(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115701998 A
(43)申请公布日 2023.02.14

(21)申请号 202180045166.3
(22)申请日 2021.06.25
(30)优先权数据
63/044,345 2020.06.25 US
63/079,438 2020.09.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.12.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/039049 2021.06.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/263082 EN 2021.12.30
(71)申请人 IONIS制药公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 P·杰法尔-内贾德
(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
专利代理师 赵昊 张璐
(51)Int.Cl.
A61K 31/712(2006.01)
A61K 31/7125(2006.01)
C12N 15/113(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)

权利要求书8页 说明书44页
序列表297页

(54)发明名称

用于降低KCNT1表达的化合物和方法

(57)摘要

提供了用于降低细胞或受试者中KCNT1RNA的量或活性,并且在某些情况下降低细胞或受试者中KCNT1蛋白的量的化合物、方法和药物组合物。这些化合物、方法和药物组合物可用于改善神经学病状的至少一种症状或标志。此类症状和标志包括癫痫发作、脑病和行为异常。受益于这些化合物、方法和药物组合物的神经学病状的非限制性实例是婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(EIMFS)、常染色体显性遗传夜间额叶癫痫(ADNFLE)、韦斯特综合征和大田原综合征。

CN 115701998 A

1.一种寡聚化合物,其包含由12至50个连接核苷组成的经修饰的寡核苷酸,其中所述经修饰的寡核苷酸的核碱基序列与KCNT1核酸的等长部分至少90%互补,并且其中所述经修饰的寡核苷酸包含至少一个选自经修饰的糖部分和经修饰的核苷间键联的修饰。

2.一种寡聚化合物,其包含经修饰的寡核苷酸,所述经修饰的寡核苷酸由12至50个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2940-3016中任一个的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个连续核碱基的核碱基序列。

3.一种寡聚化合物,其包含经修饰的寡核苷酸,所述经修饰的寡核苷酸由12至50个连接核苷组成并且具有包含至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个或至少20个连续核碱基的核碱基序列,所述核碱基序列与以下互补:

SEQ ID NO:2的核碱基55245-55287的等长部分,或

SEQ ID NO:2的核碱基87550-87576的等长部分。

4.一种寡聚化合物,其包含经修饰的寡核苷酸,所述经修饰的寡核苷酸由12至50个连接核苷组成并且具有包含至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个或至少20个连续核碱基的核碱基序列,所述核碱基序列与以下互补:

SEQ ID NO:2940、2951、2952、2953、2954、2955、2956、2957、2958、2959、2960、2961、2963、2987、2998或2999;或

SEQ ID NO:2981、2982、2995或3012。

5.一种寡聚化合物,其包含经修饰的寡核苷酸,所述经修饰的寡核苷酸由12至50个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2957、2958、2966、2967、2968或2971的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个连续核碱基的核碱基序列。

6.如权利要求1-5中任一项所述的寡聚化合物,其中当跨所述经修饰的寡核苷酸的整个核碱基序列测量时,所述经修饰的寡核苷酸具有与选自SEQ ID NO:1-3的核碱基序列的等长部分至少80%、85%、90%、95%或100%互补的核碱基序列。

7.如权利要求1-6中任一项所述的寡聚化合物,其包含至少一个包含经修饰的糖部分的经修饰的核苷。

8.如权利要求7所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的糖部分包含双环糖部分。

9.如权利要求8所述的寡聚化合物,其中所述双环糖部分包含选自以下的2'-4'桥:-O-CH_2-;和-O-CH(CH_3)-。

10.如权利要求7所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的糖部分包含非双环的经修饰的糖部分。

11.如权利要求10所述的寡聚化合物,其中所述非双环的经修饰的糖部分包含2'-MOE糖部分或2'-OMe糖部分。

12.如权利要求1-6中任一项所述的寡聚化合物,其包含至少一个包含糖替代物的经修饰的核苷。

13.如权利要求12所述的寡聚化合物,其中所述糖替代物选自吗啉基和PNA。

14.如权利要求1-13中任一项所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸具有糖基序,所述糖基序包含:

由1-5个连接的5’-区核苷组成的5’-区；

由6-10个连接的中心区核苷组成的中心区；和

由1-5个连接的3’-区核苷组成的3’-区；其中

所述5’-区核苷中的每一个和所述3’-区核苷中的每一个包含经修饰的糖部分，并且所述中心区核苷中的每一个包含未经修饰的2’-脱氧核糖基糖部分。

15.如权利要求1-13中任一项所述的寡聚化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸具有糖基序，所述糖基序包含：由4个连接的5’区核苷组成的5’区和由6个连接的3’区核苷组成的3’区，以及由10个连接的中心区核苷组成的中心区，其中所述5’-区核苷中的每一个和所述3’-区核苷中的每一个包含经修饰的糖部分，并且所述中心区核苷中的每一个包含未经修饰的2’-脱氧核糖基糖部分，并且其中所述经修饰的糖部分是2’-MOE修饰的糖部分。

16.如权利要求1-13中任一项所述的寡聚化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸具有糖基序，所述糖基序包含：由6个连接的5’区核苷组成的5’区和由4个连接的3’区核苷组成的3’区，以及由10个连接的中心区核苷组成的中心区，其中所述5’-区核苷中的每一个和所述3’-区核苷中的每一个包含经修饰的糖部分，并且所述中心区核苷中的每一个包含未经修饰的2’-脱氧核糖基糖部分，并且其中所述经修饰的糖部分是2’-MOE修饰的糖部分。

17.如权利要求14所述的寡聚化合物，其中所述5’区由5个连接的5’区核苷组成，所述3’区由5个连接的3’区核苷组成，并且所述中心区由10个连接的中心区核苷组成，其中所述经修饰的糖部分是2’-MOE修饰的糖部分。

18.如权利要求1-17中任一项所述的寡聚化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸包含至少一个经修饰的核苷间键联。

19.如权利要求18所述的寡聚化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸的每个核苷间键联是经修饰的核苷间键联。

20.如权利要求18或19所述的寡聚化合物，其中所述经修饰的核苷间键联是硫代磷酸酯核苷间键联。

21.如权利要求18或20所述的寡聚化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷间键联。

22.如权利要求18、20或21中任一项所述的寡聚化合物，其中每个核苷间键联独立地选自磷酸二酯核苷间键联或硫代磷酸酯核苷间键联。

23.如权利要求1-22中任一项所述的寡聚化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸包含至少一个经修饰的核碱基。

24.如权利要求23所述的寡聚化合物，其中所述经修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。

25.如权利要求1-24中任一项所述的寡聚化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸由12-30、12-22、12-20、14-20、15-25、16-20、18-22或18-20个连接核苷组成。

26.如权利要求1-25中任一项所述的寡聚化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸由20个连接核苷组成。

27.如权利要求26所述的寡聚化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸具有核苷间键联基序soooossssssssssooss，其中“s”表示硫代磷酸酯核苷间键联并且“o”表示磷酸二酯核苷间键联。

28.一种寡聚化合物，其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸：Tes Teo Geo Teo ^{m}Ceo

Tds Tds Tds Tds ^{m}Cds Tds Tds Tds ^{m}Cds Ads Aeo ^{m}Ceo Tes Ges Ae(SEQ ID NO:2958)，其中，

A＝腺嘌呤，

^{m}C＝5’-甲基胞嘧啶

G＝鸟嘌呤，

T＝胸腺嘧啶，

e＝2’-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖

d＝2’-脱氧核糖，

s＝硫代磷酸酯核苷间键联，以及

o＝磷酸二酯核苷间键联。

29.一种寡聚化合物，其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸：Tes Geo Teo ^{m}Ceo Tds Tds Tds Tds ^{m}Cds Tds Tds Tds ^{m}Cds Ads Aeo ^{m}Ceo Teo Ges Aes Te(SEQ ID NO:2957)，其中，

A＝腺嘌呤，

^{m}C＝5’-甲基胞嘧啶

G＝鸟嘌呤，

T＝胸腺嘧啶，

e＝2’-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖

d＝2’-脱氧核糖，

s＝硫代磷酸酯核苷间键联，以及

o＝磷酸二酯核苷间键联。

30.一种寡聚化合物，其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸：^{m}Ces Teo ^{m}Ceo Aeo Teo Tds Tds ^{m}Cds Ads ^{m}Cds Tds ^{m}Cds ^{m}Cds Gds Gds ^{m}Ceo Aeo Ges Ges ^{m}Ce(SEQ ID NO:2966)，其中，

A＝腺嘌呤，

^{m}C＝5’-甲基胞嘧啶

G＝鸟嘌呤，

T＝胸腺嘧啶，

e＝2’-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖

d＝2’-脱氧核糖，

s＝硫代磷酸酯核苷间键联，以及

o＝磷酸二酯核苷间键联。

31.一种寡聚化合物，其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸：Tes Geo ^{m}Ceo Aeo ^{m}Ceo Aeo Gds Ads Tds ^{m}Cds Tds Tds ^{m}Cds Ads Tds Ads Geo ^{m}Ces Aes Ae(SEQ ID NO:2362)，其中，

A＝腺嘌呤，

^{m}C＝5’-甲基胞嘧啶

G＝鸟嘌呤，

T＝胸腺嘧啶，

e＝2’-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖

d＝2’-脱氧核糖，

s＝硫代磷酸酯核苷间键联，以及

o＝磷酸二酯核苷间键联。

32.一种寡聚化合物，其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸：^{m}Ces ^{m}Ceo Aeo Teo Tds Tds Ads Ads Tds Ads Gds Ads Ads Gds Teo Teo Teo ^{m}Ces ^{m}Ces Ae(SEQ ID NO:2968)，其中，

A＝腺嘌呤，

^{m}C＝5’-甲基胞嘧啶

G＝鸟嘌呤，

T＝胸腺嘧啶，

e＝2’-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖

d＝2’-脱氧核糖，

s＝硫代磷酸酯核苷间键联，以及

o＝磷酸二酯核苷间键联。

33.一种寡聚化合物，其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸：^{m}Ces Aeo Teo ^{m}Ceo ^{m}Ceo Aeo Tds Tds Tds Ads Ads Tds Ads Gds Ads Ads Geo Tes Tes Te(SEQ ID NO:2971)，其中，

A＝腺嘌呤，

^{m}C＝5’-甲基胞嘧啶

G＝鸟嘌呤，

T＝胸腺嘧啶，

e＝2’-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖

d＝2’-脱氧核糖，

s＝硫代磷酸酯核苷间键联，以及

o＝磷酸二酯核苷间键联。

34.一种寡聚化合物，其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸：^{m}Ces ^{m}Ceo Aeo ^{m}Ceo ^{m}Ceo Ads Gds ^{m}Cds Tds ^{m}Cds Ads Tds Tds Tds ^{m}Cds Aeo ^{m}Ceo Tes ^{m}Ces ^{m}Ce(SEQ ID NO:2967)，其中，

A＝腺嘌呤，

^{m}C＝5’-甲基胞嘧啶

G＝鸟嘌呤，

T＝胸腺嘧啶，

e＝2’-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖

d＝2’-脱氧核糖，

s＝硫代磷酸酯核苷间键联，以及

o＝磷酸二酯核苷间键联。

35.一种寡聚化合物，其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸：^{m}Ces ^{m}Ceo Aeo ^{m}Ceo ^{m}Cds Ads Gds ^{m}Cds Tds ^{m}Cds Ads Tds Tds Tds ^{m}Ceo Aeo ^{m}Ceo Tes ^{m}Ces ^{m}Ce(SEQ ID NO:

2967),其中,

A＝腺嘌呤,

^{m}C＝5'-甲基胞嘧啶

G＝鸟嘌呤,

T＝胸腺嘧啶,

e＝2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖

d＝2'-脱氧核糖,

s＝硫代磷酸酯核苷间键联,以及

o＝磷酸二酯核苷间键联。

36.一种寡聚化合物,其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸:^{m}Ces ^{m}Ceo Aeo Teo Teo Tds Ads Ads Tds Ads Gds Ads Ads Gds Tds Teo Teo ^{m}Ces ^{m}Ces Ae(SEQ ID NO:2968),其中,

A＝腺嘌呤,

^{m}C＝5'-甲基胞嘧啶

G＝鸟嘌呤,

T＝胸腺嘧啶,

e＝2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖

d＝2'-脱氧核糖,

s＝硫代磷酸酯核苷间键联,以及

o＝磷酸二酯核苷间键联。

37.一种寡聚化合物,其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸:Tes Geo ^{m}Ceo Aeo Teo ^{m}Ceo ^{m}Cds Ads Tds Tds Tds Ads Ads Tds Ads Gds Aeo Aes Ges Te(SEQ ID NO:1162),其中,

A＝腺嘌呤,

^{m}C＝5'-甲基胞嘧啶

G＝鸟嘌呤,

T＝胸腺嘧啶,

e＝2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖

d＝2'-脱氧核糖,

s＝硫代磷酸酯核苷间键联,以及

o＝磷酸二酯核苷间键联。

38.如权利要求1-37中任一项所述的寡聚化合物,其由经修饰的寡核苷酸组成。

39.如权利要求1-37中任一项所述的寡聚化合物,其包含缀合基团,所述缀合基团包含缀合部分和缀合接头。

40.如权利要求39所述的寡聚化合物,其中所述缀合基团包含含有1-3个GalNAc配体的GalNAc簇。

41.如权利要求39或40所述的寡聚化合物,其中所述缀合接头由单键组成。

42.如权利要求39所述的寡聚化合物,其中所述缀合接头是可切割的。

43.如权利要求42所述的寡聚化合物,其中所述缀合接头包含1-3个接头-核苷。

44.如权利要求39-43中任一项所述的寡聚化合物，其中所述缀合基团在所述经修饰的寡核苷酸的5’端附接至所述经修饰的寡核苷酸。

45.如权利要求39-43中任一项所述的寡聚化合物，其中所述缀合基团在所述经修饰的寡核苷酸的3’端附接至所述经修饰的寡核苷酸。

46.如权利要求1-45中任一项所述的寡聚化合物，其包含端基。

47.如权利要求1-46中任一项所述的寡聚化合物，其中所述寡聚化合物是单链寡聚化合物。

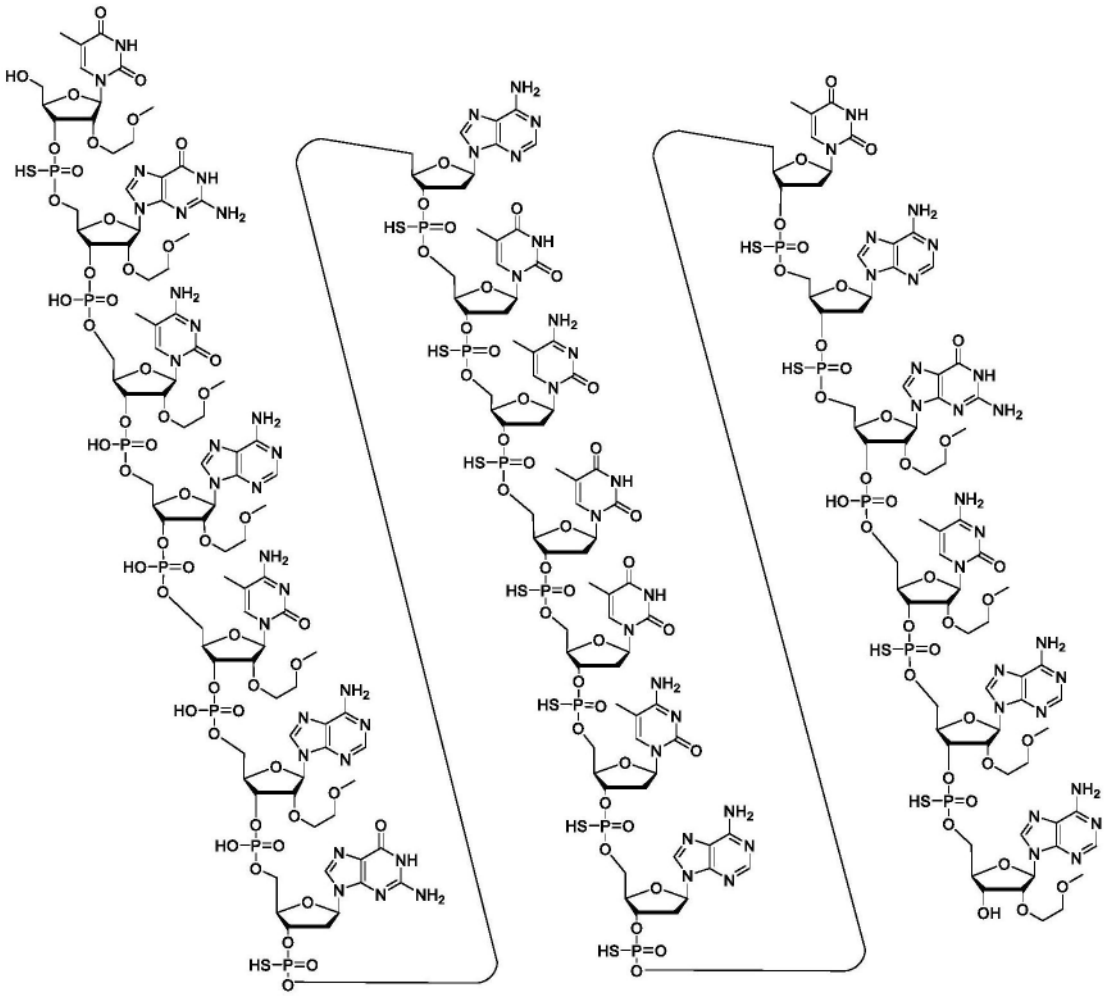
48.如权利要求1-42、44或45中任一项所述的寡聚化合物，其中所述寡聚化合物不包含接头-核苷。

49.如权利要求1-48中任一项所述的寡聚化合物，其中所述寡聚化合物的经修饰的寡核苷酸是盐，并且其中所述盐是钠盐或钾盐。

50.一种寡聚双链体，其包含如权利要求1-46、48或49中任一项所述的寡聚化合物。

51.一种反义化合物，其包含如权利要求1-49中任一项所述的寡聚化合物或如权利要求50所述的寡聚双链体，或由所述寡聚化合物或所述寡聚双链体组成。

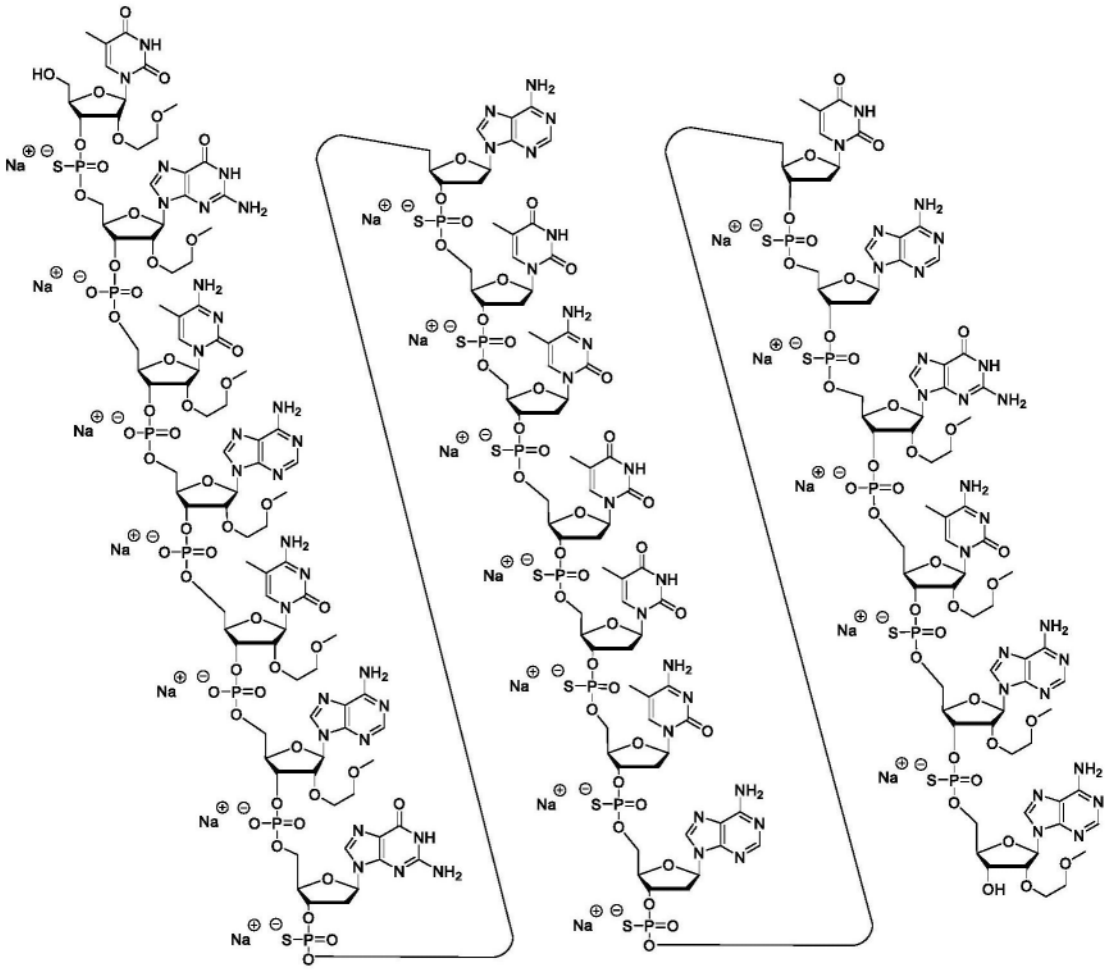
52.一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸：



(SEQ ID NO:2362)或其盐。

53.如权利要求52所述的经修饰的寡核苷酸，其是钠盐或钾盐。

54.一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸：



(SEQ ID NO:2362)。

55.一种药物组合物,其包含如权利要求1-49中任一项所述的寡聚化合物、或如权利要求50所述的寡聚双链体、或如权利要求51所述的反义化合物、或如权利要求52-54中任一项所述的经修饰的寡核苷酸;和药学上可接受的载体或稀释剂。

56.如权利要求55所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的稀释剂是人工脑脊液或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

57.如权利要求56所述的药物组合物,其中所述药物组合物基本上由所述经修饰的寡核苷酸和人工脑脊液组成。

58.如权利要求56所述的药物组合物,其中所述药物组合物基本上由所述经修饰的寡核苷酸和PBS组成。

59.一种方法,其包括向受试者施用如权利要求55-58中任一项所述的药物组合物。

60.一种治疗神经学病状的方法,其包括向患有所述神经学病状或处于发展所述神经学病状的风险中的个体施用治疗有效量的根据权利要求55-58中任一项所述的药物组合物;从而治疗所述神经学病状。

61.一种减少患有神经学病状或处于发展神经学病状的风险中的个体的中枢神经系统中的KCNT1 RNA或KCNT1蛋白的方法,其包括施用治疗有效量的根据权利要求55-58中任一项所述的药物组合物;从而减少所述中枢神经系统中的KCNT1 RNA或KCNT1蛋白。

62.如权利要求60或61所述的方法,其中所述神经学病状包括脑病。

63.如权利要求60或61所述的方法,其中所述神经学病状包括癫痫。

64.如权利要求60或61所述的方法,其中所述神经学病状包括婴儿癫痫。

65.如权利要求64所述的方法,其中所述婴儿癫痫是婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(EIMFS)。

66.如权利要求60或61所述的方法,其中所述神经学病状是常染色体显性遗传夜间额叶癫痫(ADNFLE)。

67.如权利要求59-66中任一项所述的方法,其中所述施用是通过鞘内施用。

68.如权利要求60-67中任一项所述的方法,其中所述神经学病状的至少一种症状或标志得到改善。

69.如权利要求68所述的方法,其中所述症状或标志选自癫痫发作、脑损伤、脱髓鞘、张力减退、小头畸形、抑郁、焦虑或认知功能受损。

70.如权利要求59-69中任一项所述的方法,其中所述方法防止或减缓疾病倒退。

71.一种减少细胞中的KCNT1 RNA的方法,其包括使所述细胞与根据权利要求1-49中任一项所述的寡聚化合物、或根据权利要求50所述的寡聚双链体、或根据权利要求51所述的反义化合物、或根据权利要求52-54中任一项所述的经修饰的寡核苷酸接触;从而减少所述细胞中的KCNT1 RNA。

72.一种减少细胞中的KCNT1蛋白的方法,其包括使所述细胞与根据权利要求1-49中任一项所述的寡聚化合物、或根据权利要求50所述的寡聚双链体、或根据权利要求51所述的反义化合物、或根据权利要求52-54中任一项所述的经修饰的寡核苷酸接触;从而减少所述细胞中的KCNT1蛋白。

用于降低KCNT1表达的化合物和方法

[0001] 序列表

[0002] 本申请连同序列表一起以电子格式提交。序列表作为标题为BIOL0397WOSEQ_ST25.txt的文件提供,该文件创建于2021年6月16日,大小为262kb。电子格式的序列表的信息以全文引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 提供了用于降低细胞或受试者中钾钠激活通道亚家族T成员1(KCNT1)RNA的量,以及在某些情况下降低细胞或受试者中KCNT1蛋白的量的化合物、方法和药物组合物。此类化合物、方法和药物组合物可用于改善神经学病状的至少一种症状或标志。此类症状和标志包括但不限于脑病、大脑皮质萎缩、阵挛、癫痫发作(癫痫)和行为异常,诸如攻击行为、紧张症、精神病和其它智力残疾。可以用本文公开的化合物、方法和药物组合物治疗的神经学病状的非限制性实例是婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(EIMFS)、常染色体显性遗传夜间额叶癫痫(ADNFLE)和早发癫痫性脑病,包括韦斯特综合征(West syndr ome)和大田原综合征(Ohtahara syndrome)。

背景技术

[0004] 癫痫是一种以脑活动周期性异常为特征的神经学病症。通过非限制性实例的方式,患有癫痫的个体常常显示出异常行为,诸如癫痫发作(无法控制的肢体抽搐或颤搐)、意识丧失、紧张症、精神错乱和精神病。癫痫个体可能经历局灶性癫痫发作或全身性癫痫发作。局灶性癫痫发作影响脑部的特定区域。相比之下,全身性癫痫发作影响脑部的所有区域。悲剧的是,癫痫的发作可发生在生命的最初几个月,正如在患有EIMFS和早期婴儿癫痫性脑病(EIEE)的患者中所见。EIMFS是一种严重耐药性癫痫,在癫痫中有很高的意外猝死率。在患有EIMFS的受试者中癫痫的发作常常发生在出生后的第一个月。

[0005] KCNT1,也称为类似钙激活K+通道的序列(SLACK)、K_{Ca}4.1和Slo2.2,是钠门控钾通道亚基,与KCNT2形成四聚体通道以在一系列神经元细胞中介导钠敏感性钾电流。KCNT1 mRNA的两种剪接同种型在人类中表达。这些同种型可产生具有不同电物理特性的不同蛋白质,类似于在啮齿动物中发现的SLACK同种型变体。

[0006] KCNT1中的功能获得性突变可导致几种类型的癫痫,包括ADNFLE和EIMFS。迄今为止,在癫痫受试者中发现的所有KCNT1突变都是导致KCNT1蛋白功能获得的错义突变。这些错义突变导致钾通道活性增加和峰值钾电流增加。大约42%-50%的EIMFS病例是由于KCNT1功能获得性突变引起。

发明内容

[0007] 目前,缺乏治疗婴儿脑病和癫痫的可接受的选择。因此,这些条件提出很高的未满足的需求。另外,有许多癫痫病例是耐药性的,使得患者几乎没有治疗选择。因此,本文的目的是提供用于治疗此类疾病的化合物、方法和药物组合物。

[0008] 本文提供了用于降低细胞或受试者中KCNT1 RNA的量或活性，并且在某些实施方案中降低KCNT1蛋白的量或活性的化合物、方法和药物组合物。在某些实施方案中，所述受试者是人类婴儿。在某些实施方案中，所述受试者患有神经学病状。在某些实施方案中，所述神经学病状包括脑病。在某些实施方案中，所述神经学病状包括癫痫。在某些实施方案中，所述神经学病状是EIMFS。在某些实施方案中，所述神经学病状是ADNFLE。在某些实施方案中，用于降低KCNT1RNA的量或活性的化合物是寡聚化合物。在某些实施方案中，用于降低KCNT1 RNA的表达的化合物是经修饰的寡核苷酸。

[0009] 本文还提供了用于改善神经学病状的至少一种症状或标志的方法。在某些实施方案中，所述神经学病状是EIMFS。在某些实施方案中，所述神经学病状是ADNFLE。在某些实施方案中，所述至少一种症状或标志选自癫痫发作、脑损伤、脱髓鞘、张力减退、小头畸形、抑郁、焦虑或认知功能受损。在某些实施方案中，本文公开的方法可用于降低癫痫发作的发生。在某些实施方案中，本文公开的方法可用于降低癫痫发作的严重程度。

具体实施方式

[0010] 应理解，前述概述和下面的详述都仅为示例性和说明性而非限制性。在本文中，除另有具体说明外，否则单数的使用包括复数。如本文所使用，除非另外说明，否则“或”的使用意指“和/或”。此外，术语“包括”以及其它形式(including/includes/included)的使用不是限制性的。另外，除非另外确切说明，否则术语如“元件”或“组分”既涵盖包含一个单元的元件和组分，又涵盖包含多于一个子单元的元件和组分。

[0011] 本文所使用的小节标题仅出于组织性目的并且不解释为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文献、文献的部分，包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍和论文集，特此明确地针对本文所讨论文献的部分或其整体以引用的方式并入。

[0012] 定义

[0013] 除非提供了具体的定义，否则本文所述的分析化学、合成有机化学及医学和药物化学所用的术语以及程序和技术都是本领域中众所周知和常用的。在容许的情况下，本公开全篇提及的所有专利、申请、公开的申请和其它出版物以及其它数据都以全文引用的方式并入本文。

[0014] 除非另外指出，否则以下术语具有以下含义：

[0015] 如本文所使用，“2’-脱氧核苷”意指包含2’-H(H)脱氧核糖基糖部分的核苷。在某些实施方案中，2’-脱氧核苷是2’-β-D-脱氧核苷，并且包含2’-β-D-脱氧核糖基糖部分，其具有在天然存在的脱氧核糖核酸(DNA)中发现的β-D构型。在某些实施方案中，包含未经修饰的2’-脱氧核糖基糖部分的2’-脱氧核苷或核苷可以包含修饰的核碱基或者可以包含RNA核碱基(尿嘧啶)。

[0016] 如本文所使用，“2’-MOE”或“2’-MOE糖部分”或“2’-MOE修饰的糖部分”或“2’-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖”意指代替核糖基糖部分的2’-OH基团的2’-$OCH_2CH_2OCH_3$基团。除非另外指出，否则2’-MOE糖部分呈β-D构型。“MOE”意指甲氧基乙基。

[0017] 如本文所使用，“2’-MOE核苷”或“2’-O-甲氧基乙基核苷”意指包含2’-MOE糖部分的核苷。

[0018] 如本文所使用，“2’-OMe”或“2’-O-甲基糖部分”意指代替核糖基糖部分的2’-OH基

团的2'-OCH_3基团。除非另外指出，否则2'-OMe具有β-D构型。

[0019] 如本文所使用，“2'-OMe核苷”意指包含2'-OMe糖部分的核苷。

[0020] 如本文所使用，“2'-取代的核苷”意指包含2'-取代的糖部分的核苷。如本文所使用，关于糖部分的“2'-取代的”意指包含至少一个除H或OH之外的2'-取代基的糖部分。

[0021] 如本文所使用，“5-甲基胞嘧啶”意指被附接到5位的甲基修饰的胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶是一种经修饰的核碱基。

[0022] 如本文所使用，“施用”意指向受试者提供药剂。

[0023] 如本文所使用，“反义活性”意指可归因于反义化合物与其靶核酸的杂交的任何可检测和/或可测量的变化。在某些实施方案中，反义活性是与不存在反义化合物的情况下的靶核酸水平或靶蛋白水平相比，靶核酸或由此类靶核酸编码的蛋白质的量或表达的减少。

[0024] 如本文所使用，“反义化合物”意指能够实现至少一种反义活性的寡聚化合物。

[0025] 如本文所使用，关于治疗的“改善”意指相对于不存在治疗时的相同症状，至少一种症状的好转。在某些实施方案中，改善是症状严重程度或频率的降低，或者症状严重程度或频率的延迟发作或进展减缓。

[0026] 如本文所使用，“双环核苷”或“BNA”意指包含双环糖部分的核苷。

[0027] 如本文所使用，“双环糖”或“双环糖部分”意指包含两个环的经修饰的糖部分，其中第二环经由连接第一环中的两个原子的桥形成，从而形成双环结构。在某些实施方案中，双环糖部分的第一个环是呋喃糖基部分。在某些实施方案中，双环糖部分不包含呋喃糖基部分。

[0028] 如本文所使用，“可切割部分”意指在生理条件下，例如在细胞内部或在受试者体内，被切割的键或原子团。

[0029] 如本文所使用，关于寡核苷酸的“互补”意指寡核苷酸或其一个或多个区的至少70％的核碱基和另一核酸或其一个或多个区的核碱基能够彼此氢键结合(当所述寡核苷酸和所述其它核酸的核碱基序列以相反的方向比对时)。如本文所使用，“互补核碱基”意指能够彼此形成氢键的核碱基。互补核碱基对包括腺嘌呤(A)与胸腺嘧啶(T)、腺嘌呤(A)与尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)与鸟嘌呤(G)、5-甲基胞嘧啶(mC)与鸟嘌呤(G)。互补寡核苷酸和/或核酸不需要在每个核苷处都具有核碱基互补性。而是容忍一些错配。如本文所使用，关于寡核苷酸或其部分的“完全互补”或“100％互补”意指寡核苷酸或其部分与另一个寡核苷酸或核酸在寡核苷酸的每个核碱基处互补。

[0030] 如本文所使用，“缀合基团”意指直接或间接附接到寡核苷酸上的原子团。缀合基团包括缀合部分和将缀合部分连接到寡核苷酸上的缀合接头。

[0031] 如本文所使用，“缀合接头”意指单键或包含将缀合部分连接到寡核苷酸上的至少一个键的原子团。

[0032] 如本文所使用，“缀合部分”意指经由缀合接头附接到寡核苷酸上的原子团。

[0033] 如本文所使用，在寡核苷酸上下文中的“连续”是指彼此紧邻的核苷、核碱基、糖部分或核苷间键联。例如，“连续核碱基”意指序列中彼此紧邻的核碱基。

[0034] 如本文所使用，“约束乙基”或“cEt”或“cEt修饰的糖”意指β-D核糖基双环糖部分，其中双环糖的第二个环经由连接β-D核糖基糖部分的4'-碳和2'-碳的桥形成，其中所述桥具有式4'-$CH(CH_3)$-O-2'，并且其中所述桥的甲基呈S构型。

[0035] 如本文所使用,“cEt核苷”意指包含cEt修饰的糖部分的核苷。

[0036] 如本文所使用,“手性富集群体”意指具有相同分子式的多个分子,其中所述群体内在特定手性中心含有特定立体化学构型的分子的数目或百分比大于如果特定手性中心是立体无规的时,预计所述群体内在相同特定手性中心含有相同的特定立体化学构型的分子的数目或百分比。在每个分子内具有多个手性中心的分子的手性富集群体可以含有一个或多个立体无规手性中心。在某些实施方案中,所述分子是经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述分子是包含经修饰的寡核苷酸的化合物。

[0037] 如本文所使用,“缺口聚物(gapmer)”意指包含具有多个核苷的内部区的经修饰的寡核苷酸,所述多个核苷支持位于具有一个或多个核苷的外部区之间的RNA酶H切割,其中构成内部区的核苷在化学上不同于构成外部区的核苷。内部区可以称为“缺口”并且外部区可以称为“翼”。除非另外指出,否则“缺口聚物”是指糖基序。除非另外指出,否则缺口的每个核苷的糖部分是2'-β-D-脱氧核糖基糖部分。因此,术语“MOE缺口聚物”指示具有包含2'-β-D-脱氧核苷的缺口和包含2'-MOE核苷的翼的缺口聚物。除非另外指出,否则MOE缺口聚物可以包含一个或多个经修饰的核苷间键联和/或经修饰的核碱基,并且此类修饰不一定遵循糖修饰的缺口聚物模式。

[0038] 如本文所使用,“热点区”是靶核酸上易于经受化合物介导的靶核酸的量或活性降低的一系列核碱基。

[0039] 如本文所使用,“杂交”意指互补寡核苷酸和/或核酸的配对或退火。虽然不限于特定机制,但最常见的杂交机制涉及互补核碱基之间的氢键结合,其可以是Watson-Crick、Hoogsteen或反向Hoogsteen氢键结合。

[0040] 如本文所使用,“核苷间键联”意指寡核苷酸中连续核苷之间的共价键联。如本文所使用,“经修饰的核苷间键联”意指除了磷酸二酯核苷间键联以外的任何核苷间键联。“硫代磷酸酯核苷间键联”是经修饰的核苷间键联,其中磷酸二酯核苷间键联的一个非桥连氧原子被硫原子置换。

[0041] 如本文所使用,“接头-核苷”意指将寡核苷酸直接或间接连接到缀合部分的核苷。接头-核苷位于寡聚化合物的缀合接头内。接头-核苷不被认为是寡聚化合物的寡核苷酸部分的一部分,即使它们与寡核苷酸相邻。

[0042] 如本文所使用,“非双环的经修饰的糖部分”意指包含不在糖的两个原子之间形成桥以形成第二个环的修饰(诸如取代基)的经修饰的糖部分。

[0043] 如本文所使用,“错配”或“非互补”意指当第一和第二寡核苷酸比对时第一寡核苷酸的核碱基与第二寡核苷酸或靶核酸的相应核碱基不互补。

[0044] 如本文所使用,“基序”意指寡核苷酸中未经修饰和/或经修饰的糖部分、核碱基和/或核苷间键联的模式。

[0045] 如本文所使用,“神经学病状”意指脑部、中枢神经系统、外周神经系统或其组合的病状。神经学病状可以以神经元功能障碍、神经元损伤和神经元死亡中的至少一种为标志。神经学病状可包括运动功能下降。神经学病状可包括运动控制力下降。

[0046] 如本文所使用,“核碱基”意指未经修饰的核碱基或经修饰的核碱基。如本文所使用,“未经修饰的核碱基”是腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)、尿嘧啶(U)或鸟嘌呤(G)。如本文所使用,“经修饰的核碱基”是除了未经修饰的A、T、C、U或G之外的能够与至少一个未

经修饰的核碱基配对的原子团。“5-甲基胞嘧啶”是一种经修饰的核碱基。通用碱基是一种经修饰的核碱基，可以与五种未经修饰的核碱基中的任何一种配对。如本文所使用，“核碱基序列”意指核酸或寡核苷酸中独立于任何糖或核苷间键联修饰的连续核碱基的顺序。

[0047] 如本文所使用，“核苷”意指包含核碱基和糖部分的化合物。核碱基和糖部分各自独立地为未经修饰的或修饰的。如本文所使用，“经修饰的核苷”意指包含经修饰的核碱基和/或经修饰的糖部分的核苷。经修饰的核苷包括缺少核碱基的脱碱基核苷。“连接核苷”是连接成连续序列的核苷(即，在相连的那些核苷之间不存在附加核苷)。

[0048] 如本文所使用，“寡聚化合物”意指寡核苷酸和任选一个或多个附加特征，诸如缀合基团或端基。寡聚化合物可以与第二寡聚化合物配对或者可以是未配对的，所述第二寡聚化合物与第一寡聚化合物互补。“单链寡聚化合物”是未配对的寡聚化合物。术语“寡聚双链体”意指由两种具有互补核碱基序列的寡聚化合物形成的双链体。寡聚双链体的每种寡聚化合物可以被称为“双链寡聚化合物”

[0049] 如本文所使用，“寡核苷酸”意指经由核苷间键联连接的连接核苷的链，其中每个核苷和核苷间键联可以是经修饰的或未经修饰的。除非另外指出，否则寡核苷酸由8-50个连接核苷组成。如本文所使用，“经修饰的寡核苷酸”意指其中至少一个核苷或核苷间键联被经修饰的寡核苷酸。如本文所使用，“未经修饰的寡核苷酸”意指不包含任何核苷修饰或核苷间经修饰的寡核苷酸。

[0050] 如本文所使用，“药学上可接受的载体或稀释剂”意指适合用于向受试者施用的任何物质。某些此类载体使药物组合物能够被配制为例如片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆料、混悬液和锭剂以便由受试者口服摄入。在某些实施方案中，药学上可接受的载体或稀释剂是无菌水、无菌盐水、无菌缓冲溶液或无菌人工脑脊液。

[0051] 如本文所使用，“药学上可接受的盐”意指化合物的生理上和药学上可接受的盐。药学上可接受的盐保留了母体化合物的所需生物活性，并且不会对其产生不希望的毒理作用。

[0052] 如本文所使用，“药物组合物”意指适于对受试者施用的物质的混合物。例如，药物组合物可以包含寡聚化合物和无菌水溶液。在某些实施方案中，药物组合物在某些细胞系中的自由摄取测定中显示活性。

[0053] 如本文所使用，“前药”意指体外形式的治疗剂，其在受试者或其细胞内转化为不同的形式。通常，前药在受试者体内的转化通过酶(例如，内源酶或病毒酶)或存在于细胞或组织中的化学物质的作用和/或通过生理条件促进。

[0054] 如本文所使用，“降低或抑制量或活性”是指相对于未处理的样品或对照样品中的转录表达或活性，转录表达或活性的降低或阻滞，并不一定指示转录表达或活性的完全消除。

[0055] 如本文所使用，除非另有说明，否则“RNA”意指RNA转录产物，包括前体mRNA和成熟mRNA。

[0056] 如本文所使用，“RNAi化合物”意指至少部分地通过RISC或Ago2起作用以调节靶核酸和/或由靶核酸编码的蛋白质的反义化合物。RNAi化合物包括但不限于双链siRNA、单链RNA(ssRNA)和微小RNA，包括微小RNA模拟物。在某些实施方案中，RNAi化合物调节靶核酸的量、活性和/或剪接。术语RNAi化合物不包括通过RNA酶H起作用的反义化合物。

[0057] 如本文所使用,关于寡核苷酸的“自身互补”意指至少部分地与其自身杂交的寡核苷酸。

[0058] 如本文所使用,“标准体内测定”意指实施例2中描述的测定及其合理的变型。

[0059] 如本文所使用,在具有相同分子式的分子群体的上下文中“立体无规”意指具有无规立体化学构型的手性中心。例如,在包含立体无规手性中心的分子群体中,具有立体无规手性中心的(S)构型的分子数目可以但不一定与具有立体无规手性中心的(R)构型的分子数目相同。当手性中心的立体化学构型是并非为了控制立体化学构型而设计的合成方法的结果时,则认为手性中心的立体化学构型是无规的。在某些实施方案中,立体无规手性中心是立体无规硫代磷酸酯核苷间键联。

[0060] 如本文所使用,“受试者”意指人或非人动物。在某些实施方案中,所述受试者是人。

[0061] 如本文所使用,“糖部分”意指未经修饰的糖部分或经修饰的糖部分。如本文所使用,“未经修饰的糖部分”意指2'-OH(H)核糖基部分,正如在RNA中发现的(“未经修饰的RNA糖部分”),或意指2'-H(H)脱氧核糖基部分,正如在DNA中发现的(“未经修饰的DNA糖部分”)。未经修饰的糖部分在1'、3'和4'位置各具有一个氢,在3'位置具有一个氧,并且在5'位置具有两个氢。如本文所使用,“经修饰的糖部分”或“经修饰的糖”意指经修饰的呋喃糖基糖部分或糖替代物。

[0062] 如本文所使用,“糖替代物”意指具有除呋喃糖基部分之外的经修饰的糖部分,其可以将核碱基连接到另一个基团,诸如寡核苷酸中的核苷间键联、缀合基团或端基。包含糖替代物的经修饰的核苷可并入到寡核苷酸内的一个或多个位置,并且此类寡核苷酸能够与互补寡聚化合物或核酸杂交。

[0063] 如本文所使用,“症状或标志”意指指示疾病或病症的存在或程度的任何身体特征或测试结果。在某些实施方案中,症状对于受试者或检查或测试所述受试者的医学专业人员是明显的。在某些实施方案中,在侵入性诊断测试(包括但不限于死后测试)时,标志是明显的。

[0064] 如本文所使用,“靶核酸”和“靶RNA”意指设计反义化合物以对其产生影响的核酸。

[0065] 如本文所使用,“靶区”意指设计寡聚化合物以与之杂交的靶核酸的一部分。

[0066] 如本文所使用,“端基”意指共价连接到寡核苷酸末端的化学基团或原子团。

[0067] 如本文所使用,“治疗有效量”意指对受试者提供治疗益处的药剂的量。例如,治疗有效量使疾病的症状或标志好转。

[0068] 某些实施方案

[0069] 本公开提供以下非限制性编号的实施方案:

[0070] 实施方案1.一种寡聚化合物,其包含由12至50个连接核苷组成的经修饰的寡核苷酸,其中所述经修饰的寡核苷酸的核碱基序列与KCNT1核酸的等长部分至少90%互补,并且其中所述经修饰的寡核苷酸包含至少一个选自经修饰的糖部分和经修饰的核苷间键联的修饰。

[0071] 实施方案2.一种寡聚化合物,其包含经修饰的寡核苷酸,所述经修饰的寡核苷酸由12至50个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2940-3016中任一个的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个连续核碱基的核碱基序列。

[0072] 实施方案3.一种寡聚化合物,其包含经修饰的寡核苷酸,所述经修饰的寡核苷酸由12至50个连接核苷组成并且具有包含至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个或至少20个连续核碱基的核碱基序列,所述核碱基序列与以下互补:SEQ ID NO:2的核碱基55245-55287的等长部分,或SEQ ID NO:2的核碱基87550-87576的等长部分。

[0073] 实施方案4.一种寡聚化合物,其包含经修饰的寡核苷酸,所述经修饰的寡核苷酸由12至50个连接核苷组成并且具有包含至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个或至少20个连续核碱基的核碱基序列,所述核碱基序列与以下互补:SEQ ID NO:2940、2951、2952、2953、2954、2955、2956、2957、2958、2959、2960、2961、2963、2987、2998或2999;或SEQ ID NO:2981、2982、2995或3012。

[0074] 实施方案5.一种寡聚化合物,其包含经修饰的寡核苷酸,所述经修饰的寡核苷酸由12至50个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2957、2958、2966、2967、2968或2971的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个连续核碱基的核碱基序列。

[0075] 实施方案6.如实施方案1-5中任一项所述的寡聚化合物,其中当跨所述经修饰的寡核苷酸的整个核碱基序列测量时,所述经修饰的寡核苷酸具有与选自SEQ ID NO:1-3的核碱基序列的等长部分至少80%、85%、90%、95%或100%互补的核碱基序列。

[0076] 实施方案7.如实施方案1-6中任一项所述的寡聚化合物,其包含至少一个包含经修饰的糖部分的经修饰的核苷。

[0077] 实施方案8.如实施方案7所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的糖部分包含双环糖部分。

[0078] 实施方案9.如实施方案8所述的寡聚化合物,其中所述双环糖部分包含选自以下的2'-4'桥:-O-CH_2-;和-O-CH(CH_3)-。

[0079] 实施方案10.如实施方案7所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的糖部分包含非双环的经修饰的糖部分。

[0080] 实施方案11.如实施方案10所述的寡聚化合物,其中所述非双环的经修饰的糖部分包含2'-MOE糖部分或2'-OMe糖部分。

[0081] 实施方案12.如实施方案1-6中任一项所述的寡聚化合物,其包含至少一个包含糖替代物的经修饰的核苷。

[0082] 实施方案13.如实施方案12所述的寡聚化合物,其中所述糖替代物选自吗啉基和PNA。

[0083] 实施方案14.如实施方案1-13中任一项所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸具有糖基序,所述糖基序包含:由1-5个连接的5'区核苷组成的5'区;由6-10个连接的中心区核苷组成的中心区;和由1-5个连接的3'区核苷组成的3'区;其中所述5'-区核苷中的每一个和所述3'-区核苷中的每一个包含经修饰的糖部分,并且所述中心区核苷中的每一个包含未经修饰的2'-脱氧核糖基糖部分。

[0084] 实施方案15.如实施方案14所述的寡聚化合物,其中所述5'区由4个连接的5'区核苷组成,所述3'区由6个连接的3'区核苷组成,并且所述中心区由10个连接的中心区核苷组成,其中所述经修饰的糖部分是2'-MOE修饰的糖部分。

[0085] 实施方案16.如实施方案14所述的寡聚化合物,其中所述5'区由6个连接的5'区核苷组成,所述3'区由4个连接的3'区核苷组成,并且所述中心区由10个连接的中心区核苷组成,其中所述经修饰的糖部分是2'-MOE修饰的糖部分。

[0086] 实施方案17.如实施方案14所述的寡聚化合物,其中所述5'区由5个连接的5'区核苷组成,所述3'区由5个连接的3'区核苷组成,并且所述中心区由10个连接的中心区核苷组成,其中所述经修饰的糖部分是2'-MOE修饰的糖部分。

