.08	0.01	TCAACtttcactTCAG
18_10	3.99	0.67	20.53	4.40	7.81	0.52	23.89	2.49	TCAActttcactTCAG
18_11	13.84	3.93	35.46	1.52	28.39	1.96	56.56	11.43	TCAaCtttcactTCAG
18_12	5.13	0.14	20.21	0.24	3.40	0.29	41.51	7.20	TCAactttcactTCAG
18_13	11.90	1.05	26.20	0.47	26.51	0.82	20.79	5.61	TCaaCtttcactTCAG

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%				對照物之PAPD7 mRNA%				化合物(CMP)
	25 μM		5 μM		25 μM		5 μM		
18_14	5.42	0.33	20.05	2.62	8.85	1.46	66.72	8.16	TCaactttcactTCAG
18_15	7.16	0.03	20.84	1.94	6.17	0.05	46.67	1.26	TcAACtttcactTcAG
18_16	14.28	2.44	33.79	1.00	29.49	1.95	16.87	2.38	TcAaCtttcactTcAG
18_17	27.49	2.66	61.62	9.21	55.71	3.61	36.14	0.32	TcaaCtttcactTcAG
18_18	5.43	0.61	26.45	0.75	3.16	0.61	35.64	2.03	TCAACtttcacttCAG
18_19	4.85	1.04	17.24	1.69	12.48	0.60	13.12	0.88	TCAActttcacttCAG
18_20	5.51	0.05	20.28	1.07	12.76	1.24	14.83	0.13	TCAaCtttcacttCAG
18_21	10.64	0.32	23.88	1.67	12.61	0.50	14.50	1.05	TCaaCtttcacttCAG
18_22	10.66	1.95	34.29	7.33	16.22	1.84	25.81	7.43	TCaactttcacttCAG
18_23	5.50	1.99	24.63	0.61	10.97	0.12	27.22	1.51	TCAACtttcacttcAG
18_24	8.37	0.44	NA	NA	12.02	1.77	NA	NA	TCAActttcacttcAG
18_25	7.58	0.80	23.71	3.32	9.03	0.05	19.79	1.14	TCAaCtttcacttcAG
18_26	12.94	0.46	35.03	2.99	25.90	0.06	28.01	0.45	TCAactttcacttcAG
18_27	7.21	1.46	21.24	2.15	19.27	2.92	72.92	25.73	TCaACtttcacttcAG
18_28	15.47	4.10	39.98	4.60	14.80	0.36	43.25	5.37	TCaaCtttcacttcAG
18_29	32.76	9.68	43.53	4.96	21.47	5.16	34.84	0.17	TCaactttcacttcAG
18_30	4.45	0.12	20.61	5.21	10.94	1.63	24.09	0.58	TcAACtttcacttcAG
18_31	55.81	9.87	71.92	22.31	50.86	4.18	60.22	0.42	TcaaCtttcacttcAG
19_1	101.9	10.60	89.66	13.79	59.35	6.51	160.6	2.10	TGTTTcaatacTAAAA
19_2	90.94	1.54	68.65	6.91	59.66	1.75	60.33	1.98	TGTTtcaatacTAAAA
19_3	104.6	13.82	86.79	12.54	80.71	0.60	68.25	5.99	TGTTTcaatacTAaAA

【0374】

實例2：於感染HBV之HepaRG細胞中之活體外EC50及功效.

在感染HBV之dHepaRG細胞中測試實例1之所有寡核苷酸對HBV傳播參數之影響。

【0375】 出於比較目的，將本發明之反義寡核苷酸與直接靶向HBV mRNA之反義寡核苷酸進行比較。靶向HBV之寡核苷酸展示於表13中。

表13：靶向HBV之對比寡核苷酸

描述	化合物	SEQ ID NO	參考文獻
靶向HBV之1 (HBV1)	AGCgaagtgcacaCGG	27	WO2015/173208
靶向HBV之2 (HBV2)	GCGtaaagagaGG	28	WO2015/173208

【0376】 在96孔培養盤中培養感染HBV之dHepaRG細胞(描述於材料及方法部分中的感染HBV之dHepaRG細胞中)。HBV感染後一天，使用無助力吸取(gymnosis)，將寡核苷酸以三倍連續稀釋液(20.00、6.67、2.22、0.74、0.25、0.08、0.03、0.01 μM寡核苷酸)添加至細胞中。總共測試49種寡核苷酸。實驗重複進行三次，PBS為對照物。在第4天及第7天重複寡核苷酸處理。

【0377】 感染後第11天，收集上清液及細胞。

【0378】 使用CLIA ELISA分析(參見材料及方法，HBV抗原量測)來評估上清液中之HBsAg及HBeAg水準。

【0379】 使用來自drc套裝程式(v3.0-1)之R函數drm()來計算HBV傳播參數HBsAg及HBeAg之EC 50、最大KD (功效)，使四位參數的log-logistic函數與隨寡核苷酸濃度變化之相關基因表現擬合，以獲得EC50及最大基因表現阻斷之值。結果展示於表14中且為平均對照樣品之百分比(PBS對照物及非感染物(NIF)，計算如下[(測試值 - 平均PBS)/(平均NIF - 平均PBS)]*100))。

表14：抗PAPD5/PAPD7化合物針對感染HBV之dHepaRG細胞中之HBsAg及HBeAg的EC50及最大KD (3次之平均值).

CMP ID NO	HBsAg				HBeAg				化合物
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
17_7	57.18	6.67	7.36	20.66	33.61	10.44	7.07	15.94	TcAactttcactTcAGT
17_8	28.29	13.46	4.75	1.59	23.75	11.32	5.14	1.69	TcAActttcactTcaGT
17_10	19.10	4.81	6.73	15.00	2.28	11.52	6.63	2.67	TCAActttcacttCaGT
17_13	22.07	8.55	5.74	1.01	4.09	15.51	4.40	1.52	TcAActttcacttCaGT
17_14	0.00	855.97	24.07	61.33	1.04	NA	21.37	NA	TCAactttcacttcAGT
18_1	5.42	9.05	4.67	0.71	5.88	14.10	4.12	1.22	TCAactttcacttCAG
18_5	4.70	9.40	6.67	1.20	0.30	7.04	4.86	0.80	TCAActttcacTtCAG

CMP ID NO	HBsAg				HBeAg				化合物
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
18_6	26.99	12.22	6.66	1.39	22.14	9.60	6.40	3.64	TCaactttcacTtCAG
18_10	0.00	10.01	4.94	0.88	2.68	10.92	4.40	1.09	TCAActttcactTCAG
18_12	14.01	8.21	6.52	0.60	3.86	14.96	6.12	1.14	TCAactttcactTCAG
18_15	15.87	25.90	6.22	3.82	32.23	7.88	2.10	4.75	TcAACtttcactTcAG
18_18	8.11	11.24	7.21	1.14	8.75	6.36	6.58	5.28	TCAACtttcacttCAG
18_19	3.43	3.49	2.32	0.18	3.75	5.69	2.16	3.09	TCAActttcacttCAG
18_20	36.72	4.45	7.05	17.16	0.00	74.91	8.07	9.71	TCAaCtttcacttCAG
18_21	26.03	51.79	9.16	9.36	0.00	92.94	10.13	14.18	TCaaCtttcacttCAG
18_23	11.13	7.74	5.53	0.76	6.33	9.42	4.82	0.99	TCAACtttcacttcAG
18_24	11.95	8.90	3.64	0.82	13.90	10.15	2.36	0.62	TCAActttcacttcAG
18_25	25.93	17.79	7.90	2.60	19.84	10.18	6.78	4.08	TCAaCtttcacttcAG
18_30	16.85	5.93	2.51	0.38	12.47	8.12	2.22	0.27	TcAACtttcacttcAG
17_3	93.91	127.26	32.39	329.47	89.14	8.47	0.91	10.00	TCaactttcacTtcAGT
17_5	90.80	7.82	1.31	10.00	95.11	10.13	0.10	10.00	TCaactttcacTtcaGT
17_6	92.43	NA	0.57	NA	89.80	NA	0.00	NA	TCaaCtttcactTCaGT
17_9	54.71	6.03	7.08	14.69	15.37	35.83	8.44	3.80	TCAACtttcacttCaGT
17_11	83.26	7.52	3.61	10.00	62.66	9.37	0.58	10.00	TCaaCtttcacttCaGT
17_12	97.35	7.36	19.89	10.00	78.78	8.65	0.35	10.00	TCaactttcacttCaGT
17_15	91.43	NA	0.67	NA	78.81	8.76	0.46	10.00	TCaaCtttcacttcAGT
18_7	90.45	NA	11.53	NA	85.05	8.27	0.34	10.00	TcaaCtttcacTtCAG
18_8	63.76	12.80	5.22	1.98	52.50	9.20	4.77	1.14	TCaActttcacTtcAG
18_9	23.40	156.35	12.06	23.00	26.07	11.37	7.57	16.01	TCAACtttcactTCAG
18_11	0.00	236.59	23.95	50.46	0.05	NA	18.25	NA	TCAaCtttcactTCAG
18_13	53.81	6.31	7.16	11.60	42.15	8.15	7.31	13.89	TCaaCtttcactTCAG
18_14	32.71	11.10	5.13	1.25	24.27	14.19	4.20	1.31	TCaactttcactTCAG
18_16	81.65	6.89	7.15	17.43	72.67	8.30	7.01	9.77	TcAaCtttcactTcAG
18_22	29.19	5.87	6.40	7.22	16.60	18.52	4.54	1.31	TCaactttcacttCAG
18_26	40.75	8.16	5.35	0.90	36.63	6.43	5.34	1.09	TCAactttcacttcAG
18_27	20.92	10.83	4.61	1.10	13.89	13.63	4.03	1.20	TCaACtttcacttcAG
18_28	67.96	9.83	8.11	77.37	47.21	2274.28	18.70	138.89	TCaaCtttcacttcAG
17_2	84.70	14.17	0.28	10.00	61.86	9.52	0.21	10.00	TCaaCtttcacTtcAGT
17_4	85.48	10.18	0.31	10.00	55.95	9.53	0.13	10.00	TcaaCtttcacTtcAGT
17_16	68.31	10.41	0.10	10.00	39.65	9.69	0.27	10.00	TCaactttcacttcaGT
18_2	94.41	8.20	0.47	10.00	61.03	9.43	0.28	10.00	TCaaCtttcacTTCAG
18_3	68.72	9.16	0.24	10.00	51.03	9.02	0.14	10.00	TcAACtttcacTTcAG
18_4	92.64	8.61	0.12	10.00	85.97	8.77	0.18	10.00	TCAACtttcacTtCAG

CMP ID NO	HBsAg				HBeAg				化合物
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
18_17	71.76	8.21	0.59	10.00	49.14	8.82	0.83	10.00	TcaaCtttcactTcAG
18_29	81.88	9.30	1.00	10.00	72.13	9.16	0.24	10.00	TCaactttcacttcAG
18_31	73.12	9.07	0.43	10.00	73.76	8.47	0.47	10.00	TcaaCtttcacttcAG
19_1	82.69	9.37	0.20	10.00	96.30	10.43	0.06	10.00	TGTTTcaatacTAAAA
19_2	85.50	16.76	0.27	10.00	83.38	8.96	0.24	10.00	TGTTtcaatacTAAAA
19_3	103.91	NA	0.30	NA	108.39	8.81	0.09	10.00	TGTTTcaatacTAaAA
HBV1	0.00	16.32	2.44	1.22	0.00	23.37	1.33	1.09	AGCgaagtgcacaCGG
HBV2	0.00	55.69	16.80	19.97	0.00	NA	20.73	NA	GCGtaaagagaGG

【0380】 根據此等資料可看出，大部分化合物對HBsAg及HBeAg具有良好影響。具有寡核苷酸基元SEQ ID NO 17及18之化合物看起來比用基元SEQ ID NO: 19製備之化合物更高效。

【0381】 在圖3中，亦可看出，對於使HeLa細胞中之PAPD5及PAPD7降低超過70%的寡核苷酸而言，與此等寡核苷酸降低感染HBV之dHepaRG細胞中之HBsAg的能力高度相關。

【0382】

實例3：靶向HeLa細胞中之PAPD5及PAPD7之反義寡核苷酸之活體外功效的篩檢

產生具有298種寡核苷酸之另一庫，其使用不同設計擴展寡核苷酸基元SEQ ID NO: 17、18及19之多樣性。在如實例1中所描述之活體外實驗中進行功效測試，不同的係僅以5 μM進行篩檢。

【0383】 相對PAPD5 mRNA及PAPD7 mRNA表現水準以平均對照樣品(經PBS處理之細胞)之百分比形式展示於表15中，亦即，值越小，抑制越大。

表15：抗PAPD5/PAPD7化合物之活體外功效(藉由雙螺旋體QPCR進

行單次實驗)。PAPD5及PAPD7 mRNA水準相對於HeLa細胞中之GUSB正規化，且以對照物(經PBS處理之細胞)之百分比形式展示。

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%		對照物之PAPD7 mRNA%		化合物(CMP)
	5 μM		5 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	
17_17	97.74	7.10	88.55	3.38	TCAaCtttcacTTCAGT
17_18	86.48	5.52	81.81	1.73	TCaACtttcacTTCAGT
17_19	66.13	13.83	78.41	1.05	TCaaCtttcacTTCAGT
17_20	62.79	2.79	61.90	1.55	TCaactttcacTTCAGT
17_21	86.77	5.77	84.45	2.79	TcAACtttcacTTCAGT
17_22	83.56	9.69	76.97	2.27	TcAAcTttcacTTCAGT
17_23	75.81	5.73	73.23	5.44	TcaaCtttcacTTCAGT
17_24	97.11	NA	88.80	2.14	TCAACtttcacTTCaGT
17_25	62.02	5.46	64.52	2.73	TCAActttcacTTCaGT
17_26	90.95	11.41	92.31	2.78	TCAaCtttcacTTCaGT
17_27	75.23	6.15	75.70	3.92	TCAacTttcacTTCaGT
17_28	57.34	11.56	51.15	2.33	TCAactttcacTTCaGT
17_29	86.07	8.22	79.21	4.63	TCaACtttcacTTCaGT
17_30	82.66	3.99	82.55	7.92	TCaAcTttcacTTCaGT
17_31	63.66	7.08	58.10	6.16	TCaActttcacTTCaGT
17_32	70.24	8.96	74.38	4.15	TCaaCtttcacTTCaGT
17_33	62.01	4.54	66.85	2.18	TCaacTttcacTTCaGT
17_34	47.04	1.05	53.40	3.12	TCaactttcacTTCaGT
17_35	77.50	7.79	79.78	1.36	TcAACtttcacTTCaGT
17_36	100.06	11.65	81.00	3.56	TCAACtttcacTTcAGT
17_37	85.23	8.93	80.34	2.60	TCAAcTttcacTTcAGT
17_38	68.09	6.84	70.24	2.54	TCaAcTttcacTTcAGT
17_39	75.83	14.88	74.95	1.29	TcAAcTttcacTTcAGT
17_40	60.89	6.53	69.40	1.14	TcaAcTttcacTTcAGT
17_41	67.33	12.02	73.92	1.59	TcaaCtttcacTTcAGT
17_42	55.60	7.22	68.28	1.86	TcaacTttcacTTcAGT
17_43	NA	NA	73.73	6.69	TcAACtttcacTTcaGT
17_44	78.69	9.83	69.98	3.35	TcAaCtttcacTTcaGT
17_45	76.31	5.75	77.93	6.73	TcaaCtttcacTTcaGT
17_46	82.77	4.94	88.62	3.06	TCAACtttcacTtCAGT
17_47	75.09	3.28	75.56	NA	TCAaCtttcacTtCAGT
17_48	41.87	3.23	46.58	4.31	TCaActttcacTtCAGT
17_49	65.39	3.03	73.12	4.72	TCaaCtttcacTtCAGT
17_50	44.54	7.92	58.99	1.91	TCaacTttcacTtCAGT
17_51	38.28	4.62	49.61	11.12	TCaactttcacTtCAGT
17_52	72.04	11.74	67.18	1.56	TcaaCtttcacTtCAGT

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%		對照物之PAPD7 mRNA%		化合物(CMP)
	5 μM		5 μM		
17_53	77.11	6.61	80.39	4.87	TCAACtttcacTtCaGT
17_54	68.58	5.17	81.14	9.92	TCAAcTttcacTtCaGT
17_55	54.70	NA	55.71	7.63	TCAActttcacTtCaGT
17_56	73.62	8.99	77.13	4.24	TCAaCtttcacTtCaGT
17_57	37.11	4.10	45.26	2.67	TCAactttcacTtCaGT
17_58	75.70	7.51	79.77	3.37	TCaACtttcacTtCaGT
17_59	62.77	7.89	67.67	2.31	TCaAcTttcacTtCaGT
17_60	59.08	5.30	53.75	3.07	TCaActttcacTtCaGT
17_61	58.34	2.53	66.25	3.04	TCaaCTttcacTtCaGT
17_62	69.33	5.17	72.06	2.78	TCaaCtttcacTtCaGT
17_63	61.54	NA	64.88	2.78	TCaacTttcacTtCaGT
17_64	49.47	3.41	50.89	2.55	TCaactttcacTtCaGT
17_65	80.85	11.35	81.88	4.86	TCAACtttcacTtcAGT
17_66	65.22	NA	68.32	2.12	TCAAcTttcacTtcAGT
17_67	54.53	4.81	53.80	1.98	TCAActttcacTtcAGT
17_68	74.51	6.00	76.56	0.65	TCAaCtttcacTtcAGT
17_69	56.83	NA	57.20	4.10	TCAacTttcacTtcAGT
17_70	76.86	NA	76.34	2.03	TCaACtttcacTtcAGT
17_71	63.44	10.55	64.68	5.87	TCaAcTttcacTtcAGT
17_72	62.56	5.79	61.72	1.34	TcAAcTttcacTtcAGT
17_73	60.51	6.25	67.89	3.45	TCAACtttcacTtcaGT
17_74	54.17	NA	56.84	3.66	TCAActttcacTtcaGT
17_75	66.76	4.71	62.81	3.26	TCAaCTttcacTtcaGT
17_76	66.23	5.60	53.07	13.10	TCAaCtttcacTtcaGT
17_77	59.39	8.21	63.25	4.95	TCAacTttcacTtcaGT
17_78	56.02	5.00	64.25	3.27	TCaACtttcacTtcaGT
17_79	45.91	4.00	56.13	3.45	TCaAcTttcacTtcaGT
17_80	69.86	6.08	69.85	3.93	TCaaCtttcacTtcaGT
17_81	65.32	5.73	70.58	4.02	TCaacTttcacTtcaGT
17_82	63.33	8.83	70.99	4.18	TcAACtttcacTtcaGT
17_83	68.96	8.36	74.25	5.87	TcAaCtttcacTtcaGT
17_84	63.62	7.64	81.25	4.70	TcaaCtttcacTtcaGT
17_85	83.30	4.59	84.25	2.62	TCAACtttcactTCAGT
17_86	37.09	7.98	43.15	2.13	TCaActttcactTCAGT
17_87	50.48	4.81	60.27	6.81	TCaaCtttcactTCAGT
17_88	53.38	5.35	56.84	5.09	TCaacTttcactTCAGT
17_89	NA	NA	43.67	3.84	TCaactttcactTCAGT
17_90	29.17	3.73	37.06	3.81	TcAActttcactTCAGT
17_91	61.71	7.15	71.61	3.90	TcAaCtttcactTCAGT
17_92	56.04	3.53	65.82	5.45	TcaaCtttcactTCAGT

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%		對照物之PAPD7 mRNA%		化合物(CMP)
	5 μM		5 μM		
17_93	45.09	4.71	56.40	2.59	TcaactttcactTCAGT
17_94	69.38	7.28	70.95	4.84	TCAACtttcactTCaGT
17_95	64.57	3.46	70.96	2.87	TCAAcTttcactTCaGT
17_96	34.51	2.38	39.62	1.63	TCAActttcactTCaGT
17_97	55.05	10.06	57.09	1.62	TCAaCtttcactTCaGT
17_98	64.97	7.46	63.11	2.12	TCAacTttcactTCaGT
17_99	36.70	4.12	39.75	1.43	TCAactttcactTCaGT
17_100	39.06	NA	41.61	1.24	TCaActttcactTCaGT
17_101	41.26	2.45	49.05	3.40	TCaactttcactTCaGT
17_102	78.96	10.63	60.35	2.12	TcAACtttcactTCaGT
17_103	32.50	2.83	36.44	1.34	TcAActttcactTCaGT
17_104	60.36	6.41	58.67	0.78	TcAaCtttcactTCaGT
17_105	58.78	3.01	65.37	2.47	TcAacTttcactTCaGT
17_106	41.78	7.71	45.57	2.93	TcAactttcactTCaGT
17_107	68.24	10.65	68.52	2.11	TcaaCtttcactTCaGT
17_108	63.66	6.15	69.87	1.49	TcaactttcactTCaGT
17_109	43.39	6.06	44.03	1.22	TCAActttcactTcAGT
17_110	67.71	3.99	68.24	2.49	TCAaCtttcactTcAGT
17_111	38.72	5.67	45.18	4.37	TCaactttcactTcAGT
17_112	74.81	8.54	82.12	2.07	TcAACtttcactTcAGT
17_113	45.61	3.48	49.46	3.00	TcAActttcactTcAGT
17_114	75.79	7.63	72.29	2.16	TcAaCtttcactTcAGT
17_115	75.42	15.41	74.41	3.07	TcaActttcactTcAGT
17_116	65.82	10.42	71.11	2.68	TcaaCtttcactTcAGT
17_117	59.41	10.07	62.29	5.94	TcaactttcactTcAGT
17_118	52.64	NA	52.72	2.61	TCAACtttcactTcaGT
17_119	39.63	NA	40.24	1.12	TCAActttcactTcaGT
17_120	59.98	2.92	50.20	0.85	TCAaCtttcactTcaGT
17_121	43.88	11.36	47.72	4.55	TCAactttcactTcaGT
17_122	64.88	13.05	60.50	3.00	TCaaCtttcactTcaGT
17_123	63.11	5.97	66.33	6.52	TCaactttcactTcaGT
17_124	56.82	7.60	52.41	2.44	TcAaCtttcactTcaGT
17_125	53.85	8.06	61.73	4.31	TcAactttcactTcaGT
17_126	81.50	15.86	84.13	4.80	TcaActttcactTcaGT
17_127	78.91	10.65	82.69	2.51	TcaactttcactTcaGT
17_128	81.11	11.24	78.80	1.05	TCAACtttcacttCAGT
17_129	32.28	2.57	39.12	1.07	TCAactttcacttCAGT
17_130	70.27	8.13	72.06	1.44	TCaACtttcacttCAGT
17_131	52.53	5.34	51.48	1.51	TCaAcTttcacttCAGT
17_132	39.54	5.34	40.49	2.90	TCaActttcacttCAGT

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%		對照物之PAPD7 mRNA%		化合物(CMP)
	5 μM		5 μM		
17_133	49.75	8.73	51.25	2.19	TCaaCtttcacttCAGT
17_134	40.11	4.72	46.40	3.25	TCaacTttcacttCAGT
17_135	32.68	5.78	44.12	1.28	TCaactttcacttCAGT
17_136	73.83	11.05	64.31	14.71	TcAACtttcacttCAGT
17_137	27.45	3.58	37.37	0.87	TcAActttcacttCAGT
17_138	52.94	2.36	52.33	6.75	TcAaCtttcacttCAGT
17_139	33.04	3.96	41.18	2.84	TcAactttcacttCAGT
17_140	51.65	1.57	52.29	3.62	TCAAcTttcacttCaGT
17_141	61.72	2.80	58.93	0.97	TCAaCTttcacttCaGT
17_142	46.19	NA	52.83	5.45	TCAaCtttcacttCaGT
17_143	43.84	1.08	45.66	0.98	TCAacTttcacttCaGT
17_144	37.39	2.38	43.74	1.32	TCAactttcacttCaGT
17_145	67.26	7.35	74.40	4.87	TCaACTttcacttCaGT
17_146	56.45	2.94	56.68	0.48	TCaACtttcacttCaGT
17_147	47.22	1.68	54.43	1.21	TCaAcTttcacttCaGT
17_148	43.18	2.71	56.05	1.42	TCaaCTttcacttCaGT
17_149	45.97	NA	53.84	3.68	TCaacTttcacttCaGT
17_150	59.24	6.22	60.59	3.40	TcAACtttcacttCaGT
17_151	51.93	NA	61.55	5.08	TcAaCtttcacttCaGT
17_152	47.41	5.67	52.89	3.10	TcAactttcacttCaGT
17_153	65.27	4.09	69.29	7.55	TcaActttcacttCaGT
17_154	53.74	NA	62.46	1.61	TcaaCTttcacttCaGT
17_155	66.62	5.23	74.14	3.90	TcaactttcacttCaGT
17_156	48.09	0.70	49.14	1.49	TCAAcTttcacttcAGT
17_157	38.49	2.92	43.72	1.30	TCAActttcacttcAGT
17_158	59.33	3.81	63.90	1.94	TCAaCTttcacttcAGT
17_159	56.79	9.47	55.56	2.69	TCAaCtttcacttcAGT
17_160	50.32	7.20	48.93	2.20	TCaaCTttcacttcAGT
17_161	40.36	4.00	45.81	1.30	TCaacTttcacttcAGT
17_162	64.11	4.76	62.08	1.69	TcAaCtttcacttcAGT
17_163	58.28	NA	59.97	2.18	TcAactttcacttcAGT
17_164	76.29	13.13	77.15	3.83	TcaActttcacttcAGT
17_165	78.09	15.89	72.59	8.69	TcaactttcacttcAGT
17_166	62.49	3.63	64.37	5.16	TCAACTttcacttcaGT
17_167	50.03	8.03	54.73	1.30	TCAACtttcacttcaGT
17_168	51.60	9.81	52.08	4.48	TCAAcTttcacttcaGT
17_169	46.17	5.15	51.40	2.49	TCAActttcacttcaGT
17_170	52.75	11.01	54.83	2.69	TCAaCTttcacttcaGT
17_171	53.33	9.21	54.36	2.78	TCAaCtttcacttcaGT
17_172	58.21	6.31	58.05	1.23	TCAactttcacttcaGT

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%		對照物之PAPD7 mRNA%		化合物(CMP)
	5 μM		5 μM		
17_173	53.76	2.90	58.61	1.13	TCaACTttcacttcaGT
17_174	50.25	5.79	50.99	7.67	TCaACtttcacttcaGT
17_175	51.82	4.61	54.72	1.85	TCaActttcacttcaGT
17_176	53.43	NA	58.36	6.34	TCaaCtttcacttcaGT
17_177	57.85	3.78	63.73	2.53	TCaacTttcacttcaGT
17_178	62.40	7.11	60.69	2.19	TcAActttcacttcaGT
17_179	58.09	9.19	57.23	4.50	TcAaCtttcacttcaGT
17_180	74.45	11.02	75.46	4.00	TcAactttcacttcaGT
17_181	90.80	14.30	82.83	2.65	TcaActttcacttcaGT
17_182	74.91	NA	75.31	4.39	TcaaCtttcacttcaGT
17_183	88.59	4.23	85.23	2.44	TcaactttcacttcaGT
18_1	32.92	3.39	35.69	3.82	TCAactttcacttCAG
18_250	100.08	10.66	88.51	4.20	TCAACtttcaCTTCAG
18_251	84.40	7.39	80.86	4.12	TCAActttcaCTTCAG
18_252	91.54	3.68	89.30	5.79	TCAaCtttcaCTTCAG
18_253	91.81	6.31	89.37	3.90	TCaACtttcaCTTCAG
18_254	85.25	10.05	84.67	2.91	TCaaCtttcaCTTCAG
18_255	86.24	2.27	87.98	0.91	TcaaCtttcaCTTCAG
18_256	78.51	4.22	82.48	9.24	TcaactttcaCTTCAG
18_257	89.59	11.37	90.01	5.75	TcAaCtttcaCTTcAG
18_258	95.95	14.37	92.27	12.06	TcaaCtttcaCTTcAG
18_259	81.62	8.01	75.93	5.23	TcaactttcaCTTcAG
18_260	89.34	4.48	92.90	6.69	TCAaCtttcaCTtCAG
18_261	54.74	NA	59.78	4.39	TCAactttcaCTtCAG
18_262	91.32	12.46	85.83	4.88	TCaaCtttcaCTtCAG
18_263	53.49	6.41	55.73	1.72	TCaactttcaCTtCAG
18_264	77.00	7.13	83.85	2.44	TcAACtttcaCTtCAG
18_265	82.71	2.41	80.20	3.21	TcaaCtttcaCTtCAG
18_266	65.50	14.42	63.32	7.76	TcaactttcaCTtCAG
18_267	88.30	14.79	88.12	2.67	TCAACtttcaCTtcAG
18_268	85.83	5.66	80.25	1.37	TCAActttcaCTtcAG
18_269	84.52	3.17	89.90	6.04	TCAaCtttcaCTtcAG
18_270	57.28	7.24	62.34	NA	TCAactttcaCTtcAG
18_271	84.49	8.06	91.51	3.02	TCaACtttcaCTtcAG
18_272	76.13	4.46	79.90	NA	TCaActttcaCTtcAG
18_273	85.88	7.38	97.42	4.00	TcAaCtttcaCTtcAG
18_274	95.40	13.18	95.86	1.55	TcaaCtttcaCTtcAG
18_275	95.60	10.21	92.33	2.77	TCAACtttcaCtTCAG
18_276	83.72	6.59	80.77	2.02	TCAActttcaCtTCAG
18_277	90.13	10.30	96.27	13.83	TCAaCtttcaCtTCAG

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%		對照物之PAPD7 mRNA%		化合物(CMP)
	5 μM		5 μM		
18_278	55.67	8.13	62.46	6.54	TCAactttcaCtTCAG
18_279	87.22	13.33	88.16	8.73	TCaACtttcaCtTCAG
18_280	76.65	3.97	79.84	12.72	TCaActttcaCtTCAG
18_281	81.18	8.97	84.87	7.12	TCaaCtttcaCtTCAG
18_282	61.04	7.74	61.76	1.66	TCaactttcaCtTCAG
18_283	84.65	3.34	80.88	2.96	TCaaCtttcaCtTcAG
18_284	61.02	6.86	62.10	2.82	TCaactttcaCtTcAG
18_285	86.61	3.69	95.03	18.61	TcAACtttcaCtTcAG
18_286	84.98	9.65	85.00	14.32	TcAActttcaCtTcAG
18_287	86.45	4.35	88.69	7.72	TcAaCtttcaCtTcAG
18_288	57.67	1.82	61.38	NA	TcAactttcaCtTcAG
18_289	79.05	6.07	83.92	4.10	TcaActttcaCtTcAG
18_290	87.52	9.96	91.14	2.20	TcaaCtttcaCtTcAG
18_291	73.29	5.03	69.25	5.43	TcaactttcaCtTcAG
18_292	72.78	7.03	68.16	1.00	TCAACtttcaCttCAG
18_293	59.43	5.50	58.08	2.89	TCAActttcaCttCAG
18_294	75.84	3.56	63.66	3.73	TCAaCtttcaCttCAG
18_295	46.89	3.57	49.06	2.63	TCAactttcaCttCAG
18_296	65.42	3.75	63.31	3.08	TCaACtttcaCttCAG
18_297	58.20	6.79	55.76	1.22	TCaActttcaCttCAG
18_298	66.88	4.87	66.09	3.03	TCaaCtttcaCttCAG
18_299	57.00	3.54	52.43	0.96	TCaactttcaCttCAG
18_300	67.40	4.43	64.15	3.50	TcAACtttcaCttCAG
18_301	76.29	2.94	66.61	0.93	TcaACtttcaCttCAG
18_302	79.40	6.94	75.09	2.40	TcaActttcaCttCAG
18_303	80.86	2.61	67.53	3.70	TCAACtttcaCttcAG
18_304	67.19	3.65	64.77	2.65	TCAActttcaCttcAG
18_305	79.81	7.90	76.61	4.75	TCAaCtttcaCttcAG
18_306	65.48	4.30	60.08	1.89	TCAactttcaCttcAG
18_307	70.08	6.13	70.40	2.08	TCaACtttcaCttcAG
18_308	70.99	2.21	71.46	3.87	TCaActttcaCttcAG
18_309	69.43	6.30	81.14	12.38	TCaaCtttcaCttcAG
18_310	73.04	7.86	73.31	4.69	TCaactttcaCttcAG
18_311	72.32	9.45	78.61	8.91	TcAACtttcaCttcAG
18_312	67.82	11.23	78.05	7.27	TcAActttcaCttcAG
18_313	75.81	10.76	78.01	7.76	TcAaCtttcaCttcAG
18_314	66.04	5.65	75.33	8.56	TcAactttcaCttcAG
18_315	78.82	5.66	75.34	2.78	TcaACtttcaCttcAG
18_316	87.37	14.72	95.41	6.94	TcaaCtttcaCttcAG
18_317	79.19	4.27	94.13	12.76	TcaactttcaCttcAG

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%		對照物之PAPD7 mRNA%		化合物(CMP)
	5 μM		5 μM		
18_318	59.57	10.72	63.41	2.62	TCAActttcacTTCAG
18_319	84.55	4.72	81.60	3.53	TCAaCtttcacTTCAG
18_320	72.74	2.03	79.32	10.24	TCaACtttcacTTCAG
18_321	72.73	6.17	74.90	3.78	TcAACtttcacTTCAG
18_322	70.71	12.19	72.65	3.47	TcAaCtttcacTTCAG
18_323	63.05	4.68	64.11	2.23	TcaaCtttcacTTCAG
18_324	90.00	7.49	79.94	4.07	TCAACtttcacTTcAG
18_325	79.21	4.73	75.34	2.42	TCAaCtttcacTTcAG
18_326	68.92	NA	67.74	4.83	TCaaCtttcacTTcAG
18_327	56.44	4.90	56.48	2.86	TcAActttcacTTcAG
18_328	75.87	4.14	71.99	4.42	TcAaCtttcacTTcAG
18_329	61.35	2.64	57.83	2.46	TcAactttcacTTcAG
18_330	82.34	3.56	78.64	4.39	TcaaCtttcacTTcAG
18_331	75.40	6.43	72.02	3.95	TcaactttcacTTcAG
18_332	72.69	7.00	73.99	3.23	TCAaCtttcacTtCAG
18_333	47.08	4.26	45.64	2.17	TCaActttcacTtCAG
18_334	63.55	2.17	61.47	5.18	TCaaCtttcacTtCAG
18_335	45.43	2.17	43.67	0.51	TcAActttcacTtCAG
18_336	62.16	1.68	63.10	4.22	TcaactttcacTtCAG
18_337	68.12	1.83	69.62	5.48	TCAACtttcacTtcAG
18_338	58.66	3.79	55.57	3.90	TCAActttcacTtcAG
18_339	64.78	3.20	67.31	4.73	TCAaCtttcacTtcAG
18_340	73.84	12.62	70.76	2.66	TCaaCtttcacTtcAG
18_341	63.86	1.31	62.80	2.97	TCaactttcacTtcAG
18_342	63.62	7.33	62.67	3.14	TcAACtttcacTtcAG
18_343	77.34	8.12	76.95	8.74	TcAaCtttcacTtcAG
18_344	77.52	4.63	72.61	19.40	TcaaCtttcacTtcAG
18_345	44.88	5.16	44.48	2.03	TCaACtttcactTCAG
18_346	33.58	3.96	33.46	0.75	TCaActttcactTCAG
18_347	25.34	3.90	27.48	1.20	TcAActttcactTCAG
18_348	72.22	13.10	69.54	2.55	TcaActttcactTCAG
18_349	60.34	3.62	62.20	3.43	TcaactttcactTCAG
18_350	42.64	7.75	39.08	1.64	TCAActttcactTcAG
18_351	64.87	4.90	60.46	2.58	TCaaCtttcactTcAG
18_352	60.50	8.75	58.85	NA	TCaactttcactTcAG
18_353	46.91	7.66	48.41	2.35	TcAActttcactTcAG
18_354	56.92	5.54	55.90	3.41	TcaACtttcactTcAG
18_355	83.71	14.79	81.27	2.26	TcaActttcactTcAG
18_356	39.74	8.56	46.46	NA	TCaACtttcacttCAG
18_357	38.75	4.00	38.86	1.61	TCaActttcacttCAG

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%		對照物之PAPD7 mRNA%		化合物(CMP)
	5 μM		5 μM		
18_358	38.88	4.61	43.88	5.77	TcaACtttcacttCAG
18_359	77.53	8.61	72.87	3.73	TcaActttcacttCAG
18_360	78.21	NA	75.73	4.38	TcaactttcacttCAG
18_361	57.41	NA	51.70	2.51	TcAaCtttcacttcAG
19_4	101.90	8.84	105.29	4.25	TGTTTcaataCTAAAA
19_5	105.24	11.89	100.23	3.22	TGTTtcaataCTAAAA
19_6	99.75	6.33	104.03	3.46	TGTtTcaataCTAAAA
19_7	91.29	NA	91.20	2.56	TGTttcaataCTAAAA
19_8	106.37	NA	100.46	3.70	TGtTTcaataCTAAAA
19_9	108.42	11.96	101.59	4.05	TGttTcaataCTAAAA
19_10	100.39	8.50	102.93	6.06	TgTTTcaataCTAAAA
19_11	90.83	3.68	92.38	3.27	TGTTTcaataCTAaAA
19_12	90.86	3.89	91.69	3.53	TGTTtcaataCTAaAA
19_13	89.85	3.87	91.34	2.59	TGTtTcaataCTAaAA
19_14	94.01	8.75	94.66	2.33	TGTttcaataCTAaAA
19_15	92.12	2.54	91.25	2.22	TGtTTcaataCTAaAA
19_16	97.86	5.30	93.85	1.92	TgTTTcaataCTAaAA
19_17	105.50	15.59	99.75	4.80	TGTTTcaataCTaAAA
19_18	102.61	5.30	96.26	2.40	TGTTtcaataCTaAAA
19_19	94.76	5.45	94.05	2.41	TGTtTcaataCTaAAA
19_20	97.80	9.88	102.61	9.09	TGTTTcaataCTaaAA
19_21	95.95	9.14	89.84	2.06	TGTTtcaataCTaaAA
19_22	101.79	7.29	95.45	3.90	TGTTTcaataCtAAAA

【0384】 根據此等資料可看出，基於基元序列SEQ ID NO: 19之LNA間隔體設計具有極低(0至10%)的PAPD5及PAPD7基因表現阻斷。

【0385】

實例4：所選擇反義寡核苷酸在HeLa細胞中之活體外EC50及功效.

用以下寡核苷酸濃度50、15.81、5.00、1.58、0.50、0.16、0.05及0.016 μM，使用相同分析測定實例1及實例3中表現最佳的寡核苷酸之EC50及功效(KD)。

【0386】 使用來自drc套裝程式(v3.0-1)之R函數drm()來計算PAPD5及PAPD7 mRNA表現之EC 50、最大KD (功效)，使四位參數的log-

logistic函數與隨寡核苷酸濃度變化之相關基因表現擬合，以獲得EC50及最大基因表現阻斷之值。結果展示於表16中。

表16：抗PAPD5/PAPD7化合物針對HeLa細胞中之PAPD5及PAPD7 mRNA表現之EC50及最大KD.

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7				化合物
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
17_7	1.45	7.29	2.40	0.55	8.00	6.58	3.13	0.65	TcAactttcactTcAGT
17_8	7.66	4.14	3.08	0.42	5.37	5.16	4.00	0.62	TcAActttcactTcaGT
17_10	0.00	2.40	2.30	0.19	3.31	5.90	3.79	0.68	TCAActttcacttCaGT
17_12	6.52	3.37	2.72	0.31	11.14	4.37	3.32	0.49	TCaactttcacttCaGT
17_13	0.68	5.12	2.43	0.42	2.29	4.83	3.64	0.55	TcAActttcacttCaGT
17_14	0.19	5.00	2.51	0.42	3.13	4.54	3.69	0.52	TCAactttcacttcAGT
17_51	3.29	3.89	1.41	0.21	5.81	1.20	1.78	0.08	TCaactttcacTtCAGT
17_57	2.61	7.96	1.54	0.47	3.07	3.45	1.76	0.21	TCAactttcacTtCaGT
17_86	0.00	3.77	1.19	0.17	0.00	3.32	2.01	0.22	TCaActttcactTCAGT
17_89	6.03	2.64	1.02	0.11	9.23	3.65	1.44	0.21	TCaactttcactTCAGT
17_90	2.43	5.44	1.38	0.29	1.87	5.63	1.95	0.40	TcAActttcactTCAGT
17_96	3.27	2.62	1.85	0.18	0.00	3.44	1.99	0.24	TCAActttcactTCaGT
17_99	0.00	3.61	1.42	0.18	0.55	5.03	1.57	0.28	TCAactttcactTCaGT
17_100	1.01	2.65	1.66	0.16	3.81	3.46	1.89	0.24	TCaActttcactTCaGT
17_103	0.00	2.69	1.09	0.12	0.00	3.70	1.46	0.21	TcAActttcactTCaGT
17_111	3.45	3.62	1.39	0.20	2.65	5.82	2.03	0.41	TCaactttcactTcAGT
17_119	0.00	6.24	1.75	0.39	0.30	3.81	1.86	0.25	TCAActttcactTcaGT
17_129	0.00	2.62	1.02	0.11	2.60	2.44	1.41	0.13	TCAactttcacttCAGT
17_132	1.71	2.02	1.27	0.10	0.00	4.17	1.74	0.26	TCaActttcacttCAGT
17_135	0.00	3.23	1.24	0.14	8.56	4.86	2.04	0.38	TCaactttcacttCAGT
17_137	0.00	2.80	1.07	0.12	1.34	3.94	1.64	0.23	TcAActttcacttCAGT
17_139	0.00	3.62	1.43	0.20	2.48	5.82	1.89	0.39	TcAactttcacttCAGT
17_144	0.91	2.35	1.40	0.12	1.53	1.58	1.95	0.11	TCAactttcacttCaGT
17_157	2.94	2.87	1.27	0.14	2.32	3.12	1.62	0.18	TCAActttcacttcAGT
18_1	2.74	1.41	1.82	0.09	5.06	2.24	2.03	0.16	TCAactttcacttCAG
18_5	4.25	6.93	4.08	0.82	6.91	4.42	3.35	0.47	TCAActttcacTtCAG
18_6	5.49	4.00	2.97	0.39	8.16	4.67	2.93	0.45	TCaactttcacTtCAG
18_10	0.00	6.55	1.60	0.38	0.00	3.59	2.17	0.26	TCAActttcactTCAG
18_12	1.34	3.34	1.69	0.20	0.84	4.01	2.37	0.32	TCAactttcactTCAG
18_15	5.89	2.84	2.92	0.28	6.85	3.64	3.10	0.39	TcAACtttcactTcAG
18_18	4.23	4.44	2.71	0.41	2.40	10.93	2.76	0.88	TCAACtttcacttCAG
18_19	2.22	3.25	2.04	0.23	1.66	5.12	2.53	0.44	TCAActttcacttCAG

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7				化合物
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
18_20	0.00	3.21	2.56	0.27	0.00	4.96	2.81	0.47	TCAaCtttcacttCAG
18_21	2.13	3.08	2.52	0.25	5.72	2.45	2.73	0.23	TCaaCtttcacttCAG
18_23	0.49	4.56	2.65	0.39	0.53	3.28	3.02	0.31	TCAACtttcacttcAG
18_24	0.29	6.14	2.82	0.54	0.00	6.27	2.95	0.61	TCAActttcacttcAG
18_25	2.22	5.75	2.55	0.49	0.00	3.68	3.13	0.36	TCAaCtttcacttcAG
18_27	0.00	4.13	2.30	0.30	1.21	2.04	2.87	0.19	TCaACtttcacttcAG
18_28	10.11	3.82	4.52	0.56	12.26	11.67	5.13	1.78	TCaaCtttcacttcAG
18_30	1.60	3.21	2.56	0.27	0.00	3.47	3.10	0.34	TcAACtttcacttcAG
18_346	0.56	3.27	1.27	0.17	1.43	1.58	1.49	0.09	TCaActttcactTCAG
18_347	0.16	3.81	0.87	0.14	0.00	1.55	1.17	0.07	TcAActttcactTCAG
18_350	0.00	3.12	1.54	0.17	1.43	1.29	2.10	0.09	TCAActttcactTcAG
18_357	0.00	2.87	1.61	0.18	0.00	1.97	2.18	0.15	TCaActttcacttCAG
18_358	0.00	2.30	1.54	0.13	0.15	1.91	2.31	0.14	TcaACtttcacttCAG

【0387】

實例5：使用靶向PAPD5及PAPD7之所選擇反義寡核苷酸對感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞之活體外效應.

基本上使用具有以下改變的實例2之分析，在ASGPR-dHepaRG中對在實例3中篩檢的一系列寡核苷酸進行篩檢。在感染HBV之ASGPR-dHepaRG中，用以下寡核苷酸濃度20、6.67及2.22 μM及表17中之對比分子進行篩檢。

【0388】出於比較目的，將表17中PAPD5單靶向寡核苷酸及PAPD7單靶向寡核苷酸之組合與本發明之寡核苷酸一起測試。

表17：PAPD5及PAPD7單靶向寡核苷酸之組合

描述	化合物	SEQ ID NO	參考文獻
PAPD5及PAPD7單靶向組合1 (combo1)	CAAaggttgttgtacTCT	31	PCT/EP2017/064980
	CAGTtttatgctaatCA	32	PCT/EP2017/064980
PAPD5及PAPD7單靶向組合2 (combo2)	GTAttcttattcttgCT	33	PCT/EP2017/064980
	CATTgcttttataatccTA	34	PCT/EP2017/064980

【0389】 HBsAg及HBeAg水準之降低展示於表18及表19中，值越大，抑制越大。

表18：三種濃度的抗PAPD5/PAPD7化合物在感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞中對HBsAg之活體外功效(3次之平均值).

CMP ID NO	20 μM		6.67 μM		2.22 μM		化合物
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
17_51	-9.61	19.93	-30.60	9.19	-33.16	6.96	TCaactttcacTtCAGT
17_57	9.44	6.27	-18.18	8.10	-33.24	6.19	TCAactttcacTtCaGT
17_86	20.58	5.80	-5.34	4.43	-8.03	5.54	TCaActttcactTCAGT
17_89	2.66	3.48	-12.71	2.14	-7.18	7.05	TCaactttcactTCAGT
17_90	40.07	6.93	3.05	14.90	-11.67	7.22	TcAActttcactTCAGT
17_96	58.09	7.77	36.82	3.53	4.92	4.06	TCAActttcactTCaGT
17_99	25.54	6.97	5.75	8.72	-7.25	5.93	TCAactttcactTCaGT
17_100	43.85	7.30	15.20	12.19	-10.24	9.46	TCaActttcactTCaGT
17_103	41.44	9.31	25.07	2.93	9.98	3.98	TcAActttcactTCaGT
17_111	-5.59	7.25	-7.04	3.62	-8.11	6.03	TCaactttcactTcAGT
17_119	73.06	2.91	51.21	3.44	13.11	9.33	TCAActttcactTcaGT
17_129	37.17	10.95	9.73	10.63	2.19	14.92	TCAactttcacttCAGT
17_132	41.31	5.57	11.54	5.29	-10.07	4.00	TCaActttcacttCAGT
17_135	3.24	6.43	2.61	10.50	-13.05	2.27	TCaactttcacttCAGT
17_137	60.37	4.60	44.00	4.51	13.77	1.76	TcAActttcacttCAGT
17_139	51.89	6.99	25.28	5.62	-9.98	3.81	TcAactttcacttCAGT
17_144	15.51	9.49	2.98	11.13	-14.47	6.57	TCAactttcacttCaGT
17_157	60.44	2.21	43.72	7.14	-0.43	5.64	TCAActttcacttcAGT
18_1	90.68	1.23	75.99	2.96	17.58	8.44	TCAactttcacttCAG
18_346	87.27	1.42	51.65	5.99	-0.36	6.52	TCaActttcactTCAG
18_347	88.09	2.70	66.31	4.12	1.27	11.46	TcAActttcactTCAG
18_350	82.82	2.94	68.17	3.68	25.39	3.40	TCAActttcactTcAG
18_357	91.46	1.63	77.08	2.24	35.54	3.18	TCaActttcacttCAG
18_358	83.98	3.39	63.78	6.55	26.29	5.45	TcaACtttcacttCAG
Combo1	72.08	0.75	58.03	2.25	21.27	8.25	
Cambo2	71.77	4.54	67.54	3.72	50.53	5.82	

表19：三種濃度的抗PAPD5/PAPD7化合物在感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞中對HBeAg之活體外功效(3次之平均值).

CMP ID NO	20 μM		6.67 μM		2.22 μM		化合物
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
17_51	-39.37	39.73	-71.52	24.98	-89.89	24.95	TCaactttcacTtCAGT
17_57	2.88	4.42	-38.92	11.07	-76.67	6.90	TCAactttcacTtCaGT
17_86	22.69	5.54	-20.63	5.70	-42.45	4.40	TCaActttcactTCAGT
17_89	-11.41	3.45	-36.53	9.77	-34.92	9.69	TCaactttcactTCAGT
17_90	50.40	8.09	-4.45	25.09	-36.73	16.16	TcAActttcactTCAGT

CMP ID NO	20 μM		6.67 μM		2.22 μM		化合物
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
17_96	68.32	9.42	47.89	5.53	2.93	16.50	TCAActttcactTCaGT
17_99	34.82	8.81	15.96	21.39	-13.36	13.51	TCAactttcactTCaGT
17_100	55.17	5.99	20.03	20.34	-25.12	18.75	TCaActttcactTCaGT
17_103	48.08	14.67	28.80	9.35	7.18	12.00	TcAActttcactTCaGT
17_111	-5.24	15.62	-10.26	3.22	-18.78	9.24	TCaactttcactTcAGT
17_119	83.29	3.11	69.67	1.75	24.17	9.29	TCAActttcactTcaGT
17_129	47.32	8.81	19.21	17.51	-6.65	24.28	TCAactttcacttCAGT
17_132	59.04	4.63	21.83	1.86	-14.91	0.44	TCaActttcacttCAGT
17_135	8.35	11.28	2.09	13.51	-25.60	9.12	TCaactttcacttCAGT
17_137	73.77	2.83	58.40	3.45	18.22	1.27	TcAActttcacttCAGT
17_139	64.19	7.67	39.45	5.57	-17.73	3.08	TcAactttcacttCAGT
17_144	24.74	7.77	12.21	16.40	-31.19	11.36	TCAactttcacttCaGT
17_157	75.79	1.10	61.26	4.35	9.64	7.17	TCAActttcacttcAGT
18_1	97.88	1.00	89.38	2.73	39.44	12.14	TCAactttcacttCAG
18_346	90.95	3.99	61.25	4.11	-4.13	6.95	TCaActttcactTCAG
18_347	91.45	3.48	78.72	2.03	9.18	8.96	TcAActttcactTCAG
18_350	92.56	3.36	80.54	6.12	41.46	7.29	TCAActttcactTcAG
18_357	96.37	1.27	87.86	2.94	51.94	2.98	TCaActttcacttCAG
18_358	89.92	0.54	76.73	7.28	37.70	9.45	TcaACtttcacttCAG
Combo 1	79.37	2.03	68.47	2.04	25.24	12.68	
Combo 2	75.26	2.05	72.07	3.78	59.69	2.36	

【0390】 根據此等資料可看出，與組合處理(2×20 μM)相比，表現最佳的雙特異性PAPD5/PAPD7寡核苷酸在具有一半寡核苷酸濃度時就HBsAg及HBeAg降低而言具有更佳效應。

【0391】

實例6靶向HeLa細胞中之PAPD5及PAPD7之立體限定反義寡核苷酸之活體外功效的篩檢

為了甚至進一步擴展關於基元序列SEQ ID NO: 18之多樣性，基於具有CMP ID NO 18_1之立體無規母體化合物產生立體限定寡核苷酸庫。

【0392】 在如實例1中所描述之活體外實驗中進行功效測試，不同的係以1 μM且一些以5 μM進行篩檢。

【0393】 相對PAPD5 mRNA及PAPD7 mRNA表現水準以母體寡核苷酸之百分比形式展示於表20中，亦即，值越大，抑制越佳。

表20：立體限定的抗PAPD5/PAPD7化合物之活體外功效(藉由雙螺旋體QPCR進行單次實驗)。PAPD5及PAPD7 mRNA水準相對於HeLa細胞中之GUSB正規化，且以對照物(經PBS處理之細胞)之百分比形式展示。

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%				對照物之PAPD7 mRNA%				立體限定
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
18_1	100.0	6.3			100.0	3.4			TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXXH
18_32	87.0	5.1			94.7	0.9			RSSRXXXXXXXXXXXH
18_33	76.4	NA			89.7	1.7			XRSSRXXXXXXXXXXH
18_34	79.8	6.7			91.5	2.3			XXRSSRXXXXXXXXXH
18_35	70.0	10.8			86.7	3.8			XXXRSSRXXXXXXXXH
18_36	102.5	7.8			107.4	3.1			XXXXRSSRXXXXXXH
18_37	88.8	7.6			95.1	4.5			XXXXXRSSRXXXXXH
18_38	68.3	6.5			82.0	3.6			XXXXXXRSSRXXXXH
18_39	87.2	5.7			93.8	5.0			XXXXXXXRSSRXXXH
18_40	92.2	3.5			96.3	5.5			XXXXXXXXRSSRXXH
18_41	81.1	1.3			95.2	7.6			XXXXXXXXXRSSRXH
18_42	78.0	3.8			92.0	9.4			XXXXXXXXXXRSSRH
18_43	80.4	3.4			92.7	3.6			XXXXXXXXXXXRSSRH
18_44	79.4	3.5			89.7	3.4			XXXXXXXXXSSSSSRH
18_45	75.2	8.2			88.7	2.4			XXXXXXXXXRRRRRRH
18_46	86.2	6.5			91.0	6.7			XXXXXXXXXSSRRSRH
18_47	79.7	6.2			85.7	1.5			XXXXXXXXXSSSRSRH
18_48	80.6	1.6			87.5	1.5			XXXXXXXXXSSSRRSH
18_49	79.9	3.2			101.8	6.5			XXXXXXXXXSRSSSSH
18_50	82.7	3.1			88.9	2.2			XXXXXXXXXRSRSR

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%				對照物之PAPD7 mRNA%				立體限定
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
									SH
18_51	78.0	5.7			90.2	2.9			XXXXXXXXXSSSSRSH
18_52	90.1	6.0			93.7	1.1			XXXXXXXXXSSRRSSH
18_53	82.7	8.7			90.7	3.2			XXXXXXXXXRRSSSSH
18_54	63.3	13.2			77.8	6.4			XXXXXXXXXRSSRRRH
18_55	73.9	6.2			90.9	1.6			XXXXXXXXXSRRRRSH
18_56	83.1	5.6			98.5	6.4			XXXXXXXXXSSRSRRH
18_57	73.4	6.8			89.6	8.2			XXXXXXXXXRRRSRRH
18_58	89.1	2.2			98.7	2.8			XXXXXXXXXRRSRSRH
18_59	73.2	8.5			91.7	2.5			XXXXXXXXXSSRRRSH
18_60	88.8	4.2			93.3	3.4			XXXXXXXXXSRRSSSH
18_61	77.0	13.6			81.6	13.7			XXXXXXXXXRRRRRSH
18_62	75.6	8.7			87.8	8.5			XXXXXXXXXRRSSRRH
18_63	74.8	5.0			85.5	1.4			XXXXXXXXXRSRRRRH
18_64	86.9	7.3			92.2	2.5			XXXXXXXXXSRRRSSH
18_65	77.8	10.3			89.0	7.4			XXXXXXXXXSRSRSRH
18_66	81.7	10.2			88.9	6.1			XXXXXXXXXRSSSSRH
18_67	77.6	7.4			81.1	4.7			XXXXXXXXXSSSSRRH
18_68	88.9	9.2			91.3	2.7			XXXXXXXXXRRSSSRH
18_69	77.8	3.8			89.9	4.0			XXXXXXXXXRSSRRSH
18_70	75.9	11.7			83.9	7.8			XXXXXXXXXRSSSRRH
18_71	84.2	6.7			88.7	1.4			XXXXXXXXXSRRRRRH
18_72	93.6	2.3			95.0	1.7			XXXXXXXXXRRSRSSH
18_73	90.5	4.3			92.4	2.9			XXXXXXXXXRSRSSRH
18_74	88.3	10.5			88.2	3.0			XXXXXXXXXRSRSR

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%				對照物之PAPD7 mRNA%				立體限定
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
									RH
18_75	85.2	7.1			89.0	3.1			XXXXXXXXXSRRRSRH
18_76	99.6	2.7			99.5	2.2			XXXXXXXXXRRSRRSH
18_77	87.4	1.5			87.2	1.8			XXXXXXXXXSSSRRRH
18_78	80.6	10.4			83.5	5.2			XXXXXXXXXRSRRSRH
18_79	89.3	6.8			98.7	3.4			XXXXXXXXXSRRSRSH
18_80	85.9	2.0			83.2	2.8			XXXXXXXXXRRSRRRH
18_81	92.4	5.0			84.1	NA			XXXXXXXXXSRRSSRH
18_82	86.8	3.4			89.8	3.0			XXXXXXXXXSRSSSRH
18_83	93.1	4.7			92.4	3.3			XXXXXXXXXRSRRRSH
18_84	91.1	4.9			93.4	5.2			XXXXXXXXXSSSRSSH
18_85	84.3	3.9			87.9	1.6			XXXXXXXXXSSRSSRH
18_86	86.2	8.1			84.6	2.2			XXXXXXXXXRSSRSSH
18_87	77.3	9.7			90.6	0.9			XXXXXXXXXSRSSRSH
18_88	85.8	5.4			92.4	3.0			XXXXXXXXXSSSSSSH
18_89	94.9	5.7			95.8	7.3			XXXXXXXXXRSRRSSH
18_90	91.2	6.3			92.9	2.3			XXXXXXXXXRRRRSRH
18_91	85.9	4.1			90.4	5.0			XXXXXXXXXSSRSRSH
18_92	84.7	6.5			90.1	9.3			XXXXXXXXXRRRRSSH
18_93	81.7	6.5			90.6	4.0			XXXXXXXXXRSRSSSH
18_94	82.2	7.7			82.9	8.0			XXXXXXXXXRSSRSRH
18_95	89.4	1.9			84.9	7.5			XXXXXXXXXRRRSRSH
18_96	80.1	3.7			85.0	5.9			XXXXXXXXXRRSSRSH
18_97	68.9	7.5			82.3	4.8			XXXXXXXXXSRSSRRH
18_98	81.7	4.1			93.9	6.9			XXXXXXXXXSRRSR

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%				對照物之PAPD7 mRNA%				立體限定
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
									RH
18_99	97.7	5.4			97.7	8.7			XXXXXXXXXSRSRSSH
18_100	77.5	3.7			85.4	4.1			XXXXXXXXXSRSRRRH
18_101	77.9	7.1			88.3	4.3			XXXXXXXXXSSRSSSH
18_102	77.3	6.3			93.0	2.8			XXXXXXXXXRSSSSSH
18_103	74.8	3.7			86.4	1.2			XXXXXXXXXRSSSRSH
18_104	90.3	6.1			91.5	2.3			XXXXXXXXXRRRSSRH
18_105	95.7	7.2			102.9	1.7			XXXXXXXXXRRRSSSH
18_106	79.7	5.4			85.7	1.2			XXXXXXXXXSRSRRSH
18_107	87.6	4.4			89.0	2.2			XXXXXXXXXSSRRRRH
18_108	86.4	10.6			95.3	4.0			XXXXXXXXXXSSRSSH
18_109	99.1	2.5			99.0	6.6			XXXXXXXXXXRRRSSH
18_110	91.1	5.4			93.1	3.5			XXXXXXXXXXRRSSRH
18_111	103.1	2.9			99.1	6.2			XXXXXXXXXXRSSSRH
18_112	96.5	2.7			90.7	2.5			XXXXXXXXXXRRSRRH
18_113	76.0	17.5			90.4	3.7			XXXXXXXXXXSSSSRH
18_114	86.9	3.4			88.8	4.5			XXXXXXXXXXRRRRRH
18_115	94.7	8.1			94.1	3.8			XXXXXXXXXXSRSSSH
18_116	79.8	4.1			83.7	2.6			XXXXXXXXXXSSRSRH
18_117	88.3	6.6			95.6	4.1			XXXXXXXXXXRSSRSH
18_118	83.6	7.9			86.8	2.1			XXXXXXXXXXRSRRRH
18_119	85.2	2.3			88.7	2.5			XXXXXXXXXXSRRRRH
18_120	86.2	6.8			91.9	0.7			XXXXXXXXXXSRRRSH
18_121	90.4	5.9			86.9	0.7			XXXXXXXXXXSSSRSH
18_122	74.2	8.8			79.5	7.8			XXXXXXXXXXRSRS

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%				對照物之PAPD7 mRNA%				立體限定
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
									SH
18_123	82.2	1.0			87.6	1.5			XXXXXXXXXXSSSSSH
18_124	91.0	12.7			111.4	11.9			XXXXXXXXXXSRRSSH
18_125	87.6	6.7			85.7	4.4			XXXXXXXXXXRSRRSH
18_126	81.5	7.1			85.5	1.9			XXXXXXXXXXSSRRSH
18_127	82.9	3.7			96.0	2.3			XXXXXXXXXXRRRSRH
18_128	79.0	3.7			83.5	4.3			XXXXXXXXXXSRSRRH
18_129	98.4	NA			91.7	6.2			XXXXXXXXXXRRSRSH
18_130	90.7	5.4			89.8	2.3			XXXXXXXXXXRRSSSH
18_131	82.2	6.1			89.6	1.0			XXXXXXXXXXRSSSSH
18_132	81.6	6.9			84.2	2.3			XXXXXXXXXXRSSRRH
18_133	88.9	4.1			94.5	4.0			XXXXXXXXXXSRRSRH
18_134	73.6	7.5			83.3	4.3			XXXXXXXXXXSSRRRH
18_135	86.6	10.3			91.0	7.1			XXXXXXXXXXSRSSRH
18_136	93.8	4.5			85.0	8.1			XXXXXXXXXXRRRRSH
18_137	100.6	6.4			83.2	7.2			XXXXXXXXXXRSRSRH
18_138	83.1	9.5			86.5	4.0			XXXXXXXXXXSSSRRH
18_139	82.4	10.8			87.3	2.9			XXXXXXXXXXSRSRSH
18_140	83.9	5.6			78.9	5.1			SSRRRRSSSSSRSSRH
18_141	96.7	9.9			89.2	13.8			SSSSSRRRRRRSRRSH
18_142	81.7	13.0			83.7	7.7			SRSSRSSSRRRSRSRH
18_143	86.4	11.5			80.3	11.7			SRRSSSSRRSRRRRRH
18_144	88.5	7.1			78.6	8.5			SSRRSRSRSSSRSRRH
18_145	75.2	12.2			78.4	3.9			SSSRRRRSRRRSSRRH
18_146	109.4	6.8			105.6	8.1			RRSRSSRRSSSRRSSH

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%				對照物之PAPD7 mRNA%				立體限定
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
18_147	82.8	7.1			80.3	2.9			RSSRRRSSSRSSSRSH
18_148	78.2	7.1			73.3	9.6			SSSSRRRSRSSSRRSH
18_149	78.5	3.9			77.1	14.5			SSSRSSSSSSSRRRRH
18_150	80.2	5.3			75.0	8.5			SSSSRSSSSSSSSSSH
18_151	65.6	21.5			73.0	9.1			RRSRRRRRSSSSSSSH
18_152	98.9	5.4			92.9	3.3			RRRRSRSSRRRRSSSH
18_153	92.1	9.5			93.2	3.1			RRRRRSSRRRSRSSRH
18_154	98.3	4.0			92.3	2.7			SSRRRRSRSRSSRRSH
18_155	77.4	8.1			82.0	3.8			RSSSSSRSSRRSSSSH
18_156	79.9	7.8			81.6	5.9			RRRSSSSSRSRSRRSH
18_157	76.8	4.3			82.6	3.5			RSSSRSRSRRRSRRRH
18_158	81.8	12.8			86.8	4.1			RRSRRSSSRRRRRRSH
18_159	76.4	12.4			77.9	2.8			RRSSSSRSRSSSRSRH
18_160	82.2	16.3			88.8	4.2			RSSRSRSRSRSRSRRH
18_161	76.4	14.9			77.9	4.9			SRRRSSSSRSRSRSRH
18_162	66.6	15.9			80.4	4.1			SRSSSRRSRRRRSSRH
18_163	76.8	14.0			85.3	2.9			RSSRRRSRRSRSSRRH
18_164	88.4	9.4			97.5	5.2			SSRRRSSRSSRRRRSH
18_165	75.1	14.9			85.2	3.0			RSRSSRRSRRRSSSRH
18_166	81.6	6.7			83.9	5.8			RRRRSRRRSSRSRRSH
18_167	74.4	11.7			77.5	4.5			SRRRSSSRSRSSRRRH
18_168	73.9	9.7			77.3	1.9			SRSSRSSSSSRSRSSH
18_169	73.7	15.1			86.2	1.1			SSRRSRSSSSSSRSSSH
18_170	75.8	7.0			82.4	2.0			SSRRRRRSRSRRSSSH
18_171	97.4	2.3			98.5	3.3			SSSRRSSRSRRRRRSH
18_172	85.3	10.9			81.0	2.0			RSSSSSSSRSRRRRRH
18_173	88.5	10.0			92.5	1.4			SSRSRSSRSSRRSRRH
18_174	84.1	11.1			81.5	17.2			SRSRSSSRRRSRRRS

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%				對照物之PAPD7 mRNA%				立體限定
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
									H
18_175	72.7	6.6			79.1	1.1			RRRRRRRSSRRSSSRH
18_176	77.0	14.4			81.9	4.8			SSRSRRRRRSRRSRSH
18_177	81.9	5.6			79.9	10.1			RRSRRRRRRSSRRRSH
18_178	88.9	3.9			94.4	3.1			SSSSRRRRRRRRRSRH
18_179	87.6	11.8			81.5	8.6			SRRRSSRRRSSRRRSH
18_180	75.9	2.9			72.9	11.0			SSSRRRRRSRRSSRRH
18_181	85.3	11.1			86.7	1.9			RRSRRSSSSRRRSSRH
18_182	93.0	9.2			95.4	7.3			SSRRSRSSRRRSSSSH
18_183	83.6	12.3			80.6	5.2			SSRSRRRRSSRSSSRH
18_184	87.0	15.0			79.3	4.5			RRRSRRSRSSRSRRRH
18_185	98.7	4.6			96.8	1.7			RSRSSRSRSRRSRSRH
18_186	87.9	3.7			87.7	5.2			SSSRRRRSSRRSRRRH
18_187	99.1	3.5			99.8	2.3			RSSRRSRRRRSRRRSH
18_188	101.1	5.9			92.8	6.6			SSSRRSSRSRSRSSSH
18_189	106.9	4.2			105.0	3.1			RSRSSSSRSSRRRSSH
18_190	104.8	3.5			96.7	2.2			SSSRSSSRSRRSRSSH
18_191	87.7	10.4			84.9	7.8			RSSRSSSSRSSSSSRH
18_192	86.5	7.9			96.1	1.6			RSSRRSSRSSSRRSRH
18_193	76.5	8.0			80.4	3.2			RSSRRSRSRRSSSSRH
18_194	80.0	4.8			86.4	3.3			RRSSSRRSRRRRSSSH
18_195	100.4	8.3			99.3	1.6			RRRRRSSRSRRSSSRH
18_196	109.5	2.6			113.5	4.2			SSSSRSRRRSSRRRSH
18_197	82.6	1.9			81.0	4.8			RSRRRRRRRRSSRSRH
18_198	87.2	4.6			87.4	6.4			RSRRSSSSRSSRSSRH
18_199	80.9	2.8			91.5	1.0			SSRRSRSSRRRSSSRH
18_200	74.7	11.4			84.8	2.1			RRRRSSSRRSRSRSSH

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%				對照物之PAPD7 mRNA%				立體限定
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
18_201	73.5	13.7			82.0	1.3			RSRRRRRRSRRSSRSH
18_202	70.6	8.6			81.4	1.4			SRRSRRRRRSRSSSSH
18_203	69.8	9.5			73.8	1.4			SRRSRRSSSRSSSSSH
18_204	77.8	6.8			86.3	2.7			SSSRRRRSRSRRRSSH
18_205	73.4	4.2			77.8	2.6			SSRSRSRSSSRSRSRH
18_206	80.6	12.7			90.4	3.6			SSSRRSRRSRRRSRSH
18_207	67.8	7.5			74.3	2.6			SRSSRRRSSSSSRRRH
18_208	71.9	12.0			83.0	4.9			RRSSRSSSSSSRSSRH
18_209	74.0	5.5			83.7	3.4			SRSSRRSSRSRRSRRH
18_210	55.6	14.6	48.5	5.4	84.2	7.2	66.2	4.5	RSRRSSRSRSSRRSSH
18_211	60.5	11.1	52.4	6.7	84.4	6.7	76.4	6.8	RSSSRRSRSSSRSSSH
18_212	53.3	3.3	47.3	3.5	93.4	8.0	60.5	5.6	SSSSSSSSRSRRRSSH
18_213	43.0	8.3	26.1	6.0	72.4	10.7	38.3	8.4	RRSSSSSSSRSSSRRH
18_214	66.6	8.9	97.1	4.2	108.3	7.0	106.6	7.8	SSSRRSSSSRRRRSSH
18_215	61.0	11.2	59.9	8.2	98.3	10.7	76.0	11.9	SSSRRRRRRSSSSRRH
18_216	35.6	9.3	42.2	5.4	56.2	6.8	53.1	12.8	RSRSRRRSSSRRRSRH
18_217	37.6	8.9	73.8	8.8	65.0	6.4	79.6	8.0	SSSSRRSRRRSSRRRH
18_218	101.7	11.6	90.1	1.6	162.0	9.8	100.5	2.4	RSSRRSSRSRRRSSSH
18_219	70.9	10.8	75.5	3.7	97.0	9.1	93.3	4.9	RRSSSSSRRRRSRRSH
18_220	58.0	11.3	62.5	4.0	92.0	8.6	79.5	6.3	RXXXXXXXXXXXXXXH
18_221	66.8	8.8	89.8	4.1	101.2	11.1	109.1	6.9	SXXXXXXXXXXXXXXH
18_222	73.2	6.2	79.4	3.4	108.4	8.8	95.1	4.2	XRXXXXXXXXXXXXXH
18_223	84.1	9.0	98.4	4.9	134.3	6.6	134.7	5.5	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_224	73.3	7.0	91.9	4.7	117.0	6.4	131.4	5.2	XXRXXXXXXXXXXXXH
18_225	76.5	9.3	94.3	7.7	110.1	6.0	108.4	7.6	XXSXXXXXXXXXXXXH
18_226	74.4	11.6	92.4	6.7	102.3	7.6	108.8	6.3	XXXRXXXXXXXXXXXH
18_227	83.1	11.6	109.9	8.4	99.1	14.1	111.2	6.9	XXXSXXXXXXXXXXXH

CMP ID NO	對照物之PAPD5 mRNA%				對照物之PAPD7 mRNA%				立體限定
	1 μM		5 μM		1 μM		5 μM		
18_228	56.4	7.2	55.0	5.5	87.4	3.7	74.5	7.5	XXXXRXXXXXXXXXH
18_229	69.4	6.2	81.4	4.4	113.1	4.6	104.9	7.4	XXXXSXXXXXXXXXH
18_230	66.6	5.8	84.6	3.3	109.3	6.6	106.4	6.7	XXXXXRXXXXXXXXH
18_231	80.7	2.7	109.0	1.1	114.1	5.6	120.8	4.9	XXXXXSXXXXXXXXH
18_232	63.4	4.4	66.6	6.3	101.7	5.2	88.0	8.2	XXXXXXRXXXXXXXH
18_233	68.3	3.1	96.4	8.0	102.4	6.5	120.3	6.6	XXXXXXSXXXXXXXH
18_234	69.9	10.7	98.7	8.9	113.0	5.2	124.2	7.1	XXXXXXXRXXXXXXH
18_235	68.6	16.7	82.3	7.5	91.1	12.4	90.3	9.2	XXXXXXXSXXXXXXH
18_236	114.6	7.6	90.5	2.8	187.8	9.9	113.0	4.6	XXXXXXXXRXXXXXH
18_237	66.4	13.5	66.6	7.3	117.3	12.3	93.2	7.3	XXXXXXXXSXXXXXH
18_238	72.5	5.3	90.1	3.9	122.5	6.6	126.8	4.3	XXXXXXXXXRXXXXH
18_239	39.8	3.0	20.9	5.7	67.2	6.4	29.2	2.1	XXXXXXXXXSXXXXH
18_240	63.0	12.0	92.7	2.0	116.2	7.9	117.7	1.6	XXXXXXXXXXRXXXH
18_241	65.1	15.1	75.4	4.4	105.9	19.9	104.8	5.0	XXXXXXXXXXSXXXH
18_242	65.0	12.7	85.0	3.2	106.0	12.5	114.3	2.4	XXXXXXXXXXXRXXH
18_243	145.2	7.8	112.0	6.0	180.8	6.4	118.8	6.5	XXXXXXXXXXXSXXH
18_244	75.3	9.9	87.8	2.8	110.4	8.1	91.2	4.8	XXXXXXXXXXXXRXH
18_245	81.7	8.6	63.6	5.6	100.3	5.9	79.2	1.9	XXXXXXXXXXXXSXH
18_246	60.3	7.4	71.7	6.2	90.4	8.0	80.8	8.1	XXXXXXXXXXXXXRXH
18_247	70.3	8.0	90.4	6.4	108.4	7.5	94.4	8.1	XXXXXXXXXXXXXSXH
18_248	74.0	7.7	77.4	5.1	87.4	19.5	86.7	7.3	XXXXXXXXXXXXXXRH
18_249	74.8	4.9	88.2	5.4	114.8	5.6	109.7	6.4	XXXXXXXXXXXXXXSH

【0394】

實例7：所選擇的立體限定反義寡核苷酸在HeLa細胞中之活體外EC50及功效.

用以下寡核苷酸濃度33、10.44、3.33、1.044、0.33、0.104、0.033及0.01 μM，使用相同分析測定實例6中表現最佳的寡核苷酸之EC50及功效(KD)。

【0395】 使用來自drc套裝程式(v3.0-1)之R函數drm()來計算PAPD5及PAPD7 mRNA表現之EC 50、最大KD (功效)，使四位參數的log-logistic函數與隨寡核苷酸濃度變化之相關基因表現擬合，以獲得EC50及最大基因表現阻斷之值。結果展示於表21中。

表21：抗PAPD5/PAPD7化合物針對HeLa細胞中之PAPD5及PAPD7 mRNA表現之EC50及最大KD.CMP ID NO 18_1為立體無規母體化合物。

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7				立體限定基元
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
18_1	2.74	1.41	1.82	0.09	5.06	2.24	2.03	0.16	TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXXH
18_36	0.49	2.00	1.19	0.08	0.00	2.77	1.57	0.14	XXXXRSSRXXXXXXXH
18_76	1.83	5.88	3.18	0.54	1.12	7.32	3.38	0.69	XXXXXXXXXRRSRRSH
18_99	0.12	7.43	2.87	0.63	4.53	13.63	3.39	1.30	XXXXXXXXXSRSRSSH
18_109	2.46	3.84	1.59	0.20	2.66	4.77	2.04	0.32	XXXXXXXXXXRRRSSH
18_111	0.36	8.02	2.41	0.59	5.64	3.86	2.88	0.34	XXXXXXXXXXRSSSRH
18_124	0.00	8.02	1.76	0.45	0.00	4.30	2.27	0.28	XXXXXXXXXXSRRSSH
18_146	0.00	4.37	1.59	0.22	0.00	5.67	2.27	0.40	RRSRSSRRSSSRRSSH
18_171	0.00	3.47	1.44	0.17	0.00	5.90	2.24	0.41	SSSRRSSRSRRRRRSH
18_185	2.94	4.54	1.57	0.23	2.34	5.97	2.10	0.40	RSRSSRSRSRRSRSRH
18_187	0.00	2.50	1.73	0.14	0.00	6.11	2.27	0.40	RSSRRSRRRRSRRRSH
18_188	0.00	3.88	1.66	0.21	3.63	6.56	1.94	0.38	SSSRRSSRSRSRSSSH
18_190	3.56	5.01	2.59	0.41	7.41	6.38	3.11	0.62	SSSRSSSRSRRSRSSH
18_196	0.00	2.00	1.31	0.09	1.40	5.30	1.71	0.28	SSSSRSRRRSSRRRSH
18_223	0.00	3.36	1.40	0.16	1.15	4.84	1.83	0.28	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_227	0.00	6.48	1.75	0.37	0.45	6.48	2.20	0.39	XXXSXXXXXXXXXXH

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7				立體限定基元
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
18_231	0.00	3.57	1.37	0.17	0.00	4.34	2.13	0.28	XXXXXSXXXXXXXXXH
18_236	2.37	3.44	1.82	0.21	4.69	3.90	2.22	0.27	XXXXXXXXRXXXXXXH
18_243	0.15	5.38	2.38	0.37	5.18	8.67	2.52	0.66	XXXXXXXXXXXXSXXXH

【0396】 根據此等資料可看出，立體限定子庫及完全立體限定化合物兩者均可達成關於PAPD5及PAPD7基因表現阻斷之EC50及功效之改良。

【0397】

實例8：使用靶向PAPD5及PAPD7之所選擇立體限定反義寡核苷酸對感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞之活體外效應.

在感染HBV之dHepaRG-ASGPR細胞中，測試實例6中之一系列最有效寡核苷酸對HBV傳播參數之影響。

【0398】 如實例5中所描述進行實驗。

【0399】 HBsAg及HBeAg水準之降低展示於表22及表23中，值越大，抑制越大。

表22：三種濃度的抗PAPD5/PAPD7化合物在感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞中對HBsAg之活體外功效(3次之平均值)。CMP ID NO 18_1為立體無規母體化合物。

CMP ID NO	20 μM		6.67 μM		2.22 μM		立體限定基元
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
18_1	97.88	1.00	89.38	2.73	39.44	12.14	TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXXH
18_36	72.64	1.45	37.85	8.05	10.98	8.04	XXXXRSSRXXXXXXXH
18_76	40.85	34.07	2.07	19.39	-15.02	23.15	XXXXXXXXXRRSRRSH
18_99	34.94	6.39	-13.21	12.32	-42.74	12.83	XXXXXXXXXSRSRSSH
18_105	82.12	2.60	74.93	3.30	19.30	7.25	XXXXXXXXXRRRSSSH
18_109	57.43	14.41	18.19	9.25	7.15	16.09	XXXXXXXXXXRRRSSH
18_111	28.98	6.10	-10.71	7.93	-30.92	15.15	XXXXXXXXXXRSSSRH
18_124	59.86	4.12	27.17	15.97	-3.69	18.85	XXXXXXXXXXSRRSSH

CMP ID NO	20 μM		6.67 μM		2.22 μM		立體限定基元
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
18_146	62.69	6.93	44.31	4.08	-19.52	12.39	RRSRSSRRSSSRRSSH
18_171	38.32	2.10	-11.53	3.85	-28.30	10.51	SSSRRSSRSRRRRRSH
18_185	-20.73	17.60	-19.59	14.46	-4.32	7.01	RSRSSRSRSRRSRSRH
18_187	56.84	6.44	17.42	10.77	-49.55	11.42	RSSRRSRRRRSRRRSH
18_188	59.41	12.82	25.09	16.54	6.76	20.56	SSSRRSSRSRSRSSSH
18_189	32.87	6.69	-3.52	16.56	-50.76	34.50	RSRSSSSRSSRRRSSH
18_190	-53.00	16.64	-57.27	12.78	-69.75	14.40	SSSRSSSRSRRSRSSH
18_195	32.58	3.42	-12.74	45.18	-16.33	18.72	RRRRRSSRSRRSSSRH
18_196	-17.72	3.29	-36.50	9.00	-49.29	11.33	SSSSRSRRRSSRRRSH
18_218	53.86	6.46	42.40	3.88	9.55	20.41	RSSRRSSRSRRRSSSH
18_223	83.06	2.73	62.17	11.58	15.29	11.02	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_227	79.92	1.95	49.95	6.87	-11.69	7.50	XXXSXXXXXXXXXXXH
18_231	83.13	1.45	69.70	3.35	37.16	11.77	XXXXXSXXXXXXXXXH
18_236	64.19	2.58	38.47	5.37	-19.29	5.10	XXXXXXXXRXXXXXXH
18_243	82.96	1.85	67.55	3.06	26.96	10.36	XXXXXXXXXXXSXXXH
Combo 1	79.37	2.03	68.47	2.04	25.24	12.68	
Combo 2	75.26	2.05	72.07	3.78	59.69	2.36	

表23：三種濃度的抗PAPD5/PAPD7化合物在感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞中對HBeAg之活體外功效(3次之平均值)。CMP ID NO 18_1為立體無規母體化合物。

CMP ID NO	20 μM		6.67 μM		2.22 μM		化合物
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
18_1	90.68	1.23	75.99	2.96	17.58	8.44	TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXXH
18_36	61.56	2.27	32.88	7.00	13.90	2.63	XXXXRSSRXXXXXXXH
18_76	42.45	24.97	12.44	4.58	5.05	11.65	XXXXXXXXXRRSRRSH
18_99	29.44	4.44	-5.01	7.61	-15.22	8.54	XXXXXXXXXSRSRSSH
18_105	77.20	2.93	63.83	3.75	17.89	6.08	XXXXXXXXXRRRSSSH
18_109	50.97	12.79	18.65	7.96	18.34	10.47	XXXXXXXXXXRRRSSH
18_111	26.62	5.65	5.57	6.76	-5.32	8.48	XXXXXXXXXXRSSSRH
18_124	52.84	6.90	26.44	13.62	8.76	13.32	XXXXXXXXXXSRRSSH
18_146	57.25	5.51	32.84	4.19	-5.83	9.16	RRSRSSRRSSSRRSSH
18_171	31.41	2.24	-0.52	0.38	-5.55	4.51	SSSRRSSRSRRRRRSH
18_185	3.01	9.20	0.38	6.33	6.86	2.17	RSRSSRSRSRRSRSRH
18_187	45.26	5.54	14.19	7.61	-7.36	5.03	RSSRRSRRRRSRRRSH
18_188	51.94	10.97	26.12	10.92	15.12	17.90	SSSRRSSRSRSRSSSH
18_189	32.71	4.45	3.59	7.73	-20.18	13.54	RSRSSSSRSSRRRSSH
18_190	-8.26	5.56	-19.34	5.60	-23.56	3.06	SSSRSSSRSRRSRSSH
18_195	33.37	4.40	6.47	23.36	-3.00	7.15	RRRRRSSRSRRSSSRH
18_196	8.16	3.13	-5.42	9.08	-16.04	9.21	SSSSRSRRRSSRRRSH
18_218	52.20	7.32	38.24	6.77	9.85	11.45	RSSRRSSRSRRRSSSH

CMP ID NO	20 μM		6.67 μM		2.22 μM		化合物
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
18_223	79.06	3.79	53.28	3.42	15.60	12.30	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_227	76.98	5.26	39.75	9.09	-0.96	3.34	XXXSXXXXXXXXXXH
18_231	72.79	4.62	54.88	2.74	25.58	8.29	XXXXXSXXXXXXXXH
18_236	59.69	3.81	33.06	7.16	-0.33	4.37	XXXXXXXXRXXXXXXH
18_243	79.05	1.15	53.54	2.97	21.12	7.39	XXXXXXXXXXXSXXXH
Combo 1	72.08	0.75	58.03	2.25	21.27	8.25	
Combo 2	71.77	4.54	67.54	3.72	50.53	5.82	

【0400】

實例9：使用靶向PAPD5及PAPD7之所選擇的GalNAc結合之反義寡核苷酸對感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞之活體外效應.

將實例1中之一系列最有效寡核苷酸與GalNAc結合部分結合，且在感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞中測試其對HBV傳播參數之影響。

【0401】 如實例2中所描述，使用感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞且在無對比寡核苷酸的情況下，評估GalNAc結合之寡核苷酸對HBsAg及HBeAg之EC50及功效(KD)。結果展示於表24中。

【0402】 除實例2中之步驟以外，將所收集之細胞在PBS中洗滌一次，且在MagNA Pure溶解緩衝液(Roche，編號05467535001)中裂解，並且儲存在-80℃下。使用MagNA Pure 「96細胞RNA大體積套組」(Roche，編號05467535001)提取RNA，且如材料及方法部分中的PAPD5及PAPD7之即時PCR中所描述測定PAPD5及PAPD7 mRNA表現水準。使用來自drc套裝程式(v3.0-1)之R函數drm()計算EC50及功效(KD)，使四位參數的log-logistic函數與隨寡核苷酸濃度變化的相關基因表現擬合，以獲得EC50及最大基因表現阻斷之值。結果展示於表24A中。

表24：抗PAPD5/PAPD7化合物針對感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞中之HBsAg及HBeAg之EC50及最大KD (3次之平均值)。

CMP ID NO	HBeAg				HBsAg				化合物
	最大KD 鹽水%		EC50 nM		最大KD 鹽水%		EC50 nM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
20_12	6.1	1.0	127.7	10.1	7.7	1.6	87.0	17.4	GN2-C6oc0a0TCAactttcacttCAG
20_13	0.8	0.3	65.1	1.3	2.5	1.0	72.4	3.5	GN2-C6oc0a0TCAActttcactTCAG
20_14	0.3	1.1	43.2	3.4	1.2	1.3	58.5	5.1	GN2-C6oc0a0TCAActttcacttCAG
20_15	0.0	0.7	45.3	6.1	0.4	1.7	37.8	11.2	GN2-C6oc0a0TCAActttcacTtCAG
20_16	3.9	2.9	58.2	6.6	1.9	2.4	84.2	11.6	GN2-C6oc0a0TCAACtttcacttCAG
20_17	5.9	1.9	83.8	11.8	11.2	1.7	110.4	14.3	GN2-C6oc0a0TCAACtttcacttcAG
20_18	6.5	2.1	75.6	34.3	13.9	2.4	77.8	33.2	GN2-C6oc0a0TCAActttcacttcAG
20_19	0.0	7.3	76.3	81.9	11.4	4.2	106.9	26.9	GN2-C6oc0a0TCAactttcactTCAG
20_20	0.0	6.1	79.6	59.4	9.2	2.4	135.0	16.2	GN2-C6oc0a0TcAACtttcactTcAG
20_21	1.8	2.4	41.5	8.7	7.8	2.6	74.9	17.6	GN2-C6oc0a0TcAACtttcacttcAG
20_22	7.2	1.2	60.6	6.8	10.7	0.7	126.7	6.9	GN2-C6oc0a0TCaACtttcacttcAG
21_2	14.6	5.5	79.2	40.8	18.8	3.3	125.9	23.6	GN2-C6oc0a0TCAActttcacttCaGT

【0403】 根據此等資料可看出，藉由將GalNAc部分結合至寡核苷酸，EC50值改良至少40倍(應注意，本表以nM為單位，而表14以μM為單位)。舉例而言，與化合物18_05 (20_15之裸型式)相比，化合物20_15 (與GalNAc結合)之HBsAg降低改良176倍。

表24A：GalNAc結合之抗PAPD5/PAPD7化合物之活體外功效及效力(EC50)。PAPD5及PAPD7 mRNA水準相對於ASGPR-dHepaRG細胞中

之GUSB正規化，且以對照物(經PBS處理之細胞)之百分比形式展示。

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7			
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM	
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd
20_12	1.9	0.95	0.032	0.002	1.6	1.59	0.030	0.003
20_13	17	1.93	0.045	0.009	17	1.57	0.038	0.006
20_14	5.2	1.24	0.024	0.008	2.9	1.47	0.003	0.002
20_15	11	1.45	0.002	0.002	8.5	0.99	0.001	0.001
20_16	10	1.20	0.046	0.006	11	1.18	0.041	0.005
20_17	5.2	2.29	0.022	0.012	4.3	2.05	0.037	0.013
20_18	5.4	1.14	0.047	0.006	2	1.27	0.014	0.007
20_19	4.7	1.68	0.048	0.009	6.5	1.54	0.041	0.009
20_20	9.3	1.33	0.047	0.005	4.7	2.17	0.019	0.012
20_21	6.2	1.30	0.043	0.006	4.4	2.78	0.020	0.008
20_22	4.7	1.29	0.044	0.008	5.4	2.68	0.048	0.010
21_2	12	1.12	0.075	0.005	12	3.41	0.052	0.013

【0404】 根據此等資料可看出，大部分所選擇的靶向PAPD5及PAPD7的GalNAc結合之寡核苷酸能夠使mRNA水準降低至低於10%。

【0405】

實例10：靶向dHepaRG細胞中之PAPD5及PAPD7之反義寡核苷酸之活體外功效的篩檢.

在dHepaRG細胞中對在HeLa細胞(實例1及實例3)中針對PAPD5及PAPD7基因表現阻斷篩檢的寡核苷酸進行篩檢，以證實在肝臟細胞株中之有效基因表現阻斷。

【0406】 如材料及方法部分中所描述培養dHepaRG細胞。將以下寡核苷酸濃度50、15.81、5.00、1.58、0.50、0.16、0.05及0.016 μM用於最終培養物體積100 μl/孔中。添加寡核苷酸化合物後6天收集細胞，且使用PureLink Pro 96 RNA純化套組(Ambion)根據製造商之說明提取RNA。

【0407】 藉由如材料及方法部分中所描述之即時PCR分析PAPD5及

PAPD7 mRNA水準。使用來自drc套裝程式(v3.0-1)之R函數drm()來計算PAPD5及PAPD7 mRNA表現之EC 50、最大KD (功效)，使四位參數的log-logistic函數與隨寡核苷酸濃度變化之相關基因表現擬合，以獲得EC50及最大基因表現阻斷之值。

【0408】 結果展示於表25中。

表25：抗PAPD5/PAPD7化合物針對dHepaRG細胞中之PAPD5及PAPD7 mRNA表現之EC50及最大KD.

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7				化合物
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
17_103	11.0	6.1	1.7	0.4	2.2	39.9	7.6	13.3	TcAActttcactTCaGT
17_111	7.5	8.7	2.2	0.8	0.0	38.7	6.4	11.7	TCaactttcactTcAGT
17_119	5.3	16.1	1.8	1.1	2.1	15.7	3.8	2.2	TCAActttcactTcaGT
17_129	11.5	5.5	1.5	0.4	0.0	31.2	5.0	6.2	TCAactttcacttCAGT
17_132	9.8	10.0	3.2	1.3	13.2	13.2	6.6	3.5	TCaActttcacttCAGT
17_135	4.1	3.6	1.1	0.1	0.0	32.7	4.0	4.3	TCaactttcacttCAGT
17_137	0.0	7.5	3.5	0.9	16.6	8.2	5.0	1.5	TcAActttcacttCAGT
17_139	5.3	8.3	2.3	0.7	5.7	19.1	7.7	4.9	TcAactttcacttCAGT
17_144	6.0	8.0	1.4	0.4	0.0	12.7	2.8	1.3	TCAactttcacttCaGT
17_157	8.2	4.6	3.1	0.5	0.0	16.2	8.8	4.9	TCAActttcacttcAGT
18_1	0.0	7.8	1.6	0.4	0.0	8.7	3.8	1.2	TCAactttcacttCAG
18_6	10.1	9.2	2.5	0.9	0.0	19.8	5.8	4.2	TCaactttcacTtCAG
18_10	13.4	15.6	1.5	1.0	10.1	15.1	4.1	2.3	TCAActttcactTCAG
18_12	8.8	7.4	1.9	0.6	13.3	8.9	4.6	1.6	TCAactttcactTCAG
18_15	0.0	35.4	4.7	6.0	34.8	11.8	4.8	2.3	TcAACtttcactTcAG
18_18	0.0	27.1	2.6	2.7	25.0	7.3	5.4	1.5	TCAACtttcacttCAG
18_19	0.0	7.0	2.8	0.7	0.0	18.1	1.2	1.0	TCAActttcacttCAG
18_20	11.9	10.6	4.2	1.8	0.0	64.2	9.3	22.5	TCAaCtttcacttCAG
18_21	21.9	7.0	4.4	1.3	0.0	40.5	16.0	25.6	TCaaCtttcacttCAG
18_23	8.8	10.8	3.0	1.2	0.0	32.5	3.5	4.1	TCAACtttcacttcAG
18_24	13.5	5.9	3.3	0.8	23.3	6.2	3.4	1.0	TCAActttcacttcAG
18_25	13.0	11.4	3.0	1.3	9.4	18.7	5.0	3.3	TCAaCtttcacttcAG
18_27	7.9	9.2	2.7	0.9	19.2	7.5	3.3	1.0	TCaACtttcacttcAG
18_28	13.4	11.3	4.7	2.1	19.1	5.8	4.6	1.1	TCaaCtttcacttcAG

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7				化合物
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
18_30	9.9	7.4	5.1	1.2	0.0	14.4	7.1	3.5	TcAACtttcacttcAG
18_346	8.1	8.9	1.5	0.6	0.0	19.1	3.9	2.5	TCaActttcactTCAG
18_347	9.2	15.0	1.6	1.0	0.0	24.0	4.3	3.6	TcAActttcactTCAG
18_350	8.5	6.3	1.8	0.5	0.0	24.4	3.4	2.6	TCAActttcactTcAG
18_357	0.0	10.0	4.5	1.6	0.0	25.5	8.1	6.5	TCaActttcacttCAG
18_358	0.0	19.3	3.9	2.5	29.9	9.2	4.3	1.8	TcaACtttcacttCAG

【0409】 根據此等數據可看出，在肝細胞衍生之細胞株中亦可達成有效的標靶降低。

【0410】

實例11：靶向dHepaRG細胞中之PAPD5及PAPD7之立體限定反義寡核苷酸之活體外功效的篩檢.

在dHepaRG細胞中對在HeLa細胞(實例7)中針對PAPD5及PAPD7基因表現阻斷篩檢的立體限定寡核苷酸進行篩檢，以證實在肝臟細胞株中之有效基因表現阻斷。

【0411】 用以下寡核苷酸濃度33、10.44、3.33、1.044、0.33、0.104、0.033及0.01 μM，如實例10中所描述進行篩檢。

【0412】 藉由如材料及方法部分中所描述之即時PCR分析PAPD5及PAPD7 mRNA水準。使用來自drc套裝程式(v3.0-1)之R函數drm()來計算PAPD5及PAPD7 mRNA表現之EC 50、最大KD (功效)，使四位參數的log-logistic函數與隨寡核苷酸濃度變化之相關基因表現擬合，以獲得EC50及最大基因表現阻斷之值。

【0413】 結果展示於表26中。

表26抗PAPD5/PAPD7立體限定化合物針對dHepaRG細胞中之

PAPD5及PAPD7 mRNA表現之EC50及最大KD

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7				立體限定基元
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
18_1	0.0	7.75	1.6	0.43	0.0	8.71	3.8	1.16	TCAactttcacttCAG XXXXXXXXXXXXXXXH
18_36	3.6	2.33	1.3	0.11	0.0	7.23	1.6	0.34	XXXXRSSRXXXXXXXH
18_76	0.0	18.65	6.3	3.60	11.6	11.23	6.5	2.36	XXXXXXXXXRRSRRSH
18_99	9.4	6.99	5.7	1.40	13.7	18.67	7.2	4.94	XXXXXXXXXSRSRSSH
18_109	4.0	9.74	2.3	0.75	6.4	15.14	3.4	1.73	XXXXXXXXXXRRRSSH
18_111	7.4	16.00	3.0	1.61	12.6	14.95	4.4	2.12	XXXXXXXXXXRSSSRH
18_124	7.0	29.13	1.7	1.81	6.3	14.24	3.7	1.55	XXXXXXXXXXSRRSSH
18_146	1.7	19.93	1.8	1.19	12.3	20.51	4.9	3.39	RRSRSSRRSSSRRSSH
18_171	3.9	6.86	1.7	0.40	0.0	16.12	3.0	1.52	SSSRRSSRSRRRRRSH
18_185	0.0	14.48	2.6	1.19	10.4	9.76	4.1	1.28	RSRSSRSRSRRSRSRH
18_187	5.2	8.79	1.5	0.45	2.9	5.11	2.0	0.35	RSSRRSRRRRSRRRSH
18_188	7.5	4.82	1.5	0.28	12.2	10.13	1.7	0.63	SSSRRSSRSRSRSSSH
18_190	0.0	27.66	8.1	8.27	30.4	10.66	4.1	1.95	SSSRSSSRSRRSRSSH
18_196	9.0	8.92	1.8	0.62	19.7	8.01	1.5	0.51	SSSSRSRRRSSRRRSH
18_223	11.2	10.00	1.4	0.62	19.9	6.90	2.5	0.75	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_227	6.4	20.21	1.7	1.19	10.8	10.55	3.2	1.15	XXXSXXXXXXXXXXXH
18_231	10.2	5.89	1.3	0.30	9.9	6.10	2.1	0.44	XXXXXSXXXXXXXXXH
18_236	10.8	6.26	3.1	0.59	15.3	6.47	3.3	0.64	XXXXXXXXRXXXXXXH
18_243	6.0	9.15	1.8	0.52	26.9	3.26	1.9	0.24	XXXXXXXXXXXSXXXH

【0414】 根據此等數據可看出，立體限定寡核苷酸在肝細胞衍生之細胞株中亦有效降低標靶。

【0415】

實例12：使用靶向PAPD5及PAPD7之所選擇的GalNAc結合之反義寡核苷酸對感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞之活體外效應.

將實例5中之一系列最有效寡核苷酸與GalNAc結合部分結合，且在感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞中測試其對HBV傳播參數之影響。

【0416】 出於比較目的，將本發明之反義寡核苷酸與表13中所展示

的靶向HBV之寡核苷酸之GalNAc結合型式進行比較，該等GalNAc結合型式展示於表13A中。

表13A：靶向HBV之對比寡核苷酸

描述	化合物	SEQ ID NO	參考文獻
靶向HBV之1	GN2$_o$c$_o$a$_o$AGCgaagtgcacaCGG	29	WO2015/173208
靶向HBV之2	GN2$_o$c$_o$a$_o$GCGtaaagagaGG	30	WO2015/173208

【0417】 使用感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞，如實例2中所描述評估GalNAc結合之寡核苷酸對HBsAg及HBeAg之EC50及功效(KD)。結果展示於表27中。

【0418】 除實例2中之步驟以外，將所收集之細胞在PBS中洗滌一次，且在MagNA Pure溶解緩衝液(Roche，編號05467535001)中裂解，並且儲存在-80℃下。使用MagNA Pure 「96細胞RNA大體積套組」(Roche，編號05467535001)提取RNA，且如材料及方法部分中的PAPD5及PAPD7之即時PCR中所描述測定PAPD5及PAPD7 mRNA表現水準。使用來自drc套裝程式(v3.0-1)之R函數drm()計算EC50及功效(KD)，使四位參數的log-logistic函數與隨寡核苷酸濃度變化的相關基因表現擬合，以獲得EC50及最大基因表現阻斷之值。結果展示於表27A中。

表27：抗PAPD5/PAPD7化合物針對感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞中之HBsAg及HBeAg之EC50及最大KD (3次之平均值)。

CMP ID NO	**HBeAg**				**HBsAg**				化合物
	最大KD 鹽水%		**EC50** μM		**最大KD** 鹽水%		**EC50** μM		
	Avg	**sd**	**Avg**	**sd**	**Avg**	**sd**	**Avg**	**sd**	
HBV1	26.4	3.6	0.124	0.026	39.6	7.3	0.220	0.104	GN2-C6caAGCgaagtgcacaCGG
HBV2	31.3	4.2	0.233	0.373	33.2	4.8	0.391	0.119	GN2-C6caGCGtaaagagaGG
21_26	11.4	15.7	0.175	0.113	18.1	8.9	0.201	0.070	GN2-C6caTcAActttcactTCAGT
21_27	18.5	6.2	0.128	0.041	23.3	8.1	0.192	0.068	GN2-C6caTCAActttcactTCaGT

CMP ID NO	HBeAg				HBsAg				化合物
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
21_33	28.4	19.3	0.247	0.133	33.2	10.5	0.242	0.106	GN2-C6caTcAActttcacttCAGT
21_34	17.6	5.5	0.083	0.037	27.3	3.7	0.085	0.091	GN2-C6caTcAactttcacttCAGT
21_36	13.8	6.0	0.086	0.156	20.6	9.6	0.193	0.086	GN2-C6caTCAActttcacttcAGT
20_12	0.0	2.6	0.073	0.088	9.9	1.9	0.057	0.005	GN2-C6caTCAactttcacttCAG
20_35	3.2	10.4	0.080	0.166	9.7	6.6	0.085	0.143	GN2-C6caTCaActttcactTCAG
20_36	3.7	4.0	0.082	0.001	3.9	3.1	0.082	0.014	GN2-C6caTcAActttcactTCAG
20_30	4.8	5.6	0.107	0.031	2.3	4.2	0.137	0.032	GN2-C6caTCaActttcacttCAG

【0419】 表中所指示之化合物在C6連接子之後的ca二核苷酸中具有磷酸二酯鍵聯，如在表10中所指示。

表27A：GalNAc結合之抗PAPD5/PAPD7化合物之活體外功效及效力(EC50)。PAPD5及PAPD7 mRNA水準相對於ASGPR-dHepaRG細胞中之GUSB正規化，且以對照物(經PBS處理之細胞)之百分比形式展示。

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7			
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM	
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd
HBV1	58	9.26	Inf	10.00	76	11.5	0.780	10.000
HBV2	59	43.5	Inf	24000	82	7.47	Inf	10.000
21_26	11	2.01	0.080	0.010	14	2.01	0.059	0.010
21_27	7.8	1.04	0.056	0.004	14	3.4	0.076	0.018
21_33	8.4	1.2	0.050	0.005	14	2.16	0.075	0.009
21_34	4.8	1.05	0.065	0.004	9.4	1.75	0.047	0.006
21_36	3.9	1.04	0.087	0.005	2.4	5.85	0.033	0.025
20_12	1.6	1.05	0.034	0.004	3.6	1.79	0.040	0.006
20_35	6.7	1.51	0.038	0.006	8.4	1.81	0.054	0.008
20_36	3.4	1.48	0.037	0.004	6.9	4.35	0.082	0.018
20_30	1.9	1.06	0.035	0.003	4.9	5.8	0.040	0.019

Inf = 由於缺少劑量反應而無法計算EC50。

【0420】 如所預期，兩種靶向HBV之分子對PAPD5及PAPD7之效應極不明顯，因此其HBsAg及HBeAg效應與其降低PAPD5或PAPD7之能力無關。其餘所測試化合物展示出低於85%之標靶降低及低於0.09 μM之EC50值，其與表27中所看到的對HBsAg及HBeAg之效應緊密相關。

【0421】

實例13：使用靶向PAPD5及PAPD7之所選擇的GalNAc結合之反義寡核苷酸對感染HBV之PHH細胞之活體外效應.

在感染HBV之原代人類肝細胞中進一步測試一系列GalNAc結合之寡核苷酸(參見材料及方法部分；PHH天然感染分析)，以說明在具有天然ASGPR表現之活體外系統中之功效。所用的寡核苷酸濃度為三倍連續稀釋液(20.00、6.67、2.22、0.74、0.25、0.08、0.03、0.01 μM寡核苷酸)。

【0422】 使用來自drc套裝程式(v3.0-1)之R函數drm()來計算HBV傳播參數HBsAg及HBeAg之EC 50、最大KD (功效)，使四位參數的log-logistic函數與隨寡核苷酸濃度變化之相關基因表現擬合，以獲得EC50值及最大降低。結果展示於表28中。

【0423】 使用相同演算法來計算PAPD5及PAPD7 mRNA表現之EC 50、最大KD (功效)。結果展示於表28A中。

表28：抗PAPD5/PAPD7化合物針對感染HBV之PHH細胞中之HBsAg及HBeAg之EC50及最大KD (3次之平均值)。

CMP ID NO	**HBsAg**				**HBeAg**				化合物
	最大KD 鹽水%		**EC50** μM		**最大KD** 鹽水%		**EC50** μM		
	Avg	**sd**	**Avg**	**sd**	**Avg**	**sd**	**Avg**	**sd**	
20_13	11.8	4.1	0.078	0.179	9.0	2.3	0.078	0.010	GN2-C6caTCAActttcactTCAG

CMP ID NO	HBsAg				HBeAg				化合物
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM		
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	
20_14	11.9	1.9	0.062	0.006	13.1	1.8	0.063	0.006	GN2-C6caTCAActttcacttCAG
20_12	17.0	2.1	0.054	0.006	24.4	1.3	0.075	0.005	GN2-C6caTCAactttcacttCAG
20_15	9.5	1.4	0.017	0.003	11.2	2.4	0.029	0.006	GN2-C6caTCAActttcacTtCAG
20_16	16.7	1.9	0.098	0.010	19.5	3.4	0.180	0.031	GN2-C6caTCAACtttcacttCAG
20_17	16.9	2.1	0.068	0.011	26.0	3.0	0.119	0.024	GN2-C6caTCAACtttcacttcAG
20_18	13.2	1.9	0.066	0.008	19.2	1.0	0.070	0.004	GN2-C6caTCAActttcacttcAG
20_20	14.8	5.0	0.087	0.022	18.8	4.3	0.168	0.043	GN2-C6caTcAACtttcactTcAG

【0424】 表中所指示之化合物在C6連接子之後的ca二核苷酸中具有磷酸二酯鍵聯，如在表10中所指示。

【0425】 根據此等資料可看出，所選擇的靶向PAPD5及PAPD7的GalNAc結合之寡核苷酸能夠降低受感染原代人類肝細胞中之HBV抗原分泌。

表28A：GalNAc結合之抗PAPD5/PAPD7化合物之活體外功效及效力(EC50)。PAPD5及PAPD7 mRNA水準相對於PPH細胞中之GUSB正規化，且以對照物(經PBS處理之細胞)之百分比形式展示。

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7			
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM	
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd
20_13	0	6.28	0.030	0.028	0	10.4	0.018	0.034
20_14	3.6	1.92	0.026	0.007	0	8.63	0.011	0.020
20_12	4.2	3.41	0.033	0.009	2.9	5.31	0.007	0.012
20_15	0	6.37	0.001	0.001	0	8.93	0.033	0.061
20_16	11	2.67	0.094	0.016	1.8	6.2	0.016	0.016
20_17	91	4.6	4.200	0.270	13	6.05	0.039	0.022
20_18	NA	NA	NA	NA	6.7	7.11	0.015	0.016

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7			
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM	
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd
20_20	11	3.19	0.045	0.012	13	7.9	0.004	0.015

NA = 由於技術誤差而未評估

【0426】 根據此等資料可看出，所選擇的靶向PAPD5及PAPD7的GalNAc結合之寡核苷酸能夠使其標靶降低至11%或更低，化合物20_17除外，其展現為對PAPD5 mRNA具有極少效應，然而維持對PAPD7 mRNA之效應。

【0427】

實例14 靶向HeLa細胞及PMH細胞中之人類及小鼠PAPD5及PAPD7 (雙特異性)之反義寡核苷酸之活體外功效的篩檢.

使用靶向人類HeLa細胞株及原代小鼠肝細胞(PMH)中之人類及小鼠PAPD5及PAPD7轉錄物的間隔體寡核苷酸(表5)進行寡核苷酸篩檢。

【0428】 用25 μM之濃度，如實例1中所描述在HeLa細胞中進行篩檢。

【0429】 使用5 μM寡核苷酸，如「材料及方法」部分中的「原代小鼠肝細胞」中所描述在PMH細胞中進行篩檢。

【0430】 圖11展示篩檢結果，各圓點表示表5之化合物及其降低PAPD7 mRNA (Y軸)及PAPD5 mRNA (X軸)之能力。在HeLa細胞(人類)中，PAPD5及PAPD7 mRNA降低之間存在良好相關性，而在PMH (小鼠)細胞中，PAPD7 mRNA之降低與PAPD5 mRNA降低相比顯得不是很有效。

【0431】 對小鼠肝細胞中之PAPD7 mRNA之抑制較小的可能合理

解釋為，原代小鼠肝細胞中表現的PAPD7之原代剪接mRNA轉錄物之轉錄起始位點在寡核苷酸之結合位點下游。此觀點未經確定，除非對原代小鼠肝細胞進行全轉錄組鳥槍法測序(RNAseq)。

【0432】

實例15：使用靶向PAPD5及PAPD7之所選擇的GalNAc結合之反義寡核苷酸對感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞之活體外效應.