[0087] 实施方案18.如实施方案1-13中任一项所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸具有糖基序,所述糖基序包含:由4个连接的5'区核苷组成的5'区和由6个连接的3'区核苷组成的3'区,以及由10个连接的中心区核苷组成的中心区,其中所述5'-区核苷中的每一个和所述3'-区核苷中的每一个包含经修饰的糖部分,并且所述中心区核苷中的每一个包含未经修饰的2'-脱氧核糖基糖部分,并且其中所述经修饰的糖部分是2'-MOE修饰的糖部分。

[0088] 实施方案19.如实施方案1-13中任一项所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸具有糖基序,所述糖基序包含:由6个连接的5'区核苷组成的5'区和由4个连接的3'区核苷组成的3'区,以及由10个连接的中心区核苷组成的中心区,其中所述5'-区核苷中的每一个和所述3'-区核苷中的每一个包含经修饰的糖部分,并且所述中心区核苷中的每一个包含未经修饰的2'-脱氧核糖基糖部分,并且其中所述经修饰的糖部分是2'-MOE修饰的糖部分。

[0089] 实施方案20.如实施方案1-19中任一项所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸包含至少一个经修饰的核苷间键联。

[0090] 实施方案21.如实施方案20所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸的每个核苷间键联是经修饰的核苷间键联。

[0091] 实施方案22.如实施方案20或21所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的核苷间键联是硫代磷酸酯核苷间键联。

[0092] 实施方案23.如实施方案20或22所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷间键联。

[0093] 实施方案24.如实施方案20、22或23中任一项所述的寡聚化合物,其中每个核苷间键联独立地选自磷酸二酯核苷间键联或硫代磷酸酯核苷间键联。

[0094] 实施方案25.如实施方案1-24中任一项所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸包含至少一个经修饰的核碱基。

[0095] 实施方案26.如实施方案25所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。

[0096] 实施方案27.如实施方案1-26中任一项所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸由12-30、12-22、12-20、14-20、15-25、16-20、18-22或18-20个连接核苷组成。

[0097] 实施方案28.如实施方案1-27中任一项所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸由20个连接核苷组成。

[0098] 实施方案29.如实施方案28所述的寡聚化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸具有核苷间键联基序soooossssssssssooss,其中"s"表示硫代磷酸酯核苷间键联并且"o"表示磷酸二酯核苷间键联。

[0099] 实施方案30.一种寡聚化合物,其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸:Tes Teo Geo Teo ^{m}Ceo Tds Tds Tds Tds ^{m}Cds Tds Tds Tds ^{m}Cds Ads Aeo ^{m}Ceo Tes Ges Ae(SEQ ID NO:2958),其中A=腺嘌呤,^{m}C=5'-甲基胞嘧啶,G=鸟嘌呤,T=胸腺嘧啶,e=2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖,d=2'-脱氧核糖,s=硫代磷酸酯核苷间键联,以及o=磷酸二酯核苷间键联。

[0100] 实施方案31.一种寡聚化合物,其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸:Tes Geo Teo ^{m}Ceo Tds Tds Tds Tds ^{m}Cds Tds Tds Tds ^{m}Cds Ads Aeo ^{m}Ceo Teo Ges Aes Te(SEQ ID NO:2957),其中A=腺嘌呤,^{m}C=5'-甲基胞嘧啶,G=鸟嘌呤,T=胸腺嘧啶,e=2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖,d=2'-脱氧核糖,s=硫代磷酸酯核苷间键联,以及o=磷酸二酯核苷间键联。

[0101] 实施方案32.一种寡聚化合物,其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸:^{m}Ces Teo ^{m}Ceo Aeo Teo Tds Tds ^{m}Cds Ads ^{m}Cds Tds ^{m}Cds ^{m}Cds Gds Gds ^{m}Ceo Aeo Ges Ges ^{m}Ce (SEQ ID NO:2966),其中A=腺嘌呤,^{m}C=5'-甲基胞嘧啶,G=鸟嘌呤,T=胸腺嘧啶,e=2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖,d=2'-脱氧核糖,s=硫代磷酸酯核苷间键联,以及o=磷酸二酯核苷间键联。

[0102] 实施方案33.一种寡聚化合物,其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸:Tes Geo ^{m}Ceo Aeo ^{m}Ceo Aeo Gds Ads Tds ^{m}Cds Tds Tds ^{m}Cds Ads Tds Ads Geo ^{m}Ces Aes Ae(SEQ ID NO:2362),其中A=腺嘌呤,^{m}C=5'-甲基胞嘧啶,G=鸟嘌呤,T=胸腺嘧啶,e=2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖,d=2'-脱氧核糖,s=硫代磷酸酯核苷间键联,以及o=磷酸二酯核苷间键联。

[0103] 实施方案34.一种寡聚化合物,其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸:^{m}Ces ^{m}Ceo Aeo Teo Tds Tds Ads Ads Tds Ads Gds Ads Ads Gds Teo Teo Teo ^{m}Ces ^{m}Ces Ae(SEQ ID NO:2968),其中A=腺嘌呤,^{m}C=5'-甲基胞嘧啶,G=鸟嘌呤,T=胸腺嘧啶,e=2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖,d=2'-脱氧核糖,s=硫代磷酸酯核苷间键联,以及o=磷酸二酯核苷间键联。

[0104] 实施方案35.一种寡聚化合物,其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸:^{m}Ces Aeo Teo ^{m}Ceo ^{m}Ceo Aeo Tds Tds Tds Ads Ads Tds Ads Gds Ads Ads Geo Tes Tes Te(SEQ ID NO:2971),其中A=腺嘌呤,^{m}C=5'-甲基胞嘧啶,G=鸟嘌呤,T=胸腺嘧啶,e=2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖,d=2'-脱氧核糖,s=硫代磷酸酯核苷间键联,以及o=磷酸二酯核苷间键联。

[0105] 实施方案36.一种寡聚化合物,其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸:^{m}Ces ^{m}Ceo Aeo ^{m}Ceo ^{m}Ceo Ads Gds ^{m}Cds Tds ^{m}Cds Ads Tds Tds Tds ^{m}Cds Aeo ^{m}Ceo Tes ^{m}Ces ^{m}Ce (SEQ ID NO:2967),其中A=腺嘌呤,^{m}C=5'-甲基胞嘧啶,G=鸟嘌呤,T=胸腺嘧啶,e=2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖,d=2'-脱氧核糖,s=硫代磷酸酯核苷间键联,以及o=磷酸二酯核苷间键联。

[0106] 实施方案37.一种寡聚化合物,其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸:^{m}Ces ^{m}Ceo Aeo ^{m}Ceo ^{m}Cds Ads Gds ^{m}Cds Tds ^{m}Cds Ads Tds Tds Tds ^{m}Ceo Aeo ^{m}Ceo Tes ^{m}Ces ^{m}Ce (SEQ ID NO:2967),其中A=腺嘌呤,^{m}C=5'-甲基胞嘧啶,G=鸟嘌呤,T=胸腺嘧啶,e=2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖,d=2'-脱氧核糖,s=硫代磷酸酯核苷间键联,以及o=磷酸二

酯核苷间键联。

[0107] 实施方案38.一种寡聚化合物,其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸:mCes mCeo Aeo Teo Teo Tds Ads Ads Tds Ads Gds Ads Ads Gds Tds Teo Teo mCes mCes Ae(SEQ ID NO:2968),其中A=腺嘌呤,mC=5'-甲基胞嘧啶,G=鸟嘌呤,T=胸腺嘧啶,e=2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖,d=2'-脱氧核糖,s=硫代磷酸酯核苷间键联,以及o=磷酸二酯核苷间键联。

[0108] 实施方案39.一种寡聚化合物,其包含根据下式的经修饰的寡核苷酸:Tes Geo mCeo Aeo Teo mCeo mCds Ads Tds Tds Tds Ads Ads Tds Ads Gds Aeo Aes Ges Te(SEQ ID NO:1162),其中A=腺嘌呤,mC=5'-甲基胞嘧啶,G=鸟嘌呤,T=胸腺嘧啶,e=2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖,d=2'-脱氧核糖,s=硫代磷酸酯核苷间键联,以及o=磷酸二酯核苷间键联。

[0109] 实施方案40.如实施方案1-39中任一项所述的寡聚化合物,其由经修饰的寡核苷酸组成。

[0110] 实施方案41.如实施方案1-39中任一项所述的寡聚化合物,其包含缀合基团,所述缀合基团包含缀合部分和缀合接头。

[0111] 实施方案42.如实施方案41所述的寡聚化合物,其中所述缀合基团包含含有1-3个GalNAc配体的GalNAc簇。

[0112] 实施方案43.如实施方案41或42所述的寡聚化合物,其中所述缀合接头由单键组成。

[0113] 实施方案44.如实施方案41所述的寡聚化合物,其中所述缀合接头是可切割的。

[0114] 实施方案45.如实施方案44所述的寡聚化合物,其中所述缀合接头包含1-3个接头-核苷。

[0115] 实施方案46.如实施方案41-45中任一项所述的寡聚化合物,其中所述缀合基团在所述经修饰的寡核苷酸的5'端附接至所述经修饰的寡核苷酸。

[0116] 实施方案47.如实施方案41-45中任一项所述的寡聚化合物,其中所述缀合基团在所述经修饰的寡核苷酸的3'端附接至所述经修饰的寡核苷酸。

[0117] 实施方案48.如实施方案1-47中任一项所述的寡聚化合物,其包含端基。

[0118] 实施方案49.如实施方案1-48中任一项所述的寡聚化合物,其中所述寡聚化合物是单链寡聚化合物。

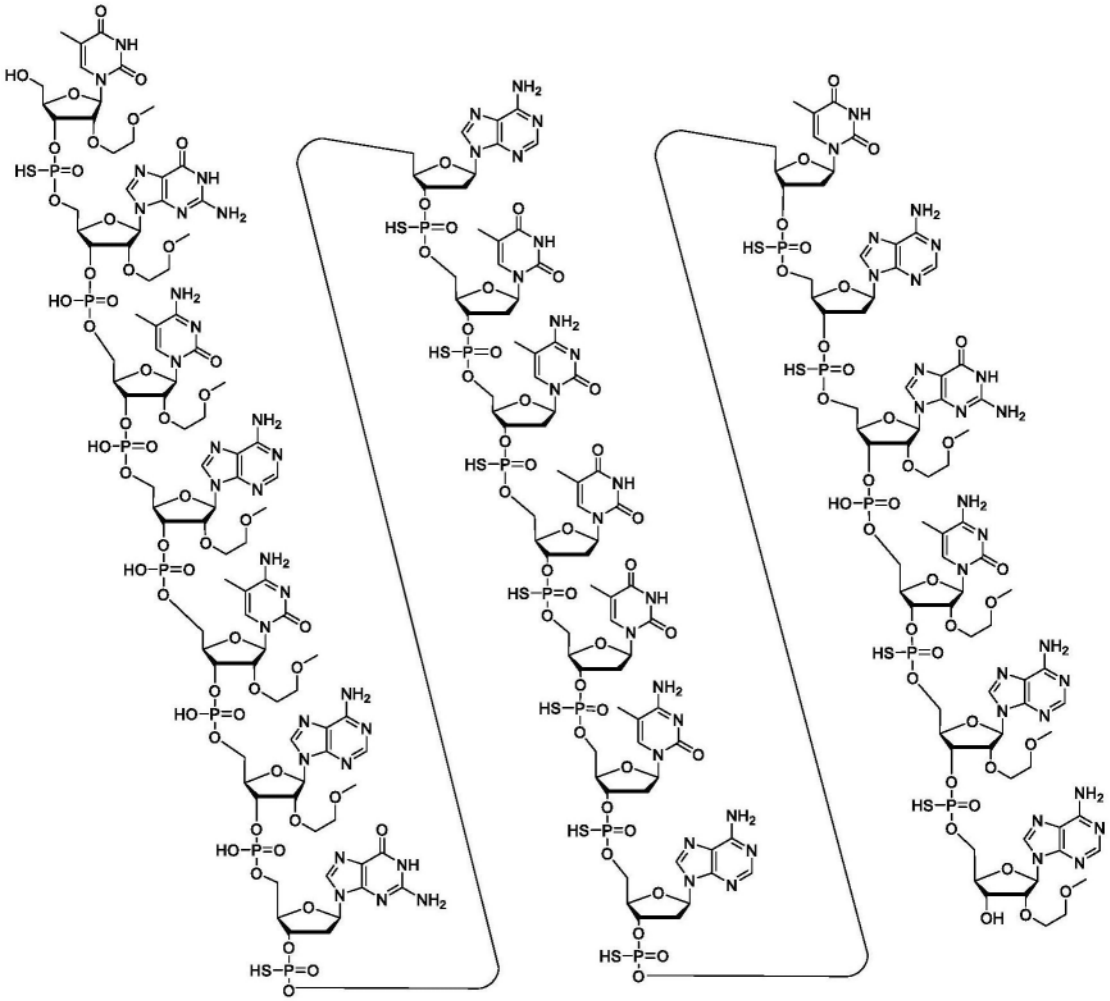
[0119] 实施方案50.如实施方案1-44、46或47中任一项所述的寡聚化合物,其中所述寡聚化合物不包含接头-核苷。

[0120] 实施方案51.如实施方案1-50中任一项所述的寡聚化合物,其中所述寡聚化合物的经修饰的寡核苷酸是盐,并且其中所述盐是钠盐或钾盐。

[0121] 实施方案52.一种寡聚双链体,其包含如实施方案1-48、50或51中任一项所述的寡聚化合物。

[0122] 实施方案53.一种反义化合物,其包含如实施方案1-51中任一项所述的寡聚化合物或如实施方案52所述的寡聚双链体,或由所述寡聚化合物或所述寡聚双链体组成。

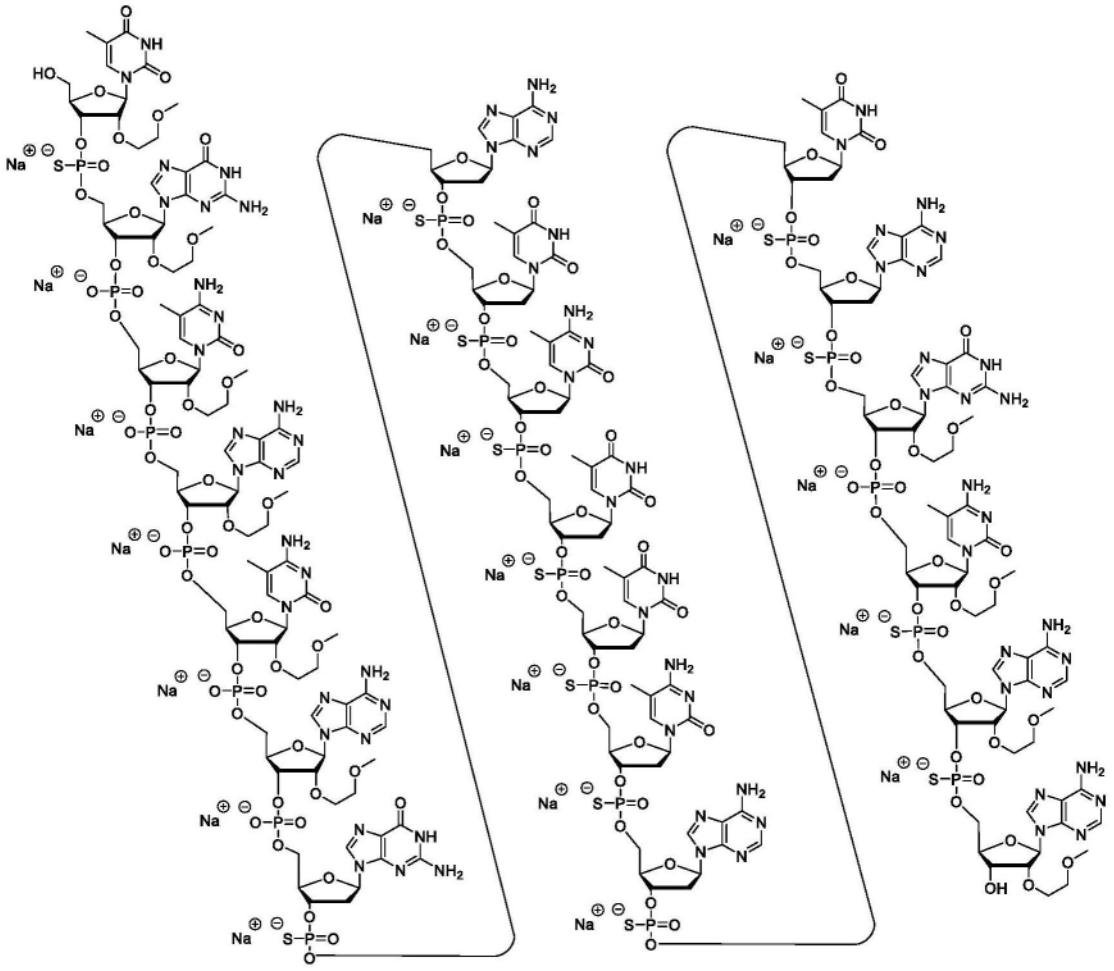
[0123] 实施方案54.一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸:

[0124] 

[0125] (SEQ ID NO:2362)或其盐。

[0126] 实施方案55.如实施方案54所述的经修饰的寡核苷酸,其是钠盐或钾盐。

[0127] 实施方案56.一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸:

[0128] 

[0129] (SEQ ID NO:2362)。

[0130] 实施方案57.一种药物组合物,其包含如实施方案1-51中任一项所述的寡聚化合物、或如实施方案52所述的寡聚双链体、或如实施方案51所述的反义化合物、或如实施方案54-56中任一项所述的经修饰的寡核苷酸;和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0131] 实施方案58.如实施方案57所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的稀释剂是人工脑脊液或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0132] 实施方案59.如实施方案58所述的药物组合物,其中所述药物组合物基本上由所述经修饰的寡核苷酸和人工脑脊液组成。

[0133] 实施方案60.如实施方案58所述的药物组合物,其中所述药物组合物基本上由所述经修饰的寡核苷酸和PBS组成。

[0134] 实施方案61.一种方法,其包括向受试者施用如实施方案57-60中任一项所述的药物组合物。

[0135] 实施方案62.一种治疗神经学病状的方法,其包括向患有所述神经学病状或处于发展所述神经学病状的风险中的个体施用治疗有效量的根据实施方案57-60中任一项所述的药物组合物;从而治疗所述神经学病状。

[0136] 实施方案63.一种减少患有神经学病状或处于发展神经学病状的风险中的个体的中枢神经系统中的KCNT1 RNA或KCNT1蛋白的方法,其包括施用治疗有效量的根据实施方案57-60中任一项所述的药物组合物;从而减少所述中枢神经系统中的KCNT1 RNA或KCNT1蛋

白。

[0137] 实施方案64.如实施方案62或63所述的方法,其中所述神经学病状包括脑病。

[0138] 实施方案65.如实施方案62或63所述的方法,其中所述神经学病状包括癫痫。

[0139] 实施方案66.如实施方案62或63所述的方法,其中所述神经学病状包括婴儿癫痫。

[0140] 实施方案67.如实施方案66所述的方法,其中所述婴儿癫痫是婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(EIMFS)。

[0141] 实施方案68.如实施方案62或63所述的方法,其中所述神经学病状是常染色体显性遗传夜间额叶癫痫(ADNFLE)。

[0142] 实施方案69.如实施方案61-68中任一项所述的方法,其中所述施用是通过鞘内施用。

[0143] 实施方案70.如实施方案62-69中任一项所述的方法,其中所述神经学病状的至少一种症状或标志得到改善。

[0144] 实施方案71.如实施方案70所述的方法,其中所述症状或标志选自癫痫发作、脑损伤、脱髓鞘、张力减退、小头畸形、抑郁、焦虑或认知功能受损。

[0145] 实施方案72.如实施方案61-71中任一项所述的方法,其中所述方法防止或减缓疾病倒退。

[0146] 实施方案73.一种减少细胞中的KCNT1 RNA的方法,其包括使所述细胞与根据实施方案1-51中任一项所述的寡聚化合物、或根据实施方案52所述的寡聚双链体、或根据实施方案53所述的反义化合物、或根据实施方案54-56中任一项所述的经修饰的寡核苷酸接触;从而减少所述细胞中的KCNT1 RNA。

[0147] 实施方案74.一种减少细胞中的KCNT1蛋白的方法,其包括使所述细胞与根据实施方案1-51中任一项所述的寡聚化合物、或根据实施方案52所述的寡聚双链体、或根据实施方案53所述的反义化合物、或根据实施方案54-56中任一项所述的经修饰的寡核苷酸接触;从而减少所述细胞中的KCNT1蛋白。

[0148] I.某些寡核苷酸

[0149] 在某些实施方案中,本文提供了包含寡核苷酸的寡聚化合物,所述寡核苷酸由连接核苷组成。寡核苷酸可以是未经修饰的寡核苷酸(RNA或DNA),或者可以是经修饰的寡核苷酸。经修饰的寡核苷酸相对于未经修饰的RNA或DNA包含至少一个修饰。即,经修饰的寡核苷酸包含至少一个经修饰的核苷(包含经修饰的糖部分和/或经修饰的核碱基)和/或至少一个经修饰的核苷间键联。

[0150] A.某些经修饰的核苷

[0151] 经修饰的核苷包含经修饰的糖部分或经修饰的核碱基或经修饰的糖部分和经修饰的核碱基两者。

[0152] 1.某些糖部分

[0153] 在某些实施方案中,经修饰的糖部分是非双环的经修饰的糖部分。在某些实施方案中,经修饰的糖部分是双环或三环糖部分。在某些实施方案中,经修饰的糖部分是糖替代物。此类糖替代物可以包含一个或多个对应于其它类型的经修饰的糖部分的取代。

[0154] 在某些实施方案中,经修饰的糖部分是非双环的经修饰的糖部分,其包含具有一个或多个取代基的呋喃糖基环,其中没有取代基桥连呋喃糖基环的两个原子以形成双环结

构。此类非桥连取代基可以处于呋喃糖基的任何位置，包括但不限于2'、4'和/或5'位置的取代基。在某些实施方案中，非双环的经修饰的糖部分的一个或多个非桥连取代基是支链的。适于非双环的经修饰的糖部分的2'-取代基的实例包括但不限于：2'-F、2'-OCH_3("OMe"或"O-甲基")和2'-$O(CH_2)_2OCH_3$("MOE")。在某些实施方案中，2'-取代基选自：卤基、烯丙基、氨基、叠氮基、SH、CN、OCN、CF_3、OCF_3、O-C_1-C_{10}烷氧基、O-C_1-C_{10}取代的烷氧基、O-C_1-C_{10}烷基、O-C_1-C_{10}取代的烷基、S-烷基、$N(R_m)$-烷基、O-烯基、S-烯基、$N(R_m)$-烯基、O-炔基、S-炔基、$N(R_m)$-炔基、O-烯基-O-烷基、炔基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基、O-芳烷基、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$或$OCH_2C(=O)-N(R_m)(R_n)$，其中每个R_m和R_n独立地为H、氨基保护基团或经取代或未取代的C_1-C_{10}烷基，以及Cook等人，U.S.6,531,584；Cook等人，U.S.5,859,221；和Cook等人，U.S.6,005,087中描述的2'-取代基。这些2'-取代基的某些实施方案可以进一步被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、氨基、烷氧基、羧基、苄基、苯基、硝基(NO_2)、硫醇、硫代烷氧基、硫代烷基、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。适于非双环的经修饰的糖部分的4'-取代基的实例包括但不限于烷氧基(例如，甲氧基)、烷基，以及在Manoharan等人的WO 2015/106128中描述的那些。适于非双环的经修饰的糖部分的5'-取代基的实例包括但不限于：5-甲基(R或S)、5'-乙烯基和5'-甲氧基。在某些实施方案中，非双环的经修饰的糖部分包含一个以上非桥连糖取代基，例如2'-F-5'-甲基糖部分以及Migawa等人，WO 2008/101157和Rajeev等人，US2013/0203836)描述的经修饰的糖部分和经修饰的核苷。

[0155] 在某些实施方案中，2'-取代的非双环的经修饰的核苷包含含有选自以下的非桥连2'-取代基的糖部分：F、NH_2、N_3、OCF_3、OCH_3、$O(CH_2)_3NH_2$、$CH_2CH=CH_2$、$OCH_2CH=CH_2$、$OCH_2CH_2OCH_3$、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$、$O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$和N-取代的乙酰胺($OCH_2C(=O)-N(R_m)(R_n)$)，其中每个$R_m$和$R_n$独立地为H、氨基保护基团或经取代或未取代的$C_1$-$C_{10}$烷基。

[0156] 在某些实施方案中，2'-取代的核苷非双环的经修饰的核苷包含含有选自以下的非桥连2'-取代基的糖部分：F、OCF_3、OCH_3、$OCH_2CH_2OCH_3$、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$、$O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$和$OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$("NMA")。

[0157] 在某些实施方案中，2'-取代的非双环的经修饰的核苷包含含有选自以下的非桥连2'-取代基的糖部分：F、OCH_3和$OCH_2CH_2OCH_3$。

[0158] 某些经修饰的糖部分包含桥连呋喃糖基环的两个原子以形成第二个环的取代基，从而产生双环糖部分。在某些此类实施方案中，双环糖部分包含介于4'和2'呋喃糖环原子之间的桥。此类4'至2'桥连糖取代基的实例包括但不限于：4'-CH_2-2'、4'-$(CH_2)_2$-2'、4'-$(CH_2)_3$-2'、4'-CH_2-O-2'("LNA")、4'-CH_2-S-2'、4'-$(CH_2)_2$-O-2'("ENA")、4'-$CH(CH_3)$-O-2'("约束乙基"或"cEt")、4'-CH_2-O-CH_2-2'、4'-CH_2-N(R)-2'、4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2'("约束MOE"或"cMOE")及其类似物(参见，例如，Seth等人，U.S.7,399,845，Bhat等人，U.S.7,569,686，Swayze等人，U.S.7,741,457和Swayze等人，U.S.8,022,193)、4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2'及其类似物(参见，例如，Seth等人，U.S.8,278,283)、4'-CH_2-$N(OCH_3)$-2'及其类似物(参见，例如，Prakash等人，U.S.8,278,425)、4'-CH_2-O-$N(CH_3)$-2'(参见，例如，Allerson等人，U.S.7,696,345和Allerson等人，U.S.8,124,745)、4'-CH_2-C(H)(CH_3)-2'(参见，例如，Zhou等人，J.Org.Chem.，2009，74，118-134)、4'-CH_2-$C(=CH_2)$-2'及其类似物(参见例如，Seth等人，U.S.8,278,426)、4'-$C(R_aR_b)$-N(R)-O-2'、4'-$C(R_aR_b)$-O-N(R)-2'、4'-CH_2-O-N(R)-2'和4'-

CH_2-N(R)-O-2',其中每个R、R_a和R_b独立地为H、保护基团或C_1-C_{12}烷基(参见,例如Imanishi等人,U.S.7,427,672)。

[0159] 在某些实施方案中,此类4'至2'桥独立地包含1至4个独立地选自以下的连接基团:-[C(R_a)(R_b)]$_n$-、-[C(R_a)(R_b)]$_n$-O-、-C(R_a)=C(R_b)-、-C(R_a)=N-、-C(=NR_a)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-Si(R_a)$_2$-、-S(=O)$_x$-和-N(R_a)-;

[0160] 其中:

[0161] x是0、1或2;

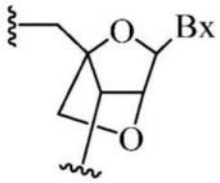
[0162] n是1、2、3或4;

[0163] 每个R_a和R_b独立地为H、保护基团、羟基、C_1-C_{12}烷基、经取代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、经取代的C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、经取代的C_2-C_{12}炔基、C_5-C_{20}芳基、经取代的C_5-C_{20}芳基、杂环基、经取代的杂环基、杂芳基、经取代的杂芳基、C_5-C_7脂环基、经取代的C_5-C_7脂环基、卤素、OJ_1、NJ_1J_2、SJ_1、N_3、COOJ_1、酰基(C(=O)-H)、经取代的酰基、CN、磺酰基(S(=O)$_2$-J_1)或亚磺酰基(S(=O)-J_1);并且

[0164] 每个J_1和J_2独立地为H、C_1-C_{12}烷基、经取代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、经取代的C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、经取代的C_2-C_{12}炔基、C_5-C_{20}芳基、经取代的C_5-C_{20}芳基、酰基(C(=O)-H)、经取代的酰基、杂环基、经取代的杂环基、C_1-C_{12}氨基烷基、经取代的C_1-C_{12}氨基烷基或保护基团。

[0165] 另外的双环糖部分是本领域已知的,参见例如:Freier等人,Nucleic Acids Research,1997,25(22),4429-4443,Albaek等人,J.Org.Chem.,2006,71,7731-7740,Singh等人,Chem.Commun.,1998,4,455-456;Koshkin等人,Tetrahedron,1998,54,3607-3630;Kumar等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.,1998,8,2219-2222;Singh等人,J.Org.Chem.,1998,63,10035-10039;Srivastava等人,J.Am.Chem.Soc.,2007,129,8362-8379;Wengel等人,U.S.7,053,207;Imanishi等人,U.S.6,268,490;Imanishi等人,U.S.6,770,748;Imanishi等人,U.S.RE44,779;Wengel等人,U.S.6,794,499;Wengel等人,U.S.6,670,461;Wengel等人,U.S.7,034,133;Wengel等人,U.S.8,080,644;Wengel等人,U.S.8,034,909;Wengel等人,U.S.8,153,365;Wengel等人,U.S.7,572,582;以及Ramasamy等人,U.S.6,525,191;Torsten等人,WO 2004/106356;Wengel等人,WO 1999/014226;Seth等人,WO 2007/134181;Seth等人,U.S.7,547,684;Seth等人,U.S.7,666,854;Seth等人,U.S.8,088,746;Seth等人,U.S.7,750,131;Seth等人,U.S.8,030,467;Seth等人,U.S.8,268,980;Seth等人,U.S.8,546,556;Seth等人,U.S.8,530,640;Migawa等人,U.S.9,012,421;Seth等人,U.S.8,501,805;及Allerson等人,美国专利公开号US2008/0039618和Migawa等人,美国专利公开号US2015/0191727。

[0166] 在某些实施方案中,双环糖部分和并入此类双环糖部分的核苷进一步通过异构构型定义。例如,LNA核苷(本文所述)可以是α-L构型或β-D构型。

[0167] 

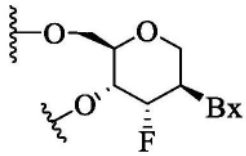
LNA (β-D-构型)桥=4'-CH_2-O-2' α-L-LNA (α-L-构型)桥=4'-CH_2-O-2'

[0168] α-L-亚甲氧基(4'-CH_2-O-2')或α-L-LNA双环核苷已被并入显示出反义活性的寡核苷酸中(Frieden等人,Nucleic Acids Research,2003,21,6365-6372)。在本文中,双环核苷的一般描述包括两种异构体构型。当在本文的示例实施方案中标示特定双环核苷(例如,LNA或cEt)的位置时,除非另有说明,否则它们是β-D构型。

[0169] 在某些实施方案中,经修饰的糖部分包含一个或多个非桥连糖取代基和一个或多个桥连糖取代基(例如,5'-取代的和4'-2'桥连糖)。

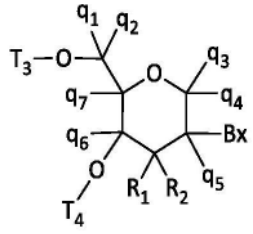
[0170] 在某些实施方案中,经修饰的糖部分是糖替代物。在某些此类实施方案中,糖部分的氧原子例如被硫、碳或氮原子置换。在某些此类实施方案中,此类经修饰的糖部分还包含如本文所述的桥连和/或非桥连取代基。例如,某些糖替代物包含4'-硫原子和在2'-位置(参见,例如Bhat等人,U.S.7,875,733和Bhat等人,U.S.7,939,677)和/或5'-位置的取代。

[0171] 在某些实施方案中,糖替代物包含具有非5个原子的环。例如,在某些实施方案中,糖替代物包含六元四氢吡喃("THP")。此类四氢吡喃可以被被进一步修饰或取代。包含此类经修饰的四氢吡喃的核苷包括但不限于己糖醇核酸("HNA")、阿尼醇(anitol)核酸("ANA")、甘露醇核酸("MNA")(参见例如,Leumann,CJ.Bioorg.&Med.Chem.2002,10,841-854)、氟HNA:

[0172] 

F-HNA

[0173] ("F-HNA",参见例如Swayze等人,U.S.8,088,904;Swayze等人,U.S.8,440,803;Swayze等人,U.S.8,796,437;和Swayze等人,U.S.9,005,906;F-HNA也可称为F-THP或3'-氟四氢吡喃),以及包含另外的具有下式的经修饰的THP化合物的核苷:

[0174] 

[0175] 其中,独立地,对于每种所述经修饰的THP核苷:

[0176] Bx是核碱基部分;

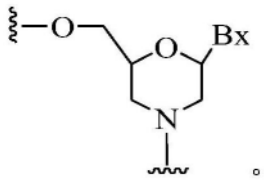
[0177] T_3和T_4各自独立地是将经修饰的THP核苷连接到寡核苷酸的剩余部分的核苷间连接基团,或者T_3和T_4中的一者是将经修饰的THP核苷连接到寡核苷酸的剩余部分的核苷间连接基团,T_3和T_4中的另一者是H、羟基保护基团、相连缀合基团或5'或3'-端基;

[0178] q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7各自独立地为H、C_1-C_6烷基、经取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、经取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或经取代的C_2-C_6炔基;并且

[0179] R_1和R_2中的每一者独立地选自:氢、卤素、经取代或未取代的烷氧基、NJ_1J_2、SJ_1、N_3、$OC(=X)J_1$、$OC(=X)NJ_1J_2$、$NJ_3C(=X)NJ_1J_2$和CN,其中X为O、S或NJ_1,并且每个J_1、J_2和J_3独立地为H或C_1-C_6烷基。

[0180] 在某些实施方案中,提供了经修饰的THP核苷,其中q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7各自为H。在某些实施方案中,q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7中的至少一个不是H。在某些实施方案中,q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7中的至少一个为甲基。在某些实施方案中,提供了经修饰的THP核苷,其中R_1和R_2中的一者为F。在某些实施方案中,R_1为F且R_2为H,在某些实施方案中,R_1为甲氧基且R_2为H,并且在某些实施方案中,R_1为甲氧基乙氧基且R_2为H。

[0181] 在某些实施方案中,糖替代物包含具有多于5个原子和多于一个杂原子的环。例如,已经报道了包含吗啉基糖部分的核苷及其在寡核苷酸中的用途(参见例如,Braasch等人,Biochemistry,2002,41,4503-4510及Summerton等人,U.S.5,698,685;Summerton等人,U.S.5,166,315;Summerton等人,U.S.5,185,444;及Summerton等人,U.S.5,034,506)。如本文所使用,术语“吗啉基”意指具有以下结构的糖替代物:

[0182] 

。

[0183] 在某些实施方案中,吗啉基可以被修饰,例如通过添加或改变上述吗啉基结构的各种取代基。此类糖替代物在本文中称为“经修饰的吗啉基”。

[0184] 在某些实施方案中,糖替代物包含无环部分。包含此类无环糖替代物的核苷和寡核苷酸的实例包括但不限于:肽核酸(“PNA”)、无环丁基核酸(参见例如,Kumar等人,Org.Biomol.Chem.,2013,11,5853-5865),以及在Manoharan等人的WO2011/133876中描述的核苷和寡核苷酸。

[0185] 本领域已知许多其它双环和三环糖和糖替代环系,它们可用于经修饰的核苷中。

[0186] 2.某些经修饰的核碱基

[0187] 在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸包含一个或多个包含未经修饰的核碱基的核苷。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸包含一个或多个包含经修饰的核碱基的核苷。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸包含一个或多个不包含核碱基的核苷,称为脱碱基核苷。

[0188] 在某些实施方案中,经修饰的核碱基选自:5-取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶、烷基或炔基取代的嘧啶、烷基取代的嘌呤及N-2、N-6和O-6取代的嘌呤。在某些实施方案中,经修饰的核碱基选自:2-氨基丙基腺嘌呤、5-羟甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、6-N-甲基鸟嘌呤、6-N-甲基腺嘌呤、2-丙基腺嘌呤、2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶和2-硫胞嘧啶、5-丙炔基(-C≡C-CH_3)尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶、5-核糖基尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶,8-卤代、8-氨基、8-硫醇、8-硫代烷基、8-羟基、8-氮杂和其它8-取代的嘌呤,特别是5-溴、5-三氟甲基、5-卤代尿嘧啶和5-卤代胞嘧啶,7-甲基鸟嘌呤、7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-氨基腺嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤、7-脱氮腺嘌呤、

3-脱氮鸟嘌呤、3-脱氮腺嘌呤、6-N-苯甲酰腺嘌呤、2-N-异丁基鸟嘌呤、4-N-苯甲酰胞嘧啶、4-N-苯甲酰尿嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰胞嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰尿嘧啶、通用碱基、疏水性碱基、混杂碱基、尺寸扩大的碱基和氟化碱基。进一步修饰的核碱基包括三环嘧啶，诸如1,3-二氮杂吩噁嗪-2-酮、1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮和9-(2-氨基乙氧基)-1,3-二氮杂吩噁嗪-2-酮(G-钳)。修饰的核碱基还可以包括其中嘌呤或嘧啶碱基被其它杂环置换的那些，例如7-脱氮-腺嘌呤、7-脱氮鸟苷、2-氨基吡啶和2-吡啶酮。另外的核碱基包括在Merigan等人的U.S.3,687,808中公开的那些，在The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering,Kroschwitz,J.I.编辑，John Wiley&Sons,1990,858-859;Englisch等人，Angewandte Chemie,International Edition,1991,30,613;Sanghvi,Y.S.，第15章，Antisense Research and Applications,Crooke,S.T.和Lebleu,B.编辑，CRC Press,1993,273-288中公开的那些;及在Antisense Drug Technology，第6和15章，Crooke S.T.,编辑，CRC Press,2008,163-166和442-443中公开的那些。

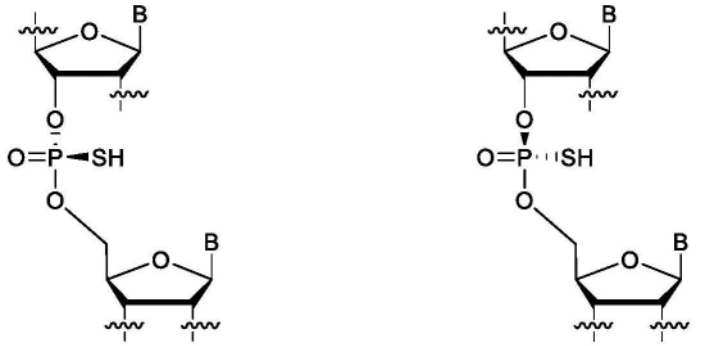
[0189] 教导制备某些上述经修饰的核碱基以及其它经修饰的核碱基的公开文献包括但不限于Manoharan等人的US2003/0158403;Manoharan等人的US2003/0175906;Dinh等人的U.S.4,845,205;Spielvogel等人的U.S.5,130,302;Rogers等人的U.S.5,134,066;Bischofberger等人的U.S.5,175,273;Urdea等人的U.S.5,367,066;Benner等人的U.S.5,432,272;Matteucci等人的U.S.5,434,257;Gmeiner等人的U.S.5,457,187;Cook等人的U.S.5,459,255;Froehler等人的U.S.5,484,908;Matteucci等人的U.S.5,502,177;Hawkins等人的U.S.5,525,711;Haralambidis等人的U.S.5,552,540;Cook等人的U.S.5,587,469;Froehler等人的U.S.5,594,121;Switzer等人的U.S.5,596,091;Cook等人的U.S.5,614,617;Froehler等人的U.S.5,645,985;Cook等人的U.S.5,681,941;Cook等人的U.S.5,811,534;Cook等人的U.S.5,750,692;Cook等人的U.S.5,948,903;Cook等人的U.S.5,587,470;Cook等人的U.S.5,457,191;Matteucci等人的U.S.5,763,588;Froehler等人的U.S.5,830,653;Cook等人的U.S.5,808,027;Cook等人，6,166,199;和Matteucci等人的U.S.6,005,096。

[0190] 3.某些经修饰的核苷间键联

[0191] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸的核苷可以使用任何核苷间键联连在一起。核苷间连接基团的两个主要类别由磷原子的存在与否来定义。代表性的含磷核苷间键联包括但不限于含有磷酸二酯键(“P=O”)(也称为未经修饰或天然存在的键联)的磷酸酯、磷酸三酯、甲基膦酸酯、氨基磷酸酯和硫代磷酸酯(“P=S”)以及二硫代磷酸酯(“HS-P=S”)。代表性的不含磷的核苷间连接基团包括但不限于亚甲基甲基亚氨基(-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-)、硫代二酯、硫代氨基甲酸酯(-O-C(=O)(NH)-S-);硅氧烷(-O-SiH_2-O-);和N,N'-二甲基肼(-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-)。与天然存在的磷酸键联相比，经修饰的核苷间键联可用于改变，通常增加寡核苷酸的核酸酶抗性。在某些实施方案中，具有手性原子的核苷间键联可以制备成外消旋混合物或单独的对映异构体。含磷和不含磷的核苷间键联的制备方法是本领域技术人员熟知的。

[0192] 具有手性中心的代表性核苷间键联包括但不限于烷基膦酸酯和硫代磷酸酯。包含具有手性中心的核苷间键联的经修饰的寡核苷酸可以被制备为包含立体无规核苷间键联的经修饰的寡核苷酸的群体，或者制备为包含呈特定立体化学构型的硫代磷酸酯键联的经

修饰的寡核苷酸的群体。在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸的群体包含硫代磷酸酯核苷间键联，其中所有的硫代磷酸酯核苷间键联均为立体无规的。此类经修饰的寡核苷酸可以使用导致随机选择每个硫代磷酸酯键联的立体化学构型的合成方法来产生。然而，正如本领域技术人员所熟知的，每个单个寡核苷酸分子的每个单个硫代磷酸酯具有限定的立体构型。在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸的群体富集了包含一个或多个呈特定独立选择的立体化学构型的特定硫代磷酸酯核苷间键联的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中，特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于所述群体中的至少65％的分子中。在某些实施方案中，特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于所述群体中的至少70％的分子中。在某些实施方案中，特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于所述群体中的至少80％的分子中。在某些实施方案中，特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于所述群体中的至少90％的分子中。在某些实施方案中，特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于所述群体中的至少99％的分子中。此类经修饰的寡核苷酸的手性富集群体可以使用本领域已知的合成方法来产生，例如，Oka等人，JACS 125,8307(2003)，Wan等人Nuc.Acid.Res.42,13456(2014)和WO 2017/015555中描述的方法。在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸的群体富集了具有至少一个呈(Sp)构型的指定硫代磷酸酯的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸的群体富集了具有至少一个呈(Rp)构型的硫代磷酸酯的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中，包含(Rp)和/或(Sp)硫代磷酸酯的经修饰的寡核苷酸分别包含一个或多个以下式，其中“B”表示核碱基：

[0193] 

[0194] 除非另外指出，否则本文所述的经修饰的寡核苷酸的手性核苷间键联可以是立体无规的或呈特定立体化学构型。

[0195] 中性核苷间键联包括但不限于磷酸三酯、甲基膦酸酯、MMI(3’-CH_2-N(CH_3)-O-5’)、酰胺-3(3’-CH_2-C(=O)-N(H)-5’)、酰胺-4(3’-CH_2-N(H)-C(=O)-5’)、甲缩醛(3’-O-CH_2-O-5’)、甲氧基丙基和硫代甲缩醛(3’-S-CH_2-O-5’)。另外的中性核苷间键联包括包含硅氧烷(二烷基硅氧烷)、羧酸酯、羧酰胺、硫化物、磺酸酯和酰胺的非离子键联(参见例如：Carbohydrate Modifications in Antisense Research;Y.S.Sanghvi和P.D.Cook编辑，ACS Symposium Series 580;第3和4章，40-65)。另外的中性核苷间键联包括包含混合的N、O、S和CH_2组成部分的非离子键联。

[0196] B.某些基序

[0197] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸包含一个或多个包含经修饰的糖部分的经修饰的核苷。在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸包含一个或多个包含经修饰的核碱基

的经修饰的核苷。在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的核苷间键联。在此类实施方案中，经修饰的寡核苷酸的经修饰的、未经修饰的和不同修饰的糖部分、核碱基和/或核苷间键联定义模式或基序。在某些实施方案中，糖部分、核碱基和核苷间键联的模式各自彼此独立。因此，经修饰的寡核苷酸可以通过其糖基序、核碱基基序和/或核苷间连接基序来描述(如本文所使用，核碱基基序描述独立于核碱基序列对核碱基的修饰)。

[0198] 1.某些糖基序

[0199] 在某些实施方案中，寡核苷酸包含一种或多种类型的经修饰的糖和/或未经修饰的糖部分，它们以限定的模式或糖基序沿着寡核苷酸或其区排列。在某些情况下，此类糖基序包括但不限于本文讨论的任何糖修饰。

[0200] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸包含缺口聚物基序的区或由具有缺口聚物基序的区组成，所述缺口聚物基序由两个外部区或“翼”和一个中心区或内部区或“缺口”限定。缺口聚物基序的三个区(5’-翼、缺口和3’-翼)形成连续的核苷序列，其中每个翼的核苷的至少一些糖部分不同于缺口的核苷的至少一些糖部分。具体地说，至少每个翼最靠近缺口的核苷(5’-翼的最3’端核苷和3’-翼的最5’端核苷)的糖部分不同于相邻缺口核苷的糖部分，从而限定了翼和缺口之间的边界(即，翼/缺口接合处)。在某些实施方案中，缺口内的糖部分彼此相同。在某些实施方案中，缺口包括一个或多个核苷，其糖部分不同于缺口的一个或多个其它核苷的糖部分。在某些实施方案中，两个翼的糖基序彼此相同(对称缺口聚物)。在某些实施方案中，5’-翼的糖基序不同于3’-翼的糖基序(不对称缺口聚物)。

[0201] 在某些实施方案中，缺口聚物的翼包含1-5个核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的每个翼的每个核苷是经修饰的核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的每个翼的至少一个核苷是经修饰的核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的每个翼的至少两个核苷是经修饰的核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的每个翼的至少三个核苷是经修饰的核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的每个翼的至少四个核苷是经修饰的核苷。

[0202] 在某些实施方案中，缺口聚物的缺口包含7-12个核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口的每个核苷是未经修饰的2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的缺口的至少一个核苷是经修饰的核苷。

[0203] 在某些实施方案中，间隔子是脱氧间隔子。在某些实施方案中，每个翼/缺口接合处的缺口侧上的核苷是未经修饰的2’-脱氧核苷，并且每个翼/缺口接合处的翼侧上的核苷是经修饰的核苷。在某些实施方案中，缺口的每个核苷是未经修饰的2’-脱氧核苷。在某些实施方案中，缺口聚物的每个翼的每个核苷是经修饰的核苷。

[0204] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸包含具有完全修饰的糖基序的区或由具有完全修饰的糖基序的区组成。在此类实施方案中，经修饰的寡核苷酸的完全修饰区的每个核苷包含经修饰的糖部分。在某些实施方案中，整个经修饰的寡核苷酸的每个核苷都包含经修饰的糖部分。在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸包含具有完全修饰的糖基序的区或由具有完全修饰的糖基序的区组成，其中完全修饰的区内的每个核苷包含相同的经修饰的糖部分，在本文中称为均匀修饰的糖基序。在某些实施方案中，完全修饰的寡核苷酸是均匀修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中，均匀修饰的每个核苷包含相同的2’-修饰。

[0205] 在本文中，可以使用符号[5’-翼中的核苷数#]-[缺口中的核苷数#]-[3’-翼中的

核苷数#]来提供缺口聚物的三个区的长度(核苷数目)。因此,5-10-5缺口聚物由每个翼中的5个连接核苷和缺口中的10个连接核苷组成。在此类命名之后是具体修饰的情况下,该修饰是每个翼的每个糖部分中的修饰,并且缺口核苷包含未经修饰的脱氧核苷糖。因此,5-10-5MOE缺口聚物由5'-翼中5个连接的MOE修饰的核苷、缺口中10个连接的脱氧核苷和3'-翼中5个连接的MOE核苷组成。

[0206] 在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸是5-10-5MOE缺口聚物。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸是6-10-4MOE缺口聚物。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸是4-10-6MOE缺口聚物。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸是3-10-3BNA缺口聚物。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸是3-10-3cEt缺口聚物。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸是3-10-3LNA缺口聚物。