將實例2及實例5中之另外一系列寡核苷酸與GalNAc結合部分結合，且在感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞中測試其對HBV傳播參數之影響。

【0433】 使用感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞，如實例2中所描述評估GalNAc結合之寡核苷酸對HBsAg及HBeAg之EC50及功效(KD)。結果展示於表29中。

【0434】 除實例2中之步驟以外，將所收集之細胞在PBS中洗滌一次，且在MagNA Pure溶解緩衝液(Roche，編號05467535001)中裂解，並且儲存在-80℃下。使用MagNA Pure 「96細胞RNA大體積套組」(Roche，編號05467535001)提取RNA，且如材料及方法部分中的PAPD5及PAPD7之即時PCR中所描述測定PAPD5及PAPD7 mRNA表現水準。使用來自drc套裝程式(v3.0-1)之R函數drm()計算EC50及功效(KD)，使四位參數的log-logistic函數與隨寡核苷酸濃度變化的相關基因表現擬合，以獲得EC50及最大基因表現阻斷之值。結果展示於表29A中。

表29：抗PAPD5/PAPD7化合物針對感染HBV之ASGPR-dHepaRG細胞中之HBsAg及HBeAg之EC50及最大KD (3次之平均值)。

CMP	HBeAg	HBsAg	化合物

ID NO	最大KD 鹽水%	EC50 μM	最大KD 鹽水%	EC50 μM	
	Avg	Avg	Avg	Avg	
20_12	8.12	0.05	9.59	0.05	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
21_20	26.60	0.32	27.25	0.32	GN2-C6ocoaoTcAactttcactTcAGT
21_21	21.08	0.12	24.20	0.17	GN2-C6ocoaoTcAActttcacttCaGT
21_22	42.22	0.52	40.26	1.43	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttcAGT
20_31	17.80	0.18	17.19	0.29	GN2-C6ocoaoTCaactttcactTCAG
20_32	1.20	0.07	10.25	0.08	GN2-C6ocoaoTCAaCtttcacttCAG
20_33	15.30	0.13	22.90	0.17	GN2-C6ocoaoTCaaCtttcacttCAG
20_34	12.51	0.07	14.65	0.07	GN2-C6ocoaoTCAaCtttcacttcAG
21_41	26.52	4.25	37.88	4.84	GN2-C6ocoaoTCaactttcactTCAGT
21_44	35.05	0.11	37.69	0.23	GN2-C6ocoaoTCaActttcacttCAGT
20_40	0.00	0.06	6.26	0.09	GN2-C6ocoaoTcaACtttcacttCAG
20_39	0.00	0.05	16.47	0.07	GN2-C6ocoaoTCAActttcactTcAG
21_42	23.75	0.13	26.69	0.17	GN2-C6ocoaoTCaActttcactTCaGT
21_43	8.92	0.08	16.60	0.16	GN2-C6ocoaoTCAActttcactTcaGT

表29A：GalNAc結合之抗PAPD5/PAPD7化合物之活體外功效及效力(EC50)。PAPD5及PAPD7 mRNA水準相對於ASGPR-dHepaRG細胞中之GUSB正規化，且以對照物(經PBS處理之細胞)之百分比形式展示。

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7			
	最大KD 鹽水%		EC50 μM		最大KD 鹽水%		EC50 μM	
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd
20_12	1.8	1.31	0.043	0.005	1.5	1.42	0.027	0.005
21_20	6.8	1.48	0.076	0.009	12	3.21	0.096	0.018
21_21	12	1.38	0.035	0.007	16	4.3	0.009	0.019
21_22	4.7	0.723	0.044	0.003	5.1	2.2	0.044	0.009
20_31	5.9	1.55	0.056	0.009	6.3	1.57	0.048	0.008
20_32	8	1.37	0.058	0.007	6.2	2.09	0.027	0.020
20_33	11	1.28	0.084	0.008	5.4	3.57	0.001	0.002
20_34	6.8	1.87	0.046	0.011	8.2	2.2	0.044	0.007
21_41	35	4.51	0.097	0.045	37	5.74	0.220	0.096
21_44	10	1.79	0.120	0.016	21	2.2	0.140	0.024
20_40	4.2	1.38	0.041	0.006	7.3	1.11	0.047	0.004
20_39	5.4	1.98	0.026	0.011	8	3.15	0.025	0.014
21_42	16	1.8	0.098	0.011	16	2.46	0.063	0.010
21_43	5.8	1.31	0.059	0.008	11	2.31	0.044	0.010

【0435】

實例16使用所選擇的靶向PAPD5及PAPD7的雙特異性寡核苷酸對來自染色體整合HBV DNA之HBsAg表現的效應

【0436】 在本實驗中，測試針對PAPD5及PAPD7具有良好效力的一系列GalNAc結合之抗PAPD5/7寡核苷酸是否能夠降低人類肝細胞癌細胞株Hep3B中之HBs抗原及mRNA表現，該細胞株自染色體整合HBV DNA分泌HBs抗原。

【0437】 自ATCC (ATCC HB-8064)購買Hep3B細胞(Knowles等人1980.Science 209 第497-499頁)，且在補充有10% FBS之伊格爾氏最低必需培養基(EMEM)中進行培養。將細胞以1.5×10^5個細胞/孔之濃度接種在經膠原蛋白塗佈之96孔培養盤上，且在37℃下於具有5% CO_2之加濕氛圍中進行培養。接種細胞後一天，使用以20 μM開始且三倍連續稀釋之濃度(20.00、6.67、2.22、0.74、0.25、0.08、0.03、0.01 μM寡核苷酸)，向細胞中添加寡核苷酸。在第4天及第7天更換培養基，重複處理。在第11天，收集上清液以供進行HBsAg量測(如材料及方法部分中的HBV抗原量測中所描述進行)，且將細胞用PBS洗滌一次，且向各孔中添加200 μL MagNA Pure溶解緩衝液，並且將培養盤儲存在-80℃下以供進行RNA提取。

【0438】 使用MagNA Pure自動機及MagNA Pure 96細胞RNA大體積套組(Roche，編號05467535001)，根據製造商之方案自溶解的Hep3B細胞提取細胞內mRNA。使用QuantStudio 12K Flex (Applied Biosystems)、TaqMan RNA至CT 1步驟套組(Applied Biosystems，編號4392938)、人類ACTB內源性對照物(Applied Biosystems，編號

4310881E)以及PAPD5及PAPD7 mRNA Taqman引子及試劑(Life Technologies，分析ID Hs00900790_m1 (PAPD5)及Hs00173159_m1 (PAPD7)及自定義分析ID APMFW4G (Small HBs))，藉由獨立RT-qPCR以技術重複方式量化PAPD5及PAPD7 mRNA。使用以下設置進行qPCR：UDG培育(15 min，48℃)、酶活化(10 min，95℃)及qPCR (15秒40次循環，95℃：變性且1 min，60℃：黏接及擴展)。

【0439】使用GraphPad Prism 7.02非線擬合來計算HBsAg、HBs mRNA、PAPD5及PAPD7降低之EC 50及最大KD (呈鹽水%形式之最大功效)。結果展示於表30及表31中。

表30：抗PAPD5/PAPD7化合物針對Hep3B細胞中之染色體整合物所表現的染色體整合HBs mRNA及HBsAg之EC50及最大KD (3次生物學重複及2次技術重複之平均值)。

CMP ID NO	HBsAg		HBs mRNA		化合物
	最大KD 鹽水%	EC50 μM	最大KD 鹽水%	EC50 μM	
	Avg	Avg	Avg	Avg	
20_12	26.51	0.37	49.94	0.33	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
20_21	45.17	1.55	52.85	0.27	GN2-C6ocoaoTcAACtttcacttcAG
20_20	NA	>20	67.68	0.13	GN2-C6ocoaoTcAACtttcactTcAG
21_34	82.3	NA	86.73	NA	GN2-C6ocoaoTcAactttcacttCAGT
20_13	14.25	0.43	27.67	0.19	GN2-C6ocoaoTCAActttcactTCAG
20_14	19.60	0.39	35.97	0.15	GN2-C6ocoaoTCAActttcacttCAG
21_33	56.68	5.33	68.22	0.02	GN2-C6ocoaoTcAActttcacttCAGT

NA = 不適用

表31：抗PAPD5/PAPD7化合物針對Hep3B細胞中之PAPD5及PAPD7 mRNA表現之EC50及最大KD (3次生物學重複及2次技術重複之平均值)。

CMP ID NO	PAPD5 mRNA		PAPD7 mRNA		化合物
	最大KD 鹽水%	EC50 μM	最大KD 鹽水%	EC50 μM	
	Avg	Avg	Avg	Avg	
20_12	10.83	0.16	14.08	0.18	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
20_21	15.57	0.33	15.72	0.35	GN2-C6ocoaoTcAACtttcacttcAG
20_20	27.34	0.17	33.46	0.22	GN2-C6ocoaoTcAACtttcactTcAG
21_34	21.51	0.43	33.83	0.46	GN2-C6ocoaoTcAactttcacttCAGT
20_13	9.76	0.11	12.31	0.17	GN2-C6ocoaoTCAActttcactTCAG
20_14	5.17	0.15	7.78	0.17	GN2-C6ocoaoTCAActttcacttCAG
21_33	21.19	0.16	30.13	0.31	GN2-C6ocoaoTcAActttcacttCAGT

【0440】根據此等資料可看出，七分之四的所測試寡核苷酸能夠使整合HBs片段之HBsAg及HBs mRNA表現降低至小於鹽水對照物之55%。

【0441】

實例17 所選擇的靶向PAPD5及PAPD7之雙特異性寡核苷酸在非人類靈長類動物中之效應.

藉由RNA測序量化食蟹獼猴肝臟中PAPD5及PAPD7 mRNA表現之抑制。用鹽水或用每週1、3或10 mg/kg之化合物ID NO 20_12處理動物，每週一次，持續4週(每組6隻動物，在第1、8、15、22及29天共5次給藥)，且將該等動物在第29天(給藥後4週)處死。同時，用鹽水或每週10 mg/kg之化合物ID NO 20_12處理動物，每週一次，同樣持續4週，總共5次給

藥，但具有4週恢復期且在第56天(4週給藥+4週恢復)處死。

【0442】在放血後20 min內，將肝臟樣本收集在RNA-Later (Qiagen，目錄號76104)中。使用Tissue Lyser II (Qiagen)將大約10 mg組織溶解在800微升Magnapure溶解緩衝液(Roche)中。隨後將350微升溶解物等分試樣轉移至Magnapure 96深孔培養盤中且自動處理。藉由吸收光譜法(Nanodrop，ThermoFischer)量化RNA，且使用具有RNA 6000奈米晶片之Agilent生物分析儀2100 (Agilent，目錄號5067-1511)，藉由微流毛細管陣列電泳控制RNA完整性(根據RNA完整性數目，RIN)。

【0443】對於帶條形碼的cDNA庫之建構，使用400 ng 總RNA等分試樣作為TruSeq™多股總RNA套組(lllumina，目錄號20020598)以及Ribo-Zero™ Gold rRNA去除套組(Illumina，目錄號MRZG12324)之輸入。使用Agilent高靈敏度DNA套組(目錄號5067-4627)，藉由電泳估計庫之大小分佈。使用KAPA庫量化qRT-PCR套組(Kapa Biosystems，目錄號KK4824)量化該等庫。將該等庫以等莫耳濃度合併且稀釋至11 pM，之後將其加載至Illumina HiSeq 4000測序儀之流槽上。使用HiSeq PE快速簇套組v2 (lllumina，目錄號PE-402-4002)擴展該等庫。用TruSeq快速SBS套組-HS (Illumina，目錄號FC-402-4001)，使用配對末端讀取(50鹼基對)對攜載經擴增簇之流槽進行測序。使用HiSeq測序控制軟體(HCS)進行即時影像分析及鹼基讀出。使用CASAVA軟體版本1.8產生序列讀取對之FASTQ檔案。

【0444】所獲得的最小庫大小為1700萬個讀取對，且最大大小為1.14億個讀取對。每樣品平均存在5000萬個讀取對，且每樣品之中值為4700萬個讀取對。使用GSNAP程式，將各庫之讀取對與RefSeq/NCBI資

料庫之食蟹獼猴轉錄物進行比對，以產生基因層級原始計數。將此等資料相對於各別庫大小正規化(用於樣品間比較)，且針對各轉錄物，資料進一步相對於各別轉錄物長度正規化(用於轉錄物間比較)。對於所有樣品，以正規化單位RPKM (轉錄物之每千鹼基之讀數，每百萬映射之讀數)產生轉錄物層級表現。在相應時間點，使經處理動物中之PAPD5及PAPD7之值相對於鹽水處理之動物正規化，結果展示於表32中。

表32：用CMP ID NO 20_12處理的食蟹獼猴肝臟中之PAPD5及PAPD7 mRNA表現。

CMP ID NO 20_12	劑量	PAPD5 mRNA 鹽水%*，幾何平均值	PAPD5 mRNA 幾何SD因數	PAPD7 mRNA 鹽水%*，幾何平均值	PAPD7 mRNA 幾何SD因數
給藥4週後	鹽水	100	1.35	100	1.24
	1 mg/kg	24.2	1.31	46.4	1.30
	3 mg/kg	18.2	1.23	37.1	1.40
	10 mg/kg	19.3	1.34	33.8	1.22
給藥4週+隨診4週後	鹽水	100	1.13	100	1.26
	10 mg/kg	21.8	1.65	45.5	1.31

*相對於相同時間點之對照動物正規化

【0445】 相對於各別媒劑對照組，結果顯示，在CMP ID NO 20_12之所有測試劑量水準下，主要組動物及恢復動物中之肝臟中的PAPD5及PAPD7 mRNA均下調。在3及10 mg/kg下，肝臟中PAPD5 mRNA之下調似乎飽和，大約80%。PAPD7 mRNA之下調為劑量相關的，在10 mg/kg下達到66%的mRNA降低。在以每週10 mg/kg給藥之恢復動物中，PAPD5 mRNA之下調為78%。PAPD7 mRNA之下調達到55%。後一數據表明，在最後一次給藥後，肝臟中之PAPD5及PAPD7 mRNA抑制保持至少4週。

【0446】

實例18 在投與靶向PAPD5及PAPD7之寡核苷酸後對感染HBV之小鼠中之HBsAg及HBeAg之效應

本研究打算證明在降低AAV/HBV小鼠模型中之PAPD5及PAPD7轉錄物時，對HBV傳播參數之活體內效應。

【0447】 實例14及圖11B顯示，使用單一寡核苷酸靶向小鼠細胞株中之PAPD5及PAPD7兩者具有挑戰性。因此在本研究中，使用表33中所列的兩種寡核苷酸之組合，一種靶向小鼠PAPD5 (CMP ID NO: 22_1)且一種靶向小鼠PAPD7 (CMP ID NO: 22_1)。

表33：靶向小鼠PAPD5 (SEQ ID NO: 5)或小鼠PAPD7 (SEQ ID NO: 6)之寡核苷酸

SEQ ID NO	基元序列	開始	結束	CMP ID NO	化合物
22	caacataagtctacacatcc	SEQ ID NO: 5		22_1	5'-GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$ACataagtctacacATCC
		60034	60051		
23	cagttttaccgattcatca	SEQ ID NO: 6		23_1	5'-GN2-C6$_o$c$_o$a$_o$GTtttaccgattcATCA

【0448】 GN2表示圖2中所示的三價GalNAc簇，C6表示具有6個碳原子之胺基烷基，大小字母表示β-D-氧基LNA核苷，小寫字母表示DNA核苷，所有LNA C皆為5-甲基胞嘧啶，下標o表示磷酸二酯核苷鍵聯，且除非另外指明，否則核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

【0449】 使用材料及方法部分中所描述的AAV/HBV小鼠模型。在第0天，小鼠(每組3隻)經皮下給予單次劑量10 mg/kg的化合物22_1及23_1中之每一者(間隔6小時兩次單獨注射)或給予5 ml/kg之鹽水(對照)。使用「材料及方法」部分中所描述的方法，每3天量測血清中之HBsAg及

HBeAg。為了量測標靶基因表現阻斷，在第3天及第14天處死兩個中間組小鼠，且在第27天處死其餘小鼠。處死後，在PBS灌注後移除其肝臟。將經灌注肝臟切成較小塊片且直接冷凍。

【0450】 藉由將冷凍肝臟塊片添加至含有陶瓷珠及1 ml MagNA Pure溶解緩衝液(Roche，編號05467535001)之2 ml試管中，自該等塊片提取mRNA。使用TissueLyser (Qiagen)使肝臟塊片均質化。使用MagNA Pure 「96細胞RNA大體積套組」(Roche，編號05467535001)分離RNA與組織均質物。可將溶解物儲存在-80℃下。基本上使用如材料及方法部分中所描述之qPCR來量測PAPD5及PAPD7 mRNA，其中TaqMan引子分析中具有以下改變，該改變利用以下兩個分析(ThermoFisher Scientific)進行：

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

【0451】 GUSB及TBP為管家基因，其用於正規化用管家基因下方所指示之引子分析量測的PAPD5及PAPD7 mRNA。

【0452】 結果展示於下方表34、表35及表36中。表34中之資料進一步呈現於圖18A及圖18B中。

表34 用靶向PAPD5及PAPD7之寡核苷酸處理的AAV/HBV小鼠中之HBsAg (Log10 IU/血清mL數)

天數	**對照物** (5ml/kg鹽水)	**PAPD5及PAPD7寡核苷酸** (各自10 mg/kg)

	HbsAg平均值 (Log10 IU/mL)	SD	動物編號	**HbsAg平均值** (Log10 IU/mL)	SD	動物編號
0	4.21	0.19	10	4.23	0.31	11
3	4.30	0.19	10	3.50	0.43	11
6	4.05	0.29	7	3.08	0.36	8
9	4.12	0.29	7	3.17	0.35	8
12	4.15	0.32	7	2.89	0.44	8
15	4.39	0.12	4	2.67	0.75	5
18	4.45	0.23	4	2.59	0.80	5
21	4.36	0.14	4	2.51	0.73	5
24	4.27	0.11	4	2.50	0.77	5
27	4.37	0.06	4	2.41	0.90	5

【0453】資料顯示，用單一處理劑靶向AAV/HBV小鼠模型中之PAPD5及PAPD7引起HBsAg之持續2對數下降，持續長達處理後27天。

表35 用靶向PAPD5及PAPD7之寡核苷酸處理的AAV/HBV小鼠中之HBeAg (Log10 IU/血清mL數)

	對照物 (5ml/kg鹽水)			**PAPD5及PAPD7寡核苷酸** (各自10 mg/kg)		
天數	**HBeAg平均值** (Log10 IU/mL)	SD	動物編號	**HBeAg平均值** (Log10 IU/mL)	SD	動物平均值
0	3.39	0.06	10	3.40	0.05	11
3	3.31	0.06	10	2.75	0.07	11
6	3.39	0.05	7	2.83	0.03	8
9	3.29	0.05	7	2.77	0.04	8
12	3.33	0.03	7	2.75	0.05	8
15	3.32	0.06	4	2.74	0.05	5
18	3.28	0.04	4	2.67	0.02	5
21	3.22	0.03	4	2.63	0.01	5
24	3.24	0.04	4	2.70	0.03	5
27	3.32	0.05	4	2.80	0.04	5

【0454】與HBsAg一樣，靶向PAPD5及PAPD7引起血清中之HBeAg水準降低，儘管不如HBsAg那般顯著。

表36：在用靶向PAPD5及PAPD7之寡核苷酸(各自10 mg/kg)單次給

藥處理後AAV/HBV小鼠(第3天及第14天3隻動物，且第27天5隻動物)中之PAPD5及PAPD7 mRNA以及ALT水準(第0天11隻動物，第14天8隻動物，且第27天5隻動物)。

天數	對照物之PAPD5 mRNA%		對照物之PAPD7 mRNA%		ALT (U/L)			
					對照動物		處理動物	
	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd	Avg	sd
0	NA	NA	NA	NA	30.91	6.95	27.27	7.55
3	14.47	4.20	24.82	3.43	NA	NA	NA	NA
14	21.995	5.13	20.37	1.75	37.50	14.49	47.00	26.51
27	37.543	7.65	27.52	8.08	28.80	9.55	28.00	18.97

【0455】 根據此等資料可看出，靶向PAPD5及PAPD7之寡核苷酸分別引起PAPD5及PAPD7 mRNA水準降低，且在AAV/HBV小鼠模型中具有良好耐受性。

【序列表】

<110> 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司(F. Hoffmann-La Roche AG)

<120> 用於降低PAPD5及PAPD7 mRNA以治療B型肝炎感染之核酸分子

<130> TW109139355

<150> EP17196554.4
<151> 2017-10-16

<150> EP17208056.6
<151> 2017-12-18

<160> 34

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 82393
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1
acaacgcgct ccctgcgggg cgggcggcaa cctccatgcg gcctcgtcca cgctcagcac 60

cggggaagcc gaggcggaga agccgcgcgc gcctcagaag ctcccggacg cccaggtacg 120

tgggagcact ccacagatgg cgcaagtacg gttgggccag gcggttgcgg ccccgtcgcg 180

ccgcggcctc tgtgacgcac ggcgaggcct cccgggctgc tgcgcggcgc agcgggggcg 240

gggcgagcgc gtgagggcgg ggcggtgggg ggggggggcg gagcgagagg ggcggagccg 300

gcagaggccc cgcccccggg ccggaggagc gaggacgcta cggagcaggc gcgtctcgct 360

gccgccgctg ccgccgccgc cgctcgctct tctgtggagc cgccgccgcc gccgccgcca 420

tttgcacggg gaccccagtg acaggggctc ggcggagggg cggaggggcg gagggagggg 480

gggagggccc gcggagcccc cgagggcggg agcgacgccg ccggcgccgg ccgggctccc 540

tgcgcgaccg cgccgcccgc ggcgggcccc gagcagcagc agcagcagca gcggcagcag 600

cggcagcagc agcagcagcc gaggccgggc gtgcgcctga ggcggcggcg gcggcggccc 660

tgcgggcggc cgggaggggc gggggcagcg gccgccgccg tttgatggat ccgaggatcg 720

cctggtttca gccagagcag ctcggaccgt ccaacagtct gtggatgcag atctgggaga 780

cgacccaggg gctgaggaac ctctacttca accaccactg tcacagcagc ggcggcgcga 840

gcggcggcgg cggcagcagc agcagcagca gcacggccac cggcgggagc ggcagcagca 900

ccggcagccc cggcggcgcg gcctcggccc cggccccggc cccggccggc atgtatcgct 960

ccggggagcg cctgctgggc agccacgcgc tgcccgcgga gcagcgggac ttcctgcccc 1020

tagagacgac caacaacaac aacaaccacc accagcccgg ggcctgggcc cgccgggcgg 1080

gctcctcggc gtcctcgcct ccctcggcgt cctcgtcccc gcacccttcg gccgccgtcc 1140

ccgccgccga tccagccgat tcggcctcgg gcagcagcaa caagaggaag cgcgacaaca 1200

aggccagcac gtatggactc aactacagcc tgctgcagcc cagcggaggg cgggccgcgg 1260

ggggcggccg agcagacggc ggcggggtcg tgtacagcgg gaccccgtgg aaacggagga 1320

actacaacca gggagtcgtg gggtgagtgc tggctctgcg gcccgatggc ctggccggtg 1380

cgaatgcgca gccgggcaca cgcccacaga gggggggttgt gagggtctag gagcggccac 1440

ccccacggcc tgccttcgct gctgttgcac gggggtgctg ctggccatcc ccaacccccc 1500

agtcgttcac acctttcccc aagcctcctt agccgtccac accctccgtc tcctgtcctc 1560

ccttagtcgt ccacaccttc ctcccctccc tcttaaccgt ccacaccttc cccaggcccc 1620

ccccttttatc cattcactct cctcccatcc cccttagtta aacacatcta cccttgacca 1680

ccaccccgcc tccagccctc cacacctttt tccccatcat cacaactcaa gatgagaccg 1740

cttagcacgg gcctatcatt cattccctga gaacattggt gtgtgagtgt tttttgatgg 1800

tgcaggaccc ggaggtgctt tccttgccaa gaatagaaac atccagaatg ctcctcccca 1860

tcccccaatc ccagacagca attatgtcag ccctgtaagg cattgcctgc tcttgaccct 1920

ttggcccatc tttttatttt taaaaaattc ccatgtcaca gatgccctgt ctatgcagag 1980

ggtggcgtgg gatgggtgac cactaagttt aggctggtga aggtggtgag cccttctgag 2040

gccctgatag aactttccag gagttcatgg tccgcggctc cagcttctca ctgtaaagtt 2100

gtcatcctgg cagaggcagc caatgctttt cattctaggg ggtagagatt tatgctaatg 2160

agtgaatatt gcaccactag tgactttctg tttaaagttc agctcttaga aaatggaatc 2220

ttacctgacc cctagtgaat tatgtacata agcagggaat gtttccaact agatctccct 2280

tcagaagagt ccctgtgctg gaataggtca ctgaatctta tttgttttgt aaaacaaagc 2340

ttttgggtct cgtgggtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtagctt 2400

gagtatggag aaccggcttt caaattgctt ttcatttttc aggttgtgtt ttacattgag 2460

ggctttagca tgcaaatgaa attaccaatt agtaatccca tgtgaacctt ttcctggatt 2520

tattcattca gatctgccct gctttggctg agagagagag ttctgtgtac ctttttgaag 2580

gtctggataa aatgagttgg tgggttccat ctgcttccag tgggctggtg tctgctctat 2640

gctactatta caactcctac cttttgtgga aaatgcagtc aagcgttcta ggactggtgc 2700

tgtggtacat gtcaaacctg ccctcacatt ccagaaaggg aacccttta gggttgagtc 2760

ctctgttgct aagcttcaag ggtgctctcc atggtcatca cgttttatta aaggcttgtg 2820

gttccatcct gttagcattt ccaagtctac gcgtaaacct gtggtttagt gacaagcaaa 2880

ttgatgttga gggtttctgg tagtttcatt tcacaggagt aagctccagt taggtaatca 2940

ctgtcaacga aaaccttgaa gttccttaat tgcattttac tgaagcctct ttgcatgtgt 3000

ctagcaaaag atataagtcc aagatgctta ttttttttt gataaattag aaattgtcct 3060

ctcctctact tgctatttaa tgcagaagat actctaaaag gttcatattt atacttagaa 3120

gcaagatgtt cttgttcctg attcaaatat attgccctca aagggattag gagaggaatt 3180

ttcatttccc ggagggatta ctgtttaaaa actggttgta aacctcttta aaaactgctt 3240

atcacttcac cagattttcc attcttttgc ctcctccctt agaggatgtc agcagttaat 3300

ttttttttta aattaaaaaa agttcaattc tgagacctcc tagtttcaaa aaatacatta 3360

aacaattccc aagagtgtta agagtgtctg ggtgcttaga aattcttgct ttgattcatg 3420

tattctgatt ttttttttt ttttgagacg gagtttcgct cttgttgccc aggctggagt 3480

gcagtggctc gatctcagct caccgcaacc tctgcctccc aggttcaagc gattctgctg 3540

cctcagcctc ccgagtagct gggattacag gcgcttgcca ccacgcctgg ctaatttttt 3600

atttttagta gagacggggt ttcttcatgt tggtcaggct ggtctcgaac tcctgacctc 3660

aggtgatctg cccgtcttgg cctcccaaag gactgggatt acaggcatga gccaccgtgc 3720

ccggcctcat tatcctgatt tctttttttt cttttgagac tgggtctcac tctgctgcct 3780

aggctggagt ggagtgacgt gatcatagct cactgtatcc tctaactctt gggctcaagt 3840

gatcctcctg ccttagcttc ctggagtagc tgggactaca ggcacatgtc accacacctg 3900

cctaattttt ttatttttac tttttgtaga gatggggcct ccatttgttg cctaggctgg 3960

tcttcaaccg gcctcaagca gtcctcccac cttggcctca cagagtgctg ggattatagg 4020

catgagccac cattctcgcc agtatcctta tttcttaact ttagaaagtt tttctatttt 4080

taatataggt atttaaaaaa atctgaattc agagtgcacc tcgatgttat gctgttctga 4140

gattaaatat actaaaactg ttaccattgt tttctgaatt cttaagatgt gactgatagt 4200

tagctaatag gttaacacat tgtggtggtt cttggcctct gaactgatag tccagatggg 4260

gagaggagac cagaaagcat gtgaaaatgg actagaacca tgggacagct atatagtctc 4320

tcgcagctgt cttttgtgtt ctctgcttcc accaaattgg ttgatttatt tagaatgctg 4380

acctcttgca ttgcctaagt ccttgatgtt tttggtttct cctctgaact ctcaaaggta 4440

ctcacttcat gctcttggta tagcccactt atgtttaact ttccttttat tatgtgttcc 4500

ctcttacaca tgacatggac atttctttaa tatgtagagt aagatattgg atttcatcct 4560

aaagtcttca aaataaaact cttgagctca tcatctcaga cttcttcatg tacccacaga 4620

ccagggattt tgtttgcttt ttaaaacatt tttttatttt gtgttttatt atttttaaat 4680

tttaatttaa ttttatggag acagggtctc gctctgttgc ccaggctgga gtgcagtggt 4740

gtgatctcgg ctcactgcag cctttgcctg ggctcaagcc atccacatgc cttggcctcc 4800

cagtgtgctg ggattacagg tgtgagccac tgtgcctggc ctaaatttat ttttttaatt 4860

ttttttgaga cagggtcttg ctctgtcgct caggctggag tgcagtgtca taatcatggg 4920

tcacagcagc cttggcctcc caggctgaag tgaacttccc acctcagcct cctgagtagt 4980

tgggactaca ggcgagtgcc accatgcctg gctcattttg gttttttttg taaagatggg 5040

gtcttgtcat gttgcccatg aaggtctcca actcctggtc caagtgatcc tcccgcctcc 5100

gcctagcaaa atgttgggat tacaggtgtg agccaccatg cctggcctta tttatttatt 5160

taattatgaa tgaatgaatg aattaatgag agggagtctt gctctcttgc ccaggctgga 5220

gtgtggtggc acaatcttgg cccactgcaa cctccgtctc ccaggttcga gcaattctcc 5280

tgcctcagcc tcccgagtaa ctgggattac aggcgcccgc caccatgccc aggtaatttt 5340

tgtattttta gtagagatgg ggtctcacca tgttggccag actggtttcg aacttctgac 5400

ctcaagtgat ctgcccacct tggcttccca aagtgtcagg attacaggca tgagccacca 5460

tgcctggcct ggccttttat gttttaagtt gcttccactg attctcttgg gctttgctcc 5520

cctccagaac tggccatggt ttaggatgct gtccacctgc tgctgcttgt ccatgaaaac 5580

gagccataaa ccctttttctt ttgaaagact taattgttta tcactatgga gaaagagggg 5640

atggcaagaa gtagcaaata cagggaattt gcagaacttg gtcttgagcc ctgggtccag 5700

aaacttcttc tggaaggtgc ttggtgtttg tccaagctca tgataggttt ctgttggctg 5760

tactgccaga tctgtagatg ctttttttaag gcttggatga cttgttcaaa acaatgtttt 5820

ggagtacaaa tttggctgtg gggacatcaa gaccttgttg ggaaacttgg gtttaaggta 5880

caatttctta aactaggatg gtgggaatgg ggatgtgaag ggagaatgaa tgtgagaggt 5940

attacagggt aaggatggag atgattcaga ttccttaagt ggatttaata atcacactgt 6000

agctttgaac ttgagtgact ggggaaatat ttgtggtgtt tttggaaata agggccagaa 6060

ggactattgg tttgggtaag aagatagtag ggggatgtat aggtggacct gctagtgggg 6120

agctgagatt tggagggctg agatgtagtg ctcttcactg ccgtagggca gtatcctctt 6180

gtatgtgcca tcctctagtg cccattgttc atcatgtcat agtaagccca agatgttcat 6240

gccttttttc agcactgcat tagggcttat atctgcttct ctttctctct ctctctcgct 6300

ctcgctccct ccctctctct ctctttctgt ttttttttttt tttttagacg gagtttcact 6360

tgtgttgccc aggttggagt gcagtggcgc gatcttggct cattgcaacc tctgactccc 6420

gggttcaagc aattctcctg cctcagcctc ccaagtagct gggattacag gcatgtgcca 6480

ccatgcctaa ttttgtatct ttagtagaga tggggtttct ccatgttggt caggctggtg 6540

tcaaactccc aacatcaggt gatctacctg cctcggccgc ccaaagtgct gggattacag 6600

gcatgagcca ccgcgcccgg cctctctctg cttatttcta cacagtgtta ccaatgagat 6660

tggtgttact gctgggctcc aaagcaatca gacagattaa agtagattga atatgaaaga 6720

atttagaggc ctttttccaa gtgatttgtg ctctatttaa tttctgtgca tttgcagata 6780

tagcccacag taattcttag tgaactagaa ccttcaggtt attgaatttt actgatttgg 6840

gtactgacat gcgcttttaa gaagacatta ggttttctat agtgtagatt gtacactaac 6900

aatataattc atatttaaga atgtctcaaa atttagtata ctgtgttcaa ctaacttaac 6960

tttctttgtt ttttttgttt tgttttgttt ttgttttttg agacggagtc ttgctatgcc 7020

acccaggctg gagtgcagtg gcgtgatctt ggcttactgc aacttcaaca ctcctgggtt 7080

caagtgattt tcctgcctca gcctcctgag tagctgggat tacaggcacc cgccaccaca 7140

ccggctaatt tttgtatttt tagtagagac ggggtttcgc cgtgttggcc aggctggtct 7200

tggactcctg actcaaatga tctgcctgcc ttggcctccc acagtgctag gattacagac 7260

atgagccact gcgcccggcc gctaacttaa ctttcattcc acaacttcca tcttttatcc 7320

aaaatctgtg atcattgaat actgtcacca ttaatcattg gcatttcagt gtttggactt 7380

ttttttccc ccttcgtctt tgtggactct tttttaacac tcataaagtt ttaactattg 7440

aaaagcaaag gaaacggtga gtgacttttt ggagtctgtc tacccagtgg tcacacaaaa 7500

ggcttactac attacaggaa agataggatg ggaaagggat actagaaaat tctaagtcag 7560

gaacgggggt gtgtattaga aaaattctga tcctggcatg ccagatggcc ttacatctca 7620

atttcttccg tgaaattcct gccaacaaat catagtgtta gaagtacaga agggtccatg 7680

ggaacagaat ttaagggctc cgttggtgat acggaactga tcagatggtt ctcacttgtt 7740

ctcagataac ctgtatactg aatatcacag gaagggtata gacgtcatgg cagtggttag 7800

atattcttgc acctgctgaa gctgagaaaa ttaaagtaat tttttttcct gtggaaagta 7860

gaaaatcaag cttttgtatg atttcacaca gctttctatt ctctcttttg ttgactctgt 7920

taagagtaac atttagtggt ggaaactatt tcaggatcac acccacaaca ctagagactg 7980

tattaatcac ttacacacac ataggtatag agtaatcttg aaggggctgt aggccaaaga 8040

taatgctttt ttgaagaatt agagactagt taccagcacc tggtatttgc tgtttcctac 8100

agagctgact ggacagccta gagtctgctg aggaattcag aggatggcca gtagaatgtt 8160

ctttccaccc cagaatattt ggtagggact cagctgctgt ggaatgccaa aaaggctttg 8220

agtttgtttc actattctta agattacacg taattgtttt tttgtaagag attatatata 8280

ttcaagttga ggatggcttt gagttagact ttccttaatt tggaatcaca cagcagatga 8340

tacatttatt tccatctgat aagttacttg atgatgtaaa aagacatttg agttaaagat 8400

ttttgggaaa aaagctgaat gttgagccat ttatgttgtg tactggttcc ctattcactt 8460

ggacaatttt aagtcttaaa acaatcttaa ccatgtgcac aagagatttc acatagtatt 8520

tggtaattaa attaaggaat tctagctcaa gtcatgcttt ttgctgaaat agttgtatat 8580

atttagtgcg gaaacctgtg ttttcaaatt aatgtaataa aagtttcaat aaaatggaag 8640

cctttattac cgtgtttcaa atgctatgct aaacctttтc catttgttat tatattaacc 8700

tcctcataca tagccctact aatttttтta ctttctattt tgaaataatt acagatttat 8760

aggaagttgt gaaaaatagt acagagccca tgttcccttc accaagtttc acctaatggt 8820

agtagctcac ataacgataa tttaatgtca agaaccagga aattgtcatc gttgcaatcc 8880

ataagccttt tttagatttc accagtttca catgtatttg tgtgtgtgtg tatatatata 8940

attgtatgca attttatcat gtgtagatct ggatagccac tgtaacagtc tatagttcta 9000

tatacagagc tactccatca cctcagggct ccctatgcta ccactttata gccgcacgca 9060

cccttccagc aaccactaat ctgtttgcat ctctgtaatt ttgccatttt gagaatgtta 9120

tataaatgga atcatacaga atgtaacttt ggctttтttt cttttaccat acttcctttg 9180

agagccatcc aaattgctgc atgtatcagt agttcatttc ttttтactat tgagtagtag 9240

tccatagtat ggctgaacca cacaatttgt ttaaccattt acttattgaa ggacatacca 9300

gaagggtggt ttccagtttt ttggctattg caaataaagc tgctataaac attcatgtat 9360

ataaatattt ttatgtgaat ataaagtttt cattttgggg gaataaatgc ccaaatgttt 9420

ggattgtatg gtaagtgcat gtttggtttt tagagaaact gctgaactat ttattttcta 9480

gaatgactat atcctcttat attcctatca acaatatatg agatatccag tttctctgca 9540

tccttgctag catttagtgt taccactttt ttatttgagc ggttctaata tgtgtagtga 9600

tagcctgttt tgccttatat taatcaataa aaatagcctc atctaatctt aacttttttt 9660

attttaaaac atcttggcag tattgaactt tctcaatgaa aaatctctaa aattgtgact 9720

tgaaaggctt taattttcca gtttttcttt ggttttactc ttagcagtaa cattttaact 9780

tttttttgtc tttgaagtaa ttttcagtgt ttcctttaca tgttgctttt tcttagaaac 9840

tagttactag catgaagtag atctttagcc tcgttttcta aaaacataaa aaagtaaaac 9900

tgtggggttt atttcaaaat tgagagtcct gtcttttcat atgaggatat tttatagtct 9960

gttggcttgg ctatatttta gggagtaaac ctgtggttag tggtttgttg ttggtggtgg 10020

taaagttttc ttacagtatt tttatacctg aataatacct ttagactcta tagaatagat 10080

acttgatctt caaatctatc ctagaataaa ttgttttatc taaacagctt tgtgacctga 10140

gaattgggac ttagtccctt agttttccct tactggccct ttgtagtcac tgttttgatt 10200

ttgtgaaagt aacttaactc ttagcactgt caggtattgt acattcctgc caaagcaaga 10260

ataagaatac ataggattgt gttttaattc tataattagg tgacttttgg ctaatttcca 10320

ggaacttgga cttaataaag tactagtgat aagtttggaa attttagtgt ccttgttctt 10380

tgaagttatt cacccttac tttcttgttt gtttggggtg tttatactac tgtccctaaa 10440

tatagctgaa ataaaggaag aaaaataacc cctgtaatat cactaccagg atataatttc 10500

ttttttttt ttttttttga gatggagtct cgctctgtcg cccaccatct cggctcactg 10560

caagctctgc ctcctgggtt cacgccattc tcctgcctca tcctcccgag tagctgggac 10620

tacaggcgcc cgccaccaca cccggcttat tttttgtatt tttagtagag acggggtttc 10680

actgtgttag ccaggatggt cttgatctcc tgatcttgtg atccacctgc ctcggcctcc 10740

caaagtactg ggattacagg catgagccac cgcgcccggc ctgatataat ttctgttaac 10800

agtttgatgt aaatatttttt tgacttttta gtgtttttat atatatatat attttatgtt 10860

tttcttttat caatacgcac tcttactgtg ggaataattt taatgttttt aaagagttgg 10920

gttttatttg tttattttat tttatagaaa tggggtctcg ccgggtgcga tggctcacgc 10980

ctgtaatccc agtactttgg gaggccaagg caggagcatc acctgaggtc gggagttcga 11040

gaccagcctg accaacatgg ataaaccgcc tctctactaa aaatacaaaa ttagccgggc 11100

gtggtggcac gtgcctgtaa ttccagctac ttgggaggct gaggcaggag aatcacttga 11160

acccggccgg tggaggttgc agtgagcaaa gattgtgcca ttgcactcca tcctgggcag 11220

caagagtgaa acttcatctc aaaaaaaata aaaaataaaa aagaaagaaa gaaagaaatg 11280

ggatctcacc attttggctg gttttgaact tgtggtctca agcagtcttc ctacctcagc 11340

atcccaaagt attgggatta caggtgtgag cccatcctgt ttgttgttgt tcttttgttg 11400

ttgttgtttt tagatgaagt ctccctctgt cacccaggct ggagtgcagt ggcgctatct 11460

tggctcactg caagccccgc cacccaagtt caagcaattt tctgcctcag cctcccgagt 11520

agctgggatt acaggcgccc accaccatac ctggctaatt tttgtatttt tagtggagac 11580

gaggtttcac catattggcc aggctagtct tgagctcctg acctcgtgat ccacctgcct 11640

cggcctccca aagtgctggg attacaggtg tgagccactg cgcctggcct gttgttgttt 11700

aaataaaaga aatttattct cttacagtcg aggccagaac ttagaactgg ttttcaatct 11760

aaatttttt tcttctttgg gagaagggca tcagaatatt gtggatatac ttttttgact 11820

taaaaaaaaa ggttttactg ggctgggcat ggtggctcac ctgggattaa ctgcctgtaa 11880

ccttggcact ttgggaggct gaggcaggtg gatcgcttga gtccaggagt tcaagagcag 11940

cttgggtgac atggtgaaac tccgtctcta ccaaaaaaaa aaaattagcc aggcatggtg 12000

atggcgtgcc cttgaagtcc cagctacttg ggaggcttag ctgggaggat cgcttgagac 12060

caagaggcag aggttgcagt gagctaagtt catgccactg cactccagcc tgggtgacag 12120

agcgagacct cgtctgaaaa attttttttt ttttttacta atatgacaaa catcttttca 12180

tttcaaatat atttctatac cattttaat atctcattgc ctttagaatg accttgtatt 12240

catagtacat atgtatgtga tattccattt atttattttt tttcttttgt ctttttttgg 12300

ttatattcca ttgatttaat gtaccttaat ttatcttacc aatttcttgt tgaccatttt 12360

gtttccagtc ttttgttttt ttaccagaca tggattaagc tgagcctttg ccccagacga 12420

cattatttct tttttatcag caaaatatgc gtgtaatgaa attagaatta aaaggcaaaa 12480

aaggttatcc tttatttttc tacttatttt tattgagata gtaattcaca taccataaat 12540

ttaacccttt taaagtgtac agttcagtgg ttttcatata ttagaaggtt gtacaaccat 12600

cgcaactaat tccagaacat tttcatcacc ccagaaagaa actctgaacc cattatcact 12660

ccccactccc tcacacaccc taaccctggc agtcacatat agactctctg tctctgtgga 12720

tttgtttact ctggaccttt catataagtg gaatcataac agtttgtggc cttttgtgct 12780

tggcttctca aacttatctg tttccaaagg ttatctgtgt cgtagcatgt gtcagtactt 12840

cattcctttt tatggctgaa tattttattg catgtatatg ccacattttg tttatccatt 12900

cacctgtaga aggacattta ggttgtttcc atttttttggc tgttatgaat attactgctg 12960

tagacgttca tgtacaagtt tttatgtgaa cgtgttttca tttttcttgg gtatatactt 13020

aagtgaggaa ttcctgggtc ttaagttaac tctctgttta acattttgag gaactgccaa 13080

attatttttt aaagtggctg tgacatttta tattctacca gcagtgaatg aaatttccaa 13140

tttctccaca tacttgacag cactttttttt ttttttttttt tttgaggtga agtcttgctt 13200

tattgcccag gctggagtgc agtagcatga tcttggctca ctgcaacctc cacctcccag 13260

gttcaagcaa ttcttgtatc tctcagcctc ccgagtagct gggattacag gcgcatgtca 13320

ccatgcctgg ctaatttttg tatttttttat agagacaggg ttttgccatg ttggtcaggc 13380

tggtcttgaa ctcctgattt caagtgatcc acctgcctta gcctcccaga gttctgggat 13440

tacaggcgtg agccactgca cccagtctgc actttcttta ttatctgtct tctttattat 13500

agccaatcta gtgggtatga agtaagtgtg tcatttgtga ttttgattgt tagtggtgac 13560

taaaaatgtt gaatatcttt acatgagctt gttggccatg tgcacatctt tgttggagaa 13620

atatctattc aaatcttttg actattttaa aattgggtta tttatctttt tattgttgag 13680

ctataggagt tctttatttt attttactga gacagggtct tgctctgtca cctaggctgg 13740

agtgtagtga tgccatcttg actcactgca acctctgccc ccaccccagg ctcaagtgat 13800

cctcccacct cagtcagcat cccacagctg ggaccacagg cgcatgccac catgcctggc 13860

taatttttttt tttttttttt tttttgtatt ttagtataga cagagtctca ccttattgcc 13920

caggctggtc tcaaactcct gagctgaagc aatccgccca tctcagcttc ccaaagtgct 13980

ggaattagag gcatgagcca ctgtgcctgg cctattttat tttaaagatg aggcctcact 14040

ttgtcaccca ggttggagtg cagtggcgtg atcatagttc actgccattt tgccctcctg 14100

ggctcaaaca gtactcacga ctcatcttcc tgagtagcta ggactgcagg catgtcgcta 14160

gcatgcccag ctaaaacagt tctttatatt ctagatcggg gtgtccaatc ttttgacttc 14220

cctgggccac attagaagaa gaagaattgt cttgggccac acataaaata cactaacagt 14280

aatgacagct gatgagctaa aaaaagaatt accaaaacat ctcataatgt tttaagaaag 14340

tttacaagtt tatgttgggc cacattcaaa gccatcgtgg gcctctggcc gtgggttgga 14400

tgagcttgtt ctaaatgcta gacccttatc agatggatgg tttgtagata tttatcgcat 14460

gctgtgggtt ttttttttt actttctttt aggttttttt ttttcttaaa taattaaact 14520

gattaaaagc tttaatcttt tcattttctt gataatgtct tttaaagcac aaagttttgt 14580

ttcaatgatg tctaatttgt ctatttttt ttctttggtt gcttgtcata cgtaagaaac 14640

tgttgctaaa tccagaatgc tgaagattta cttgtgaact ttgtttcctt ctatgagttt 14700

tatagtttta gctcttgtat ttaggtcttt gatacatttt gaggtttttt tgttgttgtt 14760

gagacagtct tgctctgtcg cccaggctgg agtgcagtgg tgtgatcttg gcttactgca 14820

ccctctgcct cctcggttca agcaattctc atgcttcagc acccgagtag ctcggattac 14880

aggcgtgcac caccaagcct ggctaatttt tgtattttta gtaaagaggg ggcttcacca 14940

tgtttgtcag gttggtcttg aactcctggg ctcaagcaat cctctcatct cggcctcccc 15000

aagtgctggg attacaggca tgagccacca cgcccagcct gttttgagtt catttttaaa 15060

atatggtgtg aggtagaggt cccatttcat tcctttgcct gtgggtatcc agttgtccca 15120

gaaccatttg ttgaaatgac tcttgtttcc tcattgagca atgtcgtgag accctatctc 15180

cataaaaaat aattaaaaaa aaaaaagaat gcagaaggaa acagttttgc caattttgta 15240

gtatttactg acaatttgca tatgtcttta cattctttag ctatttattt ttcttttgaa 15300

ttactgcctt tgttcatttt tcttttggag ttgtttgtct ttttcttatt aatttgtaag 15360

agattttgca aatatataca atttcttttc tctttttttt gagatggagt tttgctcttc 15420

ttgcccaggc tggagtgcag tggcatgatc ttggcttact gcagcctctg cctcctggtt 15480

tcaagagatt cttctgcctc agcttcctga gtagctggga ttacaggtgc ccaccaccac 15540

acccagctaa ttttttttt ttttttttgt atttttagta gagactcggt ttcatcatgt 15600

tggccagact ggtctcaaac tcctcacctc agttgatcca cccaccttgg cctcccaaag 15660

tgctgggatt acagttgtga gccaccgtgc ctggacctcc cacattattt tgaaacaaat 15720

tccatatcac ataatttctt ttttttgaga cagagtctcg ctctgtcacc caggctggaa 15780

tgctgtggcg tgacctgtgc ttactgtacc ttctgcctcc taggttcaag cgattctcct 15840

gcctcagtct cctgagtagc tgggattaca ggcacgcacc accacacctg gctagttttt 15900

gtatttttag tagagatggg gtttcaacat gttggccagg ctggtcttga actcctggcc 15960

tcaggtggtc cgtccacttc ggcctcccaa agtgctggga ttacaggctt gagccactgc 16020

acccagccaa tatcatataa tttcatataa atagttcttt gtgtatcttt agataaggac 16080

ttaaaagaag gcataatcgt aacaccatta ttaataccta aaagaagtga gcaataaata 16140

attcatttgc cgtatcaaat atccaatgtt catatttcct ccattgtccc ataataattt 16200

ttaaaagttt gctcaaatca aaatccaaac aagattattt caaagcattg tttgaggtac 16260

attttaaatc ttaatttata gatttctctg ctgtctcttt tcccccatat ttatttgttg 16320

aagaaaccaa gcgttgtttc ctgtggactt tcctactctc tggattttgc tggttatatt 16380

cctctggtat cagtttacta tgatcccttt ttcccctgta ttttctgtaa atttgtaact 16440

agatctagag atttgtttag attttgtggg tttttttttt tttttttttt ttttttgcaa 16500

aaatgcatca taaatggtgg tgtgtacatc tctcagaaga cacatatctt aatgtctttt 16560

tgtggtatta gttattaatg attactgcct atatttatta attcattatt tggattgtaa 16620

gtttatgata gtctcttgat gctttttctg ttgttagctg gaatgcttct aaaaggagaa 16680

ggctttcctc ttcaagctac ttggttgtct tgagggtttg cttcttatag ggaaagcagg 16740

ctaagggtga aaaaggaaat agtttctaac tgggtctgtt aatgagctgt caccccaggc 16800

aaagagaagc aaggcaggtc acaggaaagt gaagtgggct tgggatgatt ggtgccccat 16860

gcgtgcatgc atgaagggaa gttaatcctc cctgtagtga actctactgg gcttttggtc 16920

agtagccaag actgtcaagg aagacctttg tcagaagcca tacctggcct ttgcttttag 16980

ctgttggtag ctgaaggaaa ccagaacaga cctatgacct gtgaacttct gctcagtaga 17040

caaagttctc tcagcctaaa ttcagtaagc aggagtaaga tgcttgcttt cccttgaagt 17100

gaaacgtgaa ttatatgttt cttcaacttg tgctaatatt ctttttttt ttgagatgga 17160

gtctcacact gtctcccagg ctggagtgca gtggtgcaat ctccgctcac tgcaacctca 17220

gcctcccgag tagctgggat tacaggcgcc tgccaccacg cctggctaat tttttgtatt 17280

tttagcagag atggggtttc actatgttgg ccaggctgga cttgaactcc tgacctcacg 17340

atctgcctgc ctcggtctcc caaagtgctg ggattacagg cgtgagccac cacacctggg 17400

caacttgtgc taatattctt aaccttcatg tgaatcattc ctgccctcag gctagcataa 17460

cccatacagc cttccttata ggaagatttc ctactgggag tgaatttgtc cagtgattcc 17520

cccaagatat cccccaatca aatattttaa aagtcatcat ttacatgtaa aaactatgta 17580

acaagcatgg tagcagcagc gttaaagaaa tggcagtatg gcccctgtaa gggaaggctc 17640

cagaagatga gccgcactca gcctctaggt cacagctacc ttaggagttt gcagttgttc 17700

ctggggaagt cagtagacaa agctatctct caggcctggg caagataggg attttttttt 17760

tttctttgag atggagtctc accctgtcat ccaggctgga gtgcagcagc atgatctcgg 17820

ttcaccacaa cctccacctc ctgggttcaa gtgattttac tgcctcagcc tcctgagtag 17880

ctgggactac aggtgcgggc catcatgcct ggctcatttt tgtattttta gtagagatgg 17940

ggtttcacca tgttggctag gctagtctca aactcctgac ctcaggtgat ccacctgcct 18000

cccagagtgc tgggattata ggcatgagcc actgtgccca gtgttttttt ttttttaatt 18060

gtagtgacag gatctcactt tgtttcctgg gctattccca aactccaggc ctcaagccgt 18120

cctcctacct tagcctccca gagtgctggg gttacaggtt tgacccactg tgcctagtct 18180

cagaattcat gtttttaaaa gtcactctgt gccaggctca tgcctgtaat cctaatactt 18240

tgggaggctg aggcaggagg gttgcttgag cccaggagtt tgagaccagc ctggaaacca 18300

tagcaaaatc ctaactctac aaaaaataca aaaaatagcc aggtgtggtg gcatgcacct 18360

gtagtcccgg ttacttggga ggctgaagtg caaggatcgc ttgagcctag gaagttgagg 18420

ctgcagtgag ctgtgatcat gccactgcac aacagcctgg gcaacagagt gagaagtaac 18480

tctggctgtg gtggggaaag tggattagtg gagaatggaa gctgggaaac atggtggttc 18540

ttgctaagtc agtatcaagg gatcacagat gaggggggcta tttcgtccta ataagggcct 18600

tggtctccca gatagtcatg gatttttcta tttagaagct ccttctcagt ttttcttgcc 18660

caaggcatat acggttgata tttgtacaac acaggctgga tctgtatggg tccacttata 18720

tgtggatttt ttttcaacca aacttggatt aaaaatatag ttgtaggcca ggcacagtga 18780

cttatgcctg taagcctagc actttgggag cccaaggcag gcggatcagc tgaggtcagg 18840

agtttgagac cagcctggcc aatgtggtga aaccatgtgc ctactaaaaa tacaaaaaat 18900

agctgggtgt ggtggtgtgc acttgtaatc ccagctactc aggaggctga agccagagaa 18960

ttgcttgaac ccgggaggtg gaggttgcag tgagctaacg cagcagaggt tgcagtgagc 19020

taacgcagca gaggttgcag tgagccaacg gggtggaggt tgcagtgagc caagattgca 19080

ccaccacact ctagcctgtg tgacagagca agactctgtc tcaaaaataa ataaataaaa 19140

atacagtgta ggccaggtat agtggctcat gcctataatc ccagaacttt gagaggccaa 19200

ggcaggcaga tcagttgaag ccaggagttt gagaccaacc tggctaacat ggtagaaccc 19260

cacctctact aaacagaagt acagaaatta accaggcata ggtggtgcat gcctgtaatc 19320

ccagctgctt gctaaactga ggcaggagaa ttgggaggca gaggttgcag tgagctacga 19380

ttgtgccact ggactccaga ctgggtgaca gagcgagact ctgtctccaa gagaaaaaaa 19440

aaaattgtac ttacaggaca tgaaacccac ctgtacggtg tgctgactgg gagactggag 19500

tatgcatagt tcttggtaaa caaggggatt cctgaaacca atcccctgag tatatggagg 19560

gttgactata tattttaata gaatttatta ctttttttt ttttttagc agttttaggt 19620

ttatggaaaa attgagcagg agtacatagt ttctctatct ccctcacatt tccccattac 19680

tagcatcttg aaatagtgtg gtacatttgt tacaactgaa gagccaaata ttgatacatt 19740

actgttaact aaggtccgta atttacttta gagttcactc ttggtgttgc agtttctatg 19800

agtgttggca aatatatcat gacatgtatc tagcattata gtatcatatt gagtagtttc 19860

actgccctaa aaatcccctt tgttccacct tttcatccct ccatctacct gaacccctga 19920

taaccactga tccttttaca gtctctatag ttttaccttt tacagaatgt catatagttg 19980

gaatcataca gattggcttc tttccatgtt ccttcctggc ttgatagctc ttttcttttt 20040

tttgagatgg agtctcgctc tcgcccaggc tggagtgcag tggcgcaatc ttggctcact 20100

gcaaactctc cgcctcctgg gttcaagcaa ttctcctgtc tcagcctccc aagtagcttg 20160

gactacaggc gcatacctcc cctgcctggc taatgtttgt atttttggta aaggtggggt 20220

tttaccatat tggtcaggct ggtctcaaac acctgtcctc aggtgatcca cccacctcgg 20280

cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccaccctgc cctgccagct ctttttttg 20340

tactgctgaa taatactcca ttgtataggt gtatgagttt atctattcac cttctgaagg 20400

acattttggt tgctcctaag ttttggcaat tatgcatgaa gttactataa acatctgtgt 20460

gtaggttttt gtgtggtcat gtttttagct catttggata aataccaagg agcacgattg 20520

ttggatcgta tggtaagagt atgtttagtt ttgtaagaaa ctgccaaact gtctttcagg 20580

gtgactgtac cattttgcat tcccaccagc aatgaatcaa gttcctgtcg ctccacatcc 20640

tcgttagcat ttggtgttgt cagtgttttg gcttttcacc attctaatag atatgtagtg 20700

atatcttgtc ttactttgca gttctctaat gacgtatgat gttgagcatc ttttcatctg 20760

cttatttgtt gttgttgttg ttgtgttgtt cattgaaatg gaatctcgct ctattgccca 20820

ggctggagtg caatggtaca atcttggctc actgcaacct ctgcctcctg ggttcaagtg 20880

attctcctgc ctcagctccc caggtagctg ggattacagg cgcccgccac catgcccggc 20940

tagtttttgt atttttagta gagacaggat ttcaccatgt tggccaggct ggtcttgaac 21000

tcctgacctt aggtgatctg cccgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga 21060

gccactgcgc ctggctttca tctgcttatt tgatatgtgt atatgttatt tggcaaagta 21120

tctgttctga tcttttgccc atttttttaat cagattgttc ttttattgct tctggggttc 21180

tttttgtttg ctttttttga gacagagtct tgctctgtcg cccagtctgg aatgcagtgg 21240

catgatctca gctcactgcg acctctgctt cctgggttca agtgattctt gtgccttagc 21300

ctcccaaata gctgggatta caagcatgtg ccactgcacc tggctaattt ttgtatttat 21360

agtagggaca gggttttgcc atgttggcca ggctggtctt ggactcctgg tcttcagtga 21420

tccacccacc tttgcctccc aaagtaatga gattacaggc gtgagccacc atgcccggct 21480

tattgttaag ttttaagagt tctttgtata tgtgtatttt ttgattcttt taaaattaat 21540

acttaataaa ataattgtac atatttatgg gatgcatgtg atattttgat acatgcatac 21600

aatgtggatc aaatcaaggt aattagagta ttacctcaaa catttgtcat ttctttatgt 21660

tgggaacatt tcaaaatgtc tagctatttt gaaatataca ataaattatt atctataagt 21720

cacctcattg tgctgtcaaa cattagaact tattctttct acctggcttt attttttta 21780

ccccttaacc aaccattctt catcagctcc ccgtctcccc tactcttttt ttttttttt 21840

ttttttgata cggagtcgct ctgttaccca ggctagagta cagtggcaca atctcgactc 21900

actgcagctt ccgcctccca ggtttaagca attctctgcc tcagcctccc gagtagctgg 21960

gattacaggc gaatgctacc acacccgact aatttttata tttttagtag agatggggtt 22020

tcaccatctt agccagactg gtcttgaact cttgacctcc tgatccaccc gcctcagcct 22080

cccaaagtgc cgggattaca ggggtgagcc accatgcctg gcccctctta ctcttttctt 22140

agcctctggt atctatcatt ctactctcta cttctatgag atcaactttt ttttagctcc 22200

cacatatgag taagaacatg taatatttct ctttctgggt ctggcttctt tgtatatttt 22260

ggataataag tcttttatta gatacgtgtt ttgcaaatat tttttccgag tccgtgactt 22320

atcttttcat tctcttaaat agtgtctttt gcagagcaca cattatacat tttagtgcag 22380

tccagtttac caattctttc tttgatggat tttgcttttg gtattgtgtc tagaaagtct 22440

tcgccaaacc acagtcatct agagttcccc ttatattatc ttacaggagt tttatagttt 22500

ttgttttaca tttaggtctg tgatctattt taagttaatt tttatgtgaa agatataaga 22560

tctatgtctg gattctctct ttttttgaga tggagtctcg ctttgtcgcc aggctgaagt 22620

gcagtggcgc gatctcggct cactgcaacc tctgactccc tggttcaagg gattctcctg 22680

cctcagcctc ccgagtagca catgacacca cgcccagcta atttttgtat tttgagtaga 22740

gacggggttg caccatgttg gccaggatgg tcttgatctc ttgacctcgt gatccgcccg 22800

cctcagcctc ccaaagtgct gagattacag gcatgagcca ccacgtccgg ccagtttttt 22860

tgttttattt atttatttat ttgaaacagg gtcttgttct gttgcccagg ctgcagtata 22920

gtgacaccat caaggcttcg ttgcagcctt gacctcctag ggtcaagtta tcttcttgct 22980

tcagcctcct gagtagctgg gactacaggt gagcaccact ctgaccaggt acttttaaa 23040

tttatttag agacagggtt ttaccatgtt gcccaggctg gtcttgaact cctgggctga 23100

aatgcccctc ctaccttggc ctcccaaagt gttgggatta cagacatgag gcactcagcc 23160

cagccaatat aattcttttt ttttttttg agacagtctt actctgttgc ccaggctgga 23220

gtgcagtggc atgatcacag ctcactgcaa cctctgcctc ctggactcaa gctgtcctcc 23280

cacctcagcc tcccaagcag ctgggattat gggtgcccat gaccacaccc agctaagttt 23340

ttaaattttt ttagagattg aatctttctt tttctcagcc tggtctcaaa ctcctgagct 23400

catatgatct gcccgcctcc gtctcccaaa gtgctgcgat tacaggcatg aaccactacg 23460

cccagcctac aatttatttg taatccaagt tttattgaaa aaaaaatcca catataagtg 23520

gacatatgta gatccaacct gtgttgttcc agtgtcaacc atatatacca ataattcttt 23580

ttttttttt ttttttttt tttttttgag atggagtctt gctctgtcgc ccaggctgga 23640

gtgcagcggt gcaatctcat ctcactgcaa cctctgcctc ccgggttcaa gtaattctcc 23700

tgcctcagcc tcctgagcag ctgggactac aggcatgcac caccacgccc agataatttt 23760

tgtattttta gtagagatgg ggtttcacca tattggccag gctggtctca aactcctgac 23820

ctcaagtgat ccacccgcct tggcctccca aagtgttggg attacaggag tgagccactg 23880

tgcctggcct ataattcttt acgtatattg ttagattcag tttgctagta ttttatttag 23940

catttgtgta tctgtgttca tgagaggtat tgttctgtag ttttctttgg tttcttttct 24000

gtctggttta gggtaatgct ggcctcatag aataggttag gaaatatttc ctctgcttct 24060

gtttctgaaa gagaattgag gtaatatcta ttttttttt tttgagatgg aatcttgctc 24120

tgtcgcctag gctggagtgt agtggcgcaa tcttggttca ctgcaacctc tgcctcccag 24180

gttcaagtga ttctcctgcc tcagtctcct gagtagctag aattacaggc atgcaccacc 24240

atgcctggct aatttttgta tttttagtag agatggggtt tcactatgtg ggccaggctg 24300

gtcttgaact tctgatctca ggtgatccac ctgtcttgtc ctcccaatgt gctgggatta 24360

caggcgtgag tcactgtgcc tggcccgaga taatatctaa tttaacagtt tggtagaatt 24420

caccagtgaa cccatctggg cctggtgcct tttgctttag aaggttattg attattgatt 24480

caatttcctt aatagataaa ggtgcattga gattgtcttt tcttcttggg taagttttaa 24540

tacattgtgt ctttcaagaa attgttccat ttcatctagg ttatcaaatt tgtgggatta 24600

gagtccttca taatatttct ttgttttgct tttggtgtcc ataggttcag aagtgatggc 24660

ccttttcat tttttctatt agtaatttgt gtctttgccc tttttttttct ttgttaatct 24720

ggctagaagc ttatcaattt tgttgatctt ttcaaagaac cagtttttgg tttcactgat 24780

ttttctctat taattttgtt ttcaatttaa ttgatttctg ctctaattgg ttttcttctg 24840

ctcactttgg atttaatttt ttttagtttt tctagaaaac taagttttta agtgaaaact 24900

gagattattg atttttagat ctttttttcta atgtttacag ttaacactgt acaatttcct 24960

gtaagcactg ctttctctat atcttacaaa ttttgatgtc atattttcat tttcatttag 25020

ttagaaatat ctcttgagac ttctttgacc catctgttat ttagaagtgt attgtttaat 25080

ctccaagtat gtattttggg atttttctgg ctatctttct gctgttgatt tctagtttaa 25140

ttacatgtgg tctgagagca taccttgtat gctttctatt cttttcaatt tgttaaggtg 25200

ctctttgtgg ctcaaggtgg tctacttttt ttttttttt ttttttaaag aaaagctggc 25260

caggtgcagt ggcttatgcc tgtactccag cactttggga ggcgtaagtg ggaggatcac 25320

ttgaggtcag gagtttgaga ccagcctggg caacatatag agacttcact tgcacaacaa 25380

atttttaaaa tattagttgg gtatggtggc atatacctgt atatggctga agtgggagga 25440

ttgcttgagc cctggaggtt gaggctacat gagccatgat cgcaccactg tactccagcc 25500

tgggcaacag agtgaaattt tgttctctct tgaaaagaaa aaaaaagttg atgacataaa 25560

gttcattcat ctttttttgta tgtgacttca aaataactac tgatggttaa aaaaaaaatc 25620

agaatgatgc aacccaagtg tccatcaatg gatgaataga taatatgtgg tgtatgaata 25680

caatgggcta ctattattca gcctttaaaa ataagaaaat gctgacactg ctgtaacatg 25740

gatgaacgtt cagatcatta tgctaaatga gaaaagccag acacaaaagg acaaatattg 25800

catgattgca cttatatgag gtatctggaa tataagagtc atagaaacag taattcagta 25860

attagaataa tgcttgccag ggcctgtggg gaggagggaa tgaggaattc atgtttaatg 25920

ggtacagagt ttcatttgga aaagattaaa aagttatgga ggtggatggt ggtgaggatt 25980

gcacaacagt gtgaatgtac ttaataccac tgaactgtac acctaaaaat gattaaaatg 26040

gtacatttta tgttacatat gttttacaac aatttttaca gatggaaaaa aattataaaa 26100

aacatcagga tggtgttgac agtgaaaagg ttaaagagtt actttaaaaa tttactttat 26160

tccagccggg tgcggtggct cacacctgta atcccagcac tttgggagac cgaggcgggt 26220

ggatcacctg aggtcaggag tttgagacca gcctgaccaa catggagaaa ccccgtctct 26280

actaaaaata caaaattagc caggtgtggt ggcgcatgcc tgtaatccca gctacttggg 26340

aggctgaggc aggagaatcg cttgaacccg ggtggtggag gttgcagtga gccgagatct 26400

tgccattgca ctccagcctg ggcaacaaag cgcaactccg tctcaaaaga aaatttttt 26460

tttttacttt atcccaaatg tttatattta ctttggggct tatgtgacca gtttaatttt 26520

catttgtaat tgacttgata gaacacacta atgttcagtt aagatttctt atggtgtggt 26580

gaggagtagg atttttatgt aaataagccc aaaattgtat atatgaggtt aatctgatat 26640

ttgcagaaga tattcatgca ttactgtaag gaccactctg cttattcatt tgaccgattt 26700

gttacaacat ggttagaaat catcaaggtg tttgagatca aaggatcttc agaggtgatt 26760

tactccaatc ctttttaaa aaattaataa cttgagcctc agagaagtta agtgacatta 26820

ccaagttctg ctgttagtat agtgacttta tctttacctg aatccagggt ttcttagccc 26880

tagtctgtaa tgtgtcctag tgtgcctcta gaatctggtc ctgtcagccc aagtctgtta 26940

aatcaaataa aaccagggct tggtgcttca ccttgtcttc tgccataccg ttgggtttcc 27000

tgtggaccat gcagataatg atgatgggct cagtgggctt gatagtgata actcctaaag 27060

cagctccttc taagtgcggt tctcaatctg aggaagttaa aaaaaaaatt agtgactaga 27120

acccacttct caggtactct gataaaatac atttgtaggg gagtgatagt tttcactttc 27180

ttttttttctt tttctttttt ttttgagatg gcgtctcgct cttttgccca ggctggagtg 27240

caatggtgcg atctcagctt actgcaacct ctgcctccca gtttcaagtg attcttctgc 27300

cttagcttcc tgagtagctg agattacagg tgtgtgccac catgcctggc taatttttgt 27360

atttttatta gagacgggat ttcaccatgg ttggtcaggt tggtctcgaa ctcctaacct 27420

tgtgatctgc ctgcctcagc ctcccagagt gctgggatta caggcatgag ccactgtgcc 27480

cagccttcac atatttttttg aaataatagg ccagttgcgg tggttcatgc ctgtaatctc 27540

acactttggg aggccgaggt gggcagatca cttgaggcca ggagttcaag gccaccctgg 27600

ccaacatggc gaaaccctgt ttctactaaa aatacaaaaa aattagccgg gtatgatggc 27660

atgtgcctgt ggtcccagct actctggaag ttgaggcatg agaatcgctt taacttagga 27720

ggtggaggtt gcagtgaggc aagatcgtgc ccctgcactc cagcctgggt gacagagcga 27780

gactccatct caaaaaaaaa aaaaaaaatc gtatgcagta aaggttgaaa actgctgccc 27840

aaaggcgcta ttaaactata ggttcccaaa cctggccaat tgtcaaaatc cctcaagaag 27900

gggcagtggg gtctaaggga ccccattgct gtagaggaga ttagtagtcc aagagtgaga 27960

tgaactgttg gaagtcctca aacttccaaa ctattaaaat agaatagttt tgcttcctta 28020

aaatagaata gttttcttcc tcactgattt ttctgtattg attagaacca taacaagtga 28080

attaaacaac tacaaaatag ttatgtgggc cacagacatt attgtaatga agtgaagttt 28140

ggctcaggcc ttgtaacaca attgcttttt ggattaaaag taaaaatatt aaattgtgaa 28200

attatgtgta agttttaaaa aattggtctt gtacaaaagt gttgggtttt tctttgtttt 28260

taactggatt tgtttttaag caagacagaa tatttatatt gttggagagt cacaaaggag 28320

gtgtgtttgt ggatttaaat gtggagacag tgtgccttga aatgcccttt atcagtctga 28380

ttcaagccac ctgcaatcat ggatttgaac ttttttttttt ttttcccctg agatagggtt 28440

gcctaggctg gggtgcagtg gtgtgatctt ggctcactgc aacctctggc tcagcctctt 28500

ggagtacctg ggactatagg cacacaacat catatccagc tattgtattt ttttttttttt 28560

ttttttttat agagacagag tttcaccatg ttgtccaggc tggtcttgaa ctcctgagct 28620

caagcaactc acctgcctcg gccttccaga gtgctgagat tataggtgtg agccaccatg 28680

cccagccttc actttattta aaaaccatag tttttaaaag ccacattcct actgatgaac 28740

acagaggttg tttccagtgt tttcatttgc agggctgtag tgattgtttt tgcacatgcc 28800

tctttatgta catgtgctgt gtcttctggg acagagagtg gacattttaa gtgttttatt 28860

ggtcctgcta aattgtcttt cagccaaact gctgcagagg tgatggagat gaggtgggta 28920

ctcaggagaa ttatgctcag tgcttgtgtg ctagtcactg acctggaaac attttattaa 28980

aaatgctaga ttaggttagt gatgtaaata ccaggtgata gtaaccagaa taattgtgtc 29040

aaaacatcaa gaatcatcaa gagatgccag gcatggtggc tcatgcctgt aatctcagcc 29100

ctttagtagg aggccgaggt gggcagattg cttgagctca ggagttcaag accagcctag 29160

gcaacatggt gaaaccctgt ctctaccaaa aatacaaaaa tttgctggat gcagtggtac 29220

gtgcatgtgg tcccagctac tcagtaggct gaggcgggag gatcgcttga gcctgggagg 29280

cagaggttgc agtgagccaa gactacacta cagcccgggc aacagagtga aaccctgcca 29340

taaaaaaagg agaaaaagaa tcatcaagag aaaacttaat ttgatgtgct ctgcgttttc 29400

tttggtgctt catgtcagtg ttagaaacta taggttgtat atttattaat ttttctccta 29460

catttgttca acttgactaa aatattaact ccaaatgcct agaatttcaa aatacctctt 29520

cgttataaag tatcaactat ttcttagtcc ccttaagctg atagtattgt gtcattgtaa 29580

aagatccctt gtgaaaaata atttttgtca acatgaaagg tcttaatgtg tctcctagtt 29640

tacattttac atggtctttt ccatgtattt atatagttga catatatagc tttttttgta 29700

aatacacttt cctatgtgaa catgccaagg tttacttaag cattctctta ttcttggaca 29760

tctaaattgc ttcttatttt ctattgtaaa taaagtgcta gaagcttctt tcctgaaaag 29820

ttatttactt ttcacctagt atttccatct gtgttcctca aaataagatt gctgagattc 29880

atgtatgttg ccagaaagat tgtgaggttt aacagtgaat gaggaaaact tttaacactc 29940

aaggtctacc aagtacagca agttttattt taccttttt ttttttttt ttttttttt 30000

tttttgagtt aggccaagtt gcctaggctg ggctcaagca atccttctgc ctcagcctcc 30060

ggagtagctg ggattatagg tgtgcagcac cacacccggc tttcttgtat tttttttta 30120

tttttattta tttatttatt tttgagatgg agtttcactc ttgtcaccca ggctggagtg 30180

caatggccca atctcgactc accgcaacct ctgcctccca ggttcaagcg attcttctgc 30240

ctcagcctcc caagtagctg ggattacagg catgtgccac cacacccggc taatttttct 30300

atttttagta gagacggggt tcctccatgt tggtcaggct ggtctcaaac tcccgacctc 30360

aggtgatcca cccacctgag cctcccaaag tgctgggatt acaggtgtga gccaccgtgc 30420

ctggctgctt tcttgtattt tatcttgctg tagcggttgt gggatttttg cctggtgtgt 30480

tcattggagt gtgtgtgtgt gttttgagat gtatgactgt gttggttgtg ttgtcatact 30540

ttgaaggttc attaatgtgc tggtctttct atttttcttg ttatacttag tcacttaaaa 30600

acccttttt ttttttttt ggaattctta ttttacagt actttgaatt cctgttttat 30660

taatcacctt cttatctgaa agtgaagtaa tagtgtactt ggcaccattg aattagaaaa 30720

ttgtgtgtcc ttggccagaa gatcacatac acaggaactc gataagttga gagatttagc 30780

cgtttcagaa atgggcattt gtgtcttcca gtggagaagc atctgcaaaa gaattgggca 30840

gatttggcca ggcgcggtag ctcatgcctg taatcccagc actttgggag gccgaggtgg 30900

gcagatcacc tgaggtcagg agtttgagac cagcctggcc aacatggtga aaccccgtct 30960

ctactaaaaa tacaaaatta gccaggcgtg gtggctaacc catttaaagt gggtgaatta 31020

tatcttttat gttttaatgt attcctagag ttgtgcaacc atcaccagaa taagttgtag 31080

aacattttca tcaacccaaa aagaaacttt gtattcatta gtcgttcctc ctcatttctc 31140

ccctaacctc ccagcactag gcaaccatca gaatactttt tgtctccacg gatttgactg 31200

ttttggacat ttcatattaa tggaatgcac aatacagtag tataatacat taattttgga 31260

aggccaaaat taatggcttt tgatgtctgc ctttttcac ttagaataat gtcttccagg 31320

tccatctgtg ttatagcatg tatcattact ttatccttta tgtggctggg taatattcca 31380

ttgtatggtt ataccatgtt ttgtttatct attcatcagt tgatggacat ttaggttgtt 31440

ttccattgac tattaagagt aatgctgccg gccgggcgcg gtggctcacg cctgtaatcc 31500

cagcactttg ggaggctgag gcgggtggat acgagggtca ggagatcgag accatcctgg 31560

ctaacacggt gaaaccccgt ctctactaaa aaacaaaaaa ttagccgggc gtggtggcgg 31620

gcgcctatag tcccagctac gcaggaggct gaggcaggag aatggcgtaa acccgggagg 31680

cggagctggc agtgagccga gatggcgcca ctgcactcca gcctgggcga cagagcgaga 31740

ctccatctca aaaagaaaaa aaaaagagaa taatgctgcc atcatgcttg agggtttttt 31800

tttatttttgt tttgttttgt ttgtgggggg agcggagggc acagtctcac tctgttacgc 31860

aggctggagt gtagtaggct tactgcagcc tcctccgccc cctggttcta gtgattcttg 31920

tgcctcaggc tcctgagtat catgctgcaa tttttgtgtg agcatacatt tttcatttct 31980

cttgggtcaa tatctaggag tatccccact tttggttctg agtgttaatt gagcctgttg 32040

tgttctcaca ttccctgtac ttagatggaa atagtgcttt gcctaaaaag aaaataaaag 32100

acctgattgt gcaggcgagt gagaaagaga gagaggcgct agggttattt ccaccctgat 32160

actctttggg tagtcttggt atgactagca aagaagcaag ctccaagttg tagtttgctt 32220

ccaagtttct ggcttctgtg ggaatttctg catctaagta atgacaattt tcagttactt 32280

gcagtaagta aattatcaac caatcttact gtgtattact agcctagtag gaatttactt 32340

gtatatcgag aggaatgctg cagctttcac cttacttcta atggggatta atgcttactt 32400

aacttgcagt tttggaggca agtacaaagt acaggaccaa ttatggtcat gaagtgagag 32460

agaagtctgg ctagtgaatg gtgattggca actccagttg actgttcatg gcatcttaga 32520

tctgtgagga gggaggaggg aaggaaagtt caagctggtc tttatggtaa gttctggaac 32580

atttccctgt gtcaatgggt catctgttca ttcactgtgt aaaatggttg agggaagttt 32640

taatttacat gcttccttat tgtgtaaacc tttgattttt agtgatttca gagtttgttt 32700

ttataattac ttaacacgtg aagaggatgc agagtaacgt atcgaagctc tggttacctt 32760

ccactgggat ttgacacatt tgatttcctt tattccctcc ttccttccct tcctccctct 32820

ctcttttctt aaggaatgca actactcaga ttcacctgca cacccttggc atacctctca 32880

ctccccctta cccccacttc ctcagaggtg acctgtcctc agaggcaaat gtgtgcccct 32940

tccatccgta cttttatgct ctcatctatg tttacatcta ttagtacact attgtctgta 33000

tttttaaaca ttacataaat ggtgtaattt ttacttttaa ttctgtagtg gtgtttctca 33060

aattaagttc tgcacaaaac atttttatag atatccagtg ttagcttaac gtttttctta 33120

ttgtggtaaa atatacataa gataaaattt accattttag ccatttttaa gtttacaagt 33180

cagtggcatt aagtacattc acagtgttgt ataaccatca ccattgtcca ttgccagaac 33240

ttttcatcat cctaaacaga aactctgtac tcattaaaca atagtttatc actccttccc 33300

tgcaactaga tgctggcaat caccattcta ctttctatct ctatcaattt gcctcttcca 33360

tctaagtgga atcctacata tttgtcgctt tgtttctggc tttttttttct tcttgtgatg 33420

ctttgtttta attatgttcc tggctttcat catctagcag gctgattcca aggtttgtcc 33480

atgtggtagc ttgtatcact ttaatgtttt tagagatagt taatattaca ttgtttatat 33540

ataccacatt ttgtttttttc attcaacctt gatggacatt tgaattgttt ccccctttac 33600

ctgttgtgaa taatgctgcc gtgaacattg ataaccaaat atttgtttga atctctgatt 33660

tcagttcttt tggttccata cctaggagtg gaattgctgg atcatatgat aattctatgt 33720

ttaactcttt gagggatggc cagacttttc caccatagct aaatcatttt accttcccac 33780

aagcaaagtt caagggctcc agtctctccc cataaggtcc tttgcacttt ttttttgag 33840

acggaatctc actctgttgc ccaggctgga gaacagtggc accatcttgc ctgacctcaa 33900

gtggcacctg ccttggcctc ccaaagtgct aggattgtag gcgtgggcca ctgcactctg 33960

ccaatttttt aatttttatt ttcatttatt tttctttttt taatttttaa ttttttatt 34020

ttttgaaggg ataaggtctc actttgttgc ccaggctggt cttgaactcc tggcttcaag 34080

caatcctcct acctcggctt ctcagagtgc tgagattata ggtgtaagcc cctgcacatg 34140

gcctttactc tcttgatagt gtcctttgat gcacaaaagc tttcaatttt gatgaagttt 34200

atttttatc ttgttacctg tacatttggt gtcatatatc taagagacca ttgccaaatg 34260

cagtgtcatg aagctttccc tcagtgtttt ctttctgcag ttttatgatt ttagctccta 34320

agtttaggtc tttgatccat tttgagttaa tttttgtata cagtttgaga gtcacacttg 34380

aggctctggg cgcagtggct cacgcctgta atcccactac ttggggaggc cgaggcggat 34440

ggatcacctg aggtcaggag tttgagacca gcctggccaa catgccgaaa ccctgtctct 34500

actaaaaata caaaaattag ccaggcatgg tgatgcatac ctgtggtccc agctacttgg 34560

gaggctgagg caggagaatt gcttgaacac aggaggcgga ggttgcagtg agccgagatt 34620

gtgccactgc actccagcct gggcgacaga gcgagactcc atcgtgcggg gtgggggggta 34680

aaagtcaaac ttgagtcttt tgcctgtgga tatccagttt tcccatcact atttgttgaa 34740

aagactatcc tttctcaact gtgaatggtc ttggtaccct agctgaagtt atttttatta 34800

ttatgttact taggaatgca cataaggcct ggcacggtgg ctcatgcttg taattgcagc 34860

actttgagag gtcaaggtgg gaggattcct tgagccgagg agtttgagac cagcctgggc 34920

aatatagcag caagacccca tctctatatt ttaaaaaaag aagaaaaaaa aacctctgat 34980

gcataaaata tttaaacttg tatgcattct tttctttctt tatttttaa aaattgagac 35040

agcagcttac tctgttgtcc aggctggtct tgaactcctg ggctcaagca gttcctctca 35100

ccttggcctg cagtgctgag atgacaggtg tgaaccacta cacctggcct gcttacagat 35160

tataaaaaga aaataagttt acaagttaaa gacagataaa atgacaaaat cagtaaaatt 35220

aaaattactt ttatggagcc gatgatgttt attccagttg ctcctctcat tgtgaatatg 35280

gtattgttgc tgtggcagat ttggaggccg tggcagattt ggaggctttg gcaatggctt 35340

ctgttacctt gccatgaggt aactcagttc cctcatcact tttctctgag aactataaaa 35400

ccttggaggg gtgccttctg cccttcgctt ggcatgtata ttatgcaggg atcaggtctt 35460

actccgttct tgattgttag tacaaattag ttaaaattgt attgtttggc cttagcctga 35520

tggtaaacac aacagcacac gtgggctgtg aaatctctgg gcagctctgt gtttctaggg 35580

aagcatctcg atgatccaga acaggcttat actaatgttt tagtgtaatt ttgaaatgaa 35640

aacacagcat ttaaaaattc ttatagagaa tgtatagacc ttgagaagtg ttagcagacc 35700

cagtttacga catgtctcaa tattatgaaa cattgcttta ttccctatcc tgcttgtaca 35760

tttaattttt tcatccagtt ttaaacaact tgggtactgt ggcctgtgcc tgtattccca 35820

gctactaggg aggctgaggc aggaggattg cttgagcaca ggactttgag ggctgtagtg 35880

agctgtgatt gtgcctgtga atagccattg tgctccagcc tgggcaacat agcaagaccc 35940

tgataccttg ggtttttaaa aaacaaaaca agatacatgc tgacatttct ggtttggcag 36000

gcagagcttg ttctgctccc caccctccct tttcccatag taaccattta taggacatct 36060

cactgttgtc tactctgtgt tgcctctgct tccctgcgtg gtagatctag gaatcttagg 36120

atttcttagt tttagctggt gatccgtatc tttttcttaa ttccattgta acttcagctt 36180

ttcttattgc ttgtaggaag gctgtttcca ttgaatacaa acaaaataaa agcttttatt 36240

cttaatctta gagataggat gtttgtattt aaaaataatt gtgctgtcaa aattctgtca 36300

agttggcttt taccacatta gttttttttа atgtggttta tatgaccctg gagtaccttg 36360

tcttctcact gttaaattct caactgagtt gtccctattt aaagtgtgag actgtgccag 36420

tttgatttta aaatattgca agtgcgttat ggcaagataa aactgcaaag aaagaacctt 36480

catgtccctt tgattataaa tgcttttggc acttgtttct acttttтcct aatgtttttt 36540

gaggaaagaa cctccaactc tccagacagg tctgggggca aatgactaaa acatgaactg 36600

aggccctggg ctgtctctgt gaggatatcc cctctattct ctctgaaatg tcccagcatg 36660

tggtgcattt cttgttagtg tggactcctc tgtatataac acatcttatt tatcttctgt 36720

gcataacatg aagtagtgcc ctaatgcaat tccaggatgt aattcagcat ttctataaaa 36780

atacagtgtt tttctacatt tgcatcaaaa aataaccaga taattatatt tattaagaaa 36840

atagcatttt tggctgggtg tggtagctca cgtaatccca gcactttggg aggccgaggc 36900

aggcagatca cttgaggtca ggagtgaggc aggcagatca cttgagatca ggagttcgag 36960

accagcctgg ccaacatggt gaaaccccat ctctactaaa aatgcaaaat tagcctggcg 37020

tagtggtgca tgcctgtaat cctagctact caggagactg aggcaggaga atcacttgaa 37080

cttgggaagg ggagattgca gtgagctgag attgtgccac tgcactccag cctaggcaac 37140

agagtgagac tctgtttcaa aaaaaaaaaa aaaaaacaaa gaaaagaaaa gaaagaaaga 37200

aatgtatttt tggtatttgt tttcacaaac tagagcattt atgtgaaata acattgctag 37260

tattgatatt ataccatagt ataatactta gttcttcagc gatgtatctc tgctgatcag 37320

ctacatgata tctacttgag ctgttggatt ttttttaaga acagtgcatt tttgaatgct 37380

tttgaaaaat tgtagtaaaa tacataaaac aacatttacc ttgtaagcat tttaattggt 37440

acaattcagt gacattaagt acagtcccag tttagtgcaa ccactgttac tgtctagttt 37500

cagaacgttt ttgccccaga tggatactct gtacctgttg aacattcagt cctcatggcc 37560

caataatctt tatgtctgta tagatttgcc tattctgcat attttatata aatggaatca 37620

tgtcttttgt gtctggcttc ttttacctag catagtattt tcaaggttca tccatgttgc 37680

agcatgtttc aatactttgt tccttttttat gtccattgta tggatatgcc acatttcgtt 37740

aatgacaatt cttttgggta gctacatttt aaaacattat agtagaatac atatagcata 37800

caatttacta tcttaaccat ttaagcctgc agttcagtgg cattaaatac attcacgtta 37860

ctgtgcaatt atcaccacca tctgtttgca gaaacttttc atctcctcca tttgaaactc 37920

tgtatacatt aaacatgaac tctcccttct ccccttcctc cagccctggc agccaccgtt 37980

ctacattttt atctttctga cagagatttt actactctag gtacctcaca taagtgaaat 38040

caaccagtat ttatcctttt gtgaccagct tatttcatta gcttaatgtc ctcaaggttc 38100

atccatgttg tagcatatgt caacatgact ttccttttaa ggttgaataa tattccattg 38160

tatgtatatg tcacaatttg tttctccatt tatccatcac tggacatttg ggttgctttt 38220

acctatcggc tgtcttgaat catgttgcta tagctgtaca agtatctatt tgagtttctg 38280

ctatcaattc tttaagtata tgcccagaag tggaattgct ggatcatatg gtaattccgt 38340

gtctggtttt ttttttgagg aagtgccatg ctgttttcca cacagctgta ccattgtaca 38400

ttccccccag caatgtacga gggctctgat ttcttcacat ccttgctaac acttagtatt 38460

ttttttgata gaatagccat cctaatggct acttttaaag tatgtttaac attatttatt 38520

tatttttaat tttttttgta gagatggcat cttactgtgt tgcccaggct ggtcatgaac 38580

tcctgggctc aagcagtcct cctgcttcag cctcccaaag tgttcggatt ataggcgtga 38640

gccaccatgc ccagcccaaa tttaaatata taactaaaca catagcagct aacaccaagc 38700

ctttaaaaat atcattaata ggccaggcgc agtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt 38760

gggaggccga ggcgggcaga tcacctgagg tcgcgagttc gagaccagcc tgaccaacat 38820

ggagaaaccc tgtctctact aaaaatacaa aattagccgg gcatggtggc acatgcctgt 38880

aatcccagct actggggagg ctgaggcagg agaatcactt gaacctggga ggcggaggtt 38940

gcggtgagtc gagatcgcac cattgccctc cagcctgggc aacaagagca aaactccatc 39000

tcaaaaaaac aaacaaacaa acaaaatata tatatcatta ataggccggg catggtgtct 39060

cacgcttgta atcccagtgc tttgagaggc cgaggtgggc agatcactgg ggtcaggagt 39120

tcgataccag cctgggcaac atggtgaaac cctgtctctg ctaaaaatac aaaaattagc 39180

cacgcatggt ggtaagcacc tgtaatccca gctactcagg aggctgaggc tggagaatgc 39240

ttggacctgg gaggtggagg ctacagtgag ctgagatcac actccagcct gggtgacaga 39300

gcaagactct gtctcaaaaa aaaaaaaaaa aatcattaat aaatgtgatc ttttttcttc 39360

ctatacaaca agttgtcaag caagtatgac cttcttaatt gacccctttga catgaactgg 39420

gatgagatcg tggaggatgt tgaggagaca gttgttacca tagtgcactt ctaaaaactt 39480

taattctata gatttcttta aaattttttt taaaattatt atgagtacac aataggtgca 39540

tctatagatt tcattaccct caaataaatg tacaaggcaa tgcagagaaa tgcacagtgt 39600

aacttggtag acttgaccta tcaagttact gttgaatata ttatggagcc tgtgtattac 39660

caggggcagc agacttttcc tgtaaagata gttgttttca gctttgttga atctgtggtc 39720

tctgtcttaa ctacaactga gaaagccatt gacaatatat agatgaatgt acatgactat 39780

tctaataaaa ctgtgtacac tgtaatttga attgcacata attttcatgt gtctcctgta 39840

taattcttct tttgacttct tttcaaccat taaaaaatgt aaaaacaggc caggcgtggt 39900

ggctcatgct tgtaatccca gcactttggg aggctgggtg gattgctgga gcccaggagc 39960

ttgagatcag cctgagcaat gtgatgaaac cctgtctcta caaaaaatta gctgggcatg 40020

gtgttatgtg cctgtggtcc cagctacttg ggaggctgag gtaggaggat tgcctgaacc 40080

cgaggaagtc aaggctacag tggtttgtgc cactgcactc tagcctaggt gacagagtga 40140

gaccctgtct cagtgaatga atgaatacat tattagcttg tggactatac aaaaatcaga 40200

ggctggaggt gagctgggta tggccattgg gtgtggtttg ctgacttctg gtagagagga 40260

attaggagat gttaaaggtg gtggaactgt cagatacttg cattctttta gaaatacttt 40320

ggagttagct ttttggttca ggcaaaggac caaagggtta ggagagtcag gccggtaaag 40380

aggagtggtg ggcccatagc agcagttcct ggagtttttt ttttttttt ttttttgtga 40440

gacggagttt tgctctgtcg cccaggctgg agtgcagtgg cacgatctcg gctcactgca 40500

acctctgcct cctgggctca agcaattctc ctgcctcagc ctcccgagta gctgggacta 40560

caggtgccca ccgccacgcc cggccaattt ttttctattt ttagtagaga tgggatttca 40620

ccgtgtttgc taggatggtc tcgatctcct gacctcgtga tccacctgcc tcggcctccc 40680

aaagtgttgg gattacaggt gtgagtcacc gcgcctggcc aggtcctgga gtctttaaga 40740

ggaggtttgt ctgatggttg gttggacaaa agcctgggca tgttgtcacc ttccataagt 40800

gtttgtggga atgtaggtaa tgaggaggag taaaggattc ctgaaggatg aggaggaggg 40860

ctggtggctg ccataggaag tgatcactgt tttggcagac ctgtcttaga gtaatgaccg 40920

tcatactctc tcattgccct tgtgaactca tgaaatccca tggctgctaa agctgaaggt 40980

caagtgggga cttcccggcc actgggctta gcaccccaca gagctgtgga gtgggcatta 41040

atgtcccttt tttatagatg cggagactga gaatgaggac tgttggtaac ttttgaaagg 41100

gcactcagct agaaaagtct gagccaggat ttcaagtccc atggctttac ctctgtggtc 41160

ctaatatttg gtgtgttcaa gtgagatctg ttttttttcct atttcatttt gattattgat 41220

tttcataaat ttttttctct tttgagatag tatcttctct ctcttttctt ttttctgttc 41280

tttctttctc ttttctttct ttttttttt ttctctgaga cggagtcttg ctctgtcgcc 41340

caggctggag tgcaatggtg caatctcagt tcactgcaac ctctgcctct cgggttcaag 41400

cgattctccc atctcagcct cctgagttgc tgagattaca ggcacctgcc atcttgcctg 41460

gctagttttt gtatttttgt agagacgggg tttcatcacg ttggccaggc tggtcttgaa 41520

cttctgacct caggcgatcc acccgcctct gcctcccaaa gcgctgtgat tatatgcatg 41580

agccaccatg cctggccatt atttctttct ttctttcttt ttctttttt caggttcatt 41640

gaatttgctt tgagacaggg tcttgctctg ttgcccaggc tgaagcgcag tggtgcagtc 41700

atggctcact ggagcatcaa tttcctgggc tcaagcgata cttgcacttc agcacccctc 41760

cacccccacc cgctcctttc ccccacagta gctggaacta caggcgctag ccaccgtgct 41820

tggctaattt ttttttttt ttttttttg agacggagtc tcgctctgtc acccaggctg 41880

gagtgcagtg gcgcgatctc ggctcactgc aagctctgcc tcccaggttc acatcattct 41940

cctgcctcag cctcccaagt agctgggact acaggcgccc gccaccatgc ccggctaatt 42000

ttttgtattt tttagtagag acggggtttc accgtgttag ccaggatggt ctcgatctcc 42060

tgaccttgtg atccgcctgc ctcggcctcc caaagtgctg ggattacagg catgagccac 42120

tgcacccggc ctggctaatt tttaaatttt tttttgtaga ctgcccaggc ttgtttaatt 42180

gattttctat gtgatcttag ggaaatcgat tatttcccat aaacatttt ttaattagaa 42240

gttaaattct gcctagtttg attcacagga ttattgtgga tgactgaaac agagaatagg 42300

taagagcttc tttgaaaaat atgaggtacc atacagaagt tagatgcttt gtcctggtga 42360

taccccctcc aaagcacagc taaggaaatg tggaaggcac tcttatctca tcatatagct 42420

ttgaaagcct agcattgaaa gtacgaactt gattcttttg gagaaatcct ttggctctca 42480

gtgagtttac tttctattaa tgactgtgtt aagcggaatg aaaactgaaa gaggaaaggg 42540

gaggaagtca gaattaagca ggaagagtga gcccatagca gagtccagat ttagacccca 42600

agctacttgg aatgatactg gacaattatg ggtgtgttta atgatggtcc tgagtcatga 42660

aaacaaaagg aggctttaaa ttatgtctgg cttagtgtac agcatatttt tgtcattatt 42720

caagttttag catgtaaaga ggaaagtgtg cagtacttat gcatatcatt ttcattaatg 42780

aaactaaatg aggcctcttt aaaattatca gtgttcacag tatcttccaa aagacatgta 42840

aatgtataaa ggtataaaaa atatacatat aaattttaca attttgtgag ctatatagta 42900

gatctcttat tttgtccata ggtcttaaag atcttatact gtattcagga ataaagataa 42960

cttcagtggg aggcctttac agggctaatg agtaagcatt attttgataa agttctgtgt 43020

tgtctacaat agatatagta gaaatactct tggaatggta atcatcccag gccctgcttt 43080

ggagcggaag aaatagtcaa tgtagaactt tacagtatat tgtacacaga tgtgcctgct 43140

aataacttct gtagacagca aagtttaaga gaaattaggt ggtaaatgca acatatgtat 43200

ctaaataaat ttggtctgag ggatttgata agatgaaaca gtacatagtc cagaaaattt 43260

ttatactcaa agaattatag aaaatatctg aaatgttttc agttttgtgc atatccagaa 43320

aatgtcatcc tgtgatctgc tggttggcag cccaatggca gtattagatg tattgttttt 43380

attttgtttt gtttgctatt tatttggtta agagagttac ctaattagga gtgtgaaaaa 43440

aaagatttat tatagtagtg ggcttttgtt tgacttaaaa cattttgtt gttaccacag 43500

tatgagtgcc ttgtttgtga aatttgttta ccgggaagcc atatacttag agtagctttt 43560

agtttatcat tatcatcatc atcatcatca tcatcatcat catcatcatc tccttcatca 43620

tgaaaggaag aagctaccaa tgttgcttta ttctgcaaaa aatacaatag atgcttgttg 43680

aaagtatgga gtgaaatctt aaatatgtct gttaaaaaga gtacaactgg ccaggggtag 43740

tgcctcatgc ctgtaatccc agcactttgg gaggccaagg cgggcagatc gcttgagcca 43800

ggagtttgag accagcctgg gcaacatggt gaaatcctgt ctctacaaaa aaaaaaaaaa 43860

tagacaaaaa ttagctgggt gtgatggcat gcagctgtag tcccagctac agtggggctg 43920

aggcaggggg attgcttgag cccaggaagt aaaggctgca gtgagctatg gttgtgccac 43980

tgcattccag tgtgggtaac agaacgaaac cctgtctcaa aaaaaaaaaa atagtacaac 44040

tttaagcagg atgtgggcac atgcctgtag tctcagctac ttgggaggct aagtcaggag 44100

agtcacttga gcccaggagc ttgatgctgc agtgagatgt gattgtgcca ctgccttcca 44160

gcctggggat gatagcaaga ccccatctct aaaaaaaaaa caaaaaacaa aaaaaaaaca 44220

gagtacaaca acctttggta aacttggaat ataaaggtgt ttccttaacc tgttaaagag 44280

ctgataaaga gtggtacttt caaaccagta cacattatgt gaaacactag agacacttcc 44340

catttgttaa aagaaaaacc ttagccaaat taaatttaag ttttttttgg agacagagtc 44400

ttgctttgtc acccaggctg gagtgcagtg gtgcaagcac agctcactgc aacctccgcc 44460

ttctgggttc aagtgatttt cctgcctcag cctcctgcgt agctgggact acaggtgtgc 44520

accaccacgc ctgggtgatt tttgtatttt ttgtagacat ggggttttgc catgttgccc 44580

agtctggtct tgaactcctg ggctcaagca atctgcctgc ctgggcctct gaaagtgctg 44640

ggattacagg cgtgagccac catgccattt aatggtttaa ttgagcaaag aatgatttgc 44700

aaattgggca gcctcccgag ccagagtagg ttcagagact ccagcacagc catgtcgtgg 44760

aaaaagattt atgaatggaa agaggaaagt gatgtaccga aaacggaagt gaggtacaga 44820

aacagccgga ttggttacag ctctgaattt gccttatttg aacacaagtt gaggtttgta 44880

cagttggcca cctttgattg gccaaaactc ggtgattggc acaagagcag gttatagtct 44940

gtttacatct ccattttggt tatagttcat tatggacaga aaaacctgta ggtcaaactt 45000

aaaatatgta aggagacagt tttaggctaa acttgattta acacattaaa tccgtaacaa 45060

gacaggatgc ctgccctcac catgttattt gatcttattt tagtaattct agccaatgta 45120

gtagggcaag aaaactgcct gcttggctac aaaataaaca cacaaaagtc agtatctgta 45180

atatgtgaca gaaaatataa ttaaaaaaaa aaaaaaaagc cgggcacagt ggcccatgac 45240

tgtaatccta gcactttggg aggccaacgt gggtggatct cttgagctca ggagttcaag 45300

accatcctag gcaacatggc aaaaccccgt ctctacaaaa aatacaaaaa aattagccac 45360

gtgtggtggt gagctcctat agtcccagct actttggagg ctgaggttgg aggatcattt 45420

gaacctgaga agcacaggtt atagtgagct gagatcacgc cactgcactc cagcctgggt 45480

gacaaagtga gactctgtct aaaaaaaaaa aaaaaagaag aaaaggaaag gaaagtaaaa 45540

gaaaaaataa tttcacttac tagagcatca aatccctaag ataatttaga gcaaagccag 45600

aaaagtgaag aaaatataaa aatctttaca gtgggttgca ttttaaaaaa aaacttgaag 45660

atatcagatc aactcactaa tgtattaatt aatataattt aaattaaaat cccactgatt 45720

tttttgtggg gagggtggga gagtcatttg ttaaaatgat tctaaagagc atctggaaga 45780

ataagcaggc aagaatagcc aagaacattt tgaaaactaa agatgagttt ggaagacgat 45840

tggttttgta ctgtcaacta cttatagatt ttacatgaat tttaaagggt aatctgagcc 45900

ctcgaataga cagaaatagc catagatctg aaagaacact taagacctga tccagctatc 45960

catgagagta tatataatca aagtctttgt gtgtgaatca ggagtctttc aggtgcaagg 46020

taaataaact cataattgct tacgcaaagg tggtatttgc tttagtgact ccagagaaag 46080

ctcaagtgcc tatctctccc ctgactttga ttctttttgg ggttggctcc attctctcct 46140

gttgctaatg gcttcctttg tgcagccaga ggaaaggagg tgtggttttt tgatacttcc 46200

aggcttctat ttttatagct tgagatcaaa gagggaagtg accttcctta gagtcagtgt 46260

gtaaagtcct aaggaagata ccacgtgggg tgctggggcc atgtgcccat ccctggccca 46320

tgaccatggg gatgctacac taactggggg ccacgcatgg ctgttcctgc cctgaactgc 46380

cagctggctt tgcagtgcag cctcaccaga atcacatgga atagtaggga tatgaattgt 46440

ttcccaaaga aagtgtgtgg ggtggtagaa ttactagtgg gggagtaagg ggacaggcca 46500

ttgggcatac tggagcagca tttactcagt cattgagaaa aggatggaac attcaataaa 46560

gggtgctgga cacatttgtg ctctaaaaat tttgtgtttc acctattaat ttatccctcc 46620

ccttagcccc tggcaaacac tgatctgttt actgtctcca tagttttgcc tttcccagaa 46680

tgtcacaccc ttggaatcat acagcatgta acctttcag attggcttct tttacgtagt 46740

aatatgcatt taggattcct tcatgccttt tcctggattg atagctcatt tctttttagt 46800

cctgaataat attccattct atggatatac cacaattgat ccattcacct actgaaggtc 46860

attttgattg cttccaagtt ttgataattt aaaaaatttt ttaagacagg gtgtcattgt 46920

gttttccata ctggtctcct gaacacctgg gctgatgtga acccctctcc tcagcctcct 46980

gggtaactgg gattacagct atacaccact gtgcccagtg tgacaattat gaataaggct 47040

gctgtaaact tctgtgtagg tttttttgtg tgtggacatt ggttttcagt tcattatggt 47100

aaataccaag gagtgcagtt gctggattgt atggtaaaag tatgtttagt ttgctaagga 47160

actgccagct gggtgtggtg gctcatgcct gtaatcctag cataatggga ggctgagaca 47220

ggaggatccc ttgaagccag gagttcgaga ctagcctggg caacatagtg agacctcatc 47280

tctacaaaaa atttaaaaat tagctgggcg tggtcttatg tgcctatagt cctaactgct 47340

tgggagactg aggtgggagg atcacttgag cccaggagct ggaggtggca gtaaactgtg 47400

atcataccac tgcactgctg cctgggtgac aaagcaagac cctgacttaa aaaaaaaaag 47460

agaaaagaaa aaaagatgag tcagagggta aggaagcaaa aataagtaaa taaataaata 47520

gaagagaaaa gaaaaaagaa aaaactgtct ttcaaagtgg ctgcgccatt ttgcattcct 47580

accagcaatg aatgagagtc tgttgttgca catcctcacc agcatttggt gttgtcagtg 47640

ttctggattt tgaatattct attaggtata taatgctgtc tcacttgttt taatcaatga 47700

tatatgacat tgagcatctt tttaatatgt ttacttctca tctatgtatc ttctttagtg 47760

aggcctttgt ttaggtcttc tgcccatttt aaaaaatggg ttcattttct tattgttgaa 47820

tatcatgagt tctttgtcta ttttgaatac ctgccttttg ctttatttttt gtgtttttta 47880

ttttttttt ttattgagac aagttctcac tctgttgccc aggctagagt gcagtggcat 47940

gaacatggct cactgcagcc tcaacttctc ccagcctcaa gcaatcctct tgcctcagcc 48000

ttccgagtag ctgggactat aggcacacac caccatgccc tgctaattta aaagagtttt 48060

tttttgtaga ggtgggatct cgccatgtta cccaggtggt cttgaactcc tggcctcagg 48120

caatcttcca gccctcagcc tcccaaagtg ctgattatag gcctgagcca cttagcctag 48180

ctcagaattt atttttttatt tgttaatttt gaaaaaatat aggacctcat aaaagtcagt 48240

ctacatttgt acacattatg tttttggtga atatgtaaat ggattctttg tgaatcaatt 48300

tggttttgtt tttttgcttt taaaaatacc agccctgggc tggatgcggt ggctcacgcc 48360

tgtaatccta gcactttggg aggctgaggc aggtggatct cctgaggtca ggagtttgag 48420

accagcctgg ccaacatggt gaaacgctgt ctctactaaa aatacaaaaa ttagctgggc 48480

gtggtggcgc atgtcagtaa tcccagctac ttaggaggct gaggcatgag aatcgattga 48540

acctgggagg cagaggttgc agtgagccga gatcgcgcca ctgcactcca accttggcga 48600

tagagcaaga ctctgtctca agaaaaaaaa aaatgccagc agtggctggc tgaggtggct 48660

cacacctata atcccagcac tttgggaagc caaggcaggt agatctcttg tggtcaggag 48720

ttcaagacca gcctggcgaa catggcgaaa ccccatctct accaaaaata caaaaattag 48780

ctggatgtgg tagtgcgcac ctgtaatttc agctgctggg gaggctgaga catgagaatc 48840

acttggaccc tggaggcaga ggttggagtg agccactgta ttccagcctg ggtgaaagag 48900

ggatactcta tttaaaaaaa aaaaaaaaaa aagcgggctg gatacagtgg tgcacacctg 48960

taaccctagc actttgggag gctgaggtgc tcagattgct tgagctcagg agtttgagac 49020

cagcctagac aacatagtga gacatcgtcc ctaaagaaaa aaaaaaaata ccagcactta 49080

gccaaaagat ttcaacagtg cagaaaaaga aagttgtgat atcttttctc caaattagtc 49140

ttgttttcag tttcattatc caagtaacca ctactaatag ttaaaacatt tgaaatacgt 49200

gtgggagctt gtcctattta atataaatta tttattgagc aaataatcac cactagtatg 49260

ttttggatac tggaattttc atatgtagga gtccttgaat gtaaggtgcc cctttggtag 49320

ttctgtgctt cttttacctg tactgtaaca tagggaaaga tgttacaaat ggttgtattt 49380

ttaacagagc agtatctatt cttaaacacc agcccttcca ctaaaggtaa acaacaaatg 49440

aatacataaa tgaagttttg gtattgggat tatgtgggtt aaacacatcc atatttcatt 49500

attaatattt aagaatataa caaacttttt attggcattt ggaccttgta gctaaggaaa 49560

gattaaactt tgtttatttg tgctttgttt tttttcttca ctcagatatt tgaggatttc 49620

ccatttgagg aatacattta ttaatcaagc tttagtttca agatccttga tcttagggaa 49680

taccatcaac cgttcttctt taagcttcct aactttgccc aaatttggtt agaactactc 49740

aagagtagtt tgggtaattc agaaatttta ttggaagggg aaagaatttt tgacccaaat 49800

tagataaagc aactcttggg taatgatttc ttttcttgtt ctctctttat aatcaattga 49860

aagtagtagt aaggctgggt ggcaaaagaa agaggcctgg ggagaatcgc gtggttttca 49920

ttatctcttt tcatagcagc aaagtgggaa gggaccaaga ggaaatcaac tgaaaaacca 49980

tccttctgaa acattggcct aaaaaactgt agtccagaaa ttgagtgcaa ctggcagtgg 50040

catttaaaag gaatgctcta atttctagga aagcaggcac gagtacctct taaaagaaga 50100

aaaaaatgaa aactgtaatt taggacacat agacgagtat ccattccctg tacttttact 50160

ctcatgtcct aaccaaggaa gggttgccat agcaaatatg gcattcctta gccatgattc 50220

actgttgtaa atgcctgcag cattcataaa agtaagatat atgggctctt ctttttcctt 50280

ttaaatcttt atttctgtat ttaaatctgt atgtcatcat ctgtattttc tctcttgttt 50340

tttttaaatc ttgggagatg gtacaaatta tttaggggag ggaatgagtt tcttgtccac 50400

aaatagagga gagagagggc tttttgtctt tctgctttgg aactggagag cttcctattt 50460

aggcatggcc tttttcaagt gaccttgtat tgttatcagt actgtagaag gtaggcacgt 50520

tgtgtaaact ttaaaattga aagccattag gcattccact tgtaaacctt ggctttttaa 50580

agaaaattac atgttcattg tgaatatttt cttatcgacc tatctctgtg cacatgcaga 50640

cttcctttgc ctacattctg aaaggtgtaa ttgccttctt taaggacagc ggacatctat 50700

agttcttggg tcaaattgtc ctccttctgg ttttgtcagt tctcagccac actgtgtgag 50760

catccatttt cttggattct ggttcggagc tcattttaag gaacatcatg tccctttga 50820

gactctgtgg acattggggt gggtagatgt ccccctgtga acagaaggtc cctccctaag 50880

gaggtgcttc tctgtgttga gtcctgcatc tgggcacaca gagcccgaag caggaagagt 50940

tgagtctgaa tagggaggcc tgtaagcctg actgctctgc cacgggtagg cctggtctgc 51000

catgctccag gagccccccag gaggctctga agtcattctg cctctgggaa ttttacagag 51060

gagctaatat ttgagctgag tgagaaggtg attcttgaaa aagcaaggcg tgccctggtc 51120

cagttctgtg gggctgtcgt agaagagggc tcggaagctc ttgggagtga ggctagaaag 51180

gtaggcagtg ttaccataag gaggttggaa gtgacacaga taggctaagg aaggggactt 51240

cagtaatcat gcagcaatgg cctggaaaag ggagaggctc atagtaggga gaccagtttg 51300

gaggctgcca tagtgttcta ctgagagaga aaaagacttg aactcagagc acggtcaggg 51360

aaggtggagg ggcagggtct gatttggaag tgttttgttt tttggttttg ggaacaagga 51420

tttggaaacc tcttggctcc gtagatgaag aaaggtgaac caaggaagac tgaagtttcc 51480

actcaaggaa acagtaactc agggaagaaa acacaggagt aggaataggt ttaagagaat 51540

gacaagcagt tgtgttttgg acttgtttag ttcgaggtga catctttgta gggatgtcta 51600

gctggtagct gcaagtatag gaggaggctg gatgtgtgca tgagtttctt ggtaaagatc 51660

catctgcagt ctcctgaaga tgtcacccag attgccctgc catcacccca gggccttgag 51720

tcactcgctt ctcttggtgt ctaggcaggc ttgaagaaaa tcaaacagta caaaatcatg 51780

caaattcaga cctctattcc accccagagg aaagtcctgc tagcagtttt tgtgtattct 51840

tccagaaatt tgccttgcaa cgcgtttgag tatataaata atcccagaaa ggatgggcca 51900

gacactagca gaaactcacc acacacactg cactgggcat gcagaaactt tgcaaaatgt 51960

actggtgtgt gctgtcactg cattcctggg tttggaggtc ttctgtgtcc ccagctgtca 52020

gtattgccca caggctgacc actgagctcc ttccacagcc ggcccatatc accctctttc 52080

gaagtgtgtc tgcaaggcta gattattaga gtaatttaag tgtttctgct ttgtgttttc 52140

tttaatgaat ttttttatga tgaagttctt gttttaaaaa tatacagtgg taattaacat 52200

gtatgcattt ttcttaaaat gacccccccа gtccctcttc ggatgtgatc actgttaaca 52260

gtatcgtata tagaccctgt tctgtgtggg gcgggcagag ggctggttag tgggtggaac 52320

atgcatactc acaaccatat ttttcacatg ggaaaatata aaggtgacaa caaatctcct 52380

ggactataat ctcatcaagc agacaataat ctctgtttca aaagtggaca aatacatgct 52440

gatttttaa aaaaaattat aatagtacag aaagatacaa aaataagtta aagtcttcct 52500

aactctcctg cctgtgccct ccactgggca aaagtccctg tccctaaggt aatatctgtt 52560

aacagttctc cttccagaaa acttgcaatg caaataggaa cattttgtgt gtctgcctct 52620

gtgtgtatgt gtttacatgt ctttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 52680