[0207] 2.某些核碱基基序

[0208] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含以限定的模式或基序沿着寡核苷酸或其区排列的经修饰的和/或未经修饰的核碱基。在某些实施方案中,每个核碱基均为修饰的。在某些实施方案中,没有核碱基被修饰。在某些实施方案中,每个嘌呤或每个嘧啶均被修饰。在某些实施方案中,每个腺嘌呤均被修饰。在某些实施方案中,每个鸟嘌呤均被修饰。在某些实施方案中,每个胸腺嘧啶均被修饰。在某些实施方案中,每个尿嘧啶均被修饰。在某些实施方案中,每个胞嘧啶均被修饰。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸中的一些或所有胞嘧啶核碱基是5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的所有胞嘧啶核碱基是5-甲基胞嘧啶并且所有其它核碱基是未经修饰的核碱基。

[0209] 在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸包含经修饰的核碱基嵌段。在某些此类实施方案中,嵌段在寡核苷酸的3'端。在某些实施方案中,嵌段在寡核苷酸的3'端的3个核苷内。在某些实施方案中,嵌段在寡核苷酸的5'端。在某些实施方案中,嵌段在寡核苷酸的5'端的3个核苷内。

[0210] 在某些实施方案中,具有缺口聚物基序的寡核苷酸包含含有经修饰的核碱基的核苷。在某些此类实施方案中,一个包含经修饰的核碱基的核苷在具有缺口聚物基序的寡核苷酸的中心缺口中。在某些此类实施方案中,所述核苷的糖部分是2'-脱氧核糖基部分。在某些实施方案中,经修饰的核碱基选自:2-硫代嘧啶和5-丙炔嘧啶。

[0211] 3.某些核苷间键联基序

[0212] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含以限定的模式或基序沿着寡核苷酸或其区排列的经修饰的和/或未经修饰的核苷间键联。在某些实施方案中,每个核苷间连接基团是磷酸二酯核苷间键联(P=O)。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的每个核苷间连接基团是硫代磷酸酯核苷间键联(P=S)。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的每个核苷间键联独立地选自硫代磷酸酯核苷间键联和磷酸二酯核苷间键联。在某些实施方案中,每个硫代磷酸酯核苷间键联独立地选自立体无规硫代磷酸酯、(Sp)硫代磷酸酯和(Rp)硫代磷酸酯。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的糖基序是缺口聚物,并且缺口内的核苷间键联全部被修饰。在某些此类实施方案中,翼中的一些或所有核苷间键联是未经修饰的磷酸二酯核苷间键联。在某些实施方案中,末端核苷间键联被修饰。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的糖基序是缺口聚物,并且核苷间键联基序在至少一个翼中包含至少一个磷酸二酯核苷间键联,其中至少一个磷酸二酯键联不是末端核苷间键联,并且剩余的核苷间键联是

硫代磷酸酯核苷间键联。在某些此类实施方案中，所有硫代磷酸酯键联都是立体无规的。在某些实施方案中，翼中的所有硫代磷酸酯键联都是(Sp)硫代磷酸酯，并且缺口包含至少一个Sp、Sp、Rp基序。在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸群体富含包含此类核苷间键联基序的经修饰的寡核苷酸。

[0213] C.某些长度

[0214] 可以增加或减少寡核苷酸的长度而不消除活性。例如，在Woolf等人(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:7305-7309,1992)中，测试了一系列长度为13-25个核碱基的寡核苷酸在卵母细胞注射模型中诱导靶RNA切割的能力。长度为25个核碱基，在寡核苷酸末端附近具有8个或11个错配碱基的寡核苷酸，能够指导靶RNA的特异性切割，尽管其程度低于不含错配的寡核苷酸。类似地，使用13个核碱基的寡核苷酸，包括具有1或3个错配的寡核苷酸，实现了靶特异性切割。

[0215] 在某些实施方案中，寡核苷酸(包括经修饰的寡核苷酸)可以具有多种长度范围中的任何一种。在某些实施方案中，寡核苷酸由X至Y个连接核苷组成，其中X表示该范围内核苷的最少数目，Y表示该范围内核苷的最大数目。在某些此类实施方案中，X和Y各自独立地选自8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49和50；条件是X≤Y。例如，在某些实施方案中，寡核苷酸由12至13、12至14、12至15、12至16、12至17、12至18、12至19、12至20、12至21、12至22、12至23、12至24、12至25、12至26、12至27、12至28、12至29、12至30、13至14、13至15、13至16、13至17、13至18、13至19、13至20、13至21、13至22、13至23、13至24、13至25、13至26、13至27、13至28、13至29、13至30、14至15、14至16、14至17、14至18、14至19、14至20、14至21、14至22、14至23、14至24、14至25、14至26、14至27、14至28、14至29、14至30、15至16、15至17、15至18、15至19、15至20、15至21、15至22、15至23、15至24、15至25、15至26、15至27、15至28、15至29、15至30、16至17、16至18、16至19、16至20、16至21、16至22、16至23、16至24、16至25、16至26、16至27、16至28、16至29、16至30、17至18、17至19、17至20、17至21、17至22、17至23、17至24、17至25、17至26、17至27、17至28、17至29、17至30、18至19、18至20、18至21、18至22、18至23、18至24、18至25、18至26、18至27、18至28、18至29、18至30、19至20、19至21、19至22、19至23、19至24、19至25、19至26、19至29、19至28、19至29、19至30、20至21、20至22、20至23、20至24、20至25、20至26、20至27、20至28、20至29、20至30、21至22、21至23、21至24、21至25、21至26、21至27、21至28、21至29、21至30、22至23、22至24、22至25、22至26、22至27、22至28、22至29、22至30、23至24、23至25、23至26、23至27、23至28、23至29、23至30、24至25、24至26、24至27、24至28、24至29、24至30、25至26、25至27、25至28、25至29、25至30、26至27、26至28、26至29、26至30、27至28、27至29、27至30、28至29、28至30或29至30个连接核苷组成。

[0216] D.某些经修饰的寡核苷酸

[0217] 在某些实施方案中，上述修饰(糖、核碱基、核苷间键联)被并入到经修饰的寡核苷酸中。在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸的特征在于它们的修饰基序和全长。在某些实施方案中，此类参数彼此独立。因此，除非另外指出，否则具有缺口聚物糖基序的寡核苷酸的每个核苷间键联均可以是修饰的或未经修饰的并且可以或可以不遵循糖修饰的缺口聚物修饰模式。例如，糖缺口聚物的翼区内的核苷间键联可以彼此相同或不同，并且可以与糖

基序的缺口区的核苷间键联相同或不同。同样，此类糖缺口聚物寡核苷酸可包含一个或多个独立于糖修饰的缺口聚物模式的经修饰的核碱基。除非另外指出，否则所有修饰与核碱基序列无关。

[0218] E.经修饰的寡核苷酸的某些群体

[0219] 其中群体的所有经修饰的寡核苷酸都具有相同分子式的经修饰的寡核苷酸群体可以是立体无规群体或手性富集群体。在立体无规群体中所有经修饰的寡核苷酸的所有手性中心都是立体无规的。在手性富集群体中，在群体的经修饰的寡核苷酸中至少一个特定手性中心不是立体无规的。在某些实施方案中，手性富集群体的经修饰的寡核苷酸富含β-D核糖基糖部分，并且所有硫代磷酸酯核苷间键联都是立体无规的。在某些实施方案中，手性富集群体的经修饰的寡核苷酸富含β-D核糖基糖部分和至少一个呈特定立体化学构型的特定硫代磷酸酯核苷间键联。

[0220] F.核碱基序列

[0221] 在某些实施方案中，寡核苷酸(未经修饰或经修饰的寡核苷酸)通过它们的核碱基序列进行进一步描述。在某些实施方案中，寡核苷酸具有与第二寡核苷酸或经鉴定的参考核酸(诸如靶核酸)互补的核碱基序列。在某些此类实施方案中，寡核苷酸的一个区具有与第二寡核苷酸或经鉴定的参考核酸(诸如靶核酸)互补的核碱基序列。在某些实施方案中，寡核苷酸的一个区或整个长度的核碱基序列与第二寡核苷酸或核酸(诸如靶核酸)至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或100％互补。

[0222] I.某些寡聚化合物

[0223] 在某些实施方案中，本文提供了寡聚化合物，其由寡核苷酸(经修饰的或未经修饰的)和任选一个或多个缀合基团和/或端基组成。缀合基团由一个或多个缀合部分和将缀合部分连接到寡核苷酸上的缀合接头组成。缀合基团可以附接到寡核苷酸的任一端或两端和/或任何内部位置。在某些实施方案中，缀合基团附接到经修饰的寡核苷酸的核苷的2’位置。在某些实施方案中，附接到寡核苷酸任一端或两端的缀合基团是端基。在某些此类实施方案中，缀合基团或端基附接在寡核苷酸的3’端和/或5’端。在某些此类实施方案中，缀合基团(或端基)附接在寡核苷酸的3’端。在某些实施方案中，缀合基团附接在寡核苷酸的3’端附近。在某些实施方案中，缀合基团(或端基)附接在寡核苷酸的5’端。在某些实施方案中，缀合基团附接在寡核苷酸的5’端附近。

[0224] 端基的实例包括但不限于缀合基团、封端基团、磷酸部分、保护基团、经修饰或未经修饰的核苷，以及两个或更多个独立修饰的或未经修饰的核苷。

[0225] A.某些缀合基团

[0226] 在某些实施方案中，寡核苷酸共价附接到一个或多个缀合基团。在某些实施方案中，缀合基团修饰附接的寡核苷酸的一种或多种特性，包括但不限于药效学、药代动力学、稳定性、结合、吸收、组织分布、细胞分布、细胞摄取、电荷和清除。在某些实施方案中，缀合基团赋予附接的寡核苷酸新的特性，例如，荧光团或报告基团使得能够检测寡核苷酸。某些缀合基团和缀合部分先前已有描述，例如：胆固醇部分(Letsinger等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA,1989,86,6553-6556)、胆酸(Manoharan等人，Bioorg.Med.Chem.Lett.,1994,4,1053-1060)、硫醚(例如己基-S-三苯甲基硫醇)(Manoharan等人，Ann.N.Y.Acad.Sci.,1992,660,306-309;Manoharan等人，

Bioorg.Med.Chem.Lett.,1993,3,2765-2770)、硫代胆固醇(Oberhauser等人,Nucl.Acids Res.,1992,20,533-538)、脂族链(例如,十二-烷-二醇或十一烷基残基)(Saison-Behmoaras等人,EMBO J.,1991,10,1111-1118;Kabanov等人,FEBS Lett.,1990,259,327-330;Svinarchuk等人,Biochimie,1993,75,49-54)、磷脂(例如,二-十六烷基-外消旋-甘油或三乙铵1,2-二-O-十六烷基-外消旋-甘油-3-H-膦酸酯)(Manoharan等人,Tetrahedron Lett.,1995,36,3651-3654;Shea等人,Nucl.Acids Res.,1990,18,3777-3783)、聚胺或聚乙二醇链(Manoharan等人,Nucleosides&Nucleotides,1995,14,969-973)或金刚烷乙酸、棕榈酰部分(Mishra等人,Biochim.Biophys.Acta,1995,1264,229-237)、十八烷基胺或己基氨基-羰基-氧代胆固醇部分(Crooke等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.,1996,277,923-937)、生育酚基团(Nishina等人,Molecular Therapy Nucleic Acids,2015,4,e220;和Nishina等人,Molecular Therapy,2008,16,734-740)或GalNAc簇(例如,WO2014/179620)。

[0227] 1.缀合部分

[0228] 缀合部分包括但不限于嵌入剂、报告分子、聚胺、聚酰胺、肽、碳水化合物、维生素部分、聚乙二醇、硫醚、聚醚、胆固醇、硫代胆固醇、胆酸部分、叶酸、脂质、磷脂、生物素、吩嗪、菲啶、蒽醌、金刚烷、吖啶、荧光素、罗丹明、香豆素、荧光团和染料。

[0229] 在某些实施方案中,缀合部分包含活性原料药,例如阿司匹林(aspirin)、华法林(warfarin)、保泰松(phenylbutazone)、布洛芬(ibuprofen)、舒洛芬(suprofen)、芬布芬(fenbufen)、酮洛芬(ketoprofen)、(S)-(+)-普拉洛芬(pranoprofen)、卡洛芬(carprofen)、丹酰肌氨酸、2,3,5-三碘苯甲酸、芬戈莫德(fingolimod)、氟芬那酸(flufenamic acid)、亚叶酸、苯并噻二嗪、氯噻嗪(chlorothiazide)、二氮杂卓(diazepine)、吲哚美辛(indomethicin)、巴比妥(barbiturate)、头孢菌素(cephalosporin)、磺胺类药、抗糖尿病药、抗菌药或抗生素。

[0230] 2.缀合接头

[0231] 缀合部分通过缀合接头附接至寡核苷酸。在某些寡聚化合物中,缀合接头是单化学键(即,缀合部分通过单键直接附接到寡核苷酸)。在某些实施方案中,缀合接头包含链结构,诸如烃基链,或重复单元诸如乙二醇、核苷或氨基酸单元的寡聚体。

[0232] 在某些实施方案中,缀合接头包含一个或多个选自烷基、氨基、氧代、酰胺、二硫化物、聚乙二醇、醚、硫醚和羟氨基的基团。在某些此类实施方案中,缀合接头包含选自烷基、氨基、氧代、酰胺和醚基的基团。在某些实施方案中,缀合接头包含选自烷基和酰胺基团的基团。在某些实施方案中,缀合接头包含选自烷基和醚基的基团。在某些实施方案中,缀合接头包含至少一个磷部分。在某些实施方案中,缀合接头包含至少一个磷酸酯基团。在某些实施方案中,缀合接头包括至少一个中性连接基团。

[0233] 在某些实施方案中,缀合接头,包括上述缀合接头,是双官能连接部分,例如本领域已知用于将缀合基团附接到母体化合物(诸如本文提供的寡核苷酸)的那些。一般而言,双官能连接部分包含至少两个官能团。选择一个官能团与母体化合物上的特定位点结合,选择另一个官能团与缀合基团结合。在双官能连接部分中使用的官能团的实例包括但不限于用于与亲核基团反应的亲电子试剂和用于与亲电子基团反应的亲核试剂。在某些实施方案中,双官能连接部分包含一个或多个选自氨基、羟基、羧酸、硫醇、烷基、烯基和炔基的基团。

[0234] 缀合接头的实例包括但不限于吡咯烷、8-氨基-3,6-二氧杂辛酸(ADO)、琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-甲酸酯(SMCC)和6-氨基己酸(AHEX或AHA)。其它缀合接头包括但不限于经取代或未取代的C_1-C_{10}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{10}烯基或经取代或未取代的C_2-C_{10}炔基,其中优选取代基的非限制性列表包括羟基、氨基、烷氧基、羧基、苄基、苯基、硝基、硫醇基、硫代烷氧基、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。

[0235] 在某些实施方案中,缀合接头包含1-10个接头核苷。在某些实施方案中,缀合接头包含2-5个接头核苷。在某些实施方案中,缀合接头包含3个接头核苷。在某些实施方案中,缀合接头包含TCA基序。在某些实施方案中,此类接头-核苷是经修饰的核苷。在某些实施方案中,此类接头核苷包含经修饰的糖部分。在某些实施方案中,接头核苷是未经修饰的。在某些实施方案中,接头-核苷包含任选保护的杂环碱基,选自嘌呤、经取代的嘌呤、嘧啶或经取代的嘧啶。在某些实施方案中,可切割部分是选自尿嘧啶、胸腺嘧啶、胞嘧啶、4-N-苯甲酰基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、4-N-苯甲酰基-5-甲基胞嘧啶、腺嘌呤、6-N-苯甲酰基腺嘌呤、鸟嘌呤和2-N-异丁酰基鸟嘌呤的核苷。通常期望接头-核苷在到达靶组织后从寡聚化合物上切割下来。因此,接头核苷通常彼此连接,并且通过可切割键与寡聚化合物的其余部分连接。在某些实施方案中,此类可切割的键是磷酸二酯键。

[0236] 在本文中,不认为接头-核苷是寡核苷酸的一部分。因此,在寡聚化合物包含由指定数目或范围的连接核苷组成并且/或者与参考核酸具有指定互补百分比的寡核苷酸,并且寡聚化合物还包含缀合基团,所述缀合基团包含含有接头-核苷的缀合接头的实施方案中,那些接头-核苷不计入寡核苷酸的长度,并且不用于确定寡核苷酸与参考核酸的互补百分比。例如,寡聚化合物可以包含(1)由8-30个核苷组成的经修饰的寡核苷酸和(2)包含1-10个与经修饰的寡核苷酸的核苷邻接的接头-核苷的缀合基团。此类寡聚化合物中的连续连接核苷总数超过30。可替代地,寡聚化合物可以包含由8-30个核苷组成的经修饰的寡核苷酸且不含缀合基团。此类寡聚化合物中的连续连接核苷总数不超过30。除非另外指出,否则缀合接头包含不超过10个接头-核苷。在某些实施方案中,缀合接头包含不超过5个接头核苷。在某些实施方案中,缀合接头包含不超过3个接头核苷。在某些实施方案中,缀合接头包含不超过2个接头核苷。在某些实施方案中,缀合接头包含不超过1个接头核苷。

[0237] 在某些实施方案中,期望从寡核苷酸上切割掉缀合基团。例如,在某些情形下,包含特定缀合部分的寡聚化合物更好地被特定细胞类型吸收,但是一旦寡聚化合物被吸收,就期望切割缀合基团以释放未缀合的或亲本寡核苷酸。因此,某些缀合接头可包含一个或多个可切割部分。在某些实施方案中,可切割部分是可切割键。在某些实施方案中,可切割部分是包含至少一个可切割键的原子团。在某些实施方案中,可切割部分包含具有一个、两个、三个、四个或多于四个可切割键的原子团。在某些实施方案中,可切割部分在细胞或亚细胞区室诸如溶酶体内被选择性切割。在某些实施方案中,可切割部分被内源酶诸如核酸酶选择性切割。

[0238] 在某些实施方案中,可切割键选自:酰胺、酯、醚;磷酸二酯、磷酸酯中的一种或两种酯;氨基甲酸酯或二硫化物。在某些实施方案中,可切割键是磷酸二酯的一种或两种酯。在某些实施方案中,可切割部分包含磷酸酯或磷酸二酯。在某些实施方案中,可切割部分是寡核苷酸与缀合部分或缀合基团之间的磷酸酯键联。

[0239] 在某些实施方案中,可切割部分包含一个或多个接头-核苷或由一个或多个接头-

核苷组成。在某些此类实施方案中,所述一个或多个接头核苷通过可切割键彼此连接和/或与寡聚化合物的其余部分连接。在某些实施方案中,此类可切割键是未经修饰的磷酸二酯键。在某些实施方案中,可切割部分是2'-脱氧核苷,其通过磷酸核苷间键联附接到寡核苷酸的3'或5'-端核苷,并通过磷酸酯或硫代磷酸酯键联共价附接到缀合接头或缀合部分的其余部分。在某些此列实施方案中,可切割部分是2'-脱氧腺苷。

[0240] B.某些端基

[0241] 在某些实施方案中,寡聚化合物包含一个或多个端基。在某些此类实施方案中,寡聚化合物包含稳定的5'-磷酸酯。稳定的5'-磷酸酯包括但不限于5'-膦酸酯,包括但不限于5'-乙烯基膦酸酯。在某些实施方案中,端基包含一个或多个脱碱基核苷和/或反向核苷。在某些实施方案中,端基包含一个或多个2'-连接核苷。在某些此类实施方案中,2'-连接核苷是脱碱基核苷。

[0242] III.寡聚双链体

[0243] 在某些实施方案中,本文所述的寡聚化合物包含寡核苷酸,其具有与靶核酸互补的核碱基序列。在某些实施方案中,寡聚化合物与第二寡聚化合物配对以形成寡聚双链体。此类寡聚双链体包含具有与靶核酸互补的区的第一寡聚化合物和具有与第一寡聚化合物互补的区的第二寡聚化合物。在某些实施方案中,寡聚双链体的第一寡聚化合物包含以下或由以下组成:(1)经修饰或未经修饰的寡核苷酸和任选缀合基团和(2)第二经修饰或未经修饰的寡核苷酸和任选缀合基团。寡聚双链体的任一种或两种寡聚化合物可以包含缀合基团。寡聚双链体的每个寡聚化合物的寡核苷酸可以包括非互补的突出核苷。

[0244] IV.反义活性

[0245] 在某些实施方案中,寡聚化合物和寡聚双链体能够与靶核酸杂交,产生至少一种反义活性;此类寡聚化合物和寡聚双链体是反义化合物。在某些实施方案中,当反义化合物在标准体内测定中降低或抑制靶核酸的量或活性25%或更多时,它们具有反义活性。在某些实施方案中,反义化合物选择性地影响一种或多种靶核酸。此类反义化合物包含这样的核碱基序列,其与一种或多种靶核酸杂交,产生一种或多种所需反义活性,并且不与一种或多种非靶核酸杂交,或者不与一种或多种非靶核酸以产生显著非所需反义活性的方式杂交。

[0246] 在某些反义活性中,反义化合物与靶核酸的杂交导致切割靶核酸的蛋白质的募集。例如,某些反义化合物导致RNA酶H介导的靶核酸切割。RNA酶H是切割RNA:DNA双链体的RNA链的细胞核酸内切酶。此类RNA:DNA双链体中的DNA不必是未经修饰的DNA。在某些实施方案中,本文描述了足够"DNA样"以引发RNA酶H活性的反义化合物。在某些实施方案中,缺口聚物的缺口中的一个或多个非DNA样核苷是容许的。

[0247] 在某些反义活性中,反义化合物或反义化合物的一部分被装载到RNA诱导的沉默复合物(RISC)中,最终导致靶核酸的切割。例如,某些反义化合物导致靶核酸被Argonaute切割。装载到RISC中的反义化合物是RNAi化合物。RNAi化合物可以是双链的(siRNA)或单链的(ssRNA)。

[0248] 在某些实施方案中,反义化合物与靶核酸的杂交不会导致切割靶核酸的蛋白质的募集。在某些实施方案中,反义化合物与靶核酸的杂交导致靶核酸剪接的改变。在某些实施方案中,反义化合物与靶核酸的杂交导致对靶核酸与蛋白质或其它核酸之间结合相互作用

的抑制。在某些实施方案中，反义化合物与靶核酸的杂交导致靶核酸翻译的改变。

[0249] 反义活性可以直接或间接观察到。在某些实施方案中，反义活性的观察或检测涉及观察或检测靶核酸或由此类靶核酸编码的蛋白质的量的变化、核酸或蛋白质的剪接变体的比率的变化和/或细胞或受试者中的表型变化。

[0250] V.某些靶核酸

[0251] 在某些实施方案中，寡聚化合物包含寡核苷酸或由寡核苷酸组成，所述寡核苷酸包含与靶核酸互补的区。在某些实施方案中，靶核酸是内源RNA分子。在某些实施方案中，靶核酸编码蛋白质。在某些此类实施方案中，靶核酸选自：成熟mRNA和前体mRNA，包括内含子区、外显子区和非翻译区。在某些实施方案中，靶RNA是成熟mRNA。在某些实施方案中，靶核酸是前体mRNA。在某些此类实施方案中，靶区完全在内含子内。在某些实施方案中，靶区跨越内含子/外显子接合处。在某些实施方案中，靶区至少50％处于内含子内。在某些实施方案中，靶核酸是逆基因的RNA转录产物。在某些实施方案中，靶核酸是非编码RNA。在某些此类实施方案中，靶非编码RNA选自：长非编码RNA、短非编码RNA、内含子RNA分子。

[0252] A.与靶核酸的互补性/错配

[0253] 可以引入错配碱基而不消除活性。例如，Gautschi等人(J.Natl.Cancer Inst.93:463-471,March 2001)证明了与bcl-2mRNA具有100％互补性并与bcl-xL mRNA具有3个错配的寡核苷酸在体外和体内降低bcl-2和bcl-xL表达的能力。此外，该寡核苷酸在体内展示出有效的抗肿瘤活性。Maher和Dolnick(Nuc.Acid.Res.16:3341-3358,1988)测试了一系列串联的14个核碱基的寡核苷酸，以及分别由两个或三个串联寡核苷酸的序列组成的28个和42个核碱基的寡核苷酸在兔网织红细胞测定中阻止人DHFR翻译的能力。三种14个核碱基的寡核苷酸中的每一种都能够单独抑制翻译，尽管水平比28个或42个核碱基的寡核苷酸更适中。

[0254] 在某些实施方案中，寡核苷酸在寡核苷酸的整个长度上与靶核酸互补。在某些实施方案中，寡核苷酸与靶核酸99％、95％、90％、85％或80％互补。在某些实施方案中，寡核苷酸在寡核苷酸的整个长度上与靶核酸至少80％互补，并且包含与靶核酸100％互补或完全互补的区。在某些实施方案中，完全互补的区的长度为6至20、10至18或18至20个核碱基。

[0255] 在某些实施方案中，寡核苷酸包含一个或多个相对于靶核酸错配的核碱基。在某些实施方案中，针对靶的反义活性因此类错配而降低，但针对非靶的活性降低更大的量。因此，在某些实施方案中，寡核苷酸的选择性得到改善。在某些实施方案中，错配被特异性地定位在具有缺口聚物基序的寡核苷酸内。在某些实施方案中，错配处于距缺口区5’端的1、2、3、4、5、6、7或8位。在某些实施方案中，错配处于距缺口区3’端的9、8、7、6、5、4、3、2、1位。在某些实施方案中，错配处于距翼区5’端的1、2、3或4位。在某些实施方案中，错配处于距翼区3’端的4、3、2或1位。

[0256] B.KCNT1

[0257] 在某些实施方案中，寡聚化合物包含寡核苷酸或由寡核苷酸组成，所述寡核苷酸包含与KCNT1核酸互补的区。在某些实施方案中，KCNT1核酸具有SEQ ID NO:1(GENBANK登录号:NM_020822.2)中列出的序列。在某些实施方案中，KCNT1核酸具有SEQ ID NO:2(GENBANK登录号:NC_000009.12从135698001至135796000截短的)中列出的序列。在某些实施方案中，KCNT1核酸具有SEQ ID NO:3(GENBANK登录号:NM_020822.3)中列出的序列，其是SEQ ID

NO:1的剪接变体。

[0258] 在某些实施方案中,与SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3互补的寡聚化合物能够减少细胞中的KCNT1 RNA。在某些实施方案中,与SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3互补的寡聚化合物能够减少细胞中的KCNT1蛋白。在某些实施方案中,细胞是在体外。在某些实施方案中,细胞在受试者体内。在某些实施方案中,寡聚化合物由经修饰的寡核苷酸组成。在某些实施方案中,当与SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3互补的寡聚化合物被引入受试者的细胞中时,其能够改善神经学病状的一种或多种症状或标志。在某些实施方案中,所述神经学病状是癫痫。在某些实施方案中,所述神经学病状是EIMFS。在某些实施方案中,所述神经学病状是ADNFLE。在某些实施方案中,所述一种或多种症状或标志选自癫痫发作、脑损伤、脱髓鞘、张力减退、小头畸形、抑郁、焦虑和认知功能障碍及其组合

[0259] 在某些实施方案中,当与SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3互补的寡聚化合物施用于受试者的CSF时,所述寡聚化合物能够减少受试者CSF中可检测量的KCNT1 RNA。KCNT1 RNA的可检测量可减少至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。在某些实施方案中,当与SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3互补的寡聚化合物施用于受试者的CSF时,所述寡聚化合物能够减少受试者CSF中可检测量的KCNT1蛋白。KCNT1蛋白的可检测量可减少至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。

[0260] C.某些组织中的某些目标核酸

[0261] 在某些实施方案中,寡聚化合物包含寡核苷酸或由寡核苷酸组成,所述寡核苷酸包含与靶核酸互补的区,其中所述靶核酸在药理学相关组织中表达。在某些实施方案中,药理学相关组织是包含中枢神经系统(CNS)的细胞和组织。此类组织包括脑组织,诸如皮质、黑质、纹状体、中脑和脑干,和脊髓。

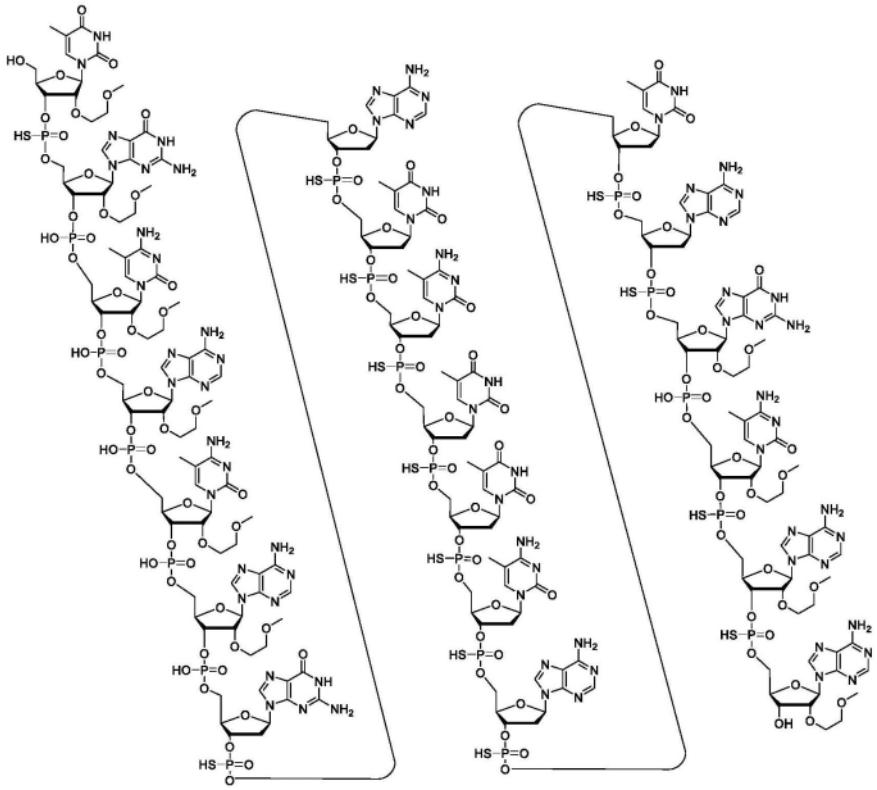
[0262] VI.某些化合物

[0263] 第1472548号化合物

[0264] 在某些实施方案中,第1472548号化合物表征为6-10-4MOE缺口聚物,其具有序列(从5'至3')TGCACAGATCTTCATAGCAA(作为SEQ ID NO:2362并入本文),其中核苷1-6和17-20中的每一个核苷都是2'-O-甲氧基乙基核苷,并且核苷7-16中的每一个核苷都是β-D-脱氧核糖核苷,其中核苷2至3、3至4、4至5、5至6、6至7和17至18之间的核苷间键联是磷酸二酯键联并且核苷1至2、7至8、8至9、9至10、10至11、11至12、12至13、13至14、14至15、15至16、16至17、18至19和19至20之间的核苷间键联是硫代磷酸酯键联,并且其中每个胞嘧啶是5'-甲基胞嘧啶。

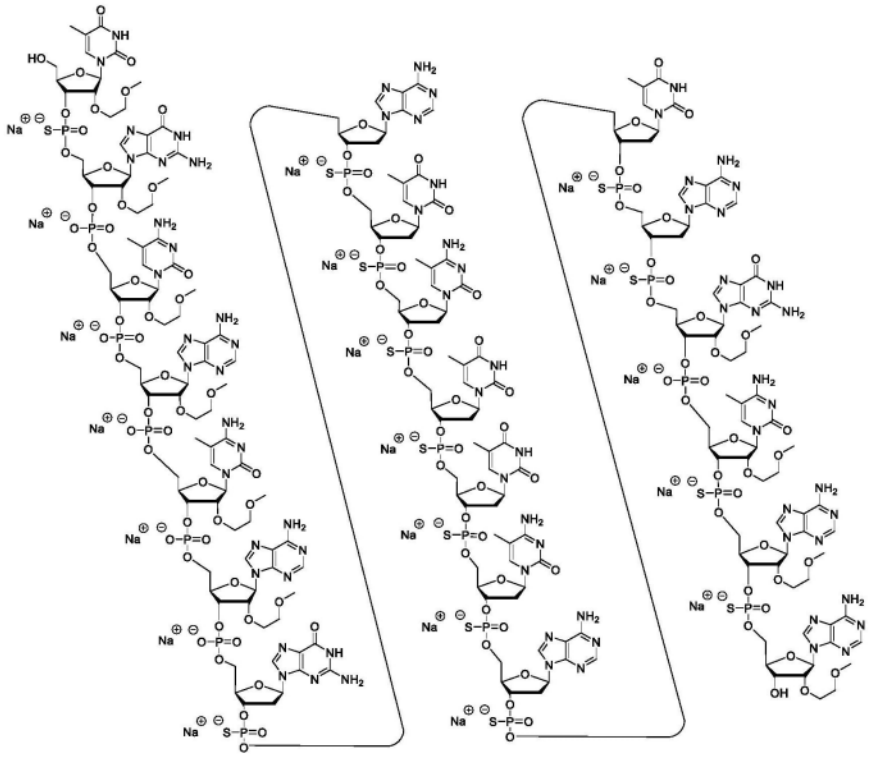
[0265] 在某些实施方案中,第1472548号化合物用以下化学符号描述:Tes Geo ^{m}Ceo Aeo ^{m}Ceo Aeo Gds Ads Tds ^{m}Cds Tds Tds ^{m}Cds Ads Tds Ads Geo ^{m}Ces Aes Ae(SEQ ID NO:2362),其中A=腺嘌呤,^{m}C=5'-甲基胞嘧啶,G=鸟嘌呤,T=胸腺嘧啶,e=2'-O-甲氧基乙基核糖修饰的糖,d=2'-脱氧核糖,s=硫代磷酸酯核苷间键联,以及o=磷酸二酯核苷间键联。

[0266] 在某些实施方案中,第1472548号化合物用以下化学结构或其盐描述:

[0267] 

[0268] (SEQ ID NO 2362)。

[0269] 在某些实施方案中,第1472548号化合物用以下化学结构描述:

[0270] 

[0271] (SEQ ID NO:2362)。

[0272] VII.某些药物组合物

[0273] 在某些实施方案中,本文描述了包含一种或多种寡聚化合物的药物组合物。在某些实施方案中,所述一种或多种寡聚化合物各自由经修饰的寡核苷酸组成。在某些实施方案

中，药物组合物包含药学上可接受的稀释剂或载体。在某些实施方案中，药物组合物包含无菌盐水溶液和一种或多种寡聚化合物或由无菌盐水溶液和一种或多种寡聚化合物组成。在某些实施方案中，无菌盐水是药物级盐水。在某些实施方案中，药物组合物包含一种或多种寡聚化合物和无菌水或由一种或多种寡聚化合物和无菌水组成。在某些实施方案中，无菌水是药物级水。在某些实施方案中，药物组合物包含一种或多种寡聚化合物和磷酸盐缓冲盐水(PBS)或由一种或多种寡聚化合物和磷酸盐缓冲盐水(PBS)组成。在某些实施方案中，无菌PBS是药物级PBS。在某些实施方案中，药物组合物包含一种或多种寡聚化合物和人工脑脊液或由一种或多种寡聚化合物和人工脑脊液组成。在某些实施方案中，人工脑脊液是药物级的。

[0274] 在某些实施方案中，药物组合物包含经修饰的寡核苷酸和人工脑脊液。在某些实施方案中，药物组合物由经修饰的寡核苷酸和人工脑脊液组成。在某些实施方案中，药物组合物基本上由经修饰的寡核苷酸和人工脑脊液组成。在某些实施方案中，人工脑脊液是药物级的。

[0275] 在某些实施方案中，药物组合物包含一种或多种寡聚化合物和一种或多种赋形剂。在某些实施方案中，赋形剂选自水、盐溶液、醇、聚乙二醇、明胶、乳糖、淀粉酶、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、羟甲基纤维素以及聚乙烯吡咯烷酮。

[0276] 在某些实施方案中，寡聚化合物可与药学上可接受的活性物质和/或惰性物质混合用于制备药物组合物或制剂。用于配制药物组合物的组合物和方法取决于许多标准，包括但不限于施用途径、疾病的程度或要施用的剂量。

[0277] 在某些实施方案中，包含寡聚化合物的药物组合物涵盖寡聚化合物的任何药学上可接受的盐、寡聚化合物的酯或此类酯的盐。在某些实施方案中，包含寡聚化合物的药物组合物(所述寡聚化合物包含一种或多种寡核苷酸)，在施用于受试者(包括人)后，能够(直接或间接)提供生物活性代谢物或其残余物。因此，例如，本公开还涉及寡聚化合物的药学上可接受的盐、前药、此类前药的药学上可接受的盐及其它生物等效物。合适的药学上可接受的盐包括但不限于钠盐和钾盐。在某些实施方案中，前药包含一个或多个附接至寡核苷酸的缀合基团，其中所述缀合基团被体内的内源核酸酶切割。

[0278] 脂质部分已经以多种方法用于核酸疗法中。在某些此类方法中，将核酸(诸如寡聚化合物)引入由阳离子脂质和中性脂质的混合物制成的预制脂质体或脂质体复合物中。在某些方法中，在没有中性脂质存在的情况下，形成具有单或多阳离子脂质的DNA复合物。在某些实施方案中，选择脂质部分以增加药剂向特定细胞或组织的分布。在某些实施方案中，选择脂质部分以增加药剂向脂肪组织的分布。在某些实施方案中，选择脂质部分以增加药剂向肌肉组织的分布。

[0279] 在某些实施方案中，药物组合物包含递送体系。递送体系的实例包括但不限于脂质体和乳剂。某些递送体系可用于制备某些药物组合物，包括包含疏水性化合物的那些药物组合物。在某些实施方案中，使用某些有机溶剂诸如二甲亚砜。

[0280] 在某些实施方案中，药物组合物包含一种或多种组织特异性递送分子，其被设计用于将本发明的所述一种或多种药剂递送至特定组织或细胞类型。例如，在某些实施方案中，药物组合物包括用组织特异性抗体包被的脂质体。

[0281] 在某些实施方案中，药物组合物包含共溶剂体系。某些此类共溶剂体系包含例如苯甲醇、非极性表面活性剂、水混溶性有机聚合物和水相。在某些实施方案中，此类共溶剂

体系用于疏水性化合物。此类共溶剂体系的非限制性实例是VPD共溶剂体系，其是包含3％w/v苯甲醇、8％w/v非极性表面活性剂Polysorbate 80™和65％w/v聚乙二醇300的无水乙醇溶液。此类共溶剂体系的比例可以变化很大，而不会显著改变它们的溶解度和毒性特征。此外，共溶剂组分的特性可以不同：例如，可以使用其它表面活性剂代替Polysorbate 80™；聚乙二醇的分数大小可以变化；其它生物相容性聚合物可以替代聚乙二醇，例如，聚乙烯吡咯烷酮；并且其它糖或多糖可以取代右旋葡萄糖。

[0282] 在某些实施方案中，制备药物组合物用于口服施用。在某些实施方案中，制备药物组合物用于口腔施用。在某些实施方案中，制备药物组合物用于通过注射(例如，静脉内、皮下、肌内、鞘内(IT)、脑室内(ICV)等)施用。在某些此类实施方案中，药物组合物包含载体并且配制在水溶液(诸如水)中或配制在生理相容性缓冲液(诸如Hanks溶液、Ringer溶液或生理盐水缓冲液)中。在某些实施方案中，包括其它成分(例如，有助于溶解或用作防腐剂的成分)。在某些实施方案中，使用适当的液体载体、悬浮剂等制备可注射的悬浮液。某些注射用药物组合物以单位剂型，例如以安瓿或以多剂量容器的形式呈现。某些注射用药物组合物是在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液，并且可以含有配制剂，诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。适合用于注射用药物组合物中的某些溶剂包括但不限于亲脂性溶剂和脂肪油(诸如芝麻油)、合成脂肪酸酯(诸如油酸乙酯或甘油三酯)以及脂质体。

[0283] 在某些条件下，本文公开的某些化合物充当酸。尽管此类化合物可以以质子化(游离酸)形式，或离子化并与阳离子缔合的(盐)形式绘制或描述，但此类化合物的水溶液在此类形式间平衡存在。例如，水溶液中寡核苷酸的磷酸酯键联在游离酸、阴离子和盐形式间平衡存在。除非另外指出，否则本文描述的化合物旨在包括所有此类形式。而且，某些寡核苷酸具有几个此类键联，每个键联都处于平衡状态。因此，溶液中的寡核苷酸在多个位置以总体形式全部以平衡状态存在。术语“寡核苷酸”旨在包括所有此类形式。绘制的结构必须描绘单一形式。然而，除非另外指出，否则此类图同样旨在包括相应的形式。在本文中，描绘后接术语“或其盐”的化合物的游离酸的结构明确地包括可以完全或部分质子化/去质子化/与阳离子缔合的所有此类形式。在某些情况下，鉴定一种或多种特定的阳离子。

[0284] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸或寡聚化合物处于含钠的水溶液中。在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸或寡聚化合物处于含钾的水溶液中。在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸或寡聚化合物处于PBS中。在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸或寡聚化合物处于水中。在某些此类实施方案中，用NaOH和/或HCl调节溶液的pH值以达到所需pH。

[0285] 在本文中，描述了某些特定剂量。剂量可以是剂量单位的形式。为了清楚起见，以毫克表示的经修饰的寡核苷酸或寡聚化合物的剂量(或剂量单位)指示经修饰的寡核苷酸或寡聚化合物的游离酸形式的质量。如上所述，在水溶液中，游离酸与阴离子形式和盐形式平衡。然而，为了计算剂量，假设经修饰的寡核苷酸或寡聚化合物作为无溶剂、无乙酸钠、无水、游离酸的形式存在。例如，在经修饰的寡核苷酸或寡聚化合物处于包含钠的溶液(例如盐水)中时，经修饰的寡核苷酸或寡聚化合物可以部分或完全去质子化并与Na+离子缔合。然而，质子的质量仍然计入剂量的重量，而Na+离子的质量不计入剂量的重量。因此，例如，80mg第1080855号化合物的剂量或剂量单位等于重80mg的完全质子化分子的数目。这相当于85mg无溶剂、无乙酸钠的无水钠化第1080855号化合物。当寡聚化合物包含缀合基团时，在计算此类寡聚化合物的剂量时包括缀合基团的质量。如果缀合基团也具有酸，为了计算

剂量,同样假设缀合基团是完全质子化的。

[0286] VIII.某些热点区

[0287] 1.SEQ ID NO:2的核碱基55245-55287

[0288] 在某些实施方案中,SEQ ID NO:2的核碱基55245-55287包含热点区。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:2的核碱基55245-55287的一部分互补。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸长度为20个核碱基。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸是缺口聚物。在某些实施方案中,缺口聚物是MOE缺口聚物。在某些实施方案中,经修饰的核苷酸的核苷间键联是硫代磷酸酯核苷间键联和磷酸二酯键联,或其组合。

[0289] SEQ ID NO:2940、2951、2952、2953、2954、2955、2956、2957、2958、2959、2960、2961、2963、2987、2998和2999的核碱基序列与SEQ ID NO:2的核碱基55245-55287互补。

[0290] 第1471242、1471256、1471259、1471260、1471261、1471262、1471263、1471264、1471265、1471266、1471267、1471270、1471271、1471294、1471295、1471296、1471297、1471298、1471299、1471300、1471301、1471307、1471325、1471326、1471327、1471328、1471330和1471331号化合物的核碱基序列与SEQ ID NO:2的核碱基55245-55287互补。

[0291] 在某些实施方案中,与SEQ ID NO:2的核碱基55245-55287互补的经修饰的寡核苷酸当经由脑室内注射施用时,实现了小鼠脊髓中的KCNT1 mRNA平均减少78%。在某些实施方案中,与SEQ ID NO:2的核碱基55245-55287互补的经修饰的寡核苷酸当经由脑室内注射施用时,实现了小鼠皮质中的KCNT1 mRNA平均减少75%。在某些实施方案中,与SEQ ID NO:2的核碱基55245-55287互补的经修饰的寡核苷酸当经由脑室内注射施用时,实现了小鼠脊髓中的KCNT1mRNA至少减少23%。在某些实施方案中,与SEQ ID NO:2的核碱基55245-55287互补的经修饰的寡核苷酸当经由脑室内注射施用时,实现了小鼠皮质中的KCNT1 mRNA至少减少31%。

[0292] 2.SEQ ID NO:2的核碱基87550-87576

[0293] 在某些实施方案中,SEQ ID NO:2的核碱基87550-87576包含热点区。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:2的核碱基87550-87576的一部分互补。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸长度为20个核碱基。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸是缺口聚物。在某些实施方案中,缺口聚物是MOE缺口聚物。在某些实施方案中,经修饰的核苷酸的核苷间键联是硫代磷酸酯核苷间键联和磷酸二酯键联,或其组合。

[0294] SEQ ID NO:2981、2982、2995、1351和3012的核碱基序列与SEQ ID NO:2的核碱基87550-87576互补。

[0295] 第1472527、1472528、1472532、1472538、1472539、1472556和1472559号化合物的核碱基序列与SEQ ID NO:2的核碱基87550-87576互补。

[0296] 在某些实施方案中,与SEQ ID NO:2的核碱基87550-87576互补的经修饰的寡核苷酸当经由脑室内注射施用时,实现了小鼠脊髓中的KCNT1 mRNA平均减少61%。在某些实施方案中,与SEQ ID NO:2的核碱基87550-87576互补的经修饰的寡核苷酸当经由脑室内注射施用时,实现了小鼠皮质中的KCNT1 mRNA平均减少68%。在某些实施方案中,与SEQ ID NO:2的核碱基87550-87576互补的经修饰的寡核苷酸当经由脑室内注射施用时,实现了小鼠脊髓中的KCNT1mRNA至少减少25%。在某些实施方案中,与SEQ ID NO:2的核碱基87550-87576互补的经修饰的寡核苷酸当经由脑室内注射施用时,实现了小鼠皮质中的KCNT1 mRNA至少减少28%。

[0297] 非限制性公开和以引用方式并入

[0298] 本文列出的每份文献和专利出版物都以引用方式整体并入。

[0299] 虽然已经根据某些实施方案具体描述了本文所述的某些化合物、组合物和方法，但是以下实施例仅用于说明本文所述的化合物，而不旨在限制所述化合物。本申请中引用的每个参考文献、GenBank登录号等以引用方式整体并入本文。

[0300] 尽管本申请随附的序列表根据需要将每个序列标识为“RNA”或“DNA”，但实际上，那些序列可以用化学修饰的任何组合进行修饰。本领域的技术人员将容易认识到，诸如“RNA”或“DNA”用于描述经修饰的多核苷酸的此类名称在某些情况下是任意的。例如，包含含有2’-OH糖部分和胸腺嘧啶碱基的核苷的寡核苷酸可以描述为具有经修饰的糖的DNA(2’-OH代替DNA的天然2’-H)，或描述为具有经修饰的碱基的RNA(胸腺嘧啶(甲基化尿嘧啶)代替RNA的尿嘧啶)。因此，本文提供的核酸序列，包括但不限于序列表中的那些核酸序列，旨在涵盖含有天然或经修饰的RNA和/或DNA的任何组合的核酸，包括但不限于此类具有经修饰的核碱基的核酸。作为另一个实例，但不限于，具有核碱基序列“ATCGATCG”的寡聚化合物涵盖具有此类核碱基序列(无论是经修饰的还是未经修饰的)的任何寡聚化合物，包括但不限于此类包含RNA碱基的化合物，诸如具有序列“AUCGAUCG”的那些化合物和具有一些DNA碱基和一些RNA碱基诸如“AUCGATCG”的那些化合物，以及具有其他经修饰的核碱基，诸如“AT^{m}CGAUCG”的寡聚化合物，其中^{m}C指示在5-位上包含甲基的胞嘧啶碱基。

[0301] 本文所述的某些化合物(例如，经修饰的寡核苷酸)具有一个或多个不对称中心，因此产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构构型，这些立体异构构型根据绝对立体化学，可以定义为(R)或(S)，诸如针对糖异头物定义为α或β，或诸如针对氨基酸定义为(D)或(L)等。本文提供的绘制或描述为具有某些立体异构构型的化合物仅包括所示化合物。除非另有说明，否则本文提供的用未定义的立体化学绘制或描述的化合物包括所有此类可能的异构体，包括它们的立体无规形式和光学纯形式。同样，除非另外指出，否则也包括本文化合物的互变异构体形式。除非另外指出，否则本文描述的化合物旨在包括相应的盐形式。

[0302] 本文描述的化合物包括其中一个或多个原子被所示元素的非放射性同位素或放射性同位素替代的变体。例如，本文中包含氢原子的化合物涵盖对每个^{1}H氢原子的所有可能的氘取代。本文化合物涵盖的同位素取代包括但不限于：^{2}H或^{3}H代替^{1}H，^{13}C或^{14}C代替^{12}C，^{15}N代替^{14}N，^{17}O或^{18}O代替^{16}O，以及^{33}S、^{34}S、^{35}S或^{36}S代替^{32}S。在某些实施方案中，非放射性同位素取代可赋予寡聚化合物新的特性，这些特性有益于用作治疗或研究工具。在某些实施方案中，放射性同位素取代可使化合物适用于研究或诊断目的，诸如成像。