ttttttttttt tgagacagag tcttgctctg ttatccaggc tggagtgcag tggcatgatc 52740

tcagcttgct gtgatctctg cctcctgggt tcaagtgatt ctcatgcctc agcctcccga 52800

gtagctggaa ttacaggcgc ctgccaccac acccagctaa tttttgtatt tttagtagag 52860

atggggtttc gccatgttgg ccaggctggt ctgaaactcc tgacatcaag tgatctaccc 52920

gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc actgcttctg cccctgcaca 52980

tgtctaacgc acacaaaaga gattctgctg aacacatttt ttatgctttt tctttccaat 53040

ttaacatatt tgacatcttt atcagcttat atagctttat ttttttaaga ggttattggc 53100

tataaaggga aagtgcttta tgggtgcttc tgttgttatt taattggatc ctgttgatgg 53160

acattgatat catttctaaa ttttttagta tcctaattaa tcctgtggtg agcatcctta 53220

tacagatatc cttgttccct catgaaaata tttctggagg atggaaagaa gggaaatttt 53280

aaaaattatt tgtgtaaaca ttatcgtttg ttagtagaat gacctcagga gagattgtag 53340

taatttatac ttccccacat gcatatgaat gccttttcaa tatattgttt caaaattgga 53400

tatcatgaac cttaagagat aaatatatat gtatgtattt ttttttttt ttttttttg 53460

gtgggggcat gtcctgttat tgacagtttg ttttggtgga gggatgtcct gttattgaca 53520

gttatcgaat agaactttgt cagttccttc atgtaaggga tgaatttggt aataaaacag 53580

gtctgacttc agttatggaa ctgggaaagc tggaccttga tgtggaggtg ggctcagaca 53640

tgctgtgtct gggcaggtat ctcttgggaa gcagtgtcat ccctgaacag aaacatggat 53700

gagccgcagg ggacggtgct gagcagaggg gctggccgtg ggtcatctgc ctcccttggc 53760

ctagaaggca caagggagct ttccaccttg cctttggttt tgagaatgca gaagctacta 53820

agcaactcac agtgtgccca gggtggtcca gctgaaggat gcgaaatggt tcttcctttt 53880

ccagccaaag atcttgaacc tcccacccca tgacaagcat tataaaattc acataatttt 53940

gataggctgg attccttttc tgtagcagat ctttcctcag aacagaagtt tgttttttt 54000

ttttaaccta aattacctgt gagttttatt ttttaaatat ggaatctgtt ttttggacac 54060

ctccttgtca tattaaatgt tctgttatta attttgagat tttaatgtaa attttacccc 54120

agcaaattaa ttttgtttct cttgctctct ctttttttt ttttggcatc ctttcccgtt 54180

gtatagtggt gctcatttta tcatactgct tttatatgac ttttcttttg tgaacaggga 54240

tcttgttcac ttttcctttt ttaaaaattt ttttatttt ttgagacgga gtcttgctct 54300

gttgcccagg ctggagaaca gaggcacaat ctcagcccac tgcaagtttt gtcttccggg 54360

ctcaagcgat tctcccacct tagcctcttg agtagctggg attacaggcg tgcaccatca 54420

cgcctggcta attttttttgt atttttgtag agatggggtt tcactatgtc atccaggctg 54480

gtctcgaact cctggactca agcgatccac ccgcctcagc ctcacaaaat gctagggtta 54540

caggcgtgag ccactgtgcc cgagccactt ttccttttaa cataaaaaca ttgatatcct 54600

agagagggca ctgtattttg ggtacataca ggttcagatc acggaagagt tgtattctat 54660

actttttttc atcattctta gttcagtatg atgtatttta taatttcata tgagaaactg 54720

taacaatggg catgtgtcat ccagcaatac ctactcataa atcatattaa attttgatcc 54780

aaacatggga gaaactgaag ttttctctgt gtacttggat gctttcagag gcataaaatt 54840

atattaccat gtgaaagcaa gcctacaaaa ttcctcaggt ggtccactct gccactcaaa 54900

tgagagccag acttacagtg cacactctac aaacggactt ccagctcgtc agggtatttt 54960

aagtgcctga atatgcaagg cactgtgcca gtaaaattac tcagtcctga ggatagagcc 55020

tgttagaatt attttaaaat ctgtacttga agtttatttc ctcagtattc caagatattt 55080

tatctggttg ttctctgagt atttcacacg tagctagtta catataggtg agatggtgat 55140

gcttgtgcct ggtgtggatg agaaactgag cctggcagac ccgagattgg atttcctctt 55200

ctgactttgc aagtgtggct ttgctttaat aatagccctc ctctttttct gtattcctct 55260

tttctccttc cagtgtggca aatatgcatc aatcaaaata caataacctg tggaaccatt 55320

ttttctaaaa taggaaggtg gtgccatggg ctattgattg ttgagggtag tcttcagagc 55380

ctgtcttata aatctataat aattcccccc aaattaatgt gctagttaga accctagaat 55440

tgcagcactg aaagtgaatt ttagaatctt ttccaacttt ttaccaagct cagaaagccc 55500

ttttattgga cctttgtttg cctcatggtc atctggtttc tttatgctgg tagtaacagg 55560

aaccttacta acctacaagg tgacccagtc catcctgggc agctgtgatc attggaaagc 55620

tctgaatcat tcatctggaa gctgcctgtg gcagaatagt acagaacata tgcattgcac 55680

acactacaaa actgctttaa ataagtgttc cttttcattg ttagatggaa gtgacccagg 55740

gcaaggatca tgttttatga gccagttttc tcctagtgcc ttgaacatag gcacttggta 55800

gtgtttagag aatgaattgt ctttttttttt tttgagacaa agtctcactc cattgcccag 55860

gctggattgc agtggcacgg tgtcagctca ctgcagcctc cacctcccaa gttgaagtga 55920

tttttgtgcc tcatcctccc gaggagctgg aattacaggc atgcgccacc acacccagct 55980

aatttttata tttttagtag agatggggtt ttgcgtgttg gccagatggt ctccaactcc 56040

tggcctcagg cgatctgcct gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc 56100

actgcgcctg gccagagaat gaattcttaa taagtttctt atgacttcag attgactggc 56160

agttgtgcta aatatttttt gcctttattt gaattagaaa attcgtaagg gggccttgag 56220

agtagatgca gtcacattta ggagattttt ccccccccatt ggttaaaatg cagtttttct 56280

atggatctgc tttagaacta caaataaact ccgatcactc acagcagact acgcaatgag 56340

ataagaagca gtccatttgt tctgtcgttt attcatggcc ctcatctttg ccagccaacc 56400

tgtgcagaag agcacagcaa agcataagct tcctaacagc tattcccatt cagctgctgt 56460

cttcaagaag cagaagggtt tagataacct tagagaacat aatcaaacct gggaaactca 56520

aatcaaaaca aaacttcgaa acggaagttg aaggtcctga ggtacccaga ggcatagcaa 56580

ggaaaacgtc cccactggga tatcttctgg attcacctac agacctctct ggagttttaa 56640

gatccacgtt ttatgacata ttgcatagca aacaggccga acgctgttgt aaatcatcct 56700

ctacgaaagg cccaggtttt gaaactgaag gcctgaaaag gctcctgctt accagctgtg 56760

tgctgtacct gacacactga agcctgagag tgccagtcac ctgtcagagg gaacacagct 56820

gccctcaggc agaacctgag tctagaactc aaggtttttg actcttaggc taaaaataaa 56880

aaatcagaag gaggaactat ggattgctta atcagtcaca ttttcacttt ctaaggtttc 56940

ttgtagcaaa agttatagtc tttggggatt gggatgtaga cactttttt tccttcccta 57000

aaacaatttt tggcctgcca gtttttcgag cttcctgctc tggaccctga agttgccatg 57060

cagttgcaga catgctcctc cttcaaggct ctgttaagct gtggctgccc ttccttacca 57120

ctgctgtgcc ccaggccaaa ccccctgccc ctccttcccc taaggcactt tgcacctgtt 57180

gctccgagcc ttctggtcta tcccagttgg tagagtccct gtgcttacct ctgtggctca 57240

gtcctcgtgg gtggtcagtg ctctagggaa ggtgagctga ccacttcact ttcccttccc 57300

agccatagct cttcacagcc tcaccaactt agaaaggaat gctgcttttc tctctgtccc 57360

ccgtcctgac tatgttcaag tcattgctca gcccagtgag tttgtccttt cttccagacc 57420

agtagttttc ccccagtccc tcaggcttca gcccttgaag gcatccttag ccccccacca 57480

ccatgatagt caggcgctgc gcctatccgc agggtgtggg tatgtgtgtg tcttttgttt 57540

ctggagccca ttcctttcct tccaccagcc tctaggcctt catccaatcc ttttgcaact 57600

cagtgattca tgacttttcc ctgcatccag tctagtctct ttgctggtcc attgtttcca 57660

tagttgccag tttaatcttc ttaaaatgct gcatttttga agtcagtctc ttttggtccc 57720

tctcagaaac atttaaatag ctatctgttg ccacaggggg aaagcttgaa cctcttagcc 57780

agtcattcag agcctgccct ctgctggggc ctgctttcct ctacagatgc ttctcccact 57840

ctgcctgcca cagcccttgt agctggctga ttgccctgta cctcgcaggc tctggaagtc 57900

ttcagctcct tcatggagcc tttgccagcc attcttttca agactttgct gttgttcact 57960

gcctgatttg ttcatttgac acttaattca ctgagcaaac attatgaaag atgtactgtt 58020

tgctactgtg aggaatggat ccccaagaga taagagggtc agtccctact gccaggaaac 58080

ttgcctgtgt cacctgggtt cagtatcttg tgtctattag atcagaagtg gaaaggcaga 58140

ggccagcccg tatgcttgtt ttattttatt taaatcacca gcaccccagc aagtgttttg 58200

cacaggaaat ttctcattat ttaattattt tgggtttttt gattaaattc tgtacattcc 58260

cattttagct tatcttgagt tataacatta aaattaaggt agtcatcagc tgaattataa 58320

gacttaatta gataagatta tttaagatag tgatttctca ttagattggc cctgttcata 58380

ttaacttttc tgttttttttc ttcagtctgc atgaagaaat cagtgatttt tatgaataca 58440

tgtctccaag acctgaggag gagaagatgc ggatggaggt ggtgaacagg atcgagagtg 58500

taattaagga gctctggccc agcgctgacg tgagtccctt cctgggtagc ttatgcttcg 58560

gacagtcctt gtccacgggc tagaagccta tctgctggta tctcatgcta gtcctcacat 58620

gcaagtagaa gtgctctgta gagttgtggt ctaattaaat tttaaaggca aacaattttc 58680

tgcagtcttt agaattgagg cttcctaact attttcattg gattggatga ctaacaacta 58740

ttttttttttt gtagtgctaa tagcaactac taaaggcaag ctatccttag aaattattag 58800

tgtaaagaga agaaagacaa atcaaacctc attgttgtag tggtctgtta ttggatatga 58860

tatatcaaaa cctcattact acttagttcc agcctgccag ggtaaacatt atataattgt 58920

ttacagctaa atgaaaatgt caagtaagaa cttttgtcac ttgaagttca tttcctttgg 58980

ctaatgcacg cataagtctt ttcttatttc tttcctgaaa ttgccatttt tcatctctct 59040

cagaccagct aattgccttt tagacagctc ccagtcagtg aacaaaatga ttactcagga 59100

tttcttcttg gcttatttgt cgtttttgtt actggtacta agtcttttgt tttttgtttt 59160

tgagatgggg tctcactctg ttgctgaggc tggagtgcaa tagtgcgatc acgacttact 59220

gcagcctcga tttcctgggc tcaggtgatc cacctcagca tcccgagtag ctgggactgc 59280

aggtgcacgc caccacactt agctaatttt tgtatttttt tgtagagact gagtctcact 59340

atgttgccca ggttggtctt gaactcctgg gttcaagcaa tgtgcccgcc ttggcctccc 59400

aaagtgctag gattacaggt gtgagccacc acacttggcc tgttactggt actaagttaa 59460

tacgtcactt tttagggcac tttgagggcc tgttctacaa ttttgtgtat gcaaagaagt 59520

acacaaaata atactaataa aatccattac tttgtgtttg tagcttttct tcaggcactg 59580

tcctgggtgg tggtgggaag ctagggaagg tttttttcca attggcaaaa caaagaagtt 59640

tcattgtatg taaaacttgc aagtatatga cagtatgtat atgacactgt aggtaaaggg 59700

aaaaggcaag ggtactaatg ttttatgagc aatgaccata catcgcattc tttctcctat 59760

gtgatccaaa tcagtggttc tcagctagtg gctattttgt tctccagggg gcatttggca 59820

atgtccgaga catatttgat tgtcctgact gggtacgcac tgctagtacc tagtgggtag 59880

aggccatgga tgccatcagc cattctatga tgaacagtat aggcccttac aacaaagaat 59940

tatccacccc caaatgccaa tgttgagaag ccgtgatcta acttaaccct tatctttctt 60000

aggtggaggt tgattatcta tctatctctt tctctccagc cagccaggca gccatcatct 60060

gtctacctac agatgaggaa catgagcttg tggttaggtt cccaggtcca tctcgcctca 60120

gaggttgaac tggtttcact gtttatcatt ttttcccccc gagatggagt ctcgctctgt 60180

cgcccaggct ggagtgcagt gacatgatct cagctcactg cagcctttgc ctcccaggtt 60240

caagaaattt tcctgtctca gcctcccaag tagctggggt tcaggcgccc gtcaccacac 60300

ctggctgatt tttgtaattt tagtagaggt gggatttcat catgttggcc aggctggtct 60360

tgaactcctg acatcaggtg acccacctgc cttggcctcc caaagtgctg ggattacagg 60420

cgtgagccac tgtgcccggc ctatcctttt tttattacaa ttacctgcat acatatttct 60480

gcctgagttc caccgttctc catgggttga gatggaatgc atcccagttt tatgccacag 60540

catgatgtta cctgatgttc tttgtggaat tgacctaaag gccctcactt gccctacagt 60600

taaagtagtc tgatcccaat ttagtaatct attcgaagac tcctgcttag agaacaaaaa 60660

tgaaggattt gtgattgtgt ctctggataa tgagggaaca ttagtgatct gaactgcttc 60720

tgaaagtttc ctgtggttgg ctttctgtat ccacaggtac cacacctcca tattaaacca 60780

acaatggatt gaaaatattc agaaaaaact ataaaaataa caatgtacca ataaaaacaa 60840

tacaaattat tttaaaaata cagtataaca actatttagg tagcatttac atcatacttg 60900

gtattatagg tattataagt aatctaaaga tgatgtaaag tacatgggag gactagcata 60960

ggttgcatgc aaatactcta ccattttata gcagggactc aagcatcttc agattttggc 61020

atggtgggac tggaaccaat ctcctgccga taccaaggga caactgtatt ttggtctatg 61080

tgtttcatat tgaaccagat aagtttaaat tatattcaga atgtctgctt gtgaaacaga 61140

atccccgctt catgaagctt ggggttagaa aaaaatgctc ttgtcatacc aaaaagtacc 61200

agtagagggt agcaaaaact gacatttctc catatcttgg tgactcaata tgataacaac 61260

ttctgataac tcaatataat aacaacttct ttttctgttt caggtccaga tatttggaag 61320

ttttaaaact ggactttatt tacctactag gttagtacac tcatgaatct ttcaaaggac 61380

ttttcttaga gtgtattcat tttggctgtc aaatttgtaa ggagtagaaa caaaacaaat 61440

ttataaaaca aaatggggct gggcatggtg gctcatgcct gtaatcctag cacttcggga 61500

ggccaaggag ggtggatcat ttgaggtcag gagttcaaga ccagcctggc caacatggta 61560

aaaccccatc tctactagaa atacaagaat tagccaggcg tagcagtgcg cacctgtaat 61620

cccagctact caggaggctg aggcaggaga attgcttgaa cccgggaggt gaaggttgca 61680

gtgagccgag atcgcgccac tgcactccag cctgggcgac agagcaagac tctgtctcaa 61740

aaaataagta agtaaataaa taaaggattt accagcattt aatttgattt accttgaagt 61800

agaatatcac ttcacatcat cttaccaaga catagatggt acagagagat ggaaaaggga 61860

tcatgttgca atggaatcaa ttagttacta attttagaaa ttgactgcct ggcagagtat 61920

tgctcagtcc cataacttaa cccactgaca cagatgttaa tgtagtatca tgataaaatg 61980

tctgattata tatcctcttg aatgtgagtt cccgctgtct tgctcactca ctcttacact 62040

caccctcgct ttcaaattaa gaactcattc tactagttat ggctccagca tcctgatcca 62100

gaaattcagg gtacagatct cttctctgag aaagatcttg gcctttcagg actgttgttc 62160

agtttcagtc ttctcaaatg agacctcttg tgacgcacag ccttggaggc tctcttttgg 62220

gaaatgataa tgtttctcca aagggtgaat acttgctctc taagaattga aattgtttga 62280

acattccatc atggttatta ttattattac cttaaatttt aatctctcca gaataaagtc 62340

agcatcatgt ttttccattt gagcttgatt tggtatactt taccccaact taaagtgtgc 62400

tgaagtggat ggaccctggc aatttccgtt cttctcatag atgcccttgg cctgcaaaag 62460

tcataaaata ctcaacttcg agttaatatt tcttatttag gttgtcagca tcagtaaaac 62520

atgaaaaatc acctttctta aaaaatttaa ttaaatttta tgaataggta gtacattcac 62580

atagttcaca tttggaaaag gcacaaaaat caatacaggg aaaagtctca gtcccacctc 62640

tgcccccctgg ttctccttgg aacagccgct tttaccagtt tctcacatat cctttcagag 62700

atatctgtgc atataaaagg acatgtgtgt atattaacac aaatggtagc atgctggata 62760

cctgttctgc atccagctta aagcacttca taatatttct gagttgcaat taatctcatc 62820

cggataggaa aatcattatg tctagtacca caagcgttta ttaaagaaaa tacatgaagt 62880

gctttttgtt tttttttctt tgaggtttta cttctttcaa aatcacccta tttcctgagg 62940

cctgaattct gtgaaatgac tgagaggagg agtttgttaa aatcaacaac tactatttcc 63000

cttctccaca aaaccattat caccaacaca tttagtcttc gttggccagg gtgggaaata 63060

ggttttaatt gtactaatga agtctataag catgagtgtc agttaaaaca agtttccaac 63120

ttcttccgac cctcttgtat atgtattctg tgttcagtga catcgaccta gtggtgtttg 63180

ggaagtggga gaacctaccc ctctggactc tggaagaagc tcttcggaaa cacaaagtcg 63240

cagatgagga ttcggtgaaa gttttagaca aagcaactgt aagttctgca gcatttcata 63300

ttaaaatcct tagttattta cctatgaaac ttgaattaaa attaaagttt ggtgagcaca 63360

gttgcattgc aagtgagtga ttctttcatt ttgttaatgt caccgtgctt gcacataaaa 63420

agttttctgg ttgtccacac tggagtgtga ccatacaatc tcggctcact acaacctgtg 63480

cctcctcggc tcaagtgatc cttctacctc agcctcttgg ggagctgtac tacaaacaca 63540

acctgccatg cctggctaat tttgttgtat tttttgtaga gacggggttt caccgtgtta 63600

cccagactga tctccaactc ctgggctcaa gtgatccacc cacctctgcc tcccaaaatg 63660

ctgggattac aggcgtgagc cactgcacct ggtctgcatt tcttttcaca gcagcaaaat 63720

atgcaatttt attatacaca gtactcactg tagagatttt tgtttgtttt attcattttt 63780

tttagagaga tacagtctca ctatgttgcc caggctggtc tctaactcct ggactcaagt 63840

gatcctccca cctcagcctt atgtgtatct gggactaagg cgcaccctac cacgccctgc 63900

ttatttaaaa aatttttttt tgtagagata gggtctccct gtgttgccca agttaggcca 63960

ttttttgaaa agaactgctg atagctcatg taaataatcc tgtcagcttt ttagaataat 64020

ttttatattt tatcttgtca ggttgttttt tgggctattt gcaaaactga ccagtaatgc 64080

aagtgggttg tagtgtacac cttaagaatc cagcaatttt cttattagaa acagtttgat 64140

gatacaaaac atttaatacc tggcattcct agttcttcat cttatactca gaaagtgttc 64200

tccaaattat tgaggaaggt ttttgttcat tttaaaatta tcattataac tatatgtcaa 64260

ctaataaatg agatgatggg catattaatt tatttaactg tagtaatcac ttcagtatgt 64320

atatcaagat aagtatatca aaacatgtac accttaaata taaacaataa aaataaataa 64380

taaaaaattg gacaccaaac aaaattctcg gttgatagaa attatactgt aatatactgt 64440

atgggaccca gtgctaaata tgcagcatat agtatttgta gcagaccagg tttactgggg 64500

tgtgccatat ttagaatact cagtgttctt atgctctcat gagatgatgg agacctcatg 64560

tctagtaggc ttccatcccc tgattttatc atttaatctg gttaaagcat ttacatttta 64620

cctttcttct ctttataggt acctattatt aaattaacag attcttttac tgaagtgaaa 64680

gttgatatca gctttaatgt acagaatggc gtgagagcag ctgacctcat caaagatttt 64740

accaaggtca gagaatttag cgtttataca acaaaactat tagaaacgta attttaagat 64800

tctgttgtgg tggtgttcta atatttttat atgcatgttg ctgtctctct ctctctcttt 64860

taaatagagc tagggtctca ctctgtcacc taggctggag tgcagtggct ggatcatggc 64920

ccgctgcagc ctcaaactcc tgggttcaag tggtcatctc acctcagcct cccaagtagc 64980

tgggactaca gacgtgagcc actacacctg gctatttttt gtattttttt ttttttttta 65040

gtgttggggt ctcgctgtgt tggccaggct ggtctcttaa ctcctggcct tagcctccca 65100

aagcactggg attacaggca tgagccacca tgctcagcct gcaccttact tttgtatgca 65160

acggttttgc tttctttgaa tctgcttgta atgatcagtg attaacttat aatgtgacct 65220

caagtaagaa ttaaaagttg agaaagcttt tgaagaaatt gtctgctcta gatccttcct 65280

tgtagagaca gaagagatgg aattctacta cacagttgat tccatctgtt tttaaccttc 65340

aggagttcag attaagaacc tttcctttaa cccatttccc atatgcccca agaatactgt 65400

gcgggcagtg agctgcactt ttttttttttc ttttttcgag gcagagtctc tctctgtcac 65460

ccgggctgga gtgcagtggc acgatcttgg ttcactgcca cctccgcctc ccgggttcaa 65520

gcaattcttc tgcctcagtc tcatgagtac ctgggactcg tgcctgggac gagtaccagg 65580

cacctgccac catgcctggc taatttttgt atttttatta gagatggggt ttcaccatat 65640

tggccaggct ggtctcgaac tcctgacctt gtgatccgcc tacctcggcc tcccaaagtg 65700

cccggattac aggcgtgagc caccgtgccc agctgtactt ttttttttcc taaacaggaa 65760

ataggttaag agttttaaga gccttttcta gatttcaatc cctaaattac ctttaaggtg 65820

tttcctacag gcttccttac ttctgttttg aaattattta agtttatttc tattctgttt 65880

tcttccaaga tagagaataa tttgtcacca tcatctgtgg aacattttac atacttaggt 65940

agttgtcagc tttctcacct ctaacctaag ccattaactc ctttggcttc tgttagaata 66000

ttcacaattt tttttttctg tagcagctct aaagtttcta tttcttcttt tttgtttttt 66060

aagaaaaaaa tgttaactac ttgatgttac aagcattatc atcttgcata aatgtatgga 66120

agacagaaaa gcagaaaaat aaaagaaaga ttatccataa tcgcactata ttgggggtgt 66180

gtgtgtgtgt gtctgtctaa tattttcttt ttctggaaaa aacttttaaa aattgaaatt 66240

catatgcatg ataacattca tcagtataaa gagacagtgt aaagtgagtc acccttacac 66300

catagatact tagatcattt ttacagaatt tctcattgcc aattattgtt ttttgcgttg 66360

ctttttttatg ttctttaaaa ttataagcaa aaggagtagc acattataca cacattgtct 66420

tataacttca taaaaactta atgttttgga ggtttcttcc atattagcac atacaggctt 66480

gctttattct ttttgttggt tacacaggca gtagtctttt ataaggctgt gactgcttga 66540

tttagcagtt cttcagtatt gttccagttt tcttttgcta ttagaaaaag ggattgatga 66600

atatacttcc atacatgcat cttgctttac acatgcaaaa tgtttgtaga aagattccca 66660

aaagcaaaat tttgaggtcg aagggtatat ccagataaaa ttctgttgga tatttcccta 66720

attatttatt ctttcatatt ctcatttttct ctctctccct ccccctttttc ttctccctcc 66780

ccctcttcct ctatccctcc ctttcccttt tctctctttt tctttccctc ccttttcttt 66840

tctcttttct cttcttcctt tttcttcctt ccccctttccc ttttccttcc ttctgcttcc 66900

tttttttcct ttctttcatt ttttgacacc gagtctcact ctgttaccca ggctagagcg 66960

cagtgatcat ggctcactgc agcctcggct tcttgggctc aagtgatcct cccaccttgg 67020

cctgagtatc tgggatcaca ggcttgccca ccacacctgg ctaacttttt ttttaatttt 67080

ttttttttg agatggagtc tcactctgtt gcccaggctg gagtgcagtg gcgcgatctt 67140

ggctcactgc aacctccgtc tcccaggttc aagcgattct cctgccttag cctcctgagt 67200

agctgggatt agaggcgcac accaccacgc tcagctaatt tttgtatttg tagtagagat 67260

gtggttgcac catgttggcc agggtggtct caaaccctga cctcaggtga tccgccctcc 67320

tcagcctccc gcagtgctgg gattacaggc gtgagccact gagcccggcc actttttat 67380

tttatttttt aagtagagat gaggtcttgc tatgtggcca ctttttttt tctttttttt 67440

taagtagaga taaggtcttg ctatgttgcc caagctgttc ttaaactcct gggctcaagc 67500

agtcctcctt ccttgacctc ccaaagtgtt gggattacag gcatgaacca ccacacctga 67560

cccctaattg ttctttgaaa gggaactgta tctagactga cttaaccacc atgttttgtt 67620

ttgttttttg agacagagtc ttgctctgtc actcaggctg gagtgcaatg gtgcgatcat 67680

ggctcattgt accctccgcc tcctgagttc aaacgattct tgtgcctcag cctccagaat 67740

agctgggact acatatgtgt gccaccacgc tgggctaatt tttgtatttt tagtagagat 67800

ggggtttctc catgttggcc aggctggtct tgaactcctg acctcaagag atccacccgc 67860

ctcagcctcc cagagtgctg ggattacaga tatgagccac cgtgcccagc ccacaatgtt 67920

taaaaatact tatttctcca tatttttgtt ctttcctatg cttgcttagt ttgatacaat 67980

ttgcaaaagt ataagctttt ttttcttttt tatagaagcc atgcgtgttc attgtaggac 68040

atctagaaaa cagagataag agtaaagaaa aaaaaatgga aatcaccggc caggtgctat 68100

gtttcacacc tgtaatccca acactttggg aggcccagac aggcagatca tttgagctta 68160

ggagttcaag accagcccgg gcaatgtggt gaaaccctgt ctctacaaaa atacaaaaat 68220

tagctgggca tggtgggctg aggtcggagg atcacttgag cccaggagct ggagattgca 68280

atgagccaag attgtgctac tgtactccag cctgggtgac agaatgaggg ggaaaaaaat 68340

ggaaatcact agtaatttta ccaccctaag taataatagc tgttaagact tctttgaaga 68400

tgttgtgcct gctttgtttc cctccgtggc cccagcctat ggcatggttt acagaggagt 68460

gaatgaatat gtgcacagca aaaggtggac tcattctgta catacttgcc cactcaggtg 68520

ttctctcggg tagccctgcc tcattccctg tgaagcgtgg aagggagggg tggtctgtgt 68580

gtagtcatca gcccatgtgc aagtcagcag gcaggactct tgtttgcccc agggctgtgg 68640

cagaataatc taaaggtcgc tagtctacag tggtacatca ccaagaaaag tgattcttaa 68700

aaatctcact gatttagtgc tttaagatgt tggttacttt gtccttgtac tctttctatt 68760

ctctgtttac aaatgaatat tagagggtca tggtcacaaa tgagcatcat cagttacatg 68820

ctgttagtgt ttctatccta tagcaagtac ttttttttt ttttgagatg gagtcttgct 68880

ctgtcaccca ggctggggtg caatggcacg atctcgcctc actacatcct ctgcctcccg 68940

ggttcaagtg attctcctgc ctcagcctcc caagtagctg ggattacagg ctcccaccac 69000

cactcctggc tatttttgt atttttagta gagataggcg tttcaccatg ttggccaggc 69060

tggtctcgaa ctcctgacct caggtgatct gcccgccttg gtctcccaaa gtgctaggat 69120

tacaggcatg agccaccatg cccagccctg tagcaagtac ttagatacta ttattcattt 69180

gtacatgtct tacaatttaa gtataagggg agaaccattc attacctata gtttacttt 69240

ttttaatagc ttactcttaa aatagaaaat taagtatgtt gtatatctct accaaatttt 69300

ataatgtaag gaccaattta tgcccctctt aatgcttaga tctgttgctg atacaggaat 69360

tcattgaaaa tacaattttc tttttcagaa atatcctgta ttgccatact tggttttagt 69420

attgaaacaa ttcctattgc agagggacct taatgaagta tttacaggtg gaattggttc 69480

ttatagtctc tttttaatgg cagtcagttt ccttcaggta agtcatatgg gtatagcatg 69540

ctagtgcaca ctaaaagcaa aagtgatcaa tcagctggga aacattttgg aaaaaatcga 69600

aatcaacctg taattgcatt gctttccttg attacttaac ggcttttccc tttaaactgg 69660

gtacatttta tcatttagca aatatgtatt tttaaattcc tatgaaagaa tatttttggt 69720

tttaaatccc atacattcta gtatttttga gacttttcac tgcaaatttt aacatgcaaa 69780

atgtacggcc tggtttccat aagcataaat agtataaatg ccaacaataa gaatgtcttc 69840

taagcagcta aatcttgtaa gtttagttgg aattgagacc agctatttgg gtaagcgaat 69900

tagagtctta gtattgtaag tgggtatgtt tatgtggcac agggttgcca actgcctgag 69960

tctattcgtg agtcagaacg actttgctga tgtgttgggc caagccagcc ctggttggca 70020

gcctggtgca gccgtaaaat tcagccttac aaacagtctc ccgccattcc cgcaccatgg 70080

gactttagtg ttgtgtgtaa caacagtata acctgctgtt agcccattat caactgactg 70140

ctatgctaaa ccaaaattat aataatattg cttgtagaag ttagaatata atttattccc 70200

cctctccttg ataatttagc aaaaatccaa tataatttct tcttttctgc ttttagttac 70260

atcccaggga agatgcttgc atccccaata caaactatgg tgttctctta atagaatttt 70320

ttgaattata tggacgacac ttcaattatt taaagactgg catccggata aaggatggtg 70380

gttcatatgt ggccaaagat gaagtacaga aaaatatgct agatggctac aggccatcaa 70440

tgctttatat cgaagatcct ttacaaccag gtattgaaat taggtaaatt tgtgggcatt 70500

caaagagagg gcactgtcag tcaccttatt atactttaaa ttctctttag atgaaaaatg 70560

aaggaacaac ttctaattgt tattcttttt tcatcgaaat atttcatgag caaacatact 70620

aaaataaaca gacacagaca atagaaaaac accttggaga cttccagata agtagggagt 70680

agaatctgtt taaccctaaa agcatagtag aaaaggcatt cacttatttg gatgggttca 70740

tgtttggtgg ctgtttctcc ttcttgggtc cttattgcct tgattacaac caattgtcag 70800

caattaatga ggctttaatg agatgattct gaagtcctga gaggcagcaa gcatagtaat 70860

atatctttga attcatgagc agaagggtgc aaggagacaa tgtattttct ttttgaattt 70920

ctcctttcct gtttgatttt gcatgtctct ttgtgctttt tccagcttca tgtgggcttg 70980

aaagtaagca gaaagtaaat tccttccatg cttttctgaa gttctgtttg cttgcttgtg 71040

tcctgatttt tgtgagcaat atttttttctt gatataattg taaaatagat tctgcgttat 71100

tggacttcag tggaagtgct tttagtcatt tgctttaatg tgtaaacttt gaaaatgagt 71160

aaggaaaggg ggtgaagaga tagagtagtt gcctaggaac cattttctgg cttattgagc 71220

tgccttataa acattaatag ttctatgtgt ttattcattg aggaaacatt acattgattg 71280

ggagcctgct ctgttcaaaa gtattgggcc aaaggacacg aagacttttc agcaagacga 71340

tccttgcttt ttaggggctc ataatttaga gtgagaaata gatatatagc taatataaac 71400

ccaaaaaata tagaagtatt tctgatgtaa cttggggttt cactcttagg agtgaacagg 71460

gcactatttc ttttgtttgc ataactgttt atgtatggaa tgggataatt cttgatgggc 71520

cagaatacat tccggcaact gatacaccat aatgaagtac caactgcatg attcacatat 71580

tcagagactg gggagctttg gggacagctc acagctcagc ttccaggcac aactctggtg 71640

ggataactat ggcccttgct ctcctggaag agagtcatca acatttagtg catattaagc 71700

acagtcaggc ttactatgtt acgtatattt cttttaaagg taacgatgtt ggaaggagtt 71760

catatggggc catgcaagtg aagcaggcct ttgattatgc ctacgttgtt ttgagtcatg 71820

ctgtatcacc aatagcaaag tactatccca acaatgaaac agaaaggtaa aagttcatct 71880

ataaccagcc cattgtgtca aaattagttg tggcttctta tcttcaaatt aatgttattc 71940

cctccctctc cctttctttt taaacacatg cagcatacta ggtagaataa ttagagtaac 72000

agatgaagtt gccacatata gagattggat atcaaagcag tggggcttga agaatagacc 72060

tgagccttca tgcaatggta agatattttc cttggtcgat tgactgagta ttagaggctt 72120

ttctgtgttg tgtgcgttta atgggaagaa acgttttcca atcttttgcc actctttcag 72180

gaaatggtgt taccttgata gtagatactc agcagttaga taaatgtaat aataatctat 72240

ctgaagaaaa tgaagcccct ggaaaatgta gaagtaaaac ctcggaatct cttagtaaac 72300

actcttcaaa ctcttcatca ggtccagtgt cgtcctcttc tgccacacag tccagctcta 72360

gtgatgtagt aagtatgaaa gcctcggctc ttctgaactc agatgcatgc acgttctctt 72420

gctggggtta acactgtctc gaaggctaag gctacttcct ttgcttacat gttactggga 72480

tattttaata actttcatgc ttgtacattt tctcaacatt ttgttatgaa aaagttcaag 72540

catatagtaa aagtgaacaa attttagtga gcattcatgt actcaccagt agattctgct 72600

attaaccttt tacttgctta tgtcatacct gtctatccat cactctatcc attaattcat 72660

cttattcttt gatccatttc aaagtagatt acagacatca gttcccctag agtactgtag 72720

cttgtgcatc cttgtagcca gactccagta tttgtttatt gttttttcct ttttttttt 72780

tttgagacgg gatctccctc tgtcacccag gctggagtgc agtggtatga tctcggctca 72840

ctgcaacctc cgcctcccat gttcaaacga ttctcctgcc tcaacctcct gagtagctgg 72900

gattacaggt gcgtaccacc atacccagct aatttttttgt atttttagta gagacggggt 72960

ttcaccatgt tggtcaggct ggtcctgaac tcctgatctt gtgatccacc cgcctcaacc 73020

tcctaaattg ctgggattac aggcatgagc caccacacct ggcctttaac gtttttcttt 73080

tcttttcttt tctttttttt gagacggagt cttgctctgt cacccaggct ggaatgtaat 73140

ggcatgatct tcactcacct caaccttcgc ctcctgggtt caagcgattc tcctgcctca 73200

gcctcctgag tatctaggat tacaggcatg tgccaccaca cccagctaat tttttgtatt 73260

tttagtagag atggggtttc accatgttgg ccaggctggt ctcgaattcc tgacctcaag 73320

agatccaccc gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc cagctgttat 73380

gacttttaa caccatagtt agttttgcct gtttcagaat ttcatacaaa tggaaccaca 73440

tagaatatag tcttgtgtaa ggcttctttc actcaatttt ttttcagctt tctggttgaa 73500

ttttttgttg ttgttgtttt gttttgtttt ttgagacgga gtctcgctct gtcgcccagg 73560

ctggagtgca gtggcgcgat cttggctcac tgcaagctcc gcctcccggg ttcatgccat 73620

tctgcctcag cctcccaagt agctgggact acaggtgccc gccaccacac ccggctaatt 73680

ttttgtattt ttagtagagc cagggtttca ccgtggtctt gatcgcctga cctcatgatc 73740

cgactgcctc ggcctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagccaccac gcctggccaa 73800

attttttttt agttgagata tagttaacat aaaattcagc attaaaaatg tacaattcag 73860

tggtttttag aacatattca caatgttgtg cagccatctc cagtaattct agaacatttc 73920

catcacccca agaagaaacc ctgcatttag cagtagtttc ttctaattct tccttccctc 73980

ccttaacctc tggtaacctc taatctactt tctctttcta tcctgataga attttttttg 74040

ttcccccatc ctgatagaat ttatgtgtca attataatgt aagttacctt ttaaaatcaa 74100

agtgaatttg tagtgtactg atttgagatc taaagcaggc ttacctgttt gagtttaact 74160

ttattaagtg taggacatga aaagtaatct aaatattgta tgttgttgat gatgaccatg 74220

tgtcaatatg gaatcataaa tcctcctgtg cagaatctcc ctgtgtgctt ttttggttcc 74280

tagagcagta tgctttggag gacagaagcc aagctagatg tcacagacac agggagatgg 74340

agtgttgggg actgagagaa tgtgactctg acatgctggg tagagtgcca gggccagggt 74400

ggagacctgc agagagacgt agcattgtca tggcccatgc agcccagaaa taggtggagc 74460

tcagcccact gtcgcgggaa gtccaccccc acccacacca gtatgtttgg ttagaatgat 74520

cactgatttg tcatcacaga ctctcagaga ttgaacccct taaacccatc atcttgtgtc 74580

tggctgaagc cagggactag gacctaggtt cctcactctt taccatactc tttcattttc 74640

tataaataaa aaaacaaata aacttagacc tctgtgagct ccttcaaggt cagatgtggg 74700

cagtggattt aacaatgaac agaagctctc tgataaaatc agtcatttta aatgtttgga 74760

ggaaaattta aacaaacagt taatttttg tgtgcttctt ttaactccca aatgtttaaa 74820

tttagtccag agagtacttt aaccaaaatt gtttttcttt ctgaatattg agtatctaaa 74880

ttactaatat gtcacattat aactcacgtg acttgtgtta ggattccgat gcaacaccat 74940

gcaaaacccc gaaacagctg ctttgccgtc cgtccactgg gaaccgagta gggtcgcaag 75000

atgtatcctt ggagtcctct caggcagttg ggaaaatgca aagcacccaa accactaaca 75060

catccaacag caccaacaaa tctcaggtgt gtggaacgtg ggtttttaat tgttagtatt 75120

tgatacaaaa tatttagaat ttcccacatg taaataatat gcagcatggg tttgaagaaa 75180

acgctagatt gaagaacaaa cttattttat tctaagaggt tccaacacat gacagtgctt 75240

ctaggaacag gatgtcctaa ggatccttgt gagacaccat tgtaacataa atctcttcag 75300

gaatctattg actggtcctt ataagatgtt ccagccaaac taccatataa aaagtgtctc 75360

agttgtacat gaaataagct ggcatgaagg ttttgtgagg cctcatggca gtgtgcatat 75420

ctgggaataa tgtatccttt tctaatattt taatgttcaa taccttgttg ctggtgttga 75480

aatgatcagc tggctgtcag gcgtggtcag ttgattaaca ttagcttgga cttaaaaggc 75540

cacagagata ctctagttta agttttttg ttgcctagaa ttgtcattaa ctgagtaatg 75600

actcagagtg aggggaggaa gccattgata tggggctctg gcctaaggct gggtcactcc 75660

tcactatagc tgggaacctg ggaataggcc tcttggctgt aaccttgtgt ctgatttgac 75720

tcactgagtt cactttacct acgcggcctt agccatgtat gccagacaca gacttatcac 75780

aaaataccag ttcaagtgac agggttgaca gaagggactg aggtcacgag aaagccacag 75840

gccatgagta gcaggaaggg agtagccacc tgtgctgacc caaacctacc agtgtgcctg 75900

tcatgcccaa gagcctcttc ccgctctgtc acttatgatg tggtgtttgg gttggtaagt 75960

ttcttaagaa aacctttgca tcccacacac tgttaagaag gcgggcgagt ggtctatgct 76020

tttcattatt tccattaaaa taaagtaagg gttttagagc taaaaagaac ccctgtaaca 76080

gctttttctg cccactagat aagtcagtga tcagtaaggt aacaatctag ccagcatatt 76140

cctagttttg aaagcttccc caaatccagg tgtttgagaa cactctgctt ttctgcaata 76200

ctgatgtctt tgtggtcgtt ttctgtttct gcagcatgga tcagcaaggc tctttcgttc 76260

ttccagcaaa ggcttccaag gtacaactca aacaagccat ggttccttga tgacaaacaa 76320

acaacatcaa ggcaaatcca ataatcagta ttaccatggc aaaaagagga aacacaagag 76380

ggacgcgccc ctctcagacc tctgtagata gtcagcgctg cgcggtggac tgtcttctct 76440

gtgcaatgat ctcatgctca ggacagttgc gcagggactc ctgggagata ttcaggagcc 76500

tcacactgtt cagacgttga cttagcaact gcgtttttc ccagctcgcc acagaatgga 76560

tcatgaagac tgacaactgc aaaaaaaaca aaacaaaaca aaaaaaaaag caagcaaaaa 76620

agagggaaaa aaaaggctgc ttatttgata agtcatatgc tacaacaggg tcattttaag 76680

atttaaagct tgaatgtaaa ataaatatat ttctcattgg ctttatgcag agttataggg 76740

aatagtattc agtgttggta gggtgataga aacaaaaaac agtatcagag gatgaggtgg 76800

ggaaggaaaa caaaggtatc tgataggaag tccagattcc aaaggggaaa gtgatctgtg 76860

catgtttttt ttttaaatat ttttgcatat atttaccatt ttattgtgtg tatatataga 76920

agaccatata ggagattgat atttgtaata gtggatttgt taataatact ttttacataa 76980

cattactgtt taaattgtaa acagattttt tctcaggatt agtttgaaaa ataatctaaa 77040

ttgtcatctt aacatccata tatagggaag tgattagttc tattactcaa tttgtttttc 77100

tcagcattga aatgacttaa tagaaccctt gtgtcctgct gcaaaaattt ttcctctcta 77160

aagaaaaggt ttatggtggc aaatgatgtt tattttattt tgtaaaaaaa aaaaaatgta 77220

ctatgtactt ttgtgtaaac actgaaaaat ctctggtcat ctccgagaat taacttgcaa 77280

ctgttttcta tagtgctgtc gtcttgggca atgggcaatt acatgacttt gtgtttgctt 77340

cctttgcagt ctttttttt tccccccatt tcttcctaat aggaaaaaaa aaaaaaaaaa 77400

ggtcacccat gtctggtctc attcctgttg cagtgaaact tcgagttcca cagactttgc 77460

atgctggctt ctctaaccct gtgtgctgcg tgtgcctgtt tctcatctct tattcttttt 77520

aaaattcatg cttaactact gtgggagaat aactgtaaac agctttaatt aaatcatact 77580

tataaaaaac tattttctta tattccactc tatgcttttg gtattgttga tctttacaaa 77640

ttaaatggtc tttgataatg gatctatttt gtattgcctt attaagacca aatacttctt 77700

gtcatcccat tctttatcct cttctttcat ggaattgtta tcgttaatta aaacttttt 77760

aaacattggc ttgtttcaat catactgtaa attttggttg tagtcagctt tgagtgcaat 77820

gagatgtata attctgttat cattacctgt tgagtttgaa actcagttgg gaatatttaa 77880

tataatagaa tgtaagtgac atttctgaaa atgctttctt tcagggtgaa agctcttatg 77940

tttagcatca atgtgtatgg ctctgttaaa tgcagccatt tctgagacga gattctttta 78000

tatatatata catataaagt actattggct tttaggagtt tcttttatat acatttatga 78060

aatactgaag accaatcaga ccattaatgg acacttagtg taacttttta taaagaaaat 78120

aatgctaaag taagaccaaa actgatgtca tcactgaaat taacaatttt caatatgttc 78180

atattttaat tcacaatgga aaaatgtgtt ccaaaactgg aaactcatag tactcgtgta 78240

aactgtggaa gatttcaaat gtgatgttat tttgacaatg ttttaaattt tagagtcaca 78300

ttttattctg atcagaattt ttattgagat gttgagcttt tgtttttgaa actagtttgt 78360

cataacattg tgcataatca cagtatttat tttctaggac aattgtgaat gtgtagactt 78420

atgtttactg ctaagggaac aattatttat aaaataatat taaatccagt attagctgcc 78480

tatttcagac acttaatact tgcagagatc tatgttacat ttaccacact gaagtttttt 78540

ttgttgtttt ttgtttgttt ttaaagaatc accctcattg ttgaaagtaa atgtactctt 78600

agggtgcgaa tattagtgtt ccaataagca tgtgattata ttaaggtggt ggtagcggga 78660

agataattct gattccattg ggaatcttag gttttcgtaa atttattggg aaaatagttt 78720

ttcctgtact gctgaagttt ctttttggta aacagtatct ttctaaaaga aaaaagcatg 78780

aaggagaaat tgaggtgtgt atacatttcc tcaaatgacc agcattgtat tcgtgaatac 78840

tgtgtatctt gcagtgaaca gtgtggaagc tgttcatttt tcaatctgaa gtaaaatact 78900

ttcaagaact tttagtttgc ctgctcattt gttttataca tttcatctat ttgactccta 78960

tcttatttct tttttgagtt ttaatacttc ctatattttg tgaatatatc agaaatgtgt 79020

catttatata ttagagtcca ttcatatcca tgaatcataa ccttcctttg ctaatacttg 79080

ttgaatggga ttttacaaat tctccctcac tctggtgaca tttctcaggc agtcatgtat 79140

gtgtacctgg ccattagaaa tattaatatt taaagactgt tttttagagg agctgatggg 79200

ttggtgaggt gtcagcacaa aatcttactg gttatgtttt gatgataaaa gtatatccat 79260

tttttccctc cagctttaag gtgactgtga aggtgcctgg ttttgaatgt ctttgtttgg 79320

tttggagatg tcgcactcag ttttcaaatc tagcttggat ctgtaggacc tatgtttttt 79380

acaagtaatt gccctccagt cttcaacagt tgattctgtt ttatttttat cctgttttga 79440

gtgtacttta cctttacttg cattttgagc ctcattaata tttaggttat ttgatttggc 79500

tccagatatt cctagatctg cacagggcaa aacatgggct atagggtgag cattttaat 79560

tgtctttttc tgctggaacc ttatatctct ccatgtgttt tctgctcctt ccctccccca 79620

tgaaatggta agtgtgactt gtgtttgcct gaacctgtgg actagtgttt ggggtttctg 79680

gaaacactag agggtcagaa aagagtaatg accaccgtga cgtgcaggat tctcttgctg 79740

tgacatgttc attgcaaagc cctctccagt gactaggagg tgtagttatt aaggttgatc 79800

tgttagaaat caccattatt aggtattagt ggtagatgtt gctgatactt ttattggtca 79860

tgactacatc tcagttttac tttaatattg atctatagtt tgatcagttc cttgaattct 79920

aatatgttga tttctcagtg tttctgtcac taaccaagaa tgtttctagg cagttggttg 79980

cttcacagtc aaaactaaat ggtaaactat caaaaataca ttcccaattt tgctgtgata 80040

aatattgaaa tgttaaaatt aatgaacaga agaatttatt cttacccatc tattcttgtt 80100

ctcctagttc attaaacttt cagttattgg aaaggcacat tctcaaagta ttttatgagc 80160

aaaatattct ataaatgcgt ctaacaaacc taattgaata taaaagttat atttagtagt 80220

tactgttgat agtaattttc atcagggtca tagttcatct agtaaaatat ttagagaatg 80280

atgttaacat tccagcatta aagtgggaac aaagatttat atatgaaatt ccttaaaaga 80340

gttcatcttg ccttggtttc tgaccctcaa gactctagct acctgccatc ttgtcaaaac 80400

atttgtgggt agaataagtg ttaaagatca aattttaata tgcttctcga tatttaacat 80460

agctaagaag ccagatttta ctgtagaagt tatttacatg atttgaaaac ttgacctaac 80520

tggaagcctt tttctcagtc atcttgttct aagccatctt gacttcacac ccttagcgac 80580

ttttcttttt tttttggtca aagataatga gctaaatata tatagacgtt gaatgttgac 80640

aaaattatta accagaaaaa ttgcttataa aggctgctga tctatttgat acctagaatt 80700

aaatatttga ggacagtttt tagttaataa actgctaatg tttattttac tgtctctcag 80760

gtttttggtt tttttaaaaa aaatgtgttt ggcctttaca ttttctactt aagtgtgtac 80820

tttattgagt ttaaccttgt ctgtagccta gtagcctgaa agaaaaggag acagaaccag 80880

agagatggat gtagtgcatt ccctttggtt attacacatt tgtggtagct cctggattta 80940

ctgagagata ttttagctat gtcaataaga acagctaatg atgtggaaat caggtgttct 81000

cttgtgtatt tcagtgaaca tttttattag tagttgcata tcatctctag ttccacattt 81060

taacttaacg tctttgtggc ttcaccactg agctaccttt cactacacca gcttctgtgt 81120

ggcctggtaa catggaaggt ctctcctaag gacagtctgg acgtattttg ggggaatgtt 81180

atttatctta aagatgccta gaaacaaaac gcatatagta ccagtgagaa actatgaagt 81240

aaacaagttg ctcaggccgg gcatggtggc tcacgcctgt aatcccagca ctttgggagg 81300

ccgaagcggg aggatggctt gaggctggga gtttgagacc ttcatctctt aaaaaaacaa 81360

acaaaaacct gaatggtgag gtgtggtgga attgggtagg ggagggaaag gaggacttgg 81420

aaaagcattc tccaaagcca gcaacttggt gaagttcagt acttgcctct tagaggttag 81480

gccatgcctt tcaaagagag tgaaatgatg ggttatcagc cacattcttg gagttaatat 81540

ttttcttcat ctttcagttt gggttctgtg ctattcatag ttcttcccta agaccatttc 81600

attattacct tttatattta gttgcaattt attataatat gttgttttgt ccctgaactt 81660

aatctcctaa ttttaagatc ctctctgatt tttgcatatt gaaacttaca gaagtcactt 81720

taaaaaagtc ttttgaaagt cctacaatcc taaaataaat cacaagcttg tttgttagac 81780

gtgtcaagag tctccagtct ttactactaa aaagcagcac tgccttaaca cacattgtta 81840

tgggtgaaaa gtgagggacg accagtgtag tttctggata taaagtgtga aggactgttg 81900

agttaaacat ttttagtgga atatacatag ataacgtgta tttagaaact ttggtgaagc 81960

cagtatttgt ttttagtaac ctttttatgt atttccttct ttgattagca ttgtcttcag 82020

tgttaagaaa tgtggactcc tgtgaggtgc tggaggtttg aatcatcttg aaaactttcc 82080

aatcttgtct agttaccact gcagagacac taaggaattt accagaaaaa gatatttgat 82140

acaagtgatt taagaaatct caacatttcc tgaggccgta tcactgggca accagtgatg 82200

aaaactatga atgaattgca cacctggaag atttttttaag ctaatgacag tttcttcaaa 82260

gatgtcaatt atttgccttg gaaattttat aaattgcatt tctatgcaca tcggcctcta 82320

gtgcttacca ctcggtttat tattcataat ctgcaattca ataaaggctt tgtgttttca 82380

tttatcttca aaa 82393

<210> 2
<211> 44042
<212> DNA
<213> 智人

<400> 2
ccacgctgcc ctgcgcacgc gcagcgcggc tcaggcggca gcccggtgac accggcccta 60

gcgcgcatgt ctgcacgccg gggtctgcgc gccgcggcgg gccgagggcg gcgtgcgggc 120

cttccagccg ctgcctattc cacccaacgc cggcctagtc agtaatggct caacgccacc 180

gcctctccct ccagcccctc ccagtcgcgt agcttctgac gccgtcctca ccccgcccgc 240

ggccgacggg gccccaacgc gcaggcgcgg taaccacggc ggcagtgtct agtgaggatt 300

tgaaatcggt cgcgcgtgcg caccggcgac acggccccggc gaccgaggcc gcgcttcctc 360

ctgccgcccc cgtccccgcc ccctcccccg cccctcattg gagcggacgc ggcggcggcc 420

ccctccttcc cccgcgctgt cgccgccgag agtgtctttt caccgccgcc gccgccgccg 480

ccgcaggagc gccgagccag cggcgcgagc gtgactgagg gctagccgca cgggcggcgg 540

cgcctcccgc gggtccttca gccgctcggc gcctgggccc gccccctcgg ccccgccgcc 600

cgcccttctc cgatggcctc tccccgcggc ccgagtggaa cgccgccgcc gccgcggccc 660

ccgcgcccgc cccgcgccgc gtgaagcggg agcccggaga ccgcagccgc ccgctgggac 720

gcgccaagcg ccggagccgc ccgccgcggc ctgccggggc ccatcaccgc cgccgccgcc 780

ccacgccgga gcccgacggg agcgcggcta gagcaggagg ccggggctcg gcccgcccgc 840

cgccgccgcc gccgccgccg ccaccggccc aggcccgtcc gtccgtccgt gcgcgcgcgg 900

ccgggcctcg gggcgcggcg ggggcggggc cgcgtcgggg cgggcgggcg cgcgggcccc 960

gcgggggcgg cgcgtggatg gatccgcgcg tggcctggat ccagcccgag cagaaggggc 1020

cggccaatgc cctgtggatg cagatctggg agacctcgca gggcgtgggc cgcggcggct 1080

cgggcttcgc gtcctatttc tgcctcaact cgccggcgct ggacacggcg gccgcggcgg 1140

gggcggccgg gcgggggcagt ggcggcctgg gccccgcgct gcccgccgcg tcgccccccgc 1200

cgcccggccc caccgcgccc gccgcgctgc cccccgcgct gctgacggcg ctggggcccg 1260

cggccgaggg cgcgcggcgc ttgcacaagt cgccgtcgct gtcgtcctcg tcgtcgtcct 1320

cctcgtccaa cgcggagtcg ggcaccgaga gccccggctg ctcgtcgtcg tcctccagca 1380

gcgcctcgct gggccggccg ggcggcggcc gcggcggcgc cttcttcaac ttcgccgacg 1440

gcgcgcccag cgcccctggc acagccaacg ggcaccccgg gccgcgcggc cccgcgcccg 1500

ccggctcccc gtcgcagcac cagttccacc cgggtcgccg gaaacgcgag aacaaggcca 1560

gcacctacgg cctcaactac ctgctgtccg gcagccgcgc ggccgctctc agcggagggg 1620

gcggcccccgg ggcccaggcg ccgcggcccg gcaccccgtg gaagagccgc gcgtacagcc 1680

cgggcatcca ggggtgagtg cgcggggagg ccgcgggggc gggggcgggg cccatggtcc 1740

tggccggcgc ccgcggtgca gacacccgtc ccaggcgccc gggcttttgg aggatggatg 1800

ttgaaggcta aggccaaggc ccgactctgc actgaaagtt tttttttaa acatcagact 1860

catttatcgt ggagtgactt gcccagatcc tacaagtaac agtccaagaa aaggggctgc 1920

tgggtaggac ctgcaggtat ttgtcttttt tactcttgag attggaacgg gaaatcgact 1980

ctctacccct ccaccccgcc tccgggcaag tgaggaaccc cttgtcaaag tggggcgtag 2040

ataagtgtgg agtttcacgt aagttaagtt gcagaataat ttagcattgc caggaactcg 2100

aatcacgtcg aaggtaaata ttaacctttt taatttcatt ttttaaaaaa atttaactgt 2160

caacttagag gtgattcatt ttttgggggg tgttgtgtcc tttaattttg tgctgcaatt 2220

accataagca tcgcctatgg tttataaaca ttggcttaat tcaaagaaaa aaccagattt 2280

gtcatatatg tctattcttt ggaaggtgcc atttttattt taaatatttc tacatccgcc 2340

tagagggaat tagaggctct acttaaattt agtgcactta cagacggcaa ggaatgaaac 2400

gaaaggtggt gtgtgtttcg gggttggaat tgtcccaggt gaggctgttc aggtgtgatg 2460

ctgttgacgc agcccctttg ccattttggg cttttctgag cgtctggaag caatttatgt 2520

gtaggttgta tgtcagtatt ttaagactta aatgataatt tttccttgca caatttttcc 2580

ccccaattta aaaaacaatt aaggatttgc tggggtatga gggttgttgc atgcagtaga 2640

gtcctacaaa taaccacaat tgctaggtgt tgggagttct tatagtaaac ttttgcttgt 2700

aactcttttt ctcatttgaa gtatgttggg aaacacgagt tgatacttct ttaaagcgtg 2760

tgatacactg taatagctgc atgttctgta acttatttca cctggcttgg gctacaagcg 2820

ataccttcta aatttcccga agtgtaaaca tgcagtgcag acgccggcag gagcgcagac 2880

tcctcttctc tccctccagt tcttacctgt agaactttct gagagcaggt ggttgggagc 2940

agtttcttct tgatgaatag caatatatac ctaagggctc gcttggggag gacctttagg 3000

tttccagcct gttatgtaac tggaatggac tccgtttctc ttagcactag aaaaaacagg 3060

aagacacgtg gtctctgcca gtcttgggtt gtacctctgc tcttagaaag tggtagcgca 3120

tcaggtccca tgcacctcac ttgggctccc cgagctgttt cctccaggta actctagtca 3180

ggctcagtag gtggtgttgc ttttgttagt gaatgagccc actaggatca ggtgctgtgc 3240

taggatctgg ggatctgggg cagggacggc atgggagaca cagtctcatg atcttgaccc 3300

accctgaaac ctgcctgcaa gtgccccctg cctagagcac aagagtaccc tgctcagttg 3360

tgcaggtccc ctctcacgct cttcgtcacc cacgtccagt ctctcatcac atgctgttcg 3420

tttggccctt ttaatctctc cacacctcat cctccctcat gcaggctctt gttacttctg 3480

tggagattgc tcaagcagcc ggaggtgcct ttgatgcact ctggtcctgc ttgagtcctt 3540

tcccatcaca ggtaatgggg caatcttctc tgccagcagg tctggtcaga ttccccttca 3600

ccctgtgatg tcacctcccc catctccaat cccccacatt aaagactaaa gcctaaaact 3660

cagcaacacc tccagggctc tgctgctcag atgcccctag gtcctggctc ctggccccac 3720

cccttgccaa cccgttagaa cctagctgta aggcagtatg gtgtagggca tgagagggct 3780

ctgaagccca ccaggaggtc tggtttgata ctgcagtcat gctcttggaa ctttcctttt 3840

ccccttttgct ggagacctct ccttgcctgt ctctgggtgg tgtgtaccat gcctccagta 3900

tggccttggg tgcatccgct tcctgccgtc tctgcccaaa ggggcctgtg aggaccacct 3960

gctctgtgcc cagaagggca cggtgacctc tgcttgggct gctattccag ctactctttc 4020

agaagcaaac ctaagctgtg gtagagttgg gcctgtggct agaggaggta aggtcccccc 4080

tgtgatcatt tccacatggc ctgttggtcc tatataaact aacctttttg tatcaataaa 4140

tagttctgtc tagaacttgc ttctggccat cagcttaccc agagtgttga gaaaggccac 4200

caaaaagtct ttcggttgtg gcttagctaa ggaaataact gagttttaaa ggctcacctg 4260

ggctggccaa tagtaaagga ccttgttgct gagaagctgc ttggggttgt gatatagtcc 4320

caggacatgc acttctgaaa atgcagtgtg tattcctcat gggaggatga gcctgctgtg 4380

gagcattggc tgaacccagt tgggtctttg cctggtagcc catgtggcaa ccctcactgt 4440

ttgtcctttt ctggggagga gttttctgcc cttggacact ttgcctggtg gcttggcctt 4500

gtgagactgc cagtctgcct tctgcttcaa gtaggatgaa gaaaaagcag gtgaaagagg 4560

acagggattg gtgcaagaac cttcagagga gaggaggtga aatgcttctt ttggctctgg 4620

ttcttgaatc attgtttgat tgaaatctca agcctttgtt ttgggagtgg tgtgcttagc 4680

gtgagctgtg ctatctacct gggcttctga cctagagatg ttgggcaggt gtttggacag 4740

gccctgggcc ctttgcatcc cagcctctgg ctgctgtcac ttgcaagtgc tctcatcccc 4800

tgacccagca gggctttggg ctgttgttac tttgtcatgg tcgttctagc agctttggaa 4860

acctcttcag gttaagagtc ttgcataagt gagagtggga gcatggccct cagatatttg 4920

gccacatcct tactggtgtg ttacagagac ccaggaagaa tgtagttgaa cgaggacaca 4980

tgcaggtgtc ccgggccctg aacagcttct attcagagtt tggcctttcg aaggctgtgc 5040

catctcaggt gtgcctgcag tgtgcagcag gtgtatgcag cttcctcttt gcaggtttct 5100

tggtatttaa tctcatcctt taatatcttc tattaactca aaggaaattc tgttcttagt 5160

ttgaagtctg agagagaccg acgactgtcg gcataggaca tggtcagcca tgccccgcaa 5220

ggcgtctggt gagagtcgtt tccaacttgg tgcatgtttt tctcaattct ttcttgcgaa 5280

ggagtcacag cttggaggcg caaccaggat ccccccctctc cctctagcct gacctcactg 5340

acataaagta gagcaggtgt gacctgtccg gaacatcctt gtgatgctca gcagggcctg 5400

ctgcagagca cgggaggcat cactctaggg gcctttccct cccatacttt cctgtgagtg 5460

tccaggatgc atgagagagg ttgttgtgag acctgcctta aagggtggcg gtggcacgtg 5520

tggaccttgc tttctgagtt tcactctccg agtcccagag gtataagctt gtgaagagaa 5580

gcgtgtatgt atgatcacac taagcagata cttgctcctg cactgttgga ggaggaagag 5640

gagttaattt catcaattaa ctcttccaac actccttcca tttagtaata gcatcacttg 5700

ttcctgtctt ttgttccatg gccaagctcc acaaggtgaa attgaaaatc gagtgcaaga 5760

cactggctgt gctggagttg aggaaagttt tgctggagac ctgcttgcac catatgtctg 5820

gtcactgata gatgaggact ggccaggtca ggacagctga cacttggaga aggggctgcc 5880

caggagggca tgacagactc tggaaaagga gggtcggagt attaaactgg ctgggaatga 5940

gaggcctcca atcttttcgc aggaaaaaaa aaaaaaggct taatgctcgt gctgtggaag 6000

tcagaatgga gcaaagtggg ttctgtctgt cttgctgctg tgagcgtgtg atggaacaac 6060

agtgtcattt gctttttctc agaaatattt aatgcatgtt tgtgacataa tttttcaaag 6120

taattttaag taaatatttt aaagtaaaaa gttctaagat ttgtgtctca aggtaaagtc 6180

tcaaacgttc tttggtcact atttaatatg agattttgtc ctcattttaa atggattcat 6240

gtaagcgtcc tgtggaagaa gagttaatag ttatccttgg aaaataagaa ctttttatgc 6300

ctcagttagg tcatatggtt taggatctga ttttgtagtt gtggagtaaa ggttaagaaa 6360

aaaaaacagc aaaccttgat attcaaattc agaaacttga tttttgagga tgcaaccaga 6420

atttggacta aaggtacaga ggggtggcag agtcagacca cccagacttg cagaagattg 6480

aagaagccgc agtgctgcca tgaagaggcc ctttctagga ggtgtggctg gcttgtcagt 6540

gctttgtctt ctctgcagtg aattggatgg caagcctcgc cctcttcgaa agctgccact 6600

ctgaacctgc cttgagaagc acctcaggga gggcaggcag gtggtctcag tcagcgctga 6660

caggtgtcca agttacctga cctgttggga acatgtgcct gagtgaggtg gccaggatgc 6720

cttttctccc aacactgggg atgcacactc gtcagcatcc tatttttgag atttctatgt 6780

tgtggtagtt ctctgttgct gtgtagcaaa ttaacataaa ctcagaggct tagaagaaca 6840

ctcacttatg gtcttaagga ttttgtgtgt cagatcaggg atggcggggc tgggttctct 6900

gcttaggctt ttgcaaggct gaagtcaagg tgttggccag ctgtgttctc agctggcact 6960

cagggtcctc ttaccagcac attcctgtta ttgtcagaat tcagttcctt gcaggatgga 7020

agtccttgat tgcttgctag ctgccagcag gggaattggg tagggcgctg tcagcttctt 7080

aaggccacct gcattccatc tgcaaagcaa ggtactttga atttctctga tgttttccgc 7140

cagctggagg aagccccctg tttctatggg cttgtgttat tgagtcaggc tcctgcagat 7200

aacctgccta cctgaaggtc atgtagtagt acaacatgat catggtgtga taacctcatc 7260

agagccacag gttccaagga gtagggtgta ggaccttgag gggaggaggt tcttctgtgg 7320

gtagacttcc cctggcatag aatccgttga tgagcaggtt gtggttcttc ttgtccaaca 7380

cttttccccc gactggactc cagcccatcg caatgactct tgcagattgc cagttccgtc 7440

ctctggcttg gtggttacta ctgaactcag gcagccacta taaccaggag aacctttctg 7500

tgctgcactc agatgaacat tctttaaaat atgtcattta agaaaagttt gcaggactac 7560

tcgggaggca gaggcaggag aatcctttga actggagagt tggaggttgc agtgagccga 7620

gatcgcacca cagcactcta gcctggtgac agagcgagac tctgtctcaa aataaataaa 7680

taaataaata aataaataaa taaataaata aataaaagtt tgcaggaaag ccgtgtgaat 7740

atatgaaaat acagtgattg aaaagtcctg ttcacgaggt gtcctgcatt ggctagttta 7800

ggaaaggggt ctttcctatg caggtggggg ttgatgactt acccaagagt cacctctgga 7860

acccagttct cttaagttga tagcagtcta tctttgcttt gcagaagatg tggggaacac 7920

ttgtcctgca agcccaggtt cgtagcaatg ttggcttccc cagaaccttg gcttcagagc 7980

actgtgcctc ctttaggagg cacaagaaaa ctcccacacg gttcttccct ctgtcccttc 8040

ctgagccccc tgagtgtttg gctcttgtgg agttgctgct attactaagt tgatcccact 8100

gccctcctga gtctcctcag ggaaggaggg gctgtattgt agcccgcatt cttagtgcca 8160

agcacacggt agccactaag taagtatctc ccaagaaaga agagcaggag gaggatctgc 8220

caactcagga gagcaggtgg gggatggcaa gtcttcggag tattcataaa ccaaatgcta 8280

agggaaactt ttgttgtttg tcttagaatt ttaaaaaata aagtctgttg cagtttatct 8340

gctttccttc ctggagagtg gctaaactag tgttctgttt tacaatgtag aatgcaaaag 8400

cagaaaacat tcaagaaaat tctatactgt atttgaaaaa catcaccatt tagttttaac 8460

tgctctttgt ttcttattat aaaaattaat acctaactat gaaaagttag aaagcctgga 8520

gaagtatgga ggtgagttgt ccaccattgg gccactagag agtgccctat gagcctgtcc 8580

ctggtgtcct ggactctggt ggtgtgcact gcatttgctg gcagtgagcc agggggtggg 8640

ccacatctgg gcccgggcgg ggtggatctc tgcagaagtt tatccatctc ttggctgaca 8700

gggtgggcga gatgggagca gctctgaggg tccctgttgg cagagaatgt ctttgattat 8760

caacaacatg ccttttttgtt gtgggcttgt gatccttttc tttcctaaat cagctgccgt 8820

gcataaccag ttaggctctc ctgtggcttc agattggagt tagtttccca agtgctagga 8880

tgtgggtgtt aggtgatttc tgtctttccg tttgaaagag atttcagatc attgtaacat 8940

ttctggaatc ctgtcgatct gaaggaatgg ctaggatgta gtagtttaag ggaaatgaaa 9000

agtcgaatgt attttgatgt ttctgcatca gacctgctcg gtggagtcca tttctcagct 9060

tcgggagcca cgtgcttggc tcttgagagc ctagctccat cagcccatgt cacacactca 9120

caggtctggc tttagctggt ttcgccatgg tttctaactt gagcctcagt ttccccccct 9180

gtgaagcaga gcctgtggca cccacctcag agagtacatg aaagacttgg aagcactctg 9240

tgagttgtca tgcgagagat taaaaaggcc accgctgccc ttttctcctc tctttaagga 9300

aattgaaacc aaaaattaag tccttcttgc cagctggaca ggaaaagcct ttttcttggt 9360

ttttgaaaat acaacttcca ctttcagacc aaagtgaaaa ctgctaaaga ctgaatattc 9420

tgagtcttgg gagtgggggg ctagaggggt gttgtgaatt gaaagatacc tttctatttt 9480

taaaacattt taacaatgcc ttaatgatga ataatgtctg ttctagtttt gcatttgtta 9540

gtttttttttt ttttttttttt ttaactgttc tgaaggtaca tcagcactgt tctacagctt 9600

taaataagaa tctcatctcc ccagaggcaa gggtactctt gatgtatttg ctcagggctg 9660

tatgtgctgc tccgtgtaac tcatttaaag ttggttaagg ttttttttatt tcttgcacat 9720

agtagaagga gtggatgaag tgttttctga actctttgca gcttctaaca tagtgttctg 9780

tgtatagtga aggaaaacaa aattaagggc cagggaacat taagtaggca actagaacag 9840

cactgtccag tagaacttcc tgtggagatg gaataattct atttttgcac taatacagta 9900

gccactggcc atatgtgact tttgagcact tgaaatgtga caaatgcaac tgaggagctg 9960

aattttaatt ttatttactt ttaattaaaa tttaaatggc catgtattta gacagctctg 10020

aactgcagta actttaggct ctatttgaaa cagtgtttga ttcagtaact gttgctgaaa 10080

taaattgaaa ctcatacaac agtaaaagct gtgttactca gcaagttatc actgtgaaag 10140

ctctagaaat tgtttgagtt tccaatgcaa atccttttca aaaagccgct gttttaatag 10200

cacatgaagc ataaaatagg ttcatagcag agcgcagcac agagcaacat ggagcaactg 10260

ttatgacctg gagtgtctcc agtccagcat gcaggtgata ggtctcagca tttttgcacg 10320

caggttaatg atggtgcaga cggtcacttc cttctctcaa cagtcttcct ggtcacgagc 10380

accattgtgg ctcgtgtgtg gggctctttt ggcttagctc tctgcacgag tttgctcctt 10440

tagttcccag agctgaccct tgaaatgagt gatattactc ctgttttgta gacagaaaac 10500

tgaagccttg acagtctgac gtgacctggc aagaggtgct gcagttggaa atgtgaattc 10560

acggctgaca tctgggcact ttactcctaa cagtgttcag tgaacaagac gtcgctaaca 10620

tgcgggggat ggaacctagc aactcattct acaaacatgg ttcaaatatg ttggtgcagg 10680

gccttttgct ttgttttcct aaagagatta gattcagatg tggtggggtg ctttgacagc 10740

caccgcagga caaagttgat agctgtgggg ttgcggagtg ttgaggattt catagggaag 10800

ccagtcctgc gcagtagtac gctcaggttc gtgctttctt gaggtgttcc agaactggcc 10860

tggagggagg ctgcagtgtg gaagcgggat ttctgtcacc tggagtattc ttagaagttg 10920

cattctatga agagtggagc atctgatgag ctgtttactc gctgtttcat ctgacggcag 10980

ttgaaagaca aggcaggact ggcagcgcag ctgcctcagt cagcactgct gcactggggg 11040

cttgacctgc agtctcgcaa tcctggacta taactcattt tgaagagaga aaaattaagc 11100

attaagtgat tcaagcgtct tgcccaaggc gctactagaa aataaaggca ctggtgccca 11160

gatgcaggtc tgcatggtat gcaagcctgg gcttcttccc acctcccccа cagagagggc 11220

actggtatgt tggagtgaag agccacgcaa gacctctgtg aatgggcaga gatgggccag 11280

tgacgcaaca cagtaaagtg tattttggtt ataggcatcg tctctaaact tatgtaaaac 11340

attattaaaa aatggaagga caacgatgaa atgatggcca aaaatataga aaaggatacc 11400

ttgcatgtcc tgtgaaatgc aaaggaattc taaagtgtca ttatgagtta cctcatggaa 11460

gaaagcaaaa ggtgaatcta tctagagttt gtggttctga ctcacaagag actgatgttc 11520

atgctgaagg acgagtgtga caggtggaag gatagagcac cgagaccaca ctctaaaggg 11580

taggaatcta tgggaactat tcagggagat gaaagcatgg aatgaactga agcttgcaga 11640

ctcgttgagt aaaaagcgcg ttttaggatt ggttttagaa taaaataaca aggcctgtgg 11700

ttggggaaga tgacttgctg ttcacagagc ctcccttaat aggtggggac ctcagctttt 11760

cctctgctgc catcaggtga gtggtgtaca gtcctagcca cagtagtaat caccactggc 11820

ctgactgagc cctcaccctt tatacagtgt ctcctgccac cctcctggga gaggctgttc 11880

tcggcacagc tggcctgggg tcacacagct ggtaggtgta aagcaggcat tggagtccag 11940

gtagtctcac tccgtagcct gtctctttag ccactggaaa tgtagagcaa agcgagaatt 12000

gtccaaagag ataagctaat aaagaggaaa acaggctggg tgcaatggct cacgcctgta 12060

atcccagcac tttgggaggc caaggagggc ggatcacaag ttcaggagat cgagaccatc 12120

ctggctaaca cagtaaaacc ccatctctac taaaaataca aaaaattatc cgggcgtgat 12180

ggcacgcacc tgtagtccca gctacttggg aggctgaggc aggagaatct cttgaatcca 12240

ggaggcggag gttgcagtga gccgagatca cactactgca ctccagcctg cgtgacagag 12300

cgagactccg tctcaaaaaa agaaaaaaaa aagaaaacaa ttatgctgag ttccagagaa 12360

gtgatgtctg tcttctcagg agagatgccg atgctgtctg agggcctgcc cagtctccac 12420

atgattcaga gactccagag atggacagct agtgccctga ttttcccaag aggattctga 12480

gggtgacttc tgtcaaccaa acaggaggac ctggtgctgt catcaccagt tgtagagagg 12540

ctgcggacca cctgctgtgt gtgccatctt acactgccat ttgctgattg cttcaaagct 12600

agaggttgtt tctaagagtg cttcgtgcta actaactaaa acataatgac attgtttttg 12660

taaaactgat ccgtggtttg ttttttaaag cagaaagctc taaagtcact cagtcccacc 12720

acccagaagc acaagcaggt ggctgccact gtaggacctc tctctctagg ctcgtgtaga 12780

tggacacatg gattggtcag tagaaatact tttattaaaa gtcttatctt tacataaatt 12840

tgccaaatta ttaattttgc ttgaaaggga aaggtgtcca acttcagttg gaaatactag 12900

tttctaagag atactgctga gactaagagc ataaaacatg atgaaaacct taagtggcta 12960

agtgcagcaa cgtcagagta aaagctttga tgaagtcttg gtttgcttgg gctgtgtagg 13020

ttggaggctc agcctttgtt tctccctcct ctggtgccca gtggtggtgt ttgtgtccgt 13080

gaattttcaa cctctgtagt ttgtttgtag ttatgaccac tgttgcaccg aacccttacc 13140

gagggccagg ccctgtgcta agcacttgcc agtgtggatt tattaagtct tcatgacagc 13200

accatgtagg gggagctgcg tccctgtgtt gtacttggga cgcgatctga cctcaggcac 13260

ttcaggctcc tgaagggtct gcagtctcgt ctctgcctgg gaaaccacga tttgcagcat 13320

attccacaga cctcatgctc atcatcagga ggcttcccgg gactgctgcc tgagatttct 13380

aagttcctaa tgtggttcat gcttctggtg agtttctttg aggcgacgcc ccctgcgttg 13440

cctctggtca gctcagtcct gtggtcctgc agggcatcct acagtgtcct ctgtctgtga 13500

cttgtgccgt gccaccttga cctggcatcc actgtcctct accgcgtttg cagataggag 13560

ccactgttgg tgccttttttg tcgtgtgtgt tgaatggtca gggtcccaaa tagctgattg 13620

ggagcactct ccttgaatct gccatgtgcc tgggtctcag gtgactgggc ccctccttgc 13680

ttcagaaccc acgtgcgttg cctgtcctct ctggcttgga gggttgtgtg gaatcagagg 13740

tgagacccag tccccaggga tgggcagttg cctttgattg cccagctgtc ctcagcgccc 13800

tccctcctgc gcccaactgc tgtctcagtt gcttgcttga ggatccggat atagactgag 13860

gtcggcctta gcgtggcggg gggttttctc ttgagtcttg gatactttgt taccggtccc 13920

atcttcctgt gggtgggagt gtctgtcttg cttggcccag cctcccagag accttagctc 13980

tcttagtaca tgggctctgc ctaccttgat ccccagctca ccaccctagt gcagttgctt 14040

cttcgctctt gttccactcc ttgtcgccat ccaccctgtg ctttctcgat gtgtccttac 14100

tcggtgtttc tgtggagcag ggcatcctgg gcttcctttc tgatccctgg ctcctgtgat 14160

cttccgtgct gggctccctc ttcccttccc ttttccactg tgttgccctc acacagctgg 14220

catgccatgg atgtcgctca cccaagccct tcctaatgtt gctcaccaaa acccctccca 14280

ccttgccccc gggaccttct ccccttccag gctgcatgca ggccgagggc ctggcgtctc 14340

agcaggaggc agtggggcct ttgctggcac ctgggctctg catcctgacc ttctgagggc 14400

ttggtccttt aggtccatct tgaatctcct ccaggcttcg gactctctgc tctgtagctg 14460

gcccatggag acgggtacac tcaggcctgg tcttagactc cgctgcttgg gctgtgctgg 14520

tgcctttggt gccctcttag tccatcccac ctgggggccc tgtcctgctg tccattgtgc 14580

cagagtgctg tcccccttgtc tttccgtaac tggctgctcg ttacctttcc catctcagcc 14640

tcagtaccag ccacttggta tcagggaggc tctccctgac caacctaaag ttcacagccg 14700

tggttgccag tttaaatttc tgcatagcaa ctttttggtt tattttggct acttatcttc 14760

cccatcatgc cccctgtccc tcccatataa actcagtgag agtaggggcc acatctcatc 14820

atcctgccca cagctctgct gtctgtatca gccagggtat gctgtgcaga ggctcacggt 14880

aaatagctgc agaccacgaa tcccatctgc ttgctgtgct ttaatattgg cttacatctt 14940

tggatccagt gagttctttt ctctgtctcc ctctctctca ctcgctcata cttactttgt 15000

gtaattggtg atttccagcc ttttgtatag tcctttctcg aatagttgtt ttctgtcatc 15060

ttggcggggg cctcaagggg ttgactgtac ggagggcagg ggctgcagag ctgcagctgc 15120

tgcctggggt ctcacggcgc ccgtgaggtg taggcaggtg ctttgcctct gagctgtctg 15180

tagaatgggg tgacggcggt ttcatcagac tcagtgaagc atgtcataca gtgagtgtct 15240

ggtcacagca ggaagatggt gaatgtcagc taatgagtat tcatcaccaa tgaatagtaa 15300

cagttttttt tactaaggct atgtaatgta gcctcagaat tccactcagc acagcccccct 15360

ggcagcggtg cctctgagag ctggcatgat ggagagagcc tggttggcct tactggtgtg 15420

gttggggcac ttgggagaac gccttcctca caaagctcat ctggagggtt ttcggacttg 15480

taggatagct ttttcagggg ccttgccttt ggcagggcag ggacgtgtac tgctgcagtc 15540

tagggtatgg gataactttc taaaccagac ccagaacttc atggccgcag gggccttttta 15600

gccatgcggg gctaggagct gacacagcgt cagcagcatg agggcctgtg gtgctgggcg 15660

gcagagccca gagggagccc ctgctggtgt gactttagtg taaaggctgg gggataccag 15720

attcttacag aagacttaag acgggcacag tgatgtctgc tctttgaccc ttgcagtatg 15780

aattagtaaa actgaaatta ttacatttcc tttattagga ttataaaagc aatgatgact 15840

tattgaagaa aatttggaaa atacagaaac tacctataat ttttccattg ttaacatttg 15900

agcatatttc ttgtcacttt taatggtgct ttaaatatgt agcaaatgta tcatttcgta 15960

ttttaaaaaa atgctaggta agcatttcct cctgtcctta aaaagctctt ttaaacaact 16020

ttaaaatatt gtatagatag atgtacacaa ttttctgaat aattggagtt atatttacat 16080

cttttcactc tttaggaaag gactggcctg tttctgtgtt gggttccttc ctgagtgtgg 16140

cttccagctc agtggctcag acttcaagat gaagacttca gtcctggttg tgtatggtct 16200

tgggccagtt accatatgtc taatgaatac ttagttttgt catctacaaa atgaaaatag 16260

taatatttgc ctcaaagact attatttggg aggatctagt gcaaatgtta gtaatgtgga 16320

tattgtgtag tgtcccagga tattaatgtt tttagcctct tggcttttat tctgtattgt 16380

tgccccaaaa gatgatgctc acttatcttt catccagtgt aaggatatct ggaaagacaa 16440

cagaaagtat agctgttttc atttcaaaag tgatcagctg cttgagctag caagcaaggc 16500

ttgcactagc ttccaggcgc agtcacgcag tttcacagca ggcgcggttc cctcggagca 16560

cccagagctg ccctgcggta gtcagcagtt gtgctgtggc tgcactgcca ggctgggtgg 16620

caggtggatc ggagccagca gatgtggctc aggaagtgcc ttcttggcct ctccttaatc 16680

tctttcagag tctgtgggcc cttgattgca ctgtgggttg tttcagactc cagtattagg 16740

agactgaacc ccttggtggt ttttttgtgt gtgtgtgctg agctgggttg aggacatgtt 16800

aagcaggtgg ggtgcctccc ctgggtttgc tccgggtggt acctgtggtg tggggtggtt 16860

ctgagtagtt ctggccccac tgctggagta tctgcccact cagtttgtga gatggcaggg 16920

cttcatcctg gtctggtgcc tcattttctt ctttagcagt gggcttagaa ccaatgcaga 16980

ttcccaagtt aagtattttt tctgtagctt aattattaca ggcttctggt acctaagccc 17040

tttcttactt tctgttctga ggggaagaga agataatgtt gtttctccgc ccccccccgg 17100

agtggcccca ggaccttgca tggcatttgc agcatttgca gcgtgcttgg gtttgcttta 17160

ctagggtgaa agtgttgcac cccccagcac ccacaaaggc acctctgctc acactccggt 17220

gaggttctga ctggccctgg gacatcacct gctccaggat cctatgtggc tcatcccagg 17280

agagatgtgg gagggaaggg gaaaaaaggc ttacatttgc tgagtggaat tcatgtagat 17340

ctgagttccg cattgattcc taagctgcag agcccttatg ccttggctgt tttgtgaatg 17400

ttagtcggtc ttaacctttt tcaccgagtt agcattggct gtctcaggag gctcacagct 17460

cctgctcctc ctccagggga gtgcgccctc ctcctctgtc ggtagctgtc aggtgccccc 17520

ttcctctgca gcagactgtc ctgggtcctt gcctggcctt ccccttacac gtgagcctgc 17580

agcttcattc acagcccctg tgtagaaaga taggcacatc gataggtccc tccctgccca 17640

gagtgggcgg aactgaggca ggcactaaaa gcagctgact ggcagcccta gaaacatgaa 17700

gggtttcatt tatagtttca gtccttttcc ttctttcgag ccttaattta aaaaaaaaaa 17760

aaaaaaaagc cttgaagtcc tgcttctgag ttttctaatt tgtgcaggta ttagttgcct 17820

tgtaacataa tcaaaaataa ataaaaatga tttataatta gcttattaac tgtatcagta 17880

aatggatact ttaaagagga tcattgatcc ctcaaaatag aagcaatgca gtcattccct 17940

cattatgctt tacttgtgat ttgcttacaa cccactcttc ctagttaaag ttaaatatta 18000

atccagaccc tatcagtgcg atgtagtagt gtctgaatca gttgttgttt tggtgtaatc 18060

gtatcaaagc atgttataaa atctacaaaa ttgcagggtt aactccaaat attttcacta 18120

aggtattgtt tttttgggca aaaatgcata gtgaacattg tggagctgaa gtgagggaac 18180

ttcgatttct gagaaaccac tagttttaag ggttttgaag gaagagttgg aggaggagag 18240

gaagagaata aattcacagt taatgagttt ccagtatttt ctgtcgcatt ttacgttgta 18300

atggaaaaga ctgggaactg aactcacatg cagtttgtca aatcactttt tccctagaat 18360

tcaggattga tgagattaac ggggtgttaa aggtaaactg aggcacataa ttaacatgga 18420

cagaactgta gacctgagtg ttgagagttg ggaaatttca gtgagttggg aagactggaa 18480

gcacctgttc ttcagagtgc aggtcctcat attcagtggg tttaaggtgc tgaaactttt 18540

ttttttttttt tgagatgggg tcttgcactg ttgcccagac tagagtgcag tggtgtaatc 18600

accactcact gtagcttcga atcctgggct gtcagcctat cctcccacat cagcctcctg 18660

actagctgga ctgcaggcct gggccaaaac tcctggcttg aaacttcttg taaccagatt 18720

ggaggaggag ggcatgttca ttttcgtgac gtttcctttc ccttaaacat ccagtgaaat 18780

ctgacctttg accatcactt tgcttaaaag aagctactgg atttaaagtc taggagaatg 18840

tcctagacaa gcccatagta tgttcctgta tgttccccac ccagagacct gcgttatgaa 18900

gtgtttggtg tgcttcttcc agccccactg ttctttctaa agtgttttat tttacatacg 18960

ctgtcctggc ttctgggcta tgacctttgc ctttttgcc ctttagttcc tttgcccttt 19020

acctactgca gtgcagctgc ctgtccttgg gttgactaca aagaagtcac ctttgaacaa 19080

cttagaaatt gtgacttttg gggaaggcag ggcagagcct tggggctgag atgggggagg 19140

agccagctct gccctgggag agatacaaag cgcctgcctg ggtgaggcag tgcacgggtg 19200

ggcttgcttc acctctttgg ccccagcttc aaaaccagcc agtcctccct ggctttggct 19260

ttaattcaca tttacaagct tgaaaaccag ttaatcccat tagctcagct tctaaagctg 19320

aaaatcgtcc cctaaatggg tcacctgttg tcatcaatag ctttattagc tatggaataa 19380

tatagttttg ttctctaact gtaggatcct tcttttgctc ttaaaatagc tcagtaagtt 19440

gggtctcata aatacataca gcaagcatat accagatact aaaatacaaa aacattgctg 19500

atcttgcttt tcagtactaa aagcagaaaa tcgggaattt actaaattga gaagtcagtc 19560

attacctttc gatgggtttg gactcttgca aggcagtgat tgtaaacgag agtgatcttt 19620

tgttgttttt caatgaactt tattctctaa tttttagtaa agcacactag gaaataatgc 19680

ttcagaattc tgttttcgag tagtttcctg actaaaataa aaattcacta aaaaaaacct 19740

ctgctgtcac catttccttt tttcttaaga taactaggaa atgaatcatt aagagtttgc 19800

tccgtggcaa tggatcggga agctgaccct gctctctgtg gggctggagc cttgctaatg 19860

tcccaggatt tcacttcaca gagacaagca tcagaggctt gcttcattta tagatcctac 19920

ttcttttcta caccacagcc aactcaaaat ggtgacagaa tctaagacga ggctagaagt 19980

caccacggag cagttggaag ctctgcttcc ggttctgggg gcagtgttcc tggcgttgtg 20040

tcctttggcc ccacctcagt ttgtccgttt agctcctcag ctgagaatga gatgtgtatc 20100

atataggagt ttcctgggcc actcacagcc ccaagctgga gagtgccagc ctaatgtgtc 20160

aggagtaggg ggtgaggcca gagggctgtg tgccaactcc tccctaagaa gcctcctggg 20220

aaagccctcc caggcacttc ccaggtctca ctggccgcct gaggctgcag gggaggatgg 20280

tcaggccgcc tcttggctgg cactgcttcc cggcgtgccg ccagcctttc tcatggggag 20340

gggaatgatg gcatgcctgg ggggcagcag ggccccaggg ctgcctaggg ctctcactgt 20400

gtcctcctgg ttctgagatg ccacctttgt gatccactgt agagggattt attctattat 20460

gatcaatgca tagaaatttc ttcgatttgg agactgaaca ctagtgagca gaactgaaat 20520

tgagctttaa aagatattga tgacgggtct gtggatagga gactttagtg tggtttttat 20580

gcagacgtcc tgccagctgt aaattccctg gaggtttggt atgtgagaac ataagactaa 20640

acttatttct attttgttga ggagaaatga ttaaaacttt tcattgatgt acttctgtgg 20700

cagacttttt ggagaattga accagcgggc atattcagta tttgaagtca tagatgagta 20760

aaggaggtat gttgtagttt gcgctggcgg cgtggcctgt ggtcggcagg gcttatctgt 20820

gaaggtatgt gcacagcttc ctaaggcagt gaaaagtcct ggcagtgtta gtattgaatg 20880

agataatcca aaaaatgtaa aaatgtttac atttttaaag ggatagttgg cgatttaaat 20940

ggtttctgct aacaaatcaa attattcatt gcagaggtaa aatattttca gaatgttaat 21000

tttagatgtc gtagagagtg tacatcagca atgacaaggt cagcaaaata tcttagcaaa 21060

acttgattga ttgattccat gcacaggcaa gcgctgttct gggcaccgga gacggagcag 21120

tgcgctgttg cgtccatcca cagatggcct ccagagtcat gcggttgcag ggaggccgaa 21180

gggccaggga ggccgctggg tgggcacggc tgggcggtgc cctcacgtgg gttttgttgg 21240

gctactctta ctgtgcactt tttctcagtt tggtcagtgt tccgccttgc tgcctggccc 21300

ccaaccctcg ccctctgagg gcctcacaaa gagccaagca gaaggcaggc tgggggcttt 21360

tcaggccagc ccagaggatg taatgatgat ggttggcact gtcccacggc cgccaccagt 21420

ctcacactgc ctcgtgggca gtcctggagt cgtgcggcac cttgctggtc cctgctctcc 21480

ttgaagaagg gccagtgggg cacttcgcca gagccttctt gtctgactcc gtcatccaag 21540

aggcatggat ggccgggccc ccggcagttt ccattctatt ctgagaaggc aaaacaaaat 21600

tattcctgtc tcttattatc taatatttgt tacagcagtt gctcactttt aggtgcattt 21660

tattacagat ttcagacagg tgtggttatt agtgcagctt actgtttgga cacaatgcca 21720

aggtcaggag gacagtgttc ccctgagcac cacttctgct aggagcatgg gcaggccatg 21780

cctcgccatt aatctctcct gatttagggg aggaatacca ggccaccccc tcttctccct 21840

gtgcaaggga acagacattt gacaaaaacg gatgccatgt tacgctgatt ttgtgtgtct 21900

aaggcagact gcagcaggtg ttatctccgt gctcttcctt tcctggagtg ttgagcatct 21960

cttgatagta ggggatgccc ctgagggtgg tgaatgtggc tgcacaggtc ctgaaagcta 22020

tttgatgttg ccgttacttc aggtagaact taaagttgac agtacattct actctgcagg 22080

tggaaatgtg gagtgccatt ttgacaaatt ggaatgccct gtttacaata tgctttaatg 22140

agttaaatct gggggatgtg gatagaattt tagtatccta gctttggcat tcttccatga 22200

ctttgggcca attatttaat aattccaagc ctgcatcttt gttagaatct ctaaatttct 22260

ctactcctgt tattatcctc agaacaggac tgtgaggtgc agtaggccac atggtgtagt 22320

ggtttaggtg gacagacttg ccagtgctgt tctcatggat agcctaggac tgtccctagc 22380

tctctgcagt gacagtgata gtgactggtg aaggtgaagg gatccaccca gacgttcttc 22440

ctgatggaga gaggctggcc tgtggctctt ccctggggtg gatgttaacc tgctaacgtg 22500

acatatctag tcctgcttac attactaagt ggtaggaaat tttaggtaac acctcagact 22560

ttaaagtggc ctactgagct ggtagaaaag tgtgtagttg gtgctcagta attgttgaaa 22620

agatagaagc tttacttcaa agctcttgta gtttgatcag tttggaaaaa atattttaat 22680

gttgggctct gttaacagct ggactggtgg ctgtctgaat tgggaccatg cttggggtga 22740

ggtttttttct tacttttttt ttttttttttg gtgagacaga gtcttgctct gtcgcccagg 22800

ctggagtaca gtggtgcaat ctcggcccac tgcagcctct gcctcctggg ttcaagcgat 22860

tctcctgcct cagttttctg agtagctggg actacaagca tgtgccacca cgcctggcta 22920

atttttttct atttttagca gagatggggt ttcaccattt tagtcaggat ggtcttgatc 22980

tcctgaactt gtgatccatc cacctcagcc tcccaaagtg ctgggattac aggcgtgagc 23040

caccgcatct ggccacatat ttttttaaat taaatgtgat acataaaatt aggctgcagg 23100

catggcctga tttgcaggtg cttcatgagc aagcgtgcac agcatttatt tgctgctcct 23160

ggagtctctc gtgtgtgctt gtagcctagc cttaagccct ctgtggacgg cttggaatgc 23220

gtactccaaa tgactctttt ggcggggtgg gaagtggcaa tactttaggt gactgacagt 23280

tgaaattaac cttacacaag agccaaactg taggctgatg cagggccact caccttgta 23340

ctcacccctg gcaggtcctg taagaggtgc tacttgcttc cactttgcca gctgttcgtt 23400

ggccctgttt tgtcttctgc tgtttgcctt atttatgaaa cagaatggaa acaggcgagt 23460

ttgatttgtt ataattccta ggagtcatag aatggaagca ggtgagtttg atttgttata 23520

attcctagga ttggataatt tgccttcccc tctctccatc tttaattaat cccttaaagg 23580

aaaagaggac gacagcactt ttcctgcagt catctgtgta ggcctcagcc ttaactcatg 23640

acataggctg gtgccactgg ccacagggct gacctcagct cttggagccc atggggtgac 23700

aggagatcag caccttgag gtggcggcgt gaggcgtctt ccaggccttg ctcatggtgc 23760

ttgaaaacac tgctttagag ctttgttaag agagagaggc cctacttact cctgtcccac 23820

aggcatttgg gtgttgacct ccttgttggc ctcttaagga gagaatactt gagtattgaa 23880

ttcgatcagc ttttctgcct ccagggaccc tgtttctctc tgctgagact gtggcggatg 23940

aaaccaggat ttagtggatg gtcaccaggt agcttgggca gacctgggcc gcggggcccc 24000

tgaggactca tacgtctttt tcctgttcac atgttccttc cccacacctt ggcccattct 24060

cagtccctcc catgctcctt agcgtgaggc actcagggag gtgcccatgg ggccttgggg 24120

cctgtgctgg agctggttcc cagcctcaga agtgtgccta actgtgccac attcattgga 24180

aagctgcttt cacacttcct ggatggaatt ctctcatttt ttcaatataa agtcactgag 24240

atgatttttt tggagaagtc tttaaaggcc agttatacat ttattgatac ttggtattga 24300

caaagttcag ttgtttagtg ttgctaagtc atactgtgta agtttgttga gcacagagtt 24360

ttcattttat actttcagag gagaaatgaa actgaatttc gtggccagaa atatgtttga 24420

gcgtcatcct gatgtaagaa cagaacagaa aatgtggtga catttcattg taactctagt 24480

atgttttctt ttttgtccat tagactacat gaggaaataa ttgactttta taacttcatg 24540

tccccttgtc ctgaagaagc agctatgaga agagaggtgg tgaaacggat cgaaactgtg 24600

gtgaaagacc tttggccgac ggctgatgtg agtatgttct ttggagttct gtgtcgcacg 24660

tcacgtgcga gtaaatttaa ataccctgtg atgatgatgt gtcggctaga tccacacaga 24720

ccttttctcg ttggcccgag gcagcagttc tccaagtgtg ctttgagaag gcctccgttg 24780

cctggaatgc atggcccccg gcgcacctgc acctgctgtc ttagacacct gcggtggccg 24840

cacatcttcg tgatgctggc gcgcactcaa gtgcgaagac catcggctga gggatttgtt 24900

gggttttttt ttttttttt tggaaggggg agaatggtgt gattgtttct cttaagttca 24960

ccttaaaatt tagaaatttc accctgtcac ccacccctgc ttccccacca ccacacatag 25020

tagcatataa tgtgctcatt tttgtaaaac ttggaagtgt tccctcatca cacaccactc 25080

ttgcagtgaa ggaacaagtg ttttttgaca tgtggagtgg ggccttctgg aatgcttggt 25140

gcaggtggcg tgaagcctgc ccctggccgg ctctattcag cagccttccc tactgctgac 25200

tgggctcagt ggaccagcag ggctggccgt gccccagctg tgaggggcat gtgtgctctt 25260

ggtgggcaag ggcaacccag ttttctgcgc ctcttttaaa atgatacaga tttttggctt 25320

taaacttcag agtcctagga caaagccctg ccccagtgcc ttagctgtgg gtttaagaag 25380

aggttgaagg gtttgaagct agctctgaaa agtcctcagc tttgaagggt tatagggtga 25440

ggacaaaact tgtttcacct cttaattttg agtttttaaa cattcctttt ttgggcatgt 25500

ctttaactta aagggaattt tctggttgat tgttatacgg tcccctccat cagtttccaa 25560

ggtagtttta ttttttaccc aagggtatag tgagggcttt cttttagtaa gaaataatgg 25620

tagtgtgact gcttggtttg tggtatacat tttaaggcaa ccactctttc tttcaggtac 25680

agatatttgg cagctttagt acaggtcttt atcttccaac taggtgagta ccagactgca 25740

tggcatgggc tagtgggggg ctgggatggt gtctatgcaa tattaagggc tacaaataga 25800

ttctttgtaa ttgagtctaa ggcgagaaat gccagctaaa ggaaaagact gtggttacag 25860

agggaaattg gcagaaagat ttaatttagt gttatgatga attcattgct ttgcatttt 25920

cctctcacac ttaatttgtt ggggtgcaaa aatgcttcat gctggaaata tgaagaagac 25980

aggtgggagg actgtgggaa gtaaacgcaa tagaagacat tctgctgata ttttaggaca 26040

tgtgtttgaa aaattgatct tatgttttga tgaagattca agcaaaattc tctttaaata 26100

gtattttcta agtattttta cctgatagga aaatgtcaaa caagtttgca ttctaaaata 26160

caaactagta ttttctcatt aaggattctt gatagccaaa taaatttcct gtgcactgtc 26220

tcattaaaag cttaccttct attaacccac tgctagttag catttggagg ccgaagaggc 26280

tataatctca ggatttgggg gttgacatta gcagggccag tgggtaattg aacaggtttg 26340

ggtatccagg aatctctggg tccgcaggag tgatccagcg taggcagtgc cggagtaggt 26400

gctgggagag cggggcctca gcctggtttg ggggcaggca ttttcatttg aatcccctca 26460

catacctagt gctgttggga gaatgattta accttcttgc tttccatctt atgctacaaa 26520

tatggaagtc ttcccttaag ttcagcgagg acttgctgta gttcatgaac tgcacttcac 26580

ctccttaggg gccataggct agtgggattg tgtcttggcc tttgtgggag acacaggcac 26640

atgtgccttg gtgcttatcc tccccacacg agtgtgtagg ctgtggcgag gggagcagtg 26700

gctgacgtgc gttttcttct gtcagcgaca tagacctggt ggtcttcggg aaatgggagc 26760

gtcctccttt acagctgctg gagcaagccc tgcggaagca caacgtggct gagccgtgtt 26820

ccatcaaagt ccttgacaag gctacggtga gtgcctggct ttggcccctc tgaccgggca 26880

ggagccttgt cacatcccag gtggtcacag gatacgcctg cgtcacgagc ttgtggtatt 26940

ttacacagtt attggctaca gttttgaaga ttaatctgct tctggtatag acatgtgttt 27000

tatgtttttg tttcatagtc gtgatcacca actgagaaca tgtttagtga cagtctgaac 27060

ttttgggact tgtgagccca ttaaactgtt cttggaatga aaatatatga ttgtgtctac 27120

ttgtgttagg atgaatagga aaggagagtc atctgaaacc ggacactgac attcaggtgc 27180

tgcccattat ggagagtgtg gctcaatgat taaaccatgg tttttatgat taccatttgc 27240

tatgttatgt taaagaggaa caacttagct gttcctttcg tggttccaaa aaatatacat 27300

atatgaaaag ccttttatct ttgggggaag tttgaagatg agactgtttc tggtgtgtac 27360

ttgctaaggt ttatgtcagt tcaagattat aagcccccca gggactatga ggtacttgcc 27420

tgttgtatga cagttcttag ctcacctgtg cgaccggcta gcatttcatt tttaaatttg 27480

tgtgtcaact tgtgtgtgat tcacatcctt atagtgttta gcagaatgta agttaaggca 27540

ggagcttcct cctgcctgtg tggtgatagg ggaggggggca ttcacatgtt tctcattgtc 27600

aggtgctttt gattgaggct gggggcaagt tttaaaacat gatatatgca ctgaaaagtg 27660

cacatgtacc aggtgcacct cttggtgaga gttaacgaag tgcacatgct catgtcactg 27720

tcatgtggac cagagcgagc aggcagcacc agaggttccc tccaggccca ggttccagaa 27780

ggggctgttg gctcttctca ttagcacgag acaagccctg gccggccact ttctcaaatg 27840

cttacgggcc ttattgcact tagctctccc agccactctc atcagcagat gctgttgctg 27900

ttcacatttt acaggtgagg aaactgagat gcggagaggt gaggtcatta gcccaaggtg 27960

ggtcagcggc atagtccagg ccgctgttgt ctgctgctcc tctgtgtgtg ccaaggggca 28020

gcggggaggt gggtgggaat cctgaccagg cgaccacctt tggagtagag gaactaaggc 28080

gcggctgtcc tgaggccaca cagtaggttg agcagttaca gtaactgctt agtcccagtg 28140

acctcgttac tgtcgcatat tggctactaa gtatcttttc ctctgttacc tgagggccag 28200

tgtagactgt agggagagcc tggagcctgc cactgctcat ttctggggag cactgtgcag 28260

ccggccagtc atgggcacaa gagacccagg gcgagggctg agtttaaggt gaaatcttgt 28320

ctatttggaa caacaaccca aaactgtgtt acagtgttaa ctcctcacct ccaggatttg 28380

gggttcctgc cgtgagtgag tgtgtgcaag agtagggcag gagagtgcca ggagtgattg 28440

tgggaaggag tctatgagat ggaaaggaag ctgcttccta aactgtgggt gtcagggagg 28500

catagccatt gagtgttggc ttcttccaaa gcagtttctg atgagttctt tgggaaagta 28560

tttctttctc tgccttctta agaacatact ggcctcaggg cttaccctgc ctggtggtcg 28620

cagtggtgtc caggtgactc tggccccact ggcatgtcct cacacgctga gtccttggtt 28680

ggttgccctc aagtgtagac attaaagccc agaataggtg tgtactgaat gcactgtccc 28740

tacgttgcct atcactggca tttgaacttt tcgttagaca ctgattgttt tggttaaagg 28800

aattcctttt tttaatcctt caaggctgaa ggaaacaaaa cattgccttt tcttctggaa 28860

gaattcagtt ttactggtgg ggtggagggt ggggcatgag tgtggtctgg acagttgctc 28920

aggcagattt tgaatgccat tcggtgacag ttcttgttgg tgagaatatt tctaaaatag 28980

ccttttattt gctgaatttt ttaggggaaa aatttttta gtaaagttgt cttaaagagt 29040

gaaaacccaa agtagagaaa caatatcagt ataacataca atttaaaaaa tggcttcgaa 29100

gttacattaa atgatttcaa aaattctgcc aaataaaagt ctggggccaa gcacctctct 29160

ccatcccagc acatagggtg ggcgtggcag agactaactc ctgttccctg ttggctccct 29220

cccctcacgt ctctttgatg cttggtcacc tctggtgctg atccagggct acaggggctg 29280

ggcagaatgt gggtcctgct gtgaggggct ggggcctggg agtcgtcctg ggttcaggga 29340

ctactgatgc tgacagtgtt ctctgacccc ctttcattac taagaaaaaa caccaaacct 29400

ctgtacagct ttggcagcat tttgatgcct ggctgtggag agtcctgcat gttaaagcag 29460

tttttaaaat gaaatcttta caggtaccaa taataaagct cacagatcag gagactgaag 29520

tgaaagttga catcagcttt aacatggaga cgggcgtccg ggcagcggag ttcatcaaga 29580

attacatgaa ggtactgtgc ttggtgaccc agcgcggcga gagtgcagga ctggagtgct 29640

tgtgcttggt ggcatcctac gatgtttaca gctgtcagct gcacacacaa gtctttcgta 29700

acacagacta cacttacatt atttctccta caatattatt tctagagata ctttgaaatt 29760

acatagctgt ttttaaaatt tgcttttcct gagtaaccat tttataaagt tgacaattat 29820

tttagagagc tttgttaaaa tgttctttct agttattaca gactttgctt ctagctcagt 29880

gtgcctcatt cgcaggtttt acccaggtgg aagttgataa atcatgaggt gccttaaata 29940

tactcacttt gggaggtctc agtgcctgag gatgggcaga gagacttggt tgagctgaca 30000

tgtttgggac tctgaccatg tgcctggtct taaacgggtg gtcatgacct cctgttacag 30060

tagaggccgt gcagtcctta gcaggggcag acgcacctcc gggtggtcgt gacctcctgt 30120

tgcagtagag gctgttgcaa tccttagcag gggcaaatcc acccctgcaa tctggtccca 30180

tcttgttcca ttttcaaggg ccttgctctt caggttcccc cttccccctt gtcatctggt 30240

ctgagggagc atgtccaccc caagcgcaac acgaacagca gcagccaggc tttccctccc 30300

tcctgccatc tcctgccgct ctgccttcct tgccagcctc actctgctct cctgctccgg 30360

aggcccccac tgtcctcatg gcctgtgtag caagcacata aacactccag tgaacgcgct 30420

ggtctcttcc tgagttcctt tgtgcctgtg gactcgtcat ggtaggggtg cacccctgct 30480

gagtcgtaac ccagggagag ctccacagtc tcgattttca caagcccctc aggaaattaa 30540

ttcttagcgt cccccaacca aagtttgaga cttaatgact gagagccttc agatgggcaa 30600

gaggatcgag gaaactttcc tttctgtctt gtgtgatttg ctatgtgaaa tctctttgaa 30660

agtatggtaa ttactcagta aatctttttc ttttggaatt tacagaaata ttcattgctg 30720

ccttacttga ttttagtatt gaaacagttc cttctgcaga gggacctgaa tgaagttttt 30780

acaggtggaa ttagctcata cagcctaatt ttaatggcca ttagctttct acaggtatgt 30840

atgctttctt gagactgttt ctgttgagac atgtgtaaga gtagactctt ccaaccagtt 30900

gcctagtggg ttccagcagc ctttgctctc cttttactgt attgtttcaa tttggtagag 30960

gctgatttct gattcttaca atcaaaccct cttgattaat gcacctttct ggatgctcat 31020

tttgtactgg gtgtaactgt tggtgcaggg gtgcccgtct ggttctgtga gtccagtgca 31080

catcagtcca agctcaggga attctctgta ttcagaaatg tccatttcat ggtaaacaat 31140

aaacatttct tggtgcttgt ctgtgattta tattgaaaaa aatttgtctc agaataaagt 31200

tgagtaccac atatgagaaa aggatttaca agagagcttt ctcagactga tgaaacatca 31260

ttattttgtc ttaaattata tgtggtcctt attttgctga gtaacatgga aaatctatca 31320

atagaaaacc tacgtgtttt aaaaagtatt gttaaatgct gtgatgtatt gataaactgt 31380

aattatactt tttaaacata taaaatcatc tctaattgga acagtaatta ttccgtttat 31440

attttcttga gtgaagaatt ctgtccttta caaaatcttg cctatataat ttagccgcac 31500

ggctgtattt ctccagtgtt taccattaat ttggtctttg tgattgtgct gagattaccg 31560

aatctgtcca tgatttggta atgttctcac tgtcatgaat gctatgatag tagaatcact 31620

gggtaactac ctgtgatgat cgcagcttcc ttggtctgtc tctgccaaga tgctttaaaa 31680

gtagtgaaaa tggaattcca tgtctgtttt cttacagttc tagtcacact gtcctgtctt 31740

cactttcccc tctgagatgt ggcccttata tatagccttt cttccatagt ttttggacat 31800

tattttgaat taaacatggg cctctgttct ttactgatat actcctgact tgcactattt 31860

tcatggcctt gtagtaacaa cagctactta atactttgat catgcatgtg ccatgtgcca 31920

ggcctgggtc cagggcctcc tccacccccc caggggggtcc tttcagtgat cctgtgaccc 31980

cacaggaggc caccacagca tgagtgggat tcctgtgttc actgccacat ccctgtgcct 32040

tgtccagtgc ccagagcttg tcctgcctca gcggtgtgac tgtggcagca tctgagtttc 32100

ttgactaagt gaggggagga ggcccaccct ggcaccggcc aggctcttgg atatgtgatt 32160

ttggctaaaa gacaaggaat aaggaaggga ataaaggtca ggccagaatc ggaatcctcc 32220

tcttgtgtgg tggaaatatg cagagaactc cggaattctt ctgaacccta aaaacatttg 32280

tatgctttct agctgcagct cctcctggca ctctgtgtta taaatagttt caagcaccgt 32340

gcttctctga gggctttctc tcatgtgccc tcgtccatcc ctttcgagtt ggcactgtcc 32400

gatagaattc tgtgatggtg atggccactt ctgcatggtc cggcaagggg cagggcgcca 32460

catgtggcta ctgagtattg cagtgtggct ggtgagagca acaagctgga tttttaatta 32520

atttgtttta attcatttaa atagacatgt gggcaatgca ggtctggaca gctgagaatt 32580

atgaccctca ggaggtgtgg tggacagtgg tttacttccg aacaagccca gtgcctgctt 32640

ttgaagacga tatggcactg aactgagagt ggtgctcatc tgtgtgacaa gcaggatgga 32700

agcttgctat aaatattgtg atataatgct aatgaccttt acacagctaa aatcaatcct 32760

ttcacttttc cggttttatg tgatactgcc atactagtca gtctaacact gacccctgtt 32820

ggttgtgctt cagcataacg aaattaggat gacgagaatc tgaaattaca tctaccatcc 32880

aggtgactaa gttatgcaga atatagtcca acttatttgc ccatatttgg ttaatcagat 32940

atctgtgttt gcaggaagtt tgctgtatgg attaccaatt tcaaaaatca aactacacta 33000

aaattcagat gagtccgttg tgttcctttt gaacactcct cgttgaagag gctgctgttc 33060

aggcttcctc gtggtgctgg tgagtgagcg agtgccactc actggtattg ccttgaagag 33120

gctgctggac agcagacttc gtcgcgtgct attttcttta gaacatgcca tgaatccata 33180

caaattgtgg gtgcattgct tttacagttg catccaagaa ttgatgcccg gagagctgat 33240

gaaaaccttg gaatgcttct tgtagaattt tttgaactct atgggagaaa ttttaattac 33300

ttgaaaaccg gtattagaat caaagaagga ggtgcctata tcgccaaaga ggagatcatg 33360

aaagccatga ccagcgggta cagaccgtcg atgctgtgca ttgaggaccc cctgctgcca 33420

ggtaagggcg ccctgatctc cactgctgag agctgggcca gcctcgggga cgtgctggtg 33480

acagggcctg tgttggggct ctgagagccc cgggcagttc atttgctctt gatgcaggtt 33540

tctcttatac taaccagtta ataatcacac tttgagaaat ccttatttaa tgcttctaat 33600

taacttttgt ctttctaact gtttacattc tataataaag aagaattaag gaaaatcttt 33660

tctttttctg attattgaag tataacatat ccaccctaaa ccatttgttt ctctgaagta 33720

tgtaatatag aaaaaccatg gatgccataa tccccttta tttggacatg tatttctcca 33780

ctttttccct atatggatat taatgtttat tattgttatc ttgttgaaca catcccacaa 33840

cgcaaacacg tttgtcactt ggcttttgac ttaacgctta cccttgaccc tttcctatgt 33900

gtgtaggttg tgttttgtcg tgaggattgc cgcattgaag agtctaaggc tgggctagag 33960

gtttcccggt tttattccca ttggcgtatt caggggtatt tatgtcctca ttcctttggt 34020

gacagtcttt taaaatcttt gccaatctga taaaaccatg tgttaacgct tttaaattta 34080

tatttcttta atgattagtg gggttaaaca cattgctatt tatgaattcc acaaattttg 34140

attgagcgtc tgttaggtga gataccattc ttactgttgg tgataaaatc gttggcggac 34200

gggtgacaga acaggtggtg gagagcccag ctccaggcgc gtgtccctgg gccttctcct 34260

ctgtgtggct ctgtgtgctg tccgcccggt tgctggctgc cctcctctgc tgtgtgcaag 34320

gcctgtgtgt gtcggggaag cctttcttgt cacacatgtc atacttttc caatttgttt 34380

tttgcatttg tatttttta ttcagctcct atacatttaa aaaaacacct cagatttaat 34440

ggttgttttt gttttatggc ttctgggatg tgagctttat ttatttccta aagatcgtct 34500

caaggaaaac acattggctg atgtgttttg ttgttgttta tagatggcat gatttgtgca 34560

ggctcttgag tggttttctt ggtagcacgg tatggcagtg tatcatccat ttttgtccgt 34620

tggatgagtc acattggaga cattggcatt gtcttcaagt gtctgctgaa atgtactcaa 34680

aaaacaaaga cccacataat cgttgagtta taatataaat ctagaaaaga taaaactcca 34740

gtacttagaa catatatcct ttaaaagaaa tccacactta acctgattgt gaagaatgag 34800

ttgtttgtag attaaaatta gaaacagtgc ttttcttatg aaaattaagc ttctcctgac 34860

tggcttcctt ggtgactgct gtgacagatt cctttgattt gctgtcccag ttttccacac 34920

gtgagaattc acattccatt ctaaaggatt tacttcctgt aggttccatt agcgttgact 34980

gagttgtgat gcacttgggg tgagctgccc ttctacctgc cctgttgggg cactgtgagg 35040

cctcctgatt gtcagatcag cgatcacagt gggtcggtgc tgctggtctg cacaatggta 35100

gtctttggct tcctcatgtt tctgccacct ggagaggtgg ctttttgtgg gctgtcactc 35160

cgtctgtgaa tggcagccgc ctccgtgagg tgggccatga gcacaggggc actgatgatg 35220

cagaccagtc ctctcggcac tcacagactg tgccctgtgc atggtgattg acagggcctt 35280

tgccagtgcc aagtgccacc cgtgcccatt gtgttcgcct gtctgggctt tgctggtagg 35340

gtctggaaga gtttcagtgg tgagggcctg cttcagagtc acttgtatga gaagatccaa 35400

aacatgtgga cgatggtgtg catgtgggga gggtctgaca tagccttttt gctgcaggga 35460

atgacgttgg ccggagctcc tatggcgcca tgcaggtgaa gcaggtcttc gattatgcct 35520

acatagtgct cagccatgct gtgtcaccgc tggccaggtc ctatccaaac agagacgccg 35580

aaaggtaatg ggttgtgtgt ctgcgtctgg gctcagcgtg cctgtgggat ggtacttatc 35640

cctttcctgt gtcatttacc tccatgaaat ttatgaaggg atgttctgcc gtatttcagt 35700

agaatctaga tatgttggtg aaggaaggcc ttctaggaat atgggatggc tgtgtgggat 35760

tcatccatgg ttgagagttg aaaatttctt tcttggagat ttgacatttt cttcagggtc 35820

ttttgttttg gggaggtgat ttctggcttt taaaattcag tccctaccat cttctcttat 35880

gtacactcgt cccttgttct acattttggg gcatttttac agtcccaaaa tgtagtcaga 35940

agtatttact tctcacccag atcattctgt ggtagtggaa agggtggtat ttgaaggggt 36000

gggagatgag ataggaatgg gaaggaagag taacgtggtc gtcaagagtg gaattcgaaa 36060

cagtttgata gatctgttct gtggtggatg atggaataaa caggtttcga ggcctggctc 36120

agcagccgct gcaggtgctg gtggtgctgg agctctgtgt gttcctgagc cgctgtctgc 36180

tcggtgtttt caggcggagc tctgggcccc atgtagggca ctcgtctcgg taccgtctcc 36240

attctcgtcc gtgcagtggg aagtgaaatg tcagcactgt atgatcatcg tgggtgggaa 36300

ggccccgctc ccctacttgg agctgcattt cacagtggtc ttctgtaggt agatgtactg 36360

cgatcccagg gtatgcttga gctgaatcat taaaagtcag agatatttgt caacgtattt 36420

tagctccttt cctactgtcc ttcacctagc gagatgatct gttaggggta taaggtagct 36480

gttcgagagg ggttctcagc tccctgacac ctgttgtact ctgttgatct ccaacaatgt 36540

ccctttgcag tactttagga agaatcatca aagtaactca ggaggtgatt gactaccgga 36600

ggtggatcaa agagaagtgg ggcagcaaag cccacccgtc gccaggcatg ggtgagagat 36660

taattcattt gtgttcatcc taaccactgg ctggcatgtt catgcagaag tgtctctatt 36720

cctttgtggt aaattggtca aattaagaaa atagctagtt tttctgatga gcattaatta 36780

agaagacaat aagatctaga gcagcactgt ccagtagaag caatataatg catgccacac 36840

atagaatttc aaagtttcta ggctgtgtca aatgtgaaaa gaaacaggtg aaataatttt 36900

gatagatttt attccactca agtcaaaata ttaacatttc aacatgtaat caacataaaa 36960

ataattaaga tattttatag ctgtttcttg tactgtctga aatccggtgt gtatttattc 37020

gtacttatag tacatcctaa ttaggatgct aaattttcgt aaaaaatact tgatctatat 37080

ttagatttta gaaagttcac agttgaagat gatttgcata cccaagttat tacaaacatg 37140

tttaatgttt tccaacaact aattgaatgt aatttttaaa attaaattag gcaaaaccta 37200

atgttgggtt tgttagtcac attagcagcg ttcccggctc agcagagccc gtgactgatg 37260

ctgccggggc ggctccacgc cgcagttctc aggagttatt aaccaaggct ttttccctcc 37320

acagacagca ggatcaagat caaagagcga atagccacat gcaatgggga gcagacgcag 37380

aaccgagagc ccgagtctcc ctatggccag cgcttgactt tgtcgctgtc cagcccccag 37440

ctcctgtctt caggctcctc ggcctcttct gtgtcttcac tttctgggag tgacgttgta 37500

agtgccctcc cctcctccgt gtgtctgttg gacagtttgt gtctctggta aatgtccata 37560

gccgcgagct taaaatctcc cccttggttt tgctcaggtt ttgtttcctt gtatgtgtgt 37620

ggaggtgggt ggggggcagc cccgtgatgt gggcaccagg cttcctttcc cctgccgtga 37680

accttcagaa cctgtctgtg cgactcatgc ggctgtcgag ggcagtaatc ctctaaatgg 37740

ttgaactaca gtggacttcc ttgagtagtt tttaaaaatt tatttgaaga ttaaaaaaaa 37800

aattaaatcc aagtatctct tctgtatttc ctttaacatt ctttttcagt tgtgatgaaa 37860

ttacttgaag gaagcctggg taggtttggg ctgcctgttc agaagttaga cttaatttga 37920

ataacctttc atagccagcc tggatgcagg cgtttctttt catagcttta aggaagtagt 37980

agtgcacctt tgtggtacag ctgtcctttt tgtttttttgt accgggttca aggattcaga 38040

cacaccgccc tgcacaacgc ccagtgttta ccagttcagt ctgcaagcgc cagctcctct 38100

catggccggc ttacccaccg ccttgccaat gcccagtggc aaacctcagc ccaccacttc 38160

cagaacactg atcatgacaa ccaacaatca ggtacgtggc cctctggcac ccttcccgct 38220

ggtggcccct gggaacagca tccgagctgt gatatgcact agaggagatt gatggtcctt 38280

tgaattagaa gagtaacttt ttgagtattt ggccattggt gtgttgttct aggaaatcct 38340

ctctttttg tggtgttgag gtcccccatg tatagtttca gcagcgagga cactgtggtt 38400

cttgagtgct gccgtggctt ttcacggggg ccaggttgac tgccttcctg caagtttcct 38460

cactgcccca gcatgagact gctgtcgagg gtcatcttga gagagcgact cagtcacgac 38520

ccacttagct gggcgccaag ccgtgccaga cacttgtccc tacttcctct cagaatctca 38580

atgaaagttt taatgtgaac ttattagact tttttcatgt ttgaaattag gcataatttc 38640

taaggctttt tctgttggaa tatactgttt ttaaaattta gataaaatta gaaatctaaa 38700

ggataatttt ataaatacta aattttgtat ctacttgcga ttatacatca cttgaatatg 38760

tgtgggtata aaacccaaca tgttaattga cttaaaacca ttttctgaaa tgtggggtat 38820

aatttgagca taaagctatg taggtacatg caaaagtgtt ttgactcatt tcttggagtt 38880

ttgcactctg ctctggggaa gacattctca caggatccac cgtgattctg gcggagcttc 38940

tgggatgctg gctctgtaat gacccacaga gctgatgagc agagccatgg cccagccgga 39000

caccgtaacg tgtctaattg cagcataagt gtaaaattca ggggcaatta tttacactct 39060

taaaatgaat tataccacag ataaacttgg tcgccttttt atggtcatca cagtggccct 39120

gacgtcctgg ccatgtgtca caaaggtgtt tgttttaacc acccacaagc cttggggccc 39180

ttgagagccc agtgcggctg ctgagctaca gagccacact ctgcggctgc ttgtgtggtt 39240

cgagtgtgaa gtccagggac gctgagggtt tataggtttt tatctaagaa gactcttggc 39300

cacagtcaat ctccagaggt tgttggggta aatgcacggg atgccaagat gcaaccaggt 39360

cagtattgca agtctgagaa aaggggttct cgttagcgca cttctgctgc tgacagtaac 39420

gggtgatgct gacatagaag cagcctggga cctggacagc aggcaaggaa ggaactgcca 39480

gccgtcccac ggcctctcag gccaccagtt gggccagcct tgggctgtga cccctgagtt 39540

cagcgtgtga gtagggggtt caccacgggg gtgacggttg ttcttctgat gactctaatg 39600

tcttgatcgt ttgatcttca atgagtttca aactttatga cttggattac tgggcatact 39660

ttatatgcca gttgctgttt tagaatacga agtatttcca attcaaagca caatattgtt 39720

aggtaatagt aaaacagact gctctatgga gcccacatgc aactgtgcca tttatcagct 39780

gccctttggt ggtgctgagc ttagaagccg gatggttttc ctctgattgc tttggtaccc 39840

atggccgtct ctcattttgt tcctagacca ggtttactat acctccaccg accctagggg 39900

ttgctcctgt tccttgcaga caagctggtg tagaaggaac tgcgtctttg aaagccgtcc 39960

accacatgtc ttccccggcc attccctcag cgtcccccaa cccgctctcg agccctcatc 40020

tgtatcataa ggtatagctc tgtcctggtg cattcaccta cctgttcaag ctgccatgtg 40080

agaggcggtg ctaaatgttt tctcctccag agagaattcc agagagatca tttgaaaacg 40140

gaatttgctt tgttgtcatt cagcctgttt gcttgtcttt ccaaacaaaa cttaaaaaag 40200

ttaaattatt ttaagatgta atatatagtt taattggttg ccacaaacat ctcttaattc 40260

ctctgttgaa ctgattagca taaaactgaa gtttgaaata aggctcaaaa tgaagacttt 40320

tcccatttac ataattcatt tatatgctaa ataccttggt tttcaagaag caaatgataa 40380

aaccaagagc agatcttgcc atgatgtccc gtgtatgctg ctgtcattcc cacgttgcct 40440

gatccccgcc tggggcagga gcaagcgtca gggctggcag agctgtgtgc tgggcctcag 40500

cagggccctg gcatgcgtgc ccttgtggct cctctcaagt ccagctgtgt gcatggagga 40560

aacaggtcac gttaagtctc tatattcttg aagtacctga atgattggga gagccatggc 40620

gaggatcttc caggtcagcc cccgtcgtgt gtgatgttcc ttgggctctg cggatgctcg 40680

gtgctttcat cggtgtccac acctctttat tccgctcctc ctttgcttgt ctaatcctat 40740

tttgccagta agtttttttat tcttgaggct ttgttggccc tgtgttgtat gatgattgtt 40800

tttaggagtt aagtaataga acatttcctc ttggatttat ccatccccga tagacacatt 40860

cagggtgaaa gaacaacttc gcacaccggc ctcttctttg cattttggct ttgctttccc 40920

agtctcctcc tgctgttttt cttgctctga gactttcctg aagccggcgt gtgttccctc 40980

tcagtctgct tggccgcgac tttgcagtgc agggaatgtg ctttgggtgt agcccaagca 41040

caggctgctg catgctggga tcgacaggct gctgagggcg agagcgccag gtcctggcac 41100

gtgtgacttg cttggttctt tctagaaggt cacagctggg ggaagaacat gacagggacc 41160

ttcttacttc tgttttttg gagacagaat ctcactccat cacccaggct ggagtgcagt 41220

ggtgtgatct cagctcactg caacctccgc ctcccgggtt caagcaattc ttgtgcctca 41280

gcttcttgag tagctggaat tacaggtgtg tgccaccaca cccagccaat ttttgtattt 41340

ttagtagaga cggggtttca ccatgttggt caggctggtc tcaagctcct gacctcaagt 41400

gacatgcctg cctcggcctc ccaaagtggt ggaattacag gtgcaagcca ttggcacctg 41460

gctagggacc ttcttatttc tatggataag tggaacaagt tagaagtgag gttctgctga 41520

atttgtgtgg tttgatcctg gtacatggtt cttgccttta gtcattcacg gaatgggaag 41580

aatgcttttc tctcagatgg aggagttggg aagtcccaga gggcaggtgt ccatccctgc 41640

tctctatgta acatcacgtc ggtgcttagt gtggtcactg cccgaggacg tgggcattgt 41700

gcctgctgtc tggctccaac actgctgtct ctctctttct ccagcagcac aacggcatga 41760

aactgtccat gaagggctct cacggccaca cccaaggcgg cggctacagc tctgtgggta 41820

gcggaggtgt gcggcccccc gtgggcaaca ggggacacca ccagtataac cgcaccggct 41880

ggaggaggaa aaaacacaca cacacacggg acagtctgcc cgtgagcctc agcagataat 41940

ggctcctggc tgcgtcagcc tcccccaccc ctctgcagac tgccccgcgg cctcggccac 42000

cggcaggggga accgagacca gcaccccgca cgtcagccgg gctcgcggca cgcccgccgc 42060

tgatcactct gcatgtttct tcgtgtggtg gtcgcgtcca tcttcaagaa cagctcgttg 42120

tgctcatctg tgaagcctta ttaaacgtgg acgttgtttt ctgccttccc aggattcttc 42180

cttcagtgct gaggcaggtc gggctcagga actgcaggga cgtgaacatg cgcttgcggt 42240

ttgaggtagc cgtgtctgtt ccttcgcggt ttgctatttt catttcctgt tcgtcaaagc 42300

agcagaggag atcaaacccc gttcgtgtgt ctttcctcca cggataagct tgggaggtca 42360

ttgttttact gccctcacat tttgtttgaa atttcagaac tgtttttcta tgtaaatatt 42420

gaaaacttat gatttgtgca ataactcaga tatttttat ttaatttcct attttcacat 42480

aagttatatt taagggagga gggaattttt tttaaacaag cttaggtcct ttcccgagct 42540

gcattttcta agttgggtca tcgtgtcggc tggttgtctg acgagcatcg ttacaaacac 42600

catgatgagg ggtttggggt tttattttga tgtcttttct tttggtcgga agtgagtgaa 42660

ggagccaggt cgccctgaag gttttccaaa gggcttggct ccagagccac ctggcagact 42720

gcccgtggcc ctgctgtcgg gccccaggcc gttgtcctgc tctgaccaca gagttttaat 42780

gttttggttt tcacttcttt taaactggac aacaaatcca gcatttcaag tgccagaagt 42840

ataactttct aaggagagaa gggttgtcac attataaaat ctttaggaaa atgtgaactg 42900

gaaaacgctt cggtcagttt tagtgacata gcctgtgatg atgggtctgg tgactattat 42960

tgcggaccgt ggtacccagt tttaggaatg tggagaaagg aattctgttg attccgttga 43020

ggaatctgta gcgtatgcat tcgttctgtt aagagcaaat ctaggagaag tgcttcagct 43080

gcccagtgcg ccgtggggag tgttttaacg gatcgtgtcg caggagagca cagcccagcg 43140

ttggggccgg gaccgctggc gcccgacgtc ggaagcatac aggtatacta tgcaagtgta 43200

ttctgccaca acaaccactg tctttgttac ctttttttga acaagaatat atccatcctg 43260

cctaaccctg agtttttgga gcaccacagt tgtcctggga gttggttgca tcttgtaggc 43320

catctgactt cctgttttta aaacgggggt ctggtcttgc taaacactac aggtaggttg 43380

gtctttgaag tccactagtg gagaatgtca agacaagata cttattacca tgacatctga 43440

tgcatgtgca gcagtgggga gttctagatt gatctctgaa tgtgatcgac gcccagcaag 43500

gacaagcttt aaaatgtctg cggtctgccc ttttgaagca ggactggctc actctgtcat 43560

tgggagctgt cagctgcgac tgcaggttct ctaggaggca ttccagaata gagtagcaca 43620

ctgtgtctgc agttctcgat gaccgaaagt tatcaaaaat atttaaaata tttaaattgt 43680

gaacctattg ataaagaata tttataaaaa ctgatctgta ggcctgtact aatctctacg 43740

cattagcaat attgactgta aacccacatt aaggaaacca ctacgggtct ggcagtgcgt 43800

gtcccgtggg gtgtgcattt taaaactcga ttcatagaca caggtaccat gttccatttc 43860

cgtcatggtg aagcaaatga attggcctgg ctaccactgt ggtcgcgtgc tacaggtttg 43920

acaaaaagat atcatgtttc gatttttttg tgtgtggaca acaatatgga agctaaaatt 43980

gacatatttt tatgtaaagt ttttctattc tttgattttt aataaacttt ggaaaccagt 44040

tt 44042

<210> 3
<211> 86750
<212> DNA
<213> 食蟹獼猴

<220>
<221> misc_feature
<222> (23430)..(24809)
<223> n爲a、c、g或 t

<220>
<221> misc_feature
<222> (70678)..(70758)
<223> n爲a、c、g或t

<220>
<221> misc_feature
<222> (71318)..(71417)
<223> n is a, c, g, or t

<400> 3
ggcggcgcgg cctcggcccc ggccccggcc ccggccccgg ccggcatgta ccgctccggg 60

gagcgcctgc tgggcagcca cgcgctgccc gcggagcagc gggacttcct gcccctagag 120

acgaccaaca acaacaacaa ccaccaccag cccggggcct gggcccgccg ggcgggctcc 180

tcggcgtcct cgtccccctc ggcgtcctcg tccccgcacc cttcggccgc cgtgcccgcc 240

gccgatcccg ccgactcggc ctcaggcagc agcaacaaga ggaagcgcga caacaaggcc 300

agcacgtatg gactcaacta cagcctgctg cagcccagcg gagggcgggc cgcgggggggc 360

ggccgagcag acggcggcgg ggtcgtgtac agcggtaccc cgtggaaacg gaggaactac 420

aaccagggag tcgtggggtg agtgctggcc ctgcggcccg atggcctggc cggtgcgaaa 480

gcgcagccga gcacacgccc acagtggggg gttgtgaggg tctgggagcg gccacccccа 540

cggcctgcct ttgcttctgg tgcacggggg tgctgctggc catccccacc cccctagtcg 600

tccacacctt tccccagcct ccttaaccgt ccccaccctc cgctctcctg tcctccctta 660

gtcgtccaca ccttcctccc ctccctctta accgtccaca ccttccccag gtcccccctt 720

tatccattca ctctcctccc atccccctta gtcaaacaca tctacccctg accaccaccc 780

cgcctccagc cctccacacc tttttccccg tcatcacaac tcaagatgag accgcttaac 840

acgggcatat cattcattcc ctgagaacat tggtgtgtga gtgtttttg atggtgcagg 900

acccggaggt gctttccttg ccaagaatag aaacatccag aatgctcctc cccctccccc 960

agtcccagac agcaatcatg tcagccctgt aaggcattgc ctgctcttga ccctttggcc 1020

aatcttttta ttttttaaaa attcgcatat cacagatgcc ctgtctgtgg agagggtggc 1080

gtgggatggg tgaccgctaa gtttaggctg gcgaaggtgg tgagctcttc tgaggccctg 1140

atagaacttt ccaggagttc atggtccgcg gctccagctt ctcactgtaa agttgtcatc 1200

ctggcagagg cagccaatgc ttttcattct agggggtaga gatttatgct aatgagtgaa 1260

tattgcacca ctagtgactg tttaaagttc agctgttaga aaatggaatc ttacctgacc 1320

cctagtgaat tatgtacata agcagggaat gtttccagct agatcaccct tcagaagagt 1380

ccctgtgttg gaataggtta ctgagtctta tttgttttgc aaaacaaagc ttttggtctc 1440

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtagct tgagtatgga 1500

gaacgggctt tcaaattgct tttcattttt caggttctgt tttacactga gggctttggc 1560

atgcaaatga aattaccaat tagtaatctc atgtgaacct tttcctggat ttattcattc 1620

agatctgtcc tgctttggct gagagagaga gttctgtgta ccttttgaa ggtctggata 1680

aaatgagttg gtgggttcca tctgcttcca gtgggctggt gtctgctcta tgctactatt 1740

acaactccta ccttttgtgg aaaatgcagt caagcgtttt aggactggtg ctgtggtaca 1800

tgtcaaacct gccctcacat tccagaaagg gaaccctttt agggttgagt cctctgttgc 1860

taagcttcaa gggcgctctc catggtcatc acgttttatt aaaggcttgt ggttccatcc 1920

tgttagcatt tccaagtcta agcgtaaacc tgtggtttag tgacaagcaa attgatgttg 1980

agggtttctg gtagtttcat ttcacaggag taagctccag ttaagtaatc actgtcaacg 2040

aaaaccttga agttccttaa ttgcatttta ttgaagcctc cttgcatgtg tctagcaaaa 2100

gatataagtc caagatgctt attttttttt gataaattag aaattgtcct ttcctctgct 2160

tgctatttaa tgcagaagat actctaaaag gttcatattt gtacctagta gaagcaagat 2220

gttcttgttc ctaattcaaa tatattgccc tcaaagggat taggagagga attttcattt 2280

cccagaggga ttactgtttt aaaactgatt gtaaacctct ttaaaaactg cttatcactt 2340

caccagtttt tccattcttt tgcctcctcc cttagaggat gtcagcagtt aatttttaa 2400

aaaaaaaatt gaaaaaagaa tttcaattct gagtcctcct agtttcaaaa aatacgttaa 2460

acaattccca ggagtgttaa gagtgtcggg gtgcttagaa attcttgctt tgattcatgt 2520

atcctgattt ctttttttttt ttttttttttt tgagatgaag tttcactctt gttgcccagg 2580

gtggagtgca gtagcacaat ctcagctcgc cacaacctct gcctcccagg ttcaagcgat 2640

tctgctacct cagcctcctg agtagctggg attacaggtg cttgccacca tgcctggcta 2700

ctttttttatt tgtagtagag acggggtttc tccatgttgg tcaggctggt ctcgaactcc 2760

cgatctcagg tgatctgccc gccttggcct cccagagtac tgggattata ggcatgagcc 2820

accgtgcccg gcctcattat cctgatttct ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2880

ttttgagac tgggtctcac tctgctgcct aggctggagt ggagtgatgt gatcatagct 2940

catggtatcc tctaactctt aggctcaagt gatcctcctg cctcagcttc ctggagtacg 3000

tgggactaca ggcacatgtc accacacctg cctaattttt ttatttttac ttttgtaga 3060

gatggggcct ccatttgttg cccgggctgg tcttcaactg gcctcaagca ctcctcctgc 3120

cttggcctca cagagtactg ggattatagg catgagccac cattcttgcc agtgtcctta 3180

tttcttaagg aagtttttct gtttttgata caggtatttc aaaatatctg aattcagagt 3240

gcacctcgat gttttgctgt tctgagattt aatatactaa aactattacc attgttgtct 3300

gaattcttaa gatgtgactg atagttagct aataggttaa cacgttgtgt tggttcttgg 3360

cctctgaact gatagtccag atagggagag gacaccagaa agcatgtgaa aaatggacta 3420

gaactatgga acagctatat agtctctcac agctgtcttt tgtgttctct gcttcaacca 3480

aactggttga cttatttaga attctgacct cttgcattgc ctaagtcctt gatgtttttg 3540

gtttcttctc tgaactctca aaggtactca cttcatgctc ttggtatagc ccacttatgt 3600

ttaactttcc ttttattatg tcttccctct tacacatgac atggacattt cttttaatat 3660

gtagagtaag atattggatt tcatctaaag tcttcaaaat aaaactcttg ggctcaccat 3720

ctcagacttc ttcatgtatt tacagaccag ggattttgtc tgctttttaa aaaaatttta 3780

tatttttttat tatttttaaa ttttaattta attttatgga gacagggtct cgctctcttg 3840

cccaggctgg agtgcagtgg tgtgatcttg actcactgca acctttgcct gggctcaacc 3900

catccacatg ccttggcctc ccagagtgct gggattacag gtgtgagcca ctgtgcctgg 3960

cctaaattta ttttttaat tttttttgag acagggtctt gctctgtcac tcaggctgga 4020

gtgcagtggc atgatcatgg gtctcagcag ccttggcctc ccaagctgaa gtgatcttcc 4080

cacctcagcc tcctgagtag ttgggattac aggtgagtac caccacgcct ggctcatttt 4140

ggtatttttt gtaaagatgg ggtcttgcca tgttgcccat gcaggtctcc aactcctggc 4200

ccaagtgatc ctcccacctc accctcgcaa aatgttggga ttacaggtgt gagccactgt 4260

gcctggcctt atgtatttat ttaattatga atgaatgaat gagagggagt cttgctctct 4320

cgcccaggct ggagtgcggt ggcacaatct tggctcactg caacctctgc ctcccaggtt 4380

caagcagttc tcctgcctca gcctcccgag taactgggat tataggcgcc tgccaccatg 4440

cccagctaat ttttgtattt ttagtggaga tggggtctca ctatgttggc cacactggtt 4500

ttgaacttct gacctgccca cctcggcttc ttaaagtgtc aggattacag gcatgagcca 4560

ccgcgcctgg cctggccttt tatgttttaa gttgcttcca ctgattctct ttcttgggct 4620

ttgctgccct ccagaactgg ctatggtgta ggatgctgtc cacctgctgc tgcttgtcca 4680

tgaaaacgag ccataaaccc ttttatttgg aaagacttag ttgttgatcg ctatggagaa 4740

agaggggatg gcaagaagta gcaactacag agaatttgca gaacttggtc ttgagccctg 4800

ggtccagaaa cttcttgtgg aaggtgcttg gtgtttgtcc aagctcatga ggataggttt 4860

ctgttggctg tactgccaga tctgtagatg ctttttttaag gcttggatga cttgttcaaa 4920

acaacgtttt ggagtacaaa tttggcttgg ggacatcaag accttgttgg gaaacttggg 4980

tttaagatat aatttcttaa actaggatgg tgggaatggg gatgtgaagg gagaatgaat 5040

gtgagaggca ttacagggta aggatggaga ggattcagat tccttaagtg gatttaataa 5100

tcacactgta gctttgaact tcagtgactg gggaaatgtt tgtggtgttt ttggaaataa 5160

gggccagaag gactattggt ttggggaaga agatagtagg gggatatata ggtagacccg 5220

ctagtggggt gctgagattt ggagggcaga gatgtagtgc tcttcactgc tgtagggcag 5280

tatcgtcctg tatgtgccat cctctagtgc cctttttca ccatattgta gtaagcccga 5340

gatgttcatt cctttcttca gtactgcatt aaggcttatc tctgcttgtt tctttgtttc 5400

tgtgtttttt ttttttttt aagatggagt tttgcttttg gtgcccaggt tggagtgcaa 5460

tggcgcgatc ttggctcacc gcaacctctg cctcccggtt tcaagcgatt cccctgcctc 5520

agcctcccac gtagctggga ttacgggcat gcgccaccat gcccgactaa ttttgtatct 5580

ttggtagaga tggggtttct ccttgttggt caggctggtc tcaaactcct gacatcaggt 5640

gatctacccg cctcggccgc ccaaagtgct gggattacag gcatgagcca ccacgcccgg 5700

cctatctctg cttatttctg cacagtatta tcagtgagat tggtgttact gctgggctcc 5760

aaagcaatca gacatagtaa agtagattga atatgaaata atttagaggc cttgttccaa 5820

gtgatttgtg ctttgtttaa tttctgtgca tttgtaaata tagcccacag taattcttag 5880

tgaactggaa ccttcaggtt attgcatttt actgatttgg gtactgaaat gtgcttttaa 5940

gaagacatta ggttttctat agtgtagatt gtacactaac aatataattc atatttaaga 6000

atgtctcaaa atttagtatg ctgtgttcag ctaacttaac tttatttgtt tttttgtttt 6060

gttttgtttt tttctttgag atggagtctt gctgtgccac ccaggctgga gtgcagtggc 6120

atgatcttgg ctcactgcaa cttcaacact cctgggttca agtgattctc ctgcctcagc 6180

ctcctgagta gctgggatta caggcacccg ccaccacacc agctaatttt tgtatttta 6240

gtagagatgg agttttgcca cgttggccag gctggtctcg gactcctgag tcaaatgatc 6300

tgcccgcctt ggcctcccac agggctagga ttacagacat gagccactgc gcccggccac 6360

taacttaact ttcattccac aacttccatc ttttatccaa aatctgtgat cagtgaacac 6420

tgtcaccatt aaccattgac atttcagtgt ttggactttt ttttttcttt tccccctttg 6480

tctttgtgga ctctttttta acactcataa agttttaact attgaaaagc acaaagaaac 6540

agtgagtgac tttttggaat ttgtttaccc agtgttcaca taaaaggctt actacattac 6600

aggaaagata ggatgagaaa gggatactag aaaattctaa gtcagggacg ggggtgtgta 6660

ttagaaaaat tctgatcctg gcatgccaga tggccttaca tctcaacttc ttctgtgaaa 6720

ttcctgccaa caaatcatag tgttggaagt acagaagggt ccatgggaac agaatttaag 6780

ggctcccttg gtgatactga actgatcaga tggttctcac ttgttctcag ataacctgca 6840

tactgaatat cacaggaagg gtatagacat catggctatg gttagatatt cttgcacctg 6900

ctgaagctga gaaaattaaa gtcatttttt tttctgtgga aagtagaaaa tcaagctttt 6960

atatgatttc acacagcttt ctattctctc ttctgttgac tctgttaaga gtaacattta 7020

gtggtggaaa ctatttcagg atcacaccca caacactaga gactgtatta atcactcaca 7080

cacacatagg tatagagtaa tcttgaaggg gctgtaggcc agagataatg ctttttgaa 7140

gaattagaga ctagttacca gcacctggta tttgctgttt cctacagacc tgactggaca 7200

gcttagagtc tgctgaggaa ttcagaggat ggccagtaga atgttctttc taccccagag 7260

tatttggtag ggactcagct gctatggaat gccaaaaagg ctttaagttt ctttcactat 7320

tcttaagatt acatgtaatt gtttttttgt aagagattat atatattcaa attgaggatg 7380

gctttgagct agacttttcc ttaatttgga accacacagc agatgataca tttatttcca 7440

tctgataagt tacttgatga tgtaaaagac atttgagtta aagatttttg ggaaaaaagc 7500

tgaatgttga gccatttatg ttgtgtactg gttccctatt cacttagaca attttaagtc 7560

tgaaaacaat cttatcatat gcacaagaga tttcatgtag tatttggtaa ttaagttgag 7620

gaattctagc tcaagtcatg ctttttgctg aaataggtgt atatatttag tgcaaaaacc 7680

tgtgttttca aaaaaaatta atgtaataaa agtttcaaca aaatggaagc ctttataacc 7740

atgtttcaaa tgctatacta aacctttcc atttgttatt atattaacct cctcatacat 7800

agccctacta ttttttttt tttttacttt ctattttgaa ataattgtag atttatggga 7860

agttgtgaaa aatagtacag agcccatgtt cccttcacca agtttcacct ggtggtgata 7920

gctcacataa ctatagttta atgtcaagaa ccaggaaatt gtcattgtta caatccataa 7980

ggctttttta gatttcacca gtttcacatg tatttgtgtg tatgtgtgta tataatagta 8040

tgcaatttta tcatgtgtag atctgggtag ccactctaac agtctatagt tctatataca 8100

gaactactcc atcacctcag ggctccccat gctaccgctt tgtagccgca tgcacccttc 8160

caacaaccac taatctgttc tgcatctctg taattttgcc attttgagaa tgttatataa 8220

atggaatcat acagaatgta actttggctt ttttctttta ccataattcc tttgagagcc 8280

atccaaattg ctgcatgcat cagtagttca tttctttta ctattgagta gtagtccata 8340

gtatggctga accacacaat ttgtttaacc atttacttgt tgaaggacat accagaaggg 8400

tggtttccag ttttttgact attacagata aagctgctat aaacattcat gtatataaat 8460

atttttatat gaattaaagt tttcattttg ggggaataaa tgcccaaatg tttggatcat 8520

ctggtaaatg catgtttggt ttttagagaa actgctgaac tatttatttt ctagaatgac 8580

tatatcctct tgtattccta tcaacaacgt atgagatatc cagtttctct gcatccttgc 8640

tagcatttag tgttaccatt tttttatttg agcggttcta atatgtgtag taatagcctg 8700

ttttgcgtta tattaatcaa taaaaatagc ctcatctaat tttaactttt taattttaaa 8760

atatcttggt ggtattgaac tttctcagtg agaaatatct aaaattgtga cttgaaaggc 8820

tttaattttc aagtttttct ttggttttac tcttagcagt aacattttaa tttttttgt 8880

ctttgaagta attttcagtg tttcctttac atgttgcttt ttcttagaaa ctagttatta 8940

gcatgaagta gatctttagt ctcgttttct aaaaacataa aaaagtaaaa ctgcgggatt 9000

tatttcaaaa ttgagagtct tgtcttttca tatgaggata ttttatagtc tgttggcttg 9060

gctatatttt agggagtaaa cctgtggcta gtggtttgtt ggtgatggtg gtggtaaagt 9120

tttcttacag aatttttatt ttttttttta ttttttattt tttatttatt tatttttttt 9180

gagacggagt ctcgctctgt cacccaggct ggagtgcagt ggccggatct cagctcactg 9240

caagctccgc ctcccgggtt catgccattc tcctgcctca gcctcccgag tagctgggac 9300

tacaggcgcc tgccacctcg cccggctaag tttttgtatt tttagtagag acggggtttc 9360

actgtgttac ccaggatggt ctcgatctcc tgacctcgtg atccgcccgt ctcagcctcc 9420

caaagtgctg ggattacagg cttgagccac cgcgcccggc caagaatttt tatacctgaa 9480

tgataccttt agactctata gaatagatac ttgatttcaa atctatccta gaataaattg 9540

tttcatctaa acagctttgt gacctgagaa ttgggactta gtgccttagt tttcccttac 9600

tggccctttg tagtcactgt tttgatttag tcaaagtaac ctaactctta gcactgtcag 9660

gtattgtaca ttcctgccaa agcaagaata ataatacata ggattgtgtt ttaattctat 9720

aattaggtga cttagctaat ttccaggaac ttggacttaa tacagtacta gtgataaggc 9780

ttgaaatttt agtgcctttg ttctttgaag ttattcaccc tttagtttcg tgtttgtttg 9840

gggtgtttat accactgtcc ctaaatatag ctgaaataac ggaggaaaac ccctgtaatg 9900

tcactagcag gatataattt ctgttaatag tttgatgtaa atatttttg acttttaat 9960

ttttttatat atatatatat tttctttcat caatatggac tcttactgtg agcataattt 10020

taatgtcttt aaagagttgg gttttgttta tttgtttatt ttatttata gaaatgggat 10080

ctcactgggt gcggtggctc acgcctgtaa tcccagtact ttgggaggcc aaggcaggcg 10140

catcacctca ggtcagtgag gttggtcacc agcctgacca acatggagaa accccgtctc 10200

taccaaaaac acaaaattag ctggacgtgg tgacatgcgc ctgtaattcc agctacttgg 10260

gagcctgagg caggagaatc acttgaaccc aggaggtgga ggttgcggtg agtcaagatt 10320

gcaccattgc attccagcct gggcaacaag agtgaaactt tgtctcaaaa aaaaaaaaaa 10380

aaaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaat ggggtctcac cattttgatg ggttttgaac 10440

ttgtggtctc aagcagtctt cccacttcag catcccaaag tattgggatt acaggtgtga 10500

gcccatcctg gtttttttgtt gttgtcgttg tttgcttgtt ttttgtttgc caccgtaccc 10560

ggctaatttt tgtattttta gtagagacag ggtttcacca tattggccag gctggtcttg 10620

agctcctcac ctcgtgatct tcccacctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcgtg 10680

agccactgtg cccagcctat tgttgtttaa ataaaagaat gttgtttaaa taaaataaat 10740

ttattctctt atagtctgga ggccagaact tagaactggt tttcagtcta attttttttt 10800

tcttctttgg gagaagggca tcagaatatt gtgaatatac ttttttgact aaaaaaagtt 10860

ttctctgggc atggtggctc acctggaatt gcctgtaatc ctggtacttt ggaggaggct 10920

gaggcaggtg gatcgcttga gtccaggagt tggagagcag cttgggtgac atggtgaaac 10980

ccagtctcta ccaaaaaaaa aaaaaaaaat tagccaggca tgatggtggc gtgcccttgt 11040

agtcccagct acttgggagg cttagctggg aggatcactt gagaccaaga ggcagaggtt 11100

gcagtgagct aaattcatac cactgcactc cagcctggat gacagagcaa gacctcgtct 11160

gaaaaaaaaa ttttttttttt tactagcatg acaaacatct tttcatttca aatatatttc 11220

ttttttttttt ttttttgag acggagtctc gctctgtcgc ccaggctgga gtgcagtggc 11280

cggatctcgg ctcactagtt ttttgtattt tttagtagag acggggtttc accgtgttag 11340

ccaggatggt ctcgatctcc tgacctcgtg atccgcccac ctcggcctcc caaagtgctg 11400

ggattacagg cttgagccac cgcgcccggc ctcatttcaa atatatttct ataccatttt 11460

taatatctca ttgcctttag aatgaccttg tattcatagt acatatgtat gtgatattcg 11520

atttatttat ttttcgtttg tcttatttttt ggttatattc cattgattta atgtaccata 11580

atttatctta ccaatttctt gctgaccatt ttgtttccag tcttttgttt ttttatcaga 11640

catggattaa gctgaggctt tgtcccagac aacattattt ctttttttatc agcaaaatat 11700

gcatgtaatg aaattaaaat taaaaggcaa aaaacgttat cctttatttt cttcttattt 11760

ttgttgagat aataattcac ataccataaa tttaaccctt ttaaagtgta caattcagtg 11820

gttttgtata ttagaaggtt gtaccatcac aactaattcc agaacagttt caagaaactc 11880

tgaacccatt atcactcccc actccctcac acgccctaat cctggcagcc acatagagac 11940

tgtctgtctc tgtgtatttg tctattctgg acctttcata taagtggaat cataacaatt 12000

tgtggccttt tgtgcttggc ttctcaaact tagcacaatg tttgcaaagg ttatctgtgt 12060

cgtagcatgt gtcatacttc attccttttt gtgactgaat attttattgc atatatatgt 12120

cacattttgt ttatccattc acctgtagaa ggatttttag gttgtttcca ttttttagct 12180

gttatgaata ttactgctgt agacgttcat gtacaagttt ttatgtgaat gtgttttcat 12240

ttttcttggg tatatactta ggtaagaaat tctgggtctt atgttaactc tctgtttaac 12300

attttgagga actgtcaact tgtttttttaa agtggctgtg acattttata ttctaccagc 12360

agtgaattaa atttccaatt tctccacata cttgacagca ttttttgttt tgttttttttt 12420

tttgttttgt ttttttgag acgaagtctc gctttatcgc ccaggctgga gtgcagtcgc 12480

acgatcttgg ctcactgcaa cctccgcctc ctgggttcaa gtgattcttg tgcctctcag 12540

cctcccaagt agctgagatt acaggcacgt gtcaccacac ctggctaatt tttgtatttt 12600

ttttttttttt tgagacggag tctcactctg tcgcccaggc tagagtgcag tggcatgatc 12660

tcaggtcact gcaagctccg cctcccggga tcacaccatt ctcctgcctc agcctcccga 12720

gtagctggga ctacaggcgc ccgccaccac cccgggttaa tttttttttat atatttttag 12780

tagagacggg attttaccgt gttagccagg atggtctcga tctcctgacc tcgtgatctg 12840

cctgccttgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccactgtac ccggcctaat 12900

ttttgtattt ttttttagag acaggatttt gccatgttgg tcaggctggt cttgaactac 12960

tgacttcaag tgatccacct gccttagcct cccaaagtgc tgggattata ggcgtgagcc 13020

actgtgcccg gcctacactt tttaaattat ctgtcttctt tattatagcc aacctagtga 13080

gtatgaagta agtgtctcat ttgtgatttt gattgttagt ggtgactaac aatattgaat 13140

atctttacat gagcttgttg gccatgtaca catctttgga gaaatatcta ttcaaatctt 13200

ttgaccattt taaaattggg ttatttatct ttttattgtt gagctatagg agttctattt 13260

tattttattt tattttattt tattttattt tactgagaca gggtcttgct ttgtcaccca 13320

ggctggagtg tagtgatgcc atcttgactc actgcagcct ctgcccccac cccaggctca 13380

agcaatcctc ccacctcagc atcccacagc tgggaccaca ggcgcatgcc actgtgcctg 13440

gctaattttt tttttttgt attttagtat agacggagcc tcaccatatt gcccaggctg 13500

gtctcaaact actaagctga agcagtctgc ccatctcagc ttcccaaagt gctggaatta 13560

gaggcatgag ccactgtgcc tggtctattt tatttttaag atgagacttt actttgtcac 13620

ccaggttgga gtgcagtagc atgatcatag ttcactgcca ttttgccctc ctgggctcaa 13680

atgatcctcc cggcttatct tactgagtag gtaggactgc aggcatgtcg ctaccacgcc 13740

cagctaaaag agttctttat attctagatc ggggtatcca atcttttgac ttccatgggc 13800

cacattggaa gaaaaattgt cttgggccac acataaaata cactaacagt aatgacagct 13860

gatgagctaa aaaagaatta ccaaaaaatc tcataatgtt ataagaaagt ttacaagttt 13920

gtgttgggcc acattcaaag ccatcgtggg cctcatggct gtgggttgga tgagcttgtt 13980

ctaaatgcta gacccttatc agatggatgg tttgtagcta tttatctcat gctgtggatt 14040

ttttttactt tctttttttt cttttaggtt tttttttctt aaataattca actgattata 14100

agctttaatc gttttgtttt cttgatagtg tcttttaaag cacaaagttt tatttcgatg 14160

gtgtctaatt tgtctgcttt ttctttggtt gcttgtcata tgtaagaaac tgttgctaaa 14220

tccagaatgc tgaagattta cttgtgaact ttgtttcctt ctatgtgttt tatagtttta 14280

gctcttacat ttaggtcttt gatcattttg ggggtttttt ttttttttt ttttttttt 14340

gacagagtcc tgttctgtat cccaggctgg agtgcagtgg tgtgatcttg gctcactgca 14400

ccctctgcct cctcggttca agcaattctc atgcttcagc acccgagtag ctgggattac 14460

aggcatgtac caccaagcct ggctaagttt tgcattttta gtaaagagag agtttcacca 14520

tgtttgtcag gctggtctcg aactcctggg ctcaagcagt cctctaacct tgacctctgc 14580

aagtgctagg attacagggt gtgagctacc gcgcccagtc catttggagt tcatttttaa 14640

aatacggtgt gaggtagagg tcccatttca ttcctttgcc tgtgggtatc cagttgtccc 14700

agaaccattt gttgaaaaga ctgttgtttc tccattgagc aatgttgtga ggccctatct 14760

ccataaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagaatg cagaaggaag cagtttttgc caattttgta 14820

gtatttactg acaatttgca tatatctgta cattctttag ctatttattt ttcttttgag 14880

ttattgcctt tgttcatttt tcttttggag gtgtttgtct ttttcttatt aatttgtaag 14940

agattttgca aatgtataca atttcttttt ttttttttct ttttttttct tttgagacgg 15000

agtctcgctc tgtcacccag gctggagtgc agtggcgcaa tctcggctca ctgcaagctc 15060

cgcctcctgg gttcacgcca ttctccggcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggc 15120

gcccgccccc gcgcccggct aatttttttct atttttagta gagacggggt ttcaccatgg 15180

tctcgatctc ctgaccttgt gatccgccca cctcggcctc ccaaagtgct gggattacag 15240

gcgtgagcca ccacgcccgg ctaatttctt ttcttgtttg ttttgagata gagttttgct 15300

cttgttgcct aggctggagt gcaatggcat gaccttggct cactgcagcc tctgcctcct 15360

ggtttcaaga gattctcctg cctcgacctt ccgagtagct gggattacag gtgcccacca 15420

ccacacccag ctaatttttt ttttttttct tttttgtatt tttagtagag attcgtttca 15480

tcatgttggc caggctggtc tcaaactcct cacctcaggc gatccaccca ctttggcctc 15540

ccaaagtgct ggaattacag gtgtgagcca ccgtgcctgg acctcccacc ttattttgaa 15600

acaaatttct ttctttttttt ttcttctttt tttgttttga gaccaagtct cgctctgtca 15660

cccaggctgg agtgcagtgg catgatctgt gcttgctgta ccttctgcct cccaggttca 15720

agtgattctc ctgcctcagt ctcctgagta gctgggattg caggcatgta ccaccacacc 15780

tggctaattt ttatatttttt agtagagacg gggtttcaac atgttggcca ggctggtctt 15840

gaactcctgg cctcaggtga tccacccgct ttggcctccc aaagtgctgg gattacagac 15900

ttgagccatt gcgcctggcc agtatcacat aatttcatat aaatatttct ttgtgtatct 15960

ttagataagg acttaaaaga aggcataatc ataacaccat tattaatacc taaaagaaat 16020

gaataataaa taattcattt gttgtatcaa atatccaatg ttcatatttc ctcaattgtc 16080

ccataataat ttttaaaagt ttgcttaaat caaaatcgaa acaagattct ttcattgcta 16140

ttgtttgaga tacatttgaa atcttaattt atagatttct ctgccatttc ttttccccca 16200

tatttatttg ttgaagaaat caagtgttgt ttcctatgga ctttcttact atctggattt 16260

tgctggttat attcttctgg cgtcagttta ctatgatccc ttttcccctg tattttctat 16320

aaatttgtaa ttaggtctag agatttgtta agattttgtg gtgttttttt ttttttttt 16380

ccaaaaatgc atcataaatg gtggtgtgta gatatcgcag aagacacgta tcttaatgtc 16440

tttttgtggt attagtagtt attaatgatt actacctata tttattaatt cattatttgg 16500

actataagtt tataatattc tcattctctt gatccttttt ctgttgttag ctgtaatgct 16560

tctaaaagga gaaacctttc ctcttcaagc tacttggttg tcttaagggt tcacttctaa 16620

tagggaaaac gggctaaggg tgaaaaagga aatagttttt aactgaatct gttaatgagc 16680

tgtcacccca ggcaaagaga agcaaggcag gccctaggaa actgaagtgg gtttgggatg 16740

attggtgccc catgcgtgca tgcatgaagg gaagttaatc ctccctgtag tgaactctac 16800

ttggcttttt gtcagtggcc aggactgtca aggaagacct ttgtccaaag tcatacctgg 16860

cctttgcttt tagctcttgg tagctgaagg aaaccaaaac agacctatga cctgcaaact 16920

tctgcttagt agacaaagtt ctcacagcct caattcagta agcaggagta agatgcttgc 16980

tttcccttga agtgaaatgt gaattacatg tttcttcaac ttgtgctaat attctctttt 17040

ttaatattta tttatttatt tatttattga gatggagtct cacactgtcg ccgaggctgg 17100

agtgcagtgg tgcaatctcc gctcactgca acctcagtct cccgagtagc tgggattaca 17160

ggtgcctgcc atcatgcccg gctaattttt tgtattttta gtagagatgg ggtttcacta 17220

tgttggccag gctggaattg aactcctgac ttcgtgatct gcctgcctca gtctcccaaa 17280

gtgctgggat tacaggcgtg agccaccaca cccgggcaac ttgtgctaat attcttaaca 17340

gggtgtgaat cattcctgcc ctcaggctaa cataacccat acagccttcc ttataggaag 17400

atttcctact gggagtgaat ttgtccagtg attcccccaa aatgtccccc aatcaaatat 17460

tttaaaactc agcatttaca tgtaaaaact aacaagcatg gtagcagcag tataaagaaa 17520

cagcagtatg gcccttgtaa gggaaggctc cggaagatga gctgcactca gcctctaggt 17580

cacagctacc ttaggagttt gcagtagttc ctggggaagt cagtagacag gccatctctc 17640

aggcctgggc aagataggga ctttttttt ttttctttt gagatagagt ctcaccctgt 17700

cgtccaggct gaagtgcagt ggcatgatct cggttcacca caacctccac ctcctgggtt 17760

caagtgattc tcctgcctca gcctcctgag tagctgggac tacaggcgcg gacaaccatg 17820

cctggcccat ttttgtagag atggggtttc atcatgttgg ccaagctggt ctcaaactcc 17880

tgacctcagg tgatccaccc ccctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg agccactatg 17940

cccagtgttg ttttttttt ttttgaattg tagtgatagg atctcacttt gtttgatggg 18000

ctattcccaa actccaggcc tcaagccgtc ctcccgcctt ggcctcccag aatgctgggg 18060

ttacaggttt gacccactgt gcctggtccc agaattcatg tttttaaaag tcactctgtg 18120

ccaggctcat gcctgtaatc ctaatacttt gggaggctga agcaggagga ttgcttgagc 18180

ccgggagttt gagaccagcc tggacaacat agcaaaaccc taactctaca aaaatacaaa 18240

aactagccag gtgtggtggc atgtgcctgt agtcccggtt gctttggagg ctgaagtgga 18300

aagatcgctt gagtctagga agttgaggtt tcagtgagct gtgattgtgc ctgggcaaca 18360

gagtgagaaa agtcactctg attgtggtgg ggaaagtgga ttaatggaga atggaagctg 18420

ggaaacatgg tggttcttgc taagtcagta tcaagggttc acagatgagg gggctgtttc 18480

ttcctagtaa gggccttggc caaatagtca tggatctttc tctttggaag aagctcctca 18540

atttttcttc cccaaggcat atatggttga tgcttgaaca acacaggctg ggtctgtatg 18600

ggttcactta tatgtggatt ttttttcaac caaacttgga ttaaaaatat agttgtaggc 18660

cagggtcagt gactcatgcc tgtaagccta gcactttggg agcccaaggc aggtggatca 18720

cctgaggtcg ggagtttgag acgagcctgg ccaacatagt gaaaccatgt gcctactaaa 18780

aatacaaaaa atagctgggc ttggtggcgt gcgcttgtaa tcccagctac tcaggaggct 18840

gcagctggag aattgcttga acctgggagg tggaggttgc agtgagccaa cggggtggag 18900

gttgcagtga gctgagattg caccaccaca ctctagcctg tgtgacagag caagactctg 18960

tctcaaaaat aaataaataa aaatacagtg taggccaggt acagtggctc atgcctataa 19020

tcccagaact ttgagaggcc aaggcaggca gatcagttga agccaggagt ttaagaccaa 19080

tctggctaac atggtagaac cccacttcta ctaaacagaa gtacagaaat taaccaggca 19140

tggtggtaca cgcctgtaat cccagctact tgctaaactg aggcaggaga attgtaatcc 19200

cagctgcttg ggaagcttga ggcaggggaa ttgggaggcg gaggttacag tgagctgtga 19260

tggtgccact ggactccaga ctgggtgaca gagcgagact ctctctccaa gagaaaaaaa 19320

aaaaattgta tttacaggac atgaaacctg cctgtatgat gtgctgactg ggagactaga 19380

gtatgcacag attttggtaa acaaggggat tcctgaaacc aatcccctga gtatatggag 19440

gattgactat atattttaat agaatttatt tattattatt tttagcagtt ttaggtttgt 19500

ggaaaaattg agcaggagta catagtttct ctctctccct cacatttccc cgttactaac 19560

gtcttgaaat agtgtggtac atttgttaaa actgaagagc caagtattga tacatcactg 19620

ttaaccaagg tccatagttt agagttcatt cttggtgttg ccgtttctat gagtgttggc 19680

aaatatataa tgacatgtat ctaccattat agtatcatat tgagtagttt cactgcccta 19740

aaaatccccc tcgttctacc ttttcatccc tccctctatc tacctgaacc cctggcatcc 19800

attgatcctt ttactgtctc catagtttta ccttttacag aatgtcaaat agttggaatc 19860

atatagattg gcttctttcc atgttccttc tggcttgata gctcttttct tttctttttt 19920

tttgagacag agtctcgctc tcgcccaggc tggagtgcag tggtgcaatc tcagctcact 19980

gcaaactctc tgcctcctgg gttcaagcaa ttctcctgtc tcagcctccc aagtagcttg 20040

gactacaggt gcctacctcc ctgcctggct aatgtttgta tttttggtag agacggggtt 20100

ttaccatatt ggtcaggctg gtctcaaact cctgtcttca ggtgatccac ccacctcagc 20160

ctcccaaagt gctgcgatta caggtgtgag ccaccctgcc ctgccagctc ttttctctgt 20220

actgctgact aatactctat tgtataggtg tatgagttta ttcaccttct gaaggacatt 20280

ttggttgctc ctaagttttg gcaattatgc atgaagttac tataaacgtc tgtgtgtagg 20340

ttttgtgtg gtcatgtttt tagctcattt ggataaacac caaggagcac gattgctgga 20400

ttgtatggta agagtatgtt tagttctgta agaaactgcc aaactgtctt tcagggtgac 20460

tgtaccattt tacattccca ccagcaatga atgaagttcc tgtcgctcca catcctcgtt 20520

agcatttggt gttgtcagtg ttttggcttt tcaccattct aatagatgtg tagtgatatc 20580

ttgttttagt ttgcaattct ctagtgatgt atgatgttga gcatcttttc atctgcttat 20640

ttgttgttgt tgttgttgtt gttttttatt gagatggagt ctcgctctat tgcccaggct 20700

ggagtgcagt ggtacaatct tggctcactg caacctctgc ctcccgggtt caagtgattc 20760

tcctgcctca gctccccaag gagctgggtt tacaggcgcc cgccgccatg cccagctaat 20820

ttttgtattt ttagtagaga tggggtttca ccatgttgcc caggctggtc ttgaacttct 20880

gacctcgtga tctgcctgag ctcaagcaat ccgcctgcct cagcctcaca aagtgctggg 20940

tttacaggcg tgagccaccg cgccctgtct tcatctgctt atttgatatg tgtatatgtt 21000

atttggtgga gtgtctgttc tgatcttttg cccattttaa aatcagattg ttttattgtt 21060

tctgcggttc ttttagtttg ttttttgag acaaactctc gctctgtcac ccagtctgga 21120

gtgcagtggc gtgatctcag ctcattgcga cctctgcttc ctgggttcaa gcgattctcg 21180

tgcgttagcc tcccaaatag ctgggattac aagcatgtgc cactgcacct ggctaatttt 21240

tgtatttata gtagggacag ggttttgcca tgctggccag gctggtcttg gactcctggc 21300

cttcagtgat ccacccactt ttgcctccca aagtaatgag attacaggtg tgagccacta 21360

tgcccggctt attgttaagt tttaagagtt ctttgtatgt gtgtatttttt tgtgattctt 21420

ttaaagttaa tgcttaataa aataattgta catatttatg ggatgcatgt gatattttga 21480

tacatgcata caatgtggat caaatcaagg taattagagt atcacctcaa acatttttca 21540

tttctttatg ttggaaacat ttcaaatctt ctagctattt tgaaatatat agtaaattat 21600

taactataag tcacctcatt gtgctatcaa acattagaac ttattctttc tacctgactt 21660

tatttttttt acccattaac caaccattct tcatcagctc cccatctccc ctactctttt 21720

ttttttttttg agatggagtc gctctgtcac ccaggcggga gtgcagtggc gcgatctggg 21780

ctcactgcaa cttccgcctc ccgggtttaa gcagttctct gcctcagcct cctgagtagc 21840

tgggattaca ggcgaatgcc accatacctg gctaattttt gtatttttag tagagatggg 21900

gtttcaccat cttgtccagg ctggtcttga actcctgacc tcctgatcac ctgcttcggc 21960

ctcccgaagt gctgggatta caggggtgag ccaccacgcc tggcccctct tactctttgc 22020

ttagcctccg atatctatca ttctattctc tacttctatg agatcaactt ttttttagc 22080

tcccacatat gagtaagaca tgtaatattc ctctttccgt gtctgatttc tttgtatatt 22140

ttggataata gtcttttatt agatacgtgt tttgcaaata ttttttccca gtccctgact 22200

tatcttttca ttctcttaag tagtgtcttt tgcagagcac acattttaca ttttagcaca 22260

gtccagttta ccaattcctt ctttcatgga ttttgctttt ggtattgtgt ctaaaaagtc 22320

tttgccaaac cacagtcagc tagagttccc cttaccttac aggatttta agtttttgtt 22380

ttacatttat gtctgtgatt cattttaagt taacttttat gtgaaagatg taagatctat 22440

gtctggaatt tctctttttt tttgagatgc agtctcgctc tgtcgccagg ctagagtgca 22500

gtggcgtgtg atctcggctc actgcaacct ctgactccct ggttcaaatg attctcctgc 22560

ctcagcctcc tgagtagcac acgccaccat gcccagctaa gttttgtttt ttagtagaga 22620

cgggatttca ccatgttgac ctggatggtc ttgatctcct gacctcgtga tccgcccgcc 22680

tcagcctccc aaagtgctgg gattacaggc atgagccacc acgccctgcc gggcttaacc 22740

atttttaagt gtacagttca gtagtgttaa gcacattcac attgcaaaca atctctacaa 22800

gtttttcaaa aaaactgaaa aacttgcaaa actgaaactt tatacccact aagtggtaac 22860

tccccattct agtggttacc ctagcccctg gtaaccacca ttctcctttc tgtttctatg 22920

aatttgacta ctctgggaac cttagataag ggaaatcata cagttcttgt ttttttgtgg 22980

ctagcttctt tcacagcatg atgtctaagg ttcatcccca tagtaccatg tgatcctaat 23040

gtttttaaac ctccacagca acactttcaa gttagatttc acattttaca ggtgagaaaa 23100

tggagactca aaaagaaaaa gcaattgtcc ataggtagtg tcatgggttg acactagctt 23160

tgaaggttgg tccccacctc caaagacatg cccaagtccc aagtcccagt accgtgaatg 23220

tggtgttatg tggaaatagg tctttgcaga tgtaattaag ttatggatct cgatatgaaa 23280

tcttcctgag tttggggtgg actctaaatt ttacgactga tgtcctcata agagaaggga 23340

gggggaggtc aggcgcagtg gctcacacct gtaatcccag cactttggga ggctgaggcg 23400

ggcagatcac ctgaggtcgg gagtttgagn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23460

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23520

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23580

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23640

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23700

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23760

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23820

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23880

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23940

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24000

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24060

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24300

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24360

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24420

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24480

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24540

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24600

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24660

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24720

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 24780

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnng atggagtctt gctctgtcac ccaggctgga 24840

gtgcagtggt gcaatctcat ctcactgcaa cctccacctc ctgggttcaa gcgattcttc 24900

tccctcagcc tcctgagcag ctggagctac aggcatgcgc caccacgctc agctaatttt 24960

tgtatttttt gtagagatgg agtttcacca tattggccag gctggtctca aactcctgac 25020

ctcaagtgat ccacccacct tggcctccct aagtgttggg attacatcca tgagccgctg 25080

cgcccggcct ataattcttt atgtacattg ttagattcag tttgctagta ttttatttag 25140

catttgtctg tgttcatgag aggtattgtt ctgtagtttt ctttggtttc ttttctgtct 25200

agtttagggt aatgctggcc tcatagaata ggttaggaag tacttcctct gcttctgttt 25260

ctgaaagaga attgagataa tatctttttt tttgagatgg aatcttgctc tgtcatctag 25320

gctggagtat agtggtgcca tcttggctca ctgcaacctc tgcctcccag gttcaagtgc 25380

ttctcctgcc tcagtctcct gagtaggtgg aattacaggc atgcaccacc atgcctggct 25440

aatttttgta tttttagtag agatggggtt tcactgtgtg ggccaggctg gccttgaact 25500

tctgatctca ggtgatccgc ctgccttgtc ctcccaatgt gctaggatta caggcatgag 25560

tcactgcgcc tggcctgaga taatatctaa aacagtttgg tagaattcac cagtgaaccc 25620

atctgggcct ggtgcctttt gctttagaag attattgatt attgattcaa tttccttaat 25680

agataaaggt acattgagat tgtcttttct tcttgggtaa gttttaatac attgtgtctt 25740

tcaagaaatt gttccatttc atctaggtta tcaaatttgt ggattagagt ccttcataat 25800

atttctttgt tttgcttttg atgtccacag gtttagaagt gatggccctt tttcattttt 25860

tctattagca atttgtgtct ttgccttttt ttttttcttc ttaatctggc tagaagctta 25920

tcaattttgt tgatcttttc aaagaaccag tttttggttt cactgatttt tctctgttaa 25980

ttttgttttc agtttaattg atttctgttg taattggttt tcttctgctc actttggatt 26040

tttttttagt tttcctagaa aactaagttt ttaagtgaaa actgagatta ttgattttta 26100

gatctttttt gtaatgttta tagttaatgc tatacaattt cctgtaagca ctgctttctc 26160

tgtatcttac aaattttgat aagtcatatt ttcattttca tttagttaga catatctctt 26220

gagacttctt tgatccatct gttatttaga agtgtggtgt ttaatctcca agtatgtatt 26280

ttgggatttt ctggctatct ttctgctatt gatttctagt ttaattacat gtggtcttag 26340

agcatacctt gtttgctttc tattcttttc aatttgttaa ggtgttcttt gtggctcaga 26400

agttggtcta ctttttttt ttttttttt tttttaaaga aaaactggct agatgcagtg 26460

gcttatgcct gtactcccag cactttggga ggcctaaatg ggaggatcac ttgaggtcag 26520

gagtttgaga ccagcctggg caaaattttt aaaagattag ttgggtatgg tggcatatac 26580

ctgtgtatgg ctgaagtggg aggattgctt gagccctgga ggttgagact acattgaact 26640

atgatcacat cactgtactt cagcctgggc aacagagtga aactttgttc tctcttgaaa 26700

agaaaaaaat agttgatgac ataaagttca ttcatctttt ttgtatgtga cttcaaaata 26760

actactgatg gttaaaaaaa aaatcagaat gatgcagccc aagtgtccat caatggatga 26820

atagataaac aatatgtggt gtgtgaatac aatggactac tattattcag ccttaaaaaa 26880

taagaaaatt ctgacactgc tgtaacatgg atgaaccttc agctcgttat gctaaatgaa 26940

aaaaaccaga cgcaaaagga caaatattgc atgattgcac ttatatgagg tgtctggagt 27000

ataaaagtca tagaaacagt aattcaataa ttagaataat gattgccagg ggctctgggg 27060

aggagggaat gaggaattca tgtttaatgc atacagagtt tcatttggaa aagattaaaa 27120

agttacggag gtggatggtg gtgagggttg cacaacagtg tgaatgtact taataccact 27180

gaattgtaca cttaaaaatg attaaaatgg tacattttat gttacatata ttttacaaca 27240

acttttacag atggaaaaaa tttattaaaa aacatcagga tggtgttgac agtgaaaagg 27300

ttaaagagtt actttaaaaa tttactttat tccggccagg tgccgtgact cacacctgta 27360

atcccagcat tttgggaggc cgaggtggac agatcacctg aggtcgggag ttcgagacca 27420

gcctgaccaa catggagaaa ccccatctct actaaaaata caaaattagc cgggcgtggt 27480

ggtgcatgcc tgcagtccca gctactcggg aggctgaggc aggagaattg cttgaactcg 27540

agtggcggag gttgcagtga gccaagatct cgccattaca ctccagcctg ggcaacaaga 27600

gcgcaactcc atctcaaaaa aaaaaatttt ttttaatttt attccaaata tttatattta 27660

ctttggggct tatgtgacca gtttaatttt catttgtaat tgacttgata gaatacacta 27720

tgttcagtta agattcctta tggtgtgatg aggaatagga attttatgta agtaagccca 27780

aaattgtatc agattaatct gatatttgca gaagatattc atgcattaat gtaaggacca 27840

ctctgcttat tcatttgact gatttgtagc aacatggtta gaaatcatca aggtgtttga 27900

gatcaaagga tcatcagagg tcatttactc taatcctttc tttaaaaaat taataacttg 27960

agcctcagag aagttaaatg atattaccaa gttctgctgt tagtatagtg actttatctt 28020

tacctgaagc cagggcttct tagccctagt ctgtaatgtg tcctagtatg cctgtggaat 28080

ctggtcctat cagcccaagt ctgttaaatc aaataaaacc agggcttggt gcttcacctt 28140

gtcttctacc ataccactgg gtttcctgtg gaccatgcag ataacgatga tgggctcagt 28200

tggcttgata gtgataactc ctaaagcagc tgcttctaag tgtggttctc aatctgagga 28260

agttaaaaaa aattttagtg actagaaccc acttctcagc tactcttact aaataaatct 28320

gtaggggagt gatagttttc aatttttttt ttttttttt ttttttgag atggagtctc 28380

actctgttgc ccaggctgga gtgcaatggt gcgatctcag ctccctgcaa cctctgcctc 28440

ccagcctcaa gcgattcttc tgcctcaacc tcctgagtag ctgggattac aggtgcgtgc 28500

caccatgcct ggctaatttt tgtattttta gtagagatgg ggtttcaccg tgttggtcag 28560

gctggtctcg agctcctaac cttgtgatct gcctgcctca gcctcccaaa gtgctgggat 28620

tacaggcatg agccactgcg cccggccttc acatattttt tgaaataata ggccagttgc 28680

ggtggttcgt gcctgtaatc tcagcacttt gggaggccga ggtgggtggg tcacttgagg 28740

ccaagaattc aaggccactc tggccaacgt ggtgaaaccc tgtttctact gaaaatacaa 28800

aaaattagcc gggtatgatg gcatgtgctt gtggtcccag ctactctgga agctgaagcg 28860

tgagaatcgc tttaacttag gaggcagagg ttgcagtgag gcgagattgc gcccctgcgc 28920

tccagcctgg gtgacagagc aagactccat ctcatttaaa aaaaaaaaaa aaaaatcata 28980

ggcagtaaag gttgagaact gctgcccaaa ggacctatta aactatagat tcccaaacct 29040

ggccaattat caaaatccct caagaagggg caatggggtc taagggaccc cactggaaga 29100

gattagtagt ccaagagtga gatgaactgt tggaagtcct cagacttcca aactattaga 29160

atagttttgc ttcctcaaaa tagagtagtt ttgcttcctc actaattttt ctgtattgat 29220

tagaaccgta acaagtgaat taaacaacta caaaatagtt atgtgggcaa cagacattat 29280

tgtaatgaag tgaagtttgg ctcaggcctt ggaacacaat tgcgttttgg attaaaagta 29340

aaaatattta ttaaatcatg tgagattatg tgtaagtttt aaaaaattgg tcttatacaa 29400

aagtgttggg ggtttttttt ttttttttg gctgaatttg tttttaagca agacagaata 29460

tttatattgt tggagagtca cagaggaggt gtgtttgtgg atttaaatgt ggagacagtg 29520

tgccttgagt gccctttatc agtctgattc gagccactga taatcatgga tttgaactac 29580

cgcccccccac cccctgcgcc tagatagggt ctccctctgt tgcctaggct gcggtgcagt 29640

ggtgggatct cggctcgctg caacctctgg cttagcctct tggagtagct gggactacag 29700

gcacacaaca ccatacccag ctattgtttt ttttgtttgt tttctttgtt tttttttttt 29760

tttttttttt atagagacag ggtttcacca tgttgctcag gctggtcttg aactcctgag 29820

ctcaagcaac ccacctgtct cggccttcca gagtgctggg attacaaggc ctgagctacc 29880

atgcccagct ttcacttcat ttaaaaacca tagtttttaa aatccacagt cctactgacg 29940

aacacagagg ttgtttccag tgttttcatt tgcagtattg cagtgattgt ttttgcacat 30000

gcctccttat gcacatgtgc tgtggcttct gggacagaga atggacatat taagtgtttt 30060

attgatcctg ctaaattgtc cttcagccaa actgctgcag aggtgataga gatgaggtgg 30120

gtactcagga gaattgtgcc cagtgcttgt gtgctggttg ctgacctgga aacattttat 30180

taaaaatgct cgattaggtt agtgatgtaa agatgattac caggtgatag taaccagaat 30240

aattgtgtca aaacatcaag aattatcaag agatgccagg catggtggct cacgcctgta 30300

atcgcagcac tttaggaggc caaggtgggc agattgcttg agctcaggag ttcaagacca 30360

gcctgggcaa catggtgaaa ccctgtctct accaaaaata caaaaatttg ctggatgcag 30420

tggtatgtgc atgtggtctc agctattcag taggctgaga cgggatgatc acttgagcct 30480

ggaaggcaga ggttgcagtg agccgagaca atactgcagc ccgggcaaca gagtgaaacc 30540

ctgccttaaa aaaaaaagag aaaaagaatc atcaagagaa aacttaattt gatgtgttct 30600

gtgttttctt tggtgcttcc tgtcagtgtt agaaactgta ggttatatat ttaataattt 30660

ttctcctgta tttgttcaac ttgactataa aatattaact ccaaatgcct agaatttcaa 30720

aacacctctt cattataaag tatcagctat ttctgagtcc ccttaagctc atagtattgt 30780

gtcattgtaa aagatctgtt gtgaaaaata atttttgtca acatgaaagg tcttaatgtg 30840

tctcccagtt tacattttac atggtctttt ccgtgtattt ttatagttga catatatagc 30900

ttttttttgta aatatacttt cctatatgaa catgccaagg tttacttaag cattctctta 30960

ttcttggaca tctaaattgc ttcttatttt ctattgtaaa taaagtgcta gaagcttcct 31020

tcctgaaaag ttatttactg ttcagctagt atttccatct gtgttcctca aaataagatt 31080

actgagattc atgtatgttg ccagaaagat tgtgaggttt aacagtgaat gaggaaaact 31140

tttaacactt aaggtctctc aagtacagca agttttatca ttttactttt tttttgagat 31200

aaggtcttgc taagttgcct aggccagtct caaactgctg ggctcaagca atccttctgc 31260

ttcagactcc ggagtagctg ggattatagg tgtgcagcac cacacccggc tttcttgtat 31320

tattattatt attatttatt tatttatttt tgaggtggag tttcactctt gtcacccagg 31380

ctgtagtgca atgacccgat gtcggctcac tgcagcctcc atctcccagg ttcaaatgat 31440

tctcctgcct cagcctccca agtagctggg attataggca tgcgccacca cacccaccta 31500

atttttctat ttttagtaga gacagggttc ctccatgttg gtcaggctgg tctcgaactc 31560

ccgacctcaa gtgatatacc cgcctgagcc tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgtgc 31620

caccgcgcct gtccgctttc ttgtattatt tttatcttgc tgtagtggtt gtaggatttt 31680

tgcctggtgt gttcattgga gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 31740

gtgttttgag atgtatgact gtgttggttg tgttgtcatg ctttgaaggt tcattcatgt 31800

gctcatctat ttttctcatt atacttagtc acttaaaaac ctcttttatt tggatttcta 31860

atttttacag ttcctgtttt attaatcacc ttcttatctg aaagtgaagt attgaattag 31920

aaatttgtgt gtccctgatc agaagatcac gtacacagga acaagataag ttgagggatt 31980

tagcagttcc agaaatgggc atttgtgtct tccagtggag aagcatctgc aaaagaattg 32040

tgcagatttg gccgggcacg gtagctcatg cctgtaatcc cagcactttg ggaggccgag 32100

gcgggcagat cacctgacgt caggagtttg agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc 32160

gtctccacta aaaatacaaa attagccagg cgtggtggcg ggcgcctgta atcccagctg 32220

cttgggagga tgaggcagga aaatcacttg aacccatgat gcggtggttg cagtgagcca 32280

agatcgcacc attgcacacc attgcactcc agcctgggca acagagtgag actccatctc 32340

aaaagaaaaa aaaaaaaaat catgcagatc tatttaactt tccataaagt gagacagaac 32400

tccgtaagtt agggtaaatt taaggacatg taatgtgctc attatgttat taggaaatta 32460

atggtgaaaa gggtgttttg gcctcgtgtg gcttcttgaa gatgacctgt gaaaacagca 32520

aggcctggaa gggaactgaa ttgggcagat gcagatttgt ggactctagt gaactatgga 32580

gaaacaatta ggactccagg atgagatctt cttaggttgg tgcagaagta attacagttt 32640

tggactgtga attttaaatc attataacta ggcttaaaca catctttatt aatcaaaata 32700

ggaaccatta cagtcaacac attttcacca acaagaaata agtttgtttc ttcctgcagc 32760

acaaaaatcc gtgcttcagg attcaacaaa ctgttggaaa gcattttctg catcctgctg 32820

gttgtggaaa tgttttccct gcaaaaagtt gttgagatgc ttcaagaagt ggtagttggt 32880

tggcaagagg tcagatgagt atggtgaatg aagcaaaatt ttgtagccca attcattcaa 32940

cttttgaaac gttgtgtgac gtgaggccaa acgttgtcat ggagaagaat tgggcccttt 33000

ctgttgacca atgccggctg caggtgtagc agtttccgga gcatctcatt gatttgctaa 33060

gcatacttct cagaggtaat ggttttgcca ggattcagaa agccgtactg gatcagacca 33120

gcagcagacc agcagcagac caccaaacag tgaccatgac ctttttttt tttggtgcaa 33180

atttggcttt gggaagtgtt ttagagctgc ttcttggtcc agccactgaa ctggtcatcg 33240

ccagttgttg tataaaatct acttttttgtc gcacatcaca atccaattga gaaatggttc 33300

gttgttgtgt agaataagag aagacaacac ttcaaagtga tgatttttt ttttaaattt 33360

ttgctcagct cctgaggcac ctacttttca agctttaaat aagtagtgac cctgggattc 33420

ctagatccct tgtgggtcct gatgtaatgt ggtctgcaga tgttttcagt attcataaag 33480

gtgaacaatt tgcctgttaa ctaaaatatg aagttgtgtt ttgggtttgt gtgggtcatc 33540

cattatcata acgtctgagt cttcttttta ttgacttaga gtcttccagt cctcttattt 33600

tgcttggtgg tagcatgtac aagatagaag tttaggcaca ataatctatt cagtggctgt 33660

aatagcagct tgtcctgcct ggtttttttt gtttttgttt ttttgtaata gcattgagga 33720

gatataattc acccatttaa agcaggtgaa ttatatattt tatgttttaa tgtattccta 33780

gagttgtgca accatcacca gagtaagtta tagaacattt tcatcaaccc aaaaagaaac 33840

tttgttttca ttaatcgttc ctcctcattt ctcccctaaa ctcccagcac taggcaacca 33900

tcagaatact ttttgtctcc acagatttga ctgttttgga catttcatat taatggaatg 33960

tacgatacag tagtataata cattaatttt ggaaggccaa agttaatggc cttcgatgtc 34020

tccctttttt cacttagagt aatgtcttcc aggtccatct gtgttgtagc ctgtatcatt 34080

actttatcct ttatgtggct gagtaatatt ccattgtatg gttgtaccat gttttgttta 34140

ttcatcagct gatggacatt taggttgttt tccattgact attaagaata atgctgccat 34200

catgcttgag ttttttttttt tttatttttag gggtgggtgg tgggcagagg gcacagtctc 34260

gctctgttac gcaggctggc gtgcagtggt gcgatctcgg ctcaccgcag cctcctctac 34320

cccctgggtt ctagtgattc ttgtgcctca ggctcctgag tattatgctg cagtttttat 34380

gcgagcatac attttcagtt cttttgggtc aatatctagg agtatcccca cttttggatc 34440

tgagtgttaa ttgagcctgt tgtgttctca cattccctgt acttacatgg aaatagtgct 34500

ttgcctaaaa agaaaaacaa aagacctaat tgcgcaggcg agtgagagag aaagagagag 34560

agagagaaag agagagagag agagagagag agagagagag agagacacgc tagggttatt 34620

tccaccctga tactctttgt gtagtcttgg tatgactagc aaagaagcaa gctccaagtt 34680

gtaatttgct tccaagtttc tggcttctgt gggaatttct gcatcttagt aatgacaatt 34740

ttcagttact tgcagtaagt aaattatcag ccagtcttac tctgtattac tagtctagga 34800

ggagtttact tgtatattga gagaaatgct gcagctttta ccttacttct aatggggatt 34860

aatgcttact taacttaccg tttcggaggc aaataaaaag tgtaggacca attatggtct 34920

tgaagtgaga gagaagtctg gctagtgaat ggtgattggc aactccagtt gactgttcat 34980

ggcatcttag atctgtgagg agagaggagg gaaggaaagt tcaagctggt ctttatggta 35040

agttctggaa catttccctg tgtcagtggg tcatctgttc attcactgtg taaaatggct 35100

gaggaaagtt ttcattttca tacttcttca ttgtgtaaac ctttgatttt tagtgatttc 35160

agagtttgtt tttataatta tttaaacatg tgaagaggat acagagtaac atatcgaacc 35220

tctggttatc ttccactggg atttgacata tttgagttcc ttttcttcct tcttccttcc 35280

ctccctccct ctctcttttc ttaaggaatg caactactca gattcacctg cataccgttg 35340

gcatacctct cacttcctca gaggtgacca gtcctcagag caaatgtgtg ccctttccat 35400

ccgcgctttt atgctctcat ctatgtttac atctattagt acactattgt ctatattttt 35460

aaacattaca taaatggtgt aatttttact tttaattctg tagtggtatt tctcaaatta 35520

agttctgcat aaaacatttt tatagatatc cagtgttagc ttaacgtttt tcttattgtg 35580

gtaaaatata cataagataa aatttaccat ttttgccatt tttaagtata caagtcagca 35640

gcattaagta cattcacagt gtagtataac catcaccatt gtccattgct ggaacttttc 35700

ctcatcctaa acagaaactc tatactcatt aaacaatagt ttatcactcc ttccctgcaa 35760

ctagatgctg gcagtcacca ttctactttc tgtctctatc aatttgcctg ttccatctaa 35820

gtggaatcct acatatttgt cgctttgttt ctggcttttt ttttcttctt gtgatgcttt 35880

gttttaatta tgtttctggc tttcttcatc tagcaggctg attccaaggt tcgtccatgt 35940

ggtagcttgt atcactttaa ttcttttaga gataattaat attatgttgt ctgtatatgc 36000

cacattttgt tttttcattc aaccttgatg gacatttgga ttgtttcccc cctttaacta 36060

ttgtgaataa tactgctatg aacattgatg gccaaatatt tgtttgaatc tctgatttca 36120

gttcttttgg ttctatacct aggagtggaa ttgctggatc atatgataat tctatgttta 36180

actctttgag ggatggccag acttttccac catagctaaa tcattttacc ttcccacaag 36240

caaagttcaa gggctctagt ctctccccat catgtccttt gcacttttt ttttttttt 36300

ttgaggcaga gtctcactct gttgcccagg ctggagagta gtggcacgat ctttcctgac 36360

ctcaagtggc ccctgctttg gcctcccaaa gtgctaggat tataggtgtg ggccactgca 36420

ctctgccaat ttttaaattt taattttcat ttatttttcg ttttttcatt tttagttttt 36480

tttatttttt gaagggataa ggtctcattt tgttgcccag gctggtcttg aactcctgac 36540

ttcaagcaat cctcctacct cggcctctca gagtgctgag attgtaggtg taagcccctg 36600

cacctggcct ttactctctt gatagtgtcc tttgatgcac aaaagctttc aattttgatg 36660

aagtctattt tttctcttgt tacctgtaca tttggtgtca tatatctaag agaccattgc 36720

caaatgcaat gtcgtgaagc tttccctcag tgttttcttt ccatagtttt atgattttag 36780

ctcctaagtt taggtctttg atccattttg agttaatttt tgtatacagt ttaagagtca 36840

gacttgagac tctgggcgca gtggctcact tctgtaatcc cagtactttg ggaggccgag 36900

gtgggtggat cacctgaggt caggagtttg agaccagcct ggccaacatg ccaaaacccc 36960

gtctctagta aaaatacaat aattagccag gcatggtgat gcatacctgt ggtcccagct 37020

actcgggagg ctgggcagga gaatcgcttg aacccgggag gtggtggttg cagtgagctg 37080

agattgtgcc actgcactct agcctgggcg acaaaagcga gtctccatct ggggaaaaaa 37140

caaaaaaaaa gtcaaacttg agtcttttgc ctatggatat ccagttttcc catcactatt 37200

tgttgaaaag actatccttt ctcaactgtg aatggtcttg gtatcctagc tgaagttatt 37260

tttattacta tgttacttag gaatgcacat aaggccgggc acagtggctc atgcttgtaa 37320

ttgcagcact ttaggaggtc aaggtgggag gattccctga gccgaggagt ttgagaccag 37380

cctgggcaat atagcagcaa gaccccatct ctatatttta aaaaaagaag aagaaaaaaa 37440

aaacccactc tgacacataa ttatttaaac ttgtatgcat tcttttcttt ctttatttt 37500

aaaaaattga gatagcagct tactctgttg cccaggctgg tctcgaactc ctgggctcaa 37560

gcagttcctc ttaccttggc ctgaagtgct gagatgacag gtgtgagcca ctacatctgg 37620

cctgcttaca gattataaaa agaaaataag tttacaaatt aaagacagat aaaatgacag 37680

aatcagtaaa attaaaattt cttttatgga gctgatgatg tttatcccaa ttggtcctct 37740

cattgtgaat atggtattgt tgctgtggca gatttggagg ctttggcaat ggcttctatt 37800

accttgccat gaggtaactc agttccctca ttacttttct ctgagaactg taaaaccttg 37860

gaggggtgcc ctctgcccct cgcttggcat gtgtattatg cggggatcag gtcttactct 37920

gttcttgatt gttagtacaa acgagttaaa atcctgttgt ttggccttag cctgatggta 37980

aacacaacag cacacatggg ctgtgaaatc cctgggcagc tctgtgtttc tagggaagca 38040

tctcgatgat ccagaacagg cttatactga tgttttagtg taattttgaa atgaaaacac 38100

tgcatttaaa aaattctcat agagaatgta tagacctgga gaagtgttag cagacccagt 38160

ttaagacatg tctcaatatt acggaacatt gctttattcc ctgtcctgct tgtacattta 38220

atttttcac ccacttttaa acaacttggg tactgtggcc tgtgcctgta ttcccagcta 38280

ctagggaggc tgaggcagga agattgcttg agcacaggac ttcgagggct atagtgagct 38340

gtgtttgtgc ctgtgaatag ccattgtgct ccagcctggg caacatagca agaccctgat 38400

accctgggtt tttaaaaaac aaaacaagat acatgctgac atttctagtt tggcaggcag 38460

agcttgttct gctccccacc ctccctttttc ctatagtaac catttatagg acatctcact 38520

gttgtctact ctgtgttgcc tctgcttccc tacgtggtag atctaggaat cttaggattt 38580

cttagtttta gctggtgatc catatatttt tcttaattcc attgtaactt cagcttttct 38640

tattgcttgt aagaaggctg tttccattga atacaaacaa aataaaagct tttatttgta 38700

atcttagaga taggatgttt gtatttaaaa ataattgtgc tgtcaaaatt ctgtcaagtt 38760

ggcttctacc atattagttt ttttttttttt ttatgtgatt tatatgaccc tggagtacct 38820

tgtcttctca ctgttaaatt ctcaactgag ttgtccctat ttaaagtgtg agactgtgcc 38880

agtttgattt taaaatattg caagtgcgtt atggcaagat aaagctgcaa agaaagaacc 38940

ttcatgttcc tttgattata aatgcttttg gcacttgttt ctactggaag ataacttttt 39000

cctgatgtgt ttttgaggaa agaacctcca acgctctaga caggtctggg ggcaaatgac 39060

taaaacatca actgaggccc tgggctgtct ccatgaggat atcccctcta ttgtctctga 39120

aatgtcccag catgtggtgc atttcttgtt agtgtggact cctctgtata taacacccat 39180

tatttatgtt ctgtgcataa catgaaatag tgccctaatg caattccagg atgtaattca 39240

acatttctat aaaaatacaa tgtttttgta catttgcatc aaacaataac cagataatta 39300

tatttgttaa gaaaatagta tttttggctg ggtttgatag ctcacgtaat cccagcactt 39360

tgggaggctg aggcgggtgg atcacttgag gtcaggagtt caagaccagc ctggccaaca 39420

tggtgaaacc ccatctctac taaaaatgca aaattagcca ggcatagtgg tgcatgcctg 39480

taatcctggc tgctcaggag actgaggcag gagaattgct tgaactcagg aaggggagat 39540

tgcagtgagc tgagattgtg ccactgctct gtagcctagg caacagagtg agactctgtt 39600

tcaaaaaaaa gaaaaaagaa agaaagaaag aaaatagtat ttttggtatt tgttttcaca 39660

aactagagca tttatgtgaa ataacattgc tagtattgat attataccat agtataatac 39720

ttagttcttc aaatgatgta tctctgctga tcagctacat gatatctacg tgagttgttg 39780

cgtgtttttt ctctttttttt aaagagcagt gcatttttga atgcttttga aaaattgcag 39840

taaaatacat aaacgtaaca tttaccttgt aaccatttta attggtacaa ttcagtgaca 39900

ttaagtacag tcccagtgtt gtgcaaccac tgttactgtc tagtttcaga atgttttagc 39960

tccaaatggg taccctgtac ctgttgaaca ttcagtccta gtggcccaat aatcttcttt 40020

atgtctgtat agatttgcct gttctgcatg ttttatataa atggaatcat gtctttttg 40080

tctggcttct tttacttagc atagtatttt caaggttcat ctacgttgca gcatgtttca 40140

atacttcgtt ccttttatg tccattatga atataccaca tttcgttaat gacagttctt 40200

tggggtagct acattttaaa acattatagt aaaatacaca tggcatacga tttactatct 40260

taaccacgta agcctgcagt tcagtggcat taaatacatt cacattattg tacaattatc 40320

accaccatct gtttccagaa atttttcatc tcctccaatt gaaactctgt atacattaaa 40380

catgaactct ccattctccc cttcctccag cccttagcag ccaccattct acatttctat 40440

ctttctgaca gattttacta ctctaggtac ctgacataag ttaaatcaac cagtatttat 40500

ccttttgtga ccagcttatt tcattagctt aatgtcctca agattcatcc atgttgtagc 40560

atatatcaga attactttcc ttttaaggtt gaataatatt ccattgtatg tatatgtcac 40620

aattcgtttc tccatttatc catcactgga catttgggtt gcttccacgt atcgcctatc 40680

ttgagtcatg ttgctatagc tgtacgagta tctatttgag tccccgctat caattctttg 40740

agtatatgcc cagaagtgga attgctggat catatggtaa ttccgtgtct ggtgtttttg 40800

aggaactgcc atgctgtttt ccacacagct gtatcattat atgttccctc cggcaatgta 40860

tgagggctct aagttcttca catctttgct aacacttagt attttttttt ttatggaata 40920

gccatcctaa tggctacttt aaaaatatat ttaactttat ttatttattt ttaaattttt 40980

ttatagagat gccatcttac tatgttgccc aggctggtca tgaactcctg ggctcaagca 41040

atcctcctgc ctcagcctcc caaagtgttc agattacagg aatgagccac catgcccagc 41100

ccaaatttaa atatgtaact aaacacatag cagctaacac caagccttta aaaatatcat 41160

taataggctg ggtgcagtgg ctcatgcctg taatcccagc actttgggag gccgaggtgg 41220

gcagatcacc tgaggttggg agttcaagac cagcctgacc aacatggaga aaccctgtct 41280

ctactactaa aagtacaaaa ttagctgggc atggtggcac atgcctgtaa tcccagctac 41340

tagggaggct gaggcaggag aattgcttga acctgggagg cagaggttgt ggtgagccga 41400

gattgcgcca ttgcactcta gcctgggcaa caagagcaaa actccatctc gcaaaataaa 41460

tatctgtatc tatatctata tatcgaactt cttaccccag tgatccaccc acctcggcct 41520

cccaaagcac tggaattaca ggcatgagcc accacacccg gcctattaat tatatatgca 41580

cctataatcc caactactcg ggaagctgag gctggagagt ggcttgaacc tgggaggtgg 41640

aggctacagt gagctgagct cacactccag cctgggtgac agagcaagac tctgtctcag 41700

aaaaaaaagt cattaataaa tgtgatcttt ttttttcctg tacaagttgt caaggaagta 41760

tgaccttctt aattgaccct ttgacatgaa ctgggatgag atcgtggagg atgttgagga 41820

gacagttgtt accatagtgc gcttctaaaa actaattcta tagatttctt tacaaaaatt 41880

tgtttaaatt attatgagta cacaataggt gcatctatag atttcattac cctcaaataa 41940

atgtacaagg caatgcagag aaatacatag tgtaacttgg tagacttgac ctatcaagtt 42000

actcttgaat atgttatgaa gcctgtgtat tactgggggc agcaaacttc tcctgttatg 42060

atagttgttt tcagctttgt tgaatctgtg gtctctgtct taactacaac tgagaaagca 42120

gccatcgaca atatgtagat gaatgtacat gactctattg taataaaact gtgtacactg 42180

taatttgaat tgcacataat tttcatgtgt cccctgtata attcttcttt tgacttcttt 42240

tcaaccatta aaaaatgtaa aaacaggcat ggtggctcat gcttgtaatc ccagcacttt 42300

gggaggctgg gtggattgct tgagcccagg agcttgagat cagctttagc aatgtgacga 42360

aaccctgtct ctacaaaaaa ttagctgggc atggtggcat gtgcctgtgg tcgcacctac 42420

tcgggaggct gaggtgggag gattgcctga gcccgagaaa gtcaaggcta cagtgatttg 42480

tgccactgca ctctagccta ggtgacagag tgagaccctg tctcagtgaa tgaatgaata 42540

cattattagc ttgtggacta tacaaaaatt agaggctgga ggtgagctgg gtatggccat 42600

tgggcatggt ttactgacct ctggtagaga ggaattagta tatgttaaag gtggtggaac 42660

tgtctgatac ttgcgttctt ttagaaatac tttggagtta gctttttggt tcaggcaaag 42720

gaccaaagag ttaggagagt caggctggta aagaggagtg gtgggcccat agcaacaggt 42780

cctggagtct ttaagaggag gtgtgtctca tgtgacattg gttggttgga caaaagcctg 42840

gcatgttgtc accttccata ataagtgttt gtgggaatgt aggtaatgag aaggaggagt 42900

aaagggttcc tgaaggatga ggaggagggc tggtggctgc cataggaagt gatcaccatt 42960

ttggcggacc tgtcttagag taatgaccat catactctct cactccttgt gaactcatga 43020

agtcccatgg ctgctaaagc taaaggtcaa gtggggactt ctctgggcac tgggcttggc 43080

accccacaga gctgtggagt gggcattaat gtccctgtta tatagatgca gagactgaga 43140

atgaggactg ttggtaactt ttgagagggc actcagctag aaaagtctga gccaggatgt 43200

caagtcccat ggctttacct ctgtggtcct aatggttggt gtgttcaagt gagatccgtt 43260

ttttcatatt tggttttgat tattgatttt catgcatttt ttttcttttt tgagttagta 43320

tattctctct cttttctttt tttcttttct ttctttcttt ctttctttct ttctttttct 43380

ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt ctttctttc 43440

ttttctttct tttctttctt tctttttttt ttttttttt gtgagacaga atctcgctct 43500

gtcacccaga ctggagtgtg cagtggtaca atctcagttc actgcaacct ccacctctcg 43560

ggttcaagtg attctcccat ctcagcctcc gaagttgctg agattacagg cacctgccat 43620

catgcctggc tagtttttat atttttgtag agacagggtt tcaccgcgtt ggccaggctg 43680

gtcttgaact cctgacctca ggtgaaccac ctgcctctgc ctcccaaagt gctgtgattt 43740

ataggcatga gccactgtgc ctagccagta ttttttttctt tctttctttt tctttttttc 43800

aggttcattg aatttgcttt gagacaggat cttgctctgt tgcgcaggct gaagcacagt 43860

ggtgcaatca tggctcactg gagcctcaat ttcctgggct caagcaatcc ttgcacctca 43920

gcacccctcc acccccacct actcctttcc cccaccagta gctggaacta caggcgccag 43980

ctaccgtgct tggctaattt tttaaatgtt tttatagact gggtttccct atgctgccca 44040

ggcttattaa ttgattttct gtgtgatctt agggaaatcg attatttccc ataaacattt 44100

tttaaattag aagttaaatt ctgcctagtt tgcctcacat gattattgtg gatgactgaa 44160

tcagagaaga ggtaagagct ctttgaaaaa tatgaagtac catacagaag ttagatgctt 44220

tgtcctggtg agacccctcc aaagcacagc taaggaagtg tggaaggcac tcttatcaca 44280

tcatatagct ttgaaagcct agcattgaaa gtatgaactt gattcttttg gagaaatcct 44340

ttggctctca gtgagtttac tttctattaa tgactatatt aagcggaatg gaaactgaaa 44400

gaggaaagag gaggaagtca gaattaaata ggaagagtaa gcccatagca gagtccagat 44460

ttagacccca agctacttgg aatgatactg gacaattatg ggtgtgttta atgattgccc 44520

tgagtcatga aaacaaaagg aggctttaaa ttatgtctgg cttagtaata tagcatattt 44580

tatcattatt caagttttag catgtaaaga ggaaaagtgt gcagtactta cacataccat 44640

tttctattag cgaaactaaa tgaggccgct ttaaaattat cagtgttcac agtatcttcc 44700

aaaagacatg taaatgtata aatgtataaa aaatatacat ataaatttta cagtttggtg 44760

agctatatag tagatctctt attttgtcca taggtcgtaa agatcttata ctgtatttag 44820

gaacaaatat aacttaagtg ggagtccttt acagggctaa taagtaagca ttattttgat 44880

aaagtgctgt gttgtctaca ctaggtatag tagaaatact cttggaatag taatcatccc 44940

aggccctact ttggagtgga agaaatagtc aatgtagaac tttatagtac attgtacgta 45000

gatgtgcctg ctaataactt ctgtagacag caaagtttaa gagaaattag gtggtaaata 45060

caacatatgt atctaaataa atttggtctg agagatttga taagatgaaa cagtacatag 45120

tccagaaaat ttttatactc aaagaattgt agaaaatatc ttaaatgttt tcagttttgt 45180

gtatatccag agaatatcat cctgtaatct gctggttggc aacccaatgg cagtattaga 45240

tgtatgtttt tattttgttt cgtttgctat ttgtttggtt aagagagtta cctaattagg 45300

agtgtggaaa aaaaaaaaag atttattata gtagtgggct tttgtttgac ttcagacatt 45360

tttgttgtta caacaatatt agtgtcttgt ttgtgaaatt tgtttaccgg gaagccaaat 45420

acttagaata acttttagtt tatcattatc atcatcatca tcatcatcat ctccatcatg 45480

aaaggaagaa gctaccaatg ttgctttatt ctgcaaacaa tataatagat gcttgttgaa 45540

agtatggagt gaaatcttaa atatatctgt taaaaagagt acaactggcc aggtgtggtg 45600

cctcatgcct gtaatccaag cactttggga ggccaaggcg ggcgaattgc ttgagccagg 45660

agtttgagac cagcctgggc aacatagtga aaccctgtct ctacaaaaaa aatagacaaa 45720

aattagctgg gtgtgatggc atacacctgt agtcccagct acagtggggc tgaggcaggg 45780

ggtattgcat gagcccagga agtaaaggct gcagtgagct atggtcgtgc cactgcactc 45840

cagtgtgggt aacagaatga gaccctgtct caaaaaaaaa aaaaaaatag tacaacttta 45900

agcaggatgt gggtacatga ctgtagtctc agctacttgg gaggctaagg caagagggtt 45960

acttgagccc agaagcttga tgctgcagtg agatgtgatt gtgccactgc cctccagcct 46020

ggggaccata gaaagatccc atctcttaaa gaaaaaaaaa acagagtaca acaactttgg 46080

taaacttgga atataaagat atttccttaa cctattaaag agctgataaa gagtggtact 46140

ttcaaaccag tacacattat gtgaaacact agaggcactt cccatttgtt aaaagaaaaa 46200

ccttagccaa attaaattta agttttgttt ttttttttt tgttttttg ttttttgtt 46260

tcttgagaca gagtcttgct ttgtcaccca ggctggagtg cagtggtgca agcacagctc 46320

actgcaacct ccgccttctg ggttcaagtg attttcttgc ctcagcctcc tgagtagttg 46380

ggactacagg tgtgcaccac cacgcctggc taatttttgt atttttgta gacacgtggt 46440

tttgccatgt tgcccaggct ggtcttgaac tcctgggctc aaggaatctg cctgcctggg 46500

cctctgaaag tgctgggatt acagatgtga gccactatgc catttaacgg tttaattgag 46560

caaagaatga tttgcaaatt gggcagcctc ccgagccaga gtaggttcag agagactcca 46620

gcacagccat gtggtggaag aagatttatg gatggaaaaa ggaaagtgat gtatagaaaa 46680

gagaagtgag gtacagaaac agccggattg gttacagctc agaatttgcc tttttagaac 46740

acaagtagag gtttgaacag ttggccacct ttgattggcc aaaacccggt gattggcaca 46800

agagcaggtt ccagtctctt tacatctcca tttaggttat agttcactat ggatggaaaa 46860

acctgtagat caaacttaaa atacgtaagg agacagtttt aggctaaact tgatttaaca 46920

cattaaatcc ataacaagac aggatgcctg ccctcaccat gttatttgat cttattttag 46980

taattctagc caatgtagta gggcaagaaa actgcctgct tggttacaaa ataaacatgc 47040

aaaagtcaat atttgtaata tgtgacagaa aatataattt aaaaaagaag aagccgggca 47100

cggtggcccg tggctgtaat cctagcactt tgggaggcca acacaggtgg atctcttgaa 47160

ctcaggagtt caagaccatc ctaggcaaca tggaaaaccc cgtctccaca aaaaaattag 47220

ccaggtgcgg tggtgcgcgc ctgtagttcc agctgctttg gaggctgagg ttggaggatt 47280

gtttgagcct aggaagcaca ggttgtagtg agctgagatc atgccactgc actccagcct 47340

gggtgacaaa gtaagactct atctaaaaaa aaaaaaaaga aagaaagaaa aggaaagaaa 47400

aagaaaaaag aatttcactt actagagcat caaatcccta agataattta gaacaaagcc 47460

agaaaagtga agaaaataca aaaatcttta cagtgagttg cataaaaaaa aacaacttga 47520

agatgtcaga tcaactcatt aatgtgttga ttaatgtaat taaaatccca ctgttttttt 47580

tgtggggagg gtgggagagt cacttgttaa aatgattcta aagagcatct ggaagaataa 47640

acaggcaaga atagccaaga acattttgaa aactaaagat gagtttggaa gacgattggt 47700

tttgtactat caactactta tagattttac atgaatttta aagggtaatc tgagtcctcg 47760

aatagacaga aatagccata gatctgaaag aacacttaag acctgatcta gctatccgtg 47820

agagtatgta taatcaaagt ctttgtgtgt gaatcaggag tctttcaggt gcaaggtaaa 47880

taagctcata attgcttaag caaaggtggt atttgcttta gtgactccag agaaagctca 47940

agtgcctgtc tccccctgac tttgattctt tttggggttg gctccattct ctcctgttgc 48000

taatggcttc ctttgtgcag ccagaggaaa ggaggtgtgg ttttttgata cttccagtct 48060

tctattttta tagcttgaga tcaaagaggg aagtgacctt ccttagagtc agtgtgtaaa 48120

gtcctaagga agataccacg tggggtgctg gggccatgtg cccatccctg gcccatgacg 48180

atggggatgc tacactaact gggggccacc catggctgtt cctgccttga actgccaact 48240

ggctttgcag tgcagcttca ccagaatcac atggaatagt agggatagga attgtttccc 48300

aaagagagtg tgtggggtgg taaaattact agtgggggag taaggggaca ggccattggg 48360

cagactggag cagcatttac ttactcagtc attgagaaaa ggatggaaca ttcaataaag 48420

ggtgctggac acagtttgtg ctctaaaaat tttgtgtttc acctattaat ttatccctcc 48480

ccttagcccc tggcaaacac tggtctgttt actgtctcca tagttttgcc tttcccagaa 48540

cgtcatgccc ttggaatcat acagcaggta acctttttcca gttggcttct tttatctagt 48600

aatgtgcatt taagattcct tcatgtcttt tcctggattg ataacccatt tctttttagt 48660

cctgaataat attccattgt atggttgtac cacagttgat ccattcacct actgaaggtc 48720

attttggctg cttccaagtt ttgataattt gaaaaaaaaa ttttgagaca gggtgtgatt 48780

gtgtttaaga tactggtctc ctgaacaact gagctcacgt gaacccctct cctcagcctc 48840

ctgggtaact gggattacag ctatacacca ccgtgcccag tgtgacaatt atgaataaag 48900

ctgctataaa cttctatgta ggtttttttg tgtttggaca ttggttttca gttcattatg 48960

gtgaatacca aggagtgcaa ttgctggatt atatggtaaa agtatgttta gtttgctaag 49020

aaactgccag ctgggtgtgg tggctcacgc ctgtaatcct agcataatgg gaggctgaga 49080

caggaggatc ccttgaagcc aggagtttga gactagcctg ggcaacatag tgagacctca 49140

tctctacaga aaatttaaaa attagctggt cgtggtctta tgtgtctata gtcctaactg 49200

cttgggaaac tgaggtggga ggatcacttg agcccaggag ctggaggtgg cagtaaactg 49260

tgatcatacc actgcactgc agcctgggtg acaaagcaag accctgactt taaaaaaaaa 49320

aaaaaaaaaa aatgagtcag agggtaagga agcaaaaata agtaaataaa taaatagaag 49380

ataaaagaaa aatctatctt tcaaagtggc cgtgccattt tgcattccta ccagcaatga 49440

atgagagtct ctgttgttgc acatcctcac cagcatttgg tggtgtcagt gttctggatt 49500

ttgaatattc tattaagtat ataatgctgt ctcacttgtt ttaatttcca attctttagt 49560

gatgtatgtc attaagcgtc tttttaatat gtttacttat catatatgta tcttctttag 49620

tgaggccttt gtttaggtct tctgcccatt tttaaaaatg ggtttatttt cttattgttg 49680

aatagtatga gttctttgtc tattttgaat acttgtcttt tgctttattt ttgtgttttt 49740

tttttatttt tatctttttg agacaagttc tcactctgtt gcccaggctg gagtgcagtg 49800

gcatgaacat ggctcactgc agcctcaact tcttccaggc tcaagcaatc ctcttgcctc 49860

agccttccga gtagctggga ccataggcgc acaccaccac accctgctaa tttgaaaaaa 49920

ttttttgcag aggcggggtc tcaccatatt acccaggctg gtcttgaact cctggcctca 49980

gtcaatcttc cagccctcag cctcccaaag tgctgattat aggcctgagc cacttagcct 50040

agcccagaat ttattttttt atttcttagt tttgaaaaaa tataggacct cataaaagtc 50100

agtctagatt tgtacacatt atgtttttgg tgtatatgta aatggattct ttgtgaatca 50160

atttggtttt gtttttttgc ttttaaaaat accagcactg ggctgggtgc tgttgctcat 50220

acctgtaatc ccagcacttt gggaggctga ggcaggtgga tcacctgagg tcaggagttt 50280

gagatcagcc tggccgacat ggtgaaacgc tgtctctact aaaaatacaa aaattagctg 50340

ggcgtggtgg cacatgtcag taatcccagc tactcaggag gctgaggcag gagaattgat 50400

tgaacttggg aggcggaggt tgcagtgctc caagattgcg ccactgcact ccagccttgg 50460

cgatagagca agactttgtc tcaaaaaaaa aaaaaaagaa aaaaaccgca gcagtggctg 50520

gccaaggtgg ctcacacctg taatcccagc actttgggag gccaaggcag gtagatctct 50580

tgcggtcagg aattcaagac cagcctagcg aacatggcga aaccccatct ctaccaaaaa 50640

tactaaaatt agccagatgt ggtagtgcac acctgtaatt ccagctgcct gggagactga 50700

ggcatgagaa tcacttgaac cctggaggca gaggttggag tgagccactg tattccagcc 50760

tgggtgacag agggagactc tatttaaaaa aaaaagaaaa aaaaggctgg atacagtggt 50820

gcacgcctgt aaccccagca ctttgggagg ctgaggtgct cagattgctt gagctcagga 50880

gtttgagacc agcctggaca acatagtgag acatcatctc ttaaaaaaaa aaaaaaatac 50940

ctgcacttgg tcaaaagatt tcaacagtgc agaaaaagaa agttgctata tcttttctcc 51000

aaattagtct tgtttctagt ttcattatcc aaataatcac tactaatagt taaaacattt 51060

taaatacaca ttgggagttt gtcctattta atataaatta tttattgagc aaataatcac 51120

tgctagtata ttttggatac tggaattttc atatgtaggg gtccttgaat gtaaggtgcc 51180

cctttggtag ttctgtgctt cttttacctg tactgtaaca tagggaaaga tgttacaaat 51240

ggttagtatc tattcttaaa caccagccct tccactaaag gtaaacaaca aataaatata 51300

taaatgaagt tttggtattg ggattacacg ggttaaacac atccatattt cattattaat 51360

atttaagaat ataacaaact tcttattggc atttggacct tgtagctagg gaaagattaa 51420

gctttgttta tttgtgcttt gttttttttc ttcactcaga tatttgaggg tttcccattt 51480

gaggaataca tttattaatc aagctttagt tgcaagatat ttgatcttag agaataccat 51540

caaccattct tctttaagct tcctaacttt acccaaatgt ggttggatct actcaagagt 51600

agtttgggta gttcagaaat tttattggaa ggggaaataa tttttgaccc aaatttgata 51660

aagcaactct tgagtaatga tttcttttct tgttctctct ttataatcag ttgaaagtag 51720

tagtaaggct gggtggcaaa agaaagaggc ctggggagaa tcgggtggtt ttcattatct 51780

cttttcatag cagctaagtg ggaagggacc aagaggaaat caactgaaaa accatccttc 51840

tgaaacattg gcctaaaaaa gtgtagtcca gaaattgagt gcaactggca gtggcattta 51900

aaaggaatgc tctaatttct aggaaagcag gcacgagtac ctcttaaaag aagaaaaaaa 51960

tgaaaactgt aatttaggac acacagacga gtatccattc cctgtacttt tttactctcg 52020

tgtcctaacc aaggaagggt taccatagca aatatggcat tccttagcca tgattcactg 52080

ttgtaaatgc ctgcagcatt cataaaagta agatatatgg gctctttctt tttccttttg 52140

aatccgtatt tctgtattta aatctgtatg tcaacatctg tattttctgt ctctcttgtt 52200

tttttaaatc ttgggagatg gtacaaatta tttaggggag tgaataagtt tcttgtctac 52260

aaatagagga gagagaaggc tttttgtctt tctgctttgg aactggagag cttcctattt 52320

aggcacggcc tttttcaagt gaccttgtat tgttatcagt actgtagaag gtaggcacat 52380

tgtacagact ttaaaatgta aagcttttag gcattccact tgtaaacctt ggctttttaa 52440

agaaaattac atgttcattg tgaatatttt cttatcgccc tatctctgtg cacatgcaga 52500

cttcctttgg ctacattctg aaaggtgtaa ttgtcttctt taaggacagt ggacatctat 52560

agttcttagg tcaaattgtc ctccttctgg ttttgtcagt tctcagccac actgtgtgag 52620

catccatttt cttggatcct ggtttggagc tcattttaag gaacatcacg tccctttga 52680

gactatgtgg acatcagggt gggtagatgt tcccctgtga acagaaggtt cctccctaag 52740

gaggtgcttc tctgtgttga gtcttgcatc tgggcacaca gagcccaaag caggaagagt 52800

tgagtctgaa tagggaggcc tgtaagcctc actgctctgc cacggctagg cctggttggc 52860

catgctctag gagccctcag gaggctctga agtgattctg cctctgggaa ttttacagag 52920

gagctaatat ttgagatctc caaagctgag tgagagggtg attcttgaaa aggcaaggca 52980

tgcctcggtc cagttctgtg gggctgtcat agaagagggc tcggaagctc ttgtaagtga 53040

ggctggaaag gtaggcagtg ttaccataag gaggatggaa atgacacaga taggctaagg 53100

aaggggacct ctgtaatcat gcagcgatgg cctagaaaag ggacaggctc atggcaggga 53160

gaccagtttg gaggctgcca cagtgttcta ctgagagaga aaaagaatta aactcaaagc 53220

acggtcaggg aaggtggagg ggcaggatct gatttggaag tgttttgttt tttggtttcg 53280

ggtacaagga tttggaaacc tcttgactcc gtagatgaaa gaatatgaac caaggaagac 53340

tgaagtttcc actcagggaa gaaaacacag gagtaggaat cgatttaaga gaatggcagg 53400

cagttgtgtt ttgaacttgt ttagtgtgag gtgacatctt tgtagggatg tctagctggt 53460

agctgcaagt acaggaggct agatgtgtgc atgagtttct tggtaaagat ccatctgcag 53520

tctcctgaag atgtcactca gattgcactg ccatcacccc agggcccaag agaagacact 53580

cgcttctctt ggtgtctagg cgggtttgaa aaaaatcaaa cagtacaaaa tcatgcaaat 53640

tcagacctct actccacccc agaggaaagt cctgctagca gtttttgtgt attcttccag 53700

aaatctgcct tgcaacatgt ttgagtatat aaataatccc agaaaggatg ggccagacac 53760

tagcagaaac tcaccacaca cactgcgctg ggcatgcaga aacttcgcga aatatactgg 53820

tgtgtgctgt cactgcattc ctggatttgg gggtcttctg tgtccccagg tatcagtatt 53880

gcccacaggc tgaccactga gctccttcca cagccgactc acgtcaccct ctttcgaagt 53940

gtgtctgcaa agctagatta ttagattgtt tctgctttgt gttttcttta atgaattttt 54000

taatgatgaa gttcttgttt taaaaatata cagtggtaat taacatgtat gcatttttct 54060

taaaatgacc cccccagtcc ctcttcagat gtaatcactg ttaacagtat cgtatataga 54120

ccctgttctg tgtggggtgg gcagagggcc ggttagcggg tggaacatgc atactcacaa 54180

ccatattttt cacatgggaa aatataaagg tgacaacaaa tctcctggtc tgtaatctca 54240

tcaagcagac aataatcact atttgaaaag cggacaaata catgctgatt tttaaaaaaa 54300

attatagtag tacagaaaga tacaaaaaaa aaacaaagtt aaagtcttcc taactctcct 54360

gcctgtaccc tccactgggc aaaagtccct gtccctaagg taatatctgt tgacagttct 54420

ccttgcaata cagataggag catgttgtgt atctgcctct gtgtgtatgt gtttacatgt 54480

ctttttttttt ttttttttttt tgagacggag tcttgctctg tcatccaggc tggagtgcag 54540

tggcgtgatt tcagcatgct gtgacctccg cctcccgggt tcaagtgatt ctcatgcctc 54600

agcctcccga gtagctggga ttacaggcaa ccaccaccac acccagctaa ttttttgtatt 54660

ttttgtagag atggggtttc accatgttgg ccaggctggt ctgaagctcc tgacgtcaag 54720

taatccaccc gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcatgagcc acaactcctg 54780