[0303] 实施例

[0304] 以下实施例说明了本公开的某些实施方案，不是限制性的。而且，在提供具体实施例的情况下，发明人已经考虑了那些具体实施方案的一般应用。例如，具有特定基序的寡核苷酸的公开为具有相同或相似基序的其它寡核苷酸提供了合理的支持。并且，例如，除非另外指出，否则在特定的高亲和力修饰出现在特定位置时，在相同位置的其它高亲和力修饰被认为是合适的。

[0305] 实施例1：与人KCNT1核酸互补的经修饰的寡核苷酸的设计

[0306] 如下表1-3中所述，设计了与人KCNT1核酸互补的经修饰的寡核苷酸。

[0307] “起始位点”指示在人类基因序列中经修饰的寡核苷酸与之互补的最5’端核苷酸。

“终止位点”指示在人类基因序列中经修饰的寡核苷酸与之互补的最3’端核苷酸。下表中列出的每个经修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:1(GENBANK登录号NM_020822.2)或SEQ ID NO:2(GENBANK登录号NC_000009.12,从核苷酸135698001至135796000截短)100％互补。“N/A”指示经修饰的寡核苷酸与该特定基因序列不是100％互补的。

[0308] 表1中经修饰的寡核苷酸是具有混合核苷间键联的5-10-5MOE缺口聚物。缺口聚物长度为20个核苷,其中中心缺口区段由10个2’-β-D-脱氧核苷组成并且3’翼和5’翼各由5个2’-MOE核苷组成。缺口聚物的糖基序是(从5’至3’):eeeeeddddddddddeeeee;其中“d”表示2’-β-D-脱氧核糖基糖部分,并且“e”表示2’-MOE糖部分。缺口聚物的核苷间连接基序是(从5’至3’):soooossssssssssooss;其中“s”表示硫代磷酸酯核苷间键联,并且“o”表示磷酸二酯核苷间键联。所有的胞嘧啶残基都是5-甲基胞嘧啶。

[0309] 表1.具有与人KCNT1互补的混合核苷间键联的5-10-5MOE缺口聚物

[0310]

化合物编号	SEQ ID NO: 1起始位点	SEQ ID NO: 1终止位点	SEQ ID NO: 2起始位点	SEQ ID NO: 2终止位点	序列(5'至3')	SEQ ID NO
1471242	N/A	N/A	55267	55286	ATGGCCAGCTCCTCTTGTCT	2940
1471243	N/A	N/A	57927	57946	TGTTTTACTGAGCCTGGCTT	2941
1471244	N/A	N/A	57928	57947	CTGTTTTACTGAGCCTGGCT	2942
1471245	N/A	N/A	57929	57948	CCTGTTTTACTGAGCCTGGC	2943
1471246	N/A	N/A	57936	57955	TGAGTCACCTGTTTTACTGA	2944
1471247	N/A	N/A	54404	54423	GTTCTCCTTCTCAAACTCTC	2945
1471248	N/A	N/A	54384	54403	CTAGTGGGTTCTGCCCTCTT	2946
1471249	N/A	N/A	56316	56335	AATTCTCAAACTGCTCCTCT	2947
1471250	N/A	N/A	56317	56336	CAATTCTCAAACTGCTCCTC	2948
1471251	N/A	N/A	56318	56337	ACAATTCTCAAACTGCTCCT	2949
1471252	N/A	N/A	56321	56340	CTCACAATTCTCAAACTGCT	2950
1471323	N/A	N/A	55245	55264	TCTTTCAACTGATCCACTTT	2951
1471324	N/A	N/A	55246	55265	TTCTTTCAACTGATCCACTT	2952
1471325	N/A	N/A	55247	55266	TTTCTTTCAACTGATCCACT	2953
1471326	N/A	N/A	55248	55267	TTTTCTTTCAACTGATCCAC	2954
1471327	N/A	N/A	55249	55268	CTTTTCTTTCAACTGATCCA	2955
1471328	N/A	N/A	55250	55269	TCTTTTCTTTCAACTGATCC	2956
1471329	N/A	N/A	55252	55271	TGTCTTTTCTTTCAACTGAT	2957
1471330	N/A	N/A	55253	55272	TTGTCTTTTCTTTCAACTGA	2958
1471331	N/A	N/A	55254	55273	CTTGTCTTTTCTTTCAACTG	2959
1471332	N/A	N/A	55255	55274	TCTTGTCTTTTCTTTCAACT	2960
1471333	N/A	N/A	55256	55275	CTCTTGTCTTTTCTTTCAAC	2961
1471334	N/A	N/A	55396	55415	CCAAGCCACCTGGAACCAGC	2962
1471335	N/A	N/A	55260	55279	GCTCCTCTTGTCTTTTCTTT	2963
1471341	N/A	N/A	87147	87166	CGTATTCTTCCTGAAGACTC	2964
1471362	N/A	N/A	92119	92138	CATTTCACTCCGGCAGGCAC	2965
1471371	N/A	N/A	92121	92140	CTCATTTCACTCCGGCAGGC	2966
1471395	N/A	N/A	92128	92147	CCACCAGCTCATTTCACTCC	2967
1471416	4725	4744	95104	95123	CCATTTAATAGAAGTTTCCA	2968
1471417	4726	4745	95105	95124	TCCATTTAATAGAAGTTTCC	2969
1471420	4727	4746	95106	95125	ATCCATTTAATAGAAGTTTC	2970
1471422	4728	4747	95107	95126	CATCCATTTAATAGAAGTTT	2971
1471423	4731	4750	95110	95129	ATGCATCCATTTAATAGAAG	2972
1471424	4732	4751	95111	95130	AATGCATCCATTTAATAGAA	2973
1471425	4327	4346	94706	94725	TGCTTCTAACTTCCAGAAGG	2974
1471426	4328	4347	94707	94726	CTGCTTCTAACTTCCAGAAG	2975
1471427	N/A	N/A	91340	91359	CGCTTGAATCTAAACATGGG	2976
1471428	N/A	N/A	91341	91360	CCGCTTGAATCTAAACATGG	2977
1471429	N/A	N/A	91342	91361	TCCGCTTGAATCTAAACATG	2978
1471430	N/A	N/A	91349	91368	CCTAGGCTCCGCTTGAATCT	2979
1471431	N/A	N/A	87215	87234	CACGGAACATGCTTAGGGCT	2980
1472527	N/A	N/A	87552	87571	AAACTCACAGGCTACTCCCC	2981
1472528	N/A	N/A	87557	87576	TGTCCAAACTCACAGGCTAC	2982
1472529	N/A	N/A	93319	93338	TCTTCATAGCAACCCATGCC	2983
1472530	N/A	N/A	93329	93348	TCTGCACAGATCTTCATAGC	2984

[0311] 表2中经修饰的寡核苷酸是具有混合核苷间键联的4-10-6MOE缺口聚物。缺口聚物长度为20个核苷，其中中心缺口区段由10个2’-β-D-脱氧核苷组成，5’翼由4个2’-MOE核苷组成，并且3’翼由6个2’-MOE核苷组成。缺口聚物的糖基序是（从5’至3’）：eeeeddddddddddeeeeee；其中“d”表示2’-β-D-脱氧核糖基糖部分，并且“e”表示2’-MOE糖部分。缺口聚物的核苷间键联基序是(从5’至3’)：sooosssssssssssoooss；其中“s”表示硫代磷酸酯核苷间键联，并且“o”表示磷酸二酯核苷间键联。所有的胞嘧啶残基都是5-甲基胞嘧啶。

[0312] 表2.具有与人KCNT1互补的混合核苷间键联的4-10-6MOE缺口聚物

[0313]

化合物编号	SEQ ID NO: 1起始位点	SEQ ID NO: 1终止位点	SEQ ID NO: 2起始位点	SEQ ID NO: 2终止位点	序列(5'至3')	SEQ ID NO
1471294	N/A	N/A	55245	55264	TCTTTCAACTGATCCACTTT	2951
1471295	N/A	N/A	55246	55265	TTCTTTCAACTGATCCACTT	2952
1471296	N/A	N/A	55247	55266	TTTCTTTCAACTGATCCACT	2953
1471297	N/A	N/A	55248	55267	TTTTCTTTCAACTGATCCAC	2954
1471298	N/A	N/A	55249	55268	CTTTTCTTTCAACTGATCCA	2955
1471299	N/A	N/A	55250	55269	TCTTTTCTTTCAACTGATCC	2956
1471300	N/A	N/A	55252	55271	TGTCTTTTCTTTCAACTGAT	2957
1471301	N/A	N/A	55253	55272	TTGTCTTTTCTTTCAACTGA	2958
1471302	N/A	N/A	55254	55273	CTTGTCTTTTCTTTCAACTG	2959
1471303	N/A	N/A	55255	55274	TCTTGTCTTTTCTTTCAACT	2960
1471304	N/A	N/A	55399	55418	CCCCCAAGCCACCTGGAACC	2985
1471305	N/A	N/A	55260	55279	GCTCCTCTTGTCTTTTCTTT	2963
1471306	N/A	N/A	55262	55281	CAGCTCCTCTTGTCTTTTCT	2986
1471307	N/A	N/A	55263	55282	CCAGCTCCTCTTGTCTTTTC	2987
1471308	N/A	N/A	55267	55286	ATGGCCAGCTCCTCTTGTCT	2940
1471309	N/A	N/A	57927	57946	TGTTTTACTGAGCCTGGCTT	2941
1471310	N/A	N/A	57928	57947	CTGTTTTACTGAGCCTGGCT	2942
1471311	N/A	N/A	57929	57948	CCTGTTTTACTGAGCCTGGC	2943
1471312	N/A	N/A	57936	57955	TGAGTCACCTGTTTTACTGA	2944
1471313	N/A	N/A	54404	54423	GTTCTCCTTCTCAAACTCTC	2945
1471314	N/A	N/A	54412	54431	AGGGCCCAGTTCTCCTTCTC	2988
1471315	N/A	N/A	56316	56335	AATTCTCAAACTGCTCCTCT	2947
1471316	N/A	N/A	56317	56336	CAATTCTCAAACTGCTCCTC	2948
1471317	N/A	N/A	56318	56337	ACAATTCTCAAACTGCTCCT	2949
1471318	N/A	N/A	56319	56338	CACAATTCTCAAACTGCTCC	1330
1471319	N/A	N/A	56320	56339	TCACAATTCTCAAACTGCTC	1180
1471320	N/A	N/A	56321	56340	CTCACAATTCTCAAACTGCT	2950
1471321	N/A	N/A	56322	56341	ACTCACAATTCTCAAACTGC	1170

[0314]

1471322	N/A	N/A	56449	56468	CAGGTGCCTTCCTTTGCCGT	2472
1471388	N/A	N/A	87149	87168	CCCGTATTCTTCCTGAAGAC	2849
1471389	N/A	N/A	87151	87170	TGCCCGTATTCTTCCTGAAG	2989
1471390	N/A	N/A	87152	87171	CTGCCCGTATTCTTCCTGAA	2302
1471391	N/A	N/A	92119	92138	CATTTCACTCCGGCAGGCAC	2965
1471392	N/A	N/A	92120	92139	TCATTTCACTCCGGCAGGCA	1532
1471393	N/A	N/A	92123	92142	AGCTCATTTCACTCCGGCAG	2990
1471394	N/A	N/A	92124	92143	CAGCTCATTTCACTCCGGCA	2553
1471396	N/A	N/A	92125	92144	CCAGCTCATTTCACTCCGGC	2722
1471397	N/A	N/A	92128	92147	CCACCAGCTCATTTCACTCC	2967
1471398	N/A	N/A	92129	92148	GCCACCAGCTCATTTCACTC	1388
1471399	4725	4744	95104	95123	CCATTTAATAGAAGTTTCCA	2968
1471400	4726	4745	95105	95124	TCCATTTAATAGAAGTTTCC	2969
1471401	4727	4746	95106	95125	ATCCATTTAATAGAAGTTTC	2970
1471402	4728	4747	95107	95126	CATCCATTTAATAGAAGTTT	2971
1471403	4729	4748	95108	95127	GCATCCATTTAATAGAAGTT	1188
1471404	4730	4749	95109	95128	TGCATCCATTTAATAGAAGT	1162
1471405	4731	4750	95110	95129	ATGCATCCATTTAATAGAAG	2972
1471406	4733	4752	95112	95131	GAATGCATCCATTTAATAGA	1048
1471407	4031	4050	94410	94429	TTGCGGTACATCTGTGTAAA	884
1471408	4327	4346	94706	94725	TGCTTCTAACTTCCAGAAGG	2974
1471409	4328	4347	94707	94726	CTGCTTCTAACTTCCAGAAG	2975
1471410	4329	4348	94708	94727	GCTGCTTCTAACTTCCAGAA	2842
1471411	4339	4358	94718	94737	CGGGCCCTTTGCTGCTTCTA	2991
1471412	N/A	N/A	91340	91359	CGCTTGAATCTAAACATGGG	2976
1471413	N/A	N/A	91342	91361	TCCGCTTGAATCTAAACATG	2978
1471414	N/A	N/A	91344	91363	GCTCCGCTTGAATCTAAACA	1522
1471415	N/A	N/A	91349	91368	CCTAGGCTCCGCTTGAATCT	2979
1471418	N/A	N/A	87215	87234	CACGGAACATGCTTAGGGCT	2980
1471419	N/A	N/A	87216	87235	GCACGGAACATGCTTAGGGC	1997
1471421	N/A	N/A	92118	92137	ATTTCACTCCGGCAGGCACA	2992
1472521	N/A	N/A	93322	93341	AGATCTTCATAGCAACCCAT	2993
1472522	N/A	N/A	93325	93344	CACAGATCTTCATAGCAACC	2578
1472523	N/A	N/A	93326	93345	GCACAGATCTTCATAGCAAC	2805
1472524	N/A	N/A	93329	93348	TCTGCACAGATCTTCATAGC	2984
1472551	4499	4518	94878	94897	AATGCACCATCTTCCGCCCA	759
1472552	4500	4519	94879	94898	AAATGCACCATCTTCCGCCC	650
1472553	3852	3871	94231	94250	CACGCTAGTGCCACCGTGTC	2994
1472554	N/A	N/A	87552	87571	AAACTCACAGGCTACTCCCC	2981
1472555	N/A	N/A	87555	87574	TCCAAACTCACAGGCTACTC	2650
1472556	N/A	N/A	87556	87575	GTCCAAACTCACAGGCTACT	2995
1472557	N/A	N/A	87557	87576	TGTCCAAACTCACAGGCTAC	2982
1472559	N/A	N/A	87558	87577	GTGTCCAAACTCACAGGCTA	1351
1472560	N/A	N/A	93317	93336	TTCATAGCAACCCATGCCTA	567
1472561	N/A	N/A	93318	93337	CTTCATAGCAACCCATGCCT	518
1472562	N/A	N/A	93319	93338	TCTTCATAGCAACCCATGCC	2983
1472563	N/A	N/A	93320	93339	ATCTTCATAGCAACCCATGC	2420

[0315] 表3中经修饰的寡核苷酸是具有混合核苷间键联的6-10-4MOE缺口聚物。缺口聚物长度为20个核苷，其中中心缺口区段由10个2’-β-D-脱氧核苷组成，5’翼由6个2’-MOE核苷组成，并且3’翼由4个2’-MOE核苷组成。缺口聚物的糖基序是（从5’至3’）：eeeeeeddddddddddeeee；其中“d”表示2’-β-D-脱氧核糖基糖部分，并且“e”表示2’-MOE糖部分。缺口聚物的核苷间键联基序是(从5’至3’)：sooooossssssssssoss；其中“s”表示硫代磷酸酯核苷间键联，并且“o”表示磷酸二酯核苷间键联。所有的胞嘧啶残基都是5-甲基胞嘧啶。

[0316] 表3.具有与人KCNT1互补的混合核苷间键联的6-10-4MOE缺口聚物

[0317]

化合物编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	序列(5'至 3')	SEQ ID NO
1471253	N/A	N/A	54373	54392	TGCCCTCTTCTGACCTAGAC	2996
1471254	N/A	N/A	54380	54399	TGGGTTCTGCCCTCTTCTGA	2997
1471255	N/A	N/A	54384	54403	CTAGTGGGTTCTGCCCTCTT	2946
1471256	N/A	N/A	55245	55264	TCTTTCAACTGATCCACTTT	2951
1471257	N/A	N/A	55246	55265	TTCTTTCAACTGATCCACTT	2952
1471258	N/A	N/A	55247	55266	TTTCTTTCAACTGATCCACT	2953
1471259	N/A	N/A	55248	55267	TTTTCTTTCAACTGATCCAC	2954
1471260	N/A	N/A	55249	55268	CTTTTCTTTCAACTGATCCA	2955
1471261	N/A	N/A	55250	55269	TCTTTTCTTTCAACTGATCC	2956
1471262	N/A	N/A	55252	55271	TGTCTTTTCTTTCAACTGAT	2957
1471263	N/A	N/A	55253	55272	TTGTCTTTTCTTTCAACTGA	2958
1471264	N/A	N/A	55255	55274	TCTTGTCTTTTCTTTCAACT	2960
1471265	N/A	N/A	55256	55275	CTCTTGTCTTTTCTTTCAAC	2961
1471266	N/A	N/A	55257	55276	CCTCTTGTCTTTTCTTTCAA	2998
1471267	N/A	N/A	55260	55279	GCTCCTCTTGTCTTTTCTTT	2963
1471268	N/A	N/A	55262	55281	CAGCTCCTCTTGTCTTTTCT	2986
1471269	N/A	N/A	55263	55282	CCAGCTCCTCTTGTCTTTTC	2987
1471270	N/A	N/A	55267	55286	ATGGCCAGCTCCTCTTGTCT	2940
1471271	N/A	N/A	55268	55287	GATGGCCAGCTCCTCTTGTC	2999
1471272	N/A	N/A	55269	55288	TGATGGCCAGCTCCTCTTGT	3000
1471273	N/A	N/A	57927	57946	TGTTTTACTGAGCCTGGCTT	2941
1471274	N/A	N/A	57928	57947	CTGTTTTACTGAGCCTGGCT	2942
1471275	N/A	N/A	57929	57948	CCTGTTTTACTGAGCCTGGC	2943
1471276	N/A	N/A	57932	57951	TCACCTGTTTTACTGAGCCT	1387
1471277	N/A	N/A	57934	57953	AGTCACCTGTTTTACTGAGC	3001
1471278	N/A	N/A	57936	57955	TGAGTCACCTGTTTTACTGA	2944
1471279	N/A	N/A	54404	54423	GTTCTCCTTCTCAAACTCTC	2945
1471280	N/A	N/A	54406	54425	CAGTTCTCCTTCTCAAACTC	2857
1471281	N/A	N/A	54407	54426	CCAGTTCTCCTTCTCAAACT	3002
1471282	N/A	N/A	54412	54431	AGGGCCCAGTTCTCCTTCTC	2988
1471283	N/A	N/A	54413	54432	CAGGGCCCAGTTCTCCTTCT	3003
1471284	N/A	N/A	54414	54433	TCAGGGCCCAGTTCTCCTTC	3004
1471285	N/A	N/A	56316	56335	AATTCTCAAACTGCTCCTCT	2947
1471286	N/A	N/A	56317	56336	CAATTCTCAAACTGCTCCTC	2948

[0318]

1471287	N/A	N/A	56318	56337	ACAATTCTCAAACTGCTCCT	2949
1471288	N/A	N/A	56319	56338	CACAATTCTCAAACTGCTCC	1330
1471289	N/A	N/A	56320	56339	TCACAATTCTCAAACTGCTC	1180
1471290	N/A	N/A	56321	56340	CTCACAATTCTCAAACTGCT	2950
1471291	N/A	N/A	56322	56341	ACTCACAATTCTCAAACTGC	1170
1471292	N/A	N/A	56448	56467	AGGTGCCTTCCTTTGCCGTA	3005
1471293	N/A	N/A	56449	56468	CAGGTGCCTTCCTTTGCCGT	2472
1471342	N/A	N/A	87147	87166	CGTATTCTTCCTGAAGACTC	2964
1471343	N/A	N/A	87148	87167	CCGTATTCTTCCTGAAGACT	2568
1471344	N/A	N/A	87151	87170	TGCCCGTATTCTTCCTGAAG	2989
1471345	N/A	N/A	87152	87171	CTGCCCGTATTCTTCCTGAA	2302
1471346	N/A	N/A	87153	87172	GCTGCCCGTATTCTTCCTGA	174
1471347	N/A	N/A	92119	92138	CATTTCACTCCGGCAGGCAC	2965
1471348	N/A	N/A	92120	92139	TCATTTCACTCCGGCAGGCA	1532
1471349	N/A	N/A	92121	92140	CTCATTTCACTCCGGCAGGC	2966
1471350	N/A	N/A	92123	92142	AGCTCATTTCACTCCGGCAG	2990
1471351	N/A	N/A	92124	92143	CAGCTCATTTCACTCCGGCA	2553
1471352	N/A	N/A	92125	92144	CCAGCTCATTTCACTCCGGC	2722
1471353	N/A	N/A	92126	92145	ACCAGCTCATTTCACTCCGG	1476
1471354	N/A	N/A	92128	92147	CCACCAGCTCATTTCACTCC	2967
1471355	N/A	N/A	92129	92148	GCCACCAGCTCATTTCACTC	1388
1471356	4725	4744	95104	95123	CCATTTAATAGAAGTTTCCA	2968
1471357	4726	4745	95105	95124	TCCATTTAATAGAAGTTTCC	2969
1471358	4727	4746	95106	95125	ATCCATTTAATAGAAGTTTC	2970
1471359	4728	4747	95107	95126	CATCCATTTAATAGAAGTTT	2971
1471360	4729	4748	95108	95127	GCATCCATTTAATAGAAGTT	1188
1471361	4730	4749	95109	95128	TGCATCCATTTAATAGAAGT	1162
1471363	4731	4750	95110	95129	ATGCATCCATTTAATAGAAG	2972
1471364	4733	4752	95112	95131	GAATGCATCCATTTAATAGA	1048
1471365	4735	4754	95114	95133	CAGAATGCATCCATTTAATA	1005
1471366	4031	4050	94410	94429	TTGCGGTACATCTGTGTAAA	884
1471367	4032	4051	94411	94430	GTTGCGGTACATCTGTGTAA	362
1471368	4033	4052	94412	94431	AGTTGCGGTACATCTGTGTA	440
1471369	4327	4346	94706	94725	TGCTTCTAACTTCCAGAAGG	2974
1471370	4328	4347	94707	94726	CTGCTTCTAACTTCCAGAAG	2975
1471372	4331	4350	94710	94729	TTGCTGCTTCTAACTTCCAG	3006
1471373	4332	4351	94711	94730	TTTGCTGCTTCTAACTTCCA	3007
1471374	4333	4352	94712	94731	CTTTGCTGCTTCTAACTTCC	2284
1471375	4334	4353	94713	94732	CCTTTGCTGCTTCTAACTTC	2218
1471376	N/A	N/A	91340	91359	CGCTTGAATCTAAACATGGG	2976
1471377	N/A	N/A	91341	91360	CCGCTTGAATCTAAACATGG	2977
1471378	N/A	N/A	91343	91362	CTCCGCTTGAATCTAAACAT	3008
1471379	N/A	N/A	91344	91363	GCTCCGCTTGAATCTAAACA	1522
1471380	N/A	N/A	91346	91365	AGGCTCCGCTTGAATCTAAA	3009
1471381	N/A	N/A	91349	91368	CCTAGGCTCCGCTTGAATCT	2979
1471382	3835	3854	94214	94233	GTCCTCACACGCTCCTCCAC	3010
1471383	3836	3855	94215	94234	TGTCCTCACACGCTCCTCCA	3011
1471384	3838	3857	94217	94236	CGTGTCCTCACACGCTCCTC	2449
1471385	3842	3861	94221	94240	CCACCGTGTCCTCACACGCT	49
1471386	N/A	N/A	87215	87234	CACGGAACATGCTTAGGGCT	2980
1471387	N/A	N/A	87216	87235	GCACGGAACATGCTTAGGGC	1997
1472520	4499	4518	94878	94897	AATGCACCATCTTCCGCCCA	759
1472525	4500	4519	94879	94898	AAATGCACCATCTTCCGCCC	650

[0319]

1472526	4501	4520	94880	94899	GAAATGCACCATCTTCCGCC	443
1472531	3852	3871	94231	94250	CACGCTAGTGCCACCGTGTC	2994
1472532	N/A	N/A	87550	87569	ACTCACAGGCTACTCCCCCC	3012
1472533	4492	4511	94871	94890	CATCTTCCGCCCAATGCCCC	442
1472534	N/A	N/A	87552	87571	AAACTCACAGGCTACTCCCC	2981
1472535	N/A	N/A	87553	87572	CAAACTCACAGGCTACTCCC	3013
1472536	N/A	N/A	87554	87573	CCAAACTCACAGGCTACTCC	3014
1472537	N/A	N/A	87555	87574	TCCAAACTCACAGGCTACTC	2650
1472538	N/A	N/A	87557	87576	TGTCCAAACTCACAGGCTAC	2982
1472539	N/A	N/A	87558	87577	GTGTCCAAACTCACAGGCTA	1351
1472540	N/A	N/A	87559	87578	GGTGTCCAAACTCACAGGCT	1316
1472541	N/A	N/A	93317	93336	TTCATAGCAACCCATGCCTA	567
1472542	N/A	N/A	93318	93337	CTTCATAGCAACCCATGCCT	518
1472543	N/A	N/A	93319	93338	TCTTCATAGCAACCCATGCC	2983
1472544	N/A	N/A	93320	93339	ATCTTCATAGCAACCCATGC	2420
1472545	N/A	N/A	93323	93342	CAGATCTTCATAGCAACCCA	2892
1472546	N/A	N/A	93324	93343	ACAGATCTTCATAGCAACCC	3015
1472547	N/A	N/A	93326	93345	GCACAGATCTTCATAGCAAC	2805
1472548	N/A	N/A	93327	93346	TGCACAGATCTTCATAGCAA	2362
1472549	N/A	N/A	93328	93347	CTGCACAGATCTTCATAGCA	3016
1472550	N/A	N/A	93329	93348	TCTGCACAGATCTTCATAGC	2984
1472558	4498	4517	94877	94896	ATGCACCATCTTCCGCCCAA	365

[0320] 实施例2:转基因小鼠中与人KCNT1 RNA互补的经修饰的寡核苷酸的活性

[0321] 在Taconic使用含有人KCNT1(RP11-498D23)的BAC克隆开发转基因小鼠模型。用SnaBI消化克隆,在KCNT1上游留下～10.2kb且在下游留下20.3kb。通过原核注射将该基因片段引入C57BL/6小鼠的受精卵中以产生四个创建系。17435系用于本文所述的实验中。

[0322] 将KCNT1转基因小鼠分成各2只小鼠的组。每只小鼠接受350μg经修饰的寡核苷酸的单次ICV推注。一组4只小鼠接受PBS作为阴性对照。

[0323] 治疗后两周,处死小鼠,并从皮质脑组织和脊髓中提取RNA用于定量实时RT-PCR分析,以使用人引物探针组RTS39500(正向序列TTACGTGGTCATCCTGTGC,在本文指定为SEQ ID NO:17;反向序列GCCTCCCCATTGTCCATC,在本文指定为SEQ ID NO:18;探针序列AGGTCCTGGTCTTTGAGTGCAGAG,在本文指定为SEQ ID NO:19),或RTS39508(正向序列GTCAACGTGCAGACCATGT,在本文指定为SEQ ID NO:11;反向序列TCGCTCCCTCTTTTCTAGTTTG,在本文指定为SEQ ID NO:12;探针序列AGCTCACCCACCCTTCCAACATG,在本文指定为SEQ ID NO:13)测量KCNT1RNA的量。结果以人KCNT1 RNA相对于PBS对照的百分比呈现,归一化为小鼠GAPDH RNA(%对照)。使用引物探针组mGapdh_LTS00102(正向序列GGCAAATTCAACGGCACAGT,在本文指定为SEQ ID NO:8;反向序列GGGTCTCGCTCCTGGAAGAT,在本文指定为SEQ ID NO:9;探针序列AAGGCCGAGAATGGGAAGCTTGTCATC,在本文指定为SEQ ID NO:10)扩增小鼠GAPDH RNA。结果呈现于下表4和表5中。

[0324] 表4.转基因小鼠中人KCNT1 RNA的减少

[0325]

化合物编号	KCNT1 RNA (%对照) RTS39500	
	皮质	脊髓
1471248	44	61
1471255	60	59
1471279	11	7
1471280	31	15
1471281	21	19
1471314	29	45
1471282	52	42
1471283	60	70
1471284	64	60
1471256	29	23
1471294	56	77
1471295	16	24
1471325	21	36
1471296	5	12
1471297	6	15
1471259	14	16
1471326	13	12
1471298	54	48
1471260	7	3
1471327	13	10
1471328	50	41
1471261	4	4
1471299	23	24
1471300	25	31

[0326]

1471262	35	27
1471330	18	23
1471263	17	11
1471301	34	27
1471331	13	10
1471264	15	4
1471265	12	8
1471266	5	1
1471267	28	8
1471307	69	63
1471270	33	12
1471242	39	27
1471271	50	17
1471334	64	76
1471304	74	65
1471249	43	46
1471316	15	26
1471286	21	43
1471287	20	35
1471317	72	72
1471288	34	59
1471318	32	47
1471319	36	47
1471320	27	31
1471252	16	21
1471290	25	22
1471291	18	26
1471321	67	77
1471293	30	35
1471273	71	49
1471243	74	66
1471274	101	58
1471311	48	58
1471245	62	76
1471275	62	37
1471276	14	15
1471278	47	44
1471312	64	91
1471246	79	70

[0327] 表5.转基因小鼠中人KCNT1 RNA的减少

[0328]

化合物编号	KCNT1 RNA (%对照) RTS39508	
	皮质	脊髓
1471342	45	32
1471341	72	49
1471343	27	31
1471388	53	64
1471344	53	42
1471345	86	60
1471346	55	38
1471386	27	35
1471431	64	63
1472532	25	37
1472527	72	75
1472556	23	35
1472528	21	34
1472538	26	24
1472539	23	22
1472559	36	45
1471412	46	65
1471428	48	69
1471413	49	66
1471378	37	37
1471414	23	37
1471379	33	58
1471380	25	35
1471430	39	51
1471415	51	64
1471421	67	86
1471347	51	53
1471392	47	69
1471348	58	73
1471371	18	42
1471349	56	47
1471394	12	28
1471351	15	27
1471352	12	30
1471397	20	43
1471395	15	49
1471354	28	34
1471398	16	39
1471355	52	67
1472560	42	62
1472541	38	72
1472561	52	75
1472562	45	63
1472543	34	63
1472529	69	72
1472544	65	64

[0329]

[0330]

1472546	32	45
1472522	50	66
1472547	17	30
1472523	28	37
1472548	23	27
1472549	16	24
1471384	25	37
1471385	32	38
1471366	14	23
1471367	15	27
1471408	54	70
1471369	59	62
1471370	57	55
1471426	61	62
1471410	22	44
1472551	22	40
1472520	14	27
1472525	42	45
1472552	43	48
1472526	29	46
1471399	21	50
1471416	24	50
1471356	34	59
1471400	21	46
1471417	30	51
1471357	41	64
1471420	44	44
1471358	35	57
1471401	29	51
1471359	13	42
1471402	42	58
1471422	32	61
1471360	13	25
1471361	16	26
1471363	25	45
1471424	52	52
1471364	37	60
1471406	63	66

[0331] 实施例3:在转基因小鼠中与人KCNT1互补的经修饰的寡核苷酸的活性,多剂量

[0332] 在Taconic使用含有人KCNT1(RP11-498D23)的BAC克隆开发转基因小鼠模型。用SnaBI消化克隆,在KCNT1上游留下～10.2kb且在下游留下20.3kb。通过原核注射将该基因片段引入C57BL/6小鼠的受精卵中以产生四个创建系。17435系用于测试经修饰的寡核苷酸的活性。将KCNT1转基因小鼠分成各4只小鼠的组。每只小鼠接受3μg、10μg、30μg、100μg、300μg或700μg经修饰的寡核苷酸的单次ICV推注。一组6只小鼠接受PBS作为阴性对照。

[0333] 治疗后两周,处死小鼠,从皮质脑组织和脊髓提取RNA用于定量实时RT-PCR分析,以使用人引物探针组RTS39500(如上所述)或RTS39508(如上所述)测量KCNT1 RNA的量。结果以人KCNT1 RNA相对于PBS对照的百分比呈现,归一化为小鼠GAPDH RNA(%对照)。使用引物探针组mGapdh_LTS00102(如上所述)扩增小鼠GAPDH RNA。标有符号“‡”的值指示该组中少于4只动物。结果呈现于表6和表7中。

[0334] 表6.转基因小鼠中KCNT1 RNA的减少

[0335]

化合物编号	剂量 (μg)	KCNT1 RNA%对照(RTS39500)			
		皮质	ED50 (μg)	脊髓	ED50 (μg)
PBS	-	100	-	100	-
1471330	3	102	103	82	57
	10	93		85	
	30	96		73	
	100	52		41	
	300	25‡		28	
	700	17		18	
1471300	3	86	195	81	88
	10	85		84	
	30	91		66	
	100	69		56	
	300	49		40	
	700	27		50	

[0336] 表7.转基因小鼠中KCNT1 RNA的减少

[0337]

化合物编号	剂量 (μg)	KCNT1 RNA%对照(RTS39508)			
		皮质	ED50 (μg)	脊髓	ED50 (μg)
PBS	-	100	-	100	-
1471371	3	124	145	90‡	134
	10	92		92	
	30	90		81	
	100	54		62	
	300	36		52	
	700	28		47	
1472548	3	102	34	91	30
	10	81		83	
	30	59		55	
	100	23		49	
	300	11		32	
	700	9		29	
1471399	3	86	166	100	293
	10	99		100	
	30	81‡		106	
	100	68		77	
	300	38		57	
	700	25		51	
1471359	3	94	144	88	85
	10	89		81	
	30	78		73	
	100	62		59	
	300	40		51	
	700	24		44	
1471395	3	112	94	99	131
	10	92‡		92	
	30	86		78‡	
	100	42		69	
	300	43		43	
	700	22‡		65	
1471397	3	96	79	106	211
	10	101		102	
	30	85		98	
	100	41		67	
	300	18‡		67	
	700	17		47	
1471416	3	70	173	89	166
	10	88		95	
	30	88		82	
	100	62		68	
	300	47		54	

[0338]

	700	23		47	
1471361	3	103	99	96	90
	10	97		98	
	30	84		62	
	100	52		56	
	300	23		67‡	
	700	17		40	

序列表

<110> IONIS制药公司(Ionis Pharmaceuticals, Inc.)

<120> 用于降低KCNT1表达的化合物和方法

<130> BIOL0397WO

<150> 63/079,438

<151> 2020-09-16

<150> 63/044,345

<151> 2020-06-25

<160> 3016

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 4782

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

agggcaacgc gagggaagaa ggtggcggct cccactcgct tctccctcgg gtcgggtccg 60
agctgccagg ccgcatgcca ctccctgacg gggcgcggac cccggggggc gtctgccggg 120
aggcgcgcgg cgggggctac accaaccgga ccttcgagtt tgacgacggc caatgcgccc 180
ccaggcggcc ctgcgcgggg gacggcgcgc tcctggacac cgccggcttc aagatgagcg 240
acctggactc cgaggtgctg cccttgccgc cgcgctaccg cttccgggac ctgctgctgg 300
gcgacccgtc cttccagaac gacgacaggg tccaggtgga gttctacgtc aacgagaaca 360
ccttcaagga gcggctcaag ctgttcttca tcaaaaacca aagatcgagc ctgaggatcc 420
ggctgttcaa cttctccctg aagctgctca cctgcctgct ctacattgtg cgcgtcctgc 480
tcgatgaccc ggccctgggc atcggatgct ggggctgccc aaagcagaac tactccttca 540
atgactcgtc ctccgagatc aactgggctc ctattctgtg ggtggagaga aagatgacac 600
tgtgggcgat ccaggtcatc gtggccataa taagcttcct ggagacgatg cttctcatct 660
acctcagcta caaaggcaac atctgggagc agatcttccg cgtgtccttc gtcctggaga 720
tgatcaacac tctgcccttc atcatcacga tcttctggcc gccgctgcgg aacctgttca 780
tccccgtctt tctgaactgc tggctggcca agcacgcgct ggaaaacatg attaatgact 840
tccaccgtgc catcctgcgg acacagtcag ccatgttcaa ccaggtcctc atcctcttct 900
gcaccctgct gtgcctcgtt ttcacgggga cctgcggcat ccagcacctg gagcgggcgg 960
gcgagaacct gtccctcctg acctccttct acttctgcat cgtcaccttc tccaccgtgg 1020
gctacggtga cgtcacgccc aagatctggc catcgcagct gctggtggtc atcatgatct 1080
gcgtggccct cgtggtgctc ccactgcagt tcgaggagct cgtctacctc tggatggagc 1140
ggcagaagtc agggggcaac tacagccgcc accgtgcgca gacggagaag cacgtggtcc 1200
tgtgtgtcag ctccctcaag atcgaccttc tcatggactt cctgaacgag ttctacgccc 1260
acccccggct ccaggactat tacgtggtca tcctgtgccc cacggagatg gatgtccagg 1320
tgcgcagagt cctgcagatc cctctgtggt cccagcgggt catctacctc cagggctctg 1380

cactcaaaga ccaggacctc atgcgagcca agatggacaa tggggaggcc tgcttcatcc 1440
tcagcagcag gaacgaggtg gaccgcacgg ctgcagacca ccagaccatc ctgcgcgcct 1500
gggccgtgaa ggacttcgcc cccaactgcc ccctctacgt ccagatcctc aaacctgaaa 1560
acaagtttca cgtcaagttt gctgaccacg tggtgtgtga ggaggagtgc aagtacgcca 1620
tgctggcgct gaactgcatc tgcccggcga cctccaccct catcaccctg ctggtgcaca 1680
cgtcccgcgg ccaggaggga caggagtctc cggagcagtg gcagcgcatg tatgggcgct 1740
gctccggcaa cgaggtgtac cacatccgca tgggtgacag caagttcttc cgcgagtacg 1800
agggcaagag cttcacctac gcggccttcc acgcccacaa gaagtatggc gtgtgcctca 1860
tcgggctgaa gcgggaggac aacaagagca tcctgctgaa cccggggccc cggcacatcc 1920
tggccgcctc tgacacctgc ttctacatca acatcaccaa ggaggagaac tcggccttca 1980
tcttcaagca ggaggagaag cggaagaaga gggccttctc ggggcagggg ctgcacgagg 2040
gtccggcccg cctgcccgtg cacagcatca tcgcctccat ggggacagtg gccatggacc 2100
tgcagggcac agagcaccgg cctacgcaga gcggcggtgg gggcgggggc agcaagctgg 2160
cactgcccac ggagaacggc tcgggcagcc ggcggcccag catcgcgccc gtcctggaac 2220
tggccgacag ctcagccctg ctgccctgcg acctgctgag cgaccagtcg gaggatgagg 2280
tgacgccgtc ggacgacgag gggctctccg tggtagagta tgtgaagggc taccctccca 2340
actcgcccta catcggcagc tccccaaccc tgtgccacct cctgcctgtg aaagcccccc 2400
tctgctgcct gcggctggac aagggctgca agcacaacag ctatgaagac gccaaggcct 2460
acgggttcaa gaacaagctg atcatcgtct cggcagagac ggccggcaat gggctgtaca 2520
acttcatcgt gccactgcgg gcctactaca gatcccgcaa ggagctgaac cccatcgtgc 2580
tgctgctgga caacaagccc gaccaccact tcctggaagc catctgctgc ttccccatgg 2640
tctactacat ggagggctct gtggacaacc tggacagcct gctgcagtgt ggcatcatct 2700
atgcggacaa cctggtggtg gtggacaagg agagcaccat gagcgccgag gaggactaca 2760
tggcggacgc caagaccatc gtcaacgtgc agaccatgtt ccggctcttc cccagcctca 2820
gcatcaccac ggagctcacc cacccttcca acatgcgctt catgcagttc cgcgccaagg 2880
acagctactc tctggctctt tccaaactag aaaagaggga gcgagagaat ggctccaacc 2940
tggccttcat gttccgcctg ccgttcgccg ccggccgcgt cttcagcatc agcatgttgg 3000
acacactgct ctaccagtcc ttcgtgaagg actacatgat caccatcacc cggctgctgc 3060
tgggcctgga caccacgccg ggctcggggt acctctgtgc catgaaaatc accgagggcg 3120
acctgtggat ccgcacgtac ggccgcctct tccagaagct ctgctcctcc agcgccgaga 3180
tccccattgg catctaccgg acagagagcc acgtcttctc cacctcggag ccccacgacc 3240
tcagagccca gtcccagatc tcggtgaacg tggaggactg tgaggacaca cgggaagtga 3300
aggggccctg gggctcccgc gctggcaccg gaggcagctc ccagggccgc cacacgggcg 3360
gcggtgaccc cgcagagcac ccactgctac ggcgcaagag cctgcagtgg gcccggaggc 3420
tgagccgcaa ggcgcccaag caggcaggcc gggcggcggc cgcggagtgg atcagccagc 3480
agcgcctcag cctgtaccgg cgctctgagc gccaggagct ctccgagctg gtgaagaacc 3540
gcatgaagca cctggggctg cccaccaccg gctacgacga gatgaacgac caccagaaca 3600
ccctctccta cgtcctcatc aaccctccgc ccgacacgag gctggagccc agtgacattg 3660
tctatctcat ccgctccgac cccctggctc acgtggccag cagctcccag agccggaaga 3720

gcagctgcag ccacaagctg tcgtcctgca accccgagac tcgcgacgag acacagctct 3780
gagccagccc tgcacggagc tcaggccacc aagcccgggg tcctcaggaa ggacgtggag 3840
gagcgtgtga ggacacggtg gcactagcgt gaccctgggg atggcacact ctactcacca 3900
tggctcctgg gactccaccc tggaaaggag cccctcatgc gggggggaggg ccagctcacc 3960
cctgggcacc tgcaggctag tgaggagagt tttttaacct atttttacac gtcgatgcag 4020
tccacttctc tttacacaga tgtaccgcaa ctcgtgacca gggctggctg ggagggcaac 4080
gcagggactg gacgccctac agggccgagc ccaggctgtg ctggagggtg gggctggggt 4140
gcatggggag gggagcagaa cccagaaccc aggagccccg cgtgggccac acccaactca 4200
gagccggcct gagcgttcac ggccaggcag cctcgcttcc ttgcagccaa gggctggggg 4260
ccagggctgc tgttctgcac tctggggtgg gtgaggggga ccctgggctg tttgctgtcc 4320
caagcccctt ctggaagtta gaagcagcaa agggcccggg gaagccgggc atgtgagagg 4380
ggtgcgtccc caggtccccc agagggccct gtcgccgagg acctttctga aggaagcaga 4440
agacgccatt tcctctactt cacactgaac tgtcccagcc actgcatcta gggggcattg 4500
ggcggaagat ggtgcatttc catggaccat tttacactta ccttttaaag caaagcctca 4560
ttttctaaac ccctgacttg tgaagcacaa ttcagcctcc gggctgggcc acgtggagag 4620
agaggatctt ctcagcaagg cgagatcccg ggcggcggct gacatcagga gcgccaccct 4680
gcgtcctttg ctgctggttc cttactggtt tgtacggtca gcgctggaaa cttctattaa 4740
atggatgcat tctggaggca tgaagttaaa aaaaaaaaaa aa 4782