cccctgcaca tgtctaacgc acacaaaggg gattctgctg aacacatttt tttgtgcttt 54840

ttctttccaa cttaacatat ttgacatctt tatcagctta tatagcttta cttcattctt 54900

ttaaagaggt tattggctat aaagagaaag tcagagaaag tcagtcaatg ggtgcttcta 54960

tgattattta attagatcct gttgatggac attgatacaa tttctaaatt ttttagtatc 55020

ctaaataatc ctgtggtaaa catccttata cagatgtcct tgttcgctca tgaaaatatt 55080

tctggaggat ggtgagaagg gaaattttaa aaattattta tataaacatt atcatttgtt 55140

agtagaatga cctcgggaga ggttgtagta atttatgctt ccccacatgc atatgaacgc 55200

cttttcaata tattgtttca aaattggata tcatgaacct aaagatatat atatatgtat 55260

gtatttttt ttttttttg ggggtggggg gatgtcctgt tattttcagt tatcgaatag 55320

aactttgtta gttccttcat gtaaggatga agttggtaat tattattttt tttgtgtgtg 55380

tgtgttactt tctttttttt ttttttgaa gttggtaatt aaagggatct gacttcagtt 55440

atggaactgg gaaaacagga ccttgatgtg gaggtgggct tagacatgct atgtctgggc 55500

aggtatctct tgggaagcag tgtcaccccc gaacagaagc atggatgagc cgcaggggac 55560

ggtgctgagc agaggggctg gccgtgggtc atctgcggct gttgacctgg aaggcacaag 55620

ggagttttcc acctttcctt tggttttgag agtgcagaag ctactaagca actcacaacg 55680

tgcccagggt ggtggtccaa ctgaaggatg tgaaacggtt cttcctttcc cagccaaaga 55740

acttgaacct cccaccctgt gacaagcatt ataaaattca cataattttg ataggctgga 55800

ttcccttttct gtagcagatc tttcctcaga acagaagtgg ttttttgttt tttggttttt 55860

ttttaaccta aattacctgt gagttttatt ttttaaatat ggaatatgtt ttttggacac 55920

ctccttgtca tattaaatgt tgttattaaa tttgagattt taatataaat tttaccccag 55980

caaattaatt ttgtttctct tactctcttg tttttggcat cttttcccgt tatatagtgg 56040

tgctcatgtc atcatattgc tcttatgtga cttttccttt gtgaacaggg atcttgttca 56100

cttttccttt tttaactttt tttttgtttt ttcgagacgg agtcttgctc tgttgcccag 56160

gctggagaac agaggcacag tctcagccca ctgcaacctt tgtctcccgg gctcaagcga 56220

ttctcccacc ttagcctctt gagtagctgg gattacaggc atgcaccatc acgcctggct 56280

aatttttgt atttttgtag agatggggtt tcaccatgtc atcgaggctg gtctcgaact 56340

cctggactca agcgatccac ctgcctcagc ctcccaaaat gctagggtta caggcatgag 56400

ccactatgcc tgagtcactt ttccttttaa cataaaaaca ctggtatcct agagagggca 56460

ctatattttg ggtacatatg agttcagatc acagaagagt tgtattctat acttcttttt 56520

tcatcattct tacttcagta tgatgtattt tataatttta tatgagaaac tataacactg 56580

ggcatgtgtc atcaagcagt acctactcat aaatcatatt aaattttgat ccaaacatgg 56640

gacaaactga agttttctct gtgtacttga atgctttcag aggcataaaa ttatattacc 56700

atgtgaaagc aagcctacaa aattcctcag gcgtccactc tgccactcaa atgagagcca 56760

gacttacagt gcacactcta caaacaaact tccagcccgt cagggtattt taagtgcctg 56820

aatatgcaag gcactgtgcc agtaaaatta ctcagtccca aggatagagc ctgttagaat 56880

tattttaaaa tctgtacttg aagtttattt cctcagtgtt ccaagatatt ttatctggtt 56940

gttctctgag tatttcacat gtagctagtt acatataggt gagatagtga tgcttgtgcc 57000

tggtgtggat gagaaactga gcctggcaga cctgagattg gatttccttt tctgactttg 57060

caagtgtggc ttggctttaa tagccctcct ctttttccgt attcctcttt ccccccttcca 57120

ttttgcaaat atgcatcaat caaaatacaa attgattgca aatatgtgtc aatcaaattg 57180

tattgtattt tgattgtgca catatgcact gatagttaca catatgcatc aatcaaaata 57240

caataacctg tggaaccatt tttttctgaa ataggaaggt ggtgccatgg gctattgatt 57300

gttgaaggta gtcttcagag cttgtcttac aaatctataa taattttccc ccaaattaat 57360

gtgctagtta gaacactaga ttgcatcact gaaagtgaat tttagaatct tttccaactt 57420

tttaccaagt tcagaaaacc gttttattgg acctttattt gcctcatggt catctggttt 57480

ctttatgctg ataatgacag ggaccttact aacctacaag gcaacccagt ccatcctggg 57540

cagctatgat cattggaaag ctctgaatca ttcatctgga agctgcctat ggcagaatag 57600

tgcagaacat atgcattgca ctatgttcta caaaactaca ttaaataagt gttccttttc 57660

attgttagat ggaagtgacc cagggcaagg atcatgtttg atgagccagt tttctcctag 57720

tgccttgaac ataggcactt ggtaatgttt aaagaatgaa ttctttttttt ttggagacaa 57780

aatctcactc caccacccag gctggagtgc agtggcacgg tgtcagctca ctgcaacctc 57840

tacctcccaa gttcaagtga tttttgtgcc tcagcctcct aaggaactgg aattacaggc 57900

atacgccacc acgcccagct aatttttata tttttagtag agaaggggtt tcgccatgtt 57960

ggccagatgg tctccaactc ctggcctcag gcagtctgcc tgcctcagcc tcccaaagtg 58020

ctgggattac aggcatgagc catttgcctg gccagagaat gaattcttaa tcagtttctt 58080

atgacttcat attgactgac agttgtgcta aatacttttt gcctttattt gaattagaaa 58140

atttgtaagg gggccttcag aatagatgca gtcacattta ggagttttct tccccccatt 58200

agttaaaatg cagtttttct atggatctgt tttagaacta cgaataaact ctgatcagtc 58260

actgcagact acgcagtaag ataagaagca gtccatttgt tctgtcgttt attcatggcc 58320

ctcatctttg ccagctgact tgtgcagaag agcacagcaa actgtaagct tcctaacagc 58380

tattcccatt cagctgctgt cttcaagaag cagaagagga tagatagacc ttagagaaca 58440

taatcaaacc tgggaaactc aaatcaaaac aaaacacaac ttcaaaacag aagttgaagg 58500

tcctgaaggt acccagaggc atagcaagga aaatggcccc actgggatat cttttggatt 58560

cacctacaga cctctctgga gttttaagat ccacttttg tgacatattg catagcaaac 58620

aggccgaacg ctgttgtaaa tcatcctctg cgaaaggccc aggttttgaa actgaaggcc 58680

tgaaaaggct cctgcttacc agctgtgtgc tgtacctgac acactgaagc ctgagagtgc 58740

cagtcacctg tcagagggaa cacagctgcc ctcaggcaga acctgagtct agaactcaag 58800

gtttttgact cttaggctaa aaataaaaaa tcagaaggag gaactatgga ttgcttaatc 58860

agtcacattt tcactttcca gagtttcttg tagcacaagt tatagccttt ggggattagg 58920

atgtaaacac ttttttttcc ttccctaaag cgatttttgg tctgtcagtt tttccagctt 58980

cctgctctgg gccctgaagg tgccacacag ttgcaggcat gctcctactt caaggctctg 59040

ttaagctgtg gctgcccttc cttcccactg ctgtgcccca ggccaacccc tctgcccctt 59100

ccttcccctg aggcgctttg cacctgttgc tccgagcctc ctggtctatc ccagttagta 59160

gagtccctgt gcttacctcc gtggctcagt cctcatgggt ggtcagtgct ctagggaagg 59220

tgagctgacc tcttcacttt cccttcccag ccatttatag ctcttcatag cctcaccaac 59280

ttagaaaggg atgctgcttt tctctctgtc ccccatcctg actacattca agtcattgct 59340

cagcccagtg agtttgtcct ttcttccaga ccagtagttt tcccccaggc cctcaggctt 59400

cagcccttga aggcatcctt agccccccccc ccacactatg atagccaggc gctgtgcctg 59460

gccatggggt gtgggtatgt gtgtgtgttt tgtttctgga gcccattcct ttccttccac 59520

catcttctag gccttcatcc aatcctcctg caacttgatt catgactttt ccctgcatct 59580

agtctagtct ctttgctggt ctgttgtttg catagttgcc agtttaatct tcttaaaatg 59640

ctgcattttt gaagtcagtc tctctctagt ccctgtcaga aacatttaaa tagctctgtt 59700

gccacagggg gaaagcttga acctcttagc cagtcagtca ttcagagcct gccctctact 59760

ggggcctgct ttcctctcca gatgcttctc ccactctgcc tgccacagcc cttgtagctg 59820

gctgattgcc ctgtacctcg caggctctgg aagtcttcag ctccttcatg gagcctttgt 59880

ctaccagcca ttcttttcaa gactttgctg ttgttcactg cctgatttgt tcatttgaca 59940

cttaattcac tgagcaaaca ttatgaaaga tgtactgttt gctactgtga ggaatggatc 60000

cccaagaggt aagagggtca gtccctactg ccaggaaatt tgcctggatt cagtatcttc 60060

ttgtgtctat tagatcagaa gtggaaaggc agaggccagg ctgtatgctt tttaaatttt 60120

attttatttt atttaaatca ccagcacctc agcaagtgtt ttgcacagga aatttcttaa 60180

tgttatttaa ttattttggt ttttttgatt aaattctgta cattcccatt ttagcttatc 60240

ttgagttata acattaaaat taaggtagtc atcaactgaa ttataagacc taattaaata 60300

agattattta agatagtgat ttctcattag attggcccta ttcatattaa cttttctgct 60360

tttttcttca gtctgcatga agaaatcagt gatttttatg aatacatgtc tccaagacct 60420

gaggaagaga agatgcggat ggaggtggtg aacaggatcg agagtgtaat taaggagctc 60480

tggcccagcg ctgacgtgag tcccttcctg ggtagcctat gcttgggaca gtccttgtcc 60540

acgggccaga ggcctatctg ctagtatctc atgctagtcc tcacatgcaa gtagaagtgc 60600

actgtagagt tgtggtctaa ttaaatttta aaggcaaaga attttctgca gtctttagaa 60660

tttgaggctt actaattatt ttcattggat tggatgacta acaacctttt ttttttttt 60720

tttgtagtgc taatagcaac tactaaaggc aagctattgt tagaaattat tagtgtaaag 60780

agaagaaaga caaatcaaac ctcattgttg tagtggtctg ttattggata tgatatatca 60840

aaacctcatt actacttagt tccagcctgc cagagtaaac attatataat tgtttacagc 60900

tgaatgaaaa tgtcaagtac gaaattttgt cacttgtggc taatgcaggc ataagtcttt 60960

tcttatttct ttcctgaaat tgccattttc atctctctca gaccagctaa ttgccttta 61020

gacagctccc agtcagtgaa caaaatgatt gcttgggatt tcttcttggc ttatttgttg 61080

tttttgttac tggtaccaag tcttttgttt ttttttttt ttttttttga gataggggtc 61140

tcactctgtt gctgaggctg gagtgcagta gtgcgatcac gactcattgc agccttgatt 61200

tcctgggctc aagtgatcca tctcagcatc ccgagtagct gggaccgcag gtgcacgtca 61260

ccacacctag ctgattttcg tatttttttg tagagactga gtctcactgt gttgcccagg 61320

ctggtcttga actcctgggc tcaagcagtc tgcccgcctt ggcctcccaa agtgctagga 61380

ttataggcgt gagccaccac acttggcctg ttactggtac taagttaata cttcactttt 61440

tagggcactt tgagggcctg ttttatgatt ttgtgtatgc aaagaagtaa caaaataata 61500

gaatccatta ctttgtgttc tgtaactttt ctttaggcac tgtcctgggt ggtgtttttg 61560

tccaattggc aaaacaagga agtttcactg tatgtaaaac ttgcatgtat atgacagtat 61620

atatatgacg ctgtaggtaa agggaaaagg ggaggatact aatattttat gaacagtgac 61680

catatgtcac attctttctc ctatgtgatc caaatcagtg gttcttagct ggtggttatt 61740

ttgctctcca ggggggcgtt tggcaatgtc cgagacattt ttgattgtcc tggctgggta 61800

tgcactgcta gtacctagtg ggtagaggcc atggatgccg ccagccattc tgtgatgagc 61860

agtataggcc cttacaacaa agaattatcc actcccaaat gccaatgttg agaagccctg 61920

gtctaattta acccttatct ttcttaggtg gaggttgact ctctctctct ctctctctcc 61980

agccagccag ccagccatca tctgtctacc tacagatgag gaacatgagc ttgtggttag 62040

gttcccaggt ccatctcgcc tcagaggttg aacttgtttc actgtttatc cttttccccc 62100

gccctgagat ggagtcttgc tctgttgccc aggctggagt gcagtgacac agtgacatga 62160

tctcagctca ctgcagcctc tgcctcccag gttcaagcaa ttctcctgtc tcagcctcct 62220

gagtagctgg gattacaggt acccgtcacc acacctggct gatttttgtg tttttagtag 62280

agatggggtt tcatcatgtt ggccaggctg gtcgtgaact cctgacctca ggtgatccac 62340

ctgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta aaggcgtgag ccactgtgcc cggcctatcc 62400

ttttttatta caattacctg catacgtatt tctgcctgag ttcccctgtt ctccatgggt 62460

tgaggtggaa tgcatcccag ttttatgcca cagcacgatg ttataaaatg atggtgcctg 62520

gtgttctctg tggaattgac ctgaaggccc acacttgccc tacagttagt ctgatcccaa 62580

tttagtaatc tattcgaaga ctcctgctca gagaacaaaa attaaggatt tgtgattgtg 62640

tctctggata atgagggaac attattgatc tgaactactt ctggaagttt cctgtggttg 62700

gctttctgta tccttaagta ccatacctcc atattaaacc aacagtggat tgaaaatatt 62760

cagaaaaaaa ctattaaaat aacaatgcac taataaaaac aatacaaatt atttttaaaa 62820

tatagtataa tgactattta gatagcattt acattgtact aggtattata agtaatctaa 62880

agatgatgta aagtatatgg gaggactcgc atagttatat gcaaatactc caccatttta 62940

tagcagtgac tcgaacatct tcagattttg gcatagtggg actggaacca gtctcctgcc 63000

gataccaagg gacaactgta ttttggtctc tgtgtttcat atttgaacca ggtaagttga 63060

aattatattc agaatgtctg cttgtgaaac agaatgccca cttcatgaag aatggggtta 63120

gaaaaaaaaa tactcttgtc atactgaaaa gtaccagtag agggtagcaa aaactgacat 63180

ttctccatat cttggtgact ttatctgata cctcaatata ataacttctt tttctgtttc 63240

aggtccagat atttggaagt tttaaaactg gactatattt acctactagg ttagtacact 63300

catgaatctt ttaaaggact gtacctttтc ctagagtgta ttcgttttgg ctgtcaaatt 63360

tgtaaggagt agaaacaaaa caaatttata aaacaaaaat gggactgggc atggtggctc 63420

acgcctgtaa tcctagcaat tcaggaggcc gaggagggcg gatcacttga agtcaggagt 63480

tcaagaccag cctggccaac atggtgaaac tccatctcta ctaaaaatac aagaattagc 63540

tgggtgtagc ggcacgcgcc tataatccca gctactccgg aggttgaggc aggagaattg 63600

cttaaactcg ggaggtggag gttgcagtga gctgagattg tactccaggc tgggcaacag 63660

agcgagactc tgtctcaaaa aaataaataa ataaaaataa aaaataaaaa agtaaaggat 63720

ttaccagcat ttaatttgat ttaccttgaa gtagaatatc acttcacatc tccaagacgt 63780

agatggtaca gagagatgga aaagggatca tgttgcagtg gaatcagtta gttactaatt 63840

ttagaaattg actacctggc agagtattgc tcagtcccat aacttaaccc actgacacag 63900

atgttaatgt agtctcatga taaaatgtct gattgtatat cctctagaat gtgagttccc 63960

actgtctcac tcactcactc actctctctc tcactctcac tttcaaatta agaactcatt 64020

ctactagtta tggctccagc atcctgatcc agaaattcag gtacagatct cttctctgag 64080

aaagatcttg gcctttcagg actcttgttc agtttcagtc ttctcaaatg agacctctct 64140

tgatgcacag ccttggaggc tttcttttgg aaatgatgtt tctctgaagg gtgaatactt 64200

gctctctaag aattgaaatt gtttgaacat tccgtcatgg ttattactat tattacttaa 64260

tctctccaga ataaagtcag cgtcatgttt ttccatttga gcttgatttg gtacacttta 64320

gcccaactta aagtgtgctg aagtgggtgg accctggcaa tttccattct tcccatagat 64380

gtccttggcc tgcaaaagtc ataaaatact caacttcgag ttcatatttc ttacttaggt 64440

tctcagcctc agtaaaacat gaaaaatcac tctttcttaa aaaatttaat taaattttat 64500

gaataggtag tacattcaca tagttcacat ttggaaaagg cacaaaaatc aatacaggga 64560

aaagtctcag tcccacctct gccccctggt tctccgtgga acagccactt gttttttgt 64620

tttgttttgt tttgtttttg agatggagtc tggctctgtc gcccaggctg gagtgcagtg 64680

gcgcgatctc ggctcactgc aagctccgcc tcccgggttc acggcgttct cctgcctcag 64740

cctcctgagt agctgggact acaggcgcct gccattgtgc ccggctaatt tttttgtatt 64800

ttttagtaga gatagggttt caccgtgtta gccaggatgg tctcaatttc ctgacctcgt 64860

gatctgccca cctcggcctc ccaaagcgct gggattacag gtgtgagcca ccacgcccag 64920

ccagaacagc cacttttacc agtttctcac atatcctttc agagatacct gtgcatataa 64980

aaggacatgt gtgtgtatta acacaaatgg tagcatgctg gatacttgtt ctgcatccag 65040

tttaaagtac ttcataatat ttctgagttg caattaatct catccagata ggaaaatcat 65100

tatgtctagt accggaagcc tttattaagg aaaggacgtt aagtgccttt ttttttttc 65160

ttttttttt ttttgaggtt ttacttcttt caaaattacc ctatttcctg agacctgaat 65220

tctgtgaaat gactgggagg aggagtttgt taaaatcaac aactactatt tcccctctcc 65280

acaaaaccat tatcactaac acatttagtc tttgttggcc agggtggaaa ataggtttta 65340

attgtactaa tgaagtctgt aagcatgagt gtcagttaaa acaagtttcc agcttcttca 65400

gaccctcttg tatatgtatt ctgtgttcag tgacatcgac ctagtggtgt ttgggaagtg 65460

ggagaaccta cccctctgga ctctggaaga agctcttcgg aaacacaaag tcgcagatga 65520

ggattcggtg aaagttttag acaaagcaac tgtaagttct gcagcatttc atattaaacc 65580

ttggttattt acctatgaaa cttgaattaa aattaaagtt tggtgagcac agttacattg 65640

caagtgagtg attctttcat tttgttaatg tcaccgtgct tgcacataaa aagttttctg 65700

gttgtccacg ctggattgtg accacacaat cttgggtcac tgcaacctgt acctcctcgg 65760

ctcaagtgat ccttctactt cagcatctcg aggagctgga ctacagacac agcctgccat 65820

gcctggctaa ttttttgta aattttgtag agacggggtt tcaccgtgtt gcccagactg 65880

atctccaact cctgggttca agtgatccac ccacctctgc ctcccaaagt gctgggatta 65940

caggtgtgag cctctgcacc tggcctgcat ttcttttaac aacagcagaa tacccaattt 66000

tatcacacac agtactcact gtagagatgt ttgttttatt catttgcatt attatttttt 66060

ttttgagaca gagtcttgct ctgtcaccca ggctggagtg catggcgcga tctcggctca 66120

ctgcaagctc cgcctcccgg gttcacacca ttctcctgcc tcagcctcct gagtagctgg 66180

gactacaggc gcctgccacc actcccggct catgttttgt atttttaata gagacggggt 66240

ttcactgtgt taggcaggat ggtctcaatc tcctgacctc gtaagccgcc ccgcctcagc 66300

ctcccaaagt gctgggatta caggcgtgag ccactgcgcc cagcaatatt ttattcattt 66360

ttttagagag agatacagtc tcactatgtt gcccaggctg ttccctaact cctggactca 66420

agtgatcccc ccacctcagc cttatgtgta gctgggacta caggctcacc ctaccacgcc 66480

ttgtttattt aaaaaaaaat tttttttgta gagatagggt ctccctgtgt tgcccaagtt 66540

ggagcatttt ttgaaaagaa ctcctgatag ctcatgtaaa taatcatgtc agtttttgag 66600

aataattttt atatcttatc ttgtcaggtc gctttttggg ctatttgcaa aactgaccag 66660

taatgcaagg gggttgtagt gtatacctta agaatccagc aattttcttt ttttttttt 66720

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt tttgagacgg agtctcgctc 66780

tgtcgcccgg gctggagtgc agtggccgga tctcggctca ctgcaagctc cgcctcccgg 66840

gttcacgcca ttctcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggc gcccgccacc 66900

tcgcccggct agtttttttgt atttttttag tagagacggg gtttcaccgt gttagccagg 66960

atggtcttga tctcctgacc tcgtgatccg cccgtctcgg cctcccaaag tgctgggatt 67020

acaggcgtga gccactgcgc ccagcaatat tttattcatt ttcttagaga gagatacagt 67080

ctcactatgt tgcccaggct gttccctaac tcctggactc aagtgatccc cccacctcag 67140

ccttatgtgt agctgggact acaggctcac cctaccacgc cttgtttatt taaaaaaaaa 67200

ttttttttgt agagataggg tctccctgtg ttgcccaagt tggagcattt tttgaaaaga 67260

actcctgata gctcatgtaa ataatcatgt cagtttttga gaataatttt tatatcttat 67320

cttgtcaggt tgctttttgg gctatttgca aaactgacca gtaatgcgag ggggttgtag 67380

tgtatacctt aagaatccag caattttctt attagaaaca gtttgatgat acaaaacatt 67440

taatacctag tattcattgt tcttcatctt atactcagaa agtgttctcc aaagtattga 67500

ggaaggtttt tgttagataa tttaaaaatt attataacta tatgtcaact aataaacgag 67560

atgatgggca tattaattta cttaactgtg gtaatcactt cagtatgtat atcaagataa 67620

gtatatcaaa acatgtatgc cttaaatata aacaataaaa ataaataatc aaaaattgga 67680

caccaaacaa aattctcaat ttatagaaat tacaaaatat attgtatggg gcccaatgct 67740

aaatatgcaa catgatattt gtagcagtcc agggttactg gggtgtgcca tatttagaat 67800

actcagtgtt cttatgctcg catgagatga tggagacctc atgtctagta accctccatc 67860

ccctgatttt gtcatttaat ctggttaaag catttacatt ttacctttct tctctttata 67920

ggtacctatt attaaactaa cagattcttt tactgaagtg aaagttgata tcagctttaa 67980

tgtacagaat ggcgtgagag cagctgacct catcaaagat tttaccaagg tcagagaatt 68040

tagtgtttat acaataaaac tattagaaac gtaattttaa gattctgttg tggtggtggt 68100

ctaatatttt tatatgcgtg ttgctgacaa acacctctct ctctctctct ctctttctct 68160

ctttttaaaa tggagctagg gtctcactct gtcacctaag ctggagttca gtggctggat 68220

catgacccac tacagcctca aactcctggg ttcaagtgat catctcacct cagcctccca 68280

agtagctggg actacaggcg tgagccacta cacctggctt ttttttttct ttttttttct 68340

tgagacggag tcttgctctg tcacccaggc tggagtgcag tggccggatc tcagctcact 68400

gcaagctccg cctcccgggt ttacgccgtt ctcctgcctc agcctcccga gtagctggga 68460

ctacaggcgc ccgccacctc gcccggctag ttttttttgta ttttttagta gagacggggt 68520

ttcaccgtgt tagccaggat cgtctcttga tctcctggcc tcgtgatccg cccgtctcgg 68580

cctcccaaag tgctgggatt acaggcttga gccactgcgc ccagcctttt ttttttttt 68640

ttttaagtgt tggggatctc gctgtgttgg ccaggctggt ctctaactcc tagcctcaag 68700

caatcctcct gcctcagcct cccaaagcac tgggattata ggcatgagcc accatgctca 68760

gcctgcacct tacttttgta tgcaatggtt ttgctttctt tgaatctgct tgtaatgatc 68820

agtgattaac ttataatgtg acctcaagta agaattaaaa gttgagaaag cttttgaaga 68880

aattgtctgc tctagatcct tccttgtaga gacagaagag atggaattct gctacacagt 68940

tgattccatc tgtttttaac cttcaggagt tcagattaag aacctttcct ttaacccatt 69000

tcctgtttgc cccaagaata ctgcgtgggc agtgagctgc actttctttt ttttcttttt 69060

ttgaggcaga gtctcgctct gtcacccagg ctggagtgca gtggtgcgat cttggttcac 69120

tgccacctcc acctcccagg ttcaagcaat tcttctgcct cgatctcaca agtacctggg 69180

actacaggca cccgccgcca tgcctggcta atttttgtat ttttagtaga gatggggttt 69240

caccgtattg gccaggctgg tcctgaactc ctgaccttgc aatctgctca cctcagcctc 69300

ccaaactgct gggattacag gcgtgagcca ccgtgcccgg ctgtactttt ttttttctaa 69360

acgggaaata ggttaagagt tttaagagca ttttctagat ttcaatccct aaattacctt 69420

taaggtgttt cctacaggct tccttacttc tattttgaaa tgatttaagt ttatttctat 69480

tctattttct tccaagatag agaagaattt gtcaccatta tctgtggaac attttacata 69540

cttagatagt tgtcagcttt ctcctctcta acctaaacca ttaactcctt tggcttctgt 69600

tagaatattc acaatttttt tttctcaagc agctctaaag tttctatttc ttctttgttt 69660

tttaagaaaa aatgttaact acttgatgtt gcaagcatta tcatcttgca taaatatatg 69720

gaagacagaa aagcagaaaa ttaaagaaat attatccata atctcactat attgggtgtg 69780

tgtatgtgtg tgtgcatgtg cgcctgtcta atatttttct ggaaaaaagc ttttaaaaat 69840

tgaaattcgt atgcatgata acattcatca gtatgaagag atggtgtaaa gtgagtcacc 69900

cttacaccat agatacttag atcattttta tagaatttct cattgccagt tattattttt 69960

tgtgttgctt ttttatgttc tttaaaatta taagcaaagg agtagcacat tgtacacaca 70020

ttgtctcata cctttgtaaa aacttaatgt tttggaggtt tcttccatat tgacgcatag 70080

aggcttgctt tattcttttt gttggttaca caggcagtag tcttttgtaa gactgtggct 70140

gcttgattta gcagttcttc agtgttgttc cagtttttct tttgctgtta gaaaaagggа 70200

ttgacgaata tacttccatg catgcatctt gctttacacg tgcaaaatgt ttgtaggaag 70260

agtcccagaa gcaaaatttt gaggtcgaag ggtatatcca ggtaaaactg cgttagatat 70320

ttccctaatt atttattctt tcacattctc attttctctc tctccctccc ccttttcttc 70380

tccctctccc tatccctctc tctcttcctc tgtccctccc tttctctttt ctctcttttt 70440

ctttcccttc ctcttctttt cttttctttt ctccttttct tccttcccct ttccctttтc 70500

cttccttctt ccttttcttc ctttctttca ttttttgaca ccgggtctca ctctggtacc 70560

caggctagag tgcagtgatc atggctcact gcagcctcag cctcttgggc tcaagtgatc 70620

ctcccacctt agcatgagta tctgggatca caggcgggcc taccacacct ggctaccnnn 70680

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 70740

nnnnnnnnnn nnnnnnnntt ttttttttтt ttttttтaat ggagtctcac tctgttgccc 70800

aggctagata gagtgcaggg gcgtgatctc ggctcactgc aacctccgcc tcctgggttc 70860

aagcgatttt cctgcctcat cctcctgagt agttgggatt acaggtgctc accaccacgc 70920

tcagctaatt tttgtatttt tagtagagat gtagtttcat catgttggcc agggtggtct 70980

caaacgccga cctcaggtga tccgccctcc tcagcctctc gaagtgctgg gattataggc 71040

gtgagccacc aagcccggcc actttttttt ttttcaaagt agagatgagg tcttgctatg 71100

tggccccccc ctttttтttt tcctttтttt taaatagaga tgaggtcttg ctatgttgcc 71160

caggctgttc ttaaactcct gggctcaagc agtcctcctt gcttgacctc ccaaaatgtt 71220

gggattacag gcatgagcca ccaaacctga ccccttattg ttctttggaa gggaactgta 71280

tctagactga cttaactaca atgttttttt ttttttтnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 71340

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 71400

nnnnnnnnnn nnnnnnntga gacagagtct tgctctgtca ctcaggctgg agtgcagtgg 71460

tgcgatcttg gctcattgta ccctccacct cccgagttca aatgattctt gtgcctcagc 71520

ctctagaata gctggatcta catacgtgtg ccaccacgcc cggctaattt ttgtatttt 71580

agtagagatg gggtttttcc atgttggcca ggctggtctc gaactcccta cctcaagtga 71640

tctgcccacc tcggcctccc aaagtgctga gattacaggc gtgagccacc atgcccagcc 71700

cacaatgttt aaaaatactt acttctccat atttttgttc tttcctatgc ttgcttagtt 71760

tgatacaatt tgcaaaagta taagcttttt ttttttttc ttttttatag aagccatgcg 71820

tgttcactgt aggacatcta gaaaacagag ataagagtaa agaaaaaaat agaaatcact 71880

ggccaggtgc tatggttcac acctgtaatc ccaacacttt gggaggccca ggcaggcaga 71940

tcacttgagc tcaggagttc aagaccagtg gtaaaaccct gtctctacaa aaatacaaaa 72000

attagctggg tgtcgtgggc tgaggtggga gaatcacttg agcccaggag ctggagattg 72060

cagtgagcca agattgtgct actgtactcc agcctgggtg acagagtgag ggggagaaaa 72120

atggaaataa ctagtaattt taccacccta agtaataata gctgttaaga cttctttgaa 72180

gatgttgtgc ctgctttgtt ttcctcagtg gcctcagcct atggcatggc ttacagagag 72240

gagtgaatga atatgtgcac agcaaaaggt ggactcattc tgtacatact tgtccgttca 72300

ggtgttctct aggatagccc tgcctcattc cctgtaaagc atggaaggga ggggtggtct 72360

gtttgtagtc atcagcccat gtgtaagtca gcaggccgga ttcttgtttg ccccaggact 72420

gtggcagaat aatctaaagg tccctagtct acagtggcgc gccaccaaga aaagtgattc 72480

ttaaaaatct cactgattta gtgctttaag atgttggtga ctttgtcctt gtactctttc 72540

tattatctgt ttacaaatga atattagagg gtcatggtca caaatgagca tcatcagtta 72600

catgctgttt gtgtttctat cctatagcaa gtactctttt ttttttttt ttttttgaga 72660

tggattcttg ctctgtcgcc caggctggag tgcaatggca cgatctcgcc tcactacatc 72720

ctctgcctcc cgggttcaag tgattctcct gcctcagcct cccaagtagc tgggattaca 72780

ggctcctgcc accactcctg gctgtttttt gtatttttag tagacacagg gtttcatcat 72840

gttggccagg ctggtctctg actcctgacc tcaggtaatc tgcctgcctt ggtctcccaa 72900

agtgctggga ttacaggcat gagccaccat gcccagccct gtagcaaata cttagatgct 72960

attattcctg tgtacatgtc ttacatttta gatataaggg gagaaccatt cattacctat 73020

agtttacttt tttttaatag cttactctta gaatggaaaa ttaagtatgt tgtatatcgc 73080

taccaaattt tataatgtaa ggaccaattt atgcccctct taatgcttag atctgttgct 73140

gatacaggaa ttcattgaaa atacaatttt ctttttcaga aatatcctgt attgccatac 73200

ttggttttag tattgaaaca attcctattg cagagggacc ttaatgaagt atttacaggt 73260

ggaattggtt cttatagtct ctttttaatg gcagtcagtt tccttcaggt aagtcatatg 73320

ggtataccat gctagtgcac actaaaagca aaagtgatca atcagctggg aaacattttg 73380

gaaaaaatca aaatcaacct gtaattgcat tgctttcctt gattccttac ggtttttccc 73440

tttaaactgg gtacattttt atcatttagc aaatacatat ttttaaattc ctgtgaaaga 73500

atatttttgg ttttaaatcc catatattct agtatttttg agacttttca ctgcaaattt 73560

taacatgcag aatgtacggc ctggtttcca taagcgtaaa tagtataagt gccagcaata 73620

agaatgtctt ctaagcagct aaatcttgta agtttagttg gaattgagat ttgctatttg 73680

gatgagcaaa ttcgagtctt agtattgtaa atgggtgtgt ttatgtggcg cagggttgcc 73740

aactgcctga gtctattcgt gagtcagaac gactttgctg atgtcttggg ccaagccagc 73800

cctggtcggc agcctggtgc acctgtaaaa ttcagcctta caaacagtct cccaccattc 73860

ccgcaccatg ggactttagt gttgtgtgta acagcggtat aggctgctgt tatcccatta 73920

tcaattgact gctatgctaa accaaaatta taataatatt gcttgtagaa gttagaatat 73980

aatttattcc ccctctcctt gataatttag caaaaatcca atataatttc ttcttttctg 74040

cttttagtta catcccaggg aagatgcttg catccccaat acaaactatg gtgttctctt 74100

aatagaattt tttgaattat atggacgaca cttcaattat ttaaagactg gcatccggat 74160

aaaggatggt ggttcatatg tggccaaaga tgaagtacag aaaaatatgc tagatggcta 74220

caggccatca atgctttata tcgaagatcc tttacaacca ggtattgaaa ttaggtaaat 74280

ttttgggcat tcaaagagag ggcactgtca gtcaccttat tatactttaa attctcttta 74340

gatgaaaaat gaaggaacaa cttctaattg ttactctttt ttcatcaaaa tatttcatga 74400

gcaaacatac taaaataaac agacacagac aatagaaaaa caccttggag acttccagat 74460

aagtagggag tagaatctgt ttaaccctaa aagcatagta gaaaaggcat tacttatttg 74520

gatggattca tgtttggtgg ctgcttctcc tttttcttgg gtccttattg ccttgattat 74580

aaccagttgt cagcaattaa tgaggcttta atgagatgat tctgaagtcc ttagaggcag 74640

caagcacagt aatatatctt tgaattcatg agcagaagga tgcaaggaga caatgtattt 74700

tctttttgaa tttctccttt cctctttgat tttgcatgtc tctttgtgct ttttccagct 74760

tcgtgtgggc ttgaaagtaa gcagaaagta aattccttcc atgctttttt gaagttctgt 74820

ttgcttgctt gtgtcctgat ttttctgagc aatatttttt cttgatataa ttgtaaaata 74880

tttagattca gcgttgttgg acttcagtgg aagtgctttt agtcatttgc tttaatgtgt 74940

aaactttgaa aatgagtaag gaaagggagt gaaaagatac agtagttgcc taggaaccat 75000

ttctggctta ttgagctgcc ttataaacat taatagttct atgtgtttat tcactgagaa 75060

aacattacat tgattgggag cctgctgtgt tcaaaagcat tgggccaaag gacacgaaga 75120

cttttcagca agatgatcct tgctttttag gggctcataa tttagagtga taaatagata 75180

tatagctaat ataaacccca aaaatataga agtatttcta atgtaacttg gggtttcact 75240

cttaggagtg aacagggcgc tatttctttt gtttgcataa ctgtttatgt atggaatggg 75300

atagttcttg atgggccaga atacatttcg acaactgata caccataatg aagtaccaac 75360

tgcatgatgc acatattcag agactggggа gctttgggaa cagctcacag ctcagcttcc 75420

aggcacaact ctggtgggat agctatggcc cttgctctcc tggaagaggg tcgtcaacat 75480

ttagtgcaca ttaagcacag tcaagcttac tatgttacct atatttcttt taaaggtaat 75540

gatgttggaa ggagttcata tggggccatg caagtgaagc aggcctttga ttatgcctac 75600

gttgttttga gtcatgctgt atcaccaata gcaaagtact atcccaacaa tgaaacagaa 75660

aggtaaaagt tcatgtgtaa ccagcccatt gtgtcaaaat tggttgtggc ttcttatctt 75720

caaattaatg ttattccctc cctctccctt tctttttaaa cacgtgcagc atactaggta 75780

gaataattag agtaacagat gaagtcgcca catacagaga ttggatatca aagcagtggg 75840

gcttgaagaa tagacctgag ccttcatgca atggtaagat attttccttg gtcgattgac 75900

tgagtattag aggcttttct gtgttgtgtg cgtttaatgg gaagaaacgt tttccaatct 75960

tttgccactc tttcaggaaa tggtgttacc ttgatagtag atactcagca gttagataaa 76020

tgtaataata atctatctga agaaaatgaa gcccttggaa aatgtagaag taaaacctcg 76080

gaatctctta gtaaacactc ttcaaactct tcatcaggtc cagtgtcgtc ctcttctgcc 76140

acacagtcca gctctagcga tgtagtaagt atgatagcct cagcccttct gaactcagac 76200

gcatgcacgt tctcttgctg gggttaacgc tgtcttgaag gctaaggcta cttcctttgc 76260

ttacatttta ctgggatatt ttaataactt ccatgcttgt actttttctc aacattttat 76320

tatgaaaaat ttcaagcata cagcaaaagt gaacaaattt tagtgagcat tcatgtactc 76380

accaatagat tctgccatta acctttttact tgcttatctc atacctgtct atccatcact 76440

ctatccatta attcatctta ttctttgatc tatttcaaag tagattacag acatcagttc 76500

ccctagagta ctgtagcttg tgcatccttg tagccagact ccaatatttg tttattgttt 76560

tttccctttt ttttcttttg agacggggtc tccctctgtc gcccaggctg gagtgcagtg 76620

gtatgatctc agctcactgc aacctccgcc tcccatgttc aaacgattct cctgtctcag 76680

cctcctgggt agctgggatt acaggcgcct gctaccacac aggactaatt tttttgtatt 76740

tttagtagag acggggttta accttgttgg ccaggctggt ctcaaactcc tgaactcaag 76800

tgatccacct gccaccctcc caaagtgctg ggattacagg cgtgagccac cgtgcccagc 76860

ctatttttttc cttttgatat gaaattgaca tataaggaaa tcttaattgt acatttacta 76920

aatttttttt tttaatttcc ctaattgttt tactttcagg gtctaggtta cttgctcata 76980

tgttcactaa attttatcaa atacatacat acacatgtat agcccaaaat cctaataagg 77040

tacaaatatt accgtcaacc caaagagcaa gctcatgatt ctttcatcaa tccctaaccc 77100

caccctcaga gggaaccact gttacgattt ttttttttttt ttttgagatg gagtctcgcc 77160

ctgtcgccaa ggctggagtg cagtggtgtg atcttggctc actgcagcct ctgcctcccg 77220

ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc tgagtagctg ggattacagg tgcacaccac 77280

cgtgcctggc taatttttttt tatttttagt agagacgggg tttcactatg ttggtcaggc 77340

tggtcttgaa ctcctgatct cgtgatccac ccgcctcaac ctcctaagtt gctgggatta 77400

caagcatgag ccaccccacc tggcctttaa catttttctt tctttctttt ttttttttt 77460

tttgagacgg agtcttgctg tgtcacccag gctggaatgt aatggcatga tcttcgctca 77520

ccacaagctc cacctcctgg gttcaagcaa ttctcctgcc tcagcctcct gagtatctga 77580

gattacaggc acgtgccacc acaccgagct aatttttttct atttttagta gagatggggt 77640

ttcaccatgt tggccaggct ggtcgcgagc tcctgacctt gtgatctgcc caccttggcc 77700

tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc ccagctgtta tgacttttg acaccatagt 77760

tagttttgcc tgtttcagaa tttcatatat atggaaccac atagaatata cttttgtgta 77820

aggcttcttt cactcaattt ttttcagctt cctggttgaa ttttgtttgt ttttttgttt 77880

tttttgtttt ttgagacgga gtctcgctct gttgcccagg ctggagtgca gtggcgtgat 77940

cttggcccac tgcaagctcc accacccggg ttcccgccat tctcctgtct cagcctcccg 78000

agtagctggg actacaggtg cccgccaccg cacctggcta attttttgta tttttagtag 78060

agacggggtt tcaccatgat ctcgatctcc tgacctcgtg atccacccgc ctaggcctcc 78120

caaagtgctg ggattagagg tgtgagccac tgtacccagc caaatttttt ttaattgagg 78180

tataattaac ataaaattca gcattaaaaa tgtacaattc agtggttttt agaacatatt 78240

cacaatgttg tgcagccgtc tccagtaatt ctagaacatt tccatacccc aagaagaaac 78300

cctgcattta gtagtagttt ctcctaattc ttccttccct cccttatcct ctggtaattt 78360

ctaatctact ttctctttct accctgatag aatttttttt cttcccccat cctgatagaa 78420

tttatgtgtc aattataacg taagttacct tttaaaatca aggttaattt gtagtttact 78480

gatttgatat ctaaagcagg cttacctgtt tgattttaac tttattaagt gtaggtcatg 78540

aaaagtaatc taaatattgt atgttgttga tgaccgtgtg tcaatatgga atcataaatc 78600

ctcctgtgca aaatctcccc gtgtgccttt ttggttccta gagcagtatg ctctggagga 78660

cagaatgcca agctagatgt cacagacaca gggagatgga gtcttgggaa gtgagagact 78720

gcgactctga gatactgggt aaagtgccag ggccagggtg gagacctgca gagagacgta 78780

gcattgtcat ggcccaagca gcccagaaac aggtggggct cagcccactg tcgctgggaa 78840

gtctgcaccc acccacacca gtatgtttgg ttggaatgat cattgatttg tcattacaga 78900

caaatgacat cttgtgtctg gctgaagcca gggactagga cctaggttcc tcactcttta 78960

ccatactctt tcattttcta taaataaaaa aacaaataaa ctcagacctc tgtgagctcc 79020

ttcaaggtaa gatgtgggca gtggatttaa caatgaacag aagctctctg ataaaatcag 79080

tcactttaaa tgtttagagg aaaatttaaa caaacaatta attttgtaaa ttcctcagtg 79140

tgcttctttt aactcccaaa tgtttaaatt tagtctagag agtactttaa ccaaaattgt 79200

ttttctttct gaatattgag tatctaaatt actaatatgt cacattataa ctcatgtgac 79260

ttgtgttagg attccgatgc aacaccatgc aaaaccccga aacagctgct ttgccgtccg 79320

tccactggga accgagtagg gtcgcaagat gtatccctgg agtcctctca ggcagttggc 79380

aaaatgcaaa atacccaaac cactaacaca tccaacagca ccaacaaatc tcaggtatgt 79440

ggaacgtggg tttttaattg ttagtgtttg atacaaaata tttagagttt cctacatgtg 79500

aataatatgc agcatgggtt tgaagaaaac gctagattga agaacaaact tactttattc 79560

taagagattc caacacatga cagtgcttct aggaacagga tgtcctaagg atctttgtga 79620

gacaccattg taacataaac ctcttcagaa atctattgac tggtccttat aagatgttcc 79680

agccaaacta ccatataaaa aatgtttcaa ttgtacatga aataagctgg catgaaggtg 79740

ttgtgaggcc tcatggcagt gtgcatgtct gggaataatg tatccttttc taatatttta 79800

atgttcaata gcttgttgcc cgtgttgaaa tgatcagctg gctgtcaggc atggtcagtt 79860

gattaacatt agcctggact taaaaggcca cagagatact ctagtttaag ttttttttgtt 79920

gcctagaatt gtcattaact gagtaatgac tcagagtgag gggaggaagc cattgatatg 79980

gggctctggc ctgaggctgg gtcactccta actataactg ggaacctggg aagaggcctc 80040

ttggctgtta ccttgtgtct gatttgactc actgagttca ttttacctcc gtggctttta 80100

gccatgtatg ccagacacag actcaaaata ccagttcaag tgacagggtt gacagaaggg 80160

actggggtca tgagaaagcc acaggccatg aatagcagga agggagcggc cacctgtgct 80220

gaccccaacc tacccgtgtg cctgtcatgt ccaagagcct cttcccgcta tgtgacttat 80280

gatgtggtat ttgggttggt aggtttctta agaaaacctt tacatcccac acacactgtt 80340

aagaaggtaa gcgagtggtc tatgcttttc aatatttcca ttaaaataaa gtaagggttt 80400

cagagctaaa aagagttaac ccctgtaaca gctttttctg cccactagat aagtcagtgg 80460

tcagtaaggt aactctctag ccagcatatt cctagttttg aaagctgccc caaatccaga 80520

tgcttttctg caatactgat gtctttgtgg tcgttttctg tttctgcagc atggatcagc 80580

aaggctcttt cgttcttcca gcaaaggctt ccaaggtaca actcaaacaa gccatggttc 80640

cttgatgaca aacaaacaac atcaaggcaa atccaataat cagtattacc atggcaaaaa 80700

gaggaaacac aagagggacg cgcccctctc agacctctgt agatagtcgg cgctgcgcgg 80760

tggactgtct tctctgtgca atgatctcat gctcaggaca gttgcgcagg gactcctggg 80820

agacattcag gagcctcaca ctgttcagac gttgatttag caactgcgtt ttttcccagc 80880

tcgccacaga atggatcatg aagactgaca actgcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 80940

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agggggaaaa aaaggctgct tatttgataa gtcatatgct 81000

acaacagggt cattttaaga tttaaagctt gaatgtaaaa taaatatatt tctcattggc 81060

tttatgcaga gttatagggа atagtattca gtgttggtag ggtgatagaa acaatatcag 81120

aggatggggt ggggaaggaa aacaaaggta tctgatagga agtccagatt ccaaaggggа 81180

aagtgatctg tgcatgtttt gttttttttt tttttaatat ttttgcatat atttaccatt 81240

ttattgtgtg tatgtataga agaccatata ggaaattgat atttgtaata gtggatttgt 81300

taataatact ttttacataa cattactgtt taaattgtaa acagattttt tctcaggatt 81360

agtttgaaaa ataatctaaa ttgtcatctt aacatccata tatagggaag tgattagttc 81420

tattactcaa tttgtttttc tcagcattga aatgacttaa tagaaccctt gtgtcctgct 81480

gcaaaaattt ctcctctcta aagaaaaggt ttatggtggc aaatgatgtt tattttattt 81540

tgtaaaaaaa aaaaaaaaaa aaatactatg tactttgtgt aaacactgaa aaatctctgg 81600

tcatctctga gaattaactt gcaactgttt tctatagtgc tgtcgtcttg ggcaatgggc 81660

aattacatga ctttgtgttt gctgcctttg cagtcttttt ttttcccccc catttcttcc 81720

taataggaaa aaaaaccccc aaaaaacaaa accaaaaaaa aaaacggcca cccatgtctg 81780

gtctcattcc tgttgcagtg aaacttcgag ttccacagac tttgcatgct ggcttctcta 81840

accctgtgtg ctgcgtgtgc ctgtttctca tctcttattc tttttaaaat tcatgcttaa 81900

ctactgtggg agaataactg taaacagctt taattaaatc atacttataa aaaactattt 81960

tcttatattc cactttatgc ttttggtatt gttgatcttt ccaaattaaa tggtctttga 82020

taatggatct attttgtatt gccttattaa gaccaaatac ttcttgtcat cccattcttt 82080

atcctcttct ttcatggaat tgttatcatt aattaaaact tttttaagca ttggcttgtt 82140

tcaatcatac tgtaaatttt ggttgtagtc agctttgagt gcaatgagat gtataattct 82200

gttatcatta cctgttgagt ttgaaactca gttgggaata tttaatataa tagaatgtaa 82260

gtgacatttc tgaaaatgct ttctttcagg gtgaaagctc ttatgtttag catcagtgtg 82320

tatggctctg ttaaatacag ccatttctga gacaagattc ttttatatat atatacatat 82380

aaagtactat tggcttttag gagtttcttt tatatacatt tatgaaatac tgaagaccaa 82440

tcagaccatt aatggacact tagtgtaact ttttataaag aaaataatgc taaagtaaga 82500

ccaaaactga tgtcatcact gaaattaaca attttcaata tgttcatatt ttaattcaca 82560

atggaaaaat gtgttccgaa actggaaact catagtactc gtgtaaactg tggaagattt 82620

taaatgtgat gttattttga caatgtttta aatttttgag tcacattctg atcagaattt 82680

ttatcgagat gttgagcttt tgtttttgaa actagtttgt cataacattg tgcataatca 82740

cagtatttat tttctaggac aattgtgaat gtgtagactt atgtttactg ctaagggaac 82800

aattatttat aaaataatat taaatccagt attagctgcc tatttcagac acttaatact 82860

tgcagagatc tatgttacat ttaccacact gaagtttttt ttgttgtttt ttgtttgttt 82920

gtttttaaag aatcaccctc attgttgaaa gtaaatgtac tcttagggtg cgaatattag 82980

tgttccaata agcatgtgat tatattaagg tggtggtagc gggaagataa tcttgattcc 83040

attgggaatc ttaggttttc gtaaatttat tgggaaaata gtttttcctg tactgctgaa 83100

gtttcttttt ggtaaacagt atctttctaa aagaaaaaag catgaaggag aaattgaggt 83160

gtgtatacat ttcctcaaat gaccagcatt gtattcgtga atactgtgta tcttgcagtg 83220

aacagtgtgg aagctgttca tttttcaatc tgaagtaaaa tactttcaat aacttttagt 83280

ttgcctgctc atttgtttta tacatttcat ctctctattt gactcctatc ttacttcttt 83340

tttgagtttt aatactttct ataaagattt tgtgaatata tcagaaatgt gtcatttata 83400

tattatagtc cattcatatc catgaatcat aaccttcctt tgctaatact tgtagaatgg 83460

gattttacaa attctgcctc actctggtga catttctctg gcagtcatgt atgtgtacct 83520

ggccattaga aatattaata tttaaatact gtttttttaga ggtgctgatg ggttggtgag 83580

gtgtcagcac aaaatcttat gggttatgtt ttatgataaa agtatatcca ttttttccct 83640

ccagctttaa ggtgactgtg aaggtgcctg gttttgaacg tctttgtttg gtttggagat 83700

gttgcactca gttttcaaat ctagcttgga tctgtaggac ctatgttttt tataagtaat 83760

tgccctccag tcttcaacag ttgattctgt tatatttttg gcctgttttg agtgtacttt 83820

acttgcattt tgagccttat taatatttag cttatttgat ttggctccag tattcctaga 83880

tgaaatctgc acagggcaaa acatgggcaa tagggtgagc atttttaatt gtctttttcc 83940

actggaacct tatatatctc catgtgtttt ctgctcattc cctcccccat gaaatggtaa 84000

gtgtacttgt gtttgcctga acctatggac tagtgtttgg ggtttctgga aacactagag 84060

ggtcagaaaa gagtaataac cacgtgaagt gcaggattct cttgctgtga cgtgttcgtt 84120

gcaaagccct ctccagcgac tgggaggtgt agttgttaag gttgatctgt tagaaatcac 84180

cattatgagg tattagtggt aaatgttgct gatattttta ttggtcatga ctacatctca 84240

gttttacttt aatattgatc tatagtttga tcagttcctt gaattctaac atgttgattt 84300

ctcaatgttt ctgtcactaa ccaagaatgt ttctagacag ttggttgctt cacagtcaaa 84360

attaaatggt aaactatcaa aaagacattc ccaattttgc tgtgataaat attgaaacat 84420

taaaattaat gaacagaaga atttattctt acccatctat tcttcttctc ctagttcatt 84480

acacttttc agttactgga aaggcacatt ctctaagtat ttggtgagca aaatattcta 84540

taaatgcctc taacaaacct aattgaatat aaaagttaca tttagtagtt actgttgata 84600

gtaattttca tcagggtcat agttcatcta gtaaaatatt tagagaatga cgttaacatt 84660

ccagcattaa agtgggaaca aagatttgta tgtgaaattc cttgaaagag ttcatcttgc 84720

cttggtttct gaccctcaag actagctacc tgccatcttg tcagaacatt tgtgggtaga 84780

ataagtgtta aagatcaaat tttaatgtgc tccttgatat ttaacatagc taagaagcca 84840

gattttactg cagaagttat ttacatgatt tgaaaactcg acctaactgg aagccttttt 84900

ctcagtcatc ttgttctgag ccatcttgac ttcacaccat tagcaacttt tctttttttt 84960

tggtcaaaga taatgagcta aatatatgta gatattgaat gttgacaaaa ttattaacca 85020

gaaaaattgc ttataaagtc tgctgatcta tttgatatct agaattaaat atttgaggac 85080

agtttttagt tagtaaactg ctaatgttta ttttactgtc tctcaggttt ttggtttttt 85140

aaaaaaaatg tttggccttt acattttcta tttaagtgtg tactttattg agtttaacct 85200

tgtccatagc ctagtagcct gaaagaaaag gaggcggaac cagagagatg gatgtagtgc 85260

attcactttg gttattataa atttgtggta gctcctggat ttactgagag atattttagt 85320

tatgtcaata agaacagcta atgatgtgga aatcaggtgt tctcttgtgt atttcagtga 85380

acgtttttat tagtatttgc atatcatctc tagttctacg ttttaactta acgtccttgt 85440

ggcttcacca ctgaggtacc tttcactaca ccagcttctg tgtggcctgg taacatggaa 85500

ggtctctcct aaggacagtc tggacatatt ttgggggaat gttatttatc ttaaagatgc 85560

ctagaaacaa cgcatatagt accagtgaga aagtatgaag taaacaagtt gctcaggctg 85620

ggcatggtgg ctcacgcctg taatcccagc actttgggag gctgcagtgg gaggattgct 85680

tgaggccagg agttcaagac ctttgtctct taaaaacaaa caaaaacctg aatggtgagg 85740

tggggtagaa ttgggtaggg gagggaaagg gggacttgga aaagcattcc ccaaagccag 85800

tgacttggtg aagttcagta cttgcctctt agaagttagc ccatgccttt caaagagagt 85860

gaaatgatgg gttatcagcc acattcttgg agttaatatg tttcttcatc tttcaatttg 85920

gattctgtgc tattcatagc tcttccctaa gaccatttca ttattacctc ttatatttag 85980

ttgcaattta tcataatatg ttgttttgtc cctaaactta atctcctaat tttaagatcc 86040

tctctgattt ttgcatattg aaatttgcag aagtcacttt taagaagtct tttgaaagtc 86100

ttgcaatcct aaaataaatc aagcttgttt gttagaagtg tcatgagtct ccagtcttta 86160

ctattaaaaa gcagccctgc cttaacgcac attgttatgg gtgacaagtg acggacaaca 86220

agtgtagttt ctggatataa agagtgaagg actattgggt taaacatttt tagtggaata 86280

tacatagata tgtatattta gaaactttgg tgaagccagt atttgttttt aataaccttt 86340

tcatttattt ccttctttga ttagcattgt cttctgtgtt aagaaatgtg gactcctgtg 86400

aggtgctgga ggtttgaatc atcttgaaaa ctttccagtc ttgtctagtt accactgcag 86460

agacactaag gaatttacca gaaaaagata tttgatacaa atgatttaag aaatctcaac 86520

atttcctgag gccatatcac tgggcaacca gtgatgaaaa ctatgaatga attgcacacc 86580

tggaagattt tttaagctaa cgacagtttc ttcaaagatg tcaattattt gccttggaaa 86640

ttttataaat tgcatttcta tgcacatctg cccctagtgc ttaccacttg gtttattatt 86700

cataatctgc aattcaataa aggctttgtg ctttcattta tcttcaaaac 86750

<210> 4
<211> 49960
<212> DNA
<213> 食蟹獼猴

<400> 4
aactacctgc tgtccggcag ccgcgcggct gctctcagcg gagggggcgg ccccggggcc 60

caggcgccgc ggcccggcac cccgtggaag agccgcgcgt acagccccgg catccagggg 120

tgagtgcacg gggcggccgc gggggcgggg gcgggggacca tggtcctggc cggcgcccgc 180

gttgcagaca ccggttacag gcgcccgggc ttcttttgga ggatgcatgt tgaaggccaa 240

ggcccgactc tgctctgaaa gttttttttg ttttttttct ttcttgctaa tatgaaactc 300

ctttataatg gagtgacttg cccagatcct gcaagtaaca atgcaagaaa ggggctgctg 360

aataggacct gtaggtattt gtctttttta ctcttgagac tggaaagggga aatcgactct 420

ccccctgcac cccgcctccg ggcaagtgag gaaccccttg ttaaagtggg gcgtagataa 480

gtgtggagtt tcattaagtt aagttgcaga ataatttagc attaccagga actcagatca 540

cgtcgaaggt aaatattaac cgtttttatt tcatttaaaa caaaaattta actgtcaatt 600

tagaggtgat tcattgggggg gggttgtgtg ctttaatttc gtgctgcagt taacataagc 660

atagtatata catattggct taattcaaag aaaaaaacag atatgtcata tatatctgtt 720

ctttggaaga tgccattatt attttaaata cttccacatc cgcctggagg gaattagagg 780

ctctacttat atttagtgca cctacagacg gcaaggaatg aaagcaaagg tggtgtgtgt 840

ggggttggaa ttgccccagg tgaggctgtt caggtgtgat gctgttgacg cagctctttg 900

gccattttgg gcttttctga gcgtctggaa ataatttatg tgtgggttgt atgtcagtat 960

tttaagactt aaacgataaa ttttccttgc acgatttttt tccccccaat ttaaaaaaga 1020

aggatttgcc ggggtatgag ggttgttaca tgcagtagag tcctacgaat aaccacaatt 1080

gctaggcgtt gggagttgtt acagtgcact ttttcttgta actctgtttc tcatgtgaag 1140

tatgttggga aacagagttg atacttcttt aaagcgtgtg atacactgta atagccgcat 1200

gttgtgtaac ttttttcacc tggcttgggc tacaagtgat gccttctaaa ttccctgaag 1260

gtgtaaacat gcattgcaga cactggcggg agggcagact cctctccctc cagttcttac 1320

ctgtagaact ttctgagagc aggtggttgg aagcggtttc ttcttgatgt atagtaatgt 1380

atacctcagg gctcgcttgg gaggaccttt aggtttccag cctgttatgg aactggcatg 1440

ggctctttct agtgtctctt agcactagaa aaaacagaca cgtcgtctct gcaagtcttg 1500

ggttgtacct ctgctcttag cggtagcgca tcaggcccca cgcatctcac ttggactccc 1560

caagctgttt cctcctggta actagtaagc ctcagtaggt cgtgttgctt ttgttagtga 1620

atgagcccac tagggtcagg tgctgtgttg ggatctgggg atctggtgca gagacgatat 1680

ggagacaatc tcatgatctt gacccaccct gaaacctgcc tacaagtgcc ccctgcctag 1740

agcacaagag taccctgctc agttgtgcag gtcccctctc acgctcttcg tcacccacgc 1800

ccaatcaatc atcagatgct gttcgtttgg ccctttaat ctctccacac ctcatcctca 1860

ggcagtctct tgttacctct gtggagatcg ctcaagcagc cggaggtgcc ttcgatgcac 1920

tctcgtcctg cttgagtcct ttcccatcac tgctaatggg gtgatcttct ctgccggcag 1980

gtctggtcag gttccccttc accctctgat gtcacctcct ccatctccaa tcccccacat 2040

taaagtctaa agcctaaaac tcagcaacac ctccagggtt ctgctactca gatgaccctg 2100

ggtcctggcc cctggcccca cgccccaccc cttgccaacc tgttagaacc cagctgtaag 2160

gcagtatggt gtagggcata agagagggct ctgaagcccg tcaggaggtc tggtttgatg 2220

ctacagtcat gctcttggaa ccttcctttt caccttgct ggagacctct ccttgcctgt 2280

ctccaggtgg cgtgtaccat gcctccagta tggccctggt gcatccactt cctgctgtct 2340

ctgcccaaag gggcccgtga ggactacctg ctatgagcct agaagggcac gttgacctct 2400

gcttgggctg ctactcaagc tgctctttca gaagtaaacc taagcggtgg tagagttggg 2460

cctatgacta gaggaggtaa ggtccccca gtgatcattt ccacatggcc cgttggtcct 2520

acatgaacta acctttcgt gtcaagaaat agttccgtct agaactttct tctggccatc 2580

agcttaccca gagtgttgag aaaggccacc aaaaagtctt tcagttgtgc cttagagaag 2640

gaaataactg agttttaaag gcacacctga gctgaccaat agtaaaggat cttgttgctg 2700

ggaagctgct tggggttgtg atatagtccc aggacgtgca cttctgaaaa tgcagtgtgc 2760

gttcctcatg ggaggatgag cctgctgcgg agcactggct gaacccagtt gggtctttgc 2820

ctggtagccc atgtggcaac ccgcactatt tgtccttttc tggggaggag ttttctgtcc 2880

ttggacactt tgcctggtgg cttggccttg tgagactgcc agtctgcctt ctgctcaagt 2940

aggatgaaga aaaagcaggt gaaagaggac agggattggt gcaagaacct tcagaggaga 3000

ggaggtgaaa tgctcctttt gactctggtt cttactccat tgtttgattg aaatcccaag 3060

cctttgtttt gggaatggtg tgcttagcgt gaactctgct gttgacctgg gcttctgacc 3120

ttgagatgtt gggcaggtgt gtggacaggc cctgggcccg ttgcatccca gcctctggct 3180

gctgttactt gcacgtgctc tcatgccctg acccagcagg gctttgagct gttgttactt 3240

tgccatggtc attctagcag ctttggaaac ctctccaggt taaaagtctt gcgtaagtga 3300

gagtgggagc atggccttca gatatttggc cacatccttc ctggtgtgtt acagagaccc 3360

aggaagagtg tagttgaacg aagacatgtg caggtgtccc gggccttgaa cagcttctat 3420

tcagagtttg gccttgcgaa ggctgtgcca tctcaggtgt gcctgcagtg tgcagcaggt 3480

gtttgcagct tcctctctgc aggtttcttg atatttaatt tcatctttta atatcttctg 3540

ttaactcaaa ggaaattctt agtttgacgt atgagagaga ctgaccactg tcagcatagg 3600

acatggtcag ccgtatctca caaggcccct ggtgagagtc gtttccaact tggtgcatgt 3660

ttttttcgat tctttcttgc aaaggagtca gagcttggag gcgcaaccag gatcccctcc 3720

tctccctcta gcctggcctc actgacataa agtagagcag gtgtgacctg tctggaacgt 3780

ccttgtgatg ctcagcaggg cctgctgcag agcacgggag gcatcactct aggggccttt 3840

ccctcccata ccttcctgtg agtgtccagg atacatagaa aggctgtcgt gagacctgcc 3900

gtaaaggatg gcggtggcac gtgtggacct tgctttctga gtttcactgt ctgagtccca 3960

gaggtataag cttgtggaga gaagtgtaca tgatcacact aagcagatac ttgctcctgc 4020

actgttggag gaggaggagg gattaatttc ataatttcat aaatcaactc ttccaacact 4080

cctcctgttt agtaatagca tcacttgttc ctgtcttttg ttccattgcc aagctcccca 4140

aggtgaaatt gaaaatagag tgcaagacac aggctgtgtt ggagttgagg aaagttttgc 4200

tggagaactg cttgcaccac gtgtctggtc actgatagat gaggactggc caggtcagga 4260

cagctgacac tgggagaagg ggctgcccgg gggggcatga cagactctgg aaaaggaggg 4320

ttggagtatt aaactggctg ggaatgagag gcctctaatc ttttctccaa aaagaaaaaa 4380

aaaaaaaaaa aaaaggctta atgctcatgc ggtggaagtc agagtgaagc aaagtgagtt 4440

ctgtctgtct tgctgctatg agcgtgtgat ggaacaacag tgtcatttgc tttttctcaa 4500

atatttaatg catgtttgtg acataatttt tttaagtaat ttcaaataaa tattttaaag 4560

taaaaagttc taagattttt gtgtctccag gtaaagtctc aaactgtctt tggtcactaa 4620

tatgagattt tgtcttcatt ttaaatggat tcatgtaagt gtcctgtggg agaagagtta 4680

atggttatcc ttggaaaata agaacttttt atgcctcagt taggtcatat ggtttaggat 4740

ctgattttgt agttgtggag taaaaaaggt tgtttaagaa aaaaaaaaca aaaaaccttg 4800

atattcaaat tcagaaactt gatttttgag gatgcaacca gaatttggac taacggtgga 4860

gagggctggc ggagtcagac cacccagact cgcagaagat tgaagaagct gcagtgctcc 4920

tgtggagagg ccctttctag gaggtgtggc tggcttgtca gtgctttctc ttctctgcag 4980

tgaattggat ggcaagcctc gccctctttg aaagctgcca ctctgagcct gccttgagag 5040

catctcaggg agggcagaga ggtggcctcg gtcagcgctg acaggtgccc aaattacctg 5100

acctgttgtg aacatgtgcc tgagtgaggt ggccaggatg ccttttctcc caacactggg 5160

gatgtacact catgcaacat cctatttttg agatttctat gttgtggtag ttctctgttg 5220

ctgtgtagca aattagcgta aactcagagg catagaagaa cactcattta tggtcttgtg 5280

gattctgtgt gtcaaatcag ggatggctgg gctgggttct ctgctcaggc ttttgcaaag 5340

ctgaagggtg ttggccagct gtgttctcag ctggcactca gggtcctctt accagcgcat 5400

tcctgttatt gttagaattc agctccttgc aggatcgaag tccttgattg cttgctagct 5460

gccagcaggg gaattgggta gggctctctc agcttcttaa ggccacctgc attccatctg 5520

caaagcaagg tactttgaat ttctctgacg tttcccgcca gctgcttaga agcccatgga 5580

agccccctgc ttctatgggc ttgtgtgatt gagtcaggct cctgcgaata acctccctac 5640

ctgaaggtca tgtagtaata caacatgatc atggtgtgat aacctcatca gagccacagg 5700

ttccaaggag tagggtgtag gaccttgagg ggaggaggtt cttctgtggg tagacttccc 5760

ctggcgtgga atcggttgat gaggaggttg tggttcttct tgtccaacac ttttcccctg 5820

actggactcc agcccatcgc aatgactctt gcagattgcc ggttctgtcc tctggcttgg 5880

tggttactgc tgaactcagg cagccaccat aaccaggaga acctttctgt gctgcagtca 5940

gatggacatt ctttaaaata tgtcgtttaa gaaaagtttg caggaaagcc gtgtgaatat 6000

atgaaactac ggtgattgaa aagtcctgtt tgtgaggtgt cctgcattgg ctggattagg 6060

aaaggggtca ttcctatgca ggtgggggtc gatgacttac ccaagagtca cctctggaac 6120

attctcgtat gttcatagca gtccatcttt gcagaaggtg tgggggacac ttgtcctgca 6180

agcccaggtt cgtaggaatg ttagcttccc cagacccttg gccgcagagc accgtgcctc 6240

ctttaggagg gacaagaaaa ctcccatatg gttcttccct ctgtcccttc ctgagcccct 6300

ctgagtgttt ggctcttgtg gagttactgc tgctataaca aagctgaccc gactgccctc 6360

ctgagtctcc tcagggaagg aggagctgta ttgtagcctg cattcttagt gccaagcaca 6420

cggtagccac taagtatgta tctcccaaga aagaagagca gaaagaggat ctgccagctc 6480

aggagggcag gtgggggatg gcaagtctgc ggagtgttca taaaccaaat gctaagggaa 6540

acttttgttg gttgtcttag aattttaaaa aataaagtct gttgcagttt atctgctttc 6600

cttcctggag agtggctaaa ctaatgttct cttttacaat atagaatgcg agagcagaaa 6660

acattcagga aaattctata ctgtatttga aaaacatcac catttagttt taactgctcg 6720

ctcttattat aaaaattaat acctaactat gaaaagttag aaagcctgga gaagtatgga 6780

gatgagttgt ccaccattgg gccacctaga gagtgcactg tgagcctgtc cctggtgtcc 6840

tgtactctgg tgatgtgcac tgcatttgct ggcagtgagc cagggagtgg accacatccg 6900

ggcctgggcc gggtggatct ctgcagaagt ttatctctcg gctgacaggg tgggctagat 6960

aggagcagct ctgagggtcc ctattggcag ggaatgtttt tgattatcaa tgacatgcct 7020

ttttgttgtg ggcttgtgat ctttttcttt cctaaatcag ctgctgtgca taaccagtta 7080

ggctctcccg tggcttaaga ttggaattgg tttcccaatg ctaggatgtg ggtgttaggt 7140

ggtttctatc tttccgtttg aaagaggttt cagatcagtg taacatttct agaatcctgt 7200

tgatctgaag gaatggtaga atgtagtagt ttaagggaaa tgaaaagttg aattattttg 7260

atgtttctgc tttaaacctg ctgggtggag tccatttctg agcactggga gccacgtgct 7320

tggctcttga gagcctagct cgatcagccc atgtcacaca ctcacaggtc tggctttgcc 7380

tggtttcgcc acggtttcta acttgagcct cagtttcccc aactgtgaag cggagcctgt 7440

ggcacccacc ttagagcaca tgaaagactt ggaagaggcc gggtagcctg taatcccagc 7500

actttggagg tcaggagatc gagaccatcc tggctaacac ggtgaaaccc catctctact 7560

aaaaaaatac aaaaattagc cgggcacggt ggcgggcgcc agtagtccca gctacacggg 7620

aggctgaggc aggagaatgg cttgaacccg ggaggcggag cttgcagtga gtggagatcg 7680

cgccactgca ctccagcctg ggtgacagag cgagactccc tctcaaaaaa aaaaaagact 7740

tggaagcact ctgtgagttg tcatgcaaga gattaaaaag gccaccactg ccctttctc 7800

ctctctttaa ggaaattgaa accaaaaatt aagtccttct tcttgccagc tggacaggaa 7860

aagccttttt cttggttttt tgaaaataca gctttcactt tcagatcaaa gtgaaaactg 7920

ctaaagactg aatgttctga gttgtgggag tgggggggctg gaggggtgtt atgaattgaa 7980

agatactttt ctatttttaa aacattttaa caatgcctta ataatatctg ttctagtttt 8040

gtgttttttt ttttttttt tttaactgtt ctgaaggtac atcagcactg ttctacagct 8100

ttaaataaga atctcatctc cctagaggca agggtactct cgatgtattt ggtcaggggt 8160

gaatgtgctg ctctgtgtaa ctcgtttaaa gttggttaag gttttttttta ttttgtgcac 8220

atagtagaag gagtgaatga agtgttttct gaactcttcc agcttttaac atagtattct 8280

gtgtatagcg aaagaaaaca aaattaaggg ccagggaaca ttaagaaggc aactagaaca 8340

gcactgtcca gtagagcttc ctgtggagat ggaataattc tagttttgca ctaatacagt 8400

agccactggc catatgtgac ttttgagcac ttgaaatgtg acaaatgcaa ctgaggagct 8460

gaattttaat tttatttact tttaattaaa atttaaatgg ccatatattt agacagctct 8520

gaactgcagt aactttagac tctatttgaa acagcgtttg attcagtaac tgttgctgaa 8580

ataaattgaa actcatacaa cagtaaaaac tgtgttactc agcaagttac cactgtgaaa 8640

gctctagaaa ttgtttgaat ttccaatgca aatccttttc aaacagccgc tgttttaata 8700

gcacatgaag cataaaatag gtgcatagca gcgcaacaca gagcaacacg gagaaactat 8760

tgtgacctgg agtgtctcca gtccagcatg caggtgatag gtctctcagc gtttttgcac 8820

acaggttaat gatggtgcag acggtcactt ccttctctga acagccttcc tggtcaccag 8880

caccactgtg gctcatgtgt gtgaggctct tttggcttag ctctctacgt gagtttgctc 8940

cttgagttcc cagagctgac ccatgaaatg agtgatatta ctcctgtttt gtagatagaa 9000

aactgaagcc ttgacaggct gacatgacct ggcaaaaggt gctgcacttg gaaatgtcaa 9060

ttcacggctg acatctggac actttactcc taactgttca gtgaacaaga cgttgctaac 9120

atgcgggggga tggaacctag caactcattc tacaagtatg gttcaaatat gttggtacag 9180

ggccttttgc tttgttttcc taaagagatt agattgagat gtggcggagt gctttgacag 9240

ccaccgcagg acaaagttga cagctctggg gttggggagt gttgaggatt tcggagggaa 9300

gccagtcctg ggcagtagtg cgctctgggt tcgtgctttc tcgaggtgtt ccagagctgg 9360

cctggaggga ggctgcggtg cggcagcggg atttctgtca cctggagtat tcttagaagt 9420

tgcattctat gaaaagtgga gcatctgatg agctgtttac tcgctgttgt atctgacggc 9480

agttgaaaga caaagcagga ctggcagcgc agccgcctca gtcagcactg ctgcgttggg 9540

ggcttgacct gcagtctcgc aatcctgggc aataactcat tttcaagaaa gaaaaattaa 9600

acattaagtg attgaagcgt cttgcccaag ccgctactag aaaataaagg tgctggtgct 9660

caggtgcagg tctgcatggt gtgcaaacct gggctccttc ccacaccccc tcagagaggg 9720

cactggtatg ttggagtgaa gagccacgca agacctctgt gaatgggcag agatgggccc 9780

gtggcgcaac acagtaaaat gtattttggt tatgggcatt gtctctaaac ttatgtaaaa 9840

cattataaaa aatggaagga caatgatgaa atgatggcca aaaacataga aaaggatacc 9900

ttgcatgtac tgtgaaatgc aaagaaattc taaagtgtca ttacgagtta cctcatggaa 9960

gaaagcaaaa ggtgaatcta tctagagttt gtggttctga ctcacaagag actgatgttc 10020

atgctgaagg acaagtgtga tgggtggaag gatagagcgc caagaccaca ctctaaagat 10080

gggaacctat gggaactgtc cagggagatg aaagcatgga atgaactgaa gcttgtggac 10140

ttgttgagta gaaagagcct tttaggattg gttttagaat aaaataataa ggcctgtggt 10200

tggggaagat gacttgctgt tcacagagcc tcccttaaca ggtggggacc tcagcttttc 10260

ctttgctgcc atcaagtgag tggtgtacag tcctagccac agtagtaatc tctactggcc 10320

tgactgagcc ctcacccttt atgcagtgtc tcctgccacc ctcctgggag aggctgttct 10380

cagcatagct ggcctggggt cacacagctg gtaggtgtaa agctggcgtc ggagtccagg 10440

tagtctcact ccatagcctg cctctttagc caccgcagat gtagagcaaa gcaagaattg 10500

tccaaagagg taagctaata aagaggaaaa caggctgggt gcagtggctc atgcctgtaa 10560

tcccagcact ttgggatgcc gagaggggtg gatcacgagt tcaggagatc gagaccattc 10620

tggccaattc tctgggcgtg atggcacgca cttgtagtcc cagttacttg ggaggctgag 10680

gcaggagaat cccttgaact caggaggcgg aggttgcagt gagccgggat cacgcaactg 10740

cactccagcc tgggtgacag agtgagactc catctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaagg 10800

aaaacaatta tgctgagttc cagtaatctc tgggtccaga gaagtgatat ctgacttctc 10860

aggagagatg ctgatgctgt ctgagggcct gcccagtctc cgaatgattc agacactcca 10920

gggatggaca gttagtgccc taattttccc aagaggattc tgagggtgac ttctctcaac 10980

ccaacaggag gacctggtgc tgtcatcacc agttggagag aggctgtttt gtgaggctgg 11040

ggaccacctg ctgtgtgtgc cgtcttacac tgccatttgc tgatcgcttt agagctagag 11100

gttgtttcta agagtacttc gtgctaacta aaaaatgacg acattgtttt tataaaactg 11160

attcatggtt tgttttttga agcagaaagc tctgaagtca ctcagtccca ccacccagaa 11220

ggacaattag gtgactgtca ctataggacc tctctaggct cgtgtagatg gacacatgga 11280

ttggtcagta gaaatactta cattaaaagt cttatcttta cataaatttg ccaaattatt 11340

aattttgctt gaaagggaaa gatgtctaac ttcagttgga aatactggtt tctgagagat 11400

agtgctgagg ctaagaacat aaaacatgaa aaccgtaagt ggctaagtgc agaaacatca 11460

gagtaaaatc tttgatgaag tcttggtttg cttgggctgt gtaggttgga ggctcagcct 11520

ttgtttctcc ctcctgtggt gcccagtggt ggtgtttctg tgtccatgaa ttttcagcat 11580

ctgtagtttg tagttatgac cactactgca cctagccctt actgagggcc agggcctgtg 11640

ctaagcactt cccagtgtgg attcattaag tcctcataac agcaccatgt gggggcagct 11700

gcgtccctat gtcgtacttg ggacgcgatc tgaccccagt cacttcgggc tcctaaaggg 11760

tctgcagtct cgcctctgcc tgggaaacca cgatttgcag catattccac agacctcatg 11820

cttatcacca ggaggcttcc tgggactgct gtctgaggtt tctaagttcc taacgtggtt 11880

catgcttctg gtgagtttct ttgaggcgac atacccagca ttgcctctgg tcagctcagc 11940

cctgtggtcc cgcgtggcat cctgcagtgt cctctggctg tgactcgtgc cgcgccacct 12000

tgacctggca tccactgtcc tccactgcgt ttgcaggtgg gagccactgt tggtgccttt 12060

tgtcatgtgt gttgaatggt cagggtccca aataagagct gattggggtc attctccttg 12120

aatctgccat gtgcctggac cactctttgc ttcagaactc acacatgttg cctgtcctct 12180

ctggcttgga gggttgtgtg gaatcaaagg tgagacccag tccccaggga tgggcgtttg 12240

cctttgattg cccagctgtc ctgagcgccc tcgcttccgc gcccagctgc tgcctcggtt 12300

gcttgcttga ggatccggat gtagactgag gttggcctta atgtggcagg gggtttctct 12360

tgagccttgg atactttgct actggtccca tcttcctgtg agtgggagcg tcccgcctgg 12420

cccagcctcc cagcggtgac cttagctctc ttagtatatg ggctctgcct gccttggtcc 12480

ccagcttgcc accctagtgc agttgctgct tcgctcttgt tccgctcctt gtctctgtcc 12540

accctgtgct ttattgatgt gtccttactc ggtgttttct gtggagcagg gcatcctggg 12600

cttcctctct gatccctggc tcctgtgctc ttccctgctg ggctccctct tcctttccgt 12660

tttctgctgt gttgccctca cacagctggc atgccacgga tgtcgctcac ccaagccctt 12720

cctagtgttg ctcaccaaac acctcccacc ttgcccccgg gaccttctcc ccttccaggc 12780

tgcaggcagg ctgagggcct ggcatctcag gagtgccgag gctcagcggg aggcagtggg 12840

gcctttgctg gcagctgggc tctgcatcct gactttctga gggcttagtc cttttggtcc 12900

atcttgaatc tcctccaggc ttttggactc tctgctctgt agctggccca tgggaacagg 12960

tacactcagg cctggtctta gactccacta cttgggctgt gccggtgccc ttggtgtcct 13020

cttagtccgt cccacctggg ggccccatcc tgctgtccct tgtgccagag tgctgtcctc 13080

ttgtctttcc acaactggct gctcattgcc tttcccatct cagactcagt tccagccccc 13140

tggtatcagg gaggctctcc ttgagcaccc aacctaaagt tcacagctgt ggttaccagt 13200

ttaaatttct gcctagcacc tttttggttt attttggcta cttatctccc ccatcatgcc 13260

ccctgtccct cccatataaa ctcagtgagt agggaccgca tcatcatcct gcccacagct 13320

ctactgtctg tatcaaccgg gtgcgctacg cagaggctca tggtaaataa ctgcagacca 13380

cgaatcccat ctacttgctg tgctttaata ttggcttaca tctttggatc cagtgagttc 13440

ttttctctct ccctctctct cgctcagtca tacttacttt gtgtaattgg tgatttccag 13500

ccttttgtat agtccttttct tgaatagttg ttttctgtca tcttggcggg gcctcagggg 13560

gttgactgtg tggagggcag gggctgcaga gctgcagctg ctgcctgggc tctcatggcg 13620

cctgcgaagt ataggcaggt gctttgcctc tgagccatct gtagaatggg gtgacggtgg 13680

tttcatcaga ctcagtgaag cgtgtcatac agtgagcgcc tggtcacagc aggcagatga 13740

tgaatgtcag ctaatgagta ttcatcacca atgaatagta acaatttttt ctactaaggc 13800

tatgtaatgt agcctcggaa tcccactcag cacagccccc tggcagcagt gcctttgaga 13860

gctggcatgg tcgagagacc ctggttggcc ttactagtgt ggttggggta cttgagagaa 13920

ctccttcctc acatagctct tccggtgttt agtctttgca tctggaggtt tttcgcgatt 13980

gtgggatagc tttttcaggg gccttgcctt tggcagggca gggacgtgta ctgctgcaat 14040

ctggggtatg ggataacttt ctaaaccaga cccagaactt gacggccgaa ggggcctctt 14100

agccatgcgg ggctaggagc tgacacaggg tcagcagcac gaggtcctgt ggtgctgggt 14160

ggcagagccc ggagggagcc cctgctggtg tgactttagt gtaaaggctg cgggatccca 14220

aattcttaca gaagacttaa gacgggcaca gtgatgtctg ctctttgacc tttgcagtat 14280

gaattagtaa aactgaaatg attacgcttc atttattagg attatgaaaa caataatgta 14340

cttattgaag aaaatgtgga aaatacagaa actacctata atttttctat tgttaacatt 14400

tgagcatatt tcttgtcact tttaatgctg ctttaaatat gtagcaaatg tatcattttg 14460

cattaaaaaa aaatgctgct agcatttcct cctgtcttta aaaagctctt ttaaacaact 14520

ttaaaatatt gtatagatag atgtacacaa ttttctcaat aattggagtt atatttacat 14580

cttgtcactc tttaggaaag gactggccta cttctgtgtt gggttccttc ctgagtgtgc 14640

tttccagctc agtggctcgg acttcaagat ggagacttga gtcctggttc tgtatagtct 14700

tgggccagtt accatatgtc tgatgaatac ttagttttgt catctgtaaa atgaaaatag 14760

cagtacttgc ctcaaagact atttgggagg atctagtgtg aatgttggta atgcggatat 14820

tgtgtagtgt cccagaatat taatgttttt agcctcttgg ctcttactct gtattgttgc 14880

cccaaaagat gatgttcgct tcttattttt catccagtgt aaggatatct ggaaagacaa 14940

agtatagctg ctttcatttc aaaagtgatc agctgcttga gctagcaagc aagctagctt 15000

ccaggcgcag ttatgcagtt tcacagcagg cgcggttccc tcggagcacc cagaggtgct 15060

ctgtggtcgt cagcagtgat gctgtggctg cactgccaga cggggtggca ggtggaccag 15120

agcagatgtg gctcaggaag tgccgtcttc ttcgcctctc cttaatctct ttcagagtct 15180

gtgggttctt gattgcgctg tgggttgctt cagactccag tattaggaga ttgaaccccct 15240

tgggtttttg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgctgagc tgggttgagg acatgttaag 15300

caggtggggt gcctcccctg ggtttgctcc tggtggttcc tgtagtgtgg ggtggttctg 15360

agtagttctg gccccactgc tggggtatct gccgactcag tttgtgagat gtggagcttc 15420

atcctggtct ggtgcctcat tttcttcttt agcagtgggc ttagaaccaa tgcagattcc 15480

caagttaagt atttttcctg tggcttaatt attacaagtt tctggtacct aagccctttc 15540

ttactttctg ttctgagggg aagaggagat tatggtgttt ctccccactc cgagtggccc 15600

caggaccttt gcatggcatt tgccgtgtgc ttgggtttgc tctactgggg tgaaagagta 15660

tcatgccccc cagcactcac aaaggcacct ctgctcaccc tccggtgagg ttctgactgg 15720

ccctgggaca tcacctgctc caggatcctc tgtggctcat cccaggagag atgtgggaga 15780

gggaagggga aaaaaggctt acacttgtcg agtggaattc ctgtaggtct gagttccaca 15840

ttgattccta agctgcagaa cccttctgcc ctggctgttt tgtgaatggt agtcagtctt 15900

aacctttta accaagttaa cattggctgt ctcaggaggc tcacagctcc tgctcctcct 15960

ccaggggagt gcgccctcct cctctgtcgg tagctgtcag gcgccccttc cccccgcagc 16020

agattctcct gggtccttgc ctggccttct ccttacacgt gagcctgcag cttcattcac 16080

agccgctgtg tagaaagaca ggcacatcga taggtccctc cctgcccaga gtgggtggaa 16140

ctgaggcaga cactaaaagc agctgactgg cagccctaga aacacgaagg gtttcattta 16200

tagtttcagt ccttttcctt ctttcgagcc ttgatttaaa aaagaaagga aaaaaaaaaa 16260

gccttgaaat cctgcttctg gattttctaa tttgtgcagg tattagttgc cttgtaatgt 16320

aattaaaaat aaataaaaat gatttataat tagctcatta actgtatcag taaatggatg 16380

ctttaaagag gatcattgat ccctcaaaac agaagcaatg cagtcgttcc ctcattatgc 16440

tgtacttgag atttgctcta gcaacccact cttcctaaag ttaaatatta atccagaccc 16500

tatcagtgca acgtagtagt gtctgaatca gttgtggttt tggtgtaata gcatcaaagc 16560

atgttataaa atctacaaaa ttgtagtggt taactccaaa tatttcactg agacattatt 16620

tttttgggca aaaatgcata gtgaacattg tggagctgag gtgaggaact tcgatttctg 16680

agaaaccacc cgttttaagg gttttgaagg aagagttgga ggagaagagg gagagaataa 16740

attaacagtg agtttccagt attttctgtc gcattttacg ttttagtgga aaaaactggg 16800

aactgaactc acatgcagtt tgtaaaatca ctttttccct agcattcagg attgatgaga 16860

tttaacgggg tgttaaaggt aaactgaggc acataattaa catggacaga actgtatacc 16920

tgagtgtcga gagctgtgag atttcagtga gttgggagac tggaagcgcc cattcttcag 16980

agtgcatctc ctcatgttca gtgggtttaa ggtgctgaag ccttttttttt ttttttttttt 17040

gaaatggggt cttgcactgg tgcccagact ggagtgcagt ggtgcaatca ccactcactg 17100

tagctttgaa tcctgggctc agcctatcct cccacatcag cctcctgact agctgggact 17160

gcagacctgg gccaacactc ctggcttgaa acaacttgta tccagattgg aggagggcgt 17220

gtttgttttt gtgacctttc ctttccctta aacattgaat aatatcagac ctttgaccat 17280

cactttgctt aaaagaagct actggattta aagtctagga gaacgtcctg gacaagcaaa 17340

cccatagtat gttcctgtat gttccccacc cagagacctg gattataaag tgtttggtgt 17400

gcttcttctg gccccactgt tctttctaaa gtgtttcatt ttacataggc tatcctggct 17460

tcagggttgt cacctctgcc tttgtgcccc ttagtacctt tgtcctttac ctactgcagt 17520

gcagctgcct gttcttcggt agactacaaa gaagtcactt ttgaacaact tagaaattgt 17580

gccttgtggg gaaggcaggg cagagccttg gggctgagat ggaggaggag ccagctctgc 17640

cctgggaggg atacgaagct cgtgaggcag gggacgggtg gagttgcttc acctctttgg 17700

ccccagcttc aaaaccagcc agtcctccct ggctttggct ttaattcaag tttggacaaa 17760

ctggaaaacc agttaatccc attagctcag cttctaaagc cgaaaatcat gccctgaaat 17820

gggtcatctg ttttcatcaa tagctttatt agctatggaa taatatagtt ttgttctcta 17880

actgtaggat ccttcttttg ctcttaaaat agctcagtaa gttgggtctc ataaatacat 17940

gcagcaagca tataccagat aaatacgaaa acattgctga tcttgctttt tagtactaaa 18000

agcagaaaat cgggaattta ctaaatggag aagtcagtcg ttacctttg atgggtttgg 18060

actcttgcaa ggtagtgatt gtaaacaaga gtgatctttt gttgtttttc aatgaacttt 18120

attctctaat ttttagtaaa gcacactagg aaataatgct tcagaattct gttttctagt 18180

agtttcttga ttaaaatgaa aattcactaa aaaaaaaaac tctgctgtca ccgtttcctt 18240

ttttcttaag ataaccagga aatgaatcat tcagggtttg ctccatggtg atgggtcagg 18300

aagctgcccc tgctgtgtgt ggggcaggag gcttgctgat gtcccaggat ttcacttcgc 18360

ggagacaagc atcagaggct tgcttcattt atagatccta cttcttttct acaccacagc 18420

caactcaaaa tggtgacaaa atctaagacg aggctggaag tcaccgcaga gcagttggaa 18480

gctctgcccc cggttctggg ggcagtgttc ctggagttgt gtccttcggc cccacctcag 18540

tttgtccatt cagctcctcc actgagaatg agatttgtat cataaaggag tttcctgggc 18600

cactcgcagc ccccagctgg agagtgccag cctaatgtgt caggagtagg gggcgaggcc 18660

agagggctat gtgccagctc cttccctaag aagcctcctg ggaaagccct cccaggcact 18720

tcccaggtct cactggccgc ctgagggtgc tcaggccgcc tctccgctgg cactgcttcc 18780

cgacgtgccg ccagcctttc tcatggggac ggggatgatg gcatgcttgg ggggcagcag 18840

ggccttgggg ctgcctcggg ctgtcagtgt gtcctactgg ttctgagatg ccacctctgt 18900

gatccactgt agagagatat attctattat ggtcaatgca tagaaatttc ttcgatttag 18960

agactgaaca ctagtgagca gaactgaaat tgagctctta aaagattttg atgactggtc 19020

tgtggatagc agactttagt gtggttatta tgcggacatc ctgccagttg taaattccct 19080

ggaggtttgg tatgtgcgaa cataagacta aacttatttc tgttttgttg agaagaaatg 19140

attaaaactt ttcattgatg tacttctgta acagactttt ggagaattga agcagtgggt 19200

atattcagta tttgaagtca tagatgaata aaggaggtat gtcgtagttg gcactggtgg 19260

catggcctgt ggtcagcaag gcttttctgt gaaggtatgt gcacagcttt ctaaggcagt 19320

gaaaagtcct ggcaatgtta gtattgagat aatccaaaac acttagtgac tgtttacatt 19380

tttaaaggga tagttggcca tttaaatggt ttctgctaac agatcaaatt attcagtgca 19440

gaggtaaaat attttcagaa tgttaatttt agatgtcatt ttatagagaa tgtatatgag 19500

caatgacaag gtcagcaaaa tatcttagca aaacttgatt gattcattcc atgcacaggc 19560

aagcactgtt ctgggcaccg gagatggagc agtgagccat tgcgtccatc cacagatggc 19620

ctccaggatc gtgcgggttg cagggaggcc gctgggtggg cacggctggg cagtgccctc 19680

atgtgggttt tgttgggctg ctcttactgc gcactgtttc tcagtttggt cggtgttcca 19740

cctcgctgcc tggcccccac ccctcgcctt ctgagggcct cacaaagagc caagcggaag 19800

gcaggctggg gactttgcag gtcagcccag aggcttcatg atgatggttg gtactgtccc 19860

gcggccacca tcagtctcac gctctgcctc gtgcgcagtc ctggcgtcgt gcggcacctc 19920

gctggtccct gctctcctgg aaggaagggc ccagtggggc gcttcgccag agccttcttg 19980

tctgactccc ttacccaaga ggcatggatg gcagggccgc cggctgtgtc ctttctgttc 20040

tgaaaaggca aaacaaaatt gttcttggct cttattatct aatatttgtt acaatagttg 20100

ctcactttta ggtccatttt attacagatt tcagacaggt gtggttatta gtgcccctca 20160

ttgtttggac acaatgccaa tgtcaggagg ccccgtgttc ccctgagccc cctttctgct 20220

aggagcacgg gcaggccacg cctcgccatt aatctctcct gttttagggg aggaatacca 20280

ggccaccccc tcttctctct gtgcaaggga acagacattt gacaaaaacg gatgccatgt 20340

taacgctaat tttgtttgtc tgaggcagat tgcagcaggt gttatctcca tactcttcct 20400

ttcctggagt gttgagcatg tcctgatagt aggggatgcc ccggagggtg gtgaatgtgg 20460

ctgcacaggg cctgaaagct atttgatgtt gctgttactt caggtagaac ttaaagttga 20520

cagtacattc tactctgcag gcagaaacct ggagtggcat tttgacaaat tggaatgccc 20580

tgtttatagt atgctttaat gagttaaatc tgggggatgt ggatagaatt ttagcatcct 20640

agccttggta ttcttccatg actttgggcc aattatttaa taattccaag cctgcatctt 20700

tgttagaatc tctctaagtt tctcctgttg ttatcctcag aacgggactg tgaggtacag 20760

gaggccacgt ggtgtagtgg tttaggtgga cagacttccc agtgctgttc tcatggagag 20820

cccaggcctg tgcctagctc tgcagtgaca gtgatagtga ctggtgaagg taaaggggtc 20880

cacccagacg ctcttgctga tggagagagg ctggcctgtg gctcttccct ggggtggata 20940

ttaacctgct aacgtgccgt atctagtcct gcttacatta ctaagtggta ggaaatttta 21000

ggtaacatct cagactttaa agtggcctac tgagcgggta gaaaagatag ttaaatgcct 21060

agtatgtagt tggtgctcag taattgttga aaagatagaa gctttacttc aaagctcttg 21120

tagtttgttc agtttggaaa aaatatttta atgttgggat gtattaacag ctggactggt 21180

ggctgtctga attgggacca tggttagggt gacgtgtttt cttacttttt ttttttttt 21240

tgggtgagac agtcttgctc tgttgcccag gctggagtgc agtggcagaa tctcggccca 21300

ctgcagcttc tgcctcccgg gttcaagtga ttctcctgcc tcagtctccc gggtagctgg 21360

gactacaagc tcgtgccacc atgcctagct aatttttttt ctatttttac tagagatggg 21420

gtttcaccat tttagccagg atggtcttga tttcctgaac tcgtgatcca cccacctcag 21480

ccacccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccaccgcat ccagacacat gttttttaa 21540

attaaatgtg atagataaaa ttaggctgca gggatggcct gatttgcagg tgcttcatga 21600

gcaagggtgc ccagcattta tttgctgcta ctggagtctc atgtgtgctt gcagcctagc 21660

cttaaaccct ctgtgggcgg tttggaatac ttcctccaaa tgacttttt ggcagggtgg 21720

gaagtggcga tacttcaggt gagagacagt tgaaattaac tttacacaag agccaaactg 21780

taggctgacg tggggccact caccttgga ctcacccctg gcgggtcctg taagaggtgc 21840

tatatgcttc cactttgcca gctgttcgtt ggccctgttt tgtcttctgc tctttgcttg 21900

attagtgaaa cttagaatgg aaacaggcaa gtttgatttg ttataattcc taggagttct 21960

agcattaagg aagcagatga gtttgatttg ttataattcc ggggactgga taatttgctt 22020

tctcctctct ccatctttaa ttaatctctt aaaggaaagg aggacgacag cacttttcct 22080

gcagtcatcg gtgtaggctt cagccttaac tcatgacata ggctggtgcc actgaccaca 22140

gggctgacct cagctcttgg agcccatggg gtgacaggac atcagcacct ttgaggtggc 22200

ggcatgaggc gtcttccagg ccttgctcct agtgcttgaa aacactgctt tagtttttg 22260

ttaagagaga cagaggccct acttactcct atcccacagg catctggctg ttgacctcct 22320

tgttggcctc ttaaggagag aatacttgag tattgaatta gatcaacttt tctgcctcca 22380

gggaccctgt ttctctctgc tgagactggc agatggaacc tggatttagt ggatggtcac 22440

caggtagctt gggcgacctg ggccgctggg cccctgagga ctcacatatc ttttttcctg 22500

ttcatgtgtt ccttccccac accttggccc attctcagtc cctcccatcc tccttagctg 22560

aagcactcag ggaggtgctg atggggcctt gggacatgca ctggagctgg gtcccaccct 22620

cagacctgtg cccgactgtg ccacattcat tggaaagctg ctttcacact tcctggatgg 22680

aattctctca tttttttcag tgcagaatca ctgagatgat tttttttgga taaatcttta 22740

aaggccagtt gtaaatttat tgatacttgg aattgacaaa attcacttgt ttagtgttgc 22800

taagtcatac tgtgtaagtt tgttgaacac agagttttca ttttatactt tcagaggaga 22860

aatgaaactg aatttcatgg ccagaaatat gtttgagtgt catcctaatg taagaacaga 22920

acagaaagcg tggtgacgtt tcattgtaac tctagtatgt tttctctttt gtccattaga 22980

ctacatgagg aaataattga cttttataac ttcatgtccc cttgtcctga agaagcagct 23040

atgagaagag aggtggtgaa acggatcgaa actgttgtta aagacctttg gccgacggct 23100

gatgtgagta tgttctttgg ggttctgtgc cgcaagtcat gtgcgagtaa atttaaacgc 23160

cctgtggtga tgggtcggct ggatccacac agacctttтc ccatttgccc gagaaagcag 23220

ttctccaagt gtgctttgag agggccaggt cgcctgcaat gctaggaatg cacggccccc 23280

ggcccacctg cacctgatgc cttcgacacc tgcggtggcc acgggtctgt gtgacactgg 23340

cgcacactca agtgcgagga ccattggctg agggattttt ttttttttg gagcggggag 23400

aatgatgtga ttgtttctct taagttcacc ttaaatttag aaatttcacc ctgtcaccca 23460

cccctgcttc cccaccacca cacatggtag catataatgt gttcattttt gtaaaacttg 23520

gaagtgttcc ctcatcacac accactcttg cggtgaagga acaagtgttt ttgacatgtg 23580

gagaggggcc ttctggaatg cttggtgcag gcggtgtgaa gcctgcccct ggctggctct 23640

gctcagcagc cttccctgct gctggctggg ctcaggggac cggcagggct ggccgtgctc 23700

tagctgtgag gggcatgtgt gctcttggtg ggcggtgggc aaggacgacc cagttttctg 23760

ctcctcttta aaaatgatac atatttttgg ctttaaactt cagagcccta ggacaaagcc 23820

ctgccccagt gccttagctg tgggtttaag aagaggttga agggttcaaa gctagctctg 23880

gaaagtcctc agctttgaag ggttgtaggg tgaagacaaa acttgtttca cttcttaact 23940

tagagttttt aaacattcct ttttggggca cgtctttaac ttatagggaa ttttctggtt 24000

aattgttaca cagtcccctc catcagtttc caaggtagtt ttatttttta cccaagggta 24060

tagtgagggc tttcttggag taagaagtaa tggtagtgtg gctgcttggt ctgtggtata 24120

cattttaaag caacctccct ttctttcagg tacagatatt tggcagcttt agtacaggtc 24180

tctatcttcc aactaggtga gtaccagact gcatggcatg ggctagtgtc tgtgcttatt 24240

tagaggctgg gatggtgtct gggcgatatt aagggctaca aatagattct ttgtaattga 24300

gtctaagggg aaaaaggcca gctgaaggaa aagactgtgg ttacagaagg aaattggcag 24360

aaagatttaa tttagtgtta tgaattcatt gctttgcatt ttgcctcaca cttaatttgt 24420

tggggtgcaa aaatgctggg tgctggaaac gtgaagaaga caggtgggag gactgtggga 24480

agtaaacgca atagaaaaca ttctgctgat actttagaac atgtgtttga aaaattgatc 24540

ttatgtttta atgaagattc aagcaaaatt ctctttaaat agtattttct aagggttttt 24600

acctgataag aaaatgtcaa acaagtttgc attctaaaat gtaaactggt attttctcat 24660

taaggattct tgatatcaaa ataaatttca gtgcactatc tcattaaaag tttaccttct 24720

gttaacccac tgctagttag catttggagg ctgaagaggc tctaatctca ggatttgggg 24780

gttgatgtta gcagggccaa tgggtaattg aacaggttcg ggtatccagg aatccctgag 24840

tctgcaggag tgatccagtg taggtagtgc tggagtaggt gctgggagag cggggcctca 24900

gcctgctttg ggggcaggcg ttttcatctg aatcccctca catacctagt gctgttggga 24960

gaatcattta acctttgctt tccatcttat ggaagtcttc ccttcagttc agcgaggatt 25020

tgctgtagtt tatgaactgc atttcacttc cttaggggcc atagcctagt gggattgtgt 25080

cttggccttt gggggagacg caggcacatg tgcggtggtg cttatcctgc ccacacgagt 25140

gtgtaggctg tggtaagggg agcagtggct gacgtgcatt ttcttctgtc agcgacatag 25200

acctggtggt cttcgggaaa tgggagcgtc ctcctttaca gctgctggag caagccctgc 25260

ggaagcacaa tgtggctgag ccgtgttcca tcaaagtcct tgacaaggct acggtgagtg 25320

cctggctttg gcccctctga ctgggcagga gcctcgtcac atcccaggtg gttacaggat 25380

acgcctgtgt cacgagctcg tggtatttta cacagttatt ggccacggtt tcgatgatta 25440

atctgcttct ggtatagaca agtgttttat gtttttgttt tatagtcatg atcaccaact 25500

gagaacgtgt ttagtgagtc tgaacttttg ggatttgtga gcccattaaa ctgttcttgg 25560

aatgaaaata tatgattgtg tctactcatg ttaggatgaa taggaaagga gagtcatatc 25620

tgaaagcgga cactgacgtt caggtgctgc ccattttgga gtgtttggct caatgattaa 25680

accatggttt ttatgattac catttgctac gttaaattca agaggaacaa cttagctgtt 25740

ccttcgttgt tccaaaatat atacatatat gaaaagcctc ttctctttgg gggaagtgtg 25800

gagatgagac tgtgtctggt gtgtacttgt taaagtttat gtcagttcaa gattctaagc 25860

ccccagtgac tgggaggtac ttgcctgtcg tatgacagtt cttagctcac ctgtgcgact 25920

ggctagcatt tcatttttaa atttgtctgt caacttatgt agtgtgtgat tcacatcctc 25980

ctagtgttta gcagagcgtc agttaaggcg ggagcttcct cctgcctgtg cggtggtagg 26040

ggaggggggca ttcacatgct tctcaggtga ttccttgtca ggtgcttttg attgggactg 26100

ggggcaaatt ttaaaacgtg atatatgcac tgaaaagtgc acatgtacca ggtgcacctc 26160

ttggtgaaag ttaacgaagt acatgtgctc acgtcattgt catgtggacc agagagagca 26220

ggcagcacca gaggcttcct ccaggcccag gttccaaaag gggctgttgg ctcttctcat 26280

gagcatgaga cgagccctgg ctggccactt tctcaaatgc ttatgggcct tattgcactt 26340

agctctccca gccactctca ccagcagaca ctgttgctct tctcatttta caggtgagga 26400

aacaggtgca gagaggtgag gtagtaagcc caaggtgggt tggcggcagt gcgaggcagc 26460

acctgcgttt agcccaggcc gctgttgtct gctgctcctc tgtgtgtgcc aaggggcagc 26520

ggggaggtgg atgggaatcc tgaccaggcg accacctttg gagtagagaa ctaaggtgcg 26580

gttgtcctga ggacacacag taggttgagc agttgttgca gtaactgctt cgtcccagtg 26640

acctcattac tgtcgcatat tggctactaa gtacctcttc ctctgttgcc tgaaggccag 26700

tgtagactgc agggagatcc tggagcctgc cactgctcct ttccagggac cgtcctcacc 26760

atgcagccgg tctgtcatgg gcacaagagc cccggggcga gggccgagtt taaggtgaaa 26820

gcttgtctgt ttggaaggac aacccaaaac tgaatgttcc agtgttactc ctcacctcag 26880

gatttggggt tgctgcggtg agtgagtgtg tgcaagagta gggcaggaga gtgccaggag 26940

tgactgtggg gaggagtcca tgagatggaa aggaagctgc ttcctgaact ctgggtgtcg 27000

gggaaggcat agccatcgag tgttgacttc ttccaaagca gtttctgatg agttctttgg 27060

gaaagtgttt tgtttctctg ccttcttaga atgtgctggc ccccagagct taccgtgtct 27120

ggtggttgca gtggcgtcca ggtgactctg gccccactgg cctgtcctca cacgctgagt 27180

ccttggtggt ttgccctcaa gtgtagacat taaagcccag aataggtgtg tactgaatgc 27240

cccgtccctg tgttgccttt cactggtgtt taaacctttc atcagaccct gattgttttg 27300

gttaaaggaa ctccgttttt aatgcttcac ggctgaagga aaccaaacat tgccttttt 27360

cctggaagaa cacagtttca ctggtggggt gggcggtggg gcgtgagtgt ggcctggaca 27420

gttgctcagg caggttttga gtgccatttg gtgacagttc ttgttgggga gagtatttct 27480

aaaatagccc tttatttgct gaatctttta ggggaaaggt ttttttggta aaattatctt 27540

aaagagtgaa aacccaaagt agataaacaa taccagtatt gtttggagaa acagtatcag 27600

tataacgtac aatttaaaaa atggctttga agttacatta aattatttca aaaattcgac 27660

caaatagaag ttgggggcca ggcacctctc cccatcccag cacgtagggt gggcgtggca 27720

gagactaact catcatgttc cctgttagct ccctcccctc agtcctcttt gatgcttggt 27780

cacctccggt gctgatccag ggctgcaggg gcgggacaga acgtgggcct tgctgtgagg 27840

ggctggggcc tgggagttgt cctggattca gggactactg atgctgacaa tgttctctga 27900

ccccctttca ttactaagaa aaaacaccaa acctctgtac agctttggca gcattttgat 27960

gcctggctgt ggagagtcca gcatattaaa gcagttctta aaatgaaatc tttacaggta 28020

ccaataataa agctcacaga tcaggagact gaagtgaaag ttgacatcag ctttaacatg 28080

gagacgggtg tccgggcagc ggagttcatc aagaattaca tgaaggtact gtgcttggtg 28140

acctcgcgca gcgaaagtgc aggactggag tgcttatgct cggcggcatt tctcctacag 28200

atgtttacag ctgtcagctg cacacagggg tctttcgtaa tacagactac acttacatta 28260

tttctcctac aatactattt ctagagatac tttgaaatta catagctgtt tttaaaattt 28320

gcttttcttg agtaaccgtt ttatgaagtt gacaactatt ttagagggct ttgttaaaat 28380

gttgtttcca gttattacaa agagactgct tctagctcag cgtgcctcat tggcaggttt 28440

tgcgcagggg tccagtggaa gttgataaat catgaggtgt cttagatata ctcactttgg 28500

gtggtctcag tgcctgagga tgggcagaga gatttggttg agctgatgta tttgggactc 28560

tgaccatgtt cacgaccccc gggtggtcgt gacttccttc ctgttactgt agagactgtg 28620

cagtccttag caggggcaaa tcctgttaca gtagaggcca ttgtagtcct tagcaggggc 28680

aaatccaccc ctgcaatctg gtcccgtctt gttccatttt caagggcctt gcccttcagg 28740

ttccccccttc ccccttgtca tctggtctga aggagcacgt ctgcccccag cacaacacgg 28800

acagcagcag ccaggctttc cctccctcct gtcatctcct gccgctctgc cttccttgcc 28860

accctcactc tgctctcctg ctccggaggc ccccactgtc ctcacggcct gcgtagcaag 28920

cacataaaca ctccagcgaa cgcactggtc tctccttgag ttcctttgtg cctgtggact 28980

cttcatggtg ggggtgcacc cctgctgagt cataaccgag ggagagctcc acagtctcga 29040

ttttcacaag cccctcagga aattaattct tagcgtctcc caaccagttt gagacttact 29100

gagagtcttc agatgggcaa gaggatggag gaaacgttcc tttctgtctt gtgtaatttg 29160

ctatgtgaaa tctctttgaa agtatggtaa ttactcaata aatctttttc ttttggaatt 29220

tacagaaata ttcattgctg ccttacttga ttttagtatt gaaacagttc cttctgcaga 29280

gggacctgaa tgaagttttt acaggtggaa ttagctcata cagcctaatt ttaatggcca 29340

ttagctttct acaggtacgt atgctttctt gcgaccgttt ctgttgagac atgtgtaaga 29400

gtagactttt ccaaccagtt gtcctgtagg ttccagcagc ctttgctctc cttttactat 29460

attgtttcaa tttgttagag gctgatttct gattcttata ttaaaaccct cttgatcaat 29520

gcacctttct ggaggctcct ttgtagctca ttttgtactg ggtgtaacgg ttagtgcggg 29580

gtgcccatct ggttctgtgg gtccagtgca catcagtgca agctcaagga gttctctata 29640

ttcagaaatg tccatttcat ggtaaacaat aaacatttgt tggtgcttgc ctgtgattta 29700

tattgaaaaa aaattgtctc agaataaagt ttggtaccac atatgagaaa aggatttaca 29760

agattgcttt ctcaattgat gaaacctcat tattttgtct gaaattatat gtggtcctta 29820

ttttgttgag taacatggaa aatctatcag tagaaaacag atgtgtttta aaaaatattg 29880

ttaaatgctg tgatgtattg ataaactgta cttacacttt ttaaacattt aaaatcatct 29940

ctaattgaaa cagtattgtg tttatatttt cttgagtgaa gaattctgtt ctttacagaa 30000

tctttcctgt ataatttagc tgcacaactg gatttgtcca tgtttaccat taatgttgta 30060

cttgtgattg tgctgagtga gccgtttctg ttcatgattt ggtaatgttc tcactgtcgt 30120

gaatgctatg atagtagaac cactgggtaa ccacctgtga tgatcgcagc ttccttggtc 30180

tgtctctgca gagatgcttt aagagtagtg aaaatggaat tccatgtctg ttttcttaca 30240

gttcaagtca cactgtcctg ttttcacttt cccctctgag atgtggccgt tagtgtatag 30300

cctttcttcc atagtttttg gacattattt tgaactaaac atgggcctat gttctttact 30360

aatatactcc tgacttgcac tattttcatg gccttgtagt aacaacagct acttaatact 30420

ttgatcatgc atgtgccatg tgtgcctggg cccagggcct cctgccaccc cctcaggggg 30480

tcctttcagt gatcctgtga ccccacagga ggccaccata gcatgagtcg gattcctggg 30540

ttcactgcca catccctgtg cctgtccagt gcccagagct tgtcctgcct cagcggtgtg 30600

actgtggcaa catttgagtt tcttgactga gtgaggggag gaggcccacc ctgccactgg 30660

ccaggctctt ggatatgtga ttttggctaa aagacaagga ataaggaagg gaataaaggt 30720

gaggccagaa ttggaatcct cctcttgtgt ggtggaaata cgcagagaac tccgggattc 30780

ttctgaacct taaaaacatt tgtatgcttt cgagctgcag ctcctcctgg cactctgtgt 30840

tataaatagt ttcaagcacc gtgcttctct gagggatttc tctcatgtgc ccttgtccat 30900

ccctttctag ttggcactgt ccgatagaat tctctgtgat ggtgacggcc acttctgcat 30960

ggtccggcaa ggggcttggt gccacatgtg gctactgagt attgcagtgt ggctggtgag 31020

agcaacaagc tggatttttа attaatttgt tttagttcat ttaaatagac atgtgggcaa 31080

tgcaggtctg gacagctgag aattatgacc gtcaggaggt gtggtggaca gtggtttagt 31140

tcagaacaag cccaatgcct gcttttgaag acgatatggc actgaactga gagtggtgct 31200

catctgtgtg caagcaggat ggaagcttgc tatagatatt atgatgcaat actgatggcc 31260

tatactcagc tgaaatcagt catttcactt tctggtttta tgtgataccg ccatactgtt 31320

cagtctaaca ctgacccctg ttggttgtac ttcagcataa caaaattagg atggtgagaa 31380

tctgaaatta catctaccat ccacacaact aagttatgca gaatatagtc aacttatttg 31440

ccaatatttg gttaatcaag tatctgtgtt tgcaggaagt ttgctgtatg gattaacaat 31500

tccaaaaatt aaacgacaat aaaattgaga ttagtacatt gtattccttt tgaacactcc 31560

tcattgaaga ggctgctgtt caggcttcct cgtggtgctg gtgagtgagc gagtgcctct 31620

cactggtatt gccttgaaga ggctgctgga cggcagactt cgttgcatcc tattttcttt 31680

agaacatgcc ctgaatccat acaaattgtg gatgcattgc ttttacagtt gcatccaaga 31740

attgatgccc ggagagctga tgaaaacctt ggaatgcttc ttgtagaatt ttttgaactc 31800

tatgggagaa attttaatta cttgaaaacc ggtattagaa tcaaagaagg aggtgcctat 31860

attgccaaag aggagatcat gaaagccatg accagcgggt acagaccgtc gatgctgtgc 31920

attgaggacc ccctgctgcc aggtaagggc tccccgacct ccactgctgg gagctaggcc 31980

agcttcgggg ggtgggggggg aggtgtgggg gctatgttgg ggctctgaaa gcctcgggca 32040

attcatttgc tcttgatgca ggtttctctt ttttttttтt ttttttgaga cagtctcgtt 32100

ctgtcgccca ggttggagtg cagtgacgtg atctcggctc actgcaagct ccgcctcccg 32160

ggttcacgcc attctcctgc ctcagcctcc tgagtagctg ggactacagg cacccaccac 32220

cactcccagc taatttttтg tatttttagt agagatgggg tttcaccatg ttagccagga 32280

tggtctcgat ctcctgacct tgtgatctac ctgcctcggc cttccagagt gctgggatta 32340

caggcgtgag ccaccatgcc cagccacagg tttctcttat actaaccagt taataatgac 32400

actttgagaa atccttattt aatgcttcta attaactttt gtctttccaa ctgtttacat 32460

tctataataa agcagaatta aggaaaatct ttttttttct gattatagaa gtattccgta 32520

ttcatcctaa atcatttgtt tcccagaagt atgtaatata gaaaaacagt agatgccata 32580

atccctttat ttggacatgt atttctccac ttttttcgta tatggatatt aatgtttatt 32640

attgttatct tgttgaacac atcccacaac gcaaacctgt tagtcacttg gcttttgact 32700

ttatttccta aagatcatct cagggaaaac acattggctg atgtgttttg ttttgcttg 32760

tagatggcgt gatttatgca ggctcttgag tggttttttt ggtagcacgg tgtggcagtg 32820

tatcatccat ctttttgtct gttggatcag tcacattgga gacattgcca ttgtcttcaa 32880

gtgtctactg aaatgtactc aaaaaaacaa agacccacat aatcattgag atatataata 32940

taaacctaga aaagataaaa ttccggtact tagaatatat gtcctttaaa aaaaatctac 33000

acttaacctg attgtgaaga atgagttgta tgtagattaa aattcgaaac agtgcttttc 33060

tgatgaaaag taagctcctc ttgactgact tccttggtga cttctgtgac agatttcttt 33120

gatttgctgt cccagttttc cacacatgag aattcacatt ccattctaaa ggattcactt 33180

cctgcaggtt ccgttagtgt tgactgagtt ggggtgcact ttgggctagc tgcccttctg 33240

actgccttgt gaggcctcct gattgtcaga tcggctatca cactgggtcg gtgctccggt 33300

ctgcacaatg gtagcttttg gcttccttgt gtgtctgcca cctggagagc gggctttttg 33360

tgagctgttg ctccgtctgt gaatggcagc tgccttcatg aggtgggccg tgagcacgtg 33420

ggcaatgatg atgcagacca ggcccctcgg cactcacaga ccgtgccctg tgtatggtga 33480

ttgacagggc ctttgctagt gccaactgcc atgcgtgccc attgtgttcg cctgtctggg 33540

ctttgctggt gagggcctgc ttcagagtca cttgtatgac aagatctgaa atgtggacga 33600

tggtgtgcgt gtggggagag tctgacatag ccttttttgct gcagggaatg atgttggccg 33660

gagctcctat ggcgccatgc aggtgaagca ggtcttcgac tacgcctaca tagtgctcag 33720

ccatgccgtg tcaccgctgg ccaggtccta tccaaacaga gacgccgaaa ggtaatgggt 33780

tgcgtgtctg tgtctgggct cagcatgcct gtgggatggt agttaccccct ttcctgtgtc 33840

atttacctcc atgaaattta tgaagggatg ttctgtcgta tttcagtaga atttggatat 33900

gttggtgaag gaaggccttc taggaatgtg ggatggctgt atgggattca tccatggttg 33960

agagttgaaa atttctttct tggagatttg acattttctt cagggtcttt tgttttggag 34020

aggtgatttc tagctttcaa aactttggaa catgatgctt tttctccagc cttgaaagca 34080

taaacattca ctttctaagt gaatgtatct gatcacccaa tccctaccat cttctcttat 34140

gtacactcgt cccttgttct acattttggg ccatttttac agtcccaaaa tgtagtcaga 34200

tgtatttact tctgacccag atgatgctgt ggtggtggta gtggtgggat tggaggggggt 34260

gggagatgag ataggaatgg gaaggaagag taacgtggtc gtcaagagtg gaatttgaaa 34320

cagtttgata aatctgttcc atggtggatg atggaataaa cagatttcga ggcctggctc 34380

agcagctgct gcaggcgctg gtggtgctgg agctctgtgt gttcctgagc cgctgtctgc 34440

tcggtgtttt caggcggagc tctgggcccc gtgtagggca ctcatctcag taccatctcc 34500

attctcgcct gtgcagtggg aggtgaaatg tcagcactgt gtgaccatcg agggtgggaa 34560

ggccacgctc ccctacttgg agctgccttt cacagtggtc ttctgtaggt agatgtactg 34620

cgatccaggg tgtgctggag ctgaatcatt agaagtcata tatatttgta aatgtatttt 34680

agctcccttc ctactgtcct tcacctagtg agatgatctg ttaggggtat aaggtaactg 34740

ctcaagaggg gttctaactc cctgatacct gttgtactct gttgatctcc aacaatgtcc 34800

ctttgcagta ctttaggaag aatcatcaaa gtaactcagg aggtaattga ctaccggagg 34860

tggatcaaag agaagtgggg cagcaaagcc cacccgtcgc cggggatggg tgagagatta 34920

attcatttgt gttcatccta accactggct ggcgtgttca tgcagaagtg tctctattcc 34980

tttgtggtaa attggtcaaa ttaagaagat agctagtttt tctgatgagc attaattaaa 35040

aacacaataa gatctagagc agcactgtcc agtagaaaca atgccacaca tagaatttca 35100

aatgcatgcc acacatagaa tttcaaagtt tctagggccg tgtcaaatgt gaaaagaaac 35160

aggtgaaata attttggtag attttattca actgaagtca aaatgttaac atttcaacat 35220

gtaatcaaca taaaaatgat tgagatattt tatagccatt ttttgtacta agtctttgaa 35280

atccagtgtg tatttatttg tacttacagt acatccttat atgggtgcca aattttcata 35340

aaaaatactt gatctatatt tagattttag aaagttcaca tttgaagatg atttgcatac 35400

ccaagttgtt acaagcatgt ttaatgtttt ccaataacta attgactata atttttaaaa 35460

ttaagcaaaa cctaatgttg ggtttgtcag tcacattagc agcattcccg gctcagcaga 35520

acccatgact gatgctgccg gggcggctcc acgccacagt tctcaggagt tattaaccaa 35580

gacttttcc ctccacagac aacaggatca agattaaaga gcgaatagcc acatgcaatg 35640

gggagcagac gcagaaccga gagcccgagt ctccctacgg ccagcgcttg actttgtcgc 35700

tgtccagccc ccagctcctg tcttcaggct cctcagcctc atctgtgtct tcactttctg 35760

ggagtgacgt tgtgagtgcc ctcccctcct ccgtgtgtct gttggacagt ttgtgtctct 35820

ggtaaatgtc catagctgtg agcttaaaat ctccccctta ggtttgctca ggttttgttt 35880

ccttttatgt gtgtggagtg ggtgggaggg tagccccgtg atgtcggcac caggcttcct 35940

ttcccccact gtgaaccttc tgaacctgtc tggctcatgc ggctgtcgag ggcagtaatc 36000

ctcttcacag atttaaaaaa aaattaaatc caagtatctc ttctgtattt cctttaacat 36060

tctgtttcag ttttgatgaa attacttgaa ggaagcctgg gtagatttgg gctgcccgtt 36120

cagaagttag acttaattca aataaccttt catagccagc ctggaggcag gagtttcttt 36180

tcatagcttg aaggaagtag tagtgcacct ttgtggtaca gctgtccttg ttgttttttg 36240

taccgggttc aaggattcag acacaccgcc ctgcacaacg cctagtgttt accagttcag 36300

tctgcaagcg ccagctcctc tcatggccgg cttacccacc gccttgccaa tgcccagtgg 36360

caaacctcag cccaccactt ccagaacact gatcatgaca accaacagcc aggtacgtgg 36420

ccctctggtg cccttcccgg tggtggcccc gggaagggca tctgagctgt gatatgcgct 36480

agagattcat ggtcctttga attcgaagag taacttttg agtctttggc cattgctgtc 36540

ttattctagg aaatcctgtc ttttttgtgg tgttgaggcc caccatgtag agtttcagca 36600

gtgaggagac tggttctcga gtgctgccgt ggcttttcac gggggccagg tcgactgcct 36660

tcctataagt ttcctcactg ccccagcatg agactgctgt cgaggatcat cttgagagag 36720

cgactcagtc gcgacccact tagccgggca ccaggcagcg ccagacactt gtccctactt 36780

cctctcagaa tctcagtgtt gagacttttt taaaagtttt aatgtgaact tattggactt 36840

ttttcatgtt tcaaattagg catactttct aaggcttttt ctgttagaat gtactgtctg 36900

tttctaaaat ttagataaaa ttagaaatct aaaggagaat tttataaata ctaaattttg 36960

tatctacttc cgattataca tcactggaat atgtgtgggt ataaaaccca acatgttaat 37020

tgacttaaaa ccattttctg aaatgtgggg tgtaatttga gcataaaact atgtaggtat 37080

atgcaaaagt atcttgactc attacttgga gttttgcagt atgctctggg gaagacatgc 37140

tcacaggatc caccctgatt ctggcagagc ttctggaatg ctggctctgt aatgacccac 37200

agagttgatg agcagagcca tggcccagcc agacaccata acgtgtctaa ttactgcata 37260

aatgtaaaat tctgaggcaa ttatttacac tcttaaaatg aattatacca cagataaact 37320

tggttgcctt tttatggtca tcacactggc cctgacgtcc tgggccatgt gtcacaaagg 37380

tgtttgtttt aaccacccac aagccttggg gcccttgaga gcccagtgcg gctgctgagc 37440

tccagagcca cactctgcgg ctgcttgtgt ggttcgagcg tgaagtctag ggacgctgag 37500

ggtttctagg ttcttatcta agaagactct tgtccacagt cgatctccag aggtggttgg 37560

ggtaaatgca tgggatgcca agatgcaacg aggtcagtgt tgcaagtctg agaaaagggg 37620

ttcttgttag tgtgcttctg ctgctgacag taatgggtga tgctgacgta gaagcagccc 37680

gggacctgga cagcaggcaa ggatggatct gccggccgtc ccacggcccc ttgggccacc 37740

agtcaggcca gtctcggtct ctgaccccga gttcagtgtg tgagtcgtgg attcatcacg 37800

ggggtgacag ttgttattct gatgatgcta atgttttgag tcatttgatc ttcaatgagt 37860

tttaaacttt atgacttgga ttactgggca tactttatat tctaattgct gtttcagaat 37920

atgaggtatt tctaattcaa agcacaatat tgttaggtta tagtgaaaca aactgcttta 37980

tggagcccac atgcaactgt gccatttatg agctgccctg tggcggtgct gagctttaga 38040

agccggatgg ttttcctgtg attgatttgg tacccatggc cgtctctgtc gttttcttcc 38100

tagaccaggt ttactatacc tccaccgacc ctaggggttg ctcctgttcc ttgcagacaa 38160

gctggtgtag aaggaactgc gtctttgaag gccgtccacc acatgtcttc cccggccatt 38220

ccctcagcgt cccccaaccc gctctcgagc cctcatctgt atcataaggt atagctcttt 38280

cctggtgcgt tcacctgttc aagctgccat gtgagaggtg gtgctgaatg ttttctcctc 38340

caaagagaat tccagagaga tcatttgaaa acggaatttg ctttcttgtc attcagcctc 38400

atgtttgctt gtctttccaa acaaaacttt aaaaagttaa actattttaa gatgtaagat 38460

acagtttaat tggttgccac aaacatctct taattcctct gttgaactga ttagcataaa 38520

actaaaagtt gaaataaggc tcaaaatgaa gacttttctt ttcccattta tataattcat 38580

ttatatgcta aatacctcgg tttctaagaa gcaaatgata aaaccaagag cagatcttgc 38640

catgatgtcc catgtatgct gctgtcattc ccacgttgcc tgatccccac ctggggtagg 38700

agcaagcatc agggtgggca gagctgtgtg ctgggcctca gcaggatcct ggcatgcctg 38760

cccgtatggc tcctcacaag tgcagctgtg tgcacggaaa aaacaggtca cattaggttc 38820

ctatgttctt gaagtacctg aatgattggg agagccatga cgaggatctt ccaggtcagc 38880

ctctatcatg cgtgatgttc ccttgggctg tgcggatgct cggtactttc atcggtgtcc 38940

acacctctta ctctactcca ctcctccttt gcttgtctaa tcctactttg ccaggaagtt 39000

ttattcttga ggcttgcgtc tttggccctg tgttgtatga tggttgtttt taggagttaa 39060

gtcatagaac atttcctctt ggatttatgc atcccccata gacacattca gggtgaaaga 39120

acaacttcgc acagcagctc cttcgttgca ttttggcttt gctttcccag cctcctcctg 39180

ctgtttgtcc tgctctgaga cttccctaaa gccggcgtgt gtttcctctc agtctgcttg 39240

gccgggacct tgcagtgcgg agaatgtgct ttgggtgcag cccaagcaca ggctgctgca 39300

tgccgggatc gacaggctgc tgagggcgag agtaccaggc cctggcatgt gtgactcgct 39360

tgtttctaga aggtcacagt tgggggaaga acatgaccgg gaccttctta tttctttttt 39420

tttgggacag aatctcactc catcccccag gctggagtgc agtggtgtga tctcagctca 39480

ctgcaacctc cgcctcccgg gttcaagcaa ttcttgtgcc tcagcctctc gagtagctgg 39540

aattataggt gtgtgccgcc acacccagcc aatttttgta tttttagtag agacggggtt 39600

tcaccatgtt ggtcaggctg gtctcgagct cctgacctca agtgagctgc ctgcttcagc 39660

ctcccaaagt gctggaatta caggcgcaag gcactggcac ctggccaggg accttcttat 39720

ttctatggat aagtagaaca agttagaagt gaggttctgc tgaatttgtg tggtttgatc 39780

ctggtatatg gttgttgcct tcagtcagtc acggaatggg aagaatactt ttctgtcaaa 39840

tggaagagtt ggaaagtccc agagggcagg tgtccatccc tcctccctac gtaacatcac 39900

gtcggcgctt agtgtggtca ctgccggagg acgtgggcat tgtgcctgtt gtctggctcc 39960

aacattgctg tctctctctt tctccagcag cacaacggca tgaaactgtc catgaagggc 40020

tctcatggcc acacccaagg cggcggctac agctctgtgg gtagcggagg tgtgcggccc 40080

cctgtgggca acaggggaca ccaccagtat aaccgcaccg gatggaggag gaaaaaacac 40140

acacacacgc gggacagtct gcccgtgagc ctcagcagat aatggctcct ggctgcgtcg 40200

gcctccccca cccctccgca gactgccccg cggcctcggc caccggcagg ggaaccgaga 40260

ccagcacccc gcacgtcagc cgggctcacg gcacgcccgc cgctgatcac tctgcatgtt 40320

tctttgtgtg gtggtcgcgt ccatcttcaa gaacagctcg ttgtgctcat ctgtgaagcc 40380

ttattaaacg tggacgttgt tttctgcctt cccaggattc ttccttcagt gctgaggcag 40440

gtcaggctca ggaactgcag ggacgtgaac atgcgcttgc ggtttgcggt agccgtgtct 40500

gttccttcgc ggtttgctat tttcatttcc tgtttgtcaa agcagcagag gagatcaaac 40560

cccgttcgtg tgtctttcct ccatggatag gcttgggagg tcattgtttt actgccctca 40620

cattttgttt gaaatttcag aactgttttt ctatgtaaat attgaaaacc tatgatttgt 40680

gcaataactc agatattttt tatttaattt cctattttca cataagttat atttaaggga 40740

ggagggaatt ttttttaaac aagcttaggt cctttcccga gctgcatttt ctaagttggg 40800

tcatcgtgtc ggctggttgt ctgacgagca tcgttacaaa caccatgatg aggggtttgg 40860

ggttttattt tgattctttt cttttggtcg gagtgagtga aggagtcagg tcgccctgac 40920

ggttttccag agggctcggc tccagagcca cctgacggac tgcccgtggc cctgctgtcg 40980

ggcccccaggc cgttgtcttg ctctgaccac agagttttaa tgttttggtt ttcagttctt 41040

ttaaactgga caacaaatcc agcatttcaa gtgccagaag tataactttc taaggagaga 41100

agggttgtca cgttataaaa tctttaggaa aatgtgaact ggaaaatgtt tcagtcagtt 41160

ttagtgacat agcctgtgat gatgggtctg gtgactatta ttgcggaccg tggtacccag 41220

ttttaggaat gtggagaaag gaattctgtt gattccattg aggaatctgt agcgtatgca 41280

ttcgttctgt taagagcaaa tctaggagaa gtgcttcagc tgcccagtgc gccgtgggga 41340

gtgttttaat ggatcatgtc gcaggagagc acagcccagc gttggggccg ggaccgctgg 41400

cgcccgacgt cggaagcata caggtatact atgcaagtgt attctgccac aacaaccact 41460

gtctttgtta cctttttttg aacaagaata tatccatcct gcctaaccct gagtttttgg 41520

agcaccacag ttgtcctggg agttggttgc atcttgtagg ccatctgact tcctgttgtt 41580

aaaacagggg tctggtcttg ctaaacacta caggtaggtt ggtctttgaa gtccactagt 41640

ggagaatgtc gagacaagat acttattacc atgacatctg atggatgtgc agcagtgggg 41700

agttctagat tgatctctga atgtgatgga cgcccagcaa ggacaagctt taaaatgtct 41760

gcggtctgcc cttttgaagc aggactggct cactctgtca ttgggagctg tcggctgcga 41820

ctgcaggttc tctaggaggc attccagaat agagtagcac actgtgtctg cagttctcga 41880

tgaccgaaag ttatcaaaaa tatttaaaat atttaaattg tgaacctatt gataaagaat 41940

atttataaaa actgatctgt aggcctgtac taatctctac gcattagcaa tattgactgt 42000

aaacccacat taaggaaacc actacggggc cggcagtgag tgtcccgtgg ggtgtgcatt 42060

ttaaagctcg attcatagac acaggtacca tgttccattt ccgtcatggt gaagcagatg 42120

aattggcctg gctaccactg tggttgtgtg ctacaggttt gacaaaagat atcatgtttc 42180

gatttttttg tgtgtggaca acaatatgga agctaaaatt gacatatttt tatgtaaagt 42240

ttttctattc tttgattttt aataaacttt ggaaaccagt tttgtgtttg tgttcaagtg 42300

tatgctttca agggtaagag cggcttccac attttcagtt ttgaatttct aaattagggc 42360

aatacgttaa ccagttattc taaataagat tcaaaagaag gcagatgatc ccagtcctat 42420

aaagcaagtt gcggcaggga gattatgttg tcactggtcc attaaagtag gaggaggtga 42480

aaatacaaaa attagccggg catggtgact cactgagtag ctgtaatccc agctactcgg 42540

gagggtgagg catgagaaat gcttgaaccc gggaggcaga gattgcagtc aatcgagacc 42600

gtgctactgc actccagcct gggcgacaca gtgagaccct ttctccaaaa caaaaaacaa 42660

aaagtgggtg gaggttctag gctttgcaca aggcctatat aacagtaaca gaaacgtgct 42720

ctctgtcctc acattctgat gctaacaaat tcagtaaaac tgtttaaatg gttcttacat 42780

gcagtttctg gcaagctgct atgtgatatt gtgtacttag actgcccagg ggcaacattt 42840

tactttcttc atttctttta ggtcaacatt gcatcacttg caaacaagac attacaaacc 42900

aaacaatcat agtgtagctt aaaatgcaac ggacatttgg gatttatttg agaactgacg 42960

tttgggattt atttgagaca gagtctcgga gtctcgctct gttgcccagg ccggaataca 43020

gtggtgcaat ctcggctcac tgcaggctct gccttccagg ttcaaatgat gcttctgcct 43080

cagcctgccg agtagctggg attagaggca cccaccacca tgcctggctg atttttgtat 43140

ttttagtaga gatggggttt caccatgtcg gccaggctgg tcttgaactc ctgacctcag 43200

gtgatctgcc cacctcggcc tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc caccatgcgc 43260

tgccgacatt tagaatttat aaggaaaggt ataagaattc ttctaggcca gtaagtgaca 43320

gaactgcatg tcccagcctg tgcagctgta gaactatcaa ctgagtgcat gttgtagaac 43380

tatcaactct agagttcttc cagttgtcaa ggtgggtgtt gtgggtaaaa cacgttcctt 43440

ccacccaaag aacagagtag ccctgtcctc ttggcacctg gttcctgagg gggtgcagaa 43500

gctgctcaca gcactgccta gtggtgctgt ggggaagatg gcaggcagct gggtgggact 43560

cgaaagcctc tccaggggggc cgagccctgt gcagggtctg catgagctgc catggtcagg 43620

gtggggctgg caggagctga gctgggcctc cgagggaact ggagggcttg tagccagggg 43680

catctggagg aggagcccac gacagtgctg aggtacaggg cactggagtg gggagatgtg 43740

gctgagttag cctctgttgg aggcgggact ggtgggtgtt gtgggggggc actctcggcc 43800

tgccccggat ttccccgtgg gtggtgatgc tgcctactga gccactggtg cctgtaggag 43860

agctgtcttt aggaggcttc caggagcagc cactggagca gccacgttac cagggagcct 43920

gaggccccac agaggcatct gaggtgtcag atttgggtcc cgctctcctc ggaagctgcg 43980

agtactggaa ggtaagggct ttctgggggc agagtgaacc tgtccaggcc actgcgtgaa 44040

catcagtaag cccaccacgt catctcggga ccccgtggac tggatttcat ggtaacaggt 44100

aacccccctca tgaccggctt ttgtacatgc cttttgattt gtccggggtc tcgagtgcca 44160

cctctttacc ccgtgagata cccagagatc tctgtaaatg ctgtgcccag catgcctcgg 44220

cctgggcatg aaccgtacgc aggggaggtg gcgacatttg taatcgagat atggtttcgt 44280

tgtgactggg tcacctgtga tgccctaagc cttgagaact tgtcatgtgt gtgtcattat 44340

cctcttgctg tctaacttgt gagattcttg ccaagcctta ggtgactttg actacctttg 44400

gtccaaggta atcgcctaga atggacggtg gctcctgtta aacacacaca catcccagac 44460

accacgccgg gggctatgcc tgttgtttaa gaatggcccc aaaatatgtt gcctgcactg 44520

tgtctccagg gcctgtgtgg gaggggtagc ttgggagggc cgggtcccgc tagccctggg 44580

ttgcaagggt aaaccgcctg gtgtcattca tggtgagatt tacttacccc atgacttgat 44640

cctagagaag gccagctaag gacttcagag gtcttggagt gagttccagg caagggcaag 44700

aaaccaaggc ttttcatggg ttcttaggta aaggaagggg gtgtggacca gtcgcactgg 44760

gaggtcgagt cctgtctcct aggaagccac atggctgtgg ggtgagcttg cccagggttc 44820

cttcctgcca gtgtggatat ggcgtcctct gcccaggcct cttgagatgg aacgcttgga 44880

gctcagccaa tgctcaggtc gtcataggtg ctgtggggtc actcacactt ggttgagagg 44940

tatgtgactc gaggcagatt cctgtcattc ctgcttgtat ttcatcaagt cctgagcgag 45000

gtttgtggta atgagtgcag gtggctgtga ccgaatccag gtctcctcaa cagataggag 45060

acctccgcac atcctgccat gtcactgttg gaattttcaa gttgggagga atcttaagaa 45120

tcagctagag cagctcagcc ccaaaaatga gaaactgaag tcctgtgatg ggaagggctt 45180

ctaaaggtca cgtggcacat ccgccaggcc cccgagagcg tcctgggcct ggctcccacg 45240

ctgctgctct ttgcaaaggc ctgtggcccc tttttgttgt ctgacgacat gtagagaaat 45300

tgctgtgagt ttacgcagaa cactggtgct tacgctataa ttgagtctca ccaggttctg 45360

aagatgcgtc ttgtgcccat ggctcacatc tgtgggagcc tttcagggac agcggcatca 45420

ccagcctggc cctgtgtgtt gaaatggtta tggtggaact acgtgggctc atgaaacgtg 45480

ggaggcttcc agttggactt tttgtggcca atattgatag gatcctgcca gcggagagcc 45540

cgggcctagg gccaaacggc tggagttagg agctggggtg cgcagagccc tggaaggatt 45600

tggcagggca ggggagaagg gagtaacagc ctcactgtgc ttcaggcttt tccttgctgg 45660

ttcaagtgtc cgctgaaagc agctaacata atcagtacag cttctctgtt ttgggaaatc 45720

aaaccccaaa tctttaattt gatttaaaaa gctttccagg atcttgcctt tgcctccctt 45780

tccaatcttg ccgctcggca gttatttctg ctagaaaata ggtatttccc tctcagtgtc 45840

tccaaatgtg aaagaaaaat catcgtcatc aatagtcggg tataagagag gcagccttct 45900

ccggaagggg accagtgagc aggcagttca cagagcagaa gggagggtgg atctccaggg 45960

accgtcactg gcttcaagtc tcgcttctgt tgcttcctgg ctgtgtgtcc ctgggcatgt 46020

cactcaactc ctgtgctcca gtttcctcag cctcgcaatg ggccattgta cagactaaac 46080

gagtaaacgc acataaagca cctggagccg tgccaggccc gatgtgagca tttgggccgc 46140

atcgactcat gtgattagtc ctggtaggcc cggcgcaggg aaccaagcct gtcaatttaa 46200

aggggagtgg caggaagaac tcatttttaa tgacaggcaa aaagggaaaa tattgtaata 46260

catggcttcc tattttcctt ttccctttt cttgcctttg aatttataat gttgcttatt 46320

tggtatttaa gattcttgct ctggagcttc aaacattttg aaagaaaaag tagtgtcatt 46380

taataaatgc tgtcatttga cgctctggtt actattttag ggcagcatgg taggtagata 46440

ctgctagtta cttacccaat atccattttt ctttattact tgcaggattg ccaggtttag 46500

aaaatgaaaa cgcaaaactc caagttaaat ttgaatttaa gtagacaatg aatacttttt 46560

tggtggatgt tccaatattg catgggcaat ttaactaggt gtcctgtatt ttatctggct 46620

caactttgtt tagacagcag ggtgcacagc tgaaaagata acttgtataa catccttgca 46680

gctaggggtg gttgcaacag agtgctttcc tttggaatga aacttttctg ggataaagta 46740

ctttgcttcc ctccttggat tctggctgga attcaagtgc aatgcctggt gacacagcag 46800

ccatgttgta atcatgaagc ggctagctgt gtagtaaggc tgacagagca ggaagctgga 46860

aaggacccag agtcgtgagg ctttgggcct tctttatatg ttcatatata acatttgcat 46920

gaagaagaca cccgcatctg tttatgccac tgatattcag ggctctcagc tgaatacaat 46980

tttaactgat atatacagga aacgcacatt tcaaacaaaa tctcatgtga aactccatat 47040

gggtggttct ggttaaagca gtctggtagg gaggaaaaag gggacatcgc ttcattgctt 47100

gaatttcggc tccactccct ttcccttctc ccagattttg ggggatgccc tgtggaaccc 47160

ctcactttct atggaacaca tctttaagcc aggaaaccac ccattctttc ccgctcttat 47220

tctcattttt attttctcaa ctcttttggg caggggttga ggagggtgtc ctgtggtttg 47280

catagatgcc tgctggactg atcagagccc tggatcccat acctggagtc gggagcttcc 47340

cccagagccc tgcaactccc accctggttg ctgtgcacgg cggaaagggc ccgtcaggaa 47400

acaggaaggg agcctgctcc actcaggtca tttgtcctaa tccagctaag gcacaggctg 47460

gagatctcag gggagtccct tccctgtgcc cttaggaacg ctggccccac ctgggtgctg 47520

gtttcaccac tttgttacca aagtctttgt cacagacagg tatcgggtga gcttacagct 47580

cagcctgcag acatagcccc agggcagcat ggctggactg gttgtgcaca gatgcctgct 47640

gcgggctgtg gctcccctgc gggtggaagt cttggccccc ggacctggta ttcgaggtct 47700

tctgagacat tctgccctcg gaatgcttgc ctccctattg atctgtcctg agtggcttgt 47760

tactattttt taatagtcat gtatcagtag ttatgtaaaa tgtggcaaaa atgaatgact 47820

gaagaaaaat gagatggaaa aagaaaaaat ctgaaaatat acaaaataaa agcccacact 47880

gttttgctat tggattcaaa gacctggaac tatccttgca ggagcccctc ggtgcccacc 47940

cgtaggccac actcaccaac tgcacccggg gctgtgcttc caggacccaa aagctccctc 48000

cttgagcggc acccaggcct gctcccacta acctcaccag ccgcacccgt ttctcccacg 48060

gcccgcccag gggaccattg atcctttagt cctcttcggc cagtgtaccc ccaatggccc 48120

aggacagccc ctagtacaca atggctgttt cttgtggaca acgcgtggag gcacacatca 48180

gggccctgct tttaagaagg aagtgctgag acctgggtgc cacctcttcc aggagccatg 48240

gatgccgggg ctcacctcca gagactgaat taaacggtca ggagggagcc tgcacaccgg 48300

agagctctga gcaccgggcg agtctcccgt gtggccaggt tgggagccat cgctgttcac 48360

gtggccaggg ctgccttgcc agaggagctc atcttacttt gccactgtgt aactgttcat 48420

gtttatcaag tcatgacctc ccttgctaca gtcactcttg tctttcgtgt tctatttaat 48480

ttttttaaaa tgctggtggc ctcactcacg aaatttttt caccaccact catggacagg 48540

acctgtcacg tgagacatgc accaaagcac ggatagggat ggccacgatc ctgcctggaa 48600

cgggacttca gaactgggca gagcatggct ccttccggtg ggggccccag aactcttttt 48660

caaaggcaat ggcaggacgg gatccacagt gcttgaccct ttgataagga gacatcctct 48720

ggccaaaggt gacaccacag ggataaggtc cacgtgctgc ttaacactgt tttgggtgca 48780

gaacaaaggg cagctgggac atttcttgtc tggtctcccc ctctacgtgt cctgaatttc 48840

tagcttgttc aaagtggtca aagacccaag gctggtctgg cacagaaggg gtcgtgccta 48900

catgtaggga ggcactgagg cttctgtctc ccgttgtatg tccccaggga caggacagcc 48960

ccctgcctgt tgttccgagt gtcctctgtg aatggggacc atctgtcctc cgggtaactc 49020

cctcctcctt cacctctgtc cacccgctct ggtagccacc ccttccacgt gcagtgcggc 49080

tctgcatccc ggagagcctc gaggactcct tttctcttct ctagtgttgg ctcccatatc 49140

tgtcagttaa ttacctattc attatatgaa catgtttctc ttgggtcatt atttaacttt 49200

tcaaatttat cttctttact caatatattg tgagcgtgga tgtctgttcc ttatgggatc 49260

accactgcca ggcatgtaga aattgcttga tgtagtttca ctggcttgtg gagaggcagt 49320

catgcttctc tgtgcttcta tgccaaagaa agtcagtagc aagcaaatag cagagcttta 49380

gtgaataaga acaatatttt accttgaaaa aggcagcagg aaggagagtt aagactcaag 49440

tttcctttat taaggaaaat tgaaatctag gtacctacag atgctctttg acttatggtt 49500

aggtcttagt aaacccattg taagtcaaaa atgcgtttaa tacacctaac ctaccgaatg 49560

tctatcttac atgtgcttag agcacttata ttagcataca gtcgggcaaa atcatctaac 49620

acaagccgat tctattaata ttaaaattga tgtaatatat gtacatattt tagtacatat 49680

gatagtttaa tatgttcata taatgtatac aggtcaaatc agagtaattg ggagatccat 49740

cgccttaaat atttctttat gctaaaaaca ttggaattat tctatctatt ttgaaatata 49800

caatagactg ttgtgaactt cagtgtccct actgatctag aactaccatg tgatccagaa 49860

atctcactgt tgggtatata tccaaaagga aaaattattg aagagatatc tgcactccat 49920

gtttattgca gcactattga caatagccaa gatgtggaat 49960

<210> 5
<211> 60510
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 5
actttccgcg gagtcggcag ccgcctcgtg tgcctcggcg gcgcttgagc ggcaacagag 60

tcctgcggcg gcgcgcgcgt ccgaggtgcc cggaggccca ggtacgtgcg accccagcta 120

agctagcgcg ggacggttga ccaggcggtt gcggccccgc tgcctgcagc ctgccgcggc 180

ctctgtgacg cgcggtgcgg cctcggggaa cccgcggacg gctggcagca gggacggggc 240

ggggcgagcg cggcggcggg gcaggcggag cggagcgagg ggcggagccg gcggaggccc 300

cgccccgggg ccgagcagca cggacgctac ggagcaggcg cgtcccgctg ccgccgccgc 360

tgccgccgcc gccgccgctg ctgctgccgc cgccgccacc accgccgccg ccgctcgccc 420

ttctcgggat ccgccgccgc catttgcacg ggaaccccgg tgacaggggc tcggcggagg 480

ggcggaggga ggggggaggg cctgcgagcc ccgagggcgg gagcgacgcc gccggcgccg 540

gccaggctcc ctgcgctacc gcgccgcccg tggcggaacc cgggtggcag cggcggcggc 600

ggccgagggc gggcgtgcgc ctgaggcagc ggcggcggcg gcggccctgc gggcggccgg 660

gaggggcggg ggcagcggcc gccgccgttt gatggatccg aggatcgcct ggttccagcc 720

agagcagctc ggaccgtcca atagtctgtg gatgcagatc tgggagacga cccaggggct 780

gaggaacctc tacttcaacc accactgtca cagcagcggc gcgagcagcg cgagcggcgg 840

gagcggcagc ggcccccggca gccccggcgg cacggccccg gccccggccg gcatgttccg 900

ctcgggggag cgcccactgg gcggcctcgc cgtgcccgcg gagcagcggg acttcctgcc 960

cctggagacg accaacaaca acaacaatca ccaccagccg gcggcctggg cacggcgggc 1020

atcggcgggc ccctcggcgt cgccggtccc atcggctccc tcgtccccgc gaccggcggc 1080

cgcactcccc gcctccgagt ctaccgaccc ggcctcgggc agcagcaaca agaggaaacg 1140

tgacaacaag gccagcacct acggactcaa ctacagcctg ctgcagccca gcggagggcg 1200

cgcggccgga ggcggacggg cggacggcgg cgggggcgtg tacagcggga ccccgtggaa 1260

gcgacggaac tacaaccagg gagtcgtggg gtgagtgctg gcgtcgtggc ctgcgtcttg 1320

gagggtcggc acacccgcac agcggggaac acgcccacag gcgggagggg gggatgatgg 1380

gtgggggatg gggagcccca gtggggcctc cagagcatcg gtggccattc attccttcat 1440

agcttgacca gtctcggtgg acctttcttt ggaattcctt tggaaaaagt ggagctatcc 1500

tctccttttc gtagtcatct ctaccttcct cctctcctaa ctgtccacac cttcccgatg 1560

cattcttgct tgtccttctc ctggatcttt ctatgctcta gaattcagcc tgccctctga 1620

tccctttctg tcctccacac cttgctcccc accaccacac cccaagatga agcccccttag 1680

catcgggcta gttaacttcc tgagaacgtt tctgccttag cgtctttaga tgttaggacc 1740

aggaggtgct cttcttgcca agaatagaaa catccagaat gctccttccc ctcccccagt 1800

ccacgacgaa aatctcctca gccctgaaag acactgcctg ctcttgatcc tttggcccat 1860

cttttatatt tacttaagga aaaaaaaaaa aaaagccagt gtttgccatg tctgtcgtga 1920

gcagaaagca ctgagtgaca gctagcttga agttgtcata gatggtgagc ttttctgagc 1980

cctgacagaa ctttgcagga gttcatggtc ggcagcttct cactgtgagg ttgtcactgt 2040

ggcagaggta gcagtggttt tcatttaggg gtgctggtgt tagtgtgtga atgttgcacc 2100

accggtgact ttgtgtttaa agttcagctc ttacaaaatg gaatcttacc tgagccctag 2160

tgaattatgt acataagctg ggaatgtttc cagcctgctt ttcctttggg aagagcccct 2220

gtgttggctg gattaggtta ctgagtcttt tcttctcgtt ctttttttt ccctttcat 2280

aaacttatgc ttttggattt tggtgtagtg tgtgtgtgag aagtgtagag tgtggtttgt 2340

gtagctccag tatggaaaac cagctctgaa ggtttttgag ggcagtttct cgttttcagg 2400

tactgatctg tagttaggcc tcaggaaatc aatcagtaat cccgtgtgaa ctttcttaga 2460

ctcacccagt cagctctgcc ctggttttgg caaggagaga tagttgtgtg tacctttttg 2520

aaggtttggt aaaatgagtt ggtgggttcc atctgctgta gtgggctggt gtctgctcag 2580

tacactacta ttacaactcc cacctttttat ggaaaaatgc agtcatgtgg ttcaggagtg 2640

atgctgggga atgcctcata gctgccctcg ttttccagag gagatccttc ctggctcagg 2700

cattttgcc agcttcaagg gcgctctcca tggtcatcac cttacattaa agatttgtgg 2760

ttccatcctg ttagccttcc catggcaaac ataaacctgt ggtttagtgg caacaactta 2820

atgctgaggg ttctggtggt cttgtcttcc tcgagtgagc tctgcttagg taatcactgt 2880

caaataatac ctggaaggtc cctagctgca tttcactgat gcctctggtc tgtttctaga 2940

aaagatatgc tataaatcca aagtgctggc tgcccccttaa tcctgaaaaa gttcccacgc 3000

agaagcttcg gatactgcct tgccctcaga aggatcaggg aggaatgttc acttccctga 3060

gggattactg cttaaaaact gattgtaaac ttgctaagcg gcttatcact ccatcagact 3120

tgtattctta ccctgaagaa gacggcagca gttaggagtg gccctcctag tgtgagagat 3180

gcagtgaata gttcctaagg tttgttaaga gactctgggt tttcagtgat tccattcctt 3240

tccgatcttc gtggtccagt ttcttagctt ttaagggagt ttagttatta aaattttcat 3300

ttacttattg tgtgtgtgtg tatatgcatg tgttcacatg catgtgtgca catatgtgcc 3360

aaagtaagcg agtggaagta acaggacagc atattgggag ttggcattct tcttcagggt 3420

cttgtagatt gaactcagtt caccagtgct tgatggcaaa cagctttttc tgatgagcca 3480

tcttgccagc ctagttttgc tttttttttgt ttttgttttt gtttttgttt ttgtttttgt 3540

ttttaagaga cagggtttct ctgtgtagcc ctggctgtcc tggaactcac tgactggcct 3600

tgaactcaga aatctgcctg cctctgcctc cccaagagct gggattaaag gtgtgcgcca 3660

ccaccgcctg acagttttgc tattttagtt acaggtattt aaacagtagg acttctgagt 3720

gtacctcagt atggtgctat tcattatgtg acagaacttt ccctggggag acataacata 3780

catgtctact cactttagat agggaactca aaacagactt aagtgtgaat accataaaag 3840

ccaaaacttg gtgaaatctg actttttggg gggttactta aaggaatatg ggtgaaaggt 3900

tacttaaagg agccagaaat gactcagaca tctgcatcac caaagcctat ccagctctca 3960

aagctaggga cctggagcac atggcacaga ccgcaggcag ctaaataggt agacagtgtc 4020

ctttctaggt gcctcagttt gtctaaaact cctccaggtt ttttctgctt ccaggtatcc 4080

agctggtccc tgagttgtca ttgcagctga gctctgctct tctgagtggg tctctcagct 4140

ttgtttgttt gtttgtttgt ttgtttactt ttgcatggag tggcacagtg aatctggtta 4200

gtttcaggga tatccaagct gttttgagtt gtttacctcc ctgtttaagg agcttctttg 4260

tagaataaag atttcagtct cagaatacag cactgttcag aggtccagca ctgttcggac 4320

attaaatgta gtgtgactct tagcagtatc tcccacgtcc tgaggtttaa ctggtaccct 4380

gctggtagaa gaacaaattc tcgtgcctgc attcttgagt ggactctcca ggtagggact 4440

caggacatgg cagtagaact ctgtccttta tgcctttggg ctagtggctg acaaactcct 4500

gagttttcat taagagtttg aagccaactc ttaaaggtgt ccaggctctt gagtcttttg 4560

gtttccccta acatgcttca tgttcttgca agtgcaagat cctgtttaac cctctttatg 4620

tacgtatccc cttgtattca ctggatagac actctcagta gcccagtggg gcatcacttg 4680

tatggtacct taggtttcat ctctagtaat cccacaaaag gggaaaaagg tggaagagga 4740

ggaggaggag gaagatgaag aagaaaggaa ggaaggaaag aaacaaatat ttggatttca 4800

tcctaaagtc tctctctctc tctctctccc tctctctctc ttttttaaat gaaattactc 4860

tggatttagt tactgtctct caacctttgc cccctgaagc cgtaaaccca agtctagaga 4920

gggtatttgc attgtctgtt atttatttca gagattcaat ccagggcctt gtgtatgtta 4980

taaaaggacc tctgaccaat gggctatttt ctcttgtgct ttttcctttt tttactgttt 5040

gagacagagt ctcagtaagt tacccaggct tgaacatact ctgtagccca ggtgggtttt 5100

gatactatga tcttcctgga tcagtctcct gaatggcagg aataacaccg gacccaccag 5160

gcccagcttg cttgcttgct tgcttccttc cttccttcct tccttccttc cttcctttat 5220

ttatttattt atacaactgt tttcatgtac ccttttgcta gggctggctg tgttgaagga 5280

tgctgtccgc cagcactttc ttgtccgtag aaatgagcca gatgcccttt tcttggaggt 5340

ttagcagtat ttgtggtaga gaaggaagga tacatagagc tacaagcatg ggaacttagt 5400

gaatcggagc cctcactcct gacctggttt tgagaaactt ctgtggaagg tgcctgatac 5460

tttccaacct cctgaggatg agacactgtg gctgccctga gaggtctctg tttgtcaagg 5520

ctaaatgact ttaacaatat agatatcaaa gagacttggg aaataacctc acttttggat 5580

atttgggttg ctctaggaat tggacctggg ctcccacatt tgtgctagag agtgaagctg 5640

taccccagcc ccctgaaaac acaagtttaa gtaattggtt tttgagctaa ggaggtaaga 5700

atgagtggaa ggaagggcag gttaggaaag gatcctggct gagtggtggg cttagtgact 5760

acagctttga aggtcagggg ctaagaggct gtgctctcct gcagaggggc cgcccattct 5820

ccattgtagt gctctccttt ggctgtcagt gctggtggct ttctttagtg ctgctgttgt 5880

gacatgtttc tttagcctaa ccacgcatgg gtttgctgac cctgctggat acctgctcag 5940

cccagcagat gagcacaggt tggtaggaaa gaagttagaa gactttactc tgcctttggt 6000

gctcacttta atttctgtgt gtttgaacat gcagcttact gtaattcttc agtgaaccga 6060

actcttccgg ctcttttgtt ttaccgattg ggatactgaa atgtattttc aagaagacat 6120

catattgtgg attctatgct acctgtaaat taatagttga gaattgctga attaattcca 6180

actgagattc gttccttctg agacctcatg tgagagttag tttgactggt gggtgagtgg 6240

tgtttctttt ggagtcattg gcacaggtag gcctttacaa ttcctgttat ggctctagct 6300

gttgagatgc aaagggaagc atcacccaga gcattttaga atctgccctg tgcttacacg 6360

ggagattagg acaccagaag gaagaaagga aggaaaagga agatgtgaga cgggtgagag 6420

agaggtcagg atcctggtgc actgggtggc cctcatctca gctgctttca ggaaatagct 6480

acctgcccta gtgttgggcc cagaaaggtt cttggtagga atgttatggg tttcttggtg 6540

cactggactg ggcagataga tggcagtctt ccttgatgag ttctttctca gacaatctga 6600

gaattgtaga aatgaggtag acatgagagc agtgaatagt aggcattctt gtttgttttt 6660

gtttttgttt ttttttgaga cagggtttct ctgtatagcc ctggctgtcc tggaactcac 6720

tctgtagaca aggctggcct cgaactcaga aatccacctg cctctgcctc ccgagtgctg 6780

ggattaaagg cgtgtgccac cacgcccggc atagtaggca ttcttatacc tgccgaagct 6840

gaggaaaatc atgggcacct tccctgtggg acacagagac gctgctcttg tctgacttca 6900

cacagctctc tctcctgctc tctgatgata gtgtttagtg gcggacacta gtccaggatc 6960

acacccacaa acactagact aaatcacata cacacggagt gccgtgttct caatgggtaa 7020

tgggccggga aagctgctgc ttttgaagac tctttgttgg tccactgatt agcatatatg 7080

catgtttctg cagagctgac tggacggctc ggagcctcct caggagctga gaggccagta 7140

gactgctctt tcagtttttg ctaaggactc agcacctgtg gaacatcaaa aaggcttcac 7200

atttgtcata ctgtatatat ttgttacaca taatgacttt tttttaaatg attgtatatt 7260

gaatttgaag atggctttaa gctaggcttt ttattaattt acaatcacct ttaaattctg 7320

agaaatttct tgatgatata agtaagactc gaatactaag aactttggtc ctaaaaagtt 7380

gaatgtgggg ccgtttatga tgtctattgc ccagagatta cacattagta tttaatgaca 7440

aaacatagga attctcgctt aggcccttcc tgaaatagtg gtttgtaatt agtgcagaag 7500

tgcttgcttt cctatcagct tagtaagtag aagtgcgcat gaaaatagaa accgttatta 7560

ccacattcca aaaaaaaaaa aaacctgtcg tacttgttac cataatcaac ctcttcatat 7620

gtagttatgt ttcttctttc ttttgagata atcgaaaggt tagtaggaca ttatagaaat 7680

tagtgattga tcattgtagt cttacttcac tgtcgtaaca tctcaatgac tagtttaatt 7740

cagaaccagg caactaatat tttcataatt tgtaacattt tgtattttgt caggtttaca 7800

agcaaatgtg tgttgagtac agctttatga catttgtaaa ttcatacaca ccaccacaat 7860

gaactttcag aactaggtta agttcatctt ggatactcat tatgtttccc tcatggggaa 7920

ccacaaaaaa aaaaaaaaga tacaactatt gtattaactt ggagatctct gatgcccgta 7980

gttagacaca tccttcttgg cactaaacct taacaagcac tagtctgtcc tcctctctgt 8040

agctttgccc ttttgagaat gtgatgtaaa tggaatcctg tcttctgtaa ctttggctgt 8100

tttcctgttg ctgaaatgtc tcggcgagtc attcagcttg tcttatgtgt cagtagttgt 8160

tctgttaccc agtagtgttc cattgtatgg aggcactagt tgaagaatat tccagaagag 8220

tgctttccag tttttgactg ttacaaataa agctgctata aacatttatg tacatatttt 8280

tatgtgaaca taaggcttca ttttgggggga ataaatgccc aaaagcacca tatggtaagt 8340

acatgtttaa agaagtcgct aaccagtttt tatacttcct tcttttgtgt gtgtacatgt 8400

ggtataatca catgcatttg caggtcagag gttcacacca cgtcttcctt tttgctctct 8460

accttatttt tgaaacatga tttctctgaa cctggagtcc actgttttgg ttagactgat 8520

tggccatttg gccccccagga tccacctgtc ttcgtcaatc tccggcatca cattgtgatt 8580

acagacaggc actgccacca tccaccttgt cttcaggagt catatctaaa ctcaggtctt 8640

catgcttgca tagcaatcac tgtactcact aggacatctt cctagactcc ttccactttc 8700

tacacttgat tttaggaggc tgagaatcaa aactaagcca ttttctacag tggctgcatc 8760

atgccaagtt cctgtatgaa ggggtccaga atctatctct ccagtacttg ccgtggccaa 8820

tgtactgtag tacagctctt ttcttctaat aggtgatacc aggcagctcc tgtgctgtgg 8880

tcataccaga ctgattggag taaccctgcc taataagtca tgcccttact ttccatctca 8940

atcatatctg ggattgcagc tcggtggtag aatctttttt ttaatcctat atgcacaaag 9000

tccctgtttt ctagccttgc attgaaaaaa aaatctgaat tcccaaggct tatgtttttc 9060

tggggaaagg gagtgtgttc ttgaaatact cctctttctc ccctcagcgg tgtcttacta 9120

tatttgtcta ccggattggt cttgaactag ggctggtggt ctctgcacct cagattcctg 9180

actagctgga acttcagttg tatgccacaa tactaccctt agtggttgtg gtgtcttgtc 9240

ttgtaataaa taaatgtaat agcaagagaa agaaaaataa attaagtaga tagagtctca 9300

ctatgtagct cactgtgtct tgaatactgg caatcctcct gcctcagcat gccgaatgtt 9360

ggaggacttg ccagtgatgg ctaccgtgcc tgcttgtagt tgttgagtgg aatgaaacat 9420

ccactgtttg tctcccagtt gtcctataat aacctcttaa aaacagcttg ttcaaagcat 9480

gatccaaata tggttctttc cctgctattt aaatcttttg atctataggt ttctctgcca 9540

tctgtttccc tctctattaa atttgttgaa gaaattaggt tacttttttc tttgttttag 9600

ttgagatttt tggatgtggt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 9660

gtgtgtgtat gtgtttagac atgtgtgcct gtgtgtgcac atgcggcagc cagagaggac 9720

acgtgtggtg gtgccctgct cttttgcttt gcatttaatc cctttgagat gggcgctctc 9780

tctgtgtgtt tttggttagt ctggctggcg gacaaactct gggatctgtc tgtcttttcc 9840

cctgtcagca caggggttgc agacatgcat gtagggtcac atgtggcttt cacatgtgtg 9900

ctaggggtct gagttcagat tctcatgctt aggcagtaac tgagccatct cctcagctct 9960

ctgtaaactt ccctgctctc tcctttctcg aatcatggct ctattacgtc actttacttt 10020

gtctctttgg ttagatatta aattcataat tggaactaga gactgttctg atatttttt 10080

tcatgaatat tcttaccaat ggattataca tatttttaaa aggaaaatag ccagagggat 10140

ggctcagtgg ttaagagcat tggttgctct tctagagacc taggtataat tcccagaacc 10200

cacatggttt ataattggtg gtaactccag tcctagtggg gatccaacac cagctgagtg 10260

tggtgttatg tgccttagat ccactgtgga tggaggcagg cagtggatct ctctgagttc 10320

aagaccagtc tggtttatac atgtcctgat ttcaggaaag ctagggctat gttgagagac 10380

cctgtctcaa taaactacaa caaccactta aaggtcaaat ctgaatagct tttgtgatgt 10440

aggtagccat taatgatgtt tgtctgatgg tattaatgca ctaggatttt aacctcatat 10500

ttggcttgga tccttccccc tgttagttgg tacttctaag agaaggtctc cttccttggc 10560

tccctctggt catgaggact cagttgtctc tctattggag tagagcttga gtgaggattg 10620

gggtgggaag acttacaggc acgagggaga agtaagggcc accgtgggaa ggggaaatgg 10680

gctttgggta gcttggggtg tgtacactcg tgtgcatgag tctgtgtgca tctatgtgtg 10740

tgtgtgtctt tctgtctgtc tgtgcgaaaa gagaaggaag ttctcacaat gaattgtact 10800

aggcctttgg tctctggtta gaaattgcat gagagccctt tgcccattgc caccctgtct 10860

tggcttttga tctgtggcag ccaagggaag ccatatgaga tctgtgacct gttagcctct 10920

gctcaggaga caaagttcac tcagccgtaa ttcagtattc aggaacagta ttttttggtt 10980

ttgttttgtt tttcctttca gattagcctt agattatttt tccttgtctg ttttttttt 11040

ttttttttt ttttttttt taaagattta tttatttatt atatgtaagt acactgtagc 11100

tgtcttcaga cactccagaa gagggagtca gatcttgtta cggatggttg ttagccacca 11160

tgtggttgct gggatttgaa ctctggacct tcggaagagc agtcgggtgc tctaacccac 11220

tgagccatct caccagccct ccttgtctgt ttttaatatt ggagccaatc attcttgttt 11280

tcaggctgat agagataagg ttgtaaggtg actccttccc cctcagacac tttaaaggga 11340

accacttata acagtagagc aagatcattg agggcatggt ggcctggaga gcaagactgt 11400

gaggactctg gaccctagcc ctaggtcagc tttagctttc tcaggagttc tttgtggagg 11460

cagcagtcag ttgtgggtaa gatggctgtc acaccctctt tttttggttt tctgagacag 11520

ggtttctctg tgtagccctg gctgtcctgg aactcactct gtaggccagg ctggccttga 11580

actctgcccg gtggctgtca cacacagtct aaataaagag ggtcttaaga tgggcagtgg 11640

tggtgcacgc ctttaatcct agcacttggg gagcagaggc aggcagatta ctaagttcga 11700

ggcctgcctg gtctacagag tgagttccag aacagccagg gctacacaga gaaaccctgt 11760

ctggaaaaaa agaaaaaaag aaaaaaagaa aaaaaagttc tcttcctttt tgtgtcctcc 11820

tcaaagtata tgaacttggt tgagttttga caagcagttt aggtttatgg aaaagtgagt 11880

gggcagttag tccagtttcc atgtgtcctc tgcgcccagt ttcccatact aagatcttgg 11940

tgtacggtga tgaacttgat gggcctgatg ccgttaagtt cctggagctc aggaaacatg 12000

tgacaagatg gttctgttga ccacccaatt ctcttttatc cacctagtca ccccccccc 12060

ccctttttct tcctgttcct gaacacctgg caaacacctg tcctttcttt gtctcttccg 12120

tttgccatac cctgggctgt attctaagtc gccatcacta agtcttttcc tgttaccttt 12180

cgctcggcag cctgcttttg agatccttta tgtattttcc tggcttggtt tagctgattt 12240

atgtagtgct aagtaatact gcatggtata gatatgttgg tctgtttatc cactcaccta 12300

ctggagaata gagtgttgct tccaagtttg gcattggtgc acaaagctgc tgtaaatatc 12360

cacgtgtgag ttcttgtgtg gccatacttc tagcactttg aataaacacc agggaacaca 12420

actgctgcat tatatggtaa gaatactgcc aagagggtct tccaaagtgg ctgtgtcatt 12480

ttttgcattc ataaaacaga aaatagggtt tcttgttatt tcacttcttc ccctgggtta 12540

ttgttttggc tttttgccat tctagtatat gaatagtgat agcaatttaa tttgtggttc 12600

tgatttcctt catgtgctgg aagtatctga atgcatcaat gttgagtgtt ggggcggctg 12660

agacaggaag gtggtgcatt caaagccagt ctgggcttca tggcaagaca ctgcctttta 12720

gggcttttag tggccaaacc taggatctca tacatgttag gggtgcacac ttgtcactga 12780

gatacatcca agcccaaggc cctgcctcaa gatgaagtaa attagtaata aatgttaggt 12840

tatgagagct ctgccctcat gactagattg atattattct tgttcttttt ctccctttct 12900

ccattttcat atgtattgta tgcatgcata tgtatgtgtg cctatgatgt gtgtgtgtgc 12960

atgcacatgt atacacatgt atatggaggc ctgaggctga tgtggagact caccctcagt 13020

tgctcttcca ttactggtgc aggatctctc aagcccctag cttgctgatg tgcctatagt 13080

atcactagcc agcttgcttg gggggatccc ttgcctctgg cgtctctgta attataggca 13140

ggccactatg cctttttctt ttttttttta agttttgttt attattatac ataagtacac 13200

agtagctgtc ttcagacact ccagaagagg gtctcagatc tcattacata tggttgtgag 13260

ccaccatgtg gttgctggga tttgaactca ggaccttcgg aaggtgcttt taaccgctga 13320

gccatctctc cagccccact tccttccttt ttaaagaatt atttatatat tatgtgagta 13380

tactgttgct gtcttcagac acacaggaag agggcatcag atcctattac aggtagttgt 13440

gagccatcat gtcgttgctg cgagttgaac tcaggatctc tggaagagca gtcagtgctg 13500

ttaaaccacc aaggcatttt ccagcccttc tcttactttc ttacattgct gccttgtgtg 13560

tcggtgttga catttctctt tcatatgctt cccaccatgt cgtgcctgtc atgagggagc 13620

agaaaggctc acaagtgagg gatagttatt ttcttccttg tttttccctt tggtgaatta 13680

agatctgttt ttgctgtgta gcccaggctg gccttgaact tgagttctgc ttcagcttgt 13740

ctagcactgg ggttacagac atggctaaat catctttatc cttccagctg ctagaactat 13800

gggccaaata aagttttgtc cattgtaagc tacctggtct gataaagtct attgtagttg 13860

tataaacaca gacaaagagc accagtgtag caaaaagcta cacctccacc cccatacaat 13920

tactaaagta tctgttctga tagtttgcgt attatttatt tgggatattt ttcttgttga 13980

aatttaagac ttcttggtat gttttatttg agatattttt cttgttgaat tttaagactt 14040

cttagtatgt tttagaatca gcctatcaga taaggacttg cagatacttt cttgcagtct 14100

gtggcttaca ttatcccatc tccccacccc cgaaaagttt aatttcagag tagtcaaata 14160

attataatct ttcagagttt gtgcttttgg taatatgtct accaaaacca agaacactta 14220

ccctttttct taatatttag aagttgctcc atttattgat tgtttagaga caagtcttgc 14280

tatttagctc aggatagtcc aggttagcct tgaagccaca gtcttatctc aaggttgtag 14340

gtatgagaca ttgattgttt ttctttcctt tcctttcctt tcctttcctt tcctttcctt 14400

tcctttcctt tcctttcctt ttctttattt attttttttgg tttttcgaga cagggtttct 14460

ctgtgtagcc ctggctatcc tggaactcat tttgtagacc aggttggcct tgaactcaga 14520

aatccgcctg cctctgcctc ccaagtgctg ggattaaagg tgtgcgccac cattgcctgg 14580

ccaattgttt gctaagctgg agtcttactg cattgtccag gttgctctct atatcctcaa 14640

gtgacccgtt cccttctctt cctgagcccc cggcaatact gcccacttca ctgtctccac 14700

aattttgttt ttccagaaag tcacatatga tgatgtagtg tcttggtttg gcctcactta 14760

gcaggagctt tttaagattc taccatgtct tttttgtttt tttgtttttt ccttctattc 14820

ttttttttttt ttttcttcct ttccctgcct ctgcctccta agtgctggga ttaaaggcat 14880

gccccaccac ggactggtac ttccatgact tgatagtctt ccttccattt agaatgactg 14940

gcatgtgcca ccagacccat attttttttgg agttttataa ttttgtgttt tacattttag 15000

tttgtggccc attttaagtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtggtat agtatctgtg 15060

tctagaattg tttcatttgt ttaggtttat ttatttaatt tatatgtgtg agtgtttagt 15120

ctaaatgtct gtatgccaac catgtgtgtg agaagtcaag agagggtgca gattccctgg 15180

tactggagtc atggatactt gtgagtttcc gtgtggctgc tgtgaatcaa acctagggcc 15240

taaggttaat aagggctcta aattgccgag ctatctcttc agcctctaga atctgtgccc 15300

cgcccccccac ctttgtatag ctctgattgt ttgggaattc tgtctgtaga ccaggctggc 15360

cttgaactca cagatatctc tacctgcttc tgcctctcaa ataatgggat taaaagcgtg 15420

caccactgtt gtgggaaata tttaagaagt taacccacca tctctctgct ccactggtcc 15480

gtgctcctgc tccagtaccg gtactggcct gccacaacac tatgtcctgg cgcgtcccac 15540

tttggcctgt tctcaccgct gagctactct ctcccagcta gcgggttgat cccgctttca 15600

tgcaacaccc tacacacccc atgatcagcc atctcaacac ctagttaccc agtagaaaac 15660

tgacacttaa agcttaataa tccaatcaga tgtatataac aataagatca caagttacaa 15720

gatgccaata caataatttc agagccaact gataaggata aagctttacc ccaattattc 15780

taatctttgt gacaatctta gctacttgtg gctgttcaaa accatgtggg atcaggatca 15840

tcttcctgtt tgtctgcctc catgttggct tctcccctcc tcctacctct ctctccctgt 15900

cccccaaact cttagctcca actccccttt cctgaagtag caatgaaata atgttatggc 15960

tcggggtcac tccagcacga ggaactgtac taaaggtcac accgcattag gagggctggg 16020

aaccactggg atccttgttt ctttcattaa agtttcagag tctccttcat atagggcctt 16080

tgcatatttt gttagagttc agagttagat tgtttgtttg tacgtgtgct agtataaatg 16140

atattatgct tcaagtttca aattctagac ttatttaata ccttgtatct ttaatcccaa 16200

gtgctgggct taaagcatgt gccaccactg ccctgctctg gccttgttct taatcggagt 16260

gggtgggaaa acatctccct tctcgctgtt ggctttttga agattgtttt gaaaatcagg 16320

ttgaactttc cttttctaat tgctgaggtt ttttgtgaaa gtagttaaaa gtttaaccct 16380

tttttgccta ttaatatgat tatagaattt ttcttctctg gttgcagtaa tggatattat 16440

ttttgaactt tgaactaatc ttgcatatct ggagcaagtt cattcggtta tgtttattta 16500

ttaatcatcc tgcttcagcc tctttaagtg ctgatatacc agctgtgcac caccaagccc 16560

agcgtcttat ttaagtcttg gtagttatat cttcatgcat tggtatgtct catttaggtt 16620

aacagatctg agggatattg ttcttcatga cacttattaa tggctgtaag atcagtagtg 16680

attatttgcc tttcattttt tgtttgttta tttatttatt tttgattttt cgagacaggg 16740

tttctctgta tatccctggc tgttctggaa ctcactttgt agaccaggct ggcctcgaac 16800

tcagaaatct gcctgcctct gcctcccaag tgctgggatt aaaggcttgc gccaccaccg 16860

cccagtttgc ttacttattt ataagttgta tgtttttagc caggtggtga cccatgcctt 16920

taataatccc agcttttggg aggcagaggc aggcagatcc ctaaaattcg aggccagatt 16980

ggtccaagga atggcttcca gggcagccaa agctacatag gaaaatcctg tctcaaaatc 17040

caaacaaata aacaaaaaaa ttgtatgtat gagtgtgtac ttctatattg gctttgtgaa 17100

tatgggtgta gtgtctgcag aagccagaag agagcattct gttcccagga gctgcgggta 17160

ctggggactg aatgctcaga atcgctgagc tgtctctcca gcctcctttc actgctagta 17220

ctagtaactt aatatttgta tgtgtatttg cctgggagta tgtttgtgca ctagataggt 17280

gcttggccag aaggcatcag gtctcctgga actggagtca caggtggttg tgagccacca 17340

tgtaggtact gggagcagaa ccgggttcct ctgcaaaagc aactggtgtg cccttaacca 17400

cttataattc tccagccctg atattggcag tttttatatg ttcttcacta atctggctac 17460

aagttgacca gtttttggtt ttttttgttg ttttttttaag aatttattta tttattttat 17520

atatatgatg agtatgctgt agctgtcttc agacacacca gaagagggca tcagatccca 17580

ttacacatgg ctgtgagaca ccatgaggtt gctggaaaac agtcagtgct cttaactgct 17640

gagccatctc ttcaacaccc tgttagtttt tttgtttttt tgtttttttaa ataaaagtat 17700

acatatacat tttaaatttt atatttattt tatgttttca ttttttctgc ctgtaattct 17760

gtgccccatt cccattcagt gtttgcaggt gccaaaggaa ggtgtcagat cttttggaac 17820

tggagttaag ggtggtggtg agctaccaca taggtgcagg gaaatgaacc cttggtcctt 17880

tgcaagaaca gccagtacat gtaacctgtg aaccatctct ctagcctatt aaggttttat 17940

agctgaaaat atgcccttct ccctttaaaa aaaaaaaagt gctggatata tcagtttctc 18000

tttttttgtc tgtgtgactt caaagtgcca aatatgtaaa acaaccagag gccagctatg 18060

gtggcacagg cctttaatcc cagcacttgg gaggcagagg caggtaaatc tcttgagttc 18120

gaggacagcc tggtctacag agtgagttcc aggacagtta gggctctgtt acccagagaa 18180

cccggtcttg aaaaagcaaa gcaaagcaaa ccaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 18240

tccctaaacc aacaaaccaa agaacaacaa caggaaagaa ctaatgagaa tgctatatcc 18300

atggtccatt gatggtgaag tgataaacaa catggtgtag ctctacacag taggctgctg 18360

tttactgtta agaggagaaa ttctgctgtg tgaaaagcag gcacagagga caagtattat 18420

acagtgttgc atattatagg aaccacctag gcagtggaac atacagaggc agaaatcatg 18480

atggttattg ccaaaggctg ggggaaagag gaaatcgggt accatgaacc ctaacagttt 18540

caactgagaa tgttaaaaac ttgaggagag ccgggggagtg gtggcgcatg cctttaatcc 18600

cagcacttgg gagacagagg caggcagatt tctgagtttg aggacagcct ggtctaaaaa 18660

atgagttcca ggacagccag ggctatacag agaaacgctg tctcaaaaaa caaacaaaca 18720

aacaaaaaaa ccaaaacaaa acaaaaaaaa aaacttcagg agaacaggta gtggcaatag 18780

ttaaacacta aggtgagtga atgtactaat gacatagatt gtgtaattaa aagtggctga 18840

aagcacacta ctacttggtg agcataccta gggtcctggg tttgagccct atattgggag 18900

gaaaacaata gttgtaatgt taaattatgt attatatata ttttaccata atttgtgaaa 18960

atgagaaaaa aatttaaaat tattttattg tgtcttatgt gtgtcttatt tgtgttggca 19020

cccatcatgt tacagaaagg tgcgagccag ctggtgtgag ttttgggaac agaccttggg 19080

ttctctgtcc tgggtgctta taactgcaga gccacttctc cagcctggat gatttattta 19140

ttttttaaaa aatctgtgtg gtattgataa tggaaagggt ttaaaggaag ctatttgaaa 19200

tgtttaattt tcatggtggg aggtgactgg ggatattttg agcctctgct actgagctac 19260

atttccagct ttcaaaattt taacttaatg ctagtattag cattatttaa ttttcatttg 19320

ttactgtttt gatagaattg ttatatatag ttaggatgtt ttatgatgag taaatcagca 19380

caaaatcgtt tatttgtgtt gagtcttgta agggtctaag aatcgctgaa agaagacccc 19440

agactcaata gtattcaaag acaaagagtg ttctgtagaa acagccagca tgagtgggtg 19500

gaggatgggt gggggactga agggggtggt caaccatcca agcaaaatgg caaccatggg 19560

ggaggggtct cacagaccca ttttaaagcc agttacggat tttccagttg tggttgggtc 19620

atcttcaatc aggattggtt gagcttatgg tatgggatat ttgtacactt ctgattggtt 19680

cctacctgga gggagagagg gttaccttat agggactatt tctgtatctg ttataagccc 19740

ctggccagat gtcagagcag ttgctgattg gttgctcttt ttcttcgttt tttccaagaa 19800

gcctgggatg tcctgggaaa ttgaggctta aggcctaaca tggctgccta ttattctaaa 19860

atggagtgag ttaggtcctt tcagtttgat actgtagaac atatggatgc cttcactgct 19920

ctgcttattt gtagccagat tctgagattt gggttttgag attgaaggat cttcaggggt 19980

cagtggagca tagctgtgtt tagagtgttt gctcaccatt caaaggtccc tatgtttgat 20040

ccaacaactc ttcaaatcaa cagaacacca aaataaatta cttaagcctc agagattcta 20100

cctggttttt ccttactaag tgcagaagct gatactgccc ttccctggag ctgagcccgt 20160

ttgcccagca tgctgggtcc ctgtgaacac ctgaatctgg tcctgtcaac ccaggcccgt 20220

gataacataa aacctggggc ctctgtccat gcctgctgcc tcttttcaca gctttgcagg 20280

taacagagca tgcgtggtgg gcttgacact tctttattta ttttatgtat atgagtacac 20340

tgtagctgtg tagatggttg tgagccttca tgtggttgtt gggaattgaa tttaggacct 20400

ctgcttgttc tggccaaccc tgctcgcatc agaagagggc gtccgatttc attatgggtg 20460

gttgtgagcc accatgtagt tgctggaatt tgaactcagg accttcagaa gagcagtcag 20520

tgttgagcca tctcgacagc tcttcttcat gccttttaag tcctgattgg taactgggat 20580

tgaggactgg aaccttctcc tgggggactg acctaacagg tggtgtagtg tgtggtggtt 20640

ttgacaccat atttataaat gatcatgcgg cacaaattca gaactaccat tcaaggatct 20700

attgacggga tcccagagct ggccggttgt cagaacacat ggaccattag atgcctcaga 20760

ctcattgctg tgaccagagc tagtgtggaa gtgggggggct gagaattcca ctcaggatgc 20820

agtatctctt cctcactact cactcttctg aattaaggcc aggccaagtg aggtcaacct 20880

taaaacttaa catgggccgg gtgtggtggc acattccttt aatcccagca ctcgggaggc 20940

agaggcaggt ggatttctga gttcgaggcc agtctggtct acaaagtaag ttccaggaca 21000

gccagggaaa cagagaaacc ctgtcttgaa aaaccaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaacctt 21060

aacatgagca agtggattgg tttaggcctt aacaccatgc tttttaaagt taaaagtgaa 21120

aatgcttatt aaggaatctg aggttatatt gcaaggtttc tcttattaaa ctttttggtc 21180

tttaggcagg ccagcttgtg acaggcagag gtaggcagag ttttgaggcc agactggtct 21240

acaaagcacg tcctaagcca gccagaacta tatagtaaga ctttgccttt gaaaaaacag 21300

aaaagacgag aaattggtct tgcagtgaaa gtgttgggtc tttttgtttc cttttggctg 21360

ggtttacttt taagtgagac agtgagttag aggaagaggg tgtacctgtt tacatgtgaa 21420

cattgtgtgc cgggagctcc ttactaagtt ttgaattttc cttaatggaa tcttagataa 21480

attacctata ctttttgatc tggaattttt ttcttaaagt ttatctttgt aacaacttaa 21540

aacaggaaaa agaggggtta gagtcgtaca taactaccat tctgagttct gaccttgtct 21600

tgggaggtgt aattgtttct agtgttctga ggagtcttgc aaacctgcca ggtaaactgg 21660

acaggaacca aagaagtcat tatttagtaa tttatatgtg gtatttttaa acttattcac 21720

atgtaacctc tcttagtctc cccctcgccc tctttgtgga agtcatgtga atgttctgta 21780

gacttcagtt gtagggctgt gcagttgttc ctgctatgga gattgaacac ttgctgctct 21840

ctctttttt ttttttttga gacagggttt ctctgtgtag tcctggctgt cctggaactc 21900

actctgtaga ccagactagc ctcaaactca gaaatccgcc tgtttctgcc tcccaagtgc 21960

tgagattaaa ggcctgcgcc accacgcccg gcacacttgc tgctcttgta gaagacctga 22020

gtcctgagtt tggttcccag tacctatgta gggtgactca caaccacatg taactctagc 22080

tccaggggga tccaatatct ctggcctcat caggcacctg catatataac ccctatgcat 22140

taatgttgtt ttgttttgtt ttgttttgag atagcacatc tgcttgtctc ttagttcact 22200

atagagaatg acactggcta cgtaggatgc caagtaattt aaaagttatg agctgtgtat 22260

tcctggaatt tcctgtgtag ttttgaaact gtagttgagc atggataact gaaaccacta 22320

aaaggaaaac ggaggtaagg ggtaggagtg ggcggggcct gctttacagt gctctgctga 22380

gccactggcc cagggatgag tgctgaagtg ctttctgtgt ttcctaacct gctgctgctg 22440

cgagcattct ctgtgcctgc tggagtctct ctgcttgtag aacagagctg agcagttcac 22500

tgtccaacag gatctgccta aggatctgga gctggccctg ttgctgagat gataagaggt 22560

aaagcgacac tcaggagatt gctggaaccg ggcagcggtg gcgcacacct ttactcctag 22620

cacttgggag gcggatttct gagtttgagt ccagcctggt ctacagagtg agttccagga 22680

cagccaggcc agggctacac aaagaaaccc tgtctagaaa aaaaaaaaag gagattgctg 22740

gatctcactg acactgctcc acaactcctg ggaaggtgga cagggcaggg ccggtctgct 22800

gggcgccact atagaaatat ttgttaaaat gctaggatgg tgatatgaag gtggttggca 22860

gatgttggtg gttggactga ttgtgtcaaa acatcaagca tcaagagaag gcttaaaaaa 22920

tctaatatct aaagtctttg tcttctacta cttgaataca gcatgcttca agcatccctt 22980

acagttggac atctaaattg tttccttttt gtctgttgga aatgaagctc tagaaacatg 23040

cccagcattg gctttgcagc tattgtcttc gtctgcgttg cttagaatac gcttcttaaa 23100

tgttgccagg gatcttgtga ggcccagcag tgagggaggg agcctggcac tcagcttgga 23160

gcctcttctc cacccatgaa gagtagagat ccactctttt gtttgttggg atggtgcttg 23220

tcaaattttt gcctttcaga ctcttggggt gtgtgtttca caatggaaat gagttacttg 23280

ctgttgacta tggagtttga ctagtgtgtt aggtttttag gggaagaact gggggtactt 23340

cgcatcacca aagtggaaag gtgtttgtcc ttggctataa gatcctgcac gtaggactta 23400

ggtagggtgg atacaggtcg gtgctagagt gcttgcttat tactgtatcc caggaacttg 23460

ggcttggtcc tcagtgatgt tgagcgaaca agcagattaa tgggaacttg ttagttcagc 23520

agcagctctg tctgccagtg agtgatctgt cataaaatga agcggggctc ctcggtcagg 23580

gtcagtgtaa gtgcgtgccg taggtgcttt ttggtgaaga agttaaggta ggaaggggct 23640

ttgagtttgt gaggattatt gaatattatc ctgtgaaaac agcagaccag gagagagaga 23700

gagcttagct gggtacacgc cacaggttga aaactgctga tgtagaatga ctcaggagag 23760

ttttatttt acatttcatt gatttgtctt tcctgttttc ctttccattt tgtttattgt 23820

gttctacatt tttttctaag gacagtttta attccttttg tgggcttgat agctagtcat 23880

atttttaaga tttgttttac tttatgtata tggatgcttt gcctgaatgt atataaatgt 23940

actatgtctg tgcctgatgt ttttagagac cagagacatc tttaactgga tttacaagtg 24000

tgggccatca tttgggtgct gggacaggat ctcagtctat acagtgacag ccagtgctct 24060

taaccagtga gacatctcat caatcatttt taaattattc ttcttttaac tgtgtgtgtt 24120

ttagtgtctt tgtttatctg atgaatgtat ggagatgaga aaacaggttc tgaactcagt 24180

tctttttact ttttttttttt ttttttgaga caagtgtctc acaatgtagc tctggctacc 24240

ctggaatttg ctatgtagac caggccttga ttcacaggca tccttctgcc tctgctgccc 24300

acgtgctggg attacaggtg taaaccacac atcagacctc atttacaatt ttacttgtgt 24360

tatttcaagt atgtggtaag gaatacagag taacatcgaa tctttgagca tctacccctg 24420

aatttaagaa actctaattc tattttaaac ttatttttctc cttcccttcc ctccttaagg 24480

acaacagctt ttcagatgta ttacacacta cgtggtgccc ctcctgcttt ccaggtgatt 24540

gttgccacag gcaggacagg accttccctg ttcttcccaa gtaatgcgcc atagtctgta 24600

cttacatcca tgagcaatgt gcactgtatt ctgtacttac aaacattgta ttagtgggtt 24660

atctttctta ctttagaaaa ctatacgtgt gagcattcat atatacatat ggcacagctc 24720

tgtagttcag aagataactt ggaatttgtt tatgtgcacc aacacttcag tgtctttgtg 24780

ttttaggaga gcttaatttg agaaacatgg ctgcagaata gaaatttaaa acccatgtat 24840

tgccaggcct ggtggaatgt gcatggagct cgaggtgctt acaagaccat ttgcaggttg 24900

tgtcaggatg ctaacatttg ccacctgttt tcaagccatg taacctcttt ctagtggaca 24960

ggtgtcatta tgtccacttg atagatgaag aaaatgaggc tgaaggaagt atagggaccg 25020

gtatataaat gtgtgtcaga agcaggtata gaatctataa ggcaaggctc cttttgcagt 25080

gatcaaggga ctatagtcag tgatcttggt gcttccagga agcctgtggt agagtaggac 25140

caccgaagtc tcagcgagca cttacgtggg tgctggggag tctgaactgg ttctcatgct 25200

tgcatggata gcatgggctt tacctactga gctttagctt gttaaatatg tcatccagtg 25260

gcattcagca cgtttacatc attatgcaag cctttgtttt tgtttttttaa ctttttttatt 25320

tattttatgt gtgtgagtgt tctgcctgtg cgccatgtgt ttgcattgcc tgcagaggga 25380

ctggagttac agatggttat gagggaattg aacctgggtt ctctgggaaa gcagtcaagg 25440

gctgttaggc tgtttagtgc tatagattga acccttgaat gcaaatatcc taccaaagcc 25500

ctgctattat ccattccttt ttaagcagtt aaatatttgg gttgtttgct tattttgtct 25560

tttgtggccc tggttgttct ggaactcact ttgaccaggc tggcctcaaa ttcacagaca 25620

tccacctgcc tctgtccccc aagtgctggg atttacgaat ctctgctttc agctccttta 25680

tatttatatc tgggagggaa attgttaggc cagatggcaa ctctgtgttt aagtttgaaa 25740

tgacatttta tatttttat tatttttagg tagggccttt gttgcctagg accttgagtt 25800

cccaagccta ctggatggat tgctagaaga gacttaaaga cttaaagatt tgtgttagac 25860

ttcagaagcc agagccaggg ctagtcgtgt aagcctgtga atttgatccc tggggcctgt 25920

gtgaggttgg aaggaggaca accatagagt tgtcctctca cctccactta ggtgatgtgg 25980

cacaggttgg acatgggatt gcataagtgt gtgcatgtac acatgtgcat tcatgcacac 26040

atacactcac acacacagaa taaaaaattg tttttaaaga taagcatcta gaaacatgac 26100

taagccacag gttggtggtt cgccatatgc tttccactga actgggagtg ttagcagctt 26160

ggttggtcag cattgtgaac ggcagcaggc agcagcagca ggagcttctt acaggtctta 26220

gacagcctca gctcctggga cccctgccct gaagcggcag cccttgagag tgacacatgt 26280

cacagtcctc tgacctaggt gccaggatct ccatcctttg agagaagcta gtgttgcgtg 26340

tcttaggcct gtaggagcgc tccctggaga gagaagcttc tgctgcgtct agagcccagg 26400

cctacattgt cttcagctcc tcacagccct cattgtttct gctgcctctt ttgtttctgc 26460

cctgacaccc tagctgccct tgtgtattta ttgtcactgt ctctacaatg gctgcttcca 26520

ccctctcttt tttatggcag cagcctagcc agctctgcta attatatagt tagaagcaaa 26580

gaaaaaggca caagaatcct tttattggtc ccagtgttgc agtaccagcc caggagcccc 26640

tctccagcgt ggttaacaga gagctgagca gccttcagtg tgaccagaaa tggaccagaa 26700

atggacatct ctatctcaga atttcatgaa aaagaacaac tgtctgaacc aaaaaaatgg 26760

cacagtccct tatgcaaatg aagaactctc cttacactaa ttgtaggctt tctgtttccc 26820

cttgtttggg tgaaaatgcc tgcaaggtaa actgtcatct ggacctcact gagtctttca 26880

tggtaaaatg tctagggcaa tgcgtttcac acaggccagc cccctgcttt ctggagctgc 26940

agttactact ctcgggtagc aagcagcagt ggcagctgag gaacttcatc tgatacctca 27000

gtgcagtatt cacagccaga cctatgtgag gatagtcctg cagctgatgg atggcagcct 27060

gggtgccagg gagagctctg atagctgtca gttaggcagg tggcccttag aaggatgctt 27120

atagaaaaga caagccttcc tgctgcagcc ttcatatcat agtgggtttg ttttctgttt 27180

tgtttgtttt gttttaatgt tttttaaaat ggggaatgtg ggaggggggat gtatgctgca 27240

tgtatggagg gaggtcagag gacaacttgt ggaagttact tctctatttt cactatgtgg 27300

atcttaggga ttggacacag gcagcaagta cctttaccct ctgagccacc caatagcaac 27360

tctgtttgtt ttaatgtagt tatcctctta gatgtaaatt gatgtctgat tgtggttttc 27420

attagttaaa ctgtggtggt ttgaataggt atgtctccca tagacttctg tgtttgaatg 27480

cttggcacta ttgagagatg tggccttact ggagtaggtg tgggcttatg ggagggagtt 27540

tgtcactgtg ggggcaggct ttgagatctc ctatgctcaa tctctagccg gtatggaatt 27600

cagtctcctt gctagctaag gatttagatg tagaactctc agttatctca tctctgtgct 27660

gccatggact gaacctctga acatgtaagc cagcctcaga taaatgctgt cttttataag 27720

agttgccttg gtcatggtgt ctctgcacag aaataaagcc ctatctaata taatggctaa 27780

cagtgcattt ttatgtgtct attgcaatct gtctttcttc tttggagaaa tgtctgttta 27840

gacctttctt ttttcccttt tgcattgttg aatcatgctt cttacataat ctgtcaggat 27900

agtatttctt tatcaaatat ataacttgca aatatactct cccattctgg ggattttctt 27960

tttactttca gttttttaaa aattggcttt aaaaattttt atgtgtatga gtgttttcct 28020

gcatgcatgt ctgtgcacca tgcctggtgc ccttggtggt cagacgagag cattcggtat 28080

cctgaaactg gagttacaga tgttgtgagc cagcatgtgg gtgctaggaa ttgaaccctg 28140

agtactctgg aagaccagca ggctctccta aacatgagcc atctctccag cccagtcctt 28200

tactctctta atactttact cttttgcaca aaggtttaca atttttgatt aaattcaatt 28260

ggttcttcct tttatatgtg tgtttagtgt catgtcttaa gaagtcagtg ccaaatgtag 28320

tgtttcctac agtgtgcttt ccagagtttg aggttttaag tgtggctttt tggcactctg 28380

agtgaattat tgaatattgt tgaaggtaag tgtctggcct tattcttttg tatgcggata 28440

tccagttccc tcagcaccat ttgttgcatg atctattgaa cagtctttgc tcactagttt 28500

gagttatttt tattatgtta actaagagtg cacagaaata gaaacttctt gtgttcaagg 28560

atgatttaaa aggaaacaaa tttacgagtt agagatgcta ttgaaatcgt ataagatgtt 28620

aattttcatg gcatctcatg ataccactcg aagtgaacat tggtggtgtt gtgtgatgtg 28680

gaagtgtatt taggtcctgg ccagagtgac acccttcggt tatgaaaatt tggcccttgc 28740

agcagtgtca cctgctctta cttggcatgc atgcatgcat gggtcaccaa gttgtgcttt 28800

gctcttggct gttaatacag accaggtaaa tctcttgcgt ggcctgagcc ggacaagcag 28860

gtgcagcagt atgtatgtgc tgggacacag ggcagccctg tgctcccaag gaaggctagc 28920

ccttagccca aacagaaacc atgtgagact tcctgtggca ccgtccactt tctcttgtgc 28980

tcctgaaggg ttaattcccc ccacccctga gagttagccg ggaagaggga attatttaca 29040

cctcgtctga caaagggagc ttgttttgct tttcccagag gaattattta caggatcctt 29100

gcttctgtgc tccttctgtg gttggttagg gtgcttcctc atggctagtg accccacctt 29160

tgcctcagtt ccactgtaac cacagctttt cattgactgc aactagattc aaagcttgtg 29220

ctcccagtct tagatgggat taggatgttt gctcttaaca ctgattttac tgccaagatt 29280

ctgtcaagtt gaagattcac tacatcagtt ttgtttgcat gaccatagag ttcttcacag 29340

ctaaattctt aactgggttg tccctccctg tttaaagtgc tagactaccc atttgatttt 29400

taactattga aaatgagtga tgctgagata agcttccggg tgaggacctc atgcccctgg 29460

ggcagagagg ttctttagct gttttctgct tggatacagt ttggtttaga tattcagttt 29520

ggttttggtt gtttggttgt ttgttttgag acagggtttc tctgtgtcat cctggctgtc 29580

ctggaactca ctctgtagac caggctggcc tcaaactcag agagatctcc tgcctgtgcc 29640

tcctgagtgc tgacattaaa ggtgtgtgcc accaccacct ggctagaaga tggagtcttt 29700

ttatgctgtt ctgagcaaag agtctccact ttgtaggctg tgaaggcaag tggctgaaac 29760

tggaagtgaa gctctgccta gctgctggaa ggagtggctc tccccccccc ccccccccagg 29820

cggaagtgtt ccttgtcttg tatgcatgtc aggaagtgta gtaatcttgt atgacttcag 29880

gatgggattc atttagtatg atagtataca acatttttct aagtttgtat caagtcatag 29940

ctaagcagat tatatatata tatgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgta 30000

tatttttttt tttaaataac caaaacaaga gtgttatgtg aattaacaca ttatgggcta 30060

ggtatggtgc cacacccacc agtgagagtt tgaccatgct ctagtgaata tatagacaat 30120

acaaactggg ctttttccct ttgattttta cttattattt taatctatct atccatctgt 30180

ctatctgttt attttgatgg gggggaataa caagggcaag gtggtcatgg aaagactggg 30240

aagtgagtgt gatgggttgc ataatgtgag tcccagagga tcactgaaaa tactacatgg 30300

aaaaaaaaag agaatttcaa catatgaacc agggaaatgg cctaggatgg agagagctga 30360

gtggcagagc acttgtctgt gtgcaaggct tcgggtgtga ccccagcact gcaaataaat 30420

aataacaaaa gggaaagggt tcactgatcc agcaatgtag gtagatatca aaatattgac 30480

actgaaagac taaatgagta accctacaag tattttctgc ataatttgct ttatatgctt 30540

tttataaaat tatatataac tatacgagat gcaaaactaa agtagtaaaa aggacatatt 30600

aattgttgct gacgatgggt aaaaataaaa gcaggctgaa ttatagagac ccaagaaagc 30660

ttgggaaggt gtcagtgtgt tcactattac gattataaag atagtctgac atccactggc 30720

caaaatcaag ttttaatgtg tagcttatta ttatacttaa gtgttatgga gctaaaataa 30780

taccggtaaa aacctcagct tcactgggtg gtggtacaca cctttaatcc caacactcaa 30840

gaggcagagg cagggaggca gagaggcaga ggcagaatct gtgagttcaa ggccagcctg 30900

atctgcacag agaattctag tacagccagg gccaaataat acagaataag acaagtcctt 30960

attctcatcg atgtgtatcc tcattagctg ggtaatagca cacgagctga tagttctggg 31020

gacttgggcc caggcctcac atgctaagaa agagcactat cactaagcta catgtctatt 31080

cagtgttttg agatagggtc ttgctgcata gtttagacag gcctagaact catgatcttt 31140

ctgtctcagc ttcctgagtg ctagaattac aaacatgcac accactttgg ctgatagagt 31200

agtttattct aaaatgcttt taaaattgga accatgtaaa acaatcaatt ttagtaatat 31260

aatctcttgt tcatttttaa agttttaatt atgagggatt tattttcttt ttaagattga 31320

ttttatttta cgtgtgtgtt ttgcctgtgt cctgtggagc tcagtagtgg ttgactactg 31380

gagctggagt taaggatggg tgtgaagtac atgtgggtcc tgggaacaca acctgggtcc 31440

tctgcaagag cagcaagtgc tcttaactgc tggatcactt ttattagttt aaaaaaaatg 31500

tgtatattat ttttctgcat acatatctgt gcacctcttg catgtctggt gcttgcagaa 31560

accagaatag agcatctaat ctcctggagt gaactacagt tggaagccaa tatgttggtt 31620

cggagacttg aactgggccc cctggaagag cagcaagttt tttcttaacc agtgagtgag 31680

ccatttctcc aaccctaatg tgattctctt cattagttta tctatttact tatttgagga 31740

aaagcctcac tatgtagctc tagctggcct ggagctggcc ttgaactcac aaagatctgc 31800

ttcctgaacg ttgggattaa agttatgctc cagcatacct tgactctcaa gtacaccata 31860

gtttatggca ttaagtatag tcacaatgta ttgtggcaat tgtcactatt aagttccaga 31920

acattcatca ccaaatagga attctgtttc tttccagccc ctggcaacca agaggctctg 31980

gattttctta ttcttcatgt gtcatgtaat agactcatac tgtatggggc tggttttata 32040

gcttcagggg tttagtgcat ggttctcatg ctgggacaca tggtgggatg taggcagaca 32100

gggtgctgaa ggtaagttta gaattctaca tctagattag taagctgtag gaagacatgc 32160

acgcacacat gcatgcacac tgagcctgat ttgagcattt gaaaccccaa agcccatctc 32220

caagtgacat acttcctcca acaaagccac acctcctaat tcctgtcaag tagtgccact 32280

ccctaaagac caagcatcca cataaacgaa cctgtagtgg ccactcctct tcaaaccacc 32340

gtgtgtgtgt gcgtgcgtgc gtgcgtgcgt gcgtgcgtgc gtgcgtgcgt gcgtgcgtgc 32400

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtaacttaat atcaaccatt tgaaagcata caatttatgt 32460