<210> 2
<211> 98000
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 2

tctagggggt gctcagccag ggaggatcag gagaccccaa ctctccccca aattggcacg 60
gagcatctcg gcaacccatc aatgaacagg actcaggggc acaggagggc tggaaaggaa 120
ggcttgctcc tttccaggaa cagaataaca acaggtaagg cttgaacaaa tcaggaagtg 180
ccctgccgaa aacgtggcct gctctagccg tggagaccca gagggctgaa ggagacgggg 240
atgacagggg acacactgcc tgcaaggtgg tgagatgtcc catcaccgtg atgccggagg 300
actgacggcg tctaccctta caactcacag cgtgctgctc ctgactgggc cccagggcgc 360
tggcaagccg caggaactgc acagacatct ccaggaccga ggccatgtcc tcccgccggc 420
catcgaactg gggcagcagg gcccgcagac gctcacagct caacgacatc cgcttcctgg 480
ttccggtcaa gaaacaaata cctctgggcc ctcctgccct ccccgagaag ggacagcaac 540
tgctagaacc tgccagatag accctgggcg cttgtcaggc agagggggct acaagatgac 600
tcagagctgc ccccgtggtc tgaagccccg agatccacat cagagcacag cctgggcctg 660
acccctggac ctcggcgaca ggctgtccag cccaggccca aaccatggct gctttgcggt 720
gtggaaaaga cagcgagggt cagaggcagt cagaagcaca gagggtcaca ggtgcacagc 780
ctcaagaggc caaggcttca ggataaagag gggctgcagg atgttcccca acagggcttt 840
tctggtttac ttggagatgt gcagtctgtc cttctcctgg gcacaggcca cgagcccctc 900
ccagctgcct gacacctggt ggcagccccg aacataatct cacccgctcc acccctttac 960

agcgccctca cccctgggag gcaccaccac tcacctgcgc tccctctcgc tgatcacgtt 1020
ccgccgaagg caggagctgg gaccctcggc caccgtaggg gccttgggcg ggcccgagcc 1080
ccgggccgag tcctcgcagc aggagagggc accagacagg gagccgctgc cgagaaagcc 1140
aagagcaccg ggccctgaga accccagaaa aggccaccag gagtcccaga tgccagaatg 1200
ggcgtctttg gggtgcgggt ggaagccaag actgggtcac gtagggacac ggcccggccc 1260
tctctgcacc ccttcccctc tcccagggtc cagggctccg ccccaggagg cccaggatgg 1320
gtggagccca gcaacttgcg gaagaacccc tgggtacagg ccttgggccc ccaacccctt 1380
ggccgccagc ccaattcctc acttgcatcc cctgacggta gggattctgg agacctccgg 1440
gtagggctcg gagcaccggg acgccatgaa ctcgcagctg cggagcgacc ccacgcgcac 1500
ggcccccttcc gcaggcagcc ccgccccctc acgtgtgctc tgcccacctg ccacgtgctt 1560
tccacctagc ccaccccacc cccacttgca atccgccccc atagcgcatg cgctctagcc 1620
ctccccacgc agccagcccg gggcccacgt gacccgcgtt cctgcaaaga aggtgctgga 1680
aagggactcg gggggtccac ccactctatg cccccgcagg acgccagggg aaggggcccc 1740
agcccaggtg gccctgcctc tacccttacc ttcccggggg tcgcctcggt tcccacttat 1800
gcggtggtct cggtgccctt gggcactttg gagatgcggg ctctgcccttt aggagcccag 1860
cccctggtgg gagtgggcgg gctgggctga gttgtttagc ccaggcctgg gggacccagg 1920
gacacaggga gggggaaggg tacccgcctg ctccccagtc gcccacgcct ccattttccc 1980
ccaaatctag tacgcttgca gacgctgcgc ctcagggtag ggtcaccatc cacacttctg 2040
ggtcgcccag aaccaggggc atcttgtccc caccccaggc caccatcgtc cgtgctcttc 2100
ctcccgctga gctctgccgg gcaccctcgg aaccgtctgt cccttcacct ggccctgccc 2160
aagcaccatc cccgctttat gccctggggc cccagctcga cccctcacct cacactctca 2220
acaggtttct gcgggatcgc gggggtcctg cccatccaaa ttcagaaagc tccggcgcca 2280
ggtgtttgct cacctccccg ctgaactcca ggagccgccc tgcgctgggc ttgagtcccc 2340
cagtacatac ttttgggggg atgacggagg gaaggggggag gtggagaccc ttcctctttc 2400
acggaggttg cgggggcccc tcagggaagc agaggggacg agggtggggg gtgaggctgg 2460
actgttggga ggacatccct ggcctggctc gtgctgaggt cgtagcggga ggaggtgggg 2520
tgggtggcag gggctctcct cccgagaggg gaggcaagaa ggagcccggg caggtgccac 2580
cacacgggga cgtctgtccg gggtgcccca gtctcctgtg gagaaggcgc ggctctgggc 2640
ctcgggctgg catcctggac tttgggccaa agatgggtga agggtgtttg gagcagaggg 2700
aggttatgta atataaggtg gtgtctccat ccctgctccg cccagccttg gctgcaggtc 2760
agacatggag gaggacgggg ttggagagga gggcaaaagc tctcggggac ctgggcccct 2820
ctcccggccc tgcccctggc cagggaggga tggacgggct ggcgatctgg ggctcctcag 2880
tggcagagtg gggccaagtt tttgtttccc taaagccctc ggaatgtcat caaacctgtg 2940
actctcctgc cgttgacaac acgtgtaatt actgctaatt aatcacagat gcagatggtg 3000
cggcctctca gtttttttctg agttccccag gcaggagggc gttggcagaa aggccaccat 3060
cttgccccgg cggcacccgc ccaggggtgg tgggaccccg gcagcagcac cggccaatct 3120
agggacctga ggaaaaaccc ccaagatgcc cacgagctgt gtggcggggg cacaggctga 3180
acctctgctg gggacttagc atcctagact tccccgagtg ttccccaccc acccctcaaa 3240
agcatctgtg ttcagcctgc tgcctcctgg agaaacaggg aaggaccctc tggagagaca 3300

ctggggaggc cagggaccac aaagtacatg gcatgcgccc tccaaatgga cctggccctc 3360
cccctggccc tcgtgggcac agtcctggct tagtgagggg cctggtccac cctgcaaacc 3420
aacaaagctc tggggacaga aatcgcagtt ctccagagct ctgtgtgagg ctgagccagg 3480
gtgacgcatg tgtaacagtg tgagcacgtg cacgggaaag ggggcccgca gggggaccct 3540
ctgcttccta gtctttggcc tgcagcatct taagttgggg cccctcccca cccgtctaaa 3600
ggtgctgtgt gtgcccgtct gggtgagagc acagggcggg gtgcagtcat ccccctcccc 3660
caggccaagc ccaggatgtg gcgcccaccc acagatgccg cagcctgcgg ggggtgtggg 3720
ggcggggggg cggggagtcg tcttgaatct ggcttgtgtt caatgaccag tgttgaccac 3780
ggcagagcag cacaagcggg aggtgctgac ggtccctggg cgcagcggct ggacgctggc 3840
ggtccgagca gcgcatgtgc cctgctgccc gccaaggacc cagagccccc tgagcccccg 3900
cccaccacgg agccctccca ggggtgtagg gcccggtggc ggcgcgcttg ggcttttcta 3960
gccattgacg aaccccgtcc tgtttttcgg agttttgagg gctcagaggg ccgcggcggg 4020
agcggatcgc cctccctacc ccgcaccccc gtcccagcct gggccagagc cgccgcgggt 4080
cccggcgcgg ccggcagggg gcgcgcgcgg acagacgcct gcacccgacc ctggaactgg 4140
cgtcttttcc tcgctaatct gcgaggaaaa aaaaaatgtt tttcagggca acgcgaggga 4200
agaaggtggc ggctcccact cgcttctccc tcgggtcggg tccgagctgc caggccgcat 4260
gccactccct gacggggcgc ggaccccggg gggcgtctgc cgggaggcgc gcggcggggg 4320
ctacaccaac cggaccttcg agtttgacga cggccaatgc gcccccaggt acagtctgct 4380
gcgccctccc cacgcgggga ggccccggtc taacctaaga cccccaagtt ccccctcagg 4440
ctcccgcacc ctccaggacc cgccattccc agggccatcc aacttcccca ggacccgcga 4500
gtgccctccc aaccaccttg gggaacaggg gcgcccctca gggtgggccg cactaatcag 4560
caggtgccga ggcagcagcg tccgtcccca tctgtcctcg acctggtaag aagctggggg 4620
gagcggccgt ggctacatgg gggtcctgag catctcccag gtgtggggag tggcagggag 4680
gctgggggcg gtgcagggcc ttccatctcc cccagcccct gccccacccc agcttgggga 4740
ggaaggttcc atccttcttg tgtggcatgg cagtgctcgg ccagggtggg gtgcccggcg 4800
aggttacccc acacagtagg gggtttccag agcaaccttc caaggaagag tccccagtgg 4860
gaagtgggct aagtggctgt cagatgaggg cgggagtcct gggttctggt cactcctcgt 4920
tccccgctgg cctatccctg ggaggagagg gccagttgag aatggcattc aggtgacctg 4980
gagctagctg ttccctgtgc agtgtcctgg gatgccatgc gtctgccgtc cacccagtga 5040
ccagtgcaga ggcacggacc ggcagctgag tgggacagtc ctgagcggag gttgccccag 5100
ggtccaggtt ccccatcctc tcccccatcc ctcagctctt gaaaacaggc aagtctgccc 5160
ctcaccctgt ccccagagcc agactccagg gaaccctggg cagagccggt cactgccttg 5220
ggcgaacccc tccccaccag gacagagccc tttcttctgg atcctgccca gtctcaggct 5280
gtcctgaggc cagagaaggg ggtggaagag catacctgag agcgggaggc ctggtgcggc 5340
tgcctgtttg ttctatggga ctcagtttcc ccgagtgtaa aatgaggagg tagggcggat 5400
ggtctttaag ggctgcctct ggtgagggac caggctggag aggaggttcc cagaatcaag 5460
aggcaggcac agcacccacc tggcacccgg gggagtccgg ggtacagcgt gtgtgaggag 5520
caggtgctct gagggtggac agtgacttgg tgatgtcctt gggaagtggg cacagcctgg 5580
acgtgctctg agggactatc cgggggatgc ctgtcaggca cagagaaaat gaccccaagg 5640

gggtcctgga ttgccctcat ctttgtgggc tggccggccc ctaccatctc cctccccagc 5700
ctagcgttgc cctccctggc cattctgctg gagtttatca cctaccctgc tgggcctgac 5760
ctgctccaga cgagccggca ggacagtgtc ctcagggtcc agcctttagc tccaggcctc 5820
atcctccggg tccttccaga cacctgtctc tcccaattgg ccctgcccac cggcccggga 5880
cagctcctcc tccccgctgg actgagctgg cctccgttgc aacagagatt ccctgtcaca 5940
ctgcaggcag agcagccgcc ggcagtggag ggatgtcagg cgtcaggctt ggggagggag 6000
caggacctgg gcttggctgg gctcgggagc ggggagctga gctccaggtg aggccaaggc 6060
ttgcggccca ggcaggtggc ttcagctgca gaaagaagaa ccttcgtgct gcctggtggt 6120
gggggagct ctgtggggcg ggtttcccca ccagctctca catggggagg agggtgccag 6180
gcaacagcgt ggtcagaacc caggccctgg agtccatagg tcttggtgcc aggccttgag 6240
caggcctctg tctttcctgg gtgctggagg atgccagcct tggtgctatg gttcagaggg 6300
gccaggaggt gcttggacac cccaccccac tccagtgccc cagctcaaac ccccagctcc 6360
acgctagtgg tgtccctgag tcagcctcaa ggccatcagg ccggaaagtg gggctccaga 6420
gaggagctcc tggccttcca gtttgcaggg gtcttcacgg gcctctggcc tccaggctcc 6480
ctgctcccac ctccatgcca tggagtccca ggccctcagc tgcctcccca caggccctgg 6540
agatgacagc tgttgtagga cagggaggga ccagtggccc tggtggcccc agagctggca 6600
agtgcccacc ccctgcccag cgcacttcgc atcagagccc ctgccaggcc tttcctggaa 6660
ataccacttc ccagcagctg tgctccaggg cgggcctggg accctctagg ccctgatggg 6720
atcaggccct ggcatcctgc cagggtacat gcctggccca aggtcctggc cagccctcca 6780
ggcccatatt agggagcagt gccttcagca gcaggaagta gctcagggct catgggaaag 6840
gtttgagggc ccaagatacc gcccagcact ggccggcagg agggacggct caggccacag 6900
ggaactcagg ggtctgctgt ggcccaggag tggccacagt aacagctcag gaggacagag 6960
gtgagtgaga agggagcaga cagggtcccc acgagggcct ctgcttctgt tccagtggct 7020
ggcctgggtg tggcctgtgt cctcgcaccc ggcagcctcc aagtgtgctg gtctggttca 7080
cccaccgtat ggggagctct tgattaacac agaaaattac ttgggacgag cctggtgtgg 7140
cagtagtggg gccttgctgt ggggccatct catgccctcg gagggtgttg gggggcatct 7200
cgggctctcc cctgaggctt tttgtcctgc ttccccggga tgcaaacttg caggctttga 7260
cccaggtgcc atcggccctg gaaagggtgg cacttctgtg tctcccacaa acaatcccag 7320
gtttctctgc aacaggaaag tttgtccaag tgtgtcccag ccctgcatgg gtgagggatg 7380
ctgaacgggt atcgtgtacc caaaaacaag tgctgtgtgt gcatgtgaac ctgggcgctc 7440
cgtgagccag gcaggcgcac cgtgggcacg tgtgtgagag ctggaggagg atgtgtgggg 7500
cccgccagcc agcttgtgtg accttgaagt caccggtcat gagtctgggg aaaggcaggc 7560
tgggctcagc gtgcccgtgc taggtggctg ggtgccaagg cccggttaaa tgggcatctt 7620
tcaaaggtgt cttgggacct ctcccagctg tgtgtgtgga taaggccacc catgttcacc 7680
cagacccact ttcacctgtg gaacttggaa gtgagccagc ggggctggaa ctgaggccag 7740
gatgcgattg gcccagggag gtgagaccag tactagcagc tggcaagtgt aacaggtttg 7800
caggggacag tggcagggca gaggccgcga gcttcctggg gtaggtccct gggaaggccc 7860
tccttgagag ggggcctcca gctgctccct agatcggggg cgggaggtgg gggaggtggg 7920
agaggagggt ggcctcactg gagcagaggt gggggcatca ggagatggag ggcattgcag 7980

gaccagggtc tggactggca caaggcgggc gccccgggag gagcagaggg cctggaggag 8040
cttctgggaa ctgtgtctgt gaggttggtc catcccagca ctgagatgca gtagctgtgt 8100
cagctctggc gagtcacttc acctctctgg gcctcagttt cctcatctgt agaatgggag 8160
tgctagcatg gaccttacga ggttgtgttg agcccatgct gacagcacat acttggtgtt 8220
tacaaagctg tgttggcgtc gggagcttgc acaccagcca gttcgtcttt gccttgtcac 8280
gcaccagcct gtgttgacac gtcagagcta agcatttgtc cggtgacttc ccaagatgga 8340
ttcttaaaag tggaattgcc cagtcaaaag attcccacag tgttaatgtt tgccgcatgg 8400
cccacggccc ccaggggtga gaatggctcc tcctcacaac agtgccgggg tgtggtgtgt 8460
gccagctgcc accgtctcct ccttggcacc gtcgccctgg ggcacctgtg tcctgccagg 8520
caccactcag gcctcggagg ctgagacaca gctggcccct tggtgcccag gaaaggcaca 8580
caggcctcct cctttgtagc cactctgggg cactccacaa gaggggcaaa gagggcttcc 8640
atctgcctgt gactccctcc aggggccaga agtgggtcct catgcttcac aggcaccaat 8700
agtgcttttg cctggggcag accccagctg tgacagacag ccagggctca gaccaccaca 8760
cccagcagct ttccagtaga ttttcctgac cccagccaca ttgagggagg gggctggggc 8820
aggtattggg agcgccagtg agttggtcat tttctgagca tgatggcagc tcagggtacg 8880
ggcccctaga tggagcaggg gccctgtgcc tcagcctccc taaagtggcc cagccctccc 8940
agagttcatt ggtgctgagg aaatgaagcc tcacttgtgc ctcagttccc agacaggccc 9000
aaggccaggc acggtgggtc atgcctgtga tctcggtgct tttggaggct aaggcgggag 9060
gattgtttga ggccaggagt tggagaccaa cttaagcaac atagcaagac ccctgtctct 9120
acaaaaaaaa aaaaaattaa aaattaagat cagataaggc ccggtgcacc cctgcaggcc 9180
atgccagccc tcaggtgctc agcatggcca gcccagggac ctggcacagt tctctggggg 9240
aatgagcagg ggcatggtgg tgcctcccat agctgtggga gaggggcggc ttctcctcca 9300
ggtgcagccc ccaccacggc ctccccaccc tcaggctgtc caccctagga gggctgtccc 9360
caagggtccc ctgccggctc caggctgtgc tccttgctat gatcaccatt gcccccagca 9420
gccagctcag ctcgagggta ctgacagctg acgtgtgcag tcactaagca tctcccagca 9480
gccacagcgt ggccgggggc aggggctgtg ggccgatgca gctggagaac agggtgtggc 9540
ctgtgagaag gaccagccaa gggtcctggg cacccagggc ccaggaccct gagatggact 9600
tgccatctga ccctgagtga ccagcacact gctgcctgct gcaggggtg gggacagcag 9660
aagggctcgc ctggcgtctg gcccaagccc aggcttctgc ctcccccgac aaccttgggc 9720
acgggtccag gggtgatggc ccccacagcc tcgcctgggg cccctgtgtc cactgtgctg 9780
ctggccttcc cctcttcccg ccgggctggg agaaagctgc tctgaagtct gtctggataa 9840
atctacagct tgatttcggc tcctccatgt gttctgagct ttcactttgg atcctaaagc 9900
atctcaggag atggtgctga gcagccaccc tcgcatgggc aagaagcccc tcccctaaag 9960
agagacgtca ccgaggacgc ttgcctgccc agctgcctgg gcatctcgag cagctctgac 10020
tttttaatca tcgtgcaaag gaagcgttga gttttctgcc atggtcagca gagaggttct 10080
gcagctttgc acttgctgga cactaagccc agcactcaga caccccacc acagtgatgc 10140
tatgcctgcc tgggggactc tcctggatgc agggtaggga tgcccacaca catacaggca 10200
catgcacaca gatccatgtg catgcacaca tatgtccaca tgtgcacatg tatacatatg 10260
cccatgtaca tgtatgcata catgcacatt gtacatacat gcatgcaatc ccatccacac 10320

atgcatgcac atattcgtac acatgcctct gcatgcaaat acatgctcat ttacacacac 10380
atcagcatgc atgtgcgtat ttacgtgctt acatgtgctc atctccctcc tccctaactt 10440
ctctgtcaaa catggctcgc ccagctcctg gaaattttga actgagtgtg aacaagaatg 10500
tattttagga gagaaacctc attcccttag ccaaagacag tcacaatctt tttttgttgt 10560
tgttgtttca gacagaatct agctctgtca cccaggctgg agtgcagtgg cgcagtcatg 10620
gctcaccgca gcctcaacct catgggctta aatgatcctc ccacttcagc ctcctgagta 10680
gctggaacta caggcaccat gcctggataa cttttgttat tttttgtaga ggaaggtttt 10740
tgccatgttg cccaggctgg tcaggaactc ctgggctcaa gtgatctgcc tacctcgggc 10800
tcccagaatg ctggaattac aggcgtgagg caccatgctg gaccacaagc aatgttaaga 10860
gaagtctttg cgggaaagga cattttatcc aggacttcct atgctgatcc tgagaggcag 10920
gctccttgct tctttctgag ccccacccgg ggcagaaata agggcctggt gatgctggag 10980
tttagggaag gacatcttta gcccttagct gttccgtttg ccataacaca catcgtgcat 11040
gatgtattca ctttgcaaag cacaatgggt gagacgctgc cctagaaccc caccctgccc 11100
ccagcactgt ggctgccagt gtgtggggac agtctctata tcacctacaa gctgggtgcc 11160
cagagaaacc cacctcttct ttagggttct gtggaaagcg gtcgtgttta gtttttaaat 11220
ggggttcatt atatgccatt ctgtttgtgt agtgatgcat ccacacgggc tcacgcaggc 11280
tcacagagac ctgtgccttc acagagcagt cttggctgta gctgtcagtc gctcctcagt 11340
tcagggacgt gcaggctgtt ttcagtgttc accttcacac atgaggccgt gatgaaaatc 11400
catgcctggg cctcctcggc cacagatcaa aaatgtcccc aggtagaggt tccaagttgg 11460
agaggaccca cgattccatc ataattaatc cactgctccc agtcggctgg acactacatg 11520
agagccctgg cttgcagaac cccccgttct gtaaccacag ccgatcactg gcgcaggaga 11580
ccgtccaact ctgcatctct ctaattatta gctaggtggc ttgtctttac ttgtgcgttg 11640
ttttccattc ctcttctttg aacctcactc atccatcctt tgagtcgttt tctttttga 11700
gatggagtct cgctctgtca cccaggctgg agtgcagtgg tgcgatctca gctcactgca 11760
acctccgcct cctgggttcc aacaattctc ctgcctcagc ctcccgagta gctgggatta 11820
taggtgtgtg ccaccacaac cagctaattt ttgtattttt agtagagatg gggtttcacc 11880
atgttagcca ggctggtctc aaactcctga cctcaggtga tccacccacc ttggcctccc 11940
aaagtgctgg gatgacaggc ttgagccact gcacccggcc atgttttctg ccagattgtt 12000
ttcctttcca cgggacctgt aggcaccagg ctgtgttctg atgattattc tgttgcaaat 12060
atgttcttcc tgttggtcgc ttattctttc cttttgccag tgatgtcttt tgttaaacag 12120
cagtgttttg ttcagatgta gaagctttta taaatctatt cctcttggaa tagatgattt 12180
ttgggtttcg tgtattaaat aaaaggcctt ctcagctctg aacacttttc cctgtatttt 12240
ctttccatct tgtccttggt ttggggctgc agatggggtc taatcttatt ttatccaaca 12300
gaagacactg catagcatag gctggagcca ggtactgggt tcaagcaccg gccctcccaa 12360
ggcaagggga caagtgataa acaaggacaa ataaggaaca aggtcaagtg catttctgaa 12420
gttctccggc ctccatttct ccatcaacac aatgggaagg atgtcgcccc tcctgatatt 12480
tgcaaccgtg acttgagtca ggacaggtgg agctgcactc gttccaatac cataggacga 12540
ggagtgcccc ccgcctcctt tctcaagcct ggattccaac gtgggcttca gctggtcaag 12600
gcactctgct gtgtctcccc actctctgtc ttttcttggg ccagaccgca gagtgtcagc 12660

tgctgtggct ggacattggt gctggcagca gaagacgagg gccctctctg ttccttttca 12720
caactgctgt ggctgttctt gcacgtatag tcttcaggat taatttttga aacagttcat 12780
caaattctga gaaaatagtg atgcgctctt gattggcggc gattcccttt acccgtgtgt 12840
ttggagaagg gactgttaga ccctcaggaa gaagacctcc gtcttccgcc agcgacagct 12900
tccagtccat ctctcaggaa cgctgtgcgc ccctgtgggt ttggggctcc cgcgcctgct 12960
gtgagcaggg ctttctcccg gtggctctct gctcctgctc tccatggtgc tcctgggttg 13020
gccgccatac taggttccgt atttgctcta gtaggttttc agttgattcc tcttgggttt 13080
tccagtaagc aatcatgcca actccaaaca gagccccctt catgactcct tgcttttatc 13140
ctttttctcg cagcagtgca cagatgaggc ctcctttatg atggcaaggg cagcctcaca 13200
ttcccaactg gaacgggaat gcccagagcc tttggcggga gaagcttgtc tttaagcact 13260
ttgtcagaca gccctggctc catggccacc gggaacagat gcagggggag tgagaagcag 13320
gcactcctgg ctatcagaag agccccccag ctggccaaag gcagcacagc ccaaggtgaa 13380
cctggacctg gcccccaccc cagtgcctct gccgggacct cagtgacgct ccttgggctc 13440
tgggagccac ttgtccttgc caggaactag ggatggagac tggcttctga gaactgttct 13500
caggattcca tgccaccacc tggcttgcca gggtgcctgg cgtgcagctg gctctcagtc 13560
catggcagct ggcactgagc acagctgccg ggctcccctc tgatggggtt gtcagggtca 13620
gtgcacgtga ctacgtgtgc accaaacagc tgacggggac ttcctgttgc cgtgcccagg 13680
tgtggactgc ctcgctcatt cttggcctct ccagatggat tccaaaagtc agtgtcccaa 13740
gcctgagctc tctgatgggc ctcagctgag cggagggggc acgctgggcg ccggccaccc 13800
tgggtcatag cctttgtcca taagagctca gccaaactgc tggccacgct acacctgctg 13860
tagctgaagc actcacctgc aggccctgtt ccgcgtgcct caggcatgct gtctggttac 13920
atcttcacac tcttcctata agggaacagg catcagtatc tcccttcacg catgagcata 13980
caggctcagg gaggtgaagt gactcgccgg gggccgccca gcaggactga tgggccagga 14040
ctgaactcat gccagcggga ctcttgccac tctctgggcc tgcagggtgt gtgctgacag 14100
cccagagagt ccccaagagg agcagcgggg tgctctgagc ccctgggctg ccccggcctt 14160
gtctaggggg tgtgctgtgt cccgtcacct cagccctggc tccaaggggt gtgtgagtcc 14220
cacaggttga gctccacacc ttgtccagag agtagtgtaa gggctgagga gagggacacc 14280
ttccttaagc caccaaacac agaattctta tggaaattgg taattatttg gcacagcagt 14340
cactcagaaa ataaaaagat catggatgtg gccttggggg tcctagattt cctccagggc 14400
cccttgggtc acacagggag gacagcgcaa gagaagaggg ggtgcagaat tcgaggtggg 14460
ccccagggtc cccgtgtctg gctatgccag ggttatgttc cagttccacc tgaaccagct 14520
tcaacaggga ccagaccccc caacactccc ctctcccccc gtgcccaaaa aagctggccg 14580
atgtaggcct tcctgcttgc gaaaagtctc aaccagaccc cgaggacacg gggagcagct 14640
gttttgctgc tgtcctcctg cgatgggccc ctttcccaga gaccctgtag ccccggccct 14700
cagtcccagc cctcagccaa cacaacagcc aaggatttta gccccggccc tcagccaaca 14760
caacagcgaa gtattttcaa ggtttctggc tctgtggggg gaacaaggca ggatgccagg 14820
aggcctgcag gacacctgct tatggccgtg tgctcgctca agtgtcaaag cagcttccca 14880
agggaagaag ggcatcttgt ccttgtcacc ctccccaggc cacatctggg gagcaggggt 14940
ggggccaggt ctctggactc ctggtgcact tccttccccc ggtgactcct gaagcaagcc 15000

aaggtccaag cccctgagct tgtccatggg ccctgccaag actgggcctt gaggccagga 15060
ggaggaacca gagccgctca aaaggcagac ggggtgggga cgggaggagg cagccacgcc 15120
tgaggagccg gcagtctctt ggggttttgc cattgaaagg ggctttcagt gaggaaggca 15180
caaaatcaag aaaatagagc cccgacccct ggccacgtgg ttcccctgcc tgcctgcacc 15240
tccccatggc ccagccagct tgtgactaag gaaaaacatg cagctacgct gatgcagtta 15300
ggaaaatgtt atttttaaa tgctgccaga tcctgggggt tgaacctgtg acctcagaac 15360
aaggagcagg gtttggggca cgcacctgct gcctgcagct tcagcctggg gtgcccatag 15420
ctccttgcct gctgcttgtc tgagggttag gggacacagg agaggcactt ggtgggggct 15480
caaggaatgt gcccaccct cccgacttga ggagagagag gagagttttg tagcatccct 15540
ggacctggtg ttccaaatga gtggcctctg tgcagggcct acgggcacag cacggggagc 15600
tgggtatggt cagagcctcc tgcccctgcc cgtgggggag ccagccccct ccatcccccc 15660
tctgctctcc tgctggcctc gaagccttga acaagggccg gcctgggcca ggtaaggagc 15720
tccctgcccc tcagctcctg cttctcctgg agcagccaaa actcacttca gtgggggaca 15780
tggggacagg aaagatgcaa gacccctgga agacacctgc ttgggccccc aagaactgca 15840
gaccaccagg ggtcctccca ctctacctgg tgtgccacga tgcccctaac ctgcgctgcc 15900
agctctctgt gtccctttga tccctcacct ggtgacagtg gcagggcagc tcagggccca 15960
gagggcctgg cagccccccg gggttctgac ctgagctgag ctgctccgcc tggggaggct 16020
gcaaacaagg gtgtcttctt aggcctcctg gtcactccac cctcacccct caacagcctg 16080
agggtctgag acgggggtct ctggggctgg accctgaagg aagattgagc agccggcctc 16140
ggcaaagacc ctggggacgg ggaggggagc tggggagttg ggaggggttg caggggtgtg 16200
gcggggcttc agagcagggg gagggcctcc atcctggctc ttgggggatc agggaggagt 16260
ggtgcgcgcc tgtccctgag ctggccatga cagctcccgt ccccccttacc tcctgccagg 16320
ccccggggcc gctttggagg gagccccgcc ccctgcccct gcgcagcccc cgccctagcc 16380
ccagcccggc gcagccggtc ccgcgcgccc ccgcccgcat gtgccgccag gcccgccccc 16440
gcccggccgc ccgcccgccc ggtgggtcgc ggtggccgcg ggctgcgctg cgcgggccgg 16500
gcctggcggg ccgggggctg cgcgcgtccg cgagggcgcc cgacgcgggc tgaggggcgc 16560
tggcgtgtgc ccgcaggcgg ccctgcgcgg gggacggcgc gctcctggac accgccggct 16620
tcaagatgag cgacctggac tccgaggtgc tgcccttgcc gccgcgctac cgcttccggg 16680
acctgctgct gggcgacccg tccttccaga acgacgacag gtagggaccg ggcgcggggt 16740
gggggctggg gtcgccgtcc cggcgccgcc gcacgcccgg agctgtccgc ggtgctgacg 16800
gccggtcccg cgcgcccccg cagccgccgg cgcccttcaa cttttcccgg cttctgggga 16860
cgcagaagtt tcggaggggg tgcgggcagg gggaagcatc ttctcgggag ggggtctccg 16920
gaggagggcg cgggatgctc ggagctgcgg agtcttccag agcccgactt ggggcgcgga 16980
ggcggagggc ggcctggcct tccggtgtct gctcccaacc cccagcaccc cagtttttct 17040
ggttttgggg gcaagccagg gccggaagcg ccccggtggc ggagcccgca gcctggctga 17100
gggctggcgt cctccaggct caggcagcgg tccttgatta attattcaat gagggagctt 17160
gtccttcagg ttcgtgacct ggtcacttat tccgagtcac cgtgtccccg tcccctcaac 17220
atctcctggg ctaaaaaggc aaaatgaatt gtgtctttca gttaaggacc aacaggatga 17280
gcccatggga ataattcatc cgctgagggg gctggcagga agctggaaga aatgttgctt 17340

ttctctcctc cttttcccca aatagctgtc ttgggtaaac acccagcact ttagctctgc 17400
caggctctgg ggaggcgctt ttttgcctgc aagtgaaggc aagtgctctg aggactcacg 17460
cggagctgga gcccgcgggg gcttcaggtc aggaaccgct cctcttccag cgtgtagggt 17520
acggcagggt cggggttgtc actgtctcca gggctccgtc accacccagc cctgggctca 17580
gctagcaaat ccgcactttc ccccaacaac gcagttattc cggttagcac acaaagtaca 17640
cgaggttgaa aatggtcagg acacaaacag ctttcagaat aatctactgc tgaaaccgca 17700
gctgaaaaag aaatcatgtt tgtaactaga gtcagtccta gggactgtat ccatgaggac 17760
catgaagatt tgtaaaaagg gggtcttaaa acccctctgc ctgcggggaa tggaatattc 17820
taccagacct cccataacat ttggttgtgt gaaccaagag tcaggagtgg ggactgagcc 17880
cagtcttcat ccactcagaa tcagggagtg agcgtcctgc agagaggcct tttaaacttg 17940
gtttttcatc ttgttgaact cagtgctcta ataatgagcc cacctaagtg caaatgccca 18000
ggtgaagagt ttagtttatc tccctgtgtg ggcagagggc agtcagccag gctggtccca 18060
gggcggcgtg cgtggctggg aggctctcct gggagccaca caaagcttcc ctaggccgaa 18120
tccgtggact caacatcttt ctaagccagc accagcccct cagatgcctg ttcagctggg 18180
acttggttaa ttcttgaaaa cggcagccct gggagatcct tccgatattg ggcaggaagt 18240
ggtgtccatc cgcctaatgg tgcctggggc tcccagatga ctcgataacg cctgtggctg 18300
tggttgatca aattgtaatg ctgtattcct gagtgttcag gagtggacag cagaggcttt 18360
tgctgtccgc ctagagagaa ccatgcccat ccctgggaga ggagaagctg gcatgggatt 18420
tcacaatgag tccctgatcc tgggtgtggt tttttaaaat tgtggtaaaa tacataaaac 18480
agaatttacc gttagtgaca tttagtacac aacactgtgc caccctcacc actgtaattc 18540
gagaacattt gtatacccta gaaggaatct ccttaaccac tgggactcac tccccaatgc 18600
ccccttatcc cccagcccct ggcagctacc gatttgcatt ctagcggtct tggcgtgctg 18660
tgcccactgg gcacatgggt tgtgtgccga tggtattagg aggtggaccg ctggacgtgt 18720
gtggctgtgt gtgctagcta gtgcgtggct gtgggtcctc tccaggaaag gcccatgggg 18780
tacagggcat ctgtgccacc cccacaagtg ccctgctctc tctggttgga aatgaagtat 18840
acagtgaggt tctattggag ggagagtggc cagggattag agcttcgggg ctgtgtggtc 18900
gccatacctg tcctgtggcg ctgtccctca agatggcctc agagatgctg tgctgcatac 18960
cttttctcat gtgtgaagga tgggagtgga cctggccctg tggtggtggt gtgcatagga 19020
cgggagggga cctggcccct gtggtgttgg tgtctatagg acaggagggg acctggcccc 19080
tgtggtattg gtgtctatag gacgggaggg aggggacctg gccctgtggt gttggtgtgt 19140
ataggacagg agggagggga cctggccctg tggtgttggt gtgtatagga tgggagggag 19200
gggacctggc cccagtggtg ttggtgtcta taggatgaga gggaagggga cctggctctt 19260
gtggtgttgg tgtctatagg atgagaggga aggggacctg gctcctgtgg tgttggtgtc 19320
tataggatgg gacagggagg ggacttagct tccctctgag agtggttccc cacttctcac 19380
ctctgagagg aagcttgggc ctggtggaga tggtggcctt gggcaccccg agatctggaa 19440
ggtgggggggc tgctggtcgg ctggtgtcca gcccggttcc cagcagcttt gcctggctcc 19500
ccctggaggc tgcgggggct ggtgaggctg gctgggcaca gtacaggagt gggcaacttt 19560
ccgggggcgc aggggcaagt gagttggggg cttctgccca agtcacctgc cagctcgcca 19620
gccgctgccc ggcacagctg aacccgctcc tcacgtggac tcaggccctc ctgagaaatt 19680

gcctcgactg gatgtaagag agggtgccct agaggcctag gagcccgggg aacccccact 19740
taccccaccc aggaatggca gctccttggt ctcagcagca gcctgggggc ctctcctctt 19800
gaaggcagct cagggagcct ggcctgaagg gtttctcttc ctcaaacctt ctttgcccaa 19860
aggggcttgc ttcagcctcc atggtagggt tgggtgagtc tggcatggcc tctctcatga 19920
ccccgatgct ggaatgggtg ggcaacaatg agggaaatca ggatgctgac aggggtcctg 19980
aggtcaccca agccctcccc tatccataag gacacgcacg tggggacccc agccctggct 20040
ctgtggaaac cccaagctga cctggaggag gggatcagcc gcttggagga ccctcctggg 20100
tgcttggggt ggggtctgat gcctctatct gccattagaa gccatcccat atctcctcat 20160
cttcctcctc atccccagtg cctgtgcctt ccccttcctg gagtggagac caggggtcgt 20220
ctgcctggcc tggtgggacc cccttcctgt gtactgcagt gactcacagg agccgtgtga 20280
ggtgggagga cgtgcttatc tgaatgcagg agggagtgca ggcggggtct ggaggccata 20340
gggggcccag gtctgaaagg gctgagccca gcaagacctg cctgccggct ctgggtgaga 20400
aagcccttag gtagagggga ggggacactg ggatggggtc ctgggctgtg gacggaaggg 20460
ctggtgtgcc cggacacggc agcacaggct ccactcgggc ccctgaggga ccatcgtggt 20520
ggccttggcc atgggggtgt ctcaggtctg ggtaaggtgg aagtgccgct tggtctctct 20580
ctgcaccagg ggaagagatt gaggggcagg gagacccaac catcagcaca gggcaggtgc 20640
aatgtggggg ctcagcacag actggcaccc ctcacgccct ccctatttct accctggggc 20700
aggctctgtg agggaagcgg gtgctgctgc caacccctgg caggctgtga gcgagcaggt 20760
gggcgggcag gactcgggct tcctgtttcc cccgggagta gagcctctgg cagtgagtca 20820
ccacagcctc catcgcccgt ggccttggac agagaagagc tcggcgggcc atgtgggcag 20880
aggaggctgt actgctgggc aggccgctcc cagcggggat gacccagccc atcggtaccg 20940
cccggtggag gaagtggaca gagttgggag ctcactcacc tcagggacct gatggtggac 21000
cctcaccact gcttaccaga tggtgtctcg ggtgctccca tggagcagca ttcagccaca 21060
gtccacctgc gcccaggctc tggagcccct tgagccatgc tgacagtctc actgcccctc 21120
tgcctgggag tccaggggca actgatggag gccctggccc tcccagccag agccagctct 21180
caagagtgtc ccggaagcct aagtgagcgt catggccctt ggaggacaca gacttgggct 21240
cttcttctgc agaggggtta acagccccca aagggcagct cgaggagcca gcgggacagg 21300
ggctgcctga gggcttgggt cctgacggtg tccccgagct gggtcccagg caccttgtgc 21360
agactctggt ctgtggcagt ggaggtgcgg cttccatcct gccctgcact gaggctcagg 21420
aagatgctgt gtatgtcggg ggatgcatgc tttggggaca cttggggctg tcacaccaca 21480
ggcccatctc tccaaagggg cagattccag acaaggagtc ccagtgggga ggggtggggc 21540
aggcagccac cccccgccat gctgcaccag gacccagccc accggggcca ctgaagccac 21600
cactggaggc aacgtcaggg tcgccaacac tcccaggcat taagcaggac atgagaggtg 21660
ccaggaaggc cctgcccact ggctggggct tccggcaggc aagaggaagc ttcgtccctg 21720
agcatggcca gggccactgc cttggctcct tgggccaccc caagctgagt gccccaagct 21780
ggtgccatgg ggcccaggca ccagggtcac ctgggaaggg agtggccgcc ttgccacaga 21840
aagcccggcc ccagtgcagg cctcccgggg tcagaacact gccccagagc ggcctgacca 21900
ggctgtttca ttagctcctc tgacaacaga gaacggaact tgacttggtt ctctggagtt 21960
gagcaacacc aaatattttt tcacacaaca agctgagaag tggaccacaa acagggcccg 22020

gcattgctgg gaacacgggg cagcgggcct gcgtggagga tggacccctg ccggccccac 22080
aggcagcaac tgtggatggg ccaggcaggg ccagcaggag caggaatggg tgcagaagga 22140
gggggcagcc cagacccctc cctggccctg ctggatgcac cccttccatt cacccgaccc 22200
taccccacag tgaatccagc tgccccgcag ggacagggta gctgggaaca gagagaggct 22260
tctctcacag ggtgaaggcc ccaccaggcc tccaagcaga aggggttgcg gtggggatgt 22320
ctctaggaac agccctgccc tccgagccct catctgtcat ccttaatagc tgaacaattt 22380
ctcagctggt cggggaagtg ccttgagacc tgggtgactc ggtgtgctga gggccttcta 22440
gaatcatccc tcctgcgaag agcctgggat tgcataagtg ccctcctcct gcccagccct 22500
cccagctcca tcatctcttc ctatcccctc cccaccccca tcatcctgcc cccacacacc 22560
agcctggccc ctgctgaaga agcagggggc ccaggcagcc ttcctccaga gggagctttg 22620
ctccgcctct cttggggctg ggggcggggg tcctgcctgt acccccaacc ccacctgctc 22680
tctgaaggcc actctgggac cctgagctga gaaggcccgg gagccagccc cagctccctg 22740
aagggcactg agcccagagt ttctgcgtga aggcgtgagt ggcctgggca ggacctaggg 22800
cacaggtcag ctctccttcg ggggtgctct ggggaagcta gggctgggct gcgcctgcac 22860
caccctgctc ctgccttagg gccccaggtc cccatgtgac agactcaggt gtagctggag 22920
ctttgaaaca gagggggaca gtcaggagga agggtgtggc caggcctgac ccaaaggtga 22980
gggtggggca cgagggacac acggccgagc ccaaggggca gtggtggttt aggggccgtg 23040
aaggttcgag gaggagtcgg ggaaccatgc agggtgaggg ctggggtggg agaggcctgg 23100
agctgagttt gggaagggtg gcccctggac tgggggaccc ccagaagggg ctgaagtggc 23160
ccccaacgct ctcggcctga gctgctgggc cagccccagc ctcgaagcca ctccgctcca 23220
gcaccgggtc ccctggcgtg cctcctgccc agagctgctg agctcaggga aacgccagcc 23280
tgctcagtcc ctgggggtgg tggggtaggg ggtggttata tttaacattc tgcccggggc 23340
catcctgctg tgtgcaggcg tactaatagg gcagggaggg gccaggtggg atcccagtcc 23400
tgcccctggc ccttctcgcc ctggggccct ttccagagca aacacccaca ggcttgggag 23460
gacacggcca gcctgagaaa tggccttggc caggccggtg gggcccaggc aggctggggt 23520
ctcctggccg ggggagggtg ccggccatgc gcataccagg agccaatccc agagcctcgg 23580
ggccgcctgt ctgtctttcc tggacccccc tggtgtgcca cctgcatgat tgagtcaagg 23640
tctggtttat tggagcagga aaggcccggg atggtgtcca aaagttctgg caggttccat 23700
gtgctttacg gtgtcctgag tgagtgaaat gcatgtcatg atttctccag tccctttcca 23760
gctcagggtc ggtttgcctg tgttgccccc actcgactgt ggacagggct ggaggccagg 23820
cctgctcgcc cttgtctcct gggcccccta ccaggaagca gggtcctgga aggtgggcct 23880
gagtcagggt gggggaaggt gacgcctctg ctgtggagac tgtggctccc gggtgggctg 23940
caccttcctc ctagccctgt ccctccctcc gacggtgggt tccaggggct tgcgttgcct 24000
ccagccctgg gtgaccaagg agtgggcagg atcaacagga gggccacaga ggctgtcggt 24060
gaccagggcc catcacatgt gaacggtgtc ttgtggggca tcacctggct gtgggggcat 24120
ggaggagggt ccgtgatacc cctgggccca gggctggctc agtcctcagc ctgtgcgtct 24180
ttatgactca agcgggggggc ctctggctcc cccaaacaca cccccaggat atccagggag 24240
accctgagag ggcgaatccc gcgtcccctg gggctgcatc ccccgtccca cccctggggc 24300
cggcacagcg gggcacacgg cttcatcacc aagcccatgt cccagggact catgtgtgtg 24360

acacaaaatg aaattcctcc cgcattagtg taaaacagaa cacagatgcc cagtgggagg 24420
ggctggcatc ctccgcgtca ggaagccacc aaccgtttgg gcttcaggtt gtaattccca 24480
atgcgctccc tccactgttc cgtttccatc atccggcgcg tccagctgaa atggaatggg 24540
tgtaagtgtg tttatgcctc gtctcagtct tcccagctgc tatggaaaag caccacagac 24600
ccggcagcct cagcaacaga gatttatttc tcagttctgg aggctggaag cccaggatca 24660
aggcgccggc ggaccaggct cctggtgaga gcatctctca ggcttgcacg tggcgtcttc 24720
tcactgcgcc cacggggcag agaatgcagg ctctctgctc tcttcctgtg gggcactgct 24780
cccatcccga ggccccactc tcatgaactc gtccaagcct actcacctcc tgaaggccct 24840
gtctctaaat accatcccat cagcggtggg ggcttcaaca agggaatctg ggggtgcaat 24900
tcagcctgga gcaggcttgg agggaaagaa ggggacgctg caaaagatgt cgtgggaaat 24960
cctccggggg attaagttgc cccttcattt caaattcctt aaacttcaag ggcatctgcc 25020
aggtccctcg ggagagcctc ctgcatgcag ctttcctctc ctctccagcg ctcatcacaa 25080
cagcggccac tgtgtgagtg aaggctgagg ccacactgcc tgtgcctccc cagcagtcag 25140
tgacgggcgt ggctctccga ggcagtgaac ttgcagagtg caggaagctg ggggctgcag 25200
agctcgcctg cagggcagca ccccagaggc ctggcagggt gggtgagctg tcccgtgacc 25260
cgtcacccct ccaccaggtc ccaaaagcaa aagcgttggt ggggtgtcag gagttccagc 25320
tgtacctaga aattgtcctg catcctgttc caggagatat cgtccatctt ggggtcaaca 25380
tggaatgcca cctgcatgaa cagggccggc gccggcatcc actgccattg cccgaggctt 25440
ggctccacag ggtggcaggc agggaggaga ggctgctgct ccctggcagg aagttcttgt 25500
gcaccacgtg agcgtgtggc tcccgaaggg gcattttgtg cctgtgcgac cgacagctgt 25560
gcccacgcgt ctgctgcatg gccatgtcta cacggggcct gctgcctcca gagggaccct 25620
ggggcttggg gggcctcaga gccctgtcag taggaagggg gccctggctc tcctggtggg 25680
tgtccggagc atctagagct gtcccgggaa gtgccgtgtc ccagggacct tgttactgat 25740
gattctgcca gtctggcaag tccatcaaag gcatcaccgc cttcagtgcc aggccacccc 25800
tcggggcttg caggcctggt gtccggctgc ccccagccca gcacaggtac ctcatgtcct 25860
tgaacacccc ctcctccatc cagtctgagc gccatggctc agcgcagccc cgtcccagac 25920
cagtgtccgt tcccctgagg gtgctgtggg ctggggaggc ccaggtatcc ctgccacctt 25980
cactctgagc ccgtctcttc ctctccaggt tttcataaga ggccccggga agctccatgc 26040
cctcctccca gcactcctgc tttcccctct gaatttttat ccatcatggg cccctgaata 26100
agagctgact gtgggatcca ggctcagagg ctcgagaggc acagggggag ggcaccaagg 26160
gccttgcagt ccaggccagc ctcagggtca ggcctccagg ggcctcaact ttgtgtcctc 26220
cccatggggt gcttttcatc cccggaggcc aggctggggg tggctcaggg ggcaccatct 26280
gcacaggtgg gggcagccgt gggcgggtag agacagcggg ccccgcgtgc actcccatcc 26340
tgagcccccc gagcctcaaa caagagtgaa ggcagtgccc agggaagcac aggccaacgg 26400
gggcaggcac agccttgtgg tggccagaga accaggtcct cacctgcagg atccaggcag 26460
gccagtggtc ggcgaggggc gtggccagtc tgcctgttcc ttcctccacg tatgcaggca 26520
ttcattcatt cagtcatgca acagaggtca agttgagtgt ctgctgtagg caccagattc 26580
agcaaataca aatacaggat gcctggttaa atatgactgt cagataaaca gtgaatcatt 26640
tcccagtgga agtgtatcct atccaatatc ggggacgtgc ttatacttaa gacaattatt 26700

ttccatctga cattgaaacc tcaccaggtg tgtcatgtat ttcattggga tccctagctc 26760
cggctgggtc ggctgggctg ccccgagagg cccaacatga aggccccggc cacccacctg 26820
gattggagct tcctccgccc aggcagagcc tgggctcctg caggcacaga tgggcccccc 26880
accactggct tcgaggatga ccctgaacct tccctctagc agacaacaga tctgacaggg 26940
tcttcccccc atgagagggg gtgcccctgg gctcccccat gtgatcctga gggtaatctt 27000
ggtggaagca gcgctggggc ctgtccctgc cccacccagg aggcaactgc gtgggggggc 27060
gtgtggtgga cacatgacaa acccagccca ggatcccttg gtggctcaat ggcccaaccg 27120
cctccctgca cagacaggaa aacggagtcc tcagaagggc ggggcctgtc gagggccaca 27180
cagctgccgg gggggacctc agaaggaggg gtctgtggag agtactccag gtcccctata 27240
gtgtttgaac agggccttcg aaagattcct gtcctcccag aaccccagaa tgtggcttat 27300
gtagaaacac ggtctttgca gatgtgatta gttgaggatc tcaaggtgag gccattctgg 27360
accgaggggc tcagatccag tgacttatac gaagagaagg aacaaaccca gagacacaga 27420
gaagaagcca cgccgggaca gacgcagaga tcagagtgac gctaccacga gcccagggcc 27480
accaggagct ggagacggcg gaggacccgc tacgcttgcg ggggagggtg gacctgccaa 27540
caccaggatt ttgcattctg gtctccagaa cagagagaag agaccgctgt agttttgggc 27600
actcagtttg tggtattgag ccccaggaca cccatgcaca aatgagaggg tgcaggggtc 27660
actctgggac agcaccaaag ccgggggggc cccaggggcc actaaggagg ttcccacgtg 27720
gagctgtggc tgcccttgct gggtttggga ccctcagccg ggtccaggcg gacagagtct 27780
gtttccagca cagccccgtc cttttgctgg gcggtttgcc tgggcgtgtc ctaagttgat 27840
tgaatatatg ctggaaagca gaaatgccgg aaaagaggcc ccctcccacc cgccctggga 27900
gcccaggtct ggcaggagga accacctggg cgataggggt ctggggagga agaggggttg 27960
gtgggcagca gcctccccgg ccaccaccca ggagccatgg ctgtgggggc tcggagtggc 28020
caccccaccc aggaggaggg gcctgtcagg gcaagagacc cccacatcct cccctgacct 28080
tgatccacag aagggccggc aaaggactgg ggagaggcct gcagtcgtgg gggcaggggg 28140
atgaggggag gggacaggag gagccagggc gctgtctggg ctgggggctg ggctggggca 28200
ggggcagctg agggcctgcg gtggatgctc ccagcccctc tccacagcac tacgtggcac 28260
agggccagca gcccccgggg gagactcccg gcctgcaggg ccctctgggg cctccctggg 28320
tctcggatcc cttccaggga cctggatgag gccgtacccc cagggacaga agtgcccctg 28380
ggagcaaagc cagcccagtc ttgggtggcc tgagctcaga gctccccctg gcttctgtgg 28440
ctcgccatgt ggccagggcc gcatctttac ccccaccccg ttccaagcct cagtgggtcc 28500
cttggtaggt agaacctgtt gggagggtaa agcgaggcac cccaggtaag ccaagttctg 28560
ctacggacgg ggccccttgg agacccagat cagactctgc caaggcctcg ccctactccc 28620
gcccccaacc tgatgattag ctaattaatt ctgtctctcc ctccctctat ctctccttcc 28680
ctctctctct ctctacctct ctccctccct ctctctctct cactctctac ctttccctcc 28740
ctctctccct ccctctctcc ctctctctct cttcctctct ctccgtcttt cctattctct 28800
ctctctctcc ctctctttcc cattctctca ctctctccct gtctctctcc ctccctctcc 28860
ctctctcttt cccattctct ctctccctct ctccctcttt cccattctct ctctctccct 28920
ctctctctct ccctccctct ccctctcttt cccattctcc ctctccctct ctttcccatt 28980
ctctctctcc ctctctccct ctctctttcc cattctccct ctccctctct ttcccattct 29040