tgttgtcatt gcccgtctcc agaaattttt atcctcccca actgaagctg aaaatactgc 32520

tatattttct cttccatcct tgcccctata gccatgattg tctattatgt caggattatt 32580

cctgggattt gacttctcta gagacctcat aaaaatggga tcaaacagta tccttttgag 32640

tccagctgat ttcactctgc gtaacagtat tctcaaggtc cactcacttt ttatccacca 32700

ttcctcgccc atagactcct tcacttggct ctgcctcagg ctagcatgaa taacactgca 32760

gtgaacaggt ctcttctgga gacctgctct cagttctttg ggggatgcac ccatgtgata 32820

attctgtgtg tgtttgttag tttttcttta acaaattgcc atgattctct ccccatgctg 32880

tccattttat attcccggaa gcagagacaa gggtcctcca gctgtgtcac gtgcttgtct 32940

gcacacgaca acgtgtttcc ttttgtttgt tttatagaaa tcaccctaat agctactata 33000

aaattttcat acactttaca ttttaatgta taaccaagtc ttaatgtact gctggacagc 33060

agttacccct aaacccttgt ggaagtgtgg aggactctga caactgtcag tctcctcctc 33120

agccttactt actcccaaat atcaaggcgg cccagggaag tacacagtgt accttggtct 33180

ggcatgtaac ttttgaagac tttatggaac ctacagatgg cagaggtcag caggtgttcc 33240

ctgtagagac aatacgtact ccttattggg tctgtggtct ctgtctcagc cgctgcactc 33300

tggtgtgctg gtgacaagca gctggagtca acgtggaaag gagtgagggg tgttgattgt 33360

attctagaat agttattcat atgtgcttga atttgaatta tatatacttt ttaaaaattt 33420

attttgctat tttatgtgta tgagtgtttt gcctccatgt atgtgcgtgt gccacactca 33480

tgcttggtgc cggaggaggt ggtgagcctc tatgtgggtg ctgggaaccg agccctcctt 33540

tgcaacaaca gtactcttaa gcactgagcc aactctctag cccattatat atgcttatcg 33600

tgtgtcgcag tataattctg acttcttttc aaccatttaa aaatgaaact ataaaagcac 33660

ttttaacttg tggagtgtat acaaatggcc tttgttttgc tctttgggca tgaactctgt 33720

taagagagag ctgagtagat gtcgggggag gggggacgaa tgtggtttgt tagaactttt 33780

ggaaattcca ttttctggtt aaggcaaagg gtacagtact tagctgatgg caagaagtgc 33840

tatgctcaga gtagaagacc ctagaattac agatggggta ggtgtgtcta taacaactta 33900

catgaagaga ccaggacctg gcacagtgct cagcatgttg tctactgtta agtgttttat 33960

gggacatagg tgggaggagt gtctataaga acaagaagga tggttagtgg ctaccattgc 34020

taaatgatta ttttattggt ggacctgtct cagagacaca tggtcattgc tctgtgcctg 34080

agagagtcca tgaagagctg agagagctga ggtctgggag tcatatcagg acttggacgc 34140

atatggaggg acaggcagta ggtgaagcct cctagcttgt tacacacaca catggactga 34200

aaatgaagga aggtgccatc ttcctgtttc tgctgtaatg aaacaccaga gacagttttt 34260

ttttttttt tgaacagagg ttgcttttat ttagctgaag ctgagaagcc caaagtcaaa 34320

gggcccatgc cagattcaga gctgcttgct gcacatgtct tcctagcccc tcactagaat 34380

tgttcttacc ccatgcctcc aaactctgcc agcccctgcc caatacctgc ctccagatgt 34440

ttcagcacct cggatagtta tagcagcaac cccactctga gtgccaaatc ggtagtagaa 34500

ttttgacaga agcagaaaca atagggatgt agacagacag accagtgatt tattaggaaa 34560

atcagcttgt gtggttatgg agggacagaa atccctaagc aggctgtcta gaagtggaag 34620

gtgctgggac gccagtactc tgtaactctt gtttctgtcc agaggtctca gagttaggga 34680

gccagcaggt ggtgtttctg tcagtttgag accaaaggcc ttacagattc agggatgggc 34740

tgctataaat tctggagttc aaaggccaga gaacctaggc ttctgatggc cagagaggcc 34800

tcatagttgt gtcgctatga ggaaatctct agatgtattt ctctttgatt ctctctgtta 34860

atgaaatgga ctggtttcca taaaagttct taaaattaga aattaacttt tttagaatct 34920

atctgatgtt aatagcatta tggatacttg gaccagagat taagtaagag cctatggaca 34980

caataaaagt ccctcttcaa agctagaggc acggctttgc acagcacagg aaggaatatg 35040

gaagatggcc attctccatg tgactctcca agccagcacc agaattacag gttttattct 35100

tatgtgagaa cttcagatgc tctgtgagtt tgttgtctct agtgactgta ttaagcagaa 35160

cagaagctaa agatggatgg agagaagtca gaatgatatc atcaaaaggg accaattgca 35220

gagcccaaat atagacccct aagctgctct gaatgaatga tgggtgttgg ctttaagtta 35280

ggtcaaccct agtcacaggc ttttttttttt ttttatgata gggtttcatg tcattcaggc 35340

tggctttgaa ctcactgttg ttgctgaagg tgaccttaaa ctcctggtaa ccccacctgc 35400

aattcttgaa ttgtaggcat gcgttgcagg aaatattaaa aaaggaacag gcacattcct 35460

gtgcttgtgt cggcaactct ctgccctggt ggcatggctg gccatgcact ggtgacctgt 35520

ttttatcaag tggaggctct aactcacaac tccaagatct ctccacccaa cttgctaggt 35580

tccctctggc aggtcgctac cacgccaatc ccatgattca aatcccccac accgctgtgg 35640

tgcacctcag gcagacccac actttgctgc catacctttc tctcttgaac ctggaggaga 35700

cgggagggaa agcatcacat aaacttagtt cacgatagtc gcaagtaagt gttagttttt 35760

aaaaaaaaca gggctggaga gatgatggct cagaggttaa gagcactgac tgctcttcca 35820

gaggtcctga gttcaaatcc cagcaaccac atggtagctc acaaccatcc gtaacgagat 35880

ctgactccct catctggagt ctctgaagac agcaacagtg tacttacata taataaataa 35940

ataaatcttt taaaaaaaaa gttgaagccg ggcgtggtgg tgcacgcctt taatcccagc 36000

actccggagg cagaggcagg tggatttctg agtttgaggc cagcctggtc tacagagtga 36060

gttccaggac agccagggct aaacagagaa accctgtctc gaaaaaaaaa aaaagttgaa 36120

aaaatatagc ttaatgtttt ttgtttttgt ttttgttttt ttcgagacag ggtttctctg 36180

tgtagctctg tagatcaggc tggccatgaa ctcagaaatc cggctgcctc tgcctcccaa 36240

gtgctgggat taataaaggc atgagccacc actgcccggc aaatttttt ctgtagaact 36300

tatatttagc tttacaaagt ttatagcaga attgagtgga aggtacaggg attccctgta 36360

tagccccggc actcccttga gtcccccttat atgacgttct gcccagagca gtatagttgt 36420

tcagttagtt aatcttcatt ggcttgttgt tagcgagtgg tccctgatgt gtattggtgt 36480

tgtagtaaat agttaatctc agttgatcat tcagttgatc attcaacttg atcattcagt 36540

tcccagagaa aagacacaca acctttttat ttatttattt atttatttat ttatttattt 36600

atttttaaag atttatttat tatgtgtaag tacactgtag ctgtcttgag acactccaga 36660

agagggagtc agatctcgtt acggatggtt gtgagccacc atggttgctg ggatttgaac 36720

tcgggacctt tggaagagca gtcgggtgct cttacccact gagccatctc actagccccc 36780

aacctttata tttataataa gccttaatca gctctagagc tgggcagtta tctaccctct 36840

atggctatta tgtctactac tctatcaata actacgagtt ataacttgcc atgttgcctc 36900

tggacagctt ttaactccag ttggccagcc ctcatggcca tgtttttatt tctcacccat 36960

cgagtcttct ctccaccttc tccctctcct agaagtcctt gcctccagcc ccagcccaaa 37020

tcaaactccc acttctctgt cttctgtcca gctataggct gtaggcatct ttattcacct 37080

atggggataa cttgggggtc aaggttacat agcattactt gggtcaaccc aagaatctgc 37140

tccctgggac aactagggct gtatttagca ttacaacaca tagaacagac taaacatcaa 37200

catatcagta ttgctggaac ttcttactta gtggaatgat ggatccaaga tgcatcacat 37260

agaattggtt ttattgcccc aaaattcttt gctctgtctc ccaactcttg gcaaccactg 37320

agccttcttc ccccatcttc agtttgactt tccccaagat gtcttacagt tggaatcaca 37380

cagtttacag cctttgaatt tggcttcttt cactcagcag ccagcattta aggcccttta 37440

aatttgtcct ggcttggtag ctctcctcgt tctcatgctg tgtgatcttc ctttgtacag 37500

atgcactaga ccacatttcc tctgctgaag gccatgttgg gtgcttccat ctgggcagcc 37560

atgaaaggcc tgttctatat gtcctggtgt aagcttttga gagcatgttt ttagcttcct 37620

ggattgctgg attataaact ttgagaatgt ttgtttgtct attgattgat tggcagacag 37680

gttctcactg tgtagtccta gcacggaact caaagagatg tgctggcctc tgttgggatt 37740

agaggcatac accaccactt ctggcctcta gcttatgttt tcattctcac ttaaattttt 37800

tttcttcccc aaaaccttta aaacacacaa acaaacaaaa agatagaaag tatgtggaag 37860

ctggggccat ggcttagtgg ttaagagcac tcgcagtttt atttccagca cccacgtgtt 37920

ggctcctaac tgtcttatgc cctctctggc ctctgagtac acagacatgc aggcaaaata 37980

ccgtacacat aaaatgtaat aattaataat gacaagaaca acacagattg tgagtggtga 38040

ccccgtgact gggatcagac ctgcacacac attaaattat gcctgtattg aattgtcttg 38100

taaaattaat tatctgataa tggtgcttat ttcccgaggg tttgctttgt gcttggtaaa 38160

cagtaaacct tgtagagata cagatagaag ctgcctgtat ctgcactcct gctctcccca 38220

ctcagcaagt gggaaggagg ctgtctgtgt aaaatgcttc ccccagcaca ggctggctgt 38280

gtaaagctca ggttttgttt ttgtttttgt tttgtttttg cttgtttgtt tgtttattgc 38340

tactttaagg aagaaagggа acctgggaca tgtggcccag ggtgcttgga ccggagtgcc 38400

tctgcgtgtg tgcctttggt tggttttgag cagaaagaat ttggtaagct atcagatcag 38460

catgagaaga aaggtggacc tgggaagcag agagcagagg aggaagtcct ggtgaccgtt 38520

gggactggga gtaagatgat ctttggttct ggtcttgtgg catttgaggt gacagcctgg 38580

caagaggtct ctggcattga gctggaatgc tgaactggct aactatgttt ctgtttctac 38640

catgaattct ggaaccttct ggagccactt acattgcttt gtggttttgt agggcttgat 38700

tgctcacttc ccttagtgtc ttggtatagt tgagaaaaat taagtggtat agaaagttgt 38760

aagtgcctgg ccttccctgg aggaaaatac caccagctgt tatagctact ttggaagttt 38820

gtctcaaatt tgaatacgta attctgacac cagcagacac tccttgaatg tgtatgaaac 38880

cgaccatgac ttgttagtgc tctgtaccaa agtgctgaca ctgagtcctg ggcttggggt 38940

cctccttgct ccctggtggc cgtgctgccc cacatttgac cacagaatcc cttctacagt 39000

tgctcaggct ccctagttac gcaggtagaa cctttgctct acagggtaag attattaaaa 39060

taattttctc tagttgatat atttccttgt tacaaagatt tagtttttaa aaaaatacat 39120

gccattaaca tacattttat aaaatgggtc agtaaaagta tacatttcaa aacagtaaat 39180

ccctctcttt catgtcactg cttaaactta atcactgctg atagtaagtt ccagatcttg 39240

ctttgtggga acagggaaat gtacagctat ccaagccaag cgcattcatg tgtacatagc 39300

atgtatcacg tgggacacca actgtggaga agacgactct taggaccggt atgtcactaa 39360

gcagactgta atcctcactg gaagggtaga caacagattc ttgccggtga tggaaatcct 39420

tctgggttct gttgttgact gtaagttttt agcatttcct gatcatgagt tctgtgctgt 39480

gcatccttgt acccatgcct ttatattaat ccttatggaa tatttctgaa ggatagggtt 39540

agggagtttg gaaattacat gaacctcttg agatatttgg taacttatac ttccacctgt 39600

agcatctatg ctttttttcat catccttttc aaaaagtgtc cgctcttagc tacactaaga 39660

cttaactaag actagttact aatagttctt gggtgaatat agtcagtgct tttgtgtagc 39720

attagatcct tgtgttaaaa agcctggatg gtggttgtaa cagaccttgt tttacctttg 39780

tgtttgtgtt tgcatattcc atgcccttat aagagaattg tgattctttg cctactttaa 39840

cttttagaag gaaagtacta ttatccaaat ggaggacact tgggtacaac aatcaaatcc 39900

agcttctctt gttctctcaa aacacagacc actgttgtgt ccaagtgtgt aggggtttcc 39960

agtctgtacc tgggaagcta ccaattctgt agcagacgcc agctgggtgt ctatcgttct 40020

agttctgtag tcccctggtc tagttcatgc taaccttact tacccaggga tagcaacaga 40080

gcttttatca ctggtgtccc cagcccaatt gcaagcccca ggttgttggg gtagtatgca 40140

acacttttac tagattatct tagaaaagct gccttcgagg aataaatggc agagatgcag 40200

aaacacagga tggtctggag gctccccagc ttctgtgcca gtggagttga gatgtgcccc 40260

cgcctggctc ttgctccccc gcagggaagc gccagcatgt tctgtcagta agtaagctct 40320

gctagaccag gccttttggg caggtgtggg aagctttttc ctgtaaacat gatcaactcg 40380

gatcttctcc ctgatgtcaa ggtggcaggg aagaacagga agcccagagc ttcttctctt 40440

accctggtct tcacagcatc atcccgatgc agtccaccat cagccagtta tcagtggaca 40500

gaaaagcatg gagtgcctaa atggttccaa agattacaag gctgtatttc aggaatcaga 40560

agtctcacaa tcagggcagt gttgcatagt gtagtcacag agctcagttc tcaagatctg 40620

caatttataa tttcatctga gcttcacggg ggtgggggat gggggtgggt ggggggtgat 40680

gtttcacaga acttcctggt gttactatga tccagaccct ggagaaactg ttttctgtgc 40740

atagttagat ggttctagag gcatacagct gcattggtgt gtgaaagaca gcctacagaa 40800

cttgtctctg tcctaattta ttctatcatg atatcaagct tatactcagc caagagtggg 40860

cacttcagac acagacttta gtctgtgcag tacttagtca ataagcactt agattcactg 40920

tgattctatg ttagcaaagt catgtaggcc aggctggaga gatggtttac tggttaagag 40980

cgttggctgc tcttccagag gtcctgagtt caattcccag caaccacatg gtggctcaca 41040

accatctgta atgggatctg atgctctctt ctgatgtgtc taagtgtact catatacata 41100

aaataaataa gtaaagtcta aaaaaaaagt tttaagaaaa agaaaaaagt ctaacaagcc 41160

aaagagactc aaaagtactg aagtctgctt tgaatgttta tgaagaatgt accaagattt 41220

attactgctt gcattgtgca tgccactagt tgcatagaga aagaaagggt gtgtttggca 41280

tgactaagag gaccctaccc ggcctgacat gggtctcctt ttcttactga tgaaaggcat 41340

tttgctttat tagcttggcc ttctaccttc ttcacacaga tggttgtgtt ggcatatgat 41400

catctaaaac cctagcaccg gggacaggaa gacagcaggc ctgcctgagc tgcataacaa 41460

gaccctggtt taaaaaaata aaataaaata aaataaaatt gtgggggctg gagagatggc 41520

tcagtggcta agagcactgt ctgctctttg aaaggtcctg agttcaattc tcagcaacca 41580

catggtggct cacaaccatt tataaaggga tctgatgccc tcttctggtg tgtctggaaa 41640

cagctacagt gtattcataa ataaaacaaa tctttaggaa aaaaaaatag agaatccttt 41700

aaaaaataat aaataaataa aactgtggcg gggattctct tgacaagcac tcacacggcc 41760

ccaggttctt ctagcaactt aaggagctaa agaaatacag taacttctgg gagcagaagg 41820

gagatgatag ttcatagact attaagtact tgcatagtcc tttcttttat agtgctgggt 41880

atccaatccc gggctccaca tcacatgcta ggcaaatact tttacggcta aactgcaacc 41940

tagcccttag gggaatcctg tcttaaaact tgtagaaccc tgaataactt gctgtcaaat 42000

taatgtgctg acagaaagcc caggatcaca gcactgaaag cagattttag aatcttccct 42060

accttaccat tgtgttcaga aaatcccttc tgtagggtct ttgctttatg atagtctagt 42120

ttgttttcat gtatagtaac aagaacctgt ggtccctttc tgaagcctgt ctgtggtgaa 42180

gcagtgcaga acagaccact agcacccttt acaaaccctg ctttgatgaa ttttttttctc 42240

tgttcttgga tagagatggc tcagtttgac aagttctgtt catactatac acattcccag 42300

cgtgcacatt cagagaacag actctcttga ctggtgtctt ctgacataaa ctttaactgg 42360

caggtggact ctatacttct gtctgcattg aatcagaaac catgtaagga aaccttcata 42420

tggtagaggt agtcaagttt tcagttcttc cctcgctagg atgctttatc tggaagctac 42480

agataaactc tcaaaatgca cccctgacct cttcacctgc ccagtcccag aagtgcctta 42540

cctcaggcag ggcctcagct agaactcaga gggttttttta ggcagcagaa gaggcaagaa 42600

caaaaggttg cttgctccca ctggttccat tttttaagac atcagtgcct catgaggtag 42660

aagttgcagc cagtgaaagt gaaaaagaaa ggatttttcc cttcttcaaa actagttttg 42720

gtctacttga gtttctgtct tcccactcca tggccagtgg attttctaat tgcagacact 42780

ccctctaggg taccccctgac ttcttcacct tccaatccta gggagagttt aatgcgtgct 42840

tctcttcagt ctcttttcac ttcctctttc cacggtaact ccccagggtc tcagggactt 42900

ggaagcaagg agtgtctttg gttctgccca aggcccagtt gtcttgttcc cagccagctg 42960

tctgtgtgta cagtgtttcc gagcttctgt cctaggtctt ctgtgatgat gtgttctagg 43020

ccttgctgct ctgtccatct gatacgatct tcttaaatgc tcacattgta gtctctccaa 43080

ccctcccttt taatttcccc ttttctttc tttcccttcc ttctctcttt tgctttttt 43140

tcaagacagg gtttctctgt atagccctgg ctgtcctgga actcactctg tagaccaggc 43200

tggcctcgaa ctcagaaatc cacttgcctc tgcctcccga gtgctgggaa taaaggtgtg 43260

tgccaccaag cccggctccc tctctttctc tccccttctc ttttcattga acataccagg 43320

gcgcatgctc taccaccaag ccacaccttc agcctagcct gaccttctta gctttgtcgt 43380

tatcctgagc ctgtattccc ttcctgacgg gcctgtctac atgagatgct ttggtttcat 43440

gccttgccca ctgtagtctc tggaagcctg cagctttctc agagcccttc tctgcctgac 43500

attcttctca gggcactgct gggtcactga ctagcttgtt catttgacag ttaattcatt 43560

aagcaagtgc catactgttt tgctccttgt ggcgaggtgg gatagtcagg aagctctgct 43620

gcctgggctc agggcctgcc ttcctggtct atgcctgcag agtatgagac ctggcctgta 43680

tgactttaaa aagaaaaagg aaggcaaaaa ctcacctaca gcttagtaga ggaacacaca 43740

agggatttct tactttcttt taattaaatt ctgtatatta cctctttaac ttgtatgatt 43800

ataatattaa aatgaaggca aaaattgcaa gtataaattc atcagctgaa ttataagact 43860

ttttttttact atttttttat tacgtatttt cctcaattac attttcaatg cgatcccaaa 43920

agtccctcat accctccccc cgaattataa gacttttaag attattcatg aaactgactt 43980

catattggat cggcccgcct cacatttgct ttctgctttt ttcttcagtc tgcatgaaga 44040

aatcagtgat ttttatgagt acatgtctcc cagacccgag gaagagaaga tgcggatgga 44100

ggtagtgagc aggatcgaga gtgtgattaa agagctctgg cccagtgctg atgtgagtac 44160

ttgtcctgga cctgggcttg aggcagagcc tgccccagac tgtctctcat agagactcac 44220

tcacactgta agtgctttgg tagaggtagt ctactttatt ttgcagcagg gtcttacgat 44280

gtcataccca tggctagccc tgaactcaag cctccttaag cttcccagac atgtgccaca 44340

cccagctttg gtcaaatcac atcttaaagg caaacaggga cctgcagcct gtagactttg 44400

gggtttgttg atgactttct tccactcaga tgctttactc taaacctctt cctctcagtt 44460

ctgagtagca cccaataaag tggacagaac ttaggcttat taatgcaagg aaaagagagg 44520

tccagcctca gtacagtagt tagttgctgg aagggattta tcaaggcttc atctttgttt 44580

ttactctagc ccgtcagtgt aaacattgca gttggcttgt agctgacggc atttcttttg 44640

ctacttgaag ttgactgtct tgggcaaatg caggcgagtg tatgcctctc attgcaaacc 44700

actctttgtt ccccgggcca acttcttttg attactcagt cagtgagcag atttgttgcc 44760

ttagtctcca ctttgtgtgt atctcttttt ttttttttt ttttttttaa gattatttat 44820

ttatttattt tatgtatgtg agtacacagt agccgtcttc agatacacca gaagagggca 44880

tcagatctca ttacagatgg ttgtgagcca ccatgtggtt gctgggaatt gaactcagca 44940

cctctggaag agcagtcagt gctcttaacc gctgagccat ccctccagcc ccgtgtgtat 45000

ctcttattat tggcattaat acttaatttt ttagggattc tttcaggtct gctgtagaat 45060

cctccctgag caaagagtaa ctgactttgt tgcatagatt ccttagacct tcctgaagtg 45120

atgtaaggga agccagggcc aggtttgtcc atttggcaaa agaaagaagt tcaaatatag 45180

gtaaagaata gaagggaagg cacaggtgcc cttcactgca ctggggcaca gcagagatgg 45240

ctccgcctgg catgcctctg taagcactgc tgacatctag tggctagaaa gggaagctgc 45300

tggcagtgcc atgacctgca cagaccctat agcaagggag aacctgcccc aggttaagat 45360

gcctccatct ttccgaaacc tttctgaggt aggcaattgt attcatacaa atagaagtgc 45420

agagatacgg ctaggttccc ggaacttttt ttttttttt ttttttttt ttaccagaat 45480

ggtttagcat tttcctgact tggcttacag acacatgtat aattgcctgg gtgcctctgt 45540

cctcagtgga ccaagattct cagttgatag cacatcagga tcttgtatag actgctcctg 45600

gtactctctc gcactgacct acacatcagc acatggtcag cagctaaata ttctgaattc 45660

atgagagaac tcctgcagag aggacagaat taaggatttg tgacattcct tatcttgtaa 45720

aagaatacta actagccttt gaaacataac ttgtgaaact tctgtataat gtgtacacat 45780

gtatattatt atatgtatat gtaggcatgt gtgtagaagt cagaggacag ttttttttc 45840

ccatttttta ttaggtattt agctcattta catttccaat gctataccaa aagtccccca 45900

tagccaccca cccccactcc cctacccacc cactcccctt tttttggccc tggcgttccc 45960

ctgtactggg gcatataaag tttgcgtgtc taatgggcct ctctttccag tgatggccgc 46020

ctaggccatc ttttgataca tatgcagcta gagtcaagag ctccggggta ctggttagtt 46080

cataatgttg ttccacctat agggtgagga cagtttttat agtcaggttt tgtctacctc 46140

tatatgtggt ctgggcatca ggcttgcata gcgagcatct tcaactgctg agccatctca 46200

atggcctcaa cgtctctgat ttagattata agccatgctc tgagtgaatg cccgtgaggc 46260

atggtgtccc tactttagga aagccttgta tttggacctg tccattctaa aacaccagta 46320

gaggacaaaa gggacgtgca tttctctgta ggcaccttaa tgtgattttt cttcccttgt 46380

tctaggtcca gatatttgga agttttaaaa ctggcctgta tttacctacc aggttagtat 46440

gttgatgaag ttttgaagga ttattatttt gaagggatta ttgtccactg gggctattga 46500

atatgtctga gtagaaatgg ggcttgtttg tttattgttt ttgagatagg gtctctgtgt 46560

agtctgggct gtcctaaagc ttggtgagaa cagttgtcat aggtgagata tggaaaaggc 46620

acataaataa tgagattgga agtaaatgcg tgtatttaca cactgagagc cagcatgatg 46680

ctctggcttt atgcagctta atagtcaggt cacatctcat tgaggcagca cacgtgaagt 46740

ttaataccag aaggctctag gaaaaaccaa acaaaccaaa aaaccattca ctaatagaat 46800

ttaatatgtt tgaggttttg tttctgtcag cattatctca tgtcctgggg cctgagatct 46860

gtgaaatacc tgagggtatg aggttgctaa aattgacact ccctgcttct cctctcctct 46920

cctctcctct cccctcctct cccctcccct cccctcccct cccctcacct cccctcccct 46980

cccctcccct ctcctctgct tcccttccaa aacttaccat cagcacactg atgctctgaa 47040

gcagagaggg aaaggggattc ttgttaccct aacttaaagt tggtaagcat aattgtcagc 47100

tacaatagag acctgattga tgcttcttga aacctcacac gtgtccctac agtgacatcg 47160

atcttgtggt gtttgggaag tgggagaacc tgcctctctg gaccctggaa gaagcccttc 47220

ggaaacacaa agtcgctgac gaggattccg tgaaagttct agacaaagca acggtaagtt 47280

cttagcattg tgtctttgtg agccttatta cctgcaggag aaacttggac tctaatctcg 47340

aatagcacag ttggaatgtg actcagtgaa tcatttttg aatgtcacag tgactatgca 47400

taaagactgt cattggagaa tcaaagtaac ttgtccaggc tatacatttc tttaagaata 47460

atacccaatt tttcatgcgt aatgaaatat aaaaatagat tactagctgg gcattggtgg 47520

cgcaggcctg taatcccagc acttgggagg cagaggcagg tgatcttagt ttgaggccag 47580

cctggtctac agtgtgagtt tgtttctgtt aaatagcccc tagttataac aaaagatatt 47640

gttctcttat tttgcacttg agatcttgtc aaggcctttt ttttttttt aattaaaaag 47700

gatatgtttt tattttgtgt gtgtgttttg gggctacagc agagggcttt ggatcctcta 47760

gagctgagct gcaagcagat tgagccacaa tgtgggtgct aggaattgaa cttaaactca 47820

ctaagtgatg actcttagcc attgagccat ctctatagcc tctgaagtca tgctttctat 47880

agagaagtcc tgtcgcaaac aatgttttaa atagaatata ttgtatttt atgaatttat 47940

tgctttttag aatttttaga atttattgcc ttctatgaac tttttcattt tacttatgtg 48000

cgtgcacaca cacccccac gctccccctc cccccatgcc ctgtgtaggt ctgtgcgtga 48060

gaggacagta tggtgcagtt tctccactct gagctggagg tccagctcag gttatcaagc 48120

ttggcagcag acgcctttgc ccgctgtgtt ggctggtgcc tggtcctcag agcacttcat 48180

ggttttgtgg tctcgtgaga agtgtagagg tcacaggtct agctagtaac cttgtgtcct 48240

gattctgcca cttactttgg gagactattt taaactttta tgtcttcttt ttctaggttc 48300

ctattattaa attaacagat tcttttactg aagtgaaagt tgatatcagc tttaatgtcc 48360

agaatggcgt gagagcagca gacctcatta aagattttac taaggtcaga tacagtctat 48420

attgtgaagc tattaagttt gtctcgagcg actgctgtgc tgtgctgtct tctgcccagc 48480

ttatgtatgc gtgcggctga cacatgactg catttcgtgt gcttcctgtg gacgggtttc 48540

tgaaaggttg tggacacttg tgaagaccac tctgttcctt aggctgagtg gcatgggagc 48600

tgagattgta caacaagctg actctggcca gtttttaatc tccaagttta gattagaatc 48660

tttcccaggg agccttttt tttaatccca aattctctgt caggagatac ttgctacttt 48720

atcttgaggt aatgttagtt tatttcaatt ggtttcaaaa taaagaagtt gccagcatta 48780

tatatactca gaacatttta cagccccaga cctgaaagca ttctgtccaa tgcagtcacc 48840

tttcttaagc agttctccag tttctagaca tttcagtttt tgtattttgg tgtttttagt 48900

ttttcaaaca ggatttctta tgtagccctg gctgtcctgg aactaactct gtagaccagg 48960

atggccttga actcacagag atcctcctgc ctctgcctcc cacatgctgg gattaaaggc 49020

atgctccacc actgccctgc tttttgcttg ttattttgag gcagagtctc actatgtggt 49080

tggcctcaag cttttaatct ttctagcaca gtatctggga ttgctgggat catagttgtg 49140

tcctactgcg gcttctgcct gctgtacctt gcttccttt tcctatcagg catgaaagaa 49200

tatagaagat agaaagaaaa agaaaaatat ctcttttgca ggggctatgt atatgtgtat 49260

agcttttcat aaaaagaaac taaacgttcc aaattgtttg cttactaaca aacaatagaa 49320

gatgacatga aaagccatgg ccatcctctg tagcggacct tgtgttctgt gcctggagcg 49380

ttaacagttc tggagggtta tatctgtcag ctctaagagc cctgctcatc ttctgtaaag 49440

caggaagtga tctgggtggt gacctgtcca ctgggtgaca gcgggcaaga ctgtgtgtgc 49500

tcgggcagct gcagaatgga atagggggacc ttgctgtaca gcagaaggcc acacacaaat 49560

gatttcttga ctttcttact ggattagtgc cttaaatgtt gaggtgcttt ggcctttgtg 49620

ctatttctgt tgtctgtttt aagagacctt tctgtgatca taataatatg gttagatagt 49680

tagtatgtct gttcagacag catgtggccg ccattattta cgtcaccatg aggagaaagc 49740

cttttattac ttagaagggt gactttgaaa ttgaatatat tacatatatc taccaaattt 49800

tgtattataa ggaccaattt atgcccctgg tgatgctttg ggctattaaa atataggaat 49860

tcattgaaaa tgtaatttca tttctctttc agaaatatcc tgtattgcca tacttggttt 49920

tagtattgaa acagttctta ttacagaggg accttaatga agtatttaca ggtggaattg 49980

gttcttatag tctcttttta atggcagtca gtttccttca ggtaagttgt gtgggtgtgc 50040

tatatcagtg tgcactggaa aaaagataaa ctacttgcag agacatttgg ggagaaaatt 50100

taaatcagga atttttacag tacttctcct ttaaactggg taccttttat atagtttagc 50160

aaattagtat ttaaacattc ctaggagaga gattgagact ttactaggta tgttaacatg 50220

taatgtttgg cctggtttct gtaaatgtga atgcaataac agccaaaaca cagggctgtc 50280

tggagctcac tggtcagtca tcaagctctg ggttcagtaa aagaccttat ttcagatgga 50340

aagtgattat ggaagacagc tgatgtcagc agcagacctt tggctcctgc atgcctctct 50400

acttacactt agacattcat ttgtacatac aagtacacat accacttgaa catacacaca 50460

cacacagcag cagtgcgcgc gcacacacac acacacacac acacagcagc agcatttgta 50520

catacaagta cacataccac ttgaacatac acacacacac acacagcagc agcagcagca 50580

gcacacagag ggactgggaa atggctcagt cagtaaagta cttgccattg caagcatgag 50640

aatctgagtg tagatcgcta aagcccacta acaagctgga cacagcagca ggtgcttata 50700

gtcccagcac tggagaggga gagacaagag gatccctggg gctagctggc ccaccagtct 50760

agcccactgg gttcagtact tcagtgacag acactctttc acttgcctat catgcataaa 50820

gtctaggttc cattccttag caccgttatc tgaaaaacaa caagtatggt ggccagatgt 50880

ggcaggtaga tctccatgag ttcaaggcca gcctggtcta cacagtgaat gccaggacag 50940

ccagaactac atagtgagac cctgtgttga taaacctaaa tatatatatt ataatatatt 51000

gtgggcagtg acttaggaag acacctctca tcaactgctg tctttgatat acatgtacac 51060

acacacacac cagaaataag agtacattta aagcagttac ccatggaagc tcagctataa 51120

ctgacacatg ttctttggat aagagcttta gttttgcctg tttggcagtg gttgccagta 51180

accagactgc taagtgagat gaattccctg atgtggctca cactcagcct tacctacctg 51240

gtctataccc atggtgcatt gcatgagctt tgtagcatag ctgtcaactg gtccaagatg 51300

atgatgatga tgatgatgat gatgatagcg agtgctcgta gaagttggga tctcacttat 51360

acccccctcct tcataacaga gaaaatccaa aataatttct tccttttttt ttttttttct 51420

gttttagtta catcccaggg aagatgcttg catccccaat acaaactatg gtgttctctt 51480

aatagagttt tttgaattat atggacggca cttcaattac ttaaagactg gcatccggat 51540

aaaggatggt ggttcctatg tggccaaaga tgaagtacag aaaaatatgc ttgatggcta 51600

ccggccgtca atgctttata tcgaagatcc tttacaacca ggtactgcga ttcggtgtct 51660

gtaggcttca gaggggcgtc acagtccacc catgctttac tctgttcaga tgaaaatgct 51720

tatttctaag tagcacttgt tcagaatatt cttatcatac taaaagagac acatactcca 51780

gaaaaaccac ctgctagact tgcacataag ttgaggtagt gtccatttga ctttcaaagc 51840

caagcagaga ggaattcact gtggggtggg tttgcagcca tctctcctcc tgtgggctgc 51900

catttccagc tagttgtcag cagggcttta gtgaggtaag atgggggctg gagagatggc 51960

tcagccgtta agagcactga atgctcttcc aggggtcctg agttcaatac ccagcaacca 52020

cgtggtggct cacaaccatc tgtaatggga tctgatgccc tcttctggtg tgtctgaaga 52080

cagtggcagt gggcagtgta ctcacataca taaaataagt aaatctttaa aaaaaaagaa 52140

agaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaag aaagaaaaga 52200

aaagaaaaga aaagaaagaa aggaggaaag gtggaagtcc tcagacagca gggagcatgg 52260

gcagaaaagc tccaggagac cgctcttact catgttctga ctgctgcttt ctttttgtgt 52320

gccctctctg tatggctcta gctttgggag tggcttgaga gtgaacggag tgcaagtttc 52380

tgcctcactt tcacaacgtt aaatgtattt gcttatgatg tgcagatgta tgttcatagc 52440

taattcagac aaagaccagg cagcaccctt ccttccttac tgttttcaat gtagcttggc 52500

tttattccga ggagaaaata gccagctgtt tgtttgtatg tgataggaga atccttgctg 52560

ggctaaagtt gtatgcaggc agtgggtggg tgtaccatag caaagcactg tgcaggtctt 52620

ccaaggctga cagcccactc atgagcagct gtcacccttg ttcctgggca agggctcatc 52680

agcctttatt cataataacc agcagccagg tttacttgtc ttcgtatcca tttcttttaa 52740

aggtaatgat gttggaagga gttcctatgg ggccatgcag gtgaaacagg cctttgatta 52800

tgcctatgtg gtattgagtc atgcagtgtc accgattgca aagtactatc ccaacaatga 52860

aacagagagg taaaagtcta gcccaggcca gcctgtgtgt tgagagtggt tggtacttct 52920

tatcttcaac ttaatgtaca cctcttttgt ttttttttaa cctgtgcagc atattaggta 52980

gaataattag agtgacggat gaagttgcca cgtatagaga ttggatatca aaacagtggg 53040

gcttgcagaa taggcccgag ccatcatgca acggtaagac ctccttgatg gtggactggg 53100

tcttagaggc tttttctatg ttttgtgtat ttaatgggaa gaaacgtttt ccaatctttt 53160

gccacttttt caggaaatgg tgttaccttg atagtagata ctcagcagtt agataagtgt 53220

aataataatc tgtctgaaga aaaggaagcc cttggaaaat gtagaagtaa cgcctcggaa 53280

cctcttagta aacactcttc aaactcttca tcaggtccag tgtcctcctc ctctgccacg 53340

cagtccagct ctagtgacgt cgtaagtatg acacatgctg ccccagcctg ctctttggag 53400

ggccctcaca ggcaccaggg atatttccaa taccttttcat tcttgtactt tttccctaac 53460

attttttttt aaagaaattt gaaaatctag tgaaggtaga acccgtcagt ggctgtagca 53520

ttccatactc cattagcatt gacctgctta ttatattcct gacactctgt cccgtaggca 53580

gctcctcttc ctctttgatc tgcttcaaag atggcagatg tcacacttca ccccagcctc 53640

catagcatgc atcctggatt tagatggctt gcttattctt tattcctcac taagttttat 53700

gaccatgctc aggtcactca gagctctagt aagagaatgt cctctcacta acccacagtc 53760

cccagtctcg cctccagagg gcatccttgt ccttgtaaag gattttctac atcacatatt 53820

ggttttccat gtcggggttc ctagagcttt gatctcatgc tatagaatat tatttgtaaa 53880

gcagctttca ctttcttttt tttttttctt tttttctttt ttgtttgttt gttttttttgt 53940

tgttgttatt gttgttgttt tcgagacagg gtttctcttt ataaccctgg ctgtcctgga 54000

actcactttg tagaccaggc tggcctcgaa ctcagaaatc cgcctgcccc tgcctcccaa 54060

gtgctgggat taaaggcgtg caccaccacc gcctggctgc ttttactttc ttaagctttt 54120

ttttttcttt acttgttttt gagatcccta attgaaattg ttaattgata aaacttgcat 54180

ttaataaaag tataattcag ggttcccagc aatgatatca ggcagctctc aactgcctgt 54240

atgtaactct aggagtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtttgt 54300

gtttgtgttt tctggaactc actatgtaga ctaagctggc ctcaaactca gattcaactg 54360

cttctgtctc ccaagttcta ggattaaagg ctcagttttg agtttctaat gtattcagta 54420

ttacacagct actttcactc ttaatttaag gatgtttcca gctaggcatg gtggcacatg 54480

ccttcagtcc tggcactcgg gaggcagagg gagacagtcc tccaccaggg ccatatagag 54540

agatggtgtc tcaatccccc tgccttcccc ccaatatcca tgttatttag taacctctcc 54600

cagctcccct ttcccataac ctttggtcta cttcctgtct ctatcatgat gaataacatc 54660

tcacattaaa ttttcgttgt aaaaaatttg agtctactta attaaagttt aaggtagatt 54720

tgtctttcct ttgaattttg actttaatat gtgattgcaa aatgtcctat tagggtcatg 54780

gaggtactag catgtgccct gggtttagtc ctctgcactg cataaatcag gcttggtagt 54840

acatatctat aatcccaata atagggaggg tggaagcagg agactcagga gcaggagtta 54900

aagacatgct ctgttgcaga gtgagttgga gcccagcctg cattaaatga gactgtgtct 54960

caaagaaaaa ggaagaaaga aagaaccaat tttccacata gcaatatgat ggcatattgt 55020

tatggagtca taaatactga tatactggat ccttgtgtct gggttctgga gtggtgcttt 55080

ggaaggtgga atgaatgcta agctagatgt ccctgtagag actgccttga aaagaagaat 55140

ttagctatgc cgctgacgtg tcaggcagtg taccaacata aagcagccaa gagagcagat 55200

ggagcttaga acaagcatcc ctgtcctaga cactcagttg tgccacttga acctgccatc 55260

ttgcaataag gtccctccct ctttatggtg atcttccatt gtttatatga cttgctattt 55320

taaaaagttc acatcaactg gaactcacaa tgattgacat tcacaactga tttaaaaatc 55380

agctagatgt ggtcagtgac ttggcaataa ctagaagcat acagtagaat agatcacctc 55440

acatgtctgc agaaggggct gggaaatgac tcaatggggt agaggtgcaa gctgtgcaag 55500

caaaaggacc tgagtgtgaa caccccatgt cctctgactt gagtgtgaat accctgtgtc 55560

ccctgacctg agtgtgaccc gaatcccttt gaaacagtca tgactgtgtt tgcctgcagc 55620

tgtactgttg ggagcagaag ctctcattca gtgagggacc ctgtctcaga aaataaagtg 55680

gaggggtaga ggaagacaga agctgttgtc tggtctctga ctgcatgctt tggatgcgca 55740

cacacacctt ccttcacaca gcatttgaag taaagcctcc tcaggtccca gatgtgtctg 55800

tttagactag aaagtactta gccgaaattg ttgcccctct gagttctgaa tatgaaaatt 55860

actaatatat tgctttaccc atgtgacttg tgttaggatt ctgatgcaac gccatgcaaa 55920

acccccaaac agctgctctg ccgtccaccc actgtcaccc gggtaggctc acaggatgtc 55980

tccttggagg tctctcaggc agttgggaaa atgcagagca ctcaaaccac taacacaccc 56040

aacaacgcca acaaatcaca ggtgggtaga atctgtgctt gttactctta gcgttcagtt 56100

ttagatagtt agaagttctt ttttcgcttc taattttaaa atgtgtattt attaaagcat 56160

ttataacaag tatgaatagc ctatccttat ttactagagt tgataaaaat gtccacggca 56220

tttgttgctt ctttccatgt ttataagctc catcaaaccc acacattctc acgcctctac 56280

taaacactaa tatttcacag gggtaaattt tttcagtact ttctaaagta ttgagaaaat 56340

acattatttt gttgtactta ctgttgttgg acagatcaga taacagttgt gtttttatag 56400

attgaaaatc acataaaatt atccaattag aattaaattt caattcttgt ctcatactat 56460

tattggaaga ataaataatg aaacacagcc tgagaaagca gaagtcataa agtggcagca 56520

tggatagtgt cccgttgact agcacgggct caggtgtgtt ccttcctgtt ctcagcagtg 56580

ggaagtgtgg ccttgaaaag cccatctggc ccctctgttt ttctcatctg ctagacagac 56640

ttaattatgt acctcccttt tctataaaat gatgacaaga atagtctacc ttcaaattta 56700

tagtgaatac tatgttaata attatagaaa tgcttagaac aattagaaaa tgttgagcat 56760

atattaagca tcatatagtt agaatttctt acatgtgcac agttgctaca cataaagaac 56820

tctcttagtt aaagaatgaa ctgttttgtc aaaccagatg tcctgaagct ccttttaaga 56880

tagggttgta acatagtaac atagatctta gtgctagcca agcccattga gcattggggc 56940

tgaggatgta gctgagtgta gagcaggctg atgagtggtc tccgtggctg tgcttgaggt 57000

gcactggcat ggaatgtctg cagcatccct agaaacagct agttctttgt tcttatttga 57060

tacttgttgc tgaggacaat taccaggtac ctgggagaca ggttcagttg attaacatca 57120

gctttgactt acttaagtat ttttagttgc caaatagtat tactaatttg ccatgaataa 57180

ctaatcaggc aagagaagaa gcttttgata ctgatctgtg gtaaaaattt tctttcccat 57240

cctcagatgt agcaggttcc ataggaaaag gtctgtcttc ttggaagttg tgatttgatt 57300

ctcccggttc actgtacctc cacagtctta gcatgggcac caaatgcagg tgcagggagg 57360

ggcaggacta accagagact ggtgccagta ggcaccacaa gagctgtcac tgggaacagg 57420

aaagaaacac ctaaactgtt taggtctctt gacctcctcc ggtagtgcac acaacatgat 57480

aaggaggagg taaggtagac ctcctcctta tcatgttgtg tgagcagtag gatccttgag 57540

gaagctttca tgttgtacac atgctgtcag gaaggggagc tatagagttc acccctgtta 57600

gtcctcgttt tctagcctct agaacagtgt gtgatagctg ggtgtgatgg cacacccctt 57660

taatcccagc acttgggagg ggaggtaggc ggatctctga gtgtttgagg ccagcttgaa 57720

ctgcatagga aggaagggcc agactggcca gagtgacagt gtgggagttg tcagtggggg 57780

accatgttaa gtgcgcgcct gccccctttct agtctgggag cggccctgca tgcggtttgc 57840

caggggggcag ctctgctccg attctcactg ctttcttctt ctgcagcatg gatcagcaag 57900

gctcttccgt tcttccagca aaggcttcca aggtacagct caaaccagcc atggggcctt 57960

gatgacaagc aaacagcatc aaggcaaatc caatactcag tattaccatg gcaaaaagag 58020

gagacacaag agggacgcgc ccctctcaga gctttgtaga tagtcggcgc tctgcgacag 58080

actgtcttct gtgtgcaatg atctcgtgct caggacagtt gcacagggac tcctgggacg 58140

gcaggagcct cacactgttc agacgttgat ttagcaactg cgtttttttcc cagctcgcca 58200

cggaatggat catgaagact gacaactgca aaaacaaaaa gcaagcaaaa aaaaggggga 58260

aaggctgctt atgtgataag tcatgtgcta caacagggtc attttaagat ttaaagcttg 58320

aatgtaaaat aaatatattt ctcattggct ttatgcagag ttataggggc tagtgctcag 58380

tgtgggtagc tgacaggaag agagcagtgt caaggagatg ggtgggcagg tcagcaggag 58440

catctcatgg gaagtcagac tccgagggaa aggagtttgt gcatggtttt ttttaaaaaa 58500

taattttgca tatatttgcc attttattgt gtgtatatat agaagaccat ataggaaatt 58560

gatatttgta atagtggatt tgttaatact ttttacataa cattactatt tgaattgtaa 58620

acagattttt ttctcaggat tagtttgaag aataattgag ttgtcactct taacacatgc 58680

agggaagtga ttagctctgg tcctgtctgt tttcttcagc attgaaatga cttcatagaa 58740

cccttgtgac ctgcttcaaa attctttcct ctctaagcaa aaggtttatg gtggcaaatg 58800

atgtttattt tattttgtaa aaaagagaaa aatgtactgt gtacttgtgt atacactgaa 58860

caacctctag ctgtctctcc gaatgaacac acctgctctg gatccagtgc tgttgtcttc 58920

ctgggcactg ggccgtagca ggccttgtgt gtgtttccta gcagtctttt cttcccctcc 58980

ctcctcttct tcctcaaagg aaacgaaagg cctccctggg cctgggctgt tcctgtcaca 59040

gtgtggctga cctctagctc cacagccctt gttagctcgc atgctggttc ctctgaccct 59100

gcgttccatg tgcttgtggc gtcctctcat tctttctagg ttcctgctta ctgctgtggg 59160

agagagtaac tgtaaacagc tttaatgaaa tcatacttat aaaaactatt ttcttatact 59220

ccactttatg cttttggtat tgtcgatctt taaaaattaa atggtctttg ataatggatc 59280

gatttttgta ttgccttatt aagaccaaat acttcttgtc atcccattct ttatcctctc 59340

ctttaatgga attgctgtct ttaattaaaa ctttgtaaac actggcttgt tttaatcatc 59400

ctgtaactta ggctgtggtc agctacaagc gcagatgtgt aatcctgtta ctcattgcca 59460

gctgagtctt gagactcggg tggggtactt aacacaatgc atcgtacacg ctctgctcgc 59520

tcgctcgtca gcagagtggt cttggaggtg aaagccctcg tgtctagcat cagtgtgtgt 59580

gtgtgactct gttcagtacg gccgtttccg agatgggatt cttttatatg tgtatgtgtg 59640

aagtactgtt ggcatttagg catttctttt ctatacactt aggaaatact gaagaccaat 59700

cagaccatta atggacactt agtgcaactt tttataatga gaataatgct ataaagtaag 59760

accaaaaccg gtgtcatcac tgaaattaac aattttcaat atgttcatat tttaatttac 59820

aatgggaaaa aatgtgttcc acaactggaa actcacagta ctgtgtaaac tgtgtaagat 59880

tttaaatgtg atgttatttt gactgttctc aattttagag tcacatttta ttctgatcag 59940

aatttttatc aagatgttga agttttgttg ttttgaaact agtttgtcat aacatattgt 60000

gcataatcac agtatttatt ttgtagggct tgtggatgtg tagacttatg tttactgcta 60060

agggaacaat tatttataaa aaaaatatta aatccagtat tagctgccta tttcagacac 60120

ttaacacctg cagagatctg tgttacattt accacactga agtttttta aagaatcacc 60180

ctcattgttg aaagtaaatg tactcttagg tgggttatta gtgtccaata agcatgtgat 60240

tatattaagg tggtggtagc gggaagataa tcttgattcc attgggaatc ttaggttttc 60300

gtaaatttat tgggaaaata gtttttcctg tactgctgat gtttcttttt ggtaaacagt 60360

atctttctaa aagaaaaagc atgaaggaga attgaggtgt gtatacattt ccccagatga 60420

ccagcattgt attcgtgaat actgtgtatc tggaatgagc agtgtgcaag ctgttcattt 60480

ttcaatctga agtaaaatac tttcaagaac 60510

<210> 6
<211> 36659
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 6
ccgccgcccc cgcgccgcct ccccgccccc cattggagct gaggcggcgg cccccatccc 60

tctccgttcc cggccgccgc cgagggcgtc tttccgccgc cgcgccgcag gagcgccgtg 120

actgactgac ggcccgacgc tctgggcccg ccccctcggc cggtcaccgc cccttcgatg 180

gcctctccct gccgcccgca cgctacgccg ccgccgccgc ggcccccctcg ccctccccgc 240

gccgcctgag ccaccgggac cgcagctgcg ccgcgcgccc caccgagcgc cgcccgcgcc 300

catccgcgcg caccggagcg cggcccaggc ccgtccgtcc gtccgtccgc gcggccggcc 360

cggggcgcgg cggggcgggg cgcggcgggg gcggggcgcg gcgggcgacg cgggccccgc 420

ggggggcggcg cgtggatgga tccgcgcgtg gcctggatcc agccggagca gaaggggccg 480

gccaatgccc tgtggatgca gatctgggag acctcgcagg gcgtgggccg tggcggctcc 540

ggcttcgcgt cctacttctg cctcaactcg ccggcgctgg acacggcggc cgcgcccggg 600

gcggcggggc gcgcagcacc agcagcagga ggcccggggc cggcgcccgc cgcctcgtcc 660

ccgccgccgg cgcccggccc cgccgcgctg cccccggcgc tgcttaccgc gctagggccc 720

gcggcggaca gcgcaagacg cttgcacaag tccccgtcgc tgtcgtcgtc gtcgtcctcg 780

tcgtcgtcca acgccgagtc gggcaccgag agtcccggct gctcgtcgtc gtcctccagc 840

agcacctcgc tcggccgcgc cggcagcggc cgcaccttct tcagcttcgc cgacggtgct 900

gcccacgcac acccgggccc acgcggctcc acgcccgccg gctcgccgcc gcagcaccag 960

ttccacccgg gtcggcggaa acgcgagaac aaggccagca cgtatggcct caactacctg 1020

ctgtcgggca gccgcgcggc cacgctgagc ggaggggggcg gccccggggc ccaggcggcg 1080

cggcccggca cgccgtggaa gagccgcgcg tacagcccgg gcatccaggg gtgagtgcgc 1140

ccgagccgcg gggctgccag cggcgcgggc actttaaaaa ctccgttgga tcgagatcca 1200

ccaggcaggg gggattgaca gttcgggatg gaggcctagg gctagactag aaagtggttc 1260

ctttctttcc tctgctccag ggcagggaag caagggctgg ctgtcagagt gggaagcgtt 1320

tacgcgtgtt ctttcctgta ggctaaatcc tgtatcttag tgtagtgagg ttgaatgtaa 1380

aaaatttttg ttccctttt ttgagacagt aggtttttgg tattggtgca gtttagccat 1440

caagtgaggt ttagaagtgg agtcttgtgt gtgttgaggt tacctcgtac gttttaattt 1500

tgggcagacg ttcacagaaa gaccgtcacc tggggtttct gaaaaccacc taatagtact 1560

caggtttttt tcctgtgaac tcacaggaag gtgttttcat ttaaaaattt ttccataagg 1620

ctcagaggac cttagcggtt taatgtcccc aatgacagca aggtgggggt gttggtctgg 1680

aattgcccca ggtgagactt ttctagtatg aagctcttca ttcaacctat tggttgaatt 1740

tctgaacatc tagaaacaaa atagtggttg tgtagtctca agactggtga gcttgatttg 1800

cctcagttcc tgccgctctt aaagggcgtc taacctcccc ccctcccccc cactccaggg 1860

agcgacatcc ccagttcaag tccacccggg tggttgctag gccctgggac tcctttgagg 1920

taacttctta gggggctgtt tgcggtttga ggtctgtggg gaacacggat actctttaag 1980

gggttggggg tgttacatag aaacagttgt cccctctgca acttgtttca cctgccttgg 2040

atctttgggt cgggattctc cagcatgcac tacaaatcca ggaggagcct ggtttcttct 2100

gccagttccc ccgcagtgct tgcttgtaga actttgtgag acaggtgtgg ccgtggacct 2160

acgggaggtt tctggattgt tacataactg taatggacat ggtgtctgcc gggagacgga 2220

tcctagcctc tgacagagtt ccacttgggt acttaggcat cagcagcatg atctgccccc 2280

cggtgagagt tgtgtccctt gatgtggtct ctctggtggt ctgtaaagct ggtcagcctc 2340

tgtgtgttct tctgtggcgt tttgttagta tgtgtgcctc tgtgggctag gtgtgctttt 2400

agagtctagc atgggtgcag ttggcatggg tggcatgtat ttctattgat cccacaagca 2460

tggtcccttc tttaaatacc ctcccttcct ggtacagatg aacattgcca cctgggtatt 2520

catacttggc tcctgtcacc ctactcccaa gtctgtagtt cttgattagc cgctgtcccc 2580

caagtctggg tctctcttcc tatgtcaagc acattgtaac cactctctgg aggaggatgc 2640

tcaggcagtc caagactggg gtcttctgtg cactgtggcc tagcctgtgt ccttggtcag 2700

cagggtcagt gggatgaggt tctaccagcc cccaactttc acgagagcct ccattacttc 2760

ccccacccac ccaagagaga tgaaggcctg actcggtggt gcttgggctc tgccactctt 2820

cttgcctgag ccctgcctca gagccccact tgctcacttt agggttcaaa acccagctag 2880

agtttagcgt tggatgctgc ctggtgactc ttccttttct gtctaggtgg catgtgttga 2940

atggtgactc ctggaggagg agcttgctaa ctggcttggc atgtgtgcgt gagagagtgc 3000

ctcctgagag ggtaccttgt ctgtttccta ctgtgactga cctctcgagg gggtgggaag 3060

gaattagtga acgggcacca gtagagctga gccctatatg ttaacagtaa aggtggctcc 3120

aactattgct ggttgctctc acgtgagctg atcttggatg gcaaaaaaag gacctgtctg 3180

aagctagtct tgtgctgtgt ggggccagca ccaagcctgg cttagcaaga gacacaagta 3240

aggttaagtg ttggcttgag cgtggcccag ttaacagtga gggggcctgt tatgttagtg 3300

agaggctgct gagcttgctt tctgctgctg gggacgtgcc tttgggggac tccgcagacc 3360

tccagaaagg gtgagtggtt ttctggtggg gtgagagtct gggtctctgc ccaggtggac 3420

acggggcact tgcacctttc agctctctgg gtggagtttg cccttggaaa ctgctagact 3480

gctttcgatc ccgggtagga tgaagaaagc ggacagggct tagtgtaatg agcttgggga 3540

ggagagaagg tgagccctgc tatgggagct cccctgagcc cagctctgaa accttccttg 3600

ggacatggca ggcataatgt cagatgtgcc tctgcatgag tttcttgctt aggatggagg 3660

caggcatggg caggctctct gggtcctccc tccccccttt aactaactca ctgtgccttc 3720

tgagtcctta actctgaccc acagtgtgat tccttagtcc tgggcagtct cagtggcttt 3780

agaagctgct ttgggttaaa agtaaagagc attcccctgg aagtgaggat tggagtgtgg 3840

tcctgacctc cctggtgtct tgcaggagtg cagatggaca ggggaggccc cagcccttgc 3900

atacacctgc agccccatga cttgagttga ctctgaaggt tgtgtcctcc caggtgtgcc 3960

tacagtgggc agcttctctg caactctctt caccatagtt agtctttgaa tgtgtcctgt 4020

gcccttggcg acaggagtcc cgttgtccgt ctgaagccgg agaagcctcc agtgtcagca 4080

gttacagctt ggctgtgact gatggtgctc tcagggctgt ggggtgattc cctcccagct 4140

ccatgactgc tctttttgct gttctcctgt gagggagtca gagctcggtg gagcagccag 4200

gttccctctc ctgcagcaca gctcctggct gttctgacag aagcagatgg cctttcctca 4260

gaaggctcca ttgggaaggc acaggtgagg gcccagtggg ttgtgctgtg gaacacaagt 4320

gtagtcactg ctatctccct ccctgtcttc cagtgagcat caggggatgc acgggaggga 4380

agagggaatc agggaagctg taaaccccgc ctgtgcaggt gacagtggca taagaggttt 4440

ctttcacaga gatgctcaag gttgaagagg gagatgagaa cagtatacta cacagagctt 4500

gttgtcatat ggacagtgtt acctcctgtg caaccttctc caactaaaca gcaccactct 4560

cttgtcatgg ccagtctcca tacagaactg gaaaggctag tgagatgctg tcccgggcag 4620

ctgaggggag tcccggagaa ctgctgcacc acggcttgct caggatggag agctgatgct 4680

ggggaaggct gcccaggagg acaaggccag tcttctctta gactagaata ttaagcaggc 4740

tggcgcagtc ctttggaaaa gaggccctag ggttggggag gccttgggtt tggttcctaa 4800

caccaaggag aaaagcaata gaaacaaaga aacaaacaac cataaaaata aaaatggagt 4860

ccctgagtaa ttttgaagaa aaaccatcta atgctcatgc tgtgtaagtt aaggagggcg 4920

ggcatccggg tgtcctggcg tctgggtgtc ctggcgtcct gtggctggga tatttggatg 4980

aagaagcagg gctgcttccc ccttagaagc aacacacctg tggcttaaaa gtaattttta 5040

agtaaaaaaa tttttttaga tttttttttca tactgttatt tacatatttg attcttgtgt 5100

atgtgcttat gtgagtttat gtgcatcaca tttacaaatg tctgcggtcg ccagaagagg 5160

gcattggatt cctctggacg tgtaatgaca ggcagctgtg ggcagccaga tgtgggtgct 5220

gggaacaatc tggattctct gcacgtgctc ccaactgctg gacagcccat ctagctcttt 5280

aagtagacat ttaaaaggaa aaaaagaaaa tatgacttta agacttgtgc ttcaaagtct 5340

tggttatttt tgatgacaga tgtgagcttt tgggcatcac cttgaaagat ttcataccaa 5400

gtatcctttg ggagcaggga taccagtcag tgcaccatgg acagaaagga tgctgtgcct 5460

tggtaaggtg gtatacctaa gaaagtaaac ccggatgctc acattcagag acatggtttt 5520

gatgatgcag acagaactca agctgcaggg gtgcccgccc tttccaggaa ccatctctag 5580

tgcttgctat ggctggtatt gctgtgatga ggctaggcca gaggctctgc ccagcctgtc 5640

agggttgctt taaccttaaa taaagttgga tggtatgcta accccataag gctgcccagg 5700

agagtgtggc ttacagcaaa gtgaagttgg tgatgccctc tgcatgcctc tgagtggggc 5760

agccatgtcg tcttcccatt tggcatgtgc acggactcag acagcattga actcttgata 5820

cgtctccatt gttcactgtt tctgtggtca ggtagcaaag tccagtgcac taggcttgga 5880

ccggttatct catcagtcac atccttccgg tcacttgagg atggcttggg tgagttctct 5940

attcagcagg gcagagggct gagtgtcagc tgcttgttgt cacatctgtc tccagagccg 6000

gctcataagc acattcctgt agtttcagca cttggggaga ctcctcagag ggctcacatg 6060

attgcatagg ccaattcgga tggtctgtct tcaggccatg caatgcagtg tggtctatag 6120

actattccat cagaaccaca agtttgggca tgggttgctg tctgccacac actggcattg 6180

tttagtagga agacagcatt gatgtgggaa gaggaggcca tggttgtctt gtccaacact 6240

cttgtcctct gcttggacat cagcttatca caagtgactc ttttatattg ccagtcccgt 6300

cttctggctt gattgtcacc cctgaagctg ggctaattga tgacaagaac agtgtgcact 6360

tttctctgcc tctcacagat gaaccattct ttagtgtgcc atttaacaaa gtctatacaa 6420

gagccacgtg attgcacaaa aactgtttca gccatgaggg cacctgcatt catcagattg 6480

tcaccgtggc ccatttaagt tgccacttga taatgacaaa acagcccatg gttgctctgt 6540

gtaagatgtg gcccacaccg gatctgcatg ctccgttgat ggggatggtg gtttgcccat 6600

ggcctcagct gcagaacatg tgcctctccc tggaggagca aaaagacccc ccacaattct 6660

tgccttgtct cttcctgagc tcccatctga atctttagtt tctacggagt tagcttttac 6720

tgtcccctgc ctacctacac tcccagaacc aaagacgtgc atactaagaa agatgcaaaa 6780

gacaaatagg ttttgtatgc aaaagtaaac tttagttttt tgtcttaggc attttaacat 6840

agattgtgag ctttgcagtg atttttttgtt gttgttgttg ttgttgtttt gtacatgcaa 6900

aacagtatgt tagtttctct ctgagtgtag ctaagacccc tagtgcagga tgaaaacatt 6960

aacatacaca caggatgaaa aacatgtaga gaagtctcat gccacatctg aaaggtattc 7020

ctatttgctg gcatcctttt ctttttaaat actggataac aaccaaaaag tcagagaacc 7080

tctgattgga ccacctgccg agagtctctg tcatctgtgt tgcctgttgg cctcccgcat 7140

gagctggctg ggctgtggca agacttctgc acaggcttat cttttcccag atgacaggcc 7200

caactagatg ggatgtcccg gacatccttg agtcagtggc ttgtgacact catttgcctt 7260

ttagaaaatt ttttatttta tttatttaca ttccaaatgt tatccccttc ctgttagctc 7320

cagatttctt tgccccatcc cctcttccct ttgcctctga gcaggtgctc tcccccaaac 7380

ctcacctctt acccccccccc cccagcatcc cccttccctg aggcatcaag tctttacaga 7440

atttaggcac atcctctccc actgaggcca gacagggcag tcctctgcta catatgtgct 7500

gggggccaca gagaagccca tgtttgctct ttggttggta gcttagtctc tgggagctat 7560

gtggagtctg ggttagttga tactgttggt cttcctatgg ggttgctgct ttgcacaact 7620

ctagcttttc ctggtgtttg ttttctgaga tacagcagtg ggcatgattg ggacacagag 7680

tcaaattagt ccctttttttt ctttttttttt aaacctcatt ttttttctca tattgggaag 7740

catgcacttg gtttggagtt gactttgtgc aactttatgt tttacttgaa atagtttaac 7800

ttggtaagtt actgaaataa attgaaactc aacttcatta gcccagccac atacttgggg 7860

gtctggttct ggctggtttt acctgtgctc taactcccac acctcagttt ccccacctga 7920

gaagtagggc ctgtgacata actcagtcag tttctgagct ggtcagcatg tgtgagaaag 7980

gctactcctt ctccctttcc tcctctcagg aaatggaaac caaaaatgag cttcttgttg 8040

ccaacaggaa agccttcctc ttcttccttt tcttaaatga cgaagctaca gactcaaagc 8100

tccacatctt agagaggggga gagggactca gactcagctg ggagttctgg aatccccctg 8160

ccccctagtc cttgtatttt aaatgcagac gacactttag cccattgtca cagcgtgtgt 8220

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtac accgtgtgcc tgctgtgctg 8280

cagctggagt taggttgggt tcagttctta gcctctgctc cgaggggagg tttgagtggc 8340

cgtggatgac gatgaccctt actctgagtt ctttgccact tcctacacag agttagtggg 8400

tttagaggga agagagcagt gtgctgggga gccacgacag tgcagggtgg cacagtcctg 8460

tgcagaggag gagatgcagt gtctgtcctg agtagtggcc acacttcatg tgtcctagct 8520

agcacttgga gggtggccag tgcaggtgaa aagctaagtt gaactttaat gtgttgactt 8580

gttttgtggc attgggaatc aagctgagct ctttgagcat gccaggcgga ccgtctacca 8640

gtgaggaccc tcccgagctc ttacttaatt ttagttaaaa tttaaatggc cctgtgtttg 8700

aacagtgctg actttgtgca actttatgtt ttacttgaaa tagtttaact tggtaagtta 8760

ctgaaataaa ttgaaactca actgcagtaa aaagagtgtt gcttagtaag ttgctatgga 8820

gaaagctcta gagttcatgt ttctgagttt ccaatgcaag tcctttatga aaggctgata 8880

tctttgtgcc ggaggcagca gggaacgggg cagtgcagcc cagagcattc tgaggagggg 8940

agcatttctg gtcagcatgc aggagcgagc gagtaggcag gcaggctgct ggtggtgtgg 9000

cgaatgggtt gccttcaggt ctctgcaggt gtcacagctt cccgccacat ctcctagcag 9060

ctctgtgctc aggattcctg gaggctagtg agccctgctc cactgtactc tttgacgtcc 9120

tggttcaaag ccacacagag gcaatatttc ttgtgtttta caggcacaaa cccagtctag 9180

attagctaaa atagtctgac caagaggtct gcacttgtgc atattgctgt tgctgaggga 9240

aatagctacc acagactgag gatttagcac agcactaggc agagccaaag gtaagttcat 9300

gcggagcctt tcctaatgag aacaggcaaa tacagagcct gcctgtgctg tgcttcctct 9360

gtgcagccgc gtcctgcaga ggggcgcagg gagcccttg gggtggatct ggcttcctgg 9420

gctgtttaga ggttgaattt tgggagaggt gaagaagctg tgagttctga catgtcctgg 9480

aagggccagg cttccctgca gtcccaaaac agctcgtttg aacgagatga gagcaatttt 9540

caggagatgt tctgattttg tccaagagtc acctaggaag tgatagaact aggctcagat 9600

gcaggcttct tgcctggcaa gtccatgcac ttgaccagtg ctttccagag agtgagaggg 9660

aacacgagtt gagagtcaga agcatgactt ggtgaaatgg cagagacaag ttgaagcata 9720

agaaagagta ctttggtcac aggcatcttc tctcaattga agtaacattt tagaaagtga 9780

agagcagcta tgatatggta tccaaaagta aagagagcac ttggcatgat aaagaaacaa 9840

aggaattcgg aatataacta ctagttatct tgtgaatgag tcatgagaca ctagtgtggg 9900

catggaagga aggtcactgt gttggcatga cactctgaac tacagggtgg gctactgaac 9960

agtttgaagc ttgtgggggg ctgcttgggg ctggaagaaa gctcactgtg catgagactt 10020

tccttagcag tgagctctgc ctctttcccc tttttcccac ctggctgtag ccggctgtac 10080

tagctagcta gagccttact ggctccactg acccacacct gggccaggcc tctcttttt 10140

atccctttat acagtgtttc cggctgccct ccaggatgct ccaggaggta tggcactgag 10200

agaaacagtc cacccacaca ccacaacaca gcacagggct gtcagtggag ctcaggcctc 10260

gtgattccct agctcactca ttacctagga actaggtaga gggacttgcc aaagaggtga 10320

ggttggtagg agcaatgctt gtgaattcca ggctctgact cctctggaga gaggccagat 10380

gctgccagaa ttctttgctt ctgaggacag gtctttgaac atcccagagg aatgtgagtg 10440

acacttctca ctaatctagc agcagcagga cagggagctc tgtcctactt gagaggggct 10500

cttctccttt ctgtaagaca gtttataggt gactcttcag agcattgatg cctatcgttt 10560

attcactgtt tcttacataa gggtaccccc tgctgatgta aacttaaggc tgttctgtct 10620

cagcctccca gcttccaaga ttacaaacgt gagccatcat ttctggcacc aattctaaaa 10680

tactgatgaa tcggtaaaac tggctcatat ttttaaaagt ggaagcttta aagtatctca 10740

gtcctatcac ccagaaatcg ccaggataat tagatgacca cagctgcaga tggtattctc 10800

caagatcctg gagatagtac ttggagccac caacagaaaa actcactaga atcatcttca 10860

tgaaaactct agtaaattat ttattttgct tcagtaagaa acgtgcagtt tcaaatagaa 10920

acccgggctc ctgagagcga gtgctgtggc tgagaatgta aactgacaaa gcccgagtgc 10980

agaaggtcgt gctaacaagg caccaaccgg tttgctctca gtttatgggc tgagaagtcc 11040

gcccttctgc atcttccctc ctgactgaac atgaggcgtt gctgtgagtt tgctattttg 11100

ttgtgtggtt tcattcacta gtatttgttg attgagccct tactgagcca gtgtcgcagg 11160

cggtgttttc aggaggttca ttgctggccg tgctgctcct ctgtgctgtc ctgtgctctc 11220

agtagctctg cagggccagc cctgcatccc tgggctctgg gttgctctgc tctgaccctg 11280

tgtgtgtagt ttttgcctga gatgtggttt ggttcttcat actgcatagt ggctgctgcc 11340

agtgtctttt tatgaaggga ctggatagat gcatttttg tagagtggat aagggctcta 11400

ctccctgaag cctgttgtgg ccctgtaggg ttgcttggct ttcttctccc atggcagaac 11460

agtgccacca ccacctgtcc tccgagacag gaccttgtct cctctggtct gaagattgat 11520

actaattgct gacctgtcta gacatctctg tctaagctgg cctctttgtg aggcagactt 11580

ttctggacct cagatgcttg tgcactgcag gctgaagttg gcctgcagtc tagggggagg 11640

ctctgtcagg tccttgctcc tgtgttgctg gctttgcctt cctggggtga caagtgtctg 11700

aatgtctgtc catctttgga tgctgcttgc cttggctctg tcactgacac ccagcagctt 11760

cttcctgact cctgactttt ctcaacatta gggacacgct ctgatttttt ttctgtggaa 11820

ctggcagtga ggtagctttc tcttctgggt tcactgtttt tgtgatacac tgtgtccctt 11880

atgccatccc tcttactcta cctgtgcaca gcatatttcc cccctgctca ttttaatact 11940

caataagtct taatactgac ttgctgtgga tattttccta tggaagcagc cgccaccccc 12000

aatccatctg cagatctgaa agtctgcctg ttccatggga tgactattct ctggccttct 12060

ggtaccagat tgtgggcagc agagattcag gctgagctag ggcattacct tgttgggacc 12120

tggactctgc tttgagttgt ttcagctttc cagggtcagt gctcttggct tacccctggg 12180

cttcctagaa ggccttctgg cctcttgttt acagtcagcc cctggggaca ggagtggccc 12240

tgggctccag tgctcagtgc tgctgtgtag ggatgctgcc ttctctccag ggtttccttg 12300

cctgggggcc tgctgtttca atccagctgc tgctgctgct tcctttctca gccttagcac 12360

cagctccttg gaaggcagtc cctgacaact gtcctgtgcc acatgaaacc agtttggatt 12420

tcttcactgt ttattcattt cccctagccc cagggaggac ccttctagtg tgagcaaggg 12480

cctcagtttc tcctgtctgg ctcactggtc tgcagaacga gccacacagg agtaaactac 12540

tggagtatgc aggtcacttc tgctttctct actggtgtac tgagagaaac ctttgcacct 12600

gttgggttat tttctctccc tctgtcttaa ttcctgcctt ttctttctat atttttggta 12660

aatttccact gttagggtct ccctttttctc ataaggtcct ttttgtcatc ttgagtgagg 12720

gcagaaacta ctgccctggt cccagtttcc gtatgtgggg ctgtgtgcag agtggttgac 12780

agtggtacca ggactctact cagtggccag tgtcacacag gagaggccca agcacctgtc 12840

acatgcaggt gcagccgtga tgcttccttc cagtctgaat gcagcagcag agctctctgc 12900

atagtgcctg ggcttgtgtc tctaaggagg ctgagtggct ggtctgctga gagggaggga 12960

gtggctgttc agggactaag tcattgagaa tcacacaccc tccatgtgga agggtttcct 13020

aagcaaggag gtatttctga gcaagatggg tgtctgtgtc tgagtttgtt gctcatggca 13080

tgaaggggat ctgggatgtg tcccttatat ccagtgcaaa gtggctcagt cctgctctct 13140

gctgcatttc agtatgctca gtgcctaagt actggcactg cttcatctgg tccagcgctt 13200

accagacttc cctctataga gaccaagggg ctgtagtagg tagccatgtc agaggcattg 13260

ctagcactgc ggcaggaagt gcgtactcta gttaacgctt tgttcatggc ctacctgctg 13320

ttgagaagtg atgctcttgc tttgcctgaa agtggcttct cggtgcccct ggggcttgct 13380

ctgcctgggg catagtcttg agtcttggag catgcacata gagcctctta gaaccccctcc 13440

ctcgttaggc tctggaaggc tcttagacat ctatctgttc agagtccaga ttggtaatgt 13500

tgatcagaaa gttgaggagc cctccctttt ttttttttt ttttggtttt ttcgagacag 13560

ggtttctctg tatggccctg gctgtcctgg aactcactct gtagaccagg ctggcctcga 13620

attcagaaat cgcctgcctc tgcctcccaa gtgctgggat taaaggcatg cgccaccacg 13680

ctcggctcga gccctccctc tcttatcttg tgtattaacc tgttgtaatt agcttttact 13740

gtaaacttga ccagactggt cagtgggctt gtctgtggag acttggcttc ttgttaatta 13800

tgtgagaggg accccactct gtacaagaca aacactgtta tctgggcagg tggtcctggg 13860

ctatatgaga agtctaccta agcgtgagcc tcagtgaacc agcaagcacc attcccctgc 13920

ttcaggtctg ctgagttctt gctgttggat gtccttcaat gatagactgc aacctggaga 13980

ggtgcaggcc acatagtgat gggctgcgac ctagaagtat agccacataa acccctttct 14040

ccccaggctg cttttgatga gggttttatc acagcaacac cattttaacc ctagcctctc 14100

ctgactgccc agggagtagc tgctgcacag agatcttcct tctctcttca gctttctcag 14160

gccaagcttg tcctatgcgg tagagcagtc atgtgcaccc cactccacct tccttcagag 14220

ccgtgctctc tataccattt agagccctgt gtagaagata ggtaccagaa agattcttgt 14280

agctattcag aacatctagt gggagtcccc taaacaccca taggctccgt tccagcctac 14340

agccttccac ttattttgag actgcagggt tttcttgttt tttgtgtttt ttttgttttt 14400

tgtttttttt taaaaagcac gtttgatagt ctgaggcaag gttttctaat ttgttcagat 14460

actagttacc ttgtgacata attaaataaa agtgatttat aattagttca ttaaccatgc 14520

catttaatga tgctttaaag aagattaccc gccctcagag ttgtggaagc agctcactta 14580

ttcttctata ggtacttgtg cttgccttgc tcagcagctc attccttctg atgaataaag 14640

aggcccctac agctcagcac agtgggtcag ttgtacttgt gtcaaagaaa gctgcaagac 14700

cctcctgtcc tggctgctct gtgtatgcta cttggtccta ctaacctgct gctgttagct 14760

ttaactgtta gcttggcatg tgtgtgtgtg tgggggggggg ggagaattgt tttattttct 14820

ggcaaaaatg gttcctgaag tgaagggttt tggtctcaga aacttactga ttttaaagtt 14880

ttttgagact gggtgtagtg ggccacacct ttaacgctag cactagggag gcaaaggcag 14940

gtgcatctat gtgagttcaa gtccagcctg gccagcatag caagtttcag gtcagcacag 15000

ctatggagta agatcatgtc tgaaagcagc aacagtaacc actgaagaag ttggtagagg 15060

ggaaagaata acttaacagc tgaggaactg aggaggtttc agagttttga tcaacagtct 15120

ggaaagggaa atcagtgcct gaagtcaatg caggtcctag catcactttc cagtagaagt 15180

gggaactgat gggatgaatg ggcagctctg cgggtaaagg gggtgagggt aacagttaca 15240

gagccctagg tctgtgggca gcagagaagc cacgtgctag cagctcacag ttggtgaatt 15300

acatgctgtg gcaacaccca gggagggcca ctggttcttc ctgtgcgtgc gttctcactt 15360

gtgcgcgtcc tccctctccc cctctccccc ctttttagtt tatgtatatg agtgttttgc 15420

ctgcttgtgt ctgtgcacca gctgagatcc tggtgctctg gggaggttgg aaaaatatgt 15480

tgggtctcct ggaattggag tacaaatggt taggagcctc catgtgggtg ctaggagcag 15540

aacctgggtc ctctgaactc ctgaaccatg tctctagcac cagacctctt tttctttgga 15600

taaaggtgcg tcatgaagcc taatgtcaca tttgggtgtt tctctgcctg ttgttgtgtg 15660

gttcttgtgc ctccgtcatg cttgctgcag gccaaggctc tgtttctgct ctgtttctgc 15720

tctgtttcct tgtgctgatg cagtgcagtt gctggctgag gttgaaaaca gcaccttcca 15780

acagtttaca gcttgtgctt gtttcgagtg gggatcccaa gcctgaaggt ctgcgatctt 15840

gggagtagag aaggagccag ctttgcccag gtaggaactg gaaggaatag gaaccaggaa 15900

cctaaggtcg gggctgcact agccagcttg gatttgcttg gattacctgg gacagcactt 15960

cggaagtgaa aaccattctc gcaggatgac catctctttc cttggtagct agatttggta 16020

tggagagagt tggtttggct taatagctgg gatcctttat tcttaagact agcccagaga 16080

tccaagctcc atgtccctga cttgggcatt aaagacagaa actgatggaa tatacaaaaa 16140

ataggagaaa atctgtcgta ttttcctctg gtgttctgag atggtctctt gtggtccagg 16200

ctggcaccaa ctccccattc tcatgcctcc acctcccaag tgctgggtta tagacatgga 16260

ctgccacact cctcctgcag ttggagactt ataggcccca gggtatgaaa gagtagctct 16320

gacacagtga gcatgcaggc ctctagcacc ctctttgcct gcttccttca tctgccccta 16380

ttggaggctc caggatctag gaaagtatag gagtagggct ccctccaggc ttccaggcca 16440

cctgaagcaa gaggtttctc agcattgtcc cttacctggc aggtacctta cctgcacagg 16500

tgtggctttt agtgctaaca gcaggcctag tggacagcag cagagtaatt tttgactccc 16560

acaggctttt gcgtgtgccc agacaggagg tggtgctctg ctacctcttc ccatggctgc 16620

taacagctat tgtcaatcat caagctgcct gtctttgctg actacagttt ggtggtgacc 16680

ctgctttttg gggagggcca ataggaggct tggctttttt tctaaccccc tcatctcaaa 16740

ggcttaaagg caattcctgt gcagtgtcct gttctgagaa cacaaagcac attctttcct 16800

gatttttccc cccagatcag tttgtaatat ttatatcccg tttgtaatga cttcagaacg 16860

atgcgtgcct tgctgatagg accacagcac agcactggat ttaggacacc tgtgtttgac 16920

tgcgcaccac ttcttactct gggcacttac aggccatggc cttactcctg gaggaatgcc 16980

agccacttcc ttcttggccc caagtgagtg atcagtatga ttgcacactg tgctttactg 17040

atggcagggg ttttgctgtg gatcagagga ccctttccag ctttcttctc tggagtatca 17100

gggaaggccc taagggtaaa gtgcacctga gtgaggaagc ccagcatgag acccgaggag 17160

cgggtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 17220

agactgtctc atgctgttgg tatttcagat agagcttgaa agcttggcca tatgtactgc 17280

tttgcaagtg aagaccttga gtcatgtttt ggctattgga cctctctgtc tacaggatgt 17340

ttgagtgtgg ctagtttgag ctatgcatga gatttttgta agctagcctc agtgttctgt 17400

tgtgaccggg ccagttattt aatttttctt tttgtctttg aaacctgctg ctctgaggct 17460

ttaaactctg ctgttctcat cttgagctcc tcccctctgg acctagtgga cagccagcag 17520

gacctcctgt ggatttgtat gtctttcctg tctcaggctg tgtgttacct atcatgaggt 17580

atgcagtgag ctgcctgtgt gactcaggat gtcttggcta gggcttgaac ctttggctgg 17640

gtactgtgct gcactgcagt tcattgaaaa atgtctgtcg tgagtgtagc tttccgactg 17700

gcattgtttt gaatgcatct ttaaaggtta gttataaata cattaatgct tgggactgac 17760

aagaattcat ctgtggaact ataccatcct gtgagatttt atttcattat atatgttcac 17820

agaaaagaaa cagggagggt agggtgggct ggaaagaccc tcagcaatta agagcactgc 17880

gtgtgctttc agaggacttg gggttggttc ccagtactca cgtgggaggg acctctctac 17940

tgtgcataac tggttccaag ggatctgata ccctcttatg gcctctgagg gcactctgtg 18000

tgcaaatggt atgcagacat acgtgcaggc aaaactccca tacacttaca gtagatacta 18060

ataaataagc tggacttaaa ttttcatttt atgtgtatga atatttggta tatatcagtg 18120

taatgtgtgt gctatgcctt cagaatccag aagagggcat tagatccttt agaactagtc 18180

ttacaaaggc ttttgagcca cattatggct gctgggaatt gaacctgggt cctctggaag 18240

accccagagg agcaagtact tctaataaca gagacatcac tccagtccca gaagctgggt 18300

tctgagtggc tccaatataa tttgaactat agcaaaaggt agaattctgt ttaattgtaa 18360

ctctccttct tcttcttctt cttcttcttc ttcttcttct tcttcttctt cttcttcttc 18420

ttcttcttct tctcctcctc ctcctcctcc tcctcctcct cctcctcctc ctcctcctcc 18480

tcctcctcct cttcttcctt cttcttcttc tttcttcttc tttcttcttc ttcttctttt 18540

ctttttttgg ttttttgaga cagggtttct ctgtatagcc ctggctgtcc tggaactcac 18600

tttgtagacc aggcaggcct caaactcaga aatccgcctg cctctgcctt ccaagtgctg 18660

ggattaaagg catgcgccac cacgcccagc ttccttttttc tctttttttcc acagacttca 18720

tgaggagata atcgactttt ataacttcat gtccccttgt cctgaagaag cagccatgag 18780

aagggaggtg gtgaaacgga tcgaaactgt ggtgaaagac ctctggccca cagctgatgt 18840

gagtatcttg ttcacgtacc agtccatgag gttgtgtcag ctttatccac atgtgcccac 18900

gcttcctatt cccacagtag agcagctccc caggcctagt cccgggagca tcgcctggga 18960

gggaacggct tagacgagca ctctcccctc tactgcgtct agccctggtg tagtccagcc 19020

tctggttagc ctgtgaaacc cataaatagg aatatttata ttcttatggt ccttcattcc 19080

cctcctcttt cattcttgtt taaaaattgc gttaaggtta gaaatctccc tcctgctcca 19140

cccacacttg cagtcactgc agttcacagc atggaacatg tttgcgtcat tagaaattgc 19200

aagtggcagc agagcatggt ggcacatgcc tttcatccca gccctcaggc agcaaaggct 19260

ggaagtttga ggctcaagtg ggctacgtag ggaaactctg tcttaaaaca taacagaata 19320

caagtgttcc tggtgtagca ctcacatgaa tgagtgtgtg tctgtggaaa tgaggtactt 19380

gcctatttgt agtccttggt gcaggcagcc tgtggtatgt cagctgacca gggagctaac 19440

cgcctggcct ggattttgat gtaaataaat gtacaaagag ttttctagtt tgttgcacca 19500

tttcatctgc ttcttcccct aatgtccaag ctggttttgt ttgtcctcgt gtttttcaag 19560

gcatggtggg ggtctgctgg cttgaactct gggacttctc tttcaggtgc agatatttgg 19620

cagctttagt acaggcctct atcttccaac aaggtgagtg tcaaggctga cggcacactt 19680

gggtgttggc ttatggagtg gcagtgtctt tgcttctaag gcttgaatag ccagctaagg 19740

ggaaggattg tggaacacag gggaaatagg cagaaagttg catttattag tttagtatta 19800

aggcaggaga ttgcttgctt ggcatttttc ttcttgcatt taatttcttt ctttttttt 19860

ggggggggggt atatttggat aatagtttat tggttaaaag aatatatttc cacaaagatt 19920

tttttgattt gtttacagag ctacccatat tttatagaat acctgaagaa gctggaaagc 19980

tgttcagatt tcatgtgcta aaaaaagaat attcttaatt aaattgtaag aaaaacacta 20040

aaatacacag gacaaataag cctcaagaga aaatatggct gaacaaaaat aatcagcaac 20100

tacatcactt tataacacag gaattataat gaaatgaagt tctctctgga cgactccagc 20160

tatacatgaa atgaaaagta ttttcaacat acatccaatt tccaaagtac aacataatga 20220

aacatttaaa acttcagtgt attttgatta gttcttaaag ccccttcccc caaacatttt 20280

ggcaccaaac aaacttttgc tacaaatggg gatttttttc ctttgagatt tcctgcatga 20340

ccagtgttga taaaataagg aaaggggaaa ggctgattga caagaacagc tacataaact 20400

attagaagac cattcctaat cgagaaatga attggtacta accactgtgt gcatacactt 20460

agatcaatgc ctgtcagagc cttacaacaa cgaatggcag tcttaatcaa cacagaggga 20520

tctttttctg ggtttggtcc atccagcgaa ggagaccagt ggcctccaat ggccatggct 20580

tcatccttgc ctttcattcc cactagaaac taattcaaac caaagaatca tttatatata 20640

tataacacag cccatcaaat tataatagat acttagaaaa ttaggaaggt acaaaccttc 20700

ccaatactac ttttactacc tctgatatct gtcagtcaag gacgagttca gttcagcatt 20760

taatttctta agcacagaaa tgttgggtgt cagacagaaa atggatggga actgccttgg 20820

tctcctgctg ccatagaaca ggaccccggg ttggctgaac tgtaaactgt agaagcttcg 20880

ttagctctca gttctggggа ccgagaagtc ttaagattca gaggcttatc tgggtctaac 20940

tcaccccgta gcagaggtct tgatccattt agaaaacatt gccccagagc ctactcacct 21000

caggaaggag aaaggcctga cctgttggtt gggggggcca catttcagtg ggagtctttg 21060

gggttttgat agtgaataga aaatgttagc gaaccttcaa gcacacttct gttagaacag 21120

tattttatga agctctttat gtagaagtgt cagatttaca tcctaaaatt gtcttctggg 21180

ttcatattgt catatatata atgtataggt ggtttttgtt gtacatgctg gttagcattt 21240

ggaactagcc tgctagtata gcatttggct gtgatgtcag gacttaggaa ctgacatggg 21300

caaaggctct ggaagccaag tagattaaaa gtcttcaggg atctccagac cttgaagcaa 21360

gagccagtga cgatagaata gactgctgaa aacagtttat cctgtcacct gttggttcct 21420

gggactctga ggccctttтc actctggctt tatatactta gatgactcaa gagctgcatt 21480

cagggctcat ggcttaggta cttaggggac cttgttgata agaggcaaca tgctgtggtg 21540

ctggccttcc catgggaggc cacctggtga ggtttgttgt gactgacaca gtttctcttc 21600

tgtccagtga catagacctg gttgtctttg gaaagtggga acgccctcca ttacagttgt 21660

tggaacaagc cctccggaag cacaacgtgg ctgagccgtg ctccatcaaa gttcttgaca 21720

aagctacagt gagtattggg ggacagatac cttcacctga agtccccaca tggggtcagt 21780

gtcctctggt tttcttacag tggttactgg ttatattttg attgtcctct tgtggtataa 21840

ccataccagt gaccatcttc atgatttacc agctgagaac ctgtttggtg ataagtggat 21900

ttgttctcat tgtgagatct tagattttca ctcttggcct taaaagactt gtgtctgtct 21960

gtgtctgtag agtaaagcaa ggcagaggat cactacggag gaactagcac tccacctgct 22020

gttgtcctgg tttgcagctt agagatctgt gtggcagtgg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 22080

tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtaag accgcacact aacttacgct gaaggaggaa 22140

aacctggagt tccctttgtt gctcagccct gtgtcttctt aggaaaggca ctgtctcagg 22200

ggaaactgaa agataagatt gcttctaaga agttcctggg acgattcatt gaaatggttt 22260

atgttagaca gcttatgatc tcagtctgtg gccctggtat gcaccagaca ccagctctgc 22320

tgccatggac tggtgtttca gttttgagtt ggtgtgttac ctcgtctgta gggtttttgg 22380

ggaaagtgtg agtttcaatc cagtggctgc aagctttgtt ggtacttttg cctggggtgg 22440

gtgagtgttt agatggaagc atgcccactg tggattggat cttcacaaag tgtctagact 22500

gtcccttccc agtggttgtc cctccaggcc tggctaccat actgcctttt attttattca 22560

ccggaactct gcttagtcat gaaccttggg taagatgcag aaggccatgt tgtactcagt 22620

cagtcctcca actcaccggc aggcacatga ggaaacaccc acaatgaata gcaagggaaa 22680

ggctttgagc tcctttaaac acagtgggca gaggtgacac cttgctatga ccagggtcct 22740

gctgtggtcc agggtcctgt tgtgatccag ggaaggtcct gctgtgatcc agggaaggtc 22800

ctgctgtggt ctggggtcct gctgtggccc catctgtgcc atggttgttc tttttgtctt 22860

taattcttca tccagggaga aatccagctg tcttaggcac tctgaccact cagtcttgca 22920

cagttagtga agtgaggccc tttgacaatg tggaggcaat ggggacttgc tgttggtggt 22980

ggtattcaga tgtaggagag cttatgggtg gcctgaggtt cctgagttgt tgaacttttc 23040

aagatccaga cagagcattt gaggattgtt gggtataact gcttagtcct cccagactcc 23100

ctgctccagc atgttgaaaa atatatacct caattacttg aaggcatccc atcctggctg 23160

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 23220

gtgtgtgtgc gctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct 23280

tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct 23340

tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct 23400

tctcttctct tctcttctct tctcttctct tctcttctct tcttctcttc ctctccctcc 23460

tgctcgtcct gtgatgataa ccatggatct ggatcttgaa gtgcaagggc tttgtgctgc 23520

tgtgtatttc tcagtgtctg gtctaacaga gcagctgtgg tgctctcacc cttgggtgtg 23580

tagtgtgact ttgtagggtg catgtgcagg tcaggcctct cacctgagtc ctctctcagg 23640

ctcccattcc cctcttgctg tcccacttca gagttggcct gtaggagatg gtagagtggg 23700

agtcctgcta ggagaagaca ggtcatggac gttgtgtgga gcttcatgac cactgatttt 23760

aactcctgac agagcccttc tctttaaaac tgacatcctt gaccaccaat tccctttgt 23820

gaagagagaa cggtgagtga ctgtctggag atgtagatgt cacagcagtt tgtcaactac 23880

atcctcatag gtgcccatca taaagctcac agatcaggag actgaagtta aagtcgacat 23940

cagctttaac atggagactg gcgtgcgggc ggcagagttc atcaagaatt acatgaaggt 24000

actgttgtct caggtgccca gtaggacaga ggtgtgagac cttgttactc atttttctca 24060

tgaatgttaa aaaccttagg atgggtcatg ggtagcaata cagacagtgc aatttccagg 24120

ttctgtcatg gggtctgtgg gggcactcag gaagtgtgta gttgctttct gattggcttt 24180

gagtgactgc ttcttttaga gcactctggg gaaatgttct gtgttagtgc acagcctcgc 24240

tcctgctccc ggctttgtgc tactctccca acctactttc tcacttgcca gactccgtct 24300

aggttggctt agtttagagg cctcagtgct tgtgaatgtg agagtggctg gtgcctgagc 24360

tgctgctttc tggagctttg agtgttggca ctcaggccac acagccaagc ctgtggtctc 24420

tttcctctgt cagttccccc tgtctgtcat tgatctgcag gagcatttgc ccacttccct 24480

cgctctctgt ccctgctttc cctagttctg ttcagggctg agccacctgc ttactgagtg 24540

ctgggattct tgtgtcccac tgatggggtc atggcttggg cctgggggtg tgggggcagt 24600

accctcagct agtgtgaatc cttaagccta aaattggagt caagagtttt tgggggggagg 24660

gagcaggaga atgggtgagg agttcttttt ctcccaggaa gcttgtctag agtcccttca 24720

aaagtacatc agctacgggg ctggagagag agctcagagg ttttaagagt tttttcaatt 24780

caattcccag caaccgccca gtagcttata gctatctata atgagatcta gtgccctctt 24840

ctggcctgca ggtgtacatg caggcataat taaaacaata acaaaaaaaa tatcagctga 24900

cctgtatgcc tcttcttggg tttcagaagt actcgctact gccatacttg attttagtgc 24960

tgaaacagtt cctgctgcag agggacctga atgaggtctt cacaggcggg atcagctcct 25020

acagcctcat cctaatggcc atcagctttc tgcaggtgag cggcctccgc actgtgctct 25080

cctcaccctc actgggctga ggaggcgccc ttttctgctt ctcctcacaa tgctttcttg 25140

gtcagccccc gtcctgtagg ttgattctgt gggtgtaggt ttcagaccct gggtgatgcc 25200

tgcctgtgct tcaggaagct ccaactttta ctatactgag aactgtggat tgtcagtttg 25260

gagcaggaga gcaagaattg gtttattcct atataaatca taaaaagcct tttccactgg 25320

cgcttatctg taaattactc ccaaataccc tgagagtaaa gggtagttac caacatgggg 25380

atgagatgga gacatttcct tttgtgtttt tgagataaag tcactctagt cctggatgac 25440

ctagaactca tgtgcagccc agcctggctt tggacccatg gcagtcctct tgactcagtt 25500

tccctggcac tgagactgca catgtgagcc actctgcctg gcaagccctc tgtgattatt 25560

ggtcttaaat tcggtgtcat ctctgctttg cgagtagagc actaggagct gccctgtcag 25620

cagctggcct cccaagcaag gcgctcctct ccttgctggt tggttggttg gtgatgttga 25680

gccagaacct cttacatact gacctggaat tcactttgta gcccaggctg gccttgaact 25740

agtagcaagt cttctgtctt aggctcctga gcactgagat tatagatgtg agctcttaca 25800

cctgctaact catatacaaa atagcacctg tgttaaagtt ttattgcatt tctattggct 25860

tgagaaaaca tttgcctgtg tgtgttagtc acctgagtgt atgtccccat gtatatcact 25920

gagagtgtat gtatgtcccc atgtatatca ctgagagtgt atgtatgtcc ccatgtatat 25980

cactgagagt gtatgtatgt ccccatgtat atcactgaga gtgtatgtat gtccccatgt 26040

atatcactga gagtgtatgt ccccatgtat atcactgaga gtgtatgtat gtccccatgt 26100

atatcactga gagtgtatac atgtccccac gtatatcact gagagtgtac gtatgtcccc 26160

atggctgccc aagtctcttt ccccacgtat atcactggtt ctcctttgtg agtgcttgct 26220

gagggtttgt tattcccaat gacactgcta gcctgcaagt cagactgtag ctcggactgt 26280

ggtgagcttt gatgcagacg tgttgccccc gaagcattag tccccaggtg tgacagcgga 26340

gaggcttaca gtgctgagcc atcacagtgg gtgacattac tgttagcgac atggcctctg 26400

tttatatctt gagtacccct gatttgaggt aatgtgtttg gatatcttgt caggacaggt 26460

gacgttacct tgagtggggt ttcccaaggc ttcctggtgt gctgttacta ggatccttct 26520

ggctgtcaga cctcacagag ctatatagat gggatagccc tccttctgtg cctgtgttgg 26580

agaccaccca cctgaggctg gacctggtgt agcattctgc ttatctcact gctgctgcct 26640

gagggaagaa ggccaggccc tgtactgggc tgccttgagt atttgatttg gctcaaaagc 26700

aaggacataa aggcttggca agaggactgc cctgttatgt agaggaggga agaactctga 26760

cattatgagg gattattcct ggaaggccac attcatgctt cagccctgtg ctaccaggac 26820

ttggacacta gggaggcttg accgtcacca tctagaattg tgcaaaggac aagttctctg 26880

tgtgaccatg gaagcgatga gccacacgct actcttggat gctgagagta actggcatgc 26940

ccacactcat tctgtagtgg gcagctcagg tctataaagt tgctggcacc tgggagttag 27000

ttatcaggga ccgtgggcaa gcgtcacaga gaggctgtgg cttgctagaa caaagtgtgc 27060

aggtgaaata gcctgacagt gatgtgtgaa agctggaagt gagttcccag gcagagttag 27120

ctctgtccac tcacatcctg gtccaatgat tgtgatactg ttcagtctca tcctgctccc 27180

tcctggtagc atgtcaggat gatgacattg atgtgaacca tgcagccacc atccagatga 27240

caatgtggaa aacttaccat tgcagcatga gggtaactag atgtgtgtgc ttggatgtcg 27300

tggtctgaat ggatgttgag atgtgttctt tctttcaagc ctcccaccaa cagaggctgt 27360

ccattgtctt gtgttttctc aggtgctatc gagtggggac ccctcagtgg gttcctggag 27420

agctgctagg tgagtgttgt tggagtgtag cttgaattca tatgctggtg gctctcttgc 27480

ttttacagtt acatccaaga atcgatgccc ggagagctga tgaaaacctg ggaatgcttc 27540

ttgtagaatt ttttgaactt tatggaagaa attttaatta cttaaaaact ggtattagaa 27600

taaaagaagg aggtgcctat atcgccaaag aagagatcat gaaagccatg accagtgggt 27660

accgaccatc gatgctgtgc attgaggacc ccttactgcc tggtgagctt gcccctctgg 27720

ctggaagcac agtgctggct tatctctacc agcagaactc agtgggaaca ctttcaggtt 27780

tctaacgagt ttactgcact ttaaaatgtt tacattctgg aaatatcata actaggaaag 27840

gctaatcagg gaatcctcac aggaaacatt cacttcagga aggaagcatg ggccaggaag 27900

tgaagaatgg ggactcctgc aggtgattct cctggctttc ctatgtcact gcaaatgttg 27960

ctcttgcagt atgtggtggc tgagctagga ctccaagccc cactccattg gcacgtgtaa 28020

gggtgcttat ctcacccacc gtggtaacac ttggtcttta agtccttgcc aatctgataa 28080

ctgctgcaca ttcttattta gttatagtcc ttcctggtgc ttgctcttca actctgcata 28140

tgcctgttga gcctgtcttg ggtgataggc taagtgcatg atgggatcag ggcaggctgt 28200

gacaacagga cgacgggagg ctgcaaacgc cttggctttg ttcttctttc gtggaactgt 28260

gcgctgcgct gcagccatgg tctcctgagc tggccacgtt ggtgttctgt gctaggggag 28320

ccttgtccac atgactctca gatcccagct tgtgctttca tttgtattca gtcgcttatt 28380

attctgctcc tattccttat ttatttacta tcctcatttt tttaaataat gtttttatta 28440

aatattttct ttatttacat ttcaaatgtt atccccttc ctggtttccc ctccgaaaac 28500

cccctatcct catccccact tccccctgct caccaaccca cccactccca cttccctgtc 28560

ctgttattcc cctatactgg gccttcgagc cttcacaaga ccaagaggcc tctcctctca 28620

ttgatgtcct acaaggccat cctctgctac atatgtggct ggagccatgg gtccctccat 28680

gtgtactagc tggttggtgg tttagtccct gggagctctg gggggttctg gttggttgat 28740

attattattc cttctatggg gctgcaaacc tcttcagctc cttcagtcca ttctctagct 28800

tctccattgg ggactctgtg cagtggttgg ctgtgagcat tcacttctgt atttgtcagg 28860

ttctggcaga gcctctcagg agacagctat atcaggctcc agtcagcaaa cacttgttgg 28920

catccacaat agtgtctggg tttgttgtct gtatttggga tagatcccca ggtgggacag 28980

tctctggatg gcctttcttt cagtttctgc tctatacttt gtctccgtat ctcctcccat 29040

ggatattttc ttccccctac tgtcctcaaa tttaatgatt atttttaaac tgttcgttct 29100

agggtgagac taatttcttt aaaaatcttt tgaaaggaaa atagacaatt ctagtgagct 29160

gtcttcaagt ggctaacgga tcccataaat ggggaggtgg ggttttcgtg gaaacgtcct 29220

gacagtgtgt catctacttg agtgtcccat gtcttcaggt tctatttcag tgtgcctgca 29280

ttactcctgg actgtagctg tgtctaggaa gatgaaattc ccatatcctc cctaaaatcc 29340

catacttgag atgactgagc agtgaatcta tgtaggagtt acagttcctc ttgatgctag 29400

tggtagcttc atttgctttg ctctgtgagt ttgtaataca gcattcttcc cttaaagggc 29460

ttccttccag ttctgatact ctgttcagtg tgagcgaccc cgttacactg tgtgccactc 29520

agggcttatc atgacattga tcatgccaag tccacactgc tggttggtgt gttggatatt 29580

ctggatttcc ttgtggtgtg ggcttccctt ttttttttctt tttccctttt ctgctacctg 29640

gggtcttagc agactctgtg aactgtcaga cacttgtggc tgcccccttt ccattgttag 29700

gaatagactg gtcacagagt ctgaagcact gaacctgtgt gcaattatat accatgcact 29760

tgcagcagct cgctcgggtc tgtgtttaca tgcctgttgc ttgagctgct gtagttggga 29820

ggcatttggt ggtgagcccc tattcacagt accttgtatg agagacaggt gcctttgtgt 29880

tgcaggaaat gatgttggac ggagttccta tggggccatg caggtgaagc aggtgtttga 29940

ctacgcttac attgtgctca gccacgctgt gtcaccgctc gccaggtctt accccaacag 30000

ggattctgaa aggtaatggg tcttgtgcct gggttctagg ctcctctttc ctgtagagta 30060

gcaggtgtac tttttcatgt gcttctgtgg catggatgga tacactgtca tacttgagtg 30120

gaccttgagg aaagcttttt tgggggcaac aagatggctt ttgggtagcc cgtggcctag 30180

gacagcattt cttagtgggg tggtattgta cttgggacat tctgtattag agcagattcc 30240

tgactttgaa aacctcggtt ggtgcctgtc cagcagctgt caggtgtgct tgcttaggtt 30300

gtgagtgggt tcagatctga acacactgct ctgcctctac agctgtttag ccgtccttca 30360

ctttacagtt gaggatagtc tacagtgtct cctttagtgg ttgtcaggca tatttatttc 30420

cagttcagct tagctgctat agtatgtgca catggggagc aggaggagac aagagtggaa 30480

ggggagaaat gggctgaaca gactgctgtc agcagtgtgt gaatgtctgt tccagagctg 30540

gctgcctcag gaaactgtta ggaatgggcc tggctttcca tgattgtcca cacacagtgt 30600

tgcaggccag cccctagcct gtaatgggcg cctgggtatc tctccacacc tgtgcagtgg 30660

aaacaaagtg tcaggacttc atggctaccg cttaaactgg attgaagcca tcatttgtag 30720

acagatcttg gttaaggact tctacatagt gaacctacct ttatctgtac cgtgatctca 30780

tggtactatg aatgtaaaca tgtcagacct catgctctct cctgtcttta atgagcctca 30840

catctgacac ctagtgctta tgtccaaccc tgttctctgc agtactttag gaagaatcat 30900

caaagtcacc caggaagtga tcgactaccg gaggtggatc aaagaaaagt ggggtagcag 30960

aatcctcccg tctccagacc ttggtgagag actgacagtg tgaggcgtgg cctctcacca 31020

tagcacagaa gcatctctgc cctcttgtag ggttggccaa gctgtgaaag tagttccttt 31080

tctacttttt ctgataggct atccgttctg taagctctgg accctataga aatacagtcg 31140

tagctgcagt aaacgaaggg aaggagcaga tggaagtggt tgctaatgtt gcatttgatt 31200

aaacgaaggt atactccaac acagtggcaa gaaatcactg agatgcagat aggttttgtt 31260

ccaaatctta gaaatccagt atgtatttgt ttcagaattc tacattctac attgacattg 31320

gacatatttg ttttatgttt atagtttatg acagctacag gttaagactt acacagcact 31380

ggacaaatta tagtgttttc tggtgactag tttgattcac atttaaaatt agattaactc 31440

agatacaagg tttggtttgt taacattcag agttcagcag ccttgtgctt cgagcacatt 31500

gtactaatca ctaacctgga ctttgctttc ctgccccaga caacaggatt aagataaagg 31560

agagaattac cacgtgcaat ggggagcaga tgcagagccg ggagcccagc tccccttaca 31620

cccagcgcct gactctgtcc ctgtccagtc cccagctgct gtcttcaggc tcttctgctt 31680

cttctgtgtc ctcactttct ggaagtgaca ttgtgagtgg gcttttgctc ttgactcgtc 31740

cttctcatgg ggtggggtgg ccactgtcct tgttatctgt agcagggagt tcaagaccta 31800

ttcctcctcc atctcagtcc cttgctgggg tgtgaggatg tgtgtgtgtg tgagagatgt 31860

atgtgtgtgt gtgagatgta tttgtgtgga tatctatgga gtatatgtga ggtacgtgtg 31920

ggtgggaggt tggggtgtgt gtgtgtggtg tcgtgtctgt ctttgttggg tgttctttga 31980

cataggcttt aagaaccccct ggctgtgttg ctccgatgac ccatcaatag cactcagcca 32040

aactttggac tttgagtggt tttttttgag aaatggttta gagatttacc ggttaggtcc 32100

atgtgcctca tctgcatttt ctgcagccta gtctttctcg tgctgcagtg actgaggaag 32160

gataggtttg ctgtaatggc ctttcctagc ttcctcctta aaggcgcctg gctcacactt 32220

cagctgcgct gtgcttatga ctctccttgt ctctgtgctg cgctctagga ctccgacaca 32280

ccgccctgca ccacacccag tgtttatcag ttcagcctgc aagcacccac taccctgatg 32340

gccagcctgc ccacagcctt gccaatgccc agcagcaaac cccagcctgc tgcttccaga 32400

acgttgatca tgacaacaaa caaccaggta caggcttcct ccccggggac ggcatccggg 32460

ccaagcagga ccctagatca gcgttcttgt ggacgactgg gtctagtgct gtctcccggc 32520

agtcatcgtg ctttggtggc tgcagttgtt actcagcctg ttgtgtaacg cagtctctga 32580

cctggagtct gatgttgttc tggagcactg gatgcctctg acaggtgctc tctcagtgcc 32640

gctttgcatg cagtagtgtc cagggcacgc actgctggct gcgtagacac ttgctctctc 32700

tctccagaaa ctcagtgtca gcatgggctt agactctctg ttagtcagtc agtactcggg 32760

acttctcttt ttaaatttta tataaagtga atcaaaagaa aagtatagaa attcagtatt 32820

gtgttgggtt tgtacaaact cagtgcatta ttaactggga aggagaagca gcatttgacg 32880

tgggagttga gtgggaaaca gaacagaagc atgtagatgg ctttcctgga gtcctttggc 32940

cctgctgaga tccattccca cacagctgct ttgaagctga gctctacgaa agcatgtgac 33000

tctgatgttg gtgagcgttg gacacccttc ccccagtgta gcccagacta cagacctcaa 33060

cgagtgcacg cgaggaactt tccaaggcag ttgttgaagc tattaaattc taccccactt 33120

caacttgact gtcagcttcc ggaaaggaca ctgcccaccc ttccactctg gaggcctctt 33180

tgtcactcgc caggacagtg tcttggagag cccgatgcag ggccagcttc agtttcctgc 33240

cggaggtgtt ttggacctgt ggtgtctaag aaagtatagg tgtggatccc agttggttgt 33300

cacagttgta tgattatcct gtgtgagtgt gagtcaggct gagcttgaaa ccaaagtttg 33360

ctgtaatggc ctggagcaga gtgctggcat ccgattctcc accatgtgct ttctacagag 33420

gtagccaggc tgctgcctct cccagcagct gctatccccc tatggagctc tgctgtcaaa 33480

ggttagctcc tactgtagca agtctctctg caagtgctgg gtaaagcagc gatacctgca 33540

gtgtcaggct gagagtggca cttaccagct ttcttttgct ttgggtggga cagataatgc 33600

ggtggccaga aagagccgcc ctctttgact cttcttgtgt tcctctgttc ctctggggtc 33660

tgagggttgt tcactttggg gctcattcta gggactaaag tgacagttgc tgttttggtg 33720

gctctaattg ttttgaattt ggtttgatct ttggagaatg ttagatttta tgacctagtg 33780

actgttataa cttggtattg taattgctat ttgagaagat gagatgattg taattccaag 33840

gccacagtgt ccttaggtca caacagaagc tgtgctccgt gggcatgtgt gtgagtggat 33900

tcgcacagcc agccccacac tgctttcact tggtgtgaag tttcacttgt gggaagctca 33960

tgtttctctt ttccttctag accagggtta ctatccctcc accaaccctc ggagtcgccc 34020

ctgttccttg cagacaggct ggtgtcgacg gaaccacatc tttgaaggct gttcacagtg 34080

taacttcccc agccattccc tcggcatccc ccaacccact gtctagtcct catctgtatc 34140

acaaggtaag tgtcgtctgc tgctgggcta ctttactgca gccgcttgct cactcggggc 34200

cctgcacccc ttggaactga attcccctgc atgctctctg gttggtggtt cagtctctgt 34260

gagccccccat gggcccgggt ttgttgactc tgaccctgca gggaccttct cacacccatg 34320

aagaggcaga gcagattaaa agcctgtagg ctctgagtgg agccatagtc tgttcagagg 34380

gaagggttcc ctcagcttac tgcacgccgc agcagggatt atgtggctat gggttcctgt 34440

tgtacattgt gtcttttcac ctcatggtct gtgtgctgca ctccagccct gctttctctc 34500

tctccagcag cacaatggca tgaaactgtc catgaaaggc tcccacaacc acactcaggg 34560

tggcggctac agctctgtgg gcagtggagc tgtgaggcct cctgtaggca accgaggaca 34620

tcatcagtac aaccgcaccg gctggaggag aaaaaagcac gcacacacaa gggacagcct 34680

gcccgtgagt ctcagcagat aatggtcctg actgactgcc caaaggcctc gctcgggcac 34740

cacaggggag ccgagaccag catccagcac ctccaccgct gtctgccaag cgcagcccag 34800

cactggtcac tctgcatgtt tgtgtggtgg ccgcatccat cttacagaac agctccttgt 34860

gctcatctgt gaagccttac tacatgtgga tgtgcgtctg cctgcctaga agtcttcatc 34920

tgtgcccagc agggcggcct aggagtgtca gggactggat gtgcggctgt gcagccgggt 34980

cagctaggtg gccatttggg gttctcatcg tgtctgtcac aggcagagac gccaagccct 35040

gctccgtgtc ttctgacgga gtgggcaggc tgctgtttta ctgccctcat gtcttgtttg 35100

aaaatttggg actgtttttc tatgtaaata ttgaaaactt atgatttgtg caataactca 35160

gatatttttt atttaatttc atattttcac ataagttata tttaagggag gagggaattt 35220

tttttaaaac acgcttaaat cctttcccaa tttgcatttt ctaagttggg ttcctcgtgt 35280

tggctggtta tctgatagca tcctgacatg aacaccgtga ggagggaggg gcctgtgggc 35340

tttgttttta tgtcttttct tttggtcaga tgcagtgaag gagccaagtc aacttgatag 35400

ttctgtgagg ccagtgtgta cctggcagcc tggctgtcgg ccttgggcct ttgtcctctc 35460

tgaccacgag ttctgacatt ttggtttggg tttttaaaaa ctagacacca aatccagcat 35520

ttaaagtgcc agaagtaaga acctctaaga ggagaagagg ttgtcacgtc gtataaatcg 35580

taaagaatcg tgactctggg cgtgcttcgg tcattaagtg acgtggtcta gagtcacggg 35640

cctggtgagt atcgttacag acaatggcac ccagatttag gaatgtggag aaagggattt 35700

tgttgattcc attgaggaat ctgcataggt atgcactcgt tctgttaaga gcaaatatct 35760

gaaaaggacc tccgttgtcc aggcacatgg gggtatttta atgtatcaca ggagagcaca 35820

gccccagtgt gggcccagga gcggctggtg cctggcgtca gaagcataca ggtatactat 35880

gcaagtgtat tctgccacaa ccactgtctt tgttactttt tttgaacaag aatccatcca 35940

ttgcctgacc ctgattctca agcaccacgg ttgtcctgga gtgcttgcag ttgtaggccc 36000

tctgacttct gcttctaaaa cgggggtctg gacctgctgc acaccacagg caggttgctt 36060

cttgtccacc agtacagagt gtcaagccga gtgctgtgcc acctgattga catgcagcag 36120

tggaaattct gaatggatgt ctgagtgaca ttggacacct cgccaaggac aagctctgtg 36180

tgtctgggtc tgcctcctgc tgccgtggtg aggctgttga ctctgggagg cattccagag 36240

cagaggagca catgggtctg cagctcatga ggattggagt catccagaat atttaaaatt 36300

atttaaattg tgaagcctgt tgctaaagaa tatttatgaa cactggtcca tagcctgtac 36360

taatttacac attagcaata ttgactgtat ctgcattaag gagccaccgt ggggccgttc 36420

gagtgacccg cagatgtgcg ttttaaagtt ctgtcatcca caggcacagg tatgtgtccg 36480

tctccgtcat ggtgaaccag atgaattggc ctggcgacca ctgtggccat atgctacagt 36540

ttacaaaatg ataccatgtt taaattttct gtgcggacaa caatgtggac actaaaatta 36600

acatattttt atgtaaagtt tttctattct ttgatcttta ataaacttta gatgctaga 36659

<210> 7
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 7
agatctgcat ccacag 16