ctctctctct ccctctctcc ctctgtttcc cattctctct ctccctctct ctccctcttt 29100
ccccttctct cccctctccc tccctccctc tctccctccc tcttcctctc tccccccctc 29160
cctccccccc ttctccctct ctctctcttt cccattctct ctctccctct ccctctctct 29220
ctctctttcc cattctctct ccccctctct ctctccctct ttctccctct ctttcccatt 29280
ctctctctct ccctgtccct ctctttccca ttctctctct ccccctctct ccctccctct 29340
ttctccctct ttcccattct ctctctctct ccctctccct ctctctccct ctctctccca 29400
ctctctccct ctcttttccc ttctctcccc cctctccctc tctctctctc tctctttctc 29460
tctctccctc tctctctgtc agtttcccca ctctctgcag ggtcccctcc acagtgatta 29520
gtcaaggccc agcccgaggg gcctgggaac ggggaggggg agcccagccg tgtgtcacct 29580
ttgggagagg aggacctctt ccatgcctgg tggtactgtt gtgcctttga agggaggtgt 29640
ggcaccaggc cgggtggtgt ccgccatgcc aaaggccact ctgcatcccg gcccccagcc 29700
cctgggtact gctcctccag cccccactcg ctggcctgga ttctccggac agaggtgggg 29760
cccacagggg agcaaaggac catccagaga gcgtgggtct gtgccagggc ccttctcaga 29820
gcagccgaag gatgaccatc ctgactgacc gtcccaatct gcagcctggg actgggacct 29880
gctgtgcagg gctctaaaaa ggcgagtgag ggaaagatgt tgcagtgggg aggccatcct 29940
ggcccaaaac gcagtcacaa agtccttaaa agagggcggc aaagagggtt aaaatggcaa 30000
tatttgtgtt atgcacattt actacaaaaa caagcttgcc ttaagaaaac tcaaaaaaga 30060
aaaagattaa caggcagaag gagatggccg tgtgaaggcg ggggcagaga ctggagtgat 30120
gtggccaccg ccgaggggtg cctggagtcc ccagaagttg gaagaggcag gaaggaccct 30180
ccctagggcc tccaaggaag cgtagccttg tgacactgga cttcagccca gggacactga 30240
tgtccaactc tggcctccag aactgttgct tcaagccccc cgctgtggta ctttgttatg 30300
gcagccccag gacaccccga caccaggaaa tcgcataatt gtttggaggg agaacatcgg 30360
ggcagattca cctggtttct atgtggggca gaaaagagcc agcggccaag ccacccgcag 30420
gcccctcctt gggaagtgag acccccacag cctcactgcg gatgtaacag ccacccacgg 30480
cctgcctggg aaaagcccag atttcaggag gccctgatta ggtctcccaa gactcacgcc 30540
ctgttccggg ggaacaggaa gtgggaggca tctccccaga actcagggag gccaaggcca 30600
tgcccacgga ggggcagaga gccgggggcc ggagagtgag ggccgcagcc acgggctggg 30660
aaggggagag ggccgggcag gggtcctggg agaggggcag cccaagccca gcttggagag 30720
acatctcccc agcggccccg gcatgtgctc agcagctggt gagctcaatc caggagtgtt 30780
ttgccgggtc tggttatggt gattcacaaa ccccttttta atctggaaca gctcccacca 30840
ggcgggtccc ccaggatttc ccaccctacc cccgggattg tgaatctgag acatcacacc 30900
acgattgtca cgtgacatgg tgttcgggat tgaactgtgt cccccaagat ttatatatca 30960
aagccccaac ccatggtacc ttagactatg actgtatttg gaaattggtt ctttagaggt 31020
aattaaggtg aaatgaggtc attcagttgg gccctaattc aataggacta aggcccctct 31080
ttatacaaag gaggaatggg gagacaggta tacacgggag atataattaa gttcgctgag 31140
cagttgaatt tgaattaatc aaagggcgat tatccgagtg ggctgcgtct actcacacgt 31200
gccctctgaa agcagcgttt cctctggctg gcagtggaag aggtgaagtg actggaggca 31260
gcagggaact gaacacatct gtacttgctt tagagatgag ggcatatgcc aaggaaggag 31320
gtggccctgg ggagctgaga gcaacccccc gccagcggcc agcaagaaag ggggtcctct 31380

gtcccactgt gcaggagggg attccgcaga tggcgggaat gagcctggga gcagattcct 31440
gctgggctcc agatgcgggc ccagccctgc ggatgcctcc gtctcagcct catgggaccc 31500
tctgcagaaa accaagctca gctgtgcgca gacttctacc ctacagaact gagaagtgat 31560
aagtgggtgc tgctgtgagc ttccaggctg gtggtggttc gttacgcaac agaggtagca 31620
cgtacaccag gcctctcgtc ctgcagaagt ttccaccgtc tgcacgtgtc cggtggcctc 31680
tctgtgggtg gttcagcttg ttcttctgcc tccagtattt tttgcaaagt ggaagttggg 31740
tctgcaggcc tgctggacag agcttacttg atcgaggctt gaaaatgttg cacgtgccct 31800
tggtgtctgc gtgtggcctc aggtcctggt tgcccgtgtc aaagatggcc tgatggacct 31860
gctggggcca gcccaacccc accactgggc aggtacttcc ccctggtcac ctcaaggtgg 31920
cctgtggctt tacgagcacc cagtgttccc tctgtggctc ttggcccccc ctgaaggccc 31980
ttcccaagcc tgtccttcca ctgggacctg ggaggtgcag gctgcctttt tctcttcctc 32040
cctccatcag cgttacccac attctcctct gcactgtgct gatccttcat ccatgggagc 32100
tgtgcacccc caaatataat tcctgctgga aacaccctcg acccttttctc tttaatgaca 32160
gattttcaca gtaaggcagt gttgaattgc agcctctagt ggcgacaaca aggaaagggg 32220
ttccctggac tccccttcg gagcatcagg tgtggaccca tggagttccg tggacctgcc 32280
gtgtgtggtg ggccaaataa tgctcccctg aagatgtcca tgtcctgatc ccagaaaccc 32340
atgactatgt aaccatgcgt ggcgaggggg accacacgtg gtgaggggga ttagcagata 32400
tgattaagtg gagggccttg aagatgggaa attatcgtgg atgatctggg tgagccaaga 32460
tcatcacaga ttcctagggg agggaggcag aggttcagag tcgctggaga aggagatgag 32520
caggggaagc aaggactgga gcgatgggag gaggggccca gccggggagg gtggtggtca 32580
ccggaagctg gaagaggcaa ggaaatggac ccctccctgg gactccagaa ggagccagcc 32640
ctgccggcac ttcaggcttg ggatttcgga cctccgggat ggtgtgctta aaacacttgt 32700
gttggccggg tacggtggct cacacctgaa atctcagcac tttgggaggc caaggcaggc 32760
agatctctcg agctcaggag ttccagacca gcctgggcaa catggcaaaa ccctgtctct 32820
acaaaaaata caaaacttag ccgagcatgg tggtgcatgc ctgtagtccc agctacttgg 32880
gaagctgagg caggaggatc acttgagccc aggaggtcca ggctgcagtg agcgatgttc 32940
atgccactgc actccagcct gggcaacaaa gtgagatccc gtctcaaggt aaaaaaaaaa 33000
aaaaaaaaaa aaagtgtggt ttagcaattg aatttgtggt catttgtaac cacagcagca 33060
ggaagcccac acgccatgtt tgaatcattg tcccctctga gatcccaccg cctccacttt 33120
ggccaatggg agcccttccc actggcttcc gtacccttgg acatgacccc attcctcttt 33180
gcaacttcct tgttctctag caaaactaga ttttccacac tctcgaacct tccctgccct 33240
gagtcagtca ttctctgggg atgggtcttt cagcgcggct cgcgttagaa tctcagtcgc 33300
ctggcgtgtc ttcattttgg atcacagtgt cctgcatacc cacaatgtta ctaattttat 33360
cattgttttt actccaccaa ggtttaaatg cttacctgtt ctataaccat attttgtgta 33420
attctctaac gctctgtagc cacctcagtg ggcttcccgc tgcccaccca ccctttcata 33480
cggcttcttc acgctggaat tctttctttg gcatttcttt tagcagcttc atttcatctt 33540
tgaggtggct gtggttgttt ttctcccaac aagggcgtgt gcatttgtgc cgcgttctct 33600
cacgttcctt tgcgttggag gacatcgccc ctgtgtctct agactcgagt gacattttgg 33660
ctgggtataa tagtcctaga cctcattttt tcccattaga acttgatcag catgggaccg 33720

tcatcctctg gtgcttagtt cactgcagaa aatctgcagc cagctcactt caccccttc 33780
gtagtgactc actggttctg tcttgtgcac ctgcagaatc ttctttaccc tcagctgagg 33840
aggtggagta ggagccatat ctggatggaa tgcatcctgt gtcttgtttt cctgggactc 33900
cgtgcacagt tctttctttg cttcatcatc acatatctaa atacttttca aatatgcgtg 33960
tatatatata tatatatata tatatatata tagagagaga gagagagaga gagagagaga 34020
gagagagaga gagagagaga gggagtctca ctctgtcatc caggctggag tgcagtggca 34080
tgatatttca gctcactgca acctccgcct cccaggttcg agattctcct gcctcagcct 34140
ccccagtagc tgggattaca ggtgcccacc accacgtcca gctaattttt gtatttttag 34200
tagagatggg gtttcacctt gttggttagg ctggtgttga actcctgacc tcaggtgatc 34260
tgcccgcctc agcctcccaa agtgctggga ttacaggcat gagccaccgc aactggcttc 34320
aaatatattt taaataccaa aaactagttg aggcttctac ccaggggtac aagcaatcct 34380
ccagtggaag tgtcctcacc cttcctccgg tgcctggatc ttgttgtgcc tttgctgtgc 34440
tggtcagagc cagccatctg tgtctataat ccaatttcag ccatgcctct cctgttcctc 34500
ctggcttggg ctcattgagt cataactgta tggcgtgtgg gctctccgct tgcttctgga 34560
gttctgtggt ctccccctct gccactggct gctgagatga acaggctcat ctcatcttcg 34620
agtgtggctt ccattgcacc ttgtccttat caagttgaca cagtgcccaa attcctcctg 34680
gggaacttcc ttcttctctg ggttttgttt tattgttggc cgggttcttt gtctgctgaa 34740
gtccaaccta tctctctctc tctctctctc tctctcattc tctctctctt ctctttttc 34800
tcccttcctt cctttccttc ttccttccct ccttcctggg gctccatgcc cttctcccac 34860
tgggggcaat caagaggtct cacctcagtc caagggtcag ccctggtgtc tccccagcca 34920
gacagtgacc aaagtcagga cacacccct ggttgcctcc tgatgagggc taagggtgag 34980
gattccggca ctcccagttt ggactcagaa gacaggagca gtgtggggag cagcaccgcc 35040
tgtacctcct ctgtgactcc cctggacacc ctccaggagg tctgtgatgc tgacctgccc 35100
tctccttgtc ggctctgagt cattcatctc cagttcttac tatgcttgtt tgttgtcctg 35160
ggttagtgca gccctcatac ctgcccccgc acctgccccc acacctgcct tcacacctgc 35220
ccccacaact gccccccata cctgcccctg cacctgcccc acaactgccc tcacacctgc 35280
cccccacacc tgcccctgca cctcccccca cacctgccag cacacctgcc cccacacctg 35340
ccctcacacc tgcccccaca cctgccttca tacctgcccc cacaactgcc ccccatacct 35400
gcccctgcac ctgccccaac tgccctcaca cctgccccca cacccgcccc cacacccgcc 35460
cccacacctg cccccacacc cgccctcaca cccgccccca cacctgcctc acacctgccc 35520
ccacaactgc cccccatacc tgccctgca cctgccccca cacctgccct cacacctgcc 35580
cccacacctg cctttgcacc tgcccccaca cctgccctca catctgtaaa tgtcacactg 35640
cccagccctg cactcctctc ccacttggcc agtttcaggc tgtaccactc caccgaggtg 35700
accccagcta gtttggggct tcagatccca ctgctgagcc ggagacccag atgggtctca 35760
gactgacagt ctcagactgg cagcccccca tagcaccagg cgtgggtgcc cacccacgag 35820
atgtcacctg gcaggcactt tgagaatgtc cagaatgggt gtcataatcc acccccccgcc 35880
tgctcctttt gtcttcccca ccttggggtg tcaccacctg cctgttccct ccccccagcc 35940
tgggcgctgt ccctcccccc tagtccttca ggaagtctag ccagtgccac cttcaaaaca 36000
caccttggat ccacctggtc ccctgtcctc tgtccagccc gcagtcccac tcagctcgcg 36060

gtaggcaaag cgaggcccca ccctctctgc agggctcttg gagacacgtt tgaaccacag 36120
cgtctgtgtg ctctctaaaa gggcagttgt tatttttcc tgagtttcca ggatgtctgc 36180
ccctgtgtag ccatagggtc gagcctctcc aggctccatg ggagcagaaa gtgctgggga 36240
cacctcaagg ctcacgtggc tctgtggacc ccgagcctgg ggccccagcc caccttcccc 36300
tccgtgcctg gctccagcca tgggccctgc acccgtcctg gtgccctgag gccaggaaag 36360
ggggcttctg ggactgctgc tcgatgccga aggtattgtc cttcccacat gggaatcatc 36420
tcactggact ttctgtgaca aacatagaca gtcatttcaa aataaatcaa acttcagacg 36480
tggtacagca gcaagttgcg aagatcctcc tcccctcccc gcaccccagg cggcacctgc 36540
tgcagccggc tgtgggcact ccatggacaa cacggcacag atgttctctt gtcacataac 36600
tctcatcctg tacttcaaag gccacgagta agtgaagacc cactgcactc tcgaaaagca 36660
ggaacggaaa aagtcacagc actgcatcat ggagcagccg ccccgggtgg gcgcgcgcgt 36720
ttgcctcctg cgtgaggctt cctccagcac tgcggtgggc tgtgggttcg ttcccaggga 36780
atgtgagcga gccgcatccg cagcccaggc accctccctc ccagcttcct ccccgcccca 36840
gggtgaccat gtatgggcag ccctgatgtc catcggccct ttgtgcagtc atggcgcggt 36900
gaagggccct gcaggcggcg cccaggggtg gtgcggggct ccgcctggtc tgtttactca 36960
cagcacagca tggggctcac tcagcagcac gcccaggaga agagcccagc ctcattcttt 37020
acagccgttc tggggcactc cacaggaggg ttgaaggggg cttccatctg ctggtgctcc 37080
ccaacaccag gggctggcag agggtactcg tgctttgcag gtacaaacag cgctctcccc 37140
tggggtagac ccgagccacg acaggcagcc agggcgacat gcataggagc gtgtgctcag 37200
accacacaca gtggcttttc aggggatttt ccttactcag ccacatcggg gagggcgcta 37260
gggcaggtat cgggagcgcc agtgagttgg tcattttctg agcatgatgg cggctcagcg 37320
tttggacccc cagagggagc agggccctgt gcctcagcct ccctcgagtg gtccagccct 37380
ccctcagcat gggtgctgaa gaaatggaag cctgtgctgc ctgtcaggga cctgccgctg 37440
gagttttacc cccaccccat ccgcgttggc cacccaggcc cctgtggcac gggtgcatgg 37500
aggcctagtg aggtcagaaa ccgtccagcc aagggtgggg ggattcaggg tgggggaaca 37560
ggcagccggc tccgggaggg cttctggtgt gagtttgggg cgggccggcc cactccctgg 37620
agttggtgct gtcagggggt cctaggccca cctgcctccc acaggcctct gtactcactg 37680
ggccctggct gttggttggg ggaagaaata gagacagatc cctggcttgc aaggactcca 37740
ggtctggggt cagagcgtgg acaagtccgg agggctctgc cacccggcac tgctgaggac 37800
aggggcgcat ctgacagcct cctgcctcta ccgagctggc ttcggggcag ctgggcctcc 37860
cggtgccaat acccccggc tgttacctgc ctgtcacctg ggcgagtcac ctggagccgc 37920
gtctgtgaca tggaagggaa cggttacaaa agccacatca tgtgagatgt gcgggcccag 37980
ccaggcatct ggggcagacc agcgctgcac acacacaggt gggatctgtg cccggtgccc 38040
agcctggcat acaggcacca tcccggagtg cccccatggg ctgtgccctg acagctttgg 38100
aggtaggaat tgggggggtga ggaccctggt gaggacaggc aaactcagcc atcacccccc 38160
tggccagggt actacaccca ccccacacca gggctggggg ctaggggtgg gcacagcttg 38220
ggcaggccat cctgagcgcc aggcctggtc cgcaggccgg ctggagggcc ctgccctgcc 38280
aagcgggact ccggctcctc tccagcatct gccgcccggg gtgggcgccc agggccacca 38340
gccctcgcgg ctcctccccc ccccccgtgc gcgactgtca ttgttaccat tgcttggctt 38400

ctgccaaagc agccgcaggg ccaccgggtg cttgaacctt ctccatgggg cgtcctggcg 38460
gtggtttgag ccgggcagtc ctccccgccc tccccagccc cccagccccg gcacccggcc 38520
gttccactgc gcggcggcgt ggggagggcg cggcgcgagc tgagatggtt ccgcccggcg 38580
ccgccccccgc tgcccgccgc ccgccgcccg ccgcgccgag cgctcccgca ggatggcgcg 38640
ggccaagctg ccgcgctcgc cgtccgaggg caaggcgggc ccgggggggcg ccccagccgg 38700
cgccgcagcc cccgaggagc ctcacgggct cagcccgctg ctgccggccc gcggcggggg 38760
ctccgtgggc agcgacgtgg gccagaggta ggggcgcgcg ggcctgggac cccgcttgtc 38820
aaatcgcgct tgcatcctgc tcgggctgcg ctggctgggc tgcacctgcg ttgcctgcag 38880
cccggggaag gggggaggcc agggtctccc ctcctaagcc caccacagcg ccctgcttcc 38940
tgccgtgtct ccagcctttg agagcctgcg ggacccccca ctccccccac gtaggggctg 39000
aacacggcgg ggctgcaggt gagactgcag gggagggagg aagtggaccc agctctgtgc 39060
caggcactgg gggcccctgc ccgagccctg tcccacagga gccccgatct tgttggtgcc 39120
agcgccactt tgggggagac agggccggca tccgtgtccc caccccagag gtgagtgagg 39180
ccgaagcctg cacagcaggt cagggctggg acacagggct caggctgcct ggggagccct 39240
gctgtggggt atgcttgggc tggtgtctgg tgcttgtggc aggaggggtg caggtggccg 39300
tcctctgggg atggttgggc aggtggagca gcgcctaccc ctccttggct cttccgcaag 39360
ctcagggtgg gacacagcac ccccatttca cggatgagga caccaaggcc tcatctgcag 39420
cagcaaattc ctagccagca cctttcccgt gccaggagcc gttctagatg ctgcggggga 39480
aatgaggatg aatcagacct ggcctggtgt gggcacatgt cgtgggcacg gaacctgttc 39540
ctgggagaga gaggtgcagg ccaggccggg acagaagagc cggggactcc tggggtgctg 39600
gtccttccgg gacaagcatg gggagatggg caggggcctt ccaggtagcg gaagcagtga 39660
gggctgaagt ttcatcaggg ctgggggggca gggctggcag agcagggcct ggcagatggc 39720
agggccaagg gtgcccagga gcctctccct tacccctcct acctggctgt gggctgttgg 39780
gcccctcccg gcacccccat ttctagctct tcacagcagc cctgggggggg cactgcccag 39840
cttagtccca tttgcagaag aggcggttga ggctaaggtc aagcacctgg ctgcagcctc 39900
ctgcagctaa tgggcagcct ccgccaggga ggcgagcact ggccaaggcc ctggggacca 39960
cagtcccctc cccctcctct tcctggatgc tggcgtgggg ggaaggggga gggcagtgat 40020
cctggaagcc ctgctacagc cagccctcaa ggggcaggtt ccttgcccca tccctgttcc 40080
tgcagggccc atagggatag caggttctgc ccaggctgcg tctgagcccg cagtgcagtg 40140
cagcatggga gctgtagcct aggcccacct cctccaggaa gccctcccgc atgttcatcc 40200
cagccctgtg ggctatgcac tgtgctgacg gtttcacatg ggtggcctcg ctcatccccc 40260
ggcagcccct gaggtgcaga gtccttatag cctccttttg cagagcagag gtaatggagc 40320
tgctgcccag ctgggctgag cagcccctgg gcctggagca ttcatacaac agggctcgcg 40380
ctgagatgag tagggcaggc tcctgagcag aggacttggt aggtttgttc ttctggagtg 40440
tggatctcac ggaaaacaca ggcgaggcca gagccgagag gcaggtgtgg tctgccccag 40500
ggagctgggg gtcgcagtgc ccgcagctgc ctcatcctgc aggcctgagc tgccttcatg 40560
ggccagccag ggtcccggct ccctcagccc tctcagactc tgcccgtctc attgttgaga 40620
agacagtgaa gcagaggaga ggtctccact gcccaccagg gactgagcca caggaggcgt 40680
tgtcgggggа gggcacttgc tcctggtgcc cctgcccaga gctcccctaa caccctgtgc 40740

ccacttatgg gtgctgcagg ctggcctctg tccctcctcc cacacagtcc agctcccctg 40800
accctgagct ccggggtctc ctccttcctt ctcactcccc tgtgtgaggc tggggaggga 40860
ttgggagctg attagacagc gtggcttcag tggtggggtc aggagaccat cactgcaaag 40920
cttttgagta aaagtgccca atgggggggac agggcctctc agtgagaccc cgctgcatca 40980
ggaggccctg agcccctctg tgtccctacc acccctggac ctaggcggcc ttgcccctcc 41040
cagctggggt ctcccagcct catgcctgac ttaaggcacc aacacagccc cctccccaca 41100
tcctctccgg ggccgttccc ccagccccat cctactcttc tggccctagc actgcactgg 41160
gcaggggggcc catgctgagg agctcacctg gactgcgtgt tctgccccca caccatccct 41220
gagggaggtg gggcacctct ctttgacccc agggagcaag cctgaggccc ccacacagcc 41280
tgaggtctag cgtggtccag ttctcctgcc actgtgccca gcaccccagt gtctatggca 41340
gccacaggtc tgtcagtcca gctgtggcac gcagagcccc ggccccgccc caagcccctc 41400
gccctgatgt tccttggctc aggagatggt cccctgagcc ccccgacccc ggacaccctt 41460
gccaggacct ccctcccctg cagatccaga ccttcatggt tgcccctctc ctctccaaga 41520
acctggctgc tcctccatgc ccccctcacc ccgggcacac gcccggcgcc ccaccctctt 41580
catggtgttc acaccggctc ggcacacccc ttcccctggg cctgaagccc cccttggagc 41640
ttgccccaga tggcctctct cccaggaggg cccctcctga gtatggtccc gtcacccctg 41700
aggtgccccc gccctcctct ggctttgccc cgctccgggc tgcacacctt ctttccacac 41760
agtgctctgc gctctttctc ccccacccta gaatgcacct gtttgggcgg ctggtttatc 41820
cttgacccag gagcgtgcac agggagtgcc cagccgcagg ggtggggctg tgttcccagg 41880
ccctcggggg acaccaggcc ctgtctttca ggggtgtttg ctgggcccac acctcattta 41940
ttgtctcaca gtcctggagg ctggaagtct gagctcaaga tgtgggcagg gctggttcct 42000
cctgaggccc ctccccttgg ctcgtagaca ccatcttctc cctgtgtcct ctcctggccg 42060
tcccgctatg tgtgtctgtg tcctcatctc ttcttataag gacaccagtt ttgtgggatt 42120
agggcccacc ctcatggcct cactttacct taatgaccgc tttaaaggcc tcgtctccaa 42180
acatagccac gtgctgagat actgggggtc aggacttcag catgttagcc tgggggcaca 42240
aaactccgcc cgagataagg gggtgccttt gttgcgtgtg ggaacctgcc gggacctggc 42300
tgtgctctgg gcattcccca ggtttagaac agaggctccc aaactccccc aagcagggaa 42360
ccccctcttc cccaaagcat cttatgggac ttggggttgt ggggtgcaga gggacactcc 42420
actcttcccc cagtcagccc agaggggctc ctagagagcc cagagggtcc ctccctctcg 42480
aggctggcag ctgagactgc tccttatggg cacaagtcaa gtggggatgg cccctcctca 42540
cctgggctcc ttcccgaccc cagccccagg ctctgcagga cacagcaggg aagcagggct 42600
aagcccagat ccttccactg accactgctg ccctaagcag ggctgagacc ctctcctggg 42660
agggaggtga cggcttcggg tgcaggttct gttcgtgtgt tgacagcgag cctggccatg 42720
ggaggtgggt gggcccaggg atgaggccct caccacttgg tcccaacagc taagttaggg 42780
ctggcagaga tgctgagtgg cacccaggcc accaaccgct gggacaggcg agcatcaggg 42840
tcctcctgga ccaccgtggg tttggatgct gcggatagag gccgagcttc ctcagctccc 42900
ctcccctccc ctcccacccc tcaccctgca gttcacttgg cagggtttgt gcagccgaca 42960
gaccttgttt gcacagagct ccagtcctca gccaggttct gcacaggcca gcaaagcccc 43020
aggtcccttt gcccacaggc cgctgccctc cccttgggag tccctgggtg gatcctctac 43080

ccatgtgctt ggtggcccct tccaaaatca gtggggacgg ctgtcctggg cctcaggctg 43140
tgggacatct gacaggtggt ggcttcctca acactcagac aacagggcct tgggcagagt 43200
agatgggagg ccccatgcgc agctcagtag acactcagct agggctatat cgggagatgc 43260
agagggacgc ggccagggag cacctgggag agaggacaca gtgggcccca gcagggagga 43320
gcccagccag ggcctggcca cgccggacct gacccacagg ccaggcagac ccgctgccat 43380
gggctgaggc actgccaggc tcctgccagc ctctgacacg gctgttgccc tggctcagag 43440
cttcaggcag caccagggtc cagcgagagg gaagctgagc cggacaaaca cgcagaatct 43500
gccagaagct cccagcaaac ccaaagatca gccccattaa gcctggggtt ctgcctgctc 43560
cgtgtggagc tgctggcccg gccaccatgc ccagccagga cctcggccct cccaggggtg 43620
tgtccagctt ctgcctcccc cagggaccag aagctgctag ggctaggggc accaggaggg 43680
cacctgccca cccggagagc ctggcgtagg ccgatgagcg tgtgcctgtg accccaggct 43740
ggcttcctcc ttcctgcctg tgtggcctca gaagactgtg gtcctctctg aacctttgtt 43800
ttcttttctg aaaacatggt tgttttgagg attaaaagag agaggtccct ctgaagtcct 43860
ttgaggagga gctggtccag gacaggcaca tagtcagtga aggcaaagac cctcggcact 43920
cccaccctgc ccagcccccg accaggccgg ccctctggag ccctcagctc ccatcagcct 43980
ctctctccga gttccgaatc cagtgcaggt tgcaaccacc ttggtgtcag ccgcctgctg 44040
gccagtctgg gacaactggg gccaggttgc ctggggccag gctgaagggg tagcaggtgt 44100
gtggctgctg gcgtggtgga gggtggtgtg tccaggtccc ctgagaggca tcagctctga 44160
gccctggctt gtcctatcgc agggagcctt ggggcagggc tggcgggtgc ctcacccgct 44220
ggtctgggtg tagggcaggg gagtggagac aaggggacag cctcgcagac ctcggcatga 44280
ggtggagctc accgcgctcg cttctggatg ctggggacca cacatggggc ctgggctggc 44340
ttcgtgctga gcagggccag ggcgagtgcc caaagcatcg tcacctgctt gcgtggctga 44400
agggtggccc tctcctcgag tgtggttgtc acccccccat ctggcccagg cacaggaggg 44460
tgcatgcgcg gggacctcca agcgggctgt gctgctttct cgggccctga gggggccagg 44520
cttggctcag tgcccccaca tggctctgca catggactgc ctcccacagg cacctctccc 44580
gtgcccgggg gcgccaaagg tccgggcccc ccagagcctc cctgcgtgtc tgtgccccgc 44640
ctggtcccag agcccaggct ctccatctgt ctgtctactg ccttctccat ccgtccgtct 44700
atctgtctgc tgccttctcc atctgtccat ctgtctcccg cattctggtt gatgcccctc 44760
tgtgtcccca ggcttcctgt agaagatttc agcctggact cctccctgtc tcagtaagtg 44820
ctttgcaagg gaggaactgt cttggtggca gacaagggct cttagaggtg tgagagccct 44880
tgtttctggg gggtcccctc aacccagcat cccctgcagc tgggccaggg ccaccggcac 44940
ctcccagtac ccgctggtgc ctctgggtcc caggtgctgg ggctggagac aggacagtca 45000
gtgtgccccc ttggagagga gcctgaactt gggaaatggg ctccccagag gtgggtggtc 45060
cgcagcctca ggagaggcgg atggcagagc aggggccctt gtcatggtgc ctcccaggga 45120
caggcaggca ggcagctgct ggggcctggg ctctggctca gcccaccttg gctgcctgtg 45180
ccggtcgagc tcccaggagc tgggatgcgc tctcggaggc tgtgccactc cccactgagc 45240
cgccggggct ctgccggtgg tgcttcctga cttcagctaa gatgtaggtc aaatggaaga 45300
ggctttgagg ccagggcagc caggccctgc gcactcctgg gaagcccccc gctgccatcc 45360
accttcagcg cggtctccag gaggggcccc aggcttactg ttccatgcac ggcaccagca 45420

gcagaaacca ccgagcactc agcactcacg gctgttgagc atccaggggc tgcccggcac 45480
ccatggtggg acctattatt atcccaaaag agtcctggag gctgggaggc cagtggccac 45540
caccggacct ctatcttccc agcctggggc cccatggtgc agagggtgac gggtgtgaga 45600
tagaagccgt gcccaccacc cagggttctc ctggccccac cccaggctcc cgaggagtcg 45660
ggtctcagac ctgtggagga aatggatgcg tctgcagccg aggctatagt gtgtgccgcc 45720
gtggcacggt ctggacacag ccgatgttcc tggacctttg gaggcccagc tggactcacc 45780
cttcagccct gagccagcct cacctgggcc cctggccaag ctatgggggg gccccagagg 45840
cccaagggtg tcaaaacagg gaccccaggg ggacggagac atgtgtgtgc cctttctggg 45900
cccttgggcg tatcagatgc tctgtccagg ctcagaatag ctggccccag ggttggcagt 45960
gggcctgaag cctgcccttt cttcctgcct gcctgcctgg tgctgggggc agaggcctgc 46020
gtggagctcc caggcacctg cctaagagcc agccggcacc cagccactgc cagagagagg 46080
cagctcggac ctcggcccca tgtgagtgca gggctatggt gggccccgag gcgtgtgcct 46140
gacagcctgg agctggtgtg gagcttcccg gcatggccat ctgtgtatga ctacctgcca 46200
ggaatccctg gaaggccagt cccccagcct gcagctggcc tgccggtcag cagggagaac 46260
tgttgccggc ctctgccgac cccatttgtc acagggcggc cggcacttgc ctcagagggt 46320
cccgtcttgg tgtgggggtg ggcaccatga gagccccttt gcagcacaag ggcctcctca 46380
ggcagagcag tggcgtgagc ccctgggcac aggcaggcag tgggcatggg tacacgcggg 46440
gcccaggcct ggctcaacac cagccttgca ggactggggc agagccgcca cctggggaca 46500
gactcccctg ctgccgctac agggagcccc aaggacccag gcctggcact gcctctgacc 46560
tgctgagtga ctggggcaag cgtgggcctc ggggagcctc gggggggctac agcgggcttc 46620
agccgtgtag ggacggggct ggccaggagc tgcctgtcct cacggtgcca gggacaagtt 46680
gttcgccatg ggccagcgcc gctgacggct ctcccagggc cagggccagg gccagggttt 46740
ggcctgtgga ttcctcaggg accaaggcct caccccaggg ggtacacaag ggactgtctg 46800
aggctccctg ctgtgtctgg gacccccctgg ccaggcctgc ccgcacatgc ccatgagtct 46860
caccggccct gcgtcttgct cctgggctgt aggccgtggg cagtggcggt ccctggtgtg 46920
ccccgtcctc cccaccagcc gaaatgcaga ctggcagagg tgagacgggc ccggcccccct 46980
gtggcgagtg tgtggctgcg ccctgagccc gcctcccagg gtgggggtcg ggacccgtgg 47040
ccggggatcc gggaatgcag cacccgctgc cgggtgtgga ctctgggaat ggcgatgttc 47100
ccagacggat gccgccatga gcgctcactt gctgtttgcc agataaacaa atgagtgaac 47160
tgatgagtgg atgagaatgg acacaggaag tagattcttc tgccccgtcc ttgcctattg 47220
tcctgggagc ctgcgttcac aggcaggttc ttcctagccc tgtgggcggc tccccacggg 47280
agttctcggt catctcccac ctctcagggc gttccaccga gcccacgccc agctcctggg 47340
agcaacttgc catgagcggg tcccctgctt tcccaccggc cgggccctga caggaagcgg 47400
agagtgtggc cccacccggg gtcccgcctc tgcccgtggt ccacacctgt ggcttcatag 47460
cctgggagcc acggtgagtc gaaggcctgc gctgtctctt ttggctgacg tgggtcctga 47520
tggtttgagc agacgggtgc tggcccccag atgagcaccg gggcagcctc tcaatggagc 47580
ctgtgagcaa gggcgtcgtc ccaagagaag cctgggacac agaggccatt gtttctatct 47640
cagcacagac agagctcctc cacctgtctg ctgtcctcgg gacacgccgg gagttggtcc 47700
ctgtcctggt tcccattccc cagggaggag gcccaggcgc tggcaggtgg aggggaacag 47760

ccgggcagag gagcggcagg gcccgtgtag cctcacaggg ctcactgggt ctcagccctg 47820
ggcctctggc tgccgggccg ggagcatgct gtgactctga ggagctagcg gagccctcca 47880
ggctaccagt gtccatgaac ctctgccgca gcaaggaggc ttgggccact ctggcaggaa 47940
ccaccaggcg ggtctacccc agccgggtcg gcctagagct gaccccagcc aggcctctgc 48000
agccacaggc tccctcccca ggtgccgctg cgtgactcgt gaagacagat cgcaccagtc 48060
acctgaaata cactgcaggg gaaaatggat cgttttcatc tccttttgt ggtggtgctc 48120
ggagaagtgg gcggccacag ttcattaaaa attaaaagca gaggaggctt cattaatgtc 48180
tctggcatcg caggctccag tttctcaggg agtctgccag gccccagcgt ttctctgcct 48240
ccacgtggag ggtgccatct gtgcaggtgg gcactccccg ctgagctccg tgggggctac 48300
ccagattggg gcccacagcc cctcggtgag gggaccaggg tctggctggg ctctctccct 48360
aaggggggct cagtgctctt gtttctgggg tgccaggagg aggtcaaggg gcctcaaaga 48420
gaagctgctg ggggcgcgac tagtcccaga ccagcagccc tcgaccccac ggtgtctggg 48480
gaggaacttg gctgtccgga agccagtgag gtcctggcaa tgggcagggt tgcatctctc 48540
tgtttcctgg ctgtggaggc caaggggagc ccagggggac gcattggctt cgtggtcttg 48600
ccaggcagct gcagaggccc aaggcccaga ggtccagctg caccaggtcc acggggaggt 48660
aaagggagga gcaggagctc cttggaggcc tatgaccgat ggagggttgg gggcgtggcc 48720
ggagctggct ggggagatgg agctggctgg gtgttgcctt ggagtggagt gtggggcgat 48780
ggtcagggcg gagctgggca cccccgccta ggaggagtgg ccaggcagga gcccaaggcc 48840
cagagggagg tcagagggaa gaaacatcct gagggcagag ctgcaggacc tgctgatggc 48900
tctggtctag gggaggggag ggtacaggag cctgaggttg gtgggggatg gttggcctgg 48960
tgccatcagg aatggagaat tctgcctcgg ggaggggggag ccggtggatg ccagagggta 49020
gagtggggct ggacggctgc cagcagagcc agttgggaag tcacccctgc gtggcactta 49080
attcccgggc tgggtgggag agaggcacct gtggcaagcc ctggggtccc ccaaggagaa 49140
cggagcggag gggagaacaa cagagctcgg ggaggccgtg ctgagaggcc cagggagtag 49200
aggagattct ggggtctggt caccgtgaag ggcatggtga ggctccctgc cggagaggag 49260
agggtgggag gcagtaggag caagtgaggt gagcagaccc cccgcgttga ggcttttgcc 49320
atggagggcg ggacagtggt agggaggcgg ggagggtggg ttcctaagct ccatgctttt 49380
agggcccggt ggtccctggg taccgccggc agtgagggga ggagggcctt gggagaccct 49440
gggctcagcc cccgggggca gctcccgcct cagccctgcc tgccccccctg acatggccag 49500
accaggccca gcgcagcctg gacctccagc atcctgtctg agcgaaagac atccattcag 49560
agagaaagac ggcggacaga ccccccaaag agacacttat gcagggaggg gcctccccag 49620
ccagggctcc aggcacacag aggagaggcg tggggcagga ggaggggctg agggacacag 49680
cagagctggc tacgctgagg ggttgcaggg catgatgggg cactctgggg gcagactgac 49740
cccccattag cactggttca gacgccactg gtctgtggga ggcttgtccc actgcctggc 49800
cccaggagcc ctgagtatgc ccggtggggt gacaagcctg cccccaggac ttggcctgag 49860
cctcctcttc agcatggggc aagggcaccc agagccacac gcctcttcct ggaccctgga 49920
cccttcttca tttcatttat ttatttatta ttcatttttg agacagggcc tcgctctgtc 49980
acctaggcta gggtgcagtg gcgtgttgac ggctcacttc agcctcaaac tcctaagttc 50040
aaacgattct cctgcctcag cctccccaga agctgggact acaggcacgt gccgccatgc 50100

ctggctactt tttattgaga cgggggtctt gctatgttgt ctaggctggt ctcaaactcc 50160
cggcctcaag cgatcctccc acctctgcct cccaagttcc tgggattatg ggcacgagcc 50220
actgtgaccg gcccctggcc ccttcttgag ctctgtaacc agcagaggcc actggggcag 50280
atcaaggcag gtgctgggac tctaccaagg cccctcccgc ccgccccaca gcagccccac 50340
cacgaaggct gctgcacaca cctggtccac accacttacc ctgagtgttg tgagctttgg 50400
gaaacatcga atgttttaat cactttcgga gatgttgggg tcaccagccc caggccaggc 50460
agtgacatca aattctcaga ttcgattgat aggagccagt gcctgctcag aggggaggtg 50520
aggctcacag cccacccact gggtgtcaca gcctcctgcc ctggtggaca gtgacaagga 50580
aggggttgag gcaggaacag gggttaggct ggtgcttacc tcccccgact tctggacagc 50640
tgccctggga cctctgcttg aacactgcct cctccacgca gccgtccagg atccttccag 50700
gcagcacaag tcttcctcca ggctccgctg tctgtctgcc ctactgtgtt gtggccctcg 50760
cgctgcactg ggcaggggggc ccatgctgag gagctcactg gactgcgtgt tctgccccca 50820
caccatccct gagggaggcg gggcacctct ctttgacccc agggagcaag gccaggcacc 50880
ggaggcagcg cccgagggct aaggcagccg actgatagga gcagacgtca tggagggcac 50940
agggccatgg ctgggagcag ccgagggtcc catggaggac agcccagcac cccagggcac 51000
gggccgttta gggggacatg tgctcccccc tcccagagac ggccatgcct gctgcaggaa 51060
ccctggctct gggtcttgct cctgtctgtc ctgcaggctg gcagcattgg agttttcctc 51120
tcaggggatc attaaaccct ggcctagcct ggcccgcatc ccagcacagc cgggcacagg 51180
agaccctgcg tccaaggctg gggcagtggg ggcagcagcc gtccaccccc aggctccatc 51240
ctactcttgg tggccagcct gggtcatgca ggtggccacg gtaggtgagc cacgcaatct 51300
ccccacccca cctcacccca cctgccaccc ccggcaactg gcacactgtg gtctcttctc 51360
aggaccgccg gggcccggtt ggaggccaga gggctgggtg gtaggcccca tgagcagcgg 51420
cgtgcatggg ggttgagggg tgtctgggaa ccagtggctg gggccatagg tgagcctgag 51480
ggaaggggag cggcactggc tggaggggcc ccacagctgg cctgcgaggt gggtgcaggg 51540
atgaccactt cccaccagcc catcttccct gacagccctt gaggctgcag tggcccatag 51600
ccttggagca cagccaccag cggcctccag acagagcagc tgaccatcag ctgtggacag 51660
cctgtatgac gcaggtccta cggcatgttc tgagcacttg cggtgtcctg agcaccatcc 51720
ccagggccat atgggcaact ttacctcctg gcaggtgccc tgcacccacg gaggcttggg 51780
cgagggtgtg tggagtgagt gccgcaccct gagccccaac agggcggcct ggagggccca 51840
gactcacagc agcgagtgcc cagggctgcg gggaggaatc ttcagaggag ccgaggctgg 51900
gtcggctgtc tgctgggtgt gacggacccc aggaccctcc tgggtctgag gtggagggag 51960
tggtcctgct gggccctgac ttctcaactc ctgcagttgg aaagttggaa gaagtcagtc 52020
aggttggggc tcccggcgtg tccccagcct gagtccccac tggccctgag cctccatgcc 52080
cctctctgct tcttcagggt ccaggtggag ttctacgtca acgagaacac cttcaaggag 52140
cggctcaagc tgttcttcat caaaaaccaa agatcgagtg agtggggtgc ctggagggcc 52200
actcccaggc agggaggtgt tgagggcgcc gggagcaagc ctggcgatgg cgaaggctgg 52260
ggctgtgagc tcagggagag tccatggggt gggagccacc tgagtgctgc gggggcattt 52320
ggaagcaggg tgggggtggg tctgcatggt gagtggggca cagggtagcc ccctcttagc 52380
ttcacactgt ctgagaccag ggcctctgca gcgggactcg tggggacacc gtcctgcctg 52440

ctggacacca ggctgggtgg ggcaggacca tccataggtg ccagcaaggt ctcccctgtg 52500
gccacgccct gcctcccacc cctccataca gccccaccct ccccaacagc tccctgcccc 52560
gttcccagcc agagcttggc atcatgctcc ccccgggatt gcaggtgagg acttgggggg 52620
tttccccagg ggctccacat tcacctgcct gctccccaat ccctatcctg tcctccaaga 52680
agtggagtgg cctctagaaa tcccctgcac cccaagttca ggcacctgta aggtggggcc 52740
agggacagag cctcttggag gctgacccaa gagcatcagc ccccaaacaa cgcagggcac 52800
acagagctct gcgtgcagcc cgggtgtggg aggggagccc agctggggcc atccagagag 52860
cccagccaga cccgggtgca ggccctgctc cccgaagccc agagctgggt cagagccctg 52920
aggccgctgc cctccccgca ggcctgagga tccggctgtt caacttctcc ctgaagctgc 52980
tcacctgcct gctctacatt gtgcgcgtcc tgctcgatga cccggccctg ggcatcggat 53040
ggtgggccac gtgcgcggcc gggcgcgggg tcccgggtcc cagggctgag ccttcccact 53100
gggccgttac agaagctgat ggcgtccctg ggggagcccc tgtgcctggg gccttgggga 53160
gtccttcctt ccccagtgcc tgtcccagga tggaaaaagc caaggactca gtgcccaggc 53220
tcccgcagac ggctcagcgt agggagaagg gtccccatcg tagacttcca gctgtgccct 53280
tagctactag cggacccaga aggtccacgg aaaggctgga gcatctagga tgtccctccc 53340
tgcccccaca agtgtctctg tgctcacttg agcttctgca ggtcagggaa gggggcgccc 53400
agtccccctg gggaaagccc ctacctgttt ctgggggtgt cttctacccc tcctgggtcc 53460
caaggagtcc cctccccagg gcccatcgtc ctggggccca tgctccaggg acttctggga 53520
gaggtgctgg gggcagcaat ctgcaccgtc aggtccttac cagcctcgca gcagccgcga 53580
tgagggtggg tgggaacttg ctctctctga gtcctgttct gtctccttct gctgttgctg 53640
cttcgagaag tggcggctgc tgggacctac tctgtgccca gcgtgccttg gcaactcctg 53700
ctcacctctg tgtgggtccc aggggacatc agcagggccc tgcggccctc ggtgccggcc 53760
tgtcctgagt catgtctttg gggaccagcc cccaacccca ggcctctctc tctggctccc 53820
tggcactcgg atgctgtgct ctgtgtcctg tttcttctct cccctctcct gcctcgttcc 53880
cttgttcact cgtccacttg ttctgtcctg cctcctggtt tccagaaatc ctttctctga 53940
atgtccttcc gaagatggtg tctccagtcc tttcctgttt tacgctttcc ccatctgctg 54000
ggcctgtttc tcccgagctc acattgggcc ctgacttttt catacccgta gatttcctca 54060
aatgtctggt gccgtttatg cgtaagagtg ctcaggcgct gaggggctct gcagccacgt 54120
gtgtggtgtg gttgtcacca tccagccatc ggggtgaacc ctgccagcat gctggtcccc 54180
cctctggctg cgcagagcag gttcttccct ggagagaagg cctgactgcc gggagcctgg 54240
cttctgggga cctaaaggcg tccatgtaaa cttttgctca atcccccttt tcacctgtta 54300
ccccgtcaca agggggcctg gcatccccag gccagagact ttccctctcc taagaatgaa 54360
cctcctgtct ttgtctaggt cagaagaggg cagaacccac taggagagtt tgagaaggag 54420
aactgggccc tgactgactc tcaagctact ttcctaggtc actccccacc ccaagtccca 54480
gggtcccctg gggcttctgg tttcacatcc ccacagggcc caagtctgtt gtgttcactg 54540
cccgtcccct agcacagcgt ccaggacatg gatgggggtg ggaagatggg tggatgatgg 54600
atggatggtt ggatggatgg tggatgatgg atggatggac ggacggacgg atggacggat 54660
ggatggagtg gatggaggga tgagtggatg ggtggataat ggatggatag gtggatgcat 54720
ggtgggtaga tggatggatg gatggaatag atggatggag ggatgagtgg atgggtggat 54780

gatggatgga tggatggatg gatgatgcgt ggatgggtgg agggatggat gttggatgga 54840
gggatgagtg aatgggtgga gggatgagtg gatggatgga gagatgagca gaaggatgga 54900
gggatgagtg gatggatgat ggatggatgg atggacagat aagtagatgg atagatggat 54960
gagtggatgg atgatgagca gatggttgga gggatgagtg gatggatgga tggagggatg 55020
gatggatgga cagatgagta gatagatgga tgagtggatg gatagaggga tggatggatg 55080
agtggatgga tggaggaatg agtggatgga tggagagatg gatgatggag aagtggatgg 55140
atggatgagt gagtggaaag atggatgggt ggatggatga tagatggatg tccagatact 55200
tctgtgggca cttagtttgc aacaacccca ttaaaaatca ggggaaagtg gatcagttga 55260
aagaaaagac aagaggagct ggccatcacc aggggccttg tgagcagtga ggtctccttg 55320
gtcagtgacc ctggcatcga tgatggtctg ggacaaaact agcttgttgg ccatgccctg 55380
gtcactgtcg cagcagctgg ttccaggtgg cttgggggcc gcttgtcctc agaagcagct 55440
tagggacgtg cctcttggag tcagcacctg gggataggag cttcctctcc ctgtctcttg 55500
aacactgtcc agccttgttc aaggcagctc tggccttggg gaggccctga gtgttcccac 55560
atgctctctc tggccatgta aggcccctcc ctgggagcct gttgtcagca caggcagaac 55620
cagtgtgttg ctgttgggtt ggggctaccc ccaatcccgc agatgtggga tgtaccctcg 55680
ctgtctgcct gctgggctga gcagtggcca gcccagcatt cctcagttag aggccctcct 55740
gcaggatctc cgcagtaggt ggggaggggg caggctgcct tgtctcccag gtgttagagc 55800
tctgatgtgg gggttagccc cgggtgggtg agtaggaggc ccccatgaac ccgagcctgt 55860
ggaagccctc gggcagcaag tccttgcagt ggtgctagag gggccagggc cgggccagcg 55920
ctgtgtctct ccacagctgg ggctgcccaa agcagaacta ctccttcaat gactcgtcct 55980
ccgagatcaa ctggtgagtc cacactccag ctcccaatag ccaggcgctc agaggcctgg 56040
gaccagggtg gggtgggatg agtctccact ccagctccca atagccaggc gctcagaggc 56100
ctgggaccag ggtggggtgg gatgagtctc cactccagct cccagtagcc aggcgctcag 56160
aggcctggga ccagggtggg gtgggatgga cagaggctca cactgcctgg tccctgaggg 56220
ataatgccca gcctcaaccc agcagccacc caggttcccc aggacacatg tgcccttagc 56280
cctggctgtg gtcaatgctg ggaatgtccc cttcaagagg agcagtttga gaattgtgag 56340
ttcccagcca gttccacagc ctccacacgc tcttcctgag cccagtgaga gatgcaagga 56400
agcccgtctc ccagtgaggt ggcggcttct cttccagttc accatcttac ggcaaaggaa 56460
ggcacctgcc ccgggcaggc agtgggaggt gactgcgggg caactggggt gcctggtcca 56520
gagattaaga cctgtcccca gaacctgcaa ggcatgtccc cagtgcctga gcccctgtcc 56580
gcatcaggca aggagcagat ggcccctgc agccatgccc ctgcctgttt atggatgagg 56640
aactgagact cggggaaacc caggggggctg tgggttagat agcccgacct ccctgctctt 56700
agggacattc atgggagccc ggcttcaggg acccaggtga aaaaaacagg ctacccagtc 56760
tggggcccag gctgctgttg cctgtcgtgt ccagagagga gaagctttgc cacccttggt 56820
agtgtcatgg gctgcaggcc aaggctccat ggagactcag ccatgggccc tggcctcaca 56880
agcacctcct ggggggcctg cctgctgcag tcctgctcca tcctcctctc ttggggaacc 56940
ttcccttccc tcctccttat ggtcccctcc aaaggcaagg taggctcctt tggtccagcc 57000
ccaatgagca gcacatgctt ggggccagtg gaggccaatg gttatggccc cagccccagg 57060
gtggctgggg gacactagtg gctgtggtgc cctactgtgc tgcctccttt ctcttcccag 57120