<210> 8
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 8
cagatctgca tccacag 17

<210> 9
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 9
ccagatctgc atccacag 18

<210> 10
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 10
ccagatctgc atccaca 17

<210> 11
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 11

cccagatctg catccac 17

<210> 12
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 12
cccagatctg catcca 16

<210> 13
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 13
tcccagatct gcatcca 17

<210> 14
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 14
gtctcccaga tctgcat 17

<210> 15
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 15
tctcccagat ctgcat 16

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

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 16
gtctcccaga tctgca 16

<210> 17
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 17
tcaactttca cttcagt 17

<210> 18
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 18
tcaactttca cttcag 16

<210> 19
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 19
tgtttcaata ctaaaa 16

<210> 20

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 20
catcaacttt cacttcag 18

<210> 21
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 21
catcaacttt cacttcagt 19

<210> 22
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 22
caacataagt ctacacatcc 20

<210> 23
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 23
cagttttacc gattcatca 19

<210> 24
<211> 19
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 引子

<400> 24
ctgtgccttg ggtggcttt 19

<210> 25
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 引子

<400> 25
aaggaaagaa gtcagaaggc aaaa 24

<210> 26
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 探針

<220>
<221> ZEN
<222> (9)..(10)
<223> 內部抑止劑

<400> 26
agctccaaat tctttataag ggtcgatgtc catg 34

<210> 27
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 27
agcgaagtgc acacgg 16

<210> 28
<211> 13
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 28
gcgtaaagag agg 13

<210> 29
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 29
caagcgaagt gcacacgg 18

<210> 30
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 30
cagcgtaaag agagg 15

<210> 31
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 31
caaaggttgt tgtactct 18

<210> 32

<211> 17
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 32
cagttttatg ctaatca 17

<210> 33
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 33
gtattcttat tcttgct 17

<210> 34
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 寡核苷酸基元

<400> 34
cattgctttt ataatccta 19

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有12至30個核苷酸長度的 反義寡核苷酸，其包含具有12至20個核苷酸長度的能夠抑制PAPD5及PAPD7兩者之表現的連續核苷酸序列。

【請求項2】

如請求項1之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與標靶核酸SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2至少93%互補。

【請求項3】

如請求項1或2之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與SEQ ID NO: 1上之位置64669至69429及SEQ ID NO: 2上之位置29514至29530互補。

【請求項4】

如請求項1或2之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與SEQ ID NO: 11上之位置69414至69429及SEQ ID NO: 2上之位置30731至30746互補。

【請求項5】

如請求項1或2之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 17或SEQ ID NO: 18。

【請求項6】

如請求項1或2之反義寡核苷酸，其包含一或多個2'糖經修飾核苷。

【請求項7】

如請求項6之反義寡核苷酸，其中該一或多個2'糖經修飾核苷獨立地

選自由以下組成之群：2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA、2'-胺基-DNA、2'-氟-DNA、阿拉伯糖核酸(ANA)、2'-氟-ANA及LNA核苷。

【請求項8】

如請求項6之反義寡核苷酸，其中該一或多個2'糖經修飾核苷為LNA核苷。

【請求項9】

如請求項7之反義寡核苷酸，其中該LNA核苷為氧基-LNA或cET。

【請求項10】

如請求項1或2之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列內至少75%核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

【請求項11】

如請求項10之反義寡核苷酸，其中該等硫代磷酸酯核苷間鍵聯中之至少一者係立體限定的。

【請求項12】

如請求項1或2之反義寡核苷酸，其中該寡核苷酸為具有式5'-F-G-F'-3'之間隔體，其中F及F'翼區域獨立地包含1至8個根據請求項7至10之2'糖經修飾核苷，且G為具有5至16個核苷的能夠募集RNaseH的間隔區域。

【請求項13】

如請求項12之反義寡核苷酸，其中

a. 該F區域介於1至6個核苷酸長度之間，且由1至5個相同LNA核苷及0至3個DNA核苷組成；且

b. 該F'區域介於2至6個核苷酸長度之間，且由2至5個相同LNA核苷

及0至3個DNA核苷組成；且

c. 該G區域由5至11個DNA核苷酸組成。

【請求項14】

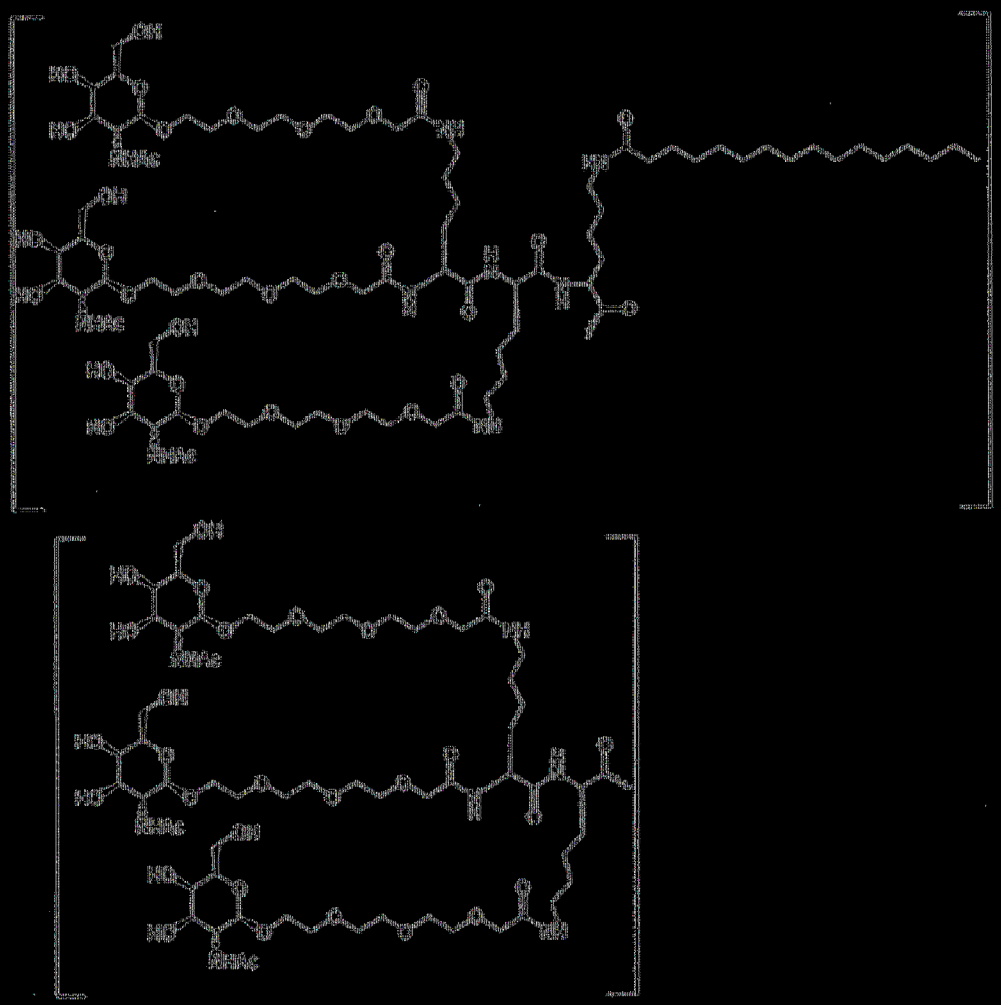
如請求項1或2之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係選自由CMP ID NO: 18_1、18_5、18_10、18_15、18_18、18_19、18_24、18_27、18_30、18_346、18_347、18_357、17_10、17_137及17_139組成之群。

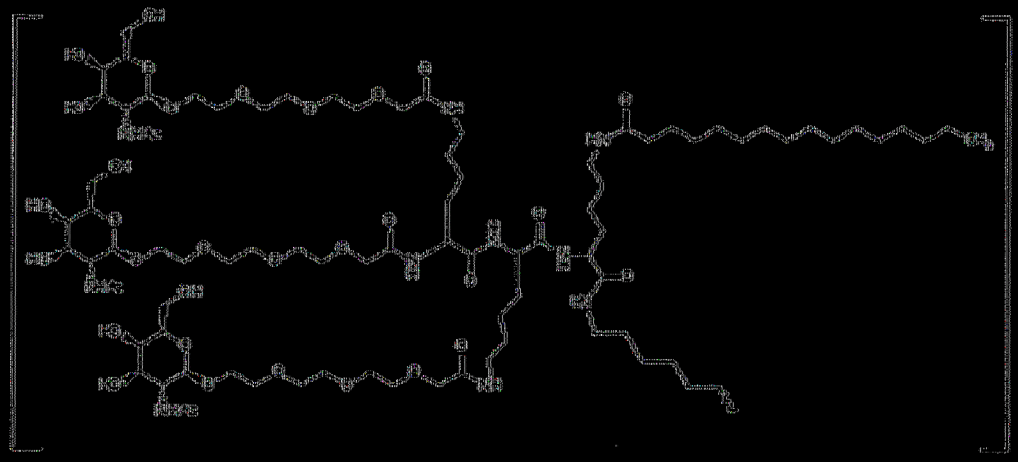
【請求項15】

一種結合化合物，其包含如請求項1至14中任一項之反義寡核苷酸，及至少一個共價連接至該寡核苷酸之結合部分。

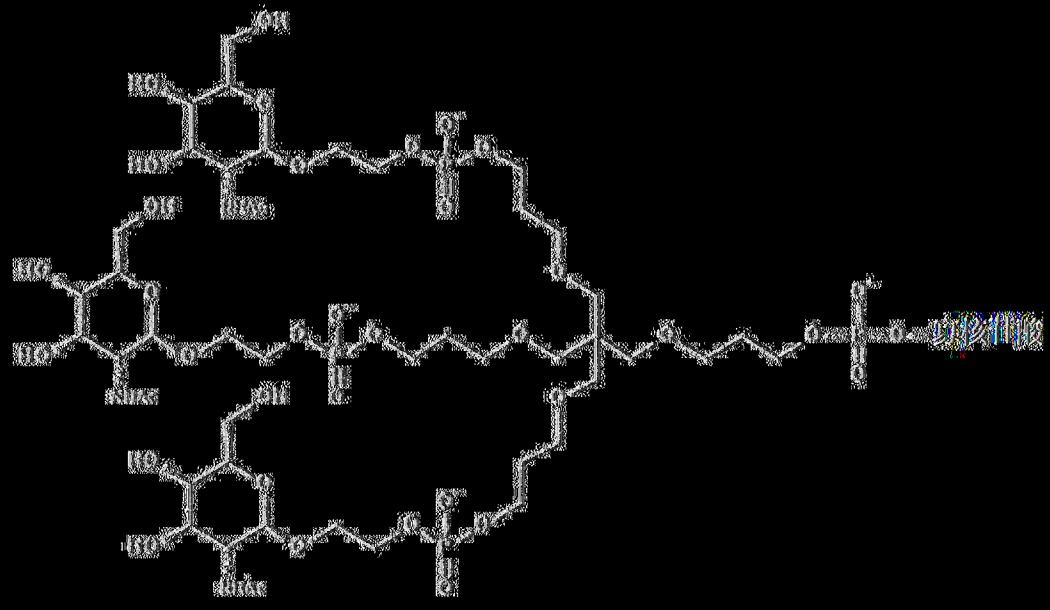
【請求項16】

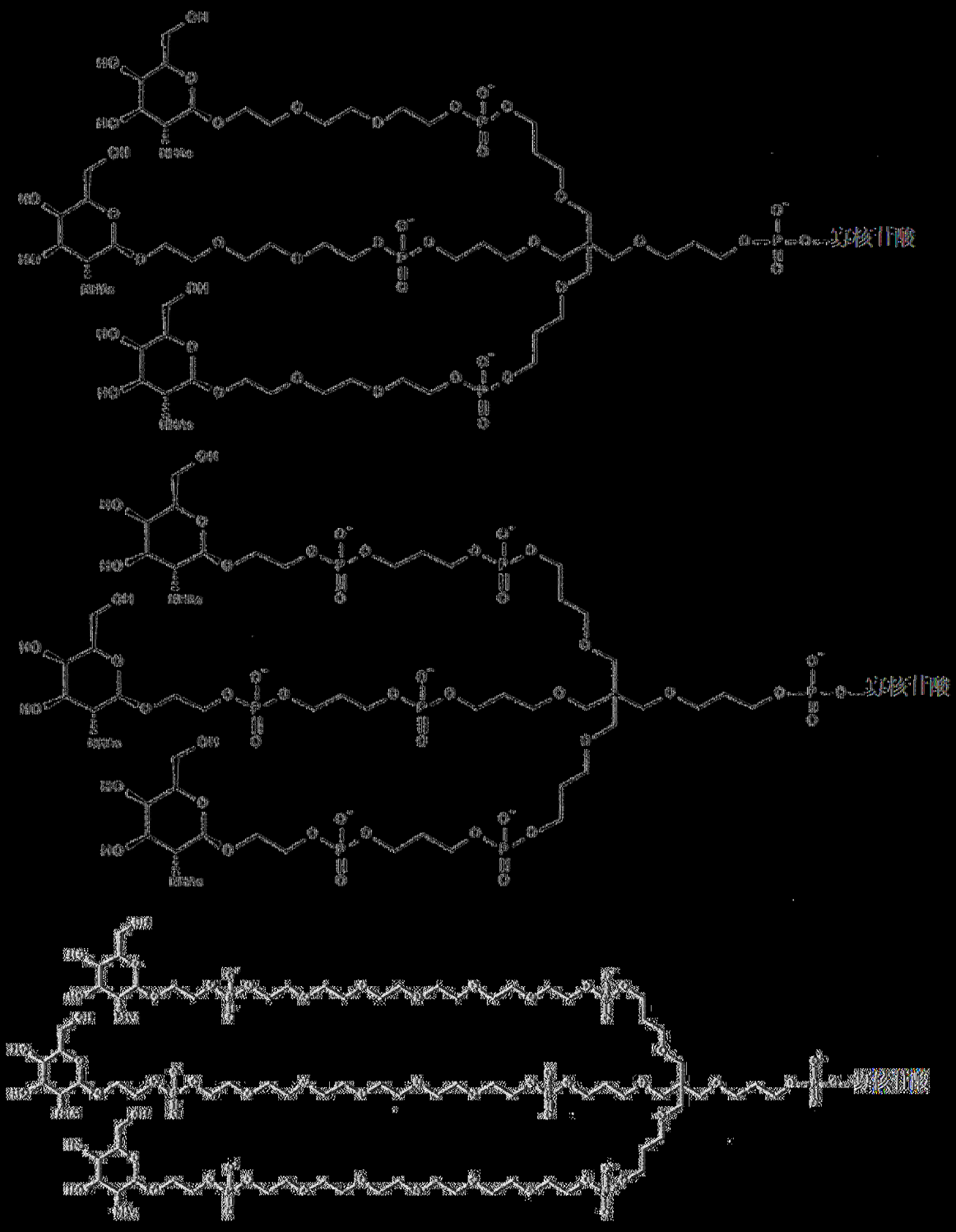
如請求項15之結合化合物，其中該結合部分係選自以下三價GalNAc部分中之一者：

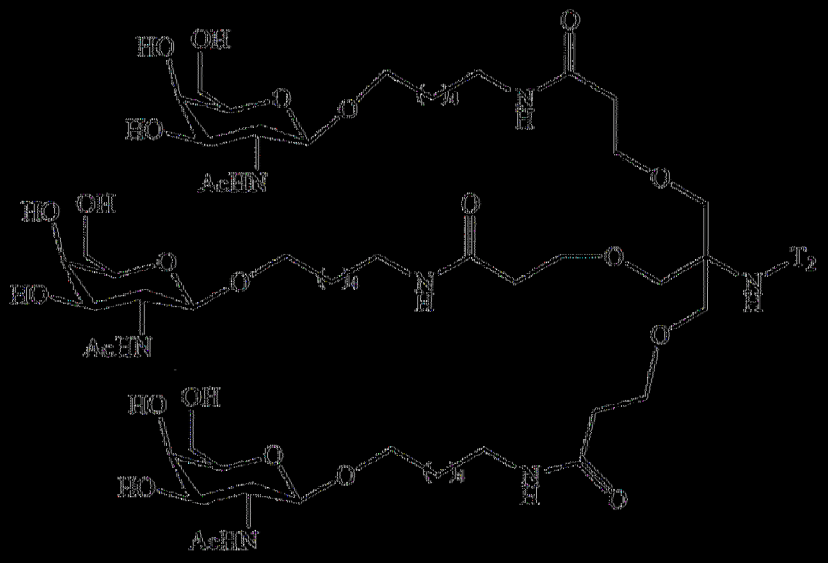






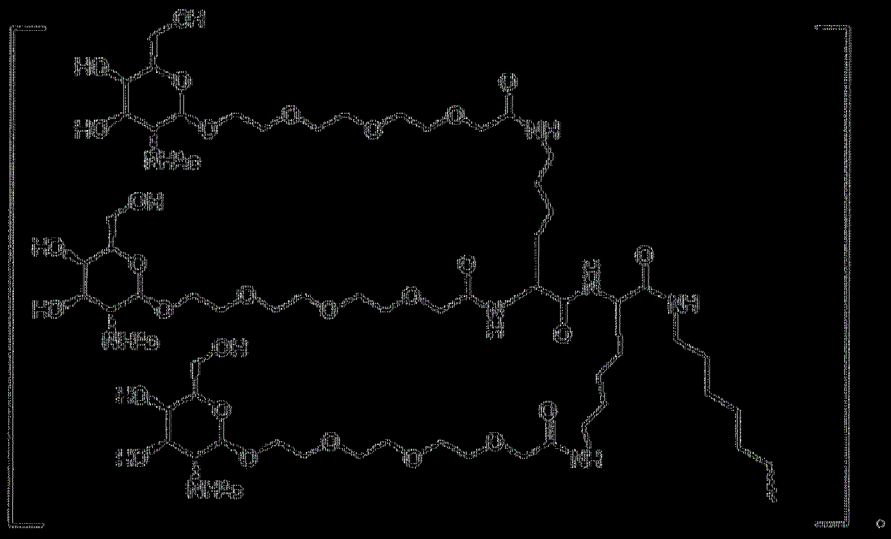



寡核苷酸
寡核苷酸
寡核苷酸



[請求項17]

如請求項15或16之結合化合物，其中該結合部分為以下三價GalNAc部分



[請求項18]

如請求項15或16之結合化合物，其包含位於該反義寡核苷酸與該結合部分之間的連接子。

[請求項19]

如請求項18之結合化合物，其中該連接子為生理學上不穩定的連接子，其在該反義化合物之該連續核苷酸序列之5'或3'末端處包含2至5個連

續磷酸二酯鍵聯核苷。

【請求項20】

如請求項15或16之結合化合物，其中該結合化合物係選自由CMP ID NO: 20_12、20_13、20_14、20_15、20_16、20_18、20_20、20_21、20_22、20_30、20_35、20_36、21_2、21_33及21_34組成之群。

【請求項21】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至14中任一項之反義寡核苷酸或如請求項15至20中任一項之結合化合物或其可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、鹽及/或佐劑。

【請求項22】

一種用於調節表現PAPD5及PAPD7之標靶細胞中之PAPD5及PAPD7表現的活體外方法，該方法包含向該細胞投與有效量的如請求項1至14中任一項之反義寡核苷酸或如請求項15至20中任一項之結合化合物。

【請求項23】

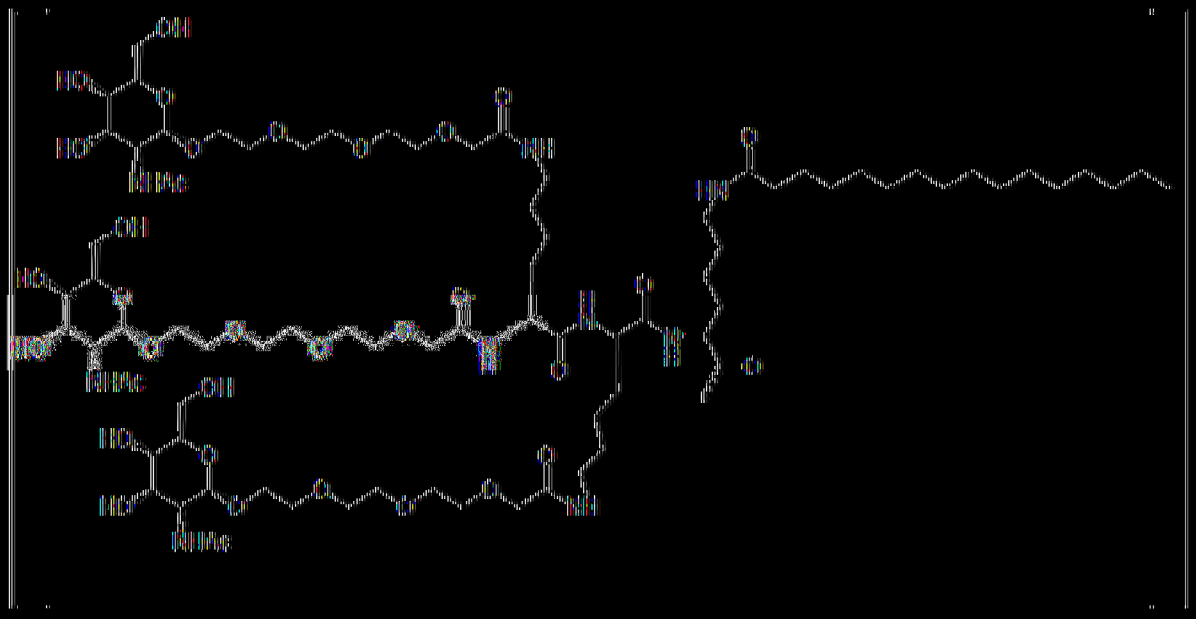
一種如請求項1至14中任一項之反義寡核苷酸或如請求項15至20中任一項之結合化合物或如請求項21之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以調節表現PAPD5及PAPD7之標靶細胞中之PAPD5及PAPD7表現的藥劑。

【請求項24】

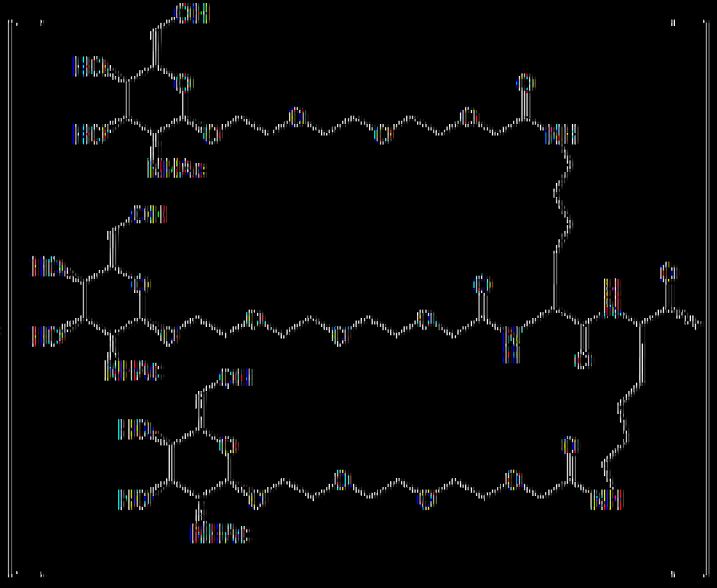
一種如請求項1至14中任一項之反義寡核苷酸或如請求項15至20中任一項之結合化合物或如請求項21之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療或預防HBV感染或慢性HBV感染或者降低感染HBV之人員之感染程度的藥劑。

【發明圖式】

A

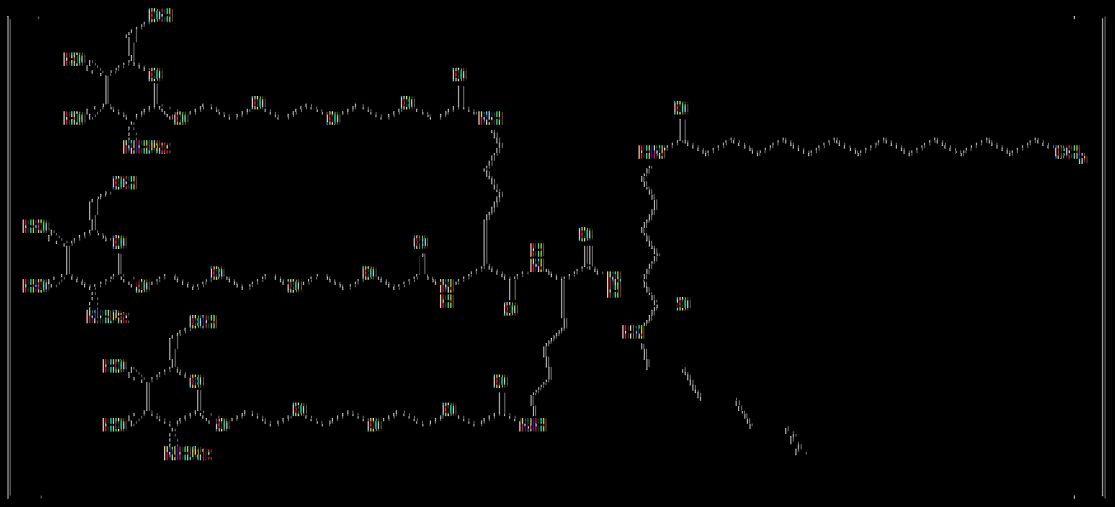


B

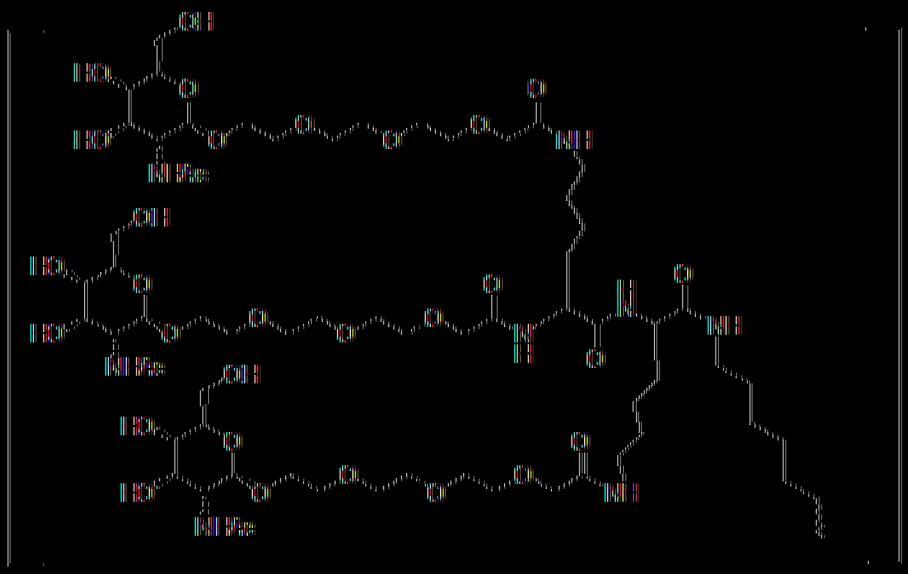


【圖1】

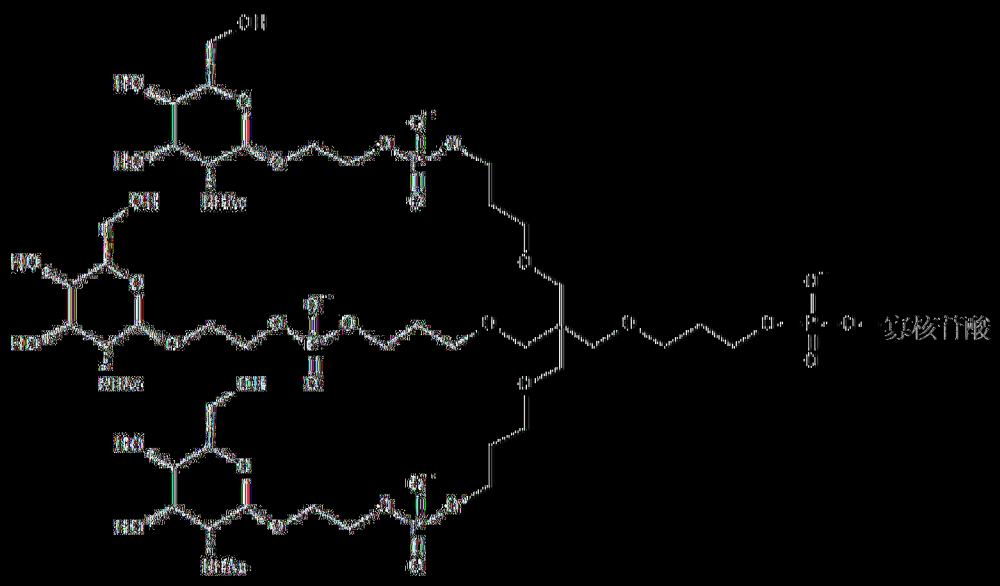
C



D

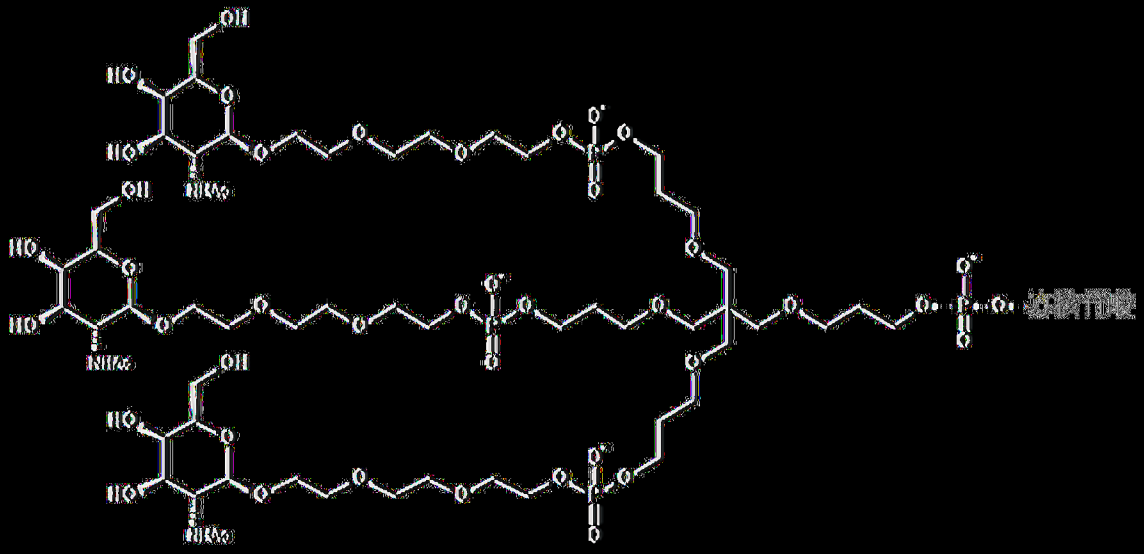


E

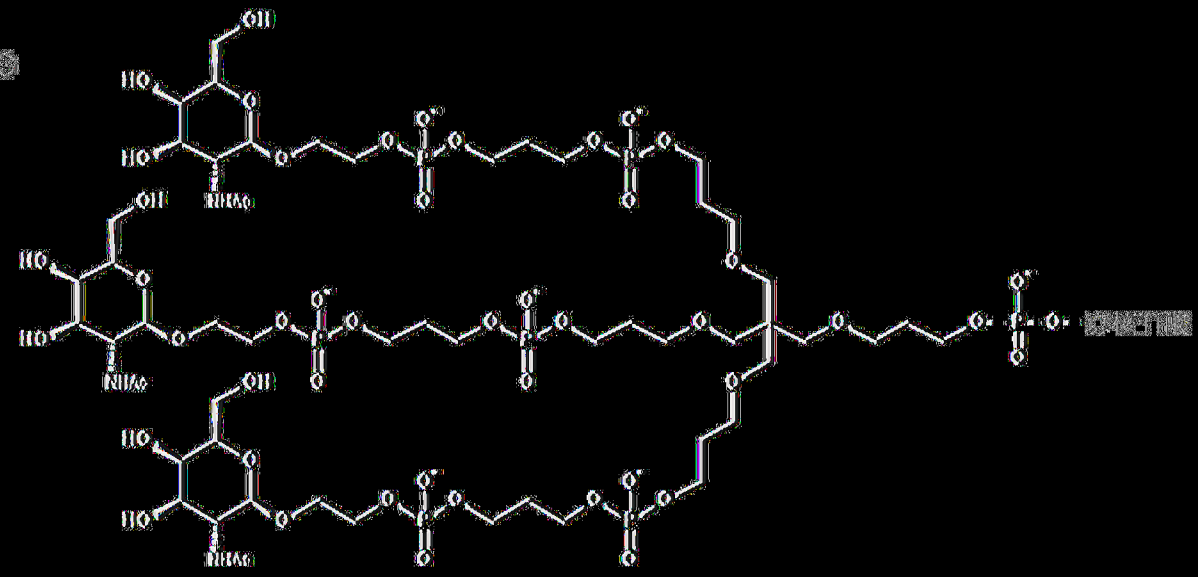


[圖1] (續)

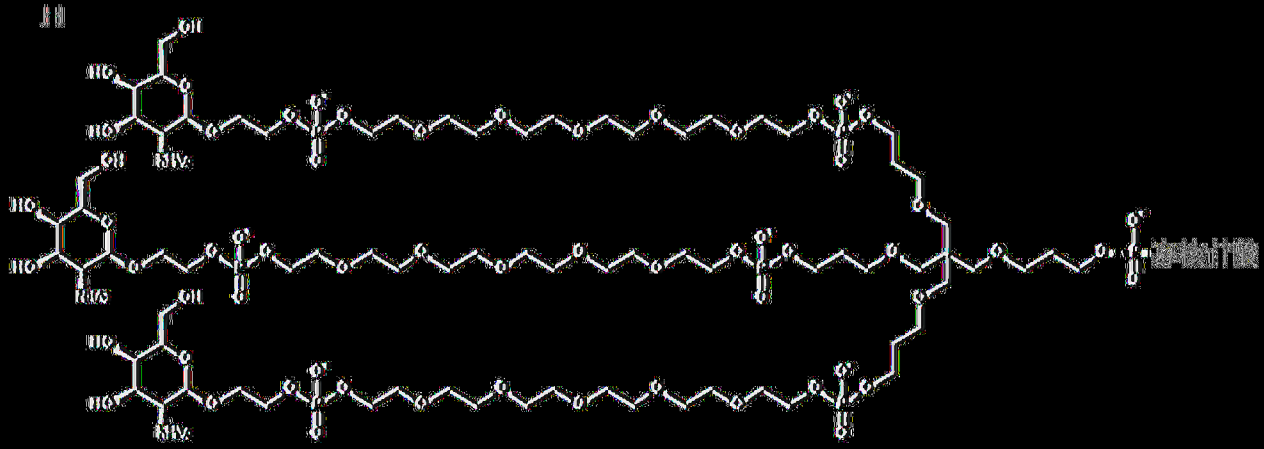
I：



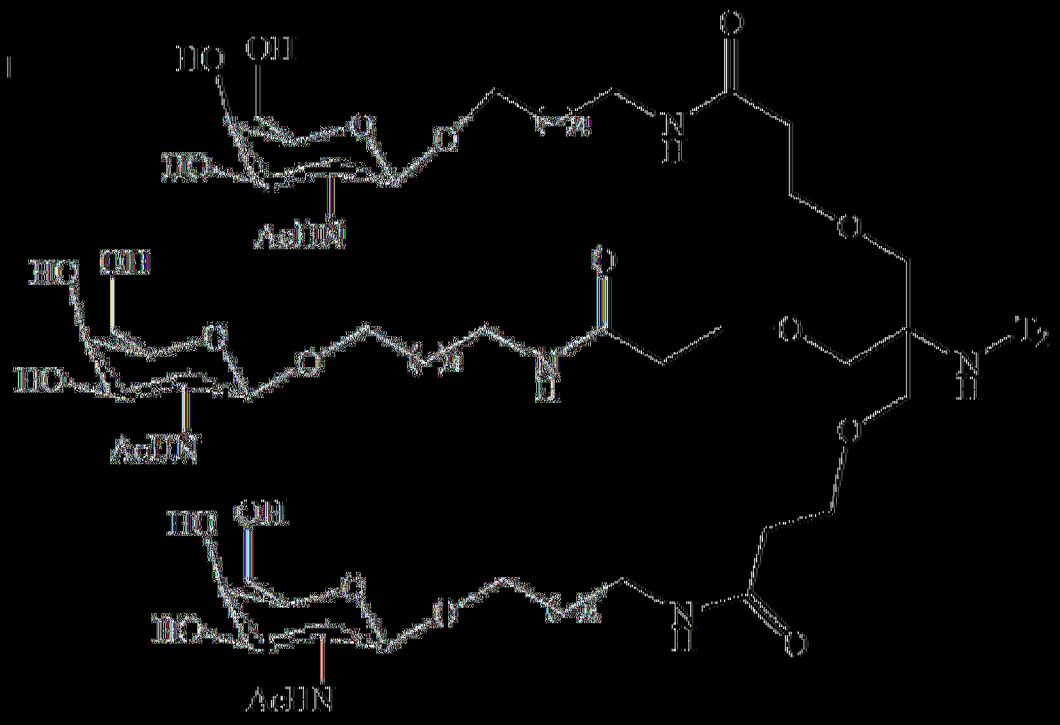
II：

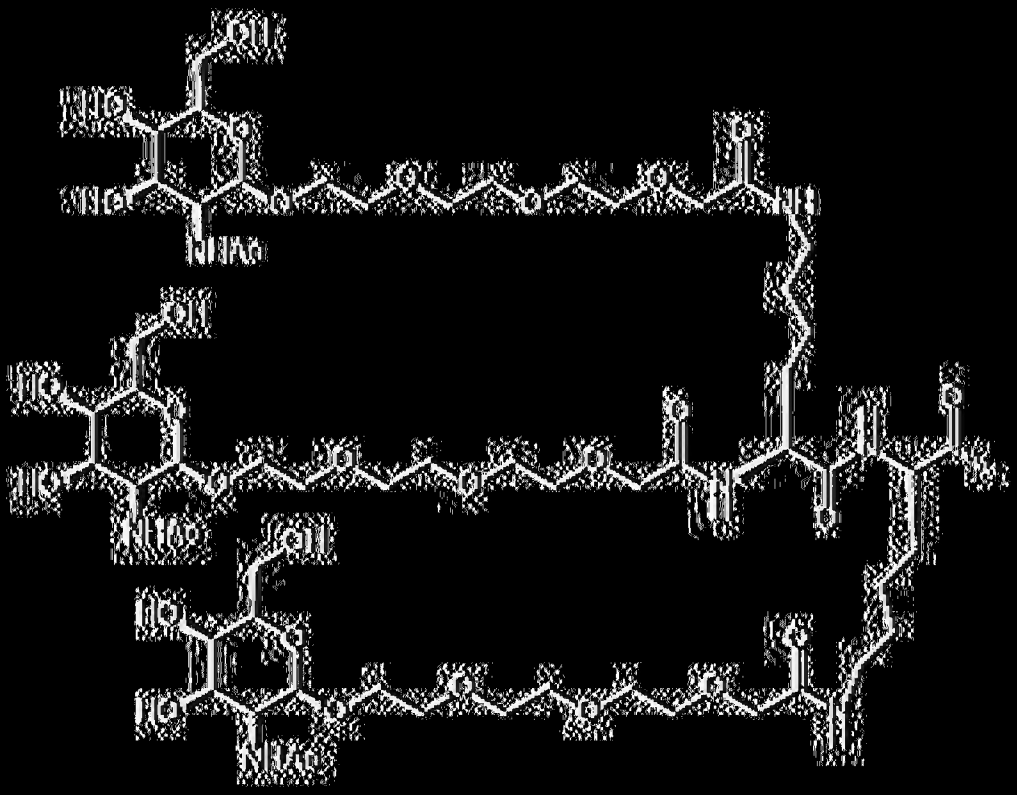


III：



【圖1】(續)


HO
OH
HO
AcHN
HO
OH
HO
AcHN
HO
OH
HO
AcHN
O
N
H
O
N
H
O
N
H
O
O
O

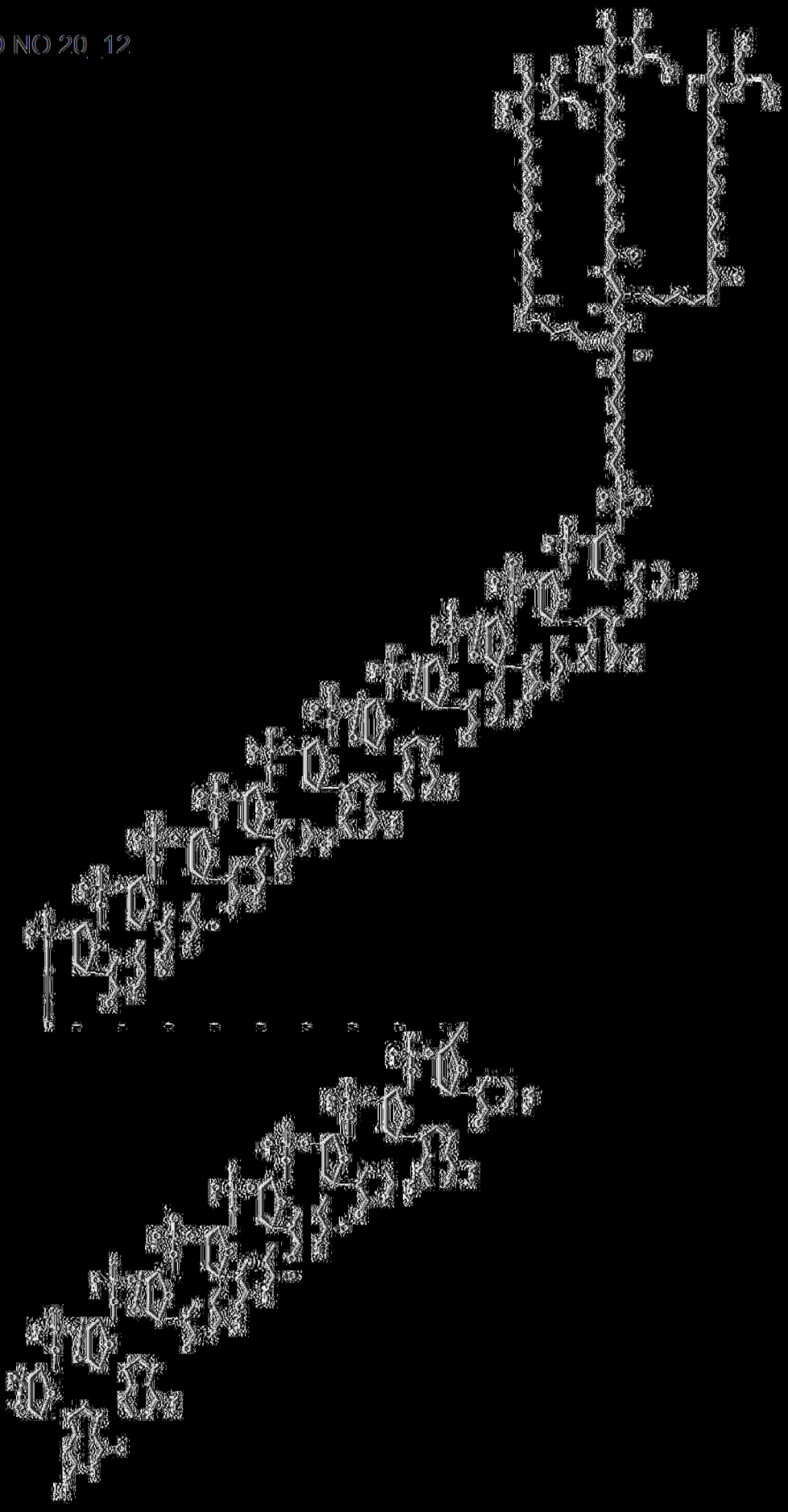


|(圖2)|

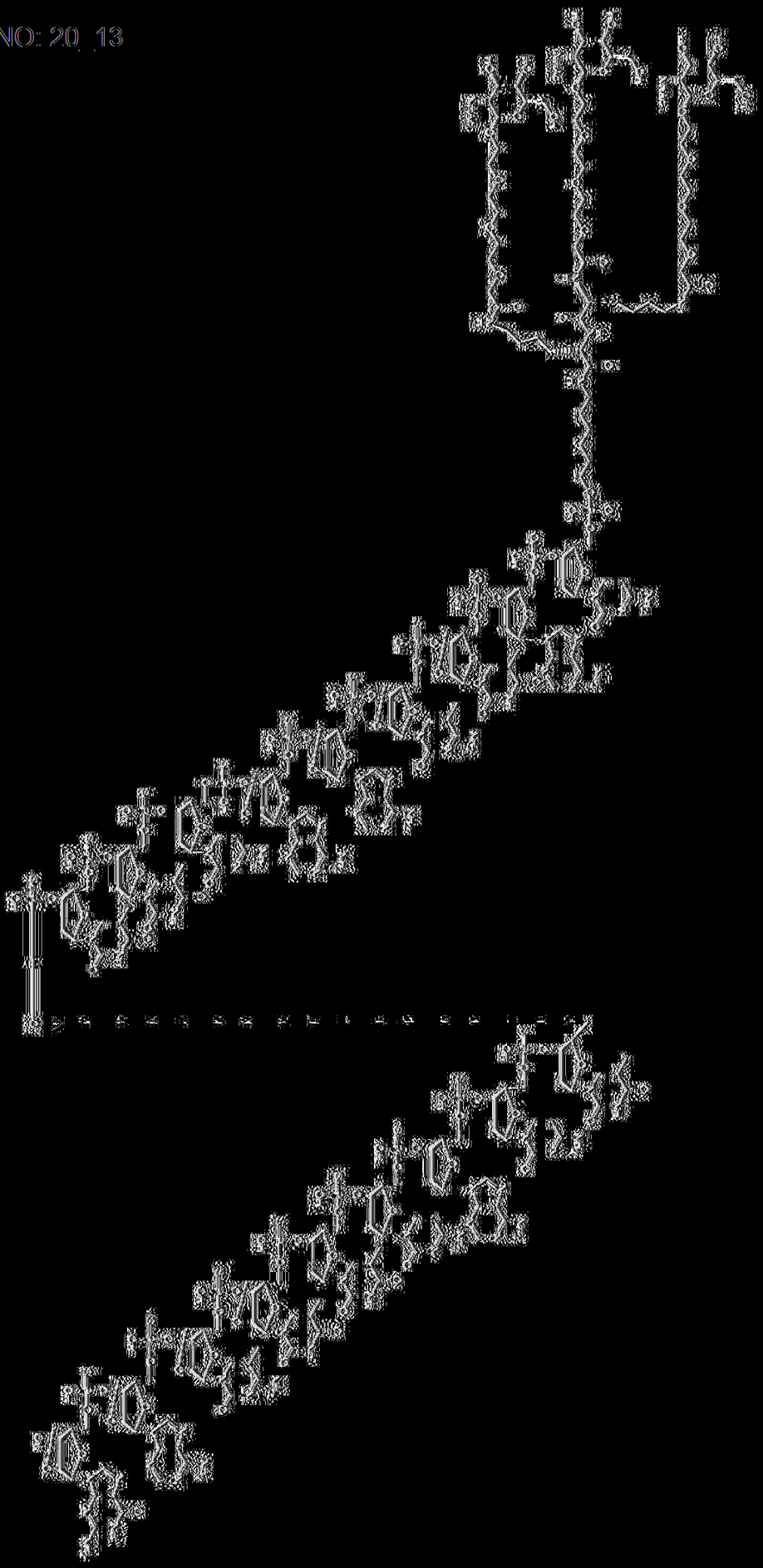
含水%
0
50
100
18. 19
18. 14
18. 12
18. 20
18. 10
18. 30
18. 15
18. 27
18. 6
17. 7
17. 14
17. 10
17. 13
18. 25
18. 21
18. 23
18. 13
18. 18
18. 5
17. 8
17. 12
17. 11
17. 15
18. 16
18. 22
17. 6
18. 26
18. 11
17. 3
18. 9
18. 28
18. 29
18. 8
18. 7
17. 9
17. 4
17. 5
18. 17
18. 4
18. 2
19. 2
17. 2
18. 31
18. 3
17. 16
19. 3
19. 1

圖(圖3)

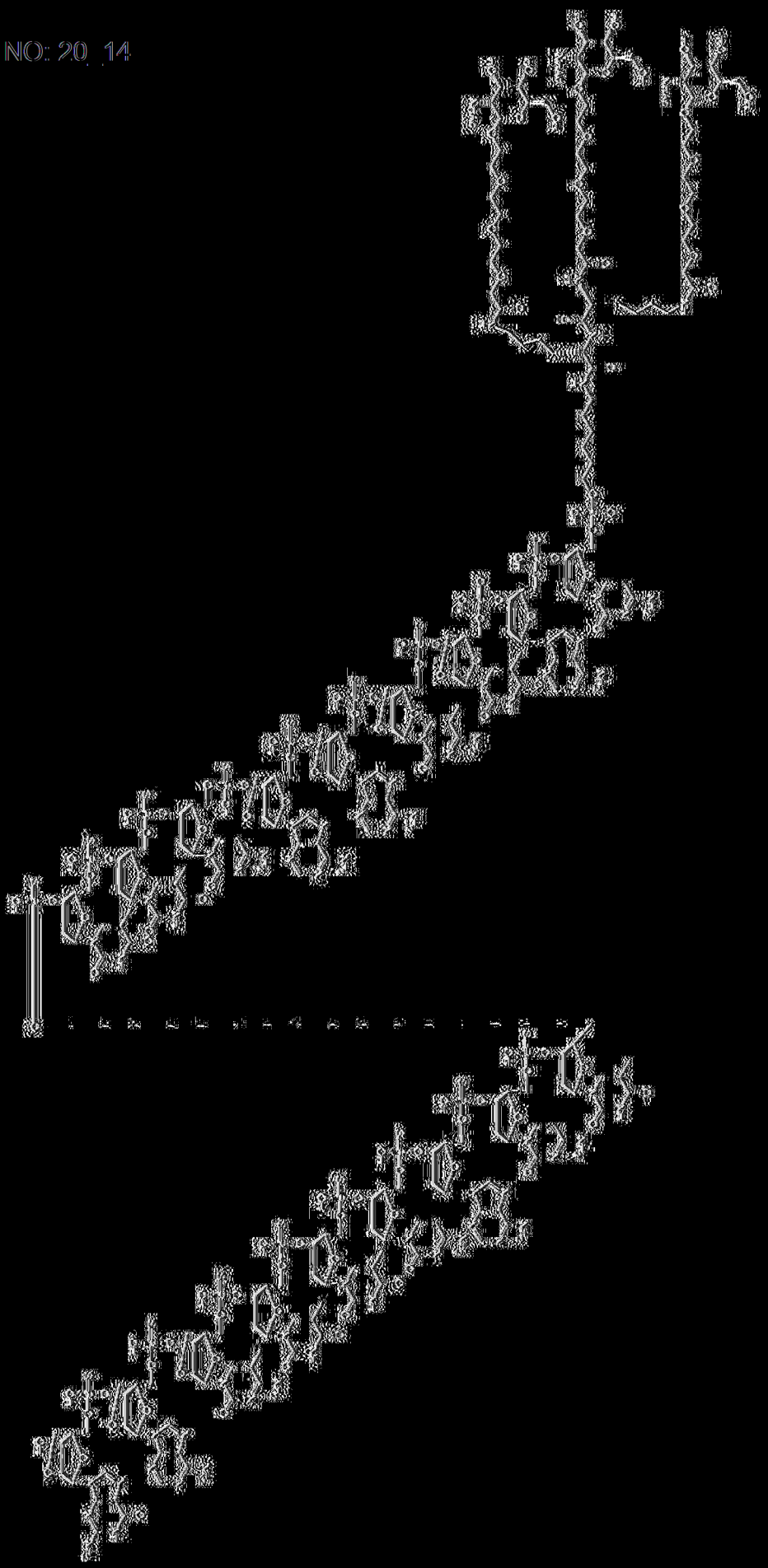
CMP ID NO 20_12



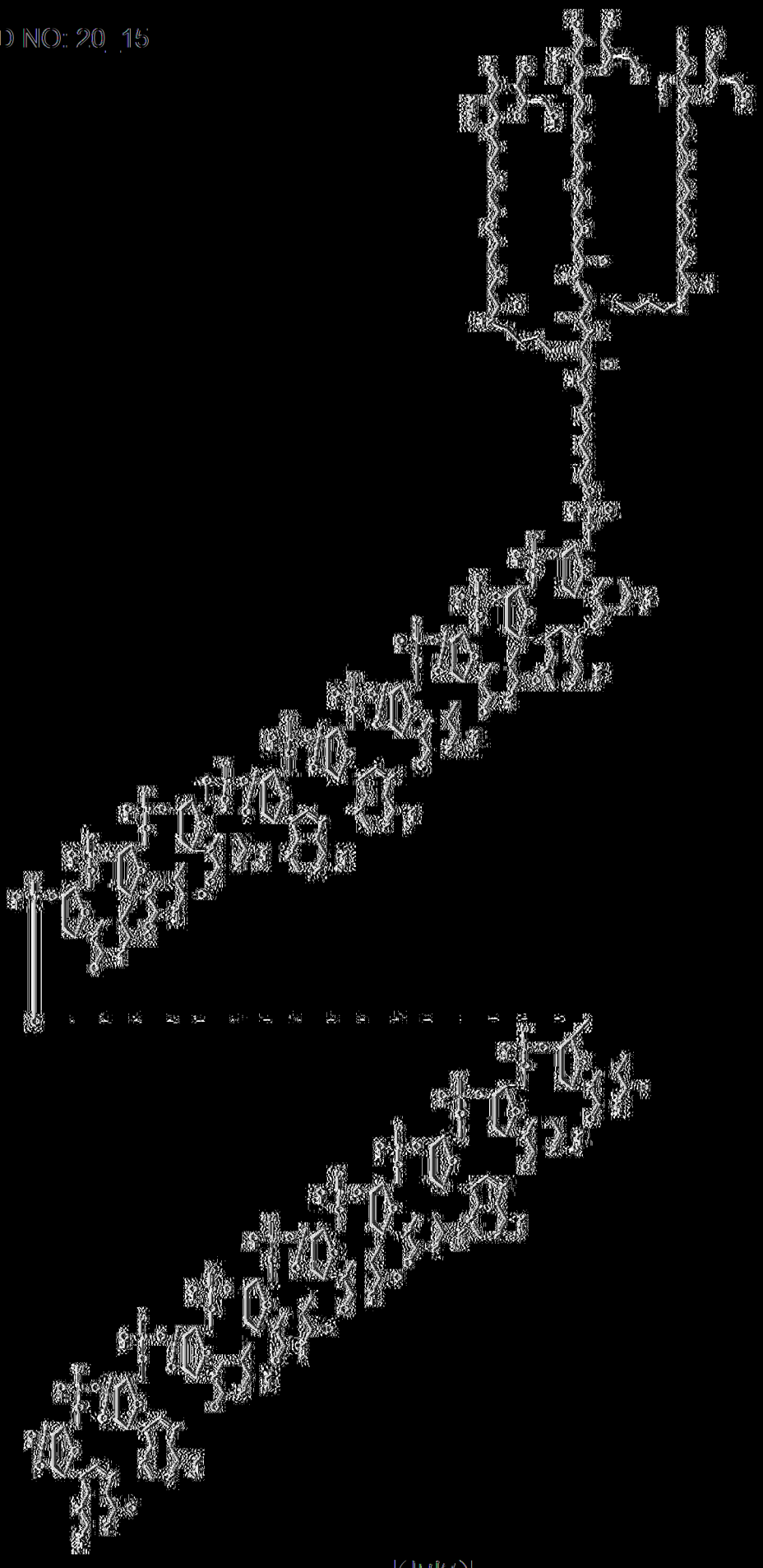
CMP ID NO: 20_13



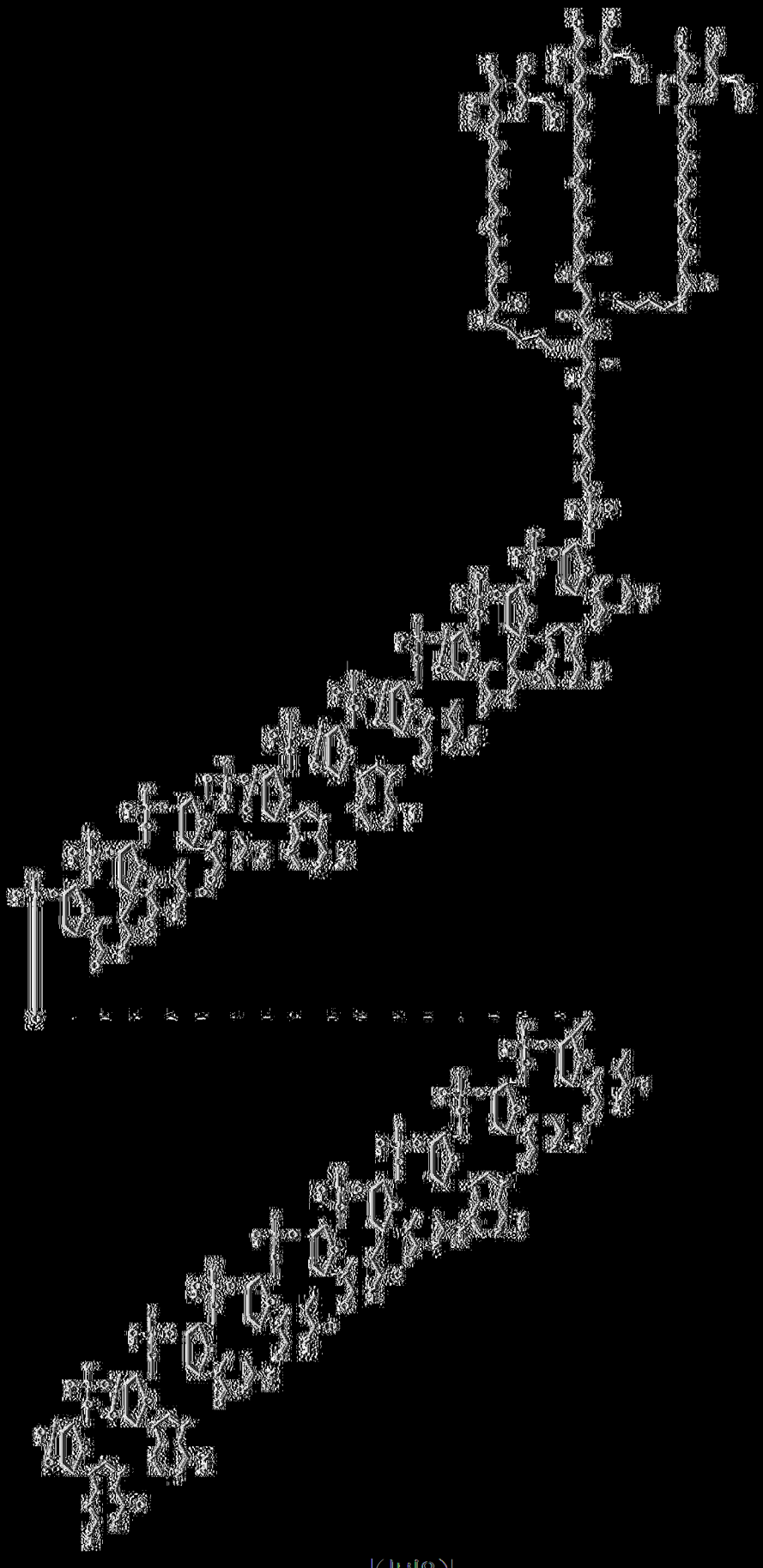
CMP ID NO: 20_14



CMP ID NO: 20_15



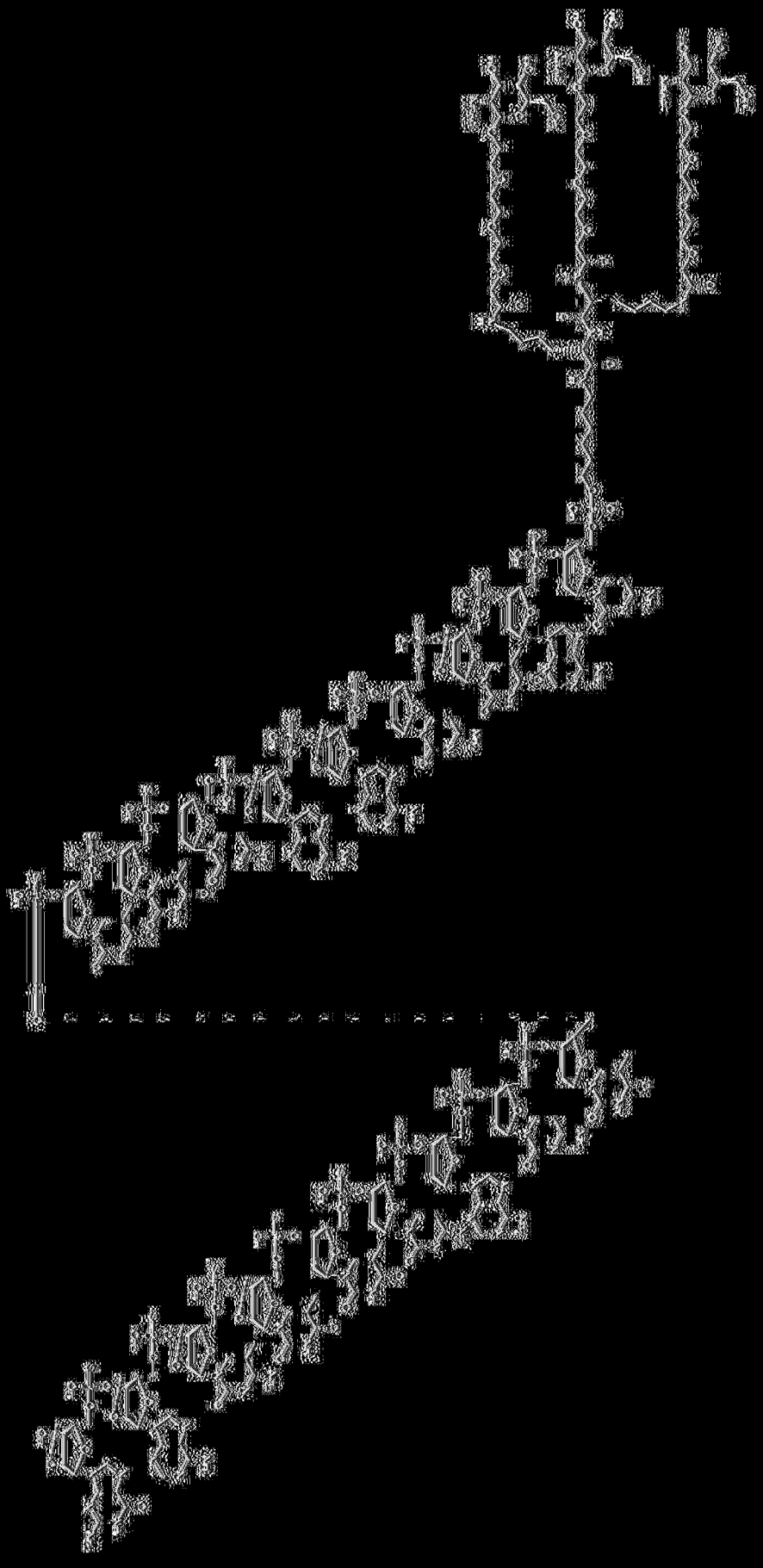
CMP ID NO: 20_18



|(18)|

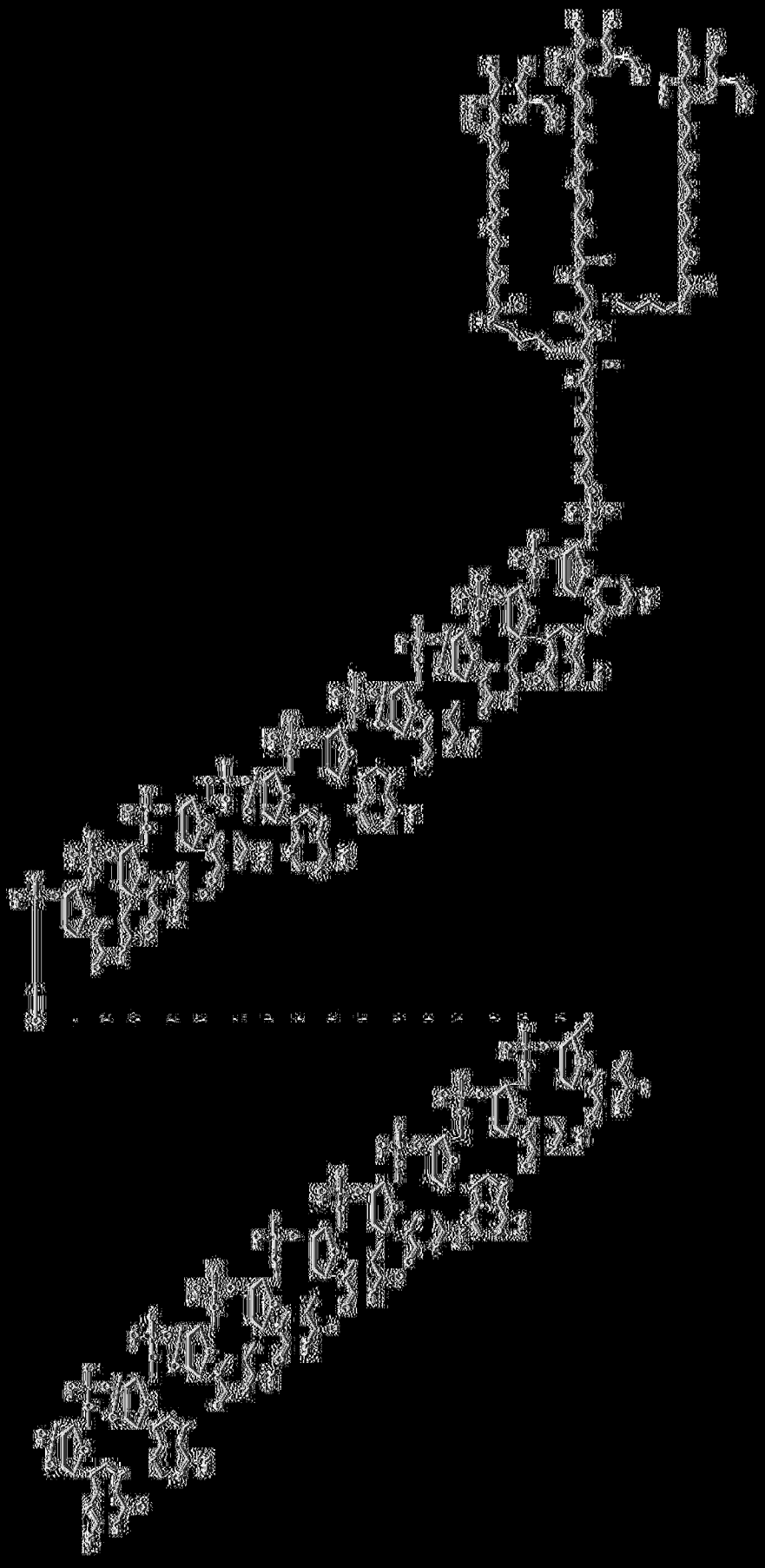
C258722DA.pdf

CMP ID NO: 20_36

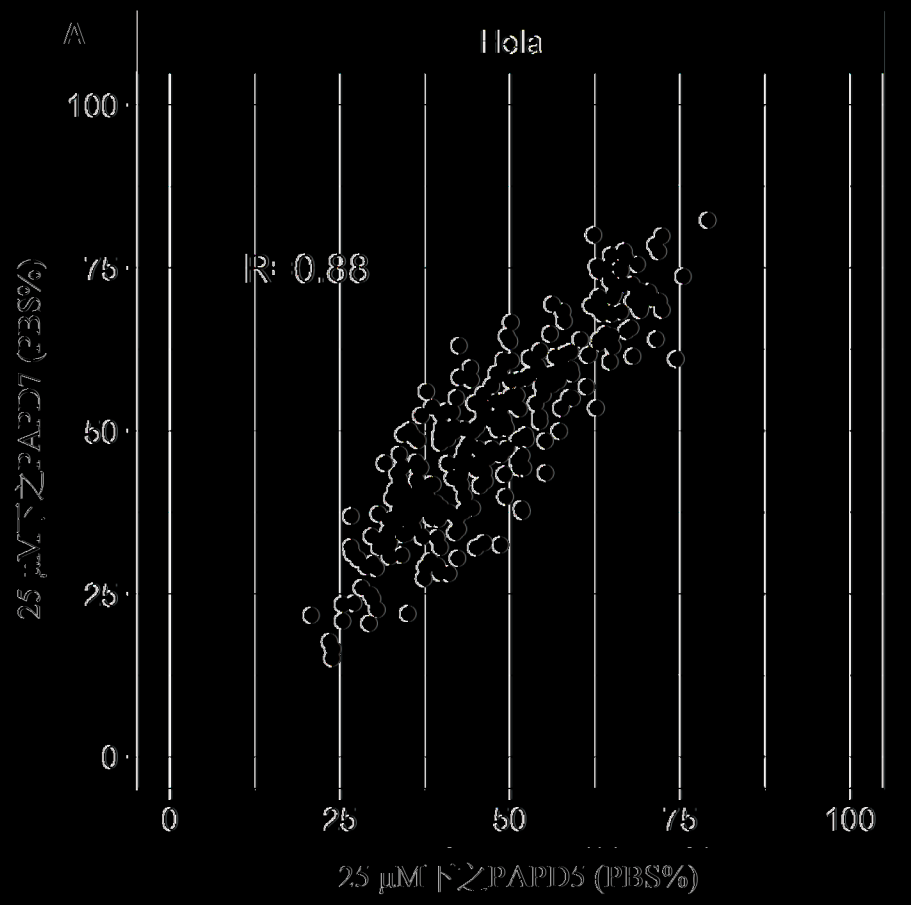


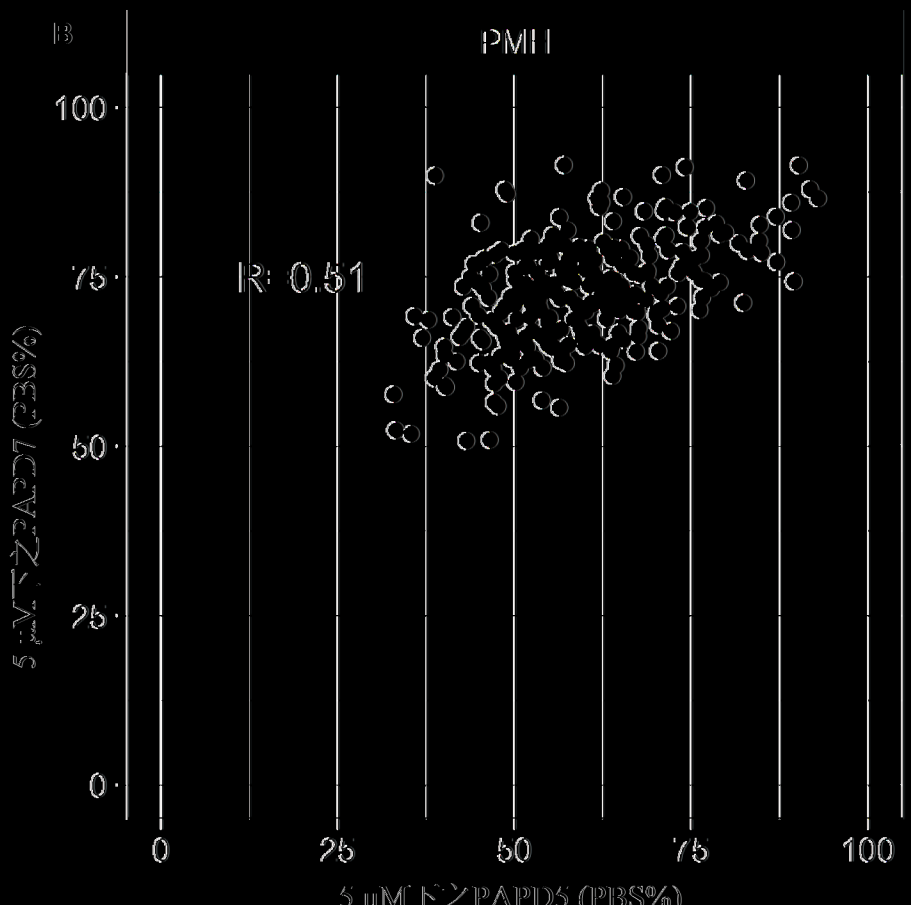
|(圖9)|

CMP ID NO: 20_30



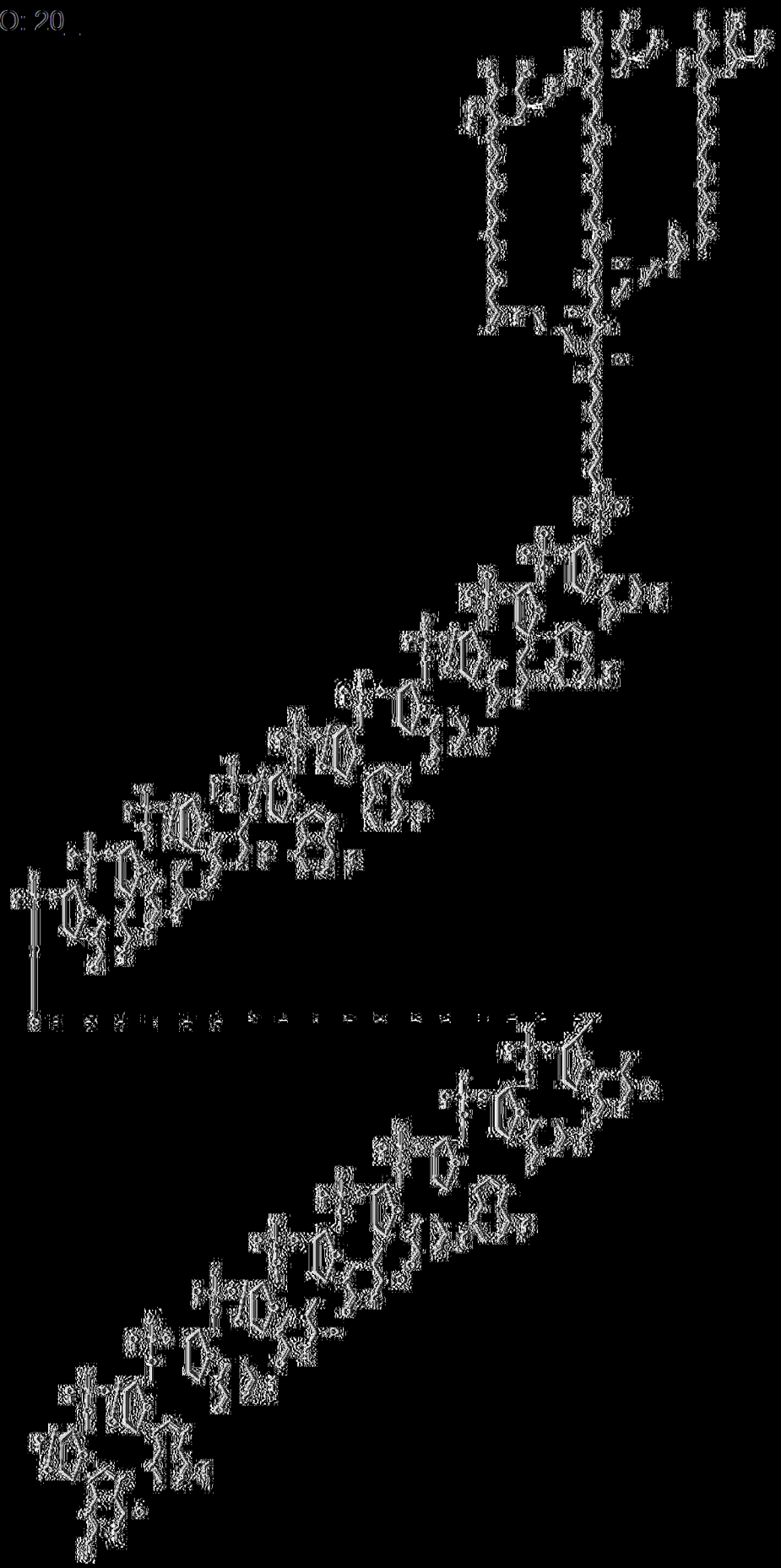
|(圖10)|


A
Hela
R: 0.88
25 μM トランスPAD7 (PBS%)
25 μM トランスPAPD5 (PBS%)
0
25
50
75
100


B
PMH
R: 0.51
5 μM トランスPAD7 (PBS%)
5 μM トランスPAPD5 (PBS%)
0
25
50
75
100

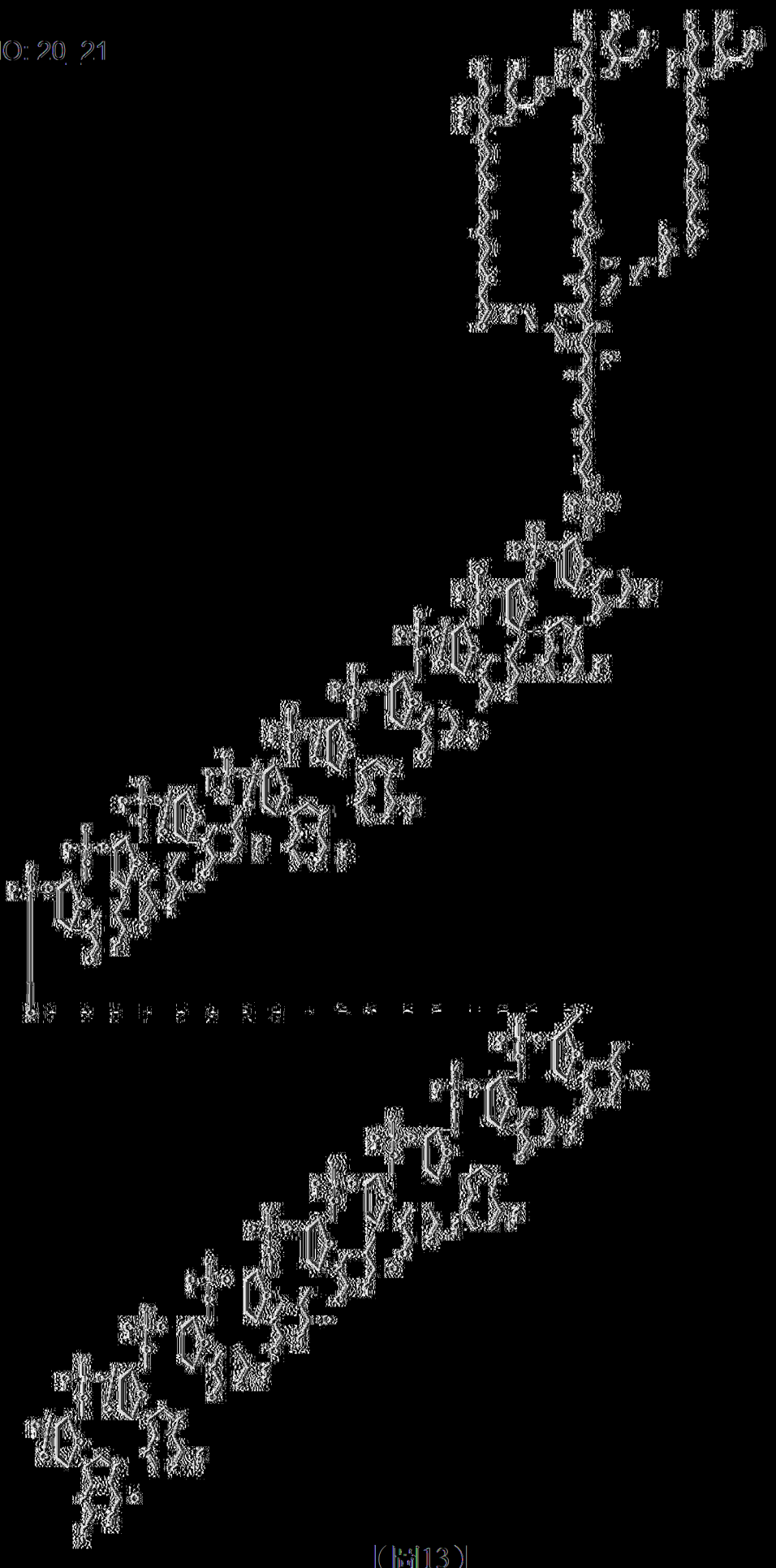
[図11]

CMP ID NO: 20

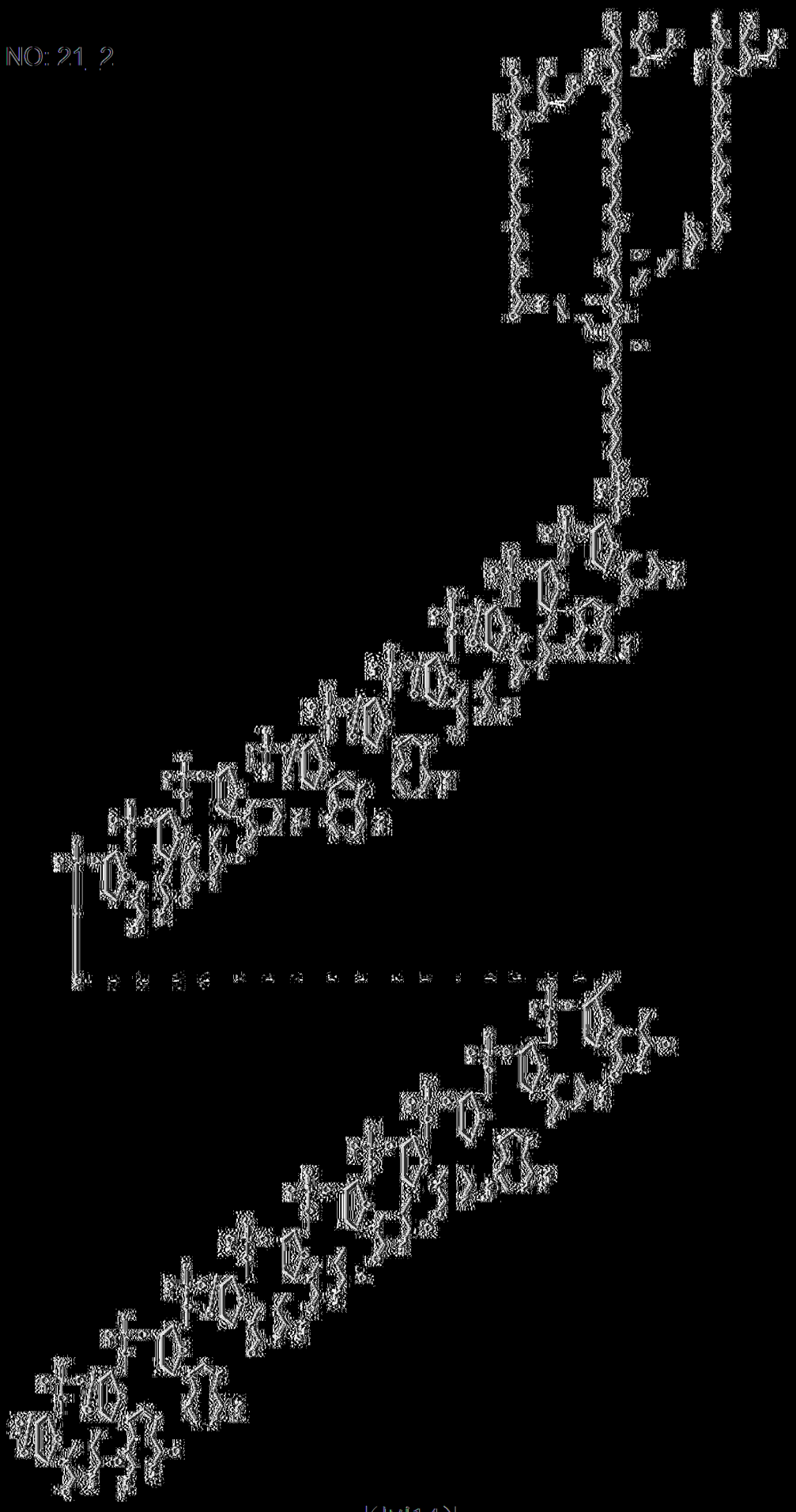


|(圖12)|

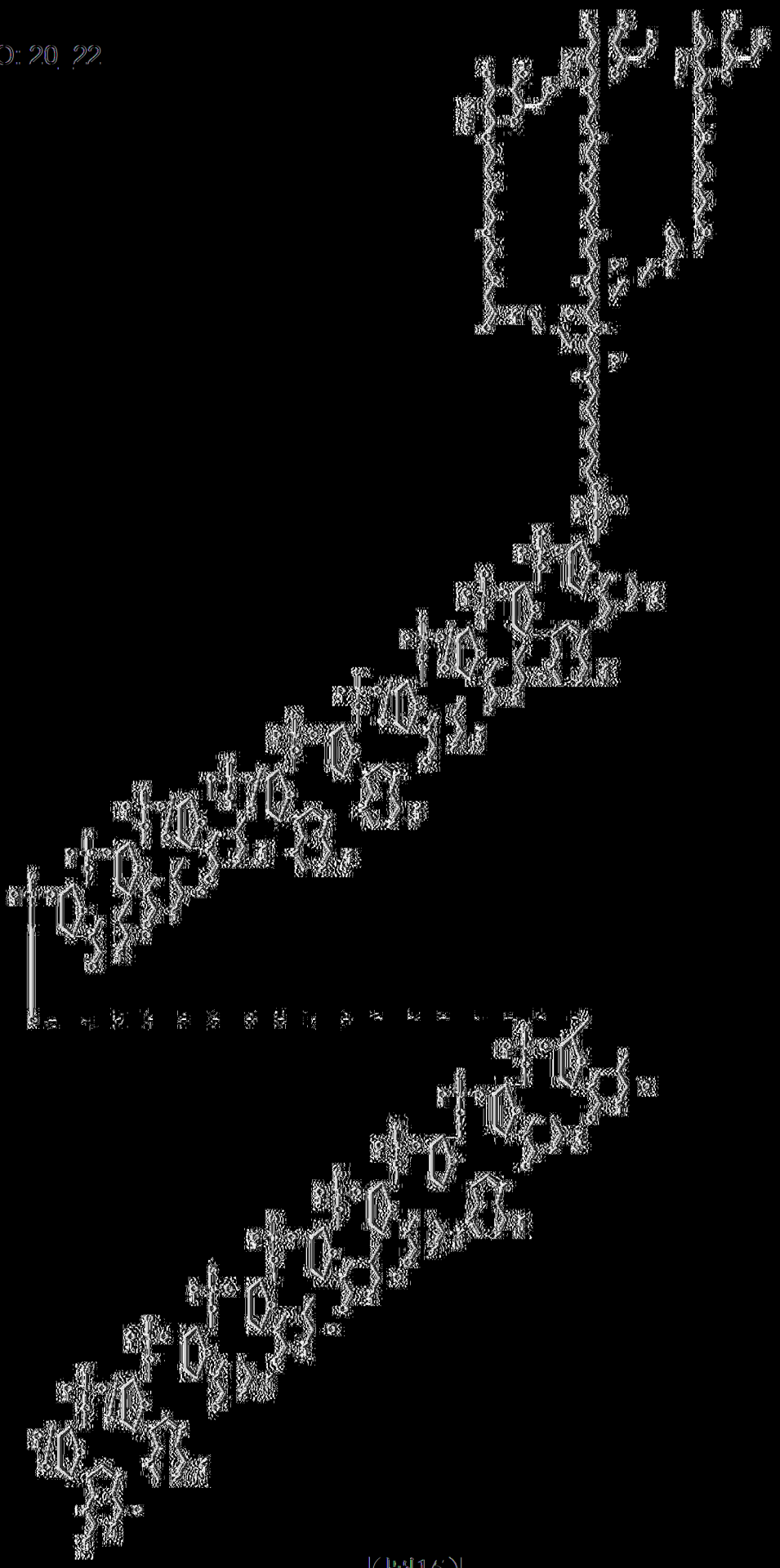
CMP ID NO: 20_21



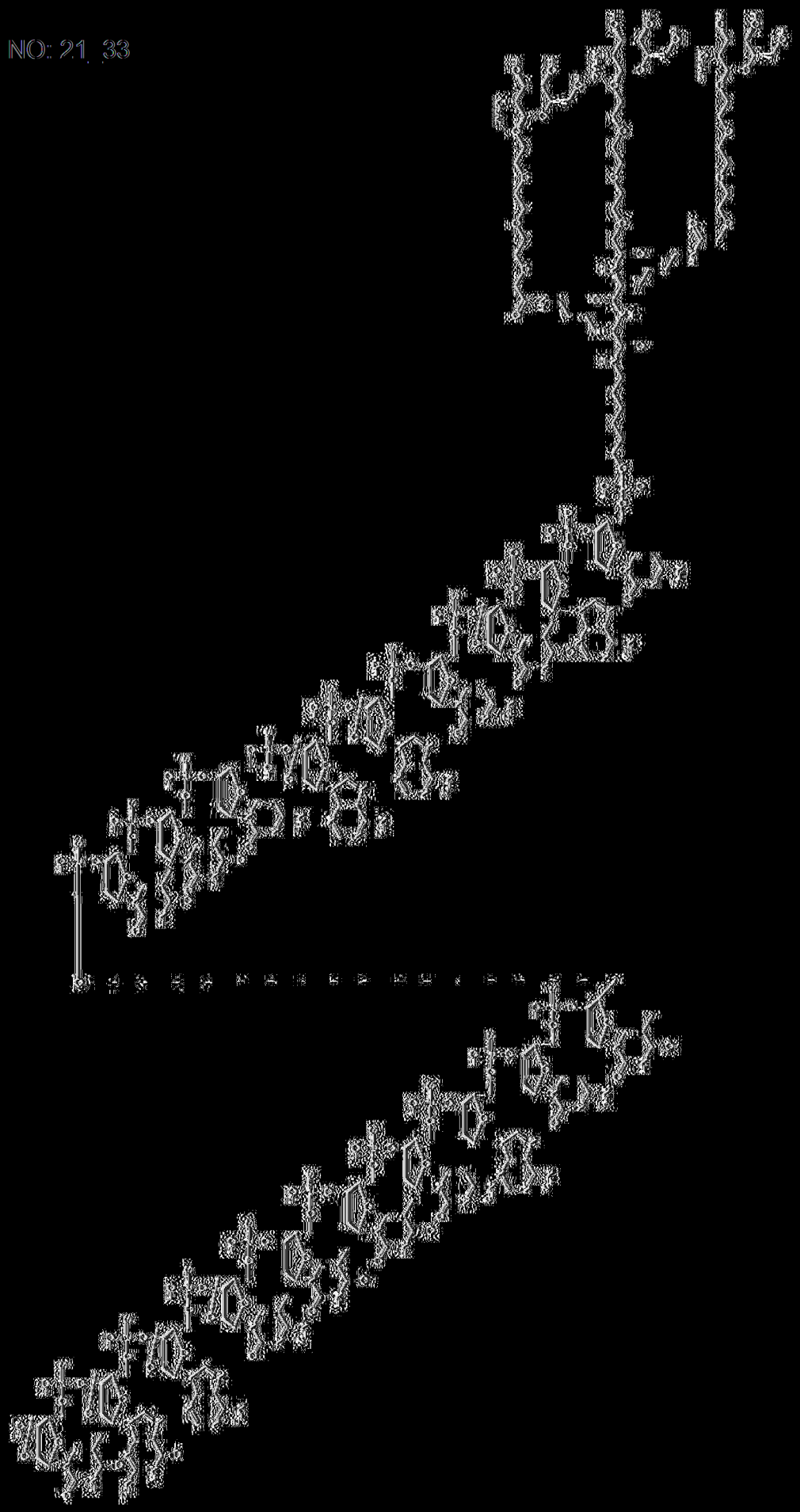
CMP ID NO: 21_2



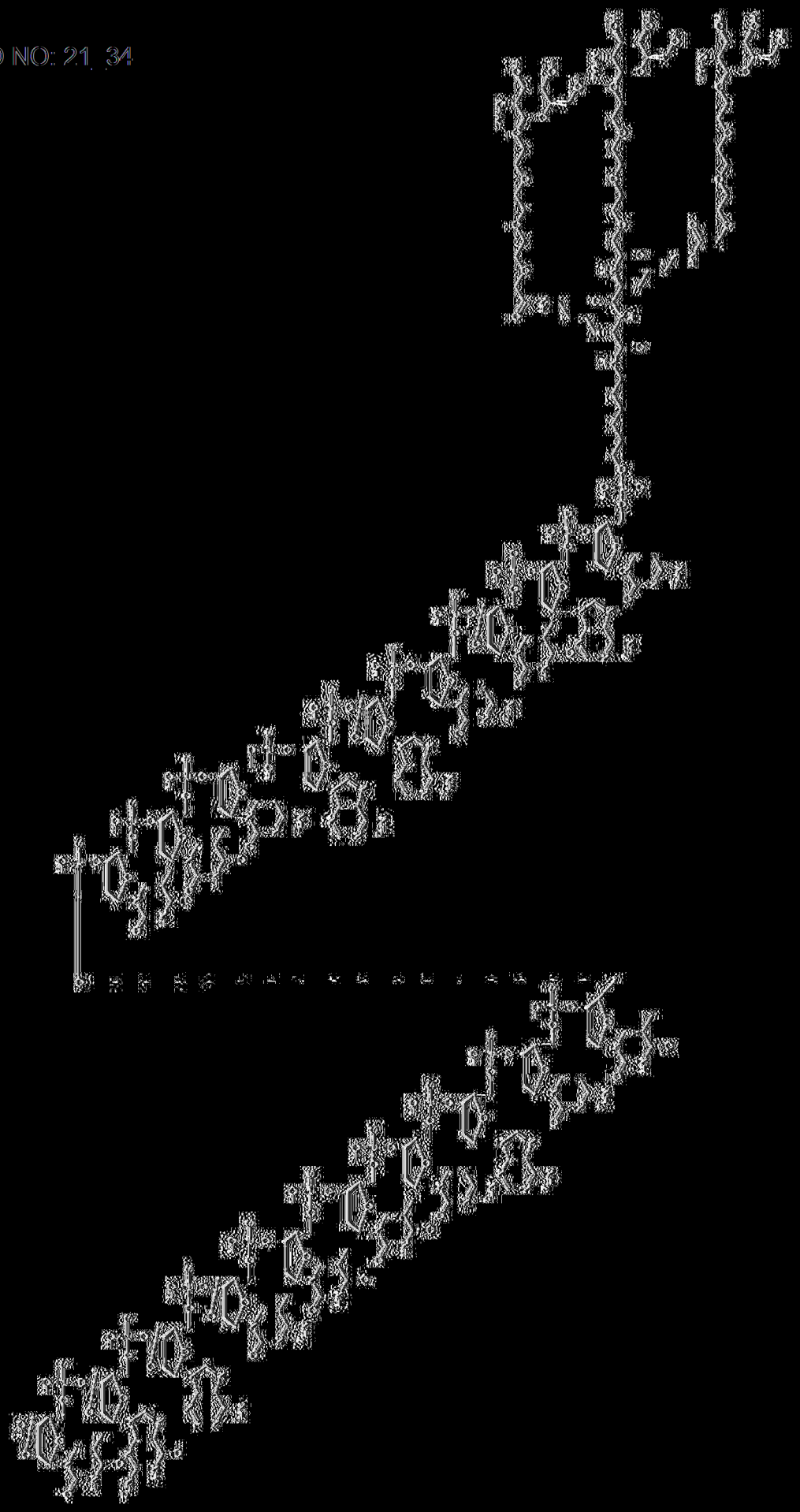
CMP ID NO: 20_22

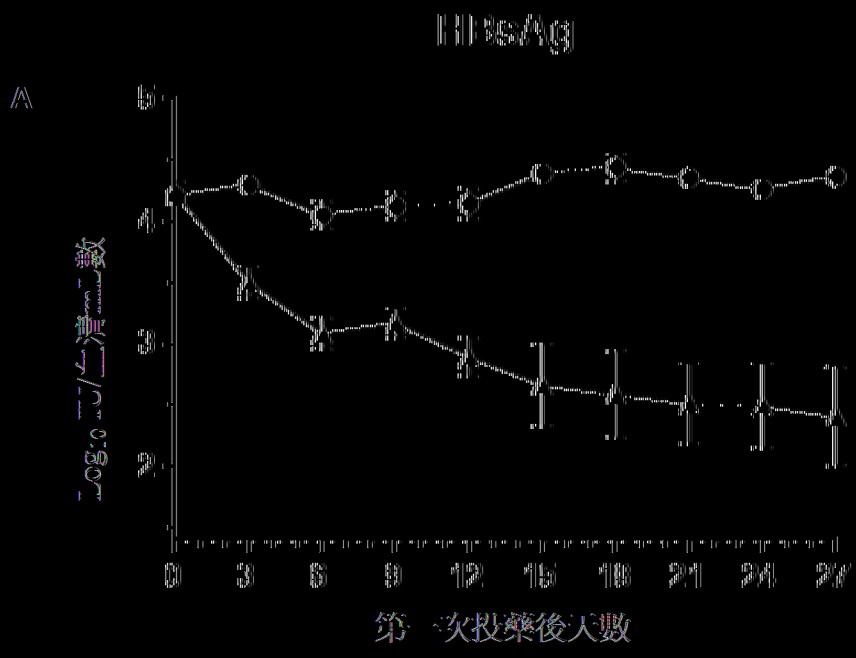


CMP ID NO: 21_33



CMP ID NO: 21_34




HBsAg
A
log IU/mL
0
1
2
3
4
5
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
第一次投藥後天數

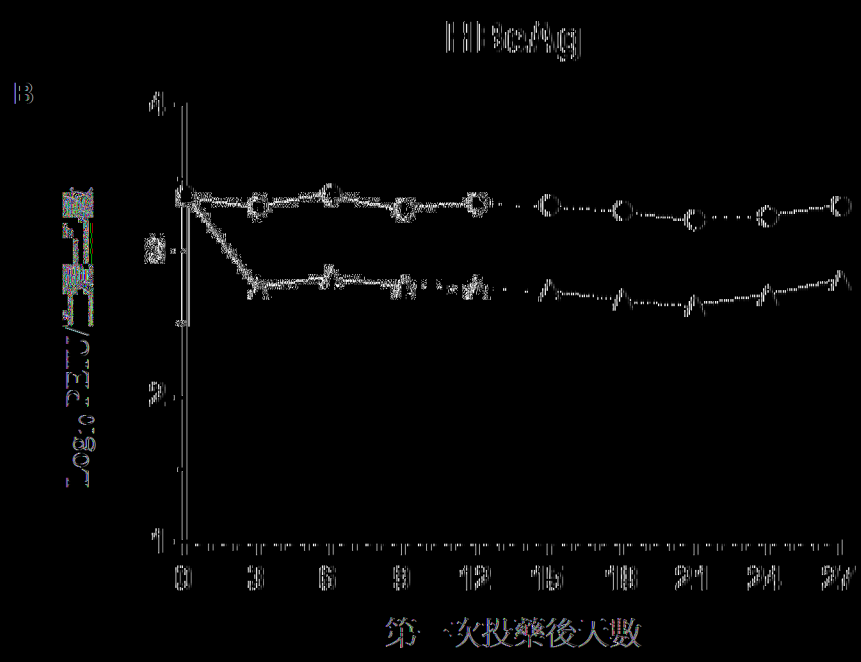

HBcAg
B
log IU/mL
0
1
2
3
4
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
第一次投藥後天數

圖18

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有12至30個核苷酸長度的反義寡核苷酸，其包含具有12至20個核苷酸長度的能夠抑制PAPD5及PAPD7兩者之表現的連續核苷酸序列。

【請求項2】

如請求項1之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與標靶核酸SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2至少93%互補。

【請求項3】

如請求項1或2之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與SEQ ID NO: 1上之位置64669至69429及SEQ ID NO: 2上之位置29514至29530互補。

【請求項4】

如請求項1或2之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與SEQ ID NO: 1上之位置69414至69429及SEQ ID NO: 2上之位置30731至30746互補。

【請求項5】

如請求項1或2之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 17或SEQ ID NO: 18。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之反義寡核苷酸，其包含一或多個2'糖經修飾核苷。

【請求項7】

如請求項6之反義寡核苷酸，其中該一或多個2'糖經修飾核苷獨立地選自由以下組成之群：2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA、2'-胺基-DNA、2'-氟-DNA、阿拉伯糖核酸(ANA)、2'-氟-ANA及LNA核苷。

【請求項8】

如請求項6或7之反義寡核苷酸，其中該一或多個2'糖經修飾核苷為LNA核苷。

【請求項9】

如請求項7或8之反義寡核苷酸，其中該LNA核苷為氧基-LNA或cET。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列內至少75%核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

【請求項11】

如請求項10之反義寡核苷酸，其中該等硫代磷酸酯核苷間鍵聯中之至少一者係立體限定的。

【請求項12】

如請求項1至10中任一項之反義寡核苷酸，其中該寡核苷酸為具有式5'-F-G-F'-3'之間隔體，其中F及F'翼區域獨立地包含1至8個根據請求項7至10之2'糖經修飾核苷，且G為具有5至16個核苷的能夠募集RNaseH的間隔區域。

【請求項13】

如請求項12之反義寡核苷酸，其中

a. 該F區域介於1至6個核苷酸長度之間，且由1至5個相同LNA核苷及0至3個DNA核苷組成；且

b. 該F'區域介於2至6個核苷酸長度之間，且由2至5個相同LNA核苷及0至3個DNA核苷組成；且

c. 該G區域由5至11個DNA核苷酸組成。

【請求項14】

一種結合化合物，其包含如請求項1至13中任一項之反義寡核苷酸，及至少一個共價連接至該寡核苷酸之結合部分。

【請求項15】

如請求項14之結合化合物，其中該結合部分係選自圖1中之三價GalNAc部分中之一者。

【請求項16】

如請求項14或15之結合化合物，其中該結合部分為圖1D中之三價GalNAc部分。

【請求項17】

如請求項14至16中任一項之結合化合物，其包含位於該反義寡核苷酸與該結合部分之間的連接子。

【請求項18】

如請求項17之結合化合物，其中該連接子為生理學上不穩定的連接子，其在該反義化合物之該連續核苷酸序列之5'或3'末端處包含2至5個連續磷酸二酯鍵聯核苷。

【請求項19】

一種如請求項1至13中任一項之反義寡核苷酸或如請求項14至18中任

一項之結合化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項20】

一種如請求項1至13中任一項之反義寡核苷酸或如請求項14至18中任一項之結合化合物之醫藥學上可接受之鈉鹽。

【請求項21】

一種如請求項1至13中任一項之反義寡核苷酸或如請求項14至18中任一項之結合化合物之醫藥學上可接受之鉀鹽。

【請求項22】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至13中任一項之反義寡核苷酸、如請求項14至18中任一項之結合化合物或如請求項19至21中任一項之醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、鹽及/或佐劑。

【請求項23】

如請求項22之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之稀釋劑係無菌磷酸鹽緩衝鹽水。

【請求項24】

一種用於調節表現PAPD5及PAPD7之標靶細胞中之PAPD5及PAPD7表現的活體外方法，該方法包含向該標靶細胞投與有效量的如請求項1至13中任一項之反義寡核苷酸、如請求項14至18中任一項之結合化合物或如請求項19至21中任一項之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項25】

一種如請求項1至13中任一項之反義寡核苷酸、如請求項14至18中任一項之結合化合物或如請求項19至21中任一項之醫藥學上可接受之鹽的

用途，其係用於製造治療個體中HBV感染的藥劑。

【請求項26】

一種如請求項1至13中任一項之反義寡核苷酸、如請求項14至18中任一項之結合化合物或如請求項19至21中任一項之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造治療個體中慢性HBV感染的藥劑。

【請求項27】

一種如請求項1至13中任一項之反義寡核苷酸、如請求項14至18中任一項之結合化合物或如請求項19至21中任一項之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造降低感染HBV之人員之感染程度的藥劑。