ggctcctatt ctgtgggtgg agagaaagat gacactgtgg gcgatccagg tgagtgccct 57180
accctgcccc cctcccgact gcagtggtgc tcagtaagca ctgaggacca acccagactc 57240
agtaagtagg gaacccaggc tcggtgagca ctgaggacat acccagtctc agtaaatgct 57300
aagaacaaac ccaggctcag tgagcactga ggacagaccc aggctcagta agcaggggac 57360
ccaggctcag caaatgctga ggacaaaccc aggctcagta aacaggtgac tccaactcag 57420
tgagcactga ggacaaaccc agcatttact gacccaggct cagtaaatgc tgaggacaaa 57480
cccaggatca gtaaacaggg acccaggctc agtgagcact gagtacagac ccaggcttag 57540
taagtagggg acccaggctc ggtgagcact ggggacaaac tcaggctcag taggcagggg 57600
acccaggctc agtgagcact gaggacagac ccaggctcag taagcaggga aaccaggctc 57660
agtaaatgct gaggacaaac ccaggctcag taaataggga aaccaggccc agtgaatgct 57720
gaggacaaac caagactcag taaacaggtg actcagggtc agtgagcact taggacagac 57780
ccagcattta ctgactcagg ctcagtaaat gctgaggaca aatccaggct cagtaaatgc 57840
tgaggacaaa cccaggctca gtgagcactg aggacagtcc caggctcagt aagcatggga 57900
cccaggctca gtgaatgcca aggacaaagc caggctcagt aaaacaggtg actcaggctc 57960
agtgggcact gaggacaaac ccagcattta ctgacccagg gtcagtaaat gctgaggaca 58020
aacccaggat cagtaaacag gggacccagg ctcagtgagc actgaggaca gacccaggct 58080
cagtaagcag ggaaaccaga ctttagtgaa tgctgaagac agacaggctc agtaagtagg 58140
gaacccaggc tcagtgaatg ctgaagacaa actcaggctc agtaagcagg ggtcccaggt 58200
tcagtgagtg ctgaggaccg acccaggctc tactgctctc cacacaattt tcccagggat 58260
ccctgaggac ttcctgaccc cctctgtctg cttcaccacc tgaatctctc cctccactga 58320
cccatctgtg tccttgctgt tttcctgggg tggagagtgc acaggccagg tccctggctg 58380
gctcctgggt gggtgaccta gttcatgact gggtcccatg tctccatctg agaccagaga 58440
gggtctttca cacccacccc tatcatgttc cagaggggtc agtagatgcc tgtgctgaga 58500
ggggttccgt gggggaaaac caggtccact gagcctccat ctccgttccc tccccaccag 58560
ggcagcggga tagccgctct ctggtgtctt cctgagcgtc ctgcctcacc cactgcaccc 58620
tccatcccac cctgggccta gagtgggcgg cccaggagga ccatggtttc aagactccat 58680
ctgccctcgg ccctggcggg ggtcagccaa aggccttggt ggctaagact gtcctgacat 58740
gggagtgagg gtcaaggcag accccagaca cacacctggc tttgtgtggt acctgcccgc 58800
gaggcctgtg gggtcaggcc ccagccccag ccccggcctg ctccagagct ccttcccttt 58860
cctgactccc aggtcatcgt ggccataata agcttcctgg agacgatgct tctcatctac 58920
ctcagctaca aagtgagtgc ctgcccggga tggcacctca cagggggtcc ccaccctccc 58980
caccctcccc agcctccccc acctccccca ccctctccta tttccccaca cttcccagcc 59040
tcatccactg acctccaggg tgggctcctc gccctcttcc ccaccctgcc cctcccctgc 59100
tgggccccac ccccaccctc catcgccccc gctgataccc cccgtttggc cccagggcaa 59160
catctgggag cagatcttcc gcgtgtcctt cgtcctggag atgatcaaca ctctgccctt 59220
catcatcacg gtgggtgagc cccagctgcc aggagtgcgg gccctggagc cccagccctg 59280
acctgtcccc ttcacagatc ttctggccgc cgctgcggaa cctgttcatc cccgtctttc 59340
tgaactgctg gctggccaag cacgcgctgg aaaacatgat tgtaagccgg ggcgggggggt 59400
gcagctggga cttgggggggg ccaccctcag cctcaccggc cctggaagac actgtgcgac 59460

gtagcctgcc acgccccggc cctggcatga cctgtagagg accgggaagc cagggcagca 59520
gaaactctgt ctctgctcct ggaaaacatc caagccaagc cccgaatgcc ctccttccag 59580
gaagaaactc aatcccagag cttttcctaa gcctggaaat gaaatggctg gcaggaggag 59640
gagggacaaa gtgaagggtg tgacaaaccc aggccacgag gaccagggcc acaaacacca 59700
ggccacacgc aaactggggc cacggggcca caggcaggcc ctgtgctgag catctcagga 59760
aacctgggcc acggggccac aggcaggccc tgctctgagt gtctcaacat ggtccctgtc 59820
atgtgaatgg cagcagtcag ttccctaggc gcccaccctc tccaagccag acccccttgac 59880
tcacagcccc cattcctgcc ccagtggtaa atcagcgtta ccatgctggg tccaagcctt 59940
gcacactaac cagccctctg acctgagact taagcctcat ccccggggat gtaggcaaga 60000
tggggacccg tcctgagaga ggacagcaga gggggtgccc tacccaggtg caggctgccc 60060
gtgggcctca gcggagacgc aggtgtggcc aggcgtgggc tgccccttgg gcctcagccg 60120
agacacaggt gtggccgtgg gctgccccgt gggcctcagc cgagacacag gtgtggccag 60180
gtgcaggctg ccccgtgggc ctcagccgag acgcaggtgt ggccaggtgc aggctgcccc 60240
atgggcctca gccgagacac aggtgtggcc aggtacaggc tgccccgtgg gcctcagccg 60300
agacgcaggt gtggccgggc cgtctgcttt ccactgtcct tctagtctct attcattggc 60360
tcctggcggg gtccacagtc cctgcccgct gacagccacc actccttcca cagaatgact 60420
tccaccgtgc catcctgcgg acacagtcag ccatgttcaa ccaggtcctc atcctcttct 60480
gcaccctgct gtgcctcgtt ttcacggggt gagtgccggc cgtcagtgtg agcaccccag 60540
gacgttggga gggcccgaga ggcaagcagg gccgggcgag gggatacaga tgcctatgtc 60600
caagctatcg gggcagaaaa ggccacagtg cctgggctgc gggtgtcggg ccaccaagct 60660
gggactgagg tcaggaggca gctccaagcc cacgtcccca gtacacgagc agccctgcag 60720
cccgactcct ccaaggacag agatacccag atctggcttc ctggtctatg ccatggacgt 60780
agagaagggg actggccccc aggccaggtg gggtctcttg gctgaggccc agctgaaagc 60840
agggtctgga ggcagccagg gtaaaggtgg gggtgcccag agctgcgagg gcctccagcc 60900
cacccaggca tgcccactgt gcccacctgc ctgtgtcctc gtggagggct ccatgttgct 60960
gctctgcctt gggtcccagc gaggcctggt caccacttcc cgtccccagg cagggatgtc 61020
aggcaagcac tgtgccctgg gggagggaga gtgccctgcg tttcccgcct cccttccccc 61080
ctgcccctca tgacagactg acagacacag agctgagtgg gcagattggg gcatccatga 61140
ggatagcatc tgggacctgg cggcgacccc agccctgccc attagacctc ccagcctcag 61200
gcctgggcgc ttgtctggct gtgccgggca gaggcctgag tgtggtgggt aaaggggcaa 61260
ggctctgaga tgggggtaga gggccagacc ccaggcccac ccctgtgtca cccaagccca 61320
cgctgatgac acagccctgc atcccctgct cccagagaat gttccaggga cctaggagag 61380
agccacccgg caggcaggga ggctccgggg aattcgccgt gaacagaggc cgccatgctg 61440
tggccaagct gcattgtcag ccagcgtcag gcaggaggtg gctccggcag agcttgggga 61500
cagatgggca gggctgaggg cctgatgcca cccagctgtc aggagggcgg ggctcgcctg 61560
gtgatgcaca gctcagtctc ctgggcagtg agggtcccgt gggcaggcag gatctctgag 61620
gggccacggc cccccagctc ctgggcccca ggccgccccc cactgccagg ggttgcagga 61680
cctgcggcat ccagcacctg gagcgggcgg gcgagaacct gtccctcctg acctccttct 61740
acttctgcat cgtcaccttc tccaccgtgg gctacggtga cgtcacgccc aagatctggc 61800

catcgcagct gctggtggtc atcatgatct gcgtggccct cgtggtgctc ccactgcagg 61860
tgggtcctct gggcaccagc cctgggtggc accagcaaag ggacaggcgg gtgccagtag 61920
agggagggtg ccactgaggc tgtggcacag tgcgggggcc actcccagga ggggacagtg 61980
aggccaggcg ggtggtgcct gctccgttgc acgcccccac tgagggtcta cggcgggtcc 62040
ggtggtgctc agcatggtgg gtaatgatgg agtcccgtga gctggcctct tccttctggg 62100
gagatggtgg gtctccagtg ccagggtgac ctgcccctcc caggcccagg cagagtgcag 62160
ggaagggtca aggtggacag ccggcccatt tcccatccac agccaggtgc agcagcagct 62220
gccaggccca caggggcac acccccccgg ccaccccagt ggcttccccg tcaccactgc 62280
tgtggcccac tgcccactga gcagaggagg ggacggggca agacctcagt gggaaaggtg 62340
gaggcctgga gagggcagct gcctcagggt gtgaagtgct tgggcctgga ctgcctccga 62400
cacctcctcc aggcacccca gcccaccctg gagggaccct gctattgggg agatgggaga 62460
aggaggggac ccctgtgggt ggtggaacat tttccaggag gctgggtagg aggaagagcc 62520
tgaggaggtg gccagggcct tctgggagac agacccccag gtggctgcag gatgccgggg 62580
agacagggca gtgctcctag ggagcctctg ctgaccccag gctcagcccc agctccctcc 62640
cgctaaacag cagtgggcgt ggcccaggta tgggcccagg ccaggcctgg ctcttctcct 62700
cactatatcc aagccaaagc tgtggcacca gctgtacggc ccccagcgtg ggccatgttc 62760
tccacatctg tggcttctgt tctcctgagt tcagatgggg ccgtgcgcgt ctttccatct 62820
ggttgtcggc cactccaccg tccagtgcca cgagtcccgc tcctgtgagc tgcccgctcc 62880
tctttggtct tccccctggt tctcgctgat gagcgagtct ctgtgttcta gaagaagcca 62940
gttgtgtgtg gctttcccgt tacttcctgc tctgtgaccg cccctctcac tttgcttaca 63000
gaatcttcca ttcacggatg gtcttgattt tttttttta aattagagat agggtctcac 63060
tctcattttg ttgcccaggc tggcctcgaa ctcctgggct caagcgatcc tcccgcctca 63120
gccccagaaa tagctgggat tacaggcggc ttggctttga ttcaccaatc tttcccttat 63180
ggtttctgtt ttcctgtctt tactgaaaag atcattccct ccctcgatca taaacctggc 63240
ttcctatttt cttctaaaag tgtaaagctc gcctctcacc tggagggttt cacccaccag 63300
gaaccaccat gtggggtggg gtggagctgg gttctcccct ctgacgcctg ctcccccaca 63360
ccctgcattc tgctcctttc tctgcgcatt tcataaccag gcaagggcgg gagtgagggt 63420
gggagtgagg ccaggagcac agtgtggggg gcactccgtg cagtgacact gcctccctcc 63480
tcggccctcc tgccccaatc cgtaaatctc acctcaaatt ctttacctta attacttctg 63540
caaagaccct tttgcaaatg aggactcatc ctgaggtgca gggggacctg ctttcagggc 63600
catccttgac cttgctacgg gccccccagcc tccgtccctg gtccgccccg gcccacactt 63660
caccacgtgg ccggcacctg ctgaggccgc tgcacccaga tgctctgcag aggcgttgac 63720
ccatccagtc tctgaattcc ccacaagccc ttccagagaa acatccgaga ggcccctggc 63780
ccagccgagg tcagaggaag ggtcaacagg gccaatgcgt ccccctttcc cctgtgggcc 63840
cacggcccag ccacacgcag ctccaccttc gggctgcgtc cggctcctct ccccacccca 63900
cacaccccag agcgaagagg agccccagcc ccagccaccc ccagggtcgc tttcaaataa 63960
agcaggagcg aagcgctctc tcccgtgctt ctcacgagac cgtggcaccc acgggtaagg 64020
gccaaatcgg gatgtgcagc aggcctgttc catgtccctc tgctgcgtcc acagcctccg 64080
ggccggggct gccttcccat tctgctcctg aagcaccagg ggagccccca cctcccctta 64140

tctccattaa gaagtaagac aaggccaggc gcagggctca tgcctgtaac cccagtactt 64200
tgaaaggcca aggcgggagg atcgcttgag cccaggaatt tgagatcagc ttgagcaacg 64260
tagagagact cccatctcta ccaaaaagta tgaaaattag ctgggtgtgg cggcatgcac 64320
ctgtagtccc agctacttgg gaggctgagg caggagaatc gcctgagccc tgaggttgag 64380
gctgtggtga gctgtgatct cgccatcgca ctctagccta tgcaacagag agtgagaccc 64440
tgtttcaaaa agaaaaagaa aaaagggcca ggcacaatgg gtcctgcctg taatcccagc 64500
actttggagg gccgaggtgg gtagatcact tgagatccgg cgttcaagac cagcctggga 64560
aacatggcaa aaccccgtct ctaccaaaaa ataggaaaaa ttagccaggc atgatggcac 64620
acagctgtag tcccagctcc tcgggaggct gaggtgggag gatcacttaa gcccaggagg 64680
cagaggttac agtgagccaa gatcacacca ctgcactcca gcctgggtga cagagcgaga 64740
tgccatctca acaccatctt aaaacaaaca agacaaggtg actccaggtg caccaggtcc 64800
tgcaggcatc acacctgcac tgctcttcag ggaaattcac ggaacaaatg cgccatcgtc 64860
acgagaactg attgcatcga tgggtatggc catggtgaca agtgaccgac agcccagcag 64920
cctgcacgca gaggtgtcac tgtagctcga gctccgtgtc cacagtgggg tccctcagat 64980
cagccactgc ctgactgcct tgtctccttt ctcccgtgtg gggcaggcag agcaggccct 65040
gagtgggaca agctctgagc gaggcaggga ggaaggcggg ggcagggcct gggggctggc 65100
gcaccctccc tcccatcagc cctgccggac ctggtgctca aacctgaccc aggtgggcct 65160
gtgctgtccc tggcagggct gggggtgatt gggacagtga tgccgctgac cccaccgtct 65220
aagccgctcc ctgcctcctc cgaatgactg gaaagactga gcctctcact ggcgatggta 65280
agggtgggct gcagtgccct tgcccttggt ctccactggg ctgaatgcac cagtaaaagc 65340
ccttgaagca gagtgatgac cccgaggccc tcgctcacga gcgtccttct ggaacacagc 65400
agcgccggct gggtctcctg gaagtatcct ccaggctctt cgatcagcaa gacagacagg 65460
cagcttaaac agcagatatg tatcctccgc cagccctgga ggacagaatc ggaagtggag 65520
gggttggcag ggctgaccct atcaggccgc tttgggggag attgtcccat gcctctctcc 65580
agcttctggt ggggccgcaa tccctggggc tgcttctacg gtggctgtag aaacctcagc 65640
ctctgccccg tgtgcacttg gcctcttctc tgtacctctc actggattta gggcccactc 65700
caacccaggg tgaccttatc ttaaatcatt acatctgcag agacctattt ccaatcagat 65760
cacatggcga ggttctgggc agataggact tttagggtca ctacggagct gccgtcatta 65820
gctccttcat cctcacggcg gccctggagg gttgccgtgc catgcagcca tcttgtaggt 65880
gaggaagctg aggctcagag tgggggacgt gagccctggg gtgtctgaca gcagagcccc 65940
cgccagcacc atccgcgggg aagcctctgt tccggtcgcc ctggagtctt gagcacctcc 66000
cagctgtgga aactgttttg tgtggcaagg cagtggagcc tcgtcaccgg aacaaagcag 66060
gcgctggata agtgcaatgc gatggtccca tttagaccag acgatagcac atcagccatg 66120
cagcccacag tccatgggag ctcctgccat tgttcattta acacgtgttc aacaagccgg 66180
gcaccatgac tcagcctgta atcccagcac ttcaggacga caaggcagga ggatcgcttg 66240
agcccaggag ttcgagacca gcctgggcaa tgtagtgaga ccccatctct acaaaaaata 66300
aaaataaaac tagctggtca tggtggtgat gcacctagaa tcccagctac tcaggaggtt 66360
gaggcaggag gatggcttga gcccgggaag tcaaggctgc agtgagctgt gattgcacca 66420
cggcactcca gcctgggtga cagagtgagc ctccgtctca aaaaaaagaa aagccaaaga 66480

ctttcaccta gaggccagtg gggccggtgc tgggaggccc cggtggcctc tgttttggat 66540
ctgtcccctt tgagtctcaa cacccagagc ttgcatctgg ggagcatgag ccagggcagg 66600
cagcatcctc agaccagcag cctcaaacca cctgcccccc agacataggc tcctgacagt 66660
gaggcctgcg agtgcctgga agaccggggt ctgaggcctg atttggccac gcttaccatc 66720
aagagagtga tccccaatcc cacgggctga gcctccccac cctcggttta ctccacagtc 66780
tccagccgcc cctcctccct tggtccccac acatcctgcc agccgggcct gcgtcctgct 66840
ctgtgtcatc tgaggctatc agcatctaca gtttccatgt gggaaaggcc cccctaatgt 66900
aggtgtcacc ccccggccgg ccctgcccca ggcccctaac agacagtcgt gtgtcagggc 66960
ccaggttctt caccgggagc cctcgctccc caggcctggt cgctggtgct cacctgtttc 67020
tcacctgcag ttcgaggagc tcgtctacct ctggatggag cggcagaagt caggggcaa 67080
ctacagccgc caccgtgcgc agacggagaa gcacgtggtc ctgtgtgtca gctccctcaa 67140
gatcgacctt ctcatggact tcctgaacga gttctacgcc caccccggc tccaggtgag 67200
gcccccttacc gtggcccagc agacgactcc ctcccggccc ctagagacgc catcctctcc 67260
ccaggactgc ttggcaagtc cctgagtcct ctcagccttg gtttacccct tcagtgaggg 67320
cagatgcctc cctcccggcg cccagagacg ccatcctctc cccaggactg ccatcctctc 67380
cccaggactg cttggcaagt ccctgagtcc tctcagcctc agtttacccc ttcagtgagg 67440
gtggcagccc acagtcaggt ggaggggccc tgcgggggcc cctcttttcc ctcccaccag 67500
atgcaagatc acagtgagct ctagggccca gaggtggtgg gcacaaacac agtcctgaag 67560
gcagggccgc ccgggcgggg caggggctgg ctcagagggt ctgaccctcc gcctggccgg 67620
caggactatt acgtggtcat cctgtgcccc acggagatgg atgtccaggt gcgcagagtc 67680
ctgcagatcc ctctgtggtc ccagcgggtc atctacctcc agggctctgc actcaaagac 67740
caggacctca tgcgagccaa gtgagtgctg gtgggcggag ggggtggcat gggggcacct 67800
tcctgagtca ggtcggctgc tcagggctga ggcattgacc gtcgctctcc tggccaatga 67860
gagccatgag agcattatag actatcccca gggtggacca tctaggtgga ctgtccaggg 67920
tggatcgtcc ggggtggacc atttagggtg gatcgtctgg ggtggaccat tcagggtgga 67980
ccttctggga tggaccattt aggtggacca tacagggtgg atcatctgga gtgaactgtc 68040
aagggtggac catccagggt ggaccatctg gggtggacca tctaggatgg actgtctggg 68100
gtggaccatt cagggtagac cttctgggat ggaccattta gtgtggacca tccagggtgg 68160
attgtctagg gtgggtcatc tggggtgaac tgtccagggg ggaccatcca gggtgggtca 68220
tctgggatgg actgttcagg gtggaccatc cagtgtagat catgtggggt ggaccatcta 68280
gggtagactg tccagggtgg accatctggg gtgggctgtc tggggtgggc cattcagagt 68340
gaaccatctg ggatggatct ctagggtgga ccatccaggg tggatcatct ggggtggacc 68400
attcaaggtg gaccatctag ggtggaccat ctggggttgg tcctctgggg tagatcatca 68460
ggggcggacc gtctggggta taccctctgg ggttgtctgg ggtgggccat ccatggtgga 68520
ccctcttggg tggaccatct ggggtggatc gtctggggtg gaccatccat ggtggaccct 68580
cttgggtgga ccgtctgggg tggatcatcc agggtggact gtctggggtg gaccctctgg 68640
ggtggattgt ctggggtaga ctgtccgggg cctcttgcag tttctctagc tcaggtccca 68700
ggcccagatg agcaggaccc tgcagccagg cccttgtccc tgcaccatac ccactgtgga 68760
gcagcccagg caagcccaac ccagctaagt ctctgtctcc cttttcaggg tgaggggcag 68820

cctttgcga gctccacctt cccctgctcc aagtctaggg aaatctttgt caagttctag 68880
ggaggctcaa aatagaacag gggcgggaga gtcagctgct gtgagtcaag gtgggagaac 68940
gggctgaagg tagagttcct tttaaagaca aattgacaga gtgacaaggt aacaagagta 69000
tattattacc tggaactttc cagaatgtgt cggtgcactt tctgggacac tccctggaaa 69060
accctcctgg tgacattttc attccaggag cctgaatgtg tccttagtgg catagtgttg 69120
gtggtactcc cagggtctct cctcatcact ccccctcccc ctgccatgtc cagagcccca 69180
agctggaacc cattgcctat ggaacgccac ctcttttgtg gtcccgtccc cagcacacac 69240
aggcgatgca cctgcttggg cccagggagt ggggagaggg caagggcgta ggccattccc 69300
agccaggcag ggatgagccc agggctgtgg gtacagggcc tggggccccct gcggagcaga 69360
cagtggtgcc agtgatgtgg tggggttccc tgccctgggg cagaggcgac agtttcttag 69420
acagcgtctc agcagtgcta ggtggtttct gcagctgggc tttcaggaga cccaggaggc 69480
gctggaagtg accacccagg ttcccagacc acagagtagc caggccaggg agcggacagg 69540
gtctctgccc ccagattccc ccctccctcc tgcaccccaa cccagccctg ggtgaatgtc 69600
tcatggcaac atacaagatg ggtaccccgg aagccagtgc ccaggtcact ggcacacacc 69660
taggtggggt ctccaccggg cctgctcctg ccaaccctgg acccctagcc cctgacgcct 69720
gggagtatgg acaaatccag gcagccccag ccagcagagc cccctcgcac gacctcctga 69780
tgcccctcct acctggccaa cttagggaca agctgggggg ttgcttcaga gaacagggcc 69840
tgggggagga agggcaggca ctgccctagg aagcaccatg ggctcccact cagggccgtg 69900
gccaggagaa gctgtcagct ggtgtctcca ggacacacca tccatagcat ctgacccccct 69960
gcccccaccc gctgtcagcc tgcacacact cgggggacag gtgtggctcc tgacccctgc 70020
ccccacccgc tgtcagcctg cacacgctca ggggacaggt gtggctcctg aaccctgccc 70080
ccaccctctg tcagcctgca cacgctcggg ggacaggtgt ggctcctgtg ccttctcgag 70140
tgtcggagct tggagtctcc tagggtgtcc aggagtcctg acccggctca gagcctgcca 70200
gggatgggcc agggagtctg gagaggccca ggatgcctgc gggggggggg gggggggcac 70260
tgggataccg gtgggggggg cacagggatg cctgctggtg gagggcacac aaggatgccc 70320
gtgggggaca ctgtgatgtg ggttgggggg gggggggggca gtatggggat gcccactgag 70380
ggggcactgt gactcctgac cagcagagag taggggcctc ctcccgcctt ccatcctccc 70440
cgccttccat cctctccgcc ttccatccag ccgtcctctc agtctctttc tgtgcacctg 70500
ctgcaccagc ctcctcccag aggaggtcct ccccacctca cctccgcacc cccggctgca 70560
ctgcccacct cccctgctcc acccacgctc aggccctggt gcattgcagg atggacaatg 70620
gggaggcctg cttcatcctc agcagcagga acgaggtgga ccgcacggct gcagtgagtg 70680
aggctgaggc cctgcccagg cgggaggggc accgtggggc cggggagcgg gggtccctga 70740
gggaagagac ctgccccagg ctgccggtgc cgcccagcag cccacagagg ccagcccgtc 70800
tgcactgacc aaccacccac cccgccagga ccaccagacc atcctgcgcg cctgggccgt 70860
gaaggacttc gcccccaact gccccctcta cgtccagatc ctcaaacctg aaaacaagtt 70920
tcacgtcaag tttgctggtg cgtctggggc acacgtgggt gatggtgtat ctggggcagg 70980
gcacgtgtgc acacgtgggt gatggtgcat ctggggcagg gcgcatgtgc acatgtgtga 71040
cggtgcgtct ggggcaggac gcgtgtgcac acgtgggtga cggtgcgtct ggggcaggat 71100
gcgtgtgcac acgtgggtgt cggtgcgtct ggggcagggc gcatgtgcac acgtgggtga 71160

cggtgcgtct ggggcagggc gcgtgtgcac acgtgggtga cagtgcatct ggggcagggc 71220
acgtgtgcac gtgtgtgtcg gtgtgtctgg ggcagggcgc gtgtgcatgc tgttgggtga 71280
tggtgcgtct ggggcagggc gcgtgtgcac acgtgggtga cggtgtgtct ggggcagggc 71340
gcatgtgcac gcagttaggc gagctgtgtg gggcagcggg aggggctggc cctggagctc 71400
ctcacacaag cacaccagga ggtgctggag gggacggcag acccccatcc tcaccgcatc 71460
cgagaaggga cctagggggt ccaaactctt cagatgaagt cttatgctgg gatcctgggg 71520
tcagtgaagg cagggtcaga ggtcaggtgg gggcaggagc accgtctgat gagcacctct 71580
atgggcaggg accatgccgg gtgcccgggg aacggggggc aggccccatg ccaggtgccc 71640
aggggacagg ggtcagggcc cacatggagt gcccaaggca caggggccag ggcctgcccc 71700
gccctggaac tcctcgctga gctgggagag aagcacagga gcgatggaag gtccaccgag 71760
gctcagacca agtagggggt tgaggtccac agactctcgg ggcagagatg ctgaagccgg 71820
acagcagaca cgggggtgcc aggcaagggt gcatctgcat agcaccttca ggaagtgagc 71880
aggtactgtg ggggaggaga gagccggcag agcggcaggt ggaccggcct cccccactgc 71940
ccgcagacca cgtggtgtgt gaggaggagt gcaagtacgc catgctggcg ctgaactgca 72000
tctgcccggc gacctccacc ctcatcaccc tgctggtgca cacgtcccgc ggccagtgag 72060
tgccccgtgc cccgggggac cgacctccat ggcggggccg gcgcagggag acaacgcagg 72120
gcctgcttgg gggcggggat gggcttccca gaggaggggc acatggcggg caaaagtcct 72180
gcatagggag gggatccatg ccaggggaag cagagggggg cacctgcaga cccagccggg 72240
gagaaggggc agccatggcc gagggtgacg ctcccctggc cccgccctgg cccacaggga 72300
gggacaggag tctccggagc agtggcagcg catgtatggg cgctgctccg gcaacgaggt 72360
gtaccacatc cgcatgggtg acagcaagtt cttccgcgag tacgagggca agagcttcac 72420
ctacgcggcc ttccacgccc acaagaagta aggccgggct gcatccacag ggctggcgct 72480
ccagggctgc tctgctctgt gccctcccca ccctcccggt caggcacagg ggtggccctg 72540
gggcggggct gcagagggct cgggggaggg catcaggtca tcctgcctgg cgagggcagc 72600
cgcaggactg ggctccgggt ccacataaaa acctgccacg cggctcctcc ctgaggcttg 72660
tgggctgacc ccagctctct ggtccccaac acctctggga cgggagggct cagccaaggt 72720
ccctgacccc aaatggcccc caggaggaag acgcggagct ccggtgggga ctctggtgat 72780
ttgcaggaag ggcaggcagg gagcgggaca gggcgggtga gcggcggtac ctgaagttgc 72840
cggtgcctct gcccaggtat ggcgtgtgcc tcatcgggct gaagcgggag gacaacaaga 72900
gcatcctgct gaacccgggg ccccggcaca tcctggccgc ctctgacacc tgcttctaca 72960
tcaacatcac caaggaggag aactcggcct tcatcttcaa gcaggaggag aagcggaaga 73020
agagggcctt ctcggggcag gggctgcacg agggtccggc ccgcctgccc gtgcacagca 73080
tcatcgcctc catgggtgag ccgggacagg cgcgcgggac tccctgggcc tgctcctttg 73140
gcgggagacc aggcgggaca ccggcaggtg accaggtggg atgggagacc aggcaggaca 73200
gggggaggtg accaggtggg acaggagacc aggcaggaca ggggcaggtg accaggtggg 73260
acgggagacc aggcagggcg ggagaccagg tgggacagga gaccagaccg ggcagggcag 73320
gagaccaggc caatgtggcc cccagaccca gttcctcttg gcctatgcct ccaaccttgg 73380
acaggtggag tctctctggg cctgtttttg aatctgtcaa acaggtgtcc ccgccttcct 73440
gtggccacct ttgtgggcat tgctcactgt gtccaagtgc ctgtccaagt ggggccgccc 73500

acaggaccgg ttggcagctc aaccggaggc tcctggtggt cccatcagcc cggagggtct 73560
gcttcacgtg tgtccctcaa acagtcggga gtcctgacgt ccactggggc caggagttgg 73620
cggaatgagg tcgcagtggc cgagggcttt ggcctcttct cgtgccttca gggatcctcc 73680
cggggagccg cttaccagac agggtcaggc tgcctctgag caggtggagg cccatggccc 73740
ctagggcacc acccatagtg gtgttgcccc ctccccagcc aggccttcct gggggacagt 73800
tagggagcag ggccaggcca ggaagccact caggccacag acccacagcc gggccagcat 73860
gttgccacct ccgtacagtg gcccaggcag aggctgaccc tatggggcac cccagcacgc 73920
ccaccctggg gtgttgttac acggtggctg ctggggcacc aggtggttca gtgcagtggg 73980
gcacagtctc caagacccag agggccctgg ggtttggaga cgtgccgatg cggagcccac 74040
cacctgccag accccgcagg ttcccggccg ccgtctacgg cagctcactc gggggccgg 74100
gcctggccgc agggcactgg ggaggcaggc tgctgctgcc tagccacacc tccaccttca 74160
cctgcgcagt aggcactctg cccccaggtg gcttccagga aaccagggtg actcgggcaa 74220
ccctcactgt acccacagag gccctgggcc atacctagag gtccacaacc cccatctggc 74280
agcctggggt ggtgcaggag tggcagagtc tgctcccaca ggcactgagt cacccagctg 74340
ctccccacct ggccccatcc accaggcagc ctgaccagct gcacaggccc ctaaggctga 74400
gacccccgag cccagaatca gccaaccccc tcctcaggca tctggtgctg aggccacagc 74460
agctggcctg ggtggcaccg atggggcact ggggcccccc gggtcttcgc tcaacatcat 74520
cgccacccca gaggccactg tccctgttgt atggaggggg aaactgaggc atagattgaa 74580
gctcctcagc tggagcacag gagccaggcc atgacagggt ctccagagct gactgtgttc 74640
acctgagctc tgggaactcg ccgcccatgg agggtgggag tcgggctgtg gccaagcaca 74700
gggctctctt ccagggacag tggccatgga cctgcagggc acagagcacc ggcctacgca 74760
gagcggcggt gggggcgggg gcagcaagct ggcactgccc acggagaacg gctcgggcag 74820
ccggcggccc agcatcgcgc ccgtcctgga actggccgac agctcagccc tgctgccctg 74880
cgacctgctg agcgaccagt cggaggatga ggtgacgccg tcggacgacg aggggctctc 74940
cgtggtagag tgagtgctgc cttggagacg gctcccagtg gggggaggag ccgcccatga 75000
gtgcggggga tgggtgtcgg agcatccttg gtggtccccc atgctctgaa ttgcagcttc 75060
tggacagctc cgtggaagtc cttgtttgac aaatgaaatc ttcaggggcc ccaacacaga 75120
catcagggcc acatcaccct cgtcgccggg gagcactttt gagtgtcact gagatggggt 75180
gtgctgggct acacccttc cagttggggc tgggggtgca gagctaattg gagcgaggca 75240
gctcactggc acaggggctg tcaggcacca ggcagcgcca ccctcagaga ggggcccgtt 75300
cccacccacc tcaccagccc catagtggcc cggccactct ctgaatcagg atggagctgg 75360
gcagtgaccc caggccatcc tccacccagt gccctaggtc tccccttag cactacagag 75420
cacagagggg cacagcccgc ctgaccaggg gtgggtgtcc tctgagcagg gtccctgtgc 75480
aacccctggg caaggcagtg tcccagcctg gaaaccacag cccgtcctga gttgttgtcc 75540
tggcctaggt ttggggccaa gtcctcctgc ttcaaatcat gagacaggag gccccactct 75600
gttctcagca gcttctgcct tttggcctca gccaggacag acaagtgccc cagctgcagg 75660
gcccgaggtc catcctcagc ggggctgcct cactctgtcc tggcctttgc ctctggggtg 75720
gggtcaacac actgtaatga cagcccagct gctgggaaac agccctgaac cattgcatgt 75780
gtgtgttggg tgctgctggg gacggggtgg tggcctgctg gggacaacag cctggctgga 75840

caagtatgtg ggtaagagcc caaggccaga gtgcctgccc caccagccgg gggtgctggg 75900
gatgtcaggg aggcatggcg ggcgggcaga gccctgtggg ttttgcatgt ggctgaaaag 75960
cctggtctag gctgtggtgg gaggagaaag accgagtagg gcatgggggt gggtgtgcaa 76020
ggggggtgtg tccggtgtgt gtgtgtggtg tatgttatgt gtgtggtgtg tgtccatatg 76080
tgtaatgtgt gttgtgtgtc aacgtgtgtt tgtcacgtgt ggtgtgtgtt gtgtgatatg 76140
tgatgtgtgt ctgggtgtgt gtggtatgtg tccgtgtgtg tgatgtgtgt ctgagtggta 76200
ttgtgtgtgg tatgtggtgt ctgtgtgttg tgtgtggtgt gtgtccgtgt gtggtgtgtg 76260
tggtgtctgt tgtgtgtgtg gtgtgttgtg tgtggtgtgt gtgtctgtgt gctgtgtgtt 76320
gtgtgtctgg gtgtgttgtg tgtccgtgtg tggtgcgtgt tgtgtctgtg tgtggtgtgt 76380
gttgcgtatg ttgtgtgtcc gtgtgtgtgt ggtgtgtgtc tgtgtgttgt gtggtgtgtc 76440
tgtggtgtgt ctgtgtgttg tgtgtccgtg tgtggtacgt gttgtgtctg tgtggtgtgt 76500
gttgcatatg ttgtgtgtct gtgtgtgctg tgtgtctgtg tagtgtgttg tgtggtctgt 76560
gtggtgtgtc tgtgtgttgt gtgtccatgt gtggtacgtg ttgtgtgttg tgtatgttgt 76620
gtgtcgatgt gtgtgttgtg tgtctgggtg tgtggtgtgt atgttatgtg tccgtgcacg 76680
tggtgcacgt gtgcatacgc ctgcatgtgt tcatttctgt gcgcatgtgt tgtgtgtgtg 76740
tccgggtgtg tccatttccg tgtgcctgta tggggccatg tgttatgccg agggctgacc 76800
atgggggggt cctgggctga ccaggtgagg ggtgagcccc accgccaccc ccttccacac 76860
ctgggtgagg gcagcagcag tgagggccct acccacccct cggtctcctc cagtccccca 76920
aggccctgat ggggctaagt ccatgcctcc ccagccctgg ccttgcagcc gctgctgacc 76980
cgccaggcag gcacgggtcc ttaaggttcg gcacctgcat gggtgccctg ggcactgccc 77040
tgactgccct gcaggacaca ctgggtcctg ggtgccaagg ctaggcaggc cctatgacac 77100
ggtgaccaca ggctcagctg gaggagcgtt tgctgatgca caggtggtta agggaagaac 77160
gggccacctt gggtcagctg tgcgtgaccc cgagcaacgt ggctgtgggt ggagtgggtg 77220
ccctcgagtc ccccagcccg agggggggcc cagagcagac ccagccacct ctgtgcagct 77280
gtgctgaggg ctcctgtctc ctgccccagg tatgtgaagg gctaccctcc caactcgccc 77340
tacatcggca gctccccaac cctgtgccac ctcctgcctg tgaaagcccc cttctgctgc 77400
ctgcggctgg acaaggtaag gctggcggct ctgccgcgct ctgcaccccc agacgccagc 77460
accgggccgt gcatacctgc cctggtttct ctttggtcac tttacatttc gataccattg 77520
caaacttcta gcacagctgc aagaattctg caagggagag ccacagatcc ttcacccaga 77580
ttcagcagac ggtcccttcc tgtcccgttt gggctctccc tctcacagtg tctatgttag 77640
aggcacctgt tttctgagcc atcttgagaa caggttggag ccaccacacc cctttcccct 77700
aatacatcta catgcgttcc caaagatcaa gaaccatctc gtaactacag ctcattagga 77760
cagggacccc ggcccggcat gggtgtctga tccacagtcc aagttcagat tgggccgagg 77820
gccccgaagg ccttcagcgt cctgcgtggc agtgttttcc ccaccgggag cctgtcccgg 77880
ctgcgtctta gcaactcctt tctcgttact ctcccttaat ctggaatgtt ccctggggtc 77940
tcttgacctt aatatttttg cagagcaggg accagtgacc tggtggcagg tgggtctgcg 78000
atgtttcttg gtggtgggac tctgcctgca tgtggggcca gccctccctg gaaactcggg 78060
ggtcaattgt caggtcactg gcgatgttta cttggatctc atggcaagct ggggtcagta 78120
gggtttcccc actgtgaaaa tgactgtttt ccttctggag ttagcagctt ctctgtgggg 78180

gacgtgttga gatcaggaaa gcaaaccact cgacccagcg gcttcaacat ccctcagtgg 78240
gttctttttt gtttatttgt tgtttggttt tttttaagac ggggtcccac tctgtcatcc 78300
aggctggagt gcagtggtgg gatcatagct cactacagcc tccacctccc aggctcaagg 78360
ggtcctccca cctcagcctc ccaagtggct gggaacacag gcacgcacca ccacacctgg 78420
ctaattttat ttatttattt atttttttgta gtgatggggt ctcactatgt tgcccaggct 78480
agtctcgaac tcctggactc aagtgatcct cccacctcgg cctcccaaag tgctggggtt 78540
acaggcgtga gccaccatgc ctgccatctg tggatggttt ccagttccgg aatctctctc 78600
cagctgtgtg ttagggctcg gccacggagg ggacctcccc ttccccatgt gtgtgtgtcc 78660
ttcacggacc acaggctccc agcatattct gtgggttata atctgtggcc ggtcattgca 78720
gtagcatcat ccttgacaga tcgttattga ttctgatgct cggacccccct cagttcactg 78780
ggtggggtgg gggccttcaa gcggcttctg ggtgcttctg acacgatccc ctcacccttt 78840
gagctcatct gtgctttcca accggagatg ttccagccac atcttggcct tcgcctgctc 78900
cagtctggaa tgaaccactt ctccaaggaa ccctgattcc ttttagtgga aaatgatgat 78960
tggaaaccaa gacctgggca cgtggcgtgc tcactgctgt tggcatccct gctctgagaa 79020
aacgtgtgtg catacacatg acacgtatct atgcccacac ctagatctct agccacatgc 79080
caaaaccaca tgttcacatg gacaccgccc tttccacccc tgacatgact gctctgtgcc 79140
gcctgtgggt acagctgtgg catctggtgg tgcctgtagc tccccacagg cgtgtgcagg 79200
ccgtgaaagg gctgtgggcc gagaggctaa cggctgggtg ttcacggggg atgtttggtg 79260
aggggtctgg gagggctcca gtggccagca ggaaccacag ccctgactcc agccctgact 79320
ccagcatctg cccccagggc tgcaagcaca acagctatga agacgccaag gcctacgggt 79380
tcaagaacaa gctgatcatc gtctcggcag agacggccgg caatgggctg tacaacttca 79440
tcgtgccact gcgggcctac tacagatccc gcaaggagct gaaccccatc gtgctgctgc 79500
tggacaacaa gtgaggctcc tggggctcag cccaccccgc ccacccgggc cctcagacct 79560
gcagccagca gcctccccaa ctgggcccac ccttcgcctt tgcagagggc acgggaacat 79620
ggggcctctg gcctggtcct ctcagctttc ctaaaaaggg ggactctcct tcctgctccc 79680
aactcctcct gctcccagct cctccccaca cccactcctg ctcccagctc ctccccaccc 79740
ccagctcctc tggctcctgg gtcctccctg ctccctgttc ccccagttcc cagctccacc 79800
caactcccag ctcctccttg cttccagctc ccccagttcc cagctactct ccattcccag 79860
ctcctcccca ctcccagctt ctccccactc ccagttcccc ctcactccca gctcctccct 79920
gctcccagtt cctctggcca ccagctcctc cccactccca gttcctctgt ctcccagctc 79980
ctccatgctc tcagctcctg tggctcccag ctcctcccac tctggtcctc tctccccctt 80040
tccccctcct cccttgtcac tccttctgtc ctgtttgcct cctgctccac tcactctgag 80100
ccccaggatt ggggtggagg gataaatggc tcttcctcct gggcaccttt ttgcccaggg 80160
gaccctagga ccctgacagc tgagcccagg gtcatcttgg ctgtgtgacc tcagcaggtc 80220
ccaccctccc gggccttggt ttccccttga ataaaataaa gaatggccca ctggccttaa 80280
agtactcccc aggtcccata cgctgcggtt ctggggaacc cctgcctggc ccagctctgt 80340
gcatggaggg tagggcccca ctgggcctga ggagggcagg ccttgaagca gggtgggccc 80400
ctccaggacc gctgtcccca caggcccgac caccacttcc tggaagccat ctgctgcttc 80460
cccatggtct actacatgga gggctctgtg gacaagtaag gcgtggccgg ccgaggctcg 80520

tgggggctcc acacccaccc ctcccctcct cttccaaagt ctggggtgac cccgaccgca 80580
ggtggggtgg ggggctgagg tcctcctgcc ttctgaccaa atcccggggt cctgtgggtg 80640
gggagtgggc cgcatcctca gccacgggcc ctcggtcccg ccaccagcct ggacagcctg 80700
ctgcagtgtg gcatcatcta tgcggacaac ctggtggtgg tggacaagga gagcaccatg 80760
agcgccgagg aggactacat ggcggacgcc aagaccatcg tcaacgtgca gaccatgttc 80820
cggtgcgtcc agtgtccggg gctcggctct aaaccacccc acagccacga ccacgggccc 80880
tcgccctgag acccccacag ccacgaccac gggccctcgc cctgagaccc ccacagccac 80940
gaccacgggc cctcgccctg agaccgccac agccacgacc acgggccctc gccctgagac 81000
ccccacagct atgaccacaa gccccccaccc tgaaaccccc acaaccacag ccatgggacc 81060
acaccctgag acccccacag ccatggactc tgcccagaga cccccacagc cacgaccaca 81120
agccctccac cctgagagtc ccacagccat gaccatgggc ctctgccctg agacccccca 81180
cagccgtggg accctgccct gagacccccа tagccaagac agtgggccct gccctgagac 81240
ccccccacag ccatgggacc ccgccctgag acccccacag ccacatgatc atgggccccc 81300
accctgagac ctcctacaac caccatgggc cccgccctga gccgcctgcc tcccccaggc 81360
tcttccccag cctcagcatc accacggagc tcacccaccc ttccaacatg cgcttcatgc 81420
agttccgcgc caaggacagc tactctctgg ctctttccaa actagaaaag gtgagcagcc 81480
ctgccccgtg ccagctgcca ccccagaatc ccagaaagag tgggagaaag gggctcaggg 81540
gaaagggggc cagtgccatg ggaggctggg ctcctgccgc cctcctgctg gggaactcag 81600
gagatggcgt ggggggccca gcatggacag ggtgctcttg atggtggaac caggagatgg 81660
aggcagggcg tttccctgac cgcgtgtgag gcactgggaa tgtggcccat agcagccttc 81720
catctccctg agcagggacc aggcctggcc gtatctggag gccaaggcca tctgtcctgg 81780
catggtcagt tggtcagaac tcccgtgggg agccctcaga tcggtggttc cacataggtt 81840
ggccagtagc tcttagtaca gataacgcac acggctgcac cattccagac ttctccgctg 81900
ccctggccac tacgcccgac cttgaaacag gttcagtata accactgcct ccttgtattg 81960
acaagggacg gagggcctga gagggaaggg gcctgccccg gatcgcacag tggagcaagt 82020
ggctgagctg gaattggctt tctgcccttg gagctccatg aagggcacca cccagggtca 82080
ggtgtggaac ccaggggcac gggcactgtt gctgttgcct tgatatctgg ctgaccccag 82140
ccccaccgca ttccccacct gctcaagctg ggacagcacc accttgtcca cacgggggct 82200
ggtgcccagg cagccctagg ctgagagcag ggagcaggca ccttggtcag cagcaatgct 82260
gtctgctcta cacgaacccc gagctcaccg gtctgggctg aagtcctcat cggcgagctg 82320
ctgggacctg cgtggctgca ggattgtgac accgtggagg atctactgag ccaggcccgg 82380
cctggccacc aacaccaggc agaggacaca cacgggcact ccctgcgaca cggacatggc 82440
tttgtcccac ctgaacccga tggagagtga aagtgtgttc cggccagccg tggaccaaga 82500
gcccataggg atcctggagt cagttctgcc ccagagaagc gagaggaggc cgggctgggc 82560
agccaccagg tcaacagggg cttctgcctt agagatgcca gcctgaggcg taggggggatg 82620
ctcgggcacc tggtctcagc acaggagagg gctctgtctg ccctgcccgc cgcccaagcc 82680
caccctggag cctgccctgc ccagcgtcgg gagctcctgg ccccagtccc cggctcagcc 82740
ggcagagggg tgtgctctgc agctggaacc acggaagggg aggaagttca caggattctg 82800
tgttcgggtg ccgggccgct ccccagggct gggaggactc tccggatctg gaagaccaag 82860

tctgaccctg tgtggacagg gatgctgccg tggagtcggg gtcgaggcag tcatcctggc 82920
gcggctcctc cggcctcagc cttgcacctc tctgtcccac aaggtggctt gaagtttggg 82980
tcagcaagca cgcagccaac acgctcctgc ccgccttccc gccaggcagc catcgccaat 83040
cacccacgct ccgccccgcc gtggggccca tctctttccc cggcttcacc tccactgggg 83100
ctctgtgttg ccggggcggg tgcggccagc tctccatctc agagcagtga acagtcctgg 83160
gctccagctc cagtcatgcg attccgtggc agttgtgtga cagggaccaa ggagaaatca 83220
ggacatcggc aaagcctctg gaagcagccg tgagctcctc tgggctgaca tggtgctggg 83280
gtccatgtgg gacagatgcc ctgggccctg ggcagggcca ggcatataca gagacgtgga 83340
gccgagggag gagagggtgc cgtggaccac ctgacccatc accctctgca gaggctggga 83400
tccgcctccc cagcatgcaa ggagcctgta gaaggcacca ggggctgcgt cttctccagc 83460
ctgggtggcc ttggccccag atcccccatg ggtctctctg acgggccagc atacggtgac 83520
ctgcttccaa caaggacacc tgtggcagct tcagatcctt atttaaaaga cattaatgcc 83580
aatttattat aaaaatgtac atgtttagta tgtattttac ttcaaagaat actgaaagta 83640
aaaaaaaaaa aaaattgaag aaaagttacc ccaaatccct gcagccaaca tcttctacat 83700
ccaggcccag tggaaggata aagacaggat tccaggcacg actccggaag gaaaaaggga 83760
ggaggtggag atggcataca cgaccgtcag tgagatgctc tgccaggtgc agcggctcat 83820
gcctgtaatc ccagcacttt tagaggctga agcaggaaga tcgcttgagg ccagaagttc 83880
gagaccagcc caggcaacat agcaagtccc catctataca aaaaatttaa tggctggggg 83940
cggtggctca tgcctgtaat cccagcactt tgggaggcta aggcggacgg atcacctgag 84000
gtcaggagtt cgagaccagg ctggccaaca tggagaaacc tctctactaa agacacaaaa 84060
attagccggg cgtggtggct gtaaccccag ctacttggga ggctagggca ggagaattgt 84120
ttgaacccgg gatgcagagg ttgcagtgag ccgagattgt gccactgcac tccaggctgg 84180
gcgacagagc gagaccctgt ctcaaaaaaa accaagcaaa aaaatgaaac tattattaag 84240
gatgctgctg gtggggtgac atgcatctcc ccttgagggc tggctccaga aggctctcag 84300
agccccggtg tgtgagagga gtctctcccc tgaggcccac ctcccctgcc gtccacctcc 84360
cctggtctcc agcacccagg actcctccac cacttcattg ctttcacatg gtcagcctgt 84420
gtgatctctc ctcctcacca ggagccttcc ttcaggctgg ctctgcccat cctggggctg 84480
cacggtgcct gtcctgctcc ctctgaccgg gggtctcgtg ctcaggaagg gctcatccgc 84540
tcctgtgtgc tcctgtcttc actgtcactt gtgaatggca cccgctcagc ccctgctgaa 84600
gccctcctgt ccagaaagca ggaggaaatc tctggaaggt cctgaaacgt ccagcttttt 84660
ctttccttcc acgtctctct ctggccctgt cgtggttctt gtttcctgtt tagcgttgtt 84720
ctgagtaaag gaaaattaaa attgcaagtt gttctggaat ttcacgttcg tctccgcgaa 84780
gtacggctgg aattctggat gcaaatcacc acgattgcaa actcacacgc ccatcgcagc 84840
tcatcgcacc tggttcttgc cccaagagcg gaaacgccgc acgaaactaa ttccactgtt 84900
tctcacgccc cagccttccc accggccact gatgagtaag ggcgaacccg gaggaaaagg 84960
ggcttctgcc tgcttgtcct gtcgctgtcg tgtcttttac ctgtgaatcg agttctggtt 85020
ccgggggggaa gtgtggcctc cgtgggcgca cacgcctgcc tgtgcacact tgcttggagg 85080
ccgagctcca gggttggggc cctccgctga agaatgaccc gagagttggc cacggccggg 85140
tccggagccc gtggatgtac cgcctcacgt gacagaaggg cctctgcaga tgggattaag 85200

tcacgggcct cgagatggga gatcctcctg gagcatccgg caggttcacg ccgtcagggt 85260
ccttctaggg agaggccaga ggtccccatc cggtgggaag aagctgcacg gccagctcag 85320
aagagggaag agggagccac aagccaaggc aggtggcctc caggagctgg aaaaggcaag 85380
agaaggaggc ccccaggcct ccagagggag cggggccctg cccaggcctg gatccagcct 85440
gagacacctc aaactcccga ctccagaaac gggagagagg agacaggtgt cgttttagct 85500
gctaagtttg cggtcatttg ttacgggagc cccaggaaac tcagtgggtc cattgcaagc 85560
ctggagcaca gggacgggga ggccaaggac agcagggagc ccgatgcttg ctcctcctca 85620
gcccagactc cacacgccct ccggcaccac ttacaaaaca ccgggggagg agaggattat 85680
caggaggatt tggaatttcg ggatggcaag agcagggcgc ttgaccaagc gcagtgccca 85740
tggcagccgc cgggagtcca ccttctcatc agagccccac atcactcctc ccgggctctg 85800
gccctgagtg tgtctgggaa gatagagctg gttcaggcct gccggtgtat gcacacatgc 85860
agacacacac tgtgtacacg tggacacaca caccatgcac aaatgtgcac acaggtatca 85920
tgcacacatg tacggtgcac acacagtgcc ctcgaccccg tggctgccgt gccactggag 85980
ggacctcggc accagcccat ctgaggcccc tcctttccca cagagggagc gagagaatgg 86040
ctccaacctg gccttcatgt tccgcctgcc gttcgccgcc ggccgcgtct tcagcatcag 86100
catgttggac acactgctct accaggtcag cggggaagcg gcagcaggag ggtggcgcct 86160
gggtgggacc cccgtcatgc cctcagctct tcagcctggt ccctgttctg aatgatagga 86220
ctccctctga atgaccttcc ctggattcca aggagacctc tgggccctgt ccttgcccca 86280
gggatttctg ggccctttt gacctatggg tgcctggcaa gggagttttc ttagaaaagg 86340
cctcccagaa ctctgcctgt gggtcatgtg gtgcttgggg acctggtggt tctgtgtgtg 86400
tgtatgcatg aggggtggcg agcccgtggc cggtggggta tggacctgtg tcccacgccc 86460
gtgcccgcgt gcctcactgt ggctccctcc ctccctccct ccctccctcc ctccctccct 86520
ccctccctgg ccagtccttc gtgaaggact acatgatcac catcacccgg ctgctgctgg 86580
gcctggacac cacgccgggc tcggggtacc tctgtgccgt aagtgcccct ggctgcgctg 86640
ggctgggggc gtgctgggct gtccaagtgg gtggatgggc acctgcccct gattcacggt 86700
ggccaggagg ctctgggtgc tgccacctgc cccagccaac tcagggttcc caccctgcag 86760
atgaaaatca ccgagggcga cctgtggatc cgcacgtacg gccgcctctt ccagaagctc 86820
tgctcctcca gcgccgagat ccccattggc atctaccgga cagagagcca cgtcttctcc 86880
acctcggagg ttctggggca gcctgggggc tgggactgtg gcagcccctg tcctgtgtga 86940
cccacagcat ccccaccttc cgggggctgg gactgtggca gcccctgtcc tgtgtgaccc 87000
acagcatccc caccttcagt gtcagggacc tgggctagat cagctttgct attgctggca 87060
gctccttccg tctggtccgt gtgcccacgt gtagcgcttc cagctggagc agccatgacc 87120
cctaccgggg gcagagaggc tcaggggagt cttcaggaag aatacgggca gcccctgtgc 87180
tgcagtccac acagcagcag gcaccgtgcc caccagccct aagcatgttc cgtgcagacc 87240
ccaggctgag gcggcgtggg gggcaggggt gcgcccacag gtcccagact gcgcctgttt 87300
cctttgcagc cccacgacct cagagcccag gtaagcaacc cctccgtgcc cacgcagctt 87360
ctgcggagca ccagaacatc gcagcttcac atggagaagc ctgccaggcc ccacccaccc 87420
acccacccac agggccctgg gaaagccgag gcaggagcgg gtcccacgga tgtgtcggcc 87480
ccagcacggc tcagagaagg ctgttgacac tcactccctc ctgcactggt ggtggggaag 87540

ctgaggcctg gggggagtag cctgtgagtt tggacaccag gtgcaccccc gccccctccc 87600
aggccccacc aaggcaggca gcccccatgc ccatctggcc tgaccagccc ccagcctccc 87660
aggcctttct gaaggtgcca cccaggtggg atgcctacct cttcccagca ccccacgacc 87720
cacaggctct ggcaccccac gttccccagg ttcggggcct ccaaagggtg tgtttgcaag 87780
agggatcagg gctcatctgc agatggagaa attgacacgc agagggggtg acctctcagg 87840
gcaaggccag gatgtgctgg ggtccagatg ggtcccaggc cggacccaca gaaataaggg 87900
ctcagagagg cgaagggagc tgccctcagc agcctggcga atcccttgac caggcccggg 87960
cagggtgggt ggcccggcga tctgtgctca ggaggaaacc aggcacattc tttccagagg 88020
aggaaggcac atgcaccctg gggtctgtcg tcgtcctctt ccctaacacc cccagctgct 88080
cccacgcagg ccccaagctg cagagcccac acctcttcct aagcccctgc cccaaagccc 88140
gcgaccctcc cggcagcctc acccctcccc gccctgccct gccctgccct gcccagtccc 88200
agatctcggt gaacgtggag gactgtgagg acacacggga agtgaagggg ccctggggct 88260
cccgcgctgg caccggaggc agctcccagg gccgccacac gggcggcggt gaccccgcag 88320
agcacccact gctacggcgc aagagcctgc agtgggcccg gaggctgagc cgcaaggcgc 88380
ccaagcaggc aggccgggcg gcggccgcgg agtggatcag ccagcagcgc ctcagcctgt 88440
accggcgctc tgagcgccag gagctctccg agctggtgaa gaaccgcatg aagcacctgg 88500
ggctgcccac caccggctac ggtaagggca cacggcgcgg gtgggggccg gacggacgga 88560
ctgggccagg gtcgggccac agccaagaac agtcggccac ggcgtcccgg ggcccgggcc 88620
gtcctcctgt ctgtcatctg tctgtctgtc agcctttctg gccaccctct gcctgcctct 88680
actgtggggc cagctgtggg caccaccacg gcccagcaga ggccccgtgc agaggaggga 88740
agtggccatg gcccaccctg gtgctgggag gccacaggac ccttgggcat ccctggtgtg 88800
agccccgtag ggaggtgctc gcttccactg ctctggggcc tcagtttccc tctctgccaa 88860
attagagaca ggagctggct gagcccttg gccaggggag gcagctgtgg ggtggagagg 88920
gccaggctgg gctccccaag tcgagggcat cagctagagt tgggccagcc agctgcagcc 88980
aggcctgctg gacagcggat acccagggtc cctgagttct cgcagagaac aagactggtg 89040
gggacccccc cccagagccc ccagccctcc cagcagccag ggtaggggggg agactttggg 89100
ggaacagttg ggggaaaggc ccatgccagg acatgcctct gtccaccatg ggcctgttgc 89160
cactcccacg gcacagcccc ctcctgccgc ttcagggagc ccggcgtccg tcttcagcaa 89220
cagatccgtg cagccccctc tctctgcgcc ttgtggtggg aagtgtgctt gggcttcggg 89280
gccctacatg ccctgcctgg cgtggagaga agctcatccc ctccctcact ctagagatgc 89340
tacctccgtt gatgaagcca tgggccccag ctccccagca ccgggccgct acccagtgac 89400
acccacccct gagccgggtc gaggctccac cttccctttg ttccatctca gggacttgcc 89460
tgatgctcag ggctgcctct gtcccgtcgg agtgccccgt ctcccaaccc tgcttcctgc 89520
gtctgtcacc tgggtcgggg tcttgagtcc cctgagcaga gtcaggagct cacggctggc 89580
ccaggagctg ctcacgggtg actgggctgg gctggcctgc gggcccgaag gagactcaga 89640
ggccagggtt tggggaacag gtggcctgtg aagacctttc ccggccccca gccctgtggg 89700
cgctggggaa ggtgtccccc tgtccccgcc ttgaagcttc cctccatccc cacagtgtcc 89760
ctgtcccggg agggacttca cgccctttca ggtggggctc acgaggctga gggggtgccc 89820
cagcattcat gtttgtggtc ccctgtgact gctggcagag gatgatcccg cccggtctgg 89880

ccacccccag agctggtgcc tgcctctgcg accgctgcct gcccccagag cttggcaagg 89940
aaggagcaac tgcctttctg gtgaccgact cgcttctggt ggccggcctc ccgtgcagct 90000
gcccctgcac ccgcccactg tgccggccgc ccgcacctcg cttgctgata ttctctctct 90060
ctctctttct gtctgtgcct ctttctgtgt gttctgtaga ggacgtagca aatttaacag 90120
ccagtgatgt catgaatcgg gtaaacctgg gatatttgca aggtaattct gccctggcgg 90180
gtgccgacca ccgcacaacg gggctcgcca acccttcacc gccggcagcc ttgctgcgcc 90240
atcccggcca ggcaggtgga caggagctgt gagagcacgt cccaggtgtc agcccaggcg 90300
gccctgttgg gcaaggcctc gcatgccgac agagtgtccc ctggctgggc gttgaggacg 90360
ggcctgaggc tgaggtctgg ggcttgtgct agtcaaggtg ctgttggccg ccaggcagag 90420
tggcgactgc ccagctctcg ggctcaccct ggtgctgctt ctcctgcttt gctgtttacg 90480
atgagctctg atgtgaccgg tgggccaccc tggcctacag ccagcccttc cctgtggccg 90540
gccccacaag cagtctgagg accctaagct cctctgctct caggaagcac ccagagggtc 90600
ccgagccagg gccccgggag gagctcggtg aagcctgggc tggatgcagg ggtggggact 90660
ccaagccacg aggagtaggc aggctttatg gctgcccagg ccaggtggat ggtgaccttc 90720
gtcccccagc tggggctcca cgaggggatt cttcctgctc ggctcgagca gagccgctcc 90780
acaccccgtt tcctccaaga acatgctgtg ccccgtcagt gctcagcaga gtccgggcca 90840
gggtgctccc aggggtcctg gcagcctcag gggagctcag agcctgcccc cgctgccaca 90900
cctccctaca gggtaaccca ggagcttgaa gggcctcctg agccaggacg ggtgttagct 90960
cgggagggac ctgtttgcca caatgccctt gcacccggag gcagggccag gcctggggca 91020
gccacagaag taaagcgtcg gcctctcccg gctctgtgct tttccccacg atggcgctca 91080
tggaagaccc tcgctctgcc gggcactgtg gtgctcggac ctgcagctag cggccttcat 91140
gagtgggatg cctgcgtcgc ccgctcccct cacccgccaa agcttcctgc ggctcccact 91200
gcagctccag ggcaggcatg gccacagcgg gcttgggggg cgagggctca caggactccc 91260
gcggcaggca tttcctgggc tcggcctaca tgcccgggag ggtgacggtg ccggggttct 91320
ggggctgggg agctgcaccc ccatgtttag attcaagcgg agcctaggcc aagaggcaga 91380
acaggaagag tcacaccctt tgcggggagg gcgggcagca tcctggggcc cctccagcgt 91440
gcagccccca tcccacacac acagcgggag gaggcacccc agccccgata ctcacacaaa 91500
tcccctcttc acgccttcct cacagctgcc gtgggggggag gcactagtta tccccagttt 91560
atagagaagg aaactgaggc tcgggtggcg gtagctctgg cctggcgtgg gggattcagg 91620
cgggagtgac cgtggatgcc aagagccagg aggtctggaa gcctctgggg cctgcagggt 91680
taggaagcgg gttgggggggc gagcagagct accactgagg cctggagtaa aggtcggagg 91740
gtctgggtgg aggagtcagg tagccctggg gaccaggggc gaggtggccc tgccccagga 91800
catgcaccag aagagccaaa gccagcccct gccccacccc aggccctcag gcacacctgc 91860
tgccagcctt caccaagcac cgtggacacg cgaagctagt cctctgcgac catcctgggc 91920
agccaggacc agtgccatgt gactgaccac aacccaggcc ctggcactgc agctggggcc 91980
tggcatcccc acccgccccc tagcccagcc ccaagaaaca caaagcccag cctggctcag 92040
cccagtgagc tctgcttact tcagaagcgt gtggtccggg caccccagcg ggagaagctg 92100
gggcctgggg gccagtctgt gcctgccgga gtgaaatgag ctggtggccc cttgttctcg 92160
gtgtcccact gggtgctcgt cacaaagcca gtcaggcagg ggggcagggt cccaagaacc 92220

tactagagct gccctcacca cccactccct gtgccacctg ccatgcggcc accccagaag 92280
cgtgtgtggg cacgagggtg gggagggtgt gtctccctgc acagcctcag catgaggccc 92340
ctgggcctcc tccaaaggcc tggggaagac cccaccatgg gttttgggaa aagagcaaaa 92400
cagctgtgag gggcaggtgt caggccgtcc catcccgcag gtgtggacac aggagctggc 92460
accaaatgac ctgccgccgt gtgcgaaagg cctgaagcag agctggtctc ctggccggag 92520
ctgccctggt cgcccccaag tcctagcctg tgcccccgcc accctggcag cagctgtgct 92580
cacactgtgg gaactccaaa gcccccactg cagagggacc agcatggccc ccacctggct 92640
ggccagcagc ctccccgact tttcccttct cagggaccag ggcagggcta ccccaagggg 92700
agaggacggg cagagaggag ggaatggcag cagccagggt ggaggctccc tggggtcccc 92760
cgtcctgggt cacctttgtt ctctgtcctt ggagtcctgg aacaggaatc caggagcttc 92820
ccgtagacac catcagatgg ataaactgag gccacagacc ctttccagcc agtgaaccca 92880
gggccactgc tgggatggtg gcctctccct ccctgtgctt ggcagggcta ccctgccggc 92940
cccatggaga ctgtgagatg atgggggggc tgtctctcca ggaccgttct caccctgtgg 93000
gacacatgcc cacgcccacc ccatgagccg gacgccaggc tgtctcccat gaggggcaga 93060
ggccatgttc tcggagggat gagctgcggg gtgggggtgc tctgggctga tgccactcag 93120
gacttcagtc tgaagcaaag ggctgagcac agcgagtggg aatggcctgt ccaggcccgg 93180
ggacagcggc agctgcaggg ccctgaggga gggacagggc tgagcagcct ctggaggcgg 93240
gggtgggggt gtgtggatgt ggaggacggc atgcaggtgt gtatatgagt gagtgtgcag 93300
gggtctgtgg ataccatagg catgggttgc tatgaagatc tgtgcagaca cacaaatgtg 93360
tgtggaatac agaggtgaat ctgcaggtgt gtgcaggtgt agatgaaggc atgcatgcat 93420
gtgaggtgaa cagacacgtc ccggtgtctg caggctgacg tacgtggcag gtgtgcgctg 93480
gtgtgtgcag gtgtgctcag tgcctctgct cagggccacc cctttgctgc gatgccacct 93540
agcaccagag gtgggtgcgg gtcagagctg gctcccagct gccctcctgg ctgtcccctg 93600
ccctgtgtgg agatgggaca ggtgtcggtc agggatgggc cctggctggg ctcaccagga 93660
tgaggtgctg gagcagaatg gtcaggaagg ccggaaagac tcagctcatc ctggagcccc 93720
cacacctctg ggcccctgca gagctgggag gggcagggct ggggggggtga cgtctgcccg 93780
gctgtgtcct ttgcagacga gatgaacgac caccagaaca ccctctccta cgtcctcatc 93840
aaccctccgc ccgacacgag gctggagccc agtgacattg tgtgagtagc acctgtgggc 93900
tgtgtggaga ccccccctga gcaccaggtg ggcactgggg agatgaggcc acaggcacca 93960
cagtggggcc gctcagcaga gggctgagca ggggctgccc ggcccacatc cactccaggg 94020
tcctctgtgc cctcccgcag ctatctcatc cgctccgacc ccctggctca cgtggccagc 94080
agctcccaga gccggaagag cagctgcagc cacaagctgt cgtcctgcaa ccccgagact 94140
cgcgacgaga cacagctctg agccagccct gcacggagct caggccacca agcccggggt 94200
cctcaggaag gacgtggagg agcgtgtgag gacacggtgg cactagcgtg accctgggga 94260
tggcacactc tactcaccat ggctcctggg actccaccct ggaaaggagc ccctcatgcg 94320
gggggagggc cagctcaccc ctgggcacct gcaggctagt gaggagagtt ttttaaccta 94380
tttttacacg tcgatgcagt ccacttctct ttacacagat gtaccgcaac tcgtgaccag 94440
ggctggctgg gagggcaacg cagggactgg acgccctaca gggccgagcc caggctgtgc 94500
tggagggtgg ggctggggtg catggggagg ggagcagaac ccagaaccca ggagccccgc 94560

gtgggccaca cccaactcag agccggcctg agcgttcacg gccaggcagc ctcgcttcct 94620
tgcagccaag ggctgggggc cagggctgct gttctgcact ctggggtggg tgagggggac 94680
cctgggctgt ttgctgtccc aagccccttc tggaagttag aagcagcaaa gggcccgggg 94740
aagccgggca tgtgagaggg gtgcgtcccc aggtccccca gagggccctg tcgccgagga 94800
cctttctgaa ggaagcagaa gacgccattt cctctacttc acactgaact gtcccagcca 94860
ctgcatctag ggggcattgg gcggaagatg gtgcatttcc atggaccatt ttacacttac 94920
cttttaaagc aaagcctcat tttctaaacc cctgacttgt gaagcacaat tcagcctccg 94980
ggctgggcca cgtggagaga gaggatcttc tcagcaaggc gagatcccgg gcggcggctg 95040
acatcaggag cgccaccctg cgtcctttgc tgctggttcc ttactggttt gtacggtcag 95100
cgctggaaac ttctattaaa tggatgcatt ctggaggcat gaagttacaa gtcaagtcgc 95160
cctgctcgtg tttccaaggc tctcacccct cccagccacc ccactttaag ggttacaaac 95220
acctgctggg gtccccaccc caaccccata ggcaagcccc cattccccag ccaggccagg 95280
acagtccttc caaaactcgg gaaccaaatt gtatttggct actggtgact ggatcctggt 95340
agccaggaaa cctgcctggt ggtgggggtc ccagagtcca ggagggctgt ctggtgagct 95400
gcccatcagc ctcacccctg cagccaggca tgtccctggg gtgggcacag agaccccagg 95460
ctctgcccgc agtggcacag aactcatctg aggccagtgg ctgctgggga tcccctacac 95520
tgggggtcag ggctgcccca ggtggggatg tgtgtgcacc tcaccacgtt cacttcaggg 95580
taccccaaga ggctgaaggg gaaggaccaa aaggccgagg tgcagcccct ccccggtgtc 95640
agggcagaca acacagcagc tgctggaggg gccggccctg gccacacaga ctagctagtc 95700
ccttactccc ggcctgtctg gaaccctcct gctcagaagg tgcccactag ccctctgtgg 95760
gggacagagc cagacatggg tggtcaggga gaggctgtgt ggattcaggg gaccagaaag 95820
taagtcccag gaccttgatg gagcggcagg gattgatgtt gggctagggt ggccagagcc 95880
tgtcccagca gggctggggt ctatcacgtt cctgggatcc aagcagcgag cacgccctgc 95940
cccgcagtca ccccgccccg cagtcgccct gcagctggaa ggcccaagtc tgcctcacct 96000
gggtggcctc tcatgtcccc cacaccctgg cccccaggcg agggggggctg cacagcacct 96060
gcagggagga gaagggagag aaaagccggt ctggctgctg ggatgggagg gccacagttc 96120
cagcagtggc aggggaagct gtagcccctg gagccccaca ctggaagagc tggcctgcag 96180
gaggcaccat gggggagtcg catgacttat tcgggattga cttgcgatgt ggatggtgtt 96240
cccggagtcc cctgtggcca ctccaccacc atgaggccgg gaggcatctt agcctttgag 96300
cctctctcca ggggtgagcg gagcccccca aagagggctg aaggcttgct gcccaagagg 96360
ggctgggtga gcacttgggg cctctgagaa catcagtggt ccgttccctc ctgcacactg 96420
gtggcaagtg gcagcatttt ttcataatct ccagtaatga ggccacttcg ggtccagccc 96480
tggacatccg aggaggaggc gggcagtccc tgccccttca ctaaccgcag aggatgccag 96540
ctctaggccc cctgctccgc ctggagctca tgcgggcagc cgtggacaca ggtggcaccc 96600
agcgcccagc ggcctgtgaa tcctcccgtg ggcaaagctg ggagccaggg gctggaacca 96660
ggcaggtcag tgactgtgag atgccagctg ccagcccaag aaaagctgcc tgcagcatct 96720
ggaaacttct gtgctctcct tggcctctgt gttcttcatc tccaggttta gggagcaccc 96780
gggtgcctct ctgcttgtcc cgagcccact caccaacagc cccagcttgc acagtcatga 96840
catcaggaag gtgggtccct gctcccagcc gtcctcgtcc accatcactt ctcccagcct 96900

cgtgtcctgc tgacccataa aaggtccccc tgcaaagtac accaagtgaa gtaggatctg 96960
agcaaaggtt gagggactga attccctaag aagtcatcac tgcctagaat aagcgaaaag 97020
aatttttttt aatgttttac ggtagaatta tttgaaacat acaaaatgag tgagacacct 97080
gctattttcc ttattcctgt tttttgtttg tttttatttt ccttatacct aattcatcta 97140
acagaaaact gggcagggcg cagtgtctca cacctgtaat cccagcactt tgggaggcca 97200
aggcaggtgg actgcttgag cccaggagtt gagtttaaga tcagcgtggg caacatgatg 97260
aaccctgact gtatcaaaaa gtacaaaaaa aaaaatagct agacgtggtg gcatgtgcat 97320
acagtcccag gtacccaaga ggctgaggaa ggaggatcac ctgagctggg gaggttgagg 97380
ctgccgtgag ctgagatggc accactgcac tccagcctgg gtggcagaga gagaccctgt 97440
ctcaaacaaa acaaacaaac aaaaaagaaa aagaaaataa aactgtttgc tcaaaatcag 97500
aataccaaca gtgtattggg tgattatcgc ttatgtgtga gtgaaatgta agagcaacgt 97560
taaaagggac aggtgggagg aagcgggggc catcagttac aagttaccat gtgacctgag 97620
aagcagtaca gtgtaactta caggtggatc tggatgagct gcaaactcta gggcaaccac 97680
taaaatatat atatacttat ttttcttttt attatttttt tctatatatg gaagtataat 97740
tgatacgcta caaaagacaa gactatggaa tcatataaaa tgcttaactg aaaccagaga 97800
aagcagaaaa gaaaggcaga tagaaactaa gaccaagggc aacaaataga aaacagttac 97860
aaatatggta gatgataatc ccacgaaccc agtcatcaca ttcaatgtac atgaattagt 97920
ctaaatacac caattaaaat acagagactg gccgggcgcg gtggctcaca cctctaatcc 97980
cagcactctg ggaggccgag 98000

<210> 3
<211> 7123
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 3

agggcaacgc gagggaagaa ggtggcggct cccactcgct tctccctcgg gtcgggtccg 60
agctgccagg ccgcatgcca ctccctgacg gggcgcggac cccgggggcc gtctgccggg 120
aggcgcgcgg cgggggctac accaaccgga ccttcgagtt tgacgacggc caatgcgccc 180
ccaggcggcc ctgcgcgggg gacggcgcgc tcctggacac cgccggcttc aagatgagcg 240
acctggactc cgaggtgctg cccttgccgc cgcgctaccg cttccgggac ctgctgctgg 300
gcgacccgtc cttccagaac gacgacaggg tccaggtgga gttctacgtc aacgagaaca 360
ccttcaagga gcggctcaag ctgttcttca tcaaaaacca aagatcgagc ctgaggatcc 420
ggctgttcaa cttctccctg aagctgctca cctgcctgct ctacattgtg cgcgtcctgc 480
tcgatgaccc ggccctgggc atcggatgct ggggctgccc aaagcagaac tactccttca 540
atgactcgtc ctccgagatc aactgggctc ctattctgtg ggtggagaga aagatgacac 600
tgtgggcgat ccaggtcatc gtggccataa taagcttcct ggagacgatg cttctcatct 660
acctcagcta caaaggcaac atctgggagc agatcttccg cgtgtccttc gtcctggaga 720
tgatcaacac tctgcccttc atcatcacga tcttctggcc gccgctgcgg aacctgttca 780
tccccgtctt tctgaactgc tggctggcca agcacgcgct ggaaaacatg attaatgact 840
tccaccgtgc catcctgcgg acacagtcag ccatgttcaa ccaggtcctc atcctcttct 900

gcaccctgct gtgcctcgtt ttcacgggga cctgcggcat ccagcacctg gagcgggcgg 960
gcgagaacct gtccctcctg acctccttct acttctgcat cgtcaccttc tccaccgtgg 1020
gctacggtga cgtcacgccc aagatctggc catcgcagct gctggtggtc atcatgatct 1080
gcgtggccct cgtggtgctc ccactgcagt tcgaggagct cgtctacctc tggatggagc 1140
ggcagaagtc agggggcaac tacagccgcc accgtgcgca gacggagaag cacgtggtcc 1200
tgtgtgtcag ctccctcaag atcgaccttc tcatggactt cctgaacgag ttctacgccc 1260
acccccggct ccaggactat tacgtggtca tcctgtgccc cacggagatg gatgtccagg 1320
tgcgcagagt cctgcagatc cctctgtggt cccagcgggt catctacctc cagggctctg 1380
cactcaaaga ccaggacctc atgcgagcca agatggacaa tggggaggcc tgcttcatcc 1440
tcagcagcag gaacgaggtg gaccgcacgg ctgcagacca ccagaccatc ctgcgcgcct 1500
gggccgtgaa ggacttcgcc cccaactgcc ccctctacgt ccagatcctc aaacctgaaa 1560
acaagtttca cgtcaagttt gctgaccacg tggtgtgtga ggaggagtgc aagtacgcca 1620
tgctggcgct gaactgcatc tgcccggcga cctccaccct catcaccctg ctggtgcaca 1680
cgtcccgcgg ccaggaggga caggagtctc cggagcagtg gcagcgcatg tatgggcgct 1740
gctccggcaa cgaggtgtac cacatccgca tgggtgacag caagttcttc cgcgagtacg 1800
agggcaagag cttcacctac gcggccttcc acgcccacaa gaagtatggc gtgtgcctca 1860
tcgggctgaa gcgggaggac aacaagagca tcctgctgaa cccggggccc cggcacatcc 1920
tggccgcctc tgacacctgc ttctacatca acatcaccaa ggaggagaac tcggccttca 1980
tcttcaagca ggaggagaag cggaagaaga gggccttctc ggggcagggg ctgcacgagg 2040
gtccggcccg cctgcccgtg cacagcatca tcgcctccat ggggacagtg gccatggacc 2100
tgcagggcac agagcaccgg cctacgcaga gcggcggtgg gggcgggggc agcaagctgg 2160
cactgcccac ggagaacggc tcgggcagcc ggcggcccag catcgcgccc gtcctggaac 2220
tggccgacag ctcagccctg ctgccctgcg acctgctgag cgaccagtcg gaggatgagg 2280
tgacgccgtc ggacgacgag gggctctccg tggtagagta tgtgaagggc taccctccca 2340
actcgcccta catcggcagc tccccaaccc tgtgccacct cctgcctgtg aaagcccccc 2400
tctgctgcct gcggctggac aagggctgca agcacaacag ctatgaagac gccaaggcct 2460
acgggttcaa gaacaagctg atcatcgtct cggcagagac ggccggcaat gggctgtaca 2520
acttcatcgt gccactgcgg gcctactaca gatcccgcaa ggagctgaac cccatcgtgc 2580
tgctgctgga caacaagccc gaccaccact tcctggaagc catctgctgc ttccccatgg 2640
tctactacat ggagggctct gtggacaacc tggacagcct gctgcagtgt ggcatcatct 2700
atgcggacaa cctggtggtg gtggacaagg agagcaccat gagcgccgag gaggactaca 2760
tggcggacgc caagaccatc gtcaacgtgc agaccatgtt ccggctcttc cccagcctca 2820
gcatcaccac ggagctcacc cacccttcca acatgcgctt catgcagttc cgcgccaagg 2880
acagctactc tctggctctt tccaaactag aaaagaggga gcgagagaat ggctccaacc 2940
tggccttcat gttccgcctg ccgttcgccg ccggccgcgt cttcagcatc agcatgttgg 3000
acacactgct ctaccagtcc ttcgtgaagg actacatgat caccatcacc cggctgctgc 3060
tgggcctgga caccacgccg ggctcggggt acctctgtgc catgaaaatc accgagggcg 3120
acctgtggat ccgcacgtac ggccgcctct tccagaagct ctgctcctcc agcgccgaga 3180
tccccattgg catctaccgg acagagagcc acgtcttctc cacctcggag ccccacgacc 3240

tcagagccca gtcccagatc tcggtgaacg tggaggactg tgaggacaca cgggaagtga 3300
aggggccctg gggctcccgc gctggcaccg gaggcagctc ccagggccgc cacacgggcg 3360
gcggtgaccc cgcagagcac ccactgctac ggcgcaagag cctgcagtgg gcccggaggc 3420
tgagccgcaa ggcgcccaag caggcaggcc gggcggcggc cgcggagtgg atcagccagc 3480
agcgcctcag cctgtaccgg cgctctgagc gccaggagct ctccgagctg gtgaagaacc 3540
gcatgaagca cctggggctg cccaccaccg gctacgacga gatgaacgac caccagaaca 3600
ccctctccta cgtcctcatc aaccctccgc ccgacacgag gctggagccc agtgacattg 3660
tctatctcat ccgctccgac cccctggctc acgtggccag cagctcccag agccggaaga 3720
gcagctgcag ccacaagctg tcgtcctgca accccgagac tcgcgacgag acacagctct 3780
gagccagccc tgcacggagc tcaggccacc aagcccgggg tcctcaggaa ggacgtggag 3840
gagcgtgtga ggacacggtg gcactagcgt gaccctgggg atggcacact ctactcacca 3900
tggctcctgg gactccaccc tggaaaggag cccctcatgc gggggggaggg ccagctcacc 3960
cctgggcacc tgcaggctag tgaggagagt tttttaacct atttttacac gtcgatgcag 4020
tccacttctc tttacacaga tgtaccgcaa ctcgtgacca gggctggctg ggagggcaac 4080
gcagggactg gacgccctac agggccgagc ccaggctgtg ctggagggtg gggctggggt 4140
gcatggggag gggagcagaa cccagaaccc aggagccccg cgtgggccac acccaactca 4200
gagccggcct gagcgttcac ggccaggcag cctcgcttcc ttgcagccaa gggctggggg 4260
ccagggctgc tgttctgcac tctggggtgg gtgaggggga ccctgggctg tttgctgtcc 4320
caagcccctt ctggaagtta gaagcagcaa agggcccggg gaagccgggc atgtgagagg 4380
ggtgcgtccc caggtccccc agagggccct gtcgccgagg acctttctga aggaagcaga 4440
agacgccatt tcctctactt cacactgaac tgtcccagcc actgcatcta gggggcattg 4500
ggcggaagat ggtgcatttc catggaccat tttacactta ccttttaaag caaagcctca 4560
ttttctaaac ccctgacttg tgaagcacaa ttcagcctcc gggctgggcc acgtggagag 4620
agaggatctt ctcagcaagg cgagatcccg ggcggcggct gacatcagga gcgccaccct 4680
gcgtcctttg ctgctggttc cttactggtt tgtacggtca gcgctggaaa cttctattaa 4740
atggatgcat tctggaggca tgaagttaca agtcaagtcg ccctgctcgt gtttccaagg 4800
ctctcacccc tcccagccac cccactttaa gggttacaaa cacctgctgg ggtccccacc 4860
ccaaccccat aggcaagccc ccattcccca gccaggccag gacagtcctt ccaaaactcg 4920
ggaaccaaat tgtatttggc tactggtgac tggatcctgg tagccaggaa acctgcctgg 4980
tggtgggggt cccagagtcc aggagggctg tctggtgagc tgcccatcag cctcaccccct 5040
gcagccaggc atgtccctgg ggtgggcaca gagaccccag gctctgcccg cagtggcaca 5100
gaactcatct gaggccagtg gctgctgggg atcccctaca ctgggggtca gggctgcccc 5160
aggtggggat gtgtgtgcac ctcaccacgt tcacttcagg gtaccccaag aggctgaagg 5220
ggaaggacca aaaggccgag gtgcagcccc tccccggtgt cagggcagac aacacagcag 5280
ctgctggagg ggccggccct ggccacacag actagctagt cccttactcc cggcctgtct 5340
ggaaccctcc tgctcagaag gtgcccacta gccctctgtg ggggacagag ccagacatgg 5400
gtggtcaggg agaggctgtg tggattcagg ggaccagaaa gtaagtccca ggaccttgat 5460
ggagcggcag ggattgatgt tgggctaggg tggccagagc ctgtcccagc agggctgggg 5520
tctatcacgt tcctgggatc caagcagcga gcacgccctg ccccgcagtc accccgcccc 5580

gcagtcgccc tgcagctgga aggcccaagt ctgcctcacc tgggtggcct ctcatgtccc 5640
ccacaccctg gcccccaggc gaggggggct gcacagcacc tgcagggagg agaagggaga 5700
gaaaagccgg tctggctgct gggatgggag ggccacagtt ccagcagtgg caggggaagc 5760
tgtagcccct ggagccccac actggaagag ctggcctgca ggaggcacca tgggggagtc 5820
gcatgactta ttcgggattg acttgcgatg tggatggtgt tcccggagtc ccctgtggcc 5880
actccaccac catgaggccg ggaggcatct tagcctttga gcctctctcc aggggtgagc 5940
ggagcccccc aaagagggct gaaggcttgc tgcccaagag gggctgggtg agcacttggg 6000
gcctctgaga acatcagtgg tccgttccct cctgcacact ggtggcaagt ggcagcattt 6060
tttcataatc tccagtaatg aggccacttc gggtccagcc ctggacatcc gaggaggagg 6120
cgggcagtcc ctgccccttc actaaccgca gaggatgcca gctctaggcc ccctgctccg 6180
cctggagctc atgcgggcag ccgtggacac aggtggcacc cagcgcccag cggcctgtga 6240
atcctcccgt gggcaaagct gggagccagg ggctggaacc aggcaggtca gtgactgtga 6300
gatgccagct gccagcccaa gaaaagctgc ctgcagcatc tggaaacttc tgtgctctcc 6360
ttggcctctg tgttcttcat ctccaggttt agggagcacc cgggtgcctc tctgcttgtc 6420
ccgagcccac tcaccaacag ccccagcttg cacagtcatg acatcaggaa ggtgggtccc 6480
tgctcccagc cgtcctcgtc caccatcact tctcccagcc tcgtgtcctg ctgacccata 6540
aaaggtcccc ctgcaaagta caccaagtga agtaggatct gagcaaaggt tgagggactg 6600
aattccctaa gaagtcatca ctgcctagaa taagcgaaaa gaatttttt taatgtttta 6660
cggtagaatt atttgaaaca tacaaaatga gtgagacacc tgctattttc cttattcctg 6720
ttttttgttt gtttttattt tccttatacc taattcatct aacagaaaac tgggcagggc 6780
gcagtgtctc acacctgtaa tcccagcact ttgggaggcc aaggcaggtg gactgcttga 6840
gcccaggagt tgagtttaag atcagcgtgg gcaacatgat gaaccctgac tgtatcaaaa 6900
agtacaaaaa aaaaaatagc tagacgtggt ggcatgtgca tacagtccca ggtacccaag 6960
aggctgagga aggaggatca cctgagctgg ggaggttgag gctgccgtga gctgagatgg 7020
caccactgca ctccagcctg ggtggcagag agagaccctg tctcaaacaa aacaaacaaa 7080
caaaaaagaa aaagaaaata aaactgtttg ctcaaaatca gaa 7123

<210> 4
<400> 4
000
<210> 5
<400> 5
000
<210> 6
<400> 6
000
<210> 7
<400> 7
000
<210> 8

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 引物
<400> 8
ggcaaattca acggcacagt 20
<210> 9
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 引物
<400> 9
gggtctcgct cctggaagat 20
<210> 10
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 探针
<400> 10
aaggccgaga atgggaagct tgtcatc 27
<210> 11
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 引物
<400> 11
gtcaacgtgc agaccatgt 19
<210> 12
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 引物
<400> 12
tcgctccctc ttttctagtt tg 22

<210> 13
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 探针
<400> 13
agctcaccca cccttccaac atg 23
<210> 14
<400> 14
000
<210> 15
<400> 15
000
<210> 16
<400> 16
000
<210> 17
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 引物
<400> 17
ttacgtggtc atcctgtgc 19
<210> 18
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 引物
<400> 18
gcctccccat tgtccatc 18
<210> 19
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 探针

<400> 19

aggtcctggt ctttgagtgc agag 24

<210> 20

<400> 20

000

<210> 21

<400> 21

000

<210> 22

<400> 22

000

<210> 23

<400> 23

000

<210> 24

<400> 24

000

<210> 25

<400> 25

000

<210> 26

<400> 26

000

<210> 27

<400> 27

000

<210> 28

<400> 28

000

<210> 29

<400> 29

000

<210> 30

<400> 30

000

<210> 31

<400> 31

000

<210> 32

<400> 32
000
<210> 33
<400> 33
000
<210> 34
<400> 34
000
<210> 35
<400> 35
000
<210> 36
<400> 36
000
<210> 37
<400> 37
000
<210> 38
<400> 38
000
<210> 39
<400> 39
000
<210> 40
<400> 40
000
<210> 41
<400> 41
000
<210> 42
<400> 42
000
<210> 43
<400> 43
000
<210> 44
<400> 44
000
<210> 45

<400> 45
000
<210> 46
<400> 46
000
<210> 47
<400> 47
000
<210> 48
<400> 48
000
<210> 49
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 49
ccaccgtgtc ctcacacgct 20
<210> 50
<400> 50
000
<210> 51
<400> 51
000
<210> 52
<400> 52
000
<210> 53
<400> 53
000
<210> 54
<400> 54
000
<210> 55
<400> 55
000
<210> 56
<400> 56

000

<210> 57

<400> 57

000

<210> 58

<400> 58

000

<210> 59

<400> 59

000

<210> 60

<400> 60

000

<210> 61

<400> 61

000

<210> 62

<400> 62

000

<210> 63

<400> 63

000

<210> 64

<400> 64

000

<210> 65

<400> 65

000

<210> 66

<400> 66

000

<210> 67

<400> 67

000

<210> 68

<400> 68

000

<210> 69

<400> 69

000

<210> 70

<400> 70

000

<210> 71

<400> 71

000

<210> 72

<400> 72

000

<210> 73

<400> 73

000

<210> 74

<400> 74

000

<210> 75

<400> 75

000

<210> 76

<400> 76

000

<210> 77

<400> 77

000

<210> 78

<400> 78

000

<210> 79

<400> 79

000

<210> 80

<400> 80

000

<210> 81

<400> 81

000

<210> 82

<400> 82

000

<210> 83

<400> 83

000

<210> 84

<400> 84

000

<210> 85

<400> 85

000

<210> 86

<400> 86

000

<210> 87

<400> 87

000

<210> 88

<400> 88

000

<210> 89

<400> 89

000

<210> 90

<400> 90

000

<210> 91

<400> 91

000

<210> 92

<400> 92

000

<210> 93

<400> 93

000

<210> 94

<400> 94

000

<210> 95

<400> 95

000
<210> 96
<400> 96
000
<210> 97
<400> 97
000
<210> 98
<400> 98
000
<210> 99
<400> 99
000
<210> 100
<400> 100
000
<210> 101
<400> 101
000
<210> 102
<400> 102
000
<210> 103
<400> 103
000
<210> 104
<400> 104
000
<210> 105
<400> 105
000
<210> 106
<400> 106
000
<210> 107
<400> 107
000
<210> 108
<400> 108

000

<210> 109

<400> 109

000

<210> 110

<400> 110

000

<210> 111

<400> 111

000

<210> 112

<400> 112

000

<210> 113

<400> 113

000

<210> 114

<400> 114

000

<210> 115

<400> 115

000

<210> 116

<400> 116

000

<210> 117

<400> 117

000

<210> 118

<400> 118

000

<210> 119

<400> 119

000

<210> 120

<400> 120

000

<210> 121

<400> 121

000

<210> 122

<400> 122

000

<210> 123

<400> 123

000

<210> 124

<400> 124

000

<210> 125

<400> 125

000

<210> 126

<400> 126

000

<210> 127

<400> 127

000

<210> 128

<400> 128

000

<210> 129

<400> 129

000

<210> 130

<400> 130

000

<210> 131

<400> 131

000

<210> 132

<400> 132

000

<210> 133

<400> 133

000

<210> 134

<400> 134

000

<210> 135

<400> 135

000

<210> 136

<400> 136

000

<210> 137

<400> 137

000

<210> 138

<400> 138

000

<210> 139

<400> 139

000

<210> 140

<400> 140

000

<210> 141

<400> 141

000

<210> 142

<400> 142

000

<210> 143

<400> 143

000

<210> 144

<400> 144

000

<210> 145

<400> 145

000

<210> 146

<400> 146

000

<210> 147

<400> 147

000

<210> 148

<400> 148

000

<210> 149

<400> 149

000

<210> 150

<400> 150

000

<210> 151

<400> 151

000

<210> 152

<400> 152

000

<210> 153

<400> 153

000

<210> 154

<400> 154

000

<210> 155

<400> 155

000

<210> 156

<400> 156

000

<210> 157

<400> 157

000

<210> 158

<400> 158

000

<210> 159

<400> 159

000

<210> 160

<400> 160

000

<210> 161

<400> 161

000

<210> 162

<400> 162

000

<210> 163

<400> 163

000

<210> 164

<400> 164

000

<210> 165

<400> 165

000

<210> 166

<400> 166

000

<210> 167

<400> 167

000

<210> 168

<400> 168

000

<210> 169

<400> 169

000

<210> 170

<400> 170

000

<210> 171

<400> 171

000

<210> 172

<400> 172

000

<210> 173

<400> 173

000
<210> 174
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 174
gctgcccgta ttcttcctga 20
<210> 175
<400> 175
000
<210> 176
<400> 176
000
<210> 177
<400> 177
000
<210> 178
<400> 178
000
<210> 179
<400> 179
000
<210> 180
<400> 180
000
<210> 181
<400> 181
000
<210> 182
<400> 182
000
<210> 183
<400> 183
000
<210> 184
<400> 184
000

<210> 185
<400> 185
000
<210> 186
<400> 186
000
<210> 187
<400> 187
000
<210> 188
<400> 188
000
<210> 189
<400> 189
000
<210> 190
<400> 190
000
<210> 191
<400> 191
000
<210> 192
<400> 192
000
<210> 193
<400> 193
000
<210> 194
<400> 194
000
<210> 195
<400> 195
000
<210> 196
<400> 196
000
<210> 197
<400> 197
000

<210> 198
<400> 198
000
<210> 199
<400> 199
000
<210> 200
<400> 200
000
<210> 201
<400> 201
000
<210> 202
<400> 202
000
<210> 203
<400> 203
000
<210> 204
<400> 204
000
<210> 205
<400> 205
000
<210> 206
<400> 206
000
<210> 207
<400> 207
000
<210> 208
<400> 208
000
<210> 209
<400> 209
000
<210> 210
<400> 210
000

<210> 211
<400> 211
000
<210> 212
<400> 212
000
<210> 213
<400> 213
000
<210> 214
<400> 214
000
<210> 215
<400> 215
000
<210> 216
<400> 216
000
<210> 217
<400> 217
000
<210> 218
<400> 218
000
<210> 219
<400> 219
000
<210> 220
<400> 220
000
<210> 221
<400> 221
000
<210> 222
<400> 222
000
<210> 223
<400> 223
000

<210> 224
<400> 224
000
<210> 225
<400> 225
000
<210> 226
<400> 226
000
<210> 227
<400> 227
000
<210> 228
<400> 228
000
<210> 229
<400> 229
000
<210> 230
<400> 230
000
<210> 231
<400> 231
000
<210> 232
<400> 232
000
<210> 233
<400> 233
000
<210> 234
<400> 234
000
<210> 235
<400> 235
000
<210> 236
<400> 236
000

<210> 237
<400> 237
000
<210> 238
<400> 238
000
<210> 239
<400> 239
000
<210> 240
<400> 240
000
<210> 241
<400> 241
000
<210> 242
<400> 242
000
<210> 243
<400> 243
000
<210> 244
<400> 244
000
<210> 245
<400> 245
000
<210> 246
<400> 246
000
<210> 247
<400> 247
000
<210> 248
<400> 248
000
<210> 249
<400> 249
000

<210> 250
<400> 250
000
<210> 251
<400> 251
000
<210> 252
<400> 252
000
<210> 253
<400> 253
000
<210> 254
<400> 254
000
<210> 255
<400> 255
000
<210> 256
<400> 256
000
<210> 257
<400> 257
000
<210> 258
<400> 258
000
<210> 259
<400> 259
000
<210> 260
<400> 260
000
<210> 261
<400> 261
000
<210> 262
<400> 262
000

<210> 263
<400> 263
000
<210> 264
<400> 264
000
<210> 265
<400> 265
000
<210> 266
<400> 266
000
<210> 267
<400> 267
000
<210> 268
<400> 268
000
<210> 269
<400> 269
000
<210> 270
<400> 270
000
<210> 271
<400> 271
000
<210> 272
<400> 272
000
<210> 273
<400> 273
000
<210> 274
<400> 274
000
<210> 275
<400> 275
000

<210> 276
<400> 276
000
<210> 277
<400> 277
000
<210> 278
<400> 278
000
<210> 279
<400> 279
000
<210> 280
<400> 280
000
<210> 281
<400> 281
000
<210> 282
<400> 282
000
<210> 283
<400> 283
000
<210> 284
<400> 284
000
<210> 285
<400> 285
000
<210> 286
<400> 286
000
<210> 287
<400> 287
000
<210> 288
<400> 288
000

<210> 289
<400> 289
000
<210> 290
<400> 290
000
<210> 291
<400> 291
000
<210> 292
<400> 292
000
<210> 293
<400> 293
000
<210> 294
<400> 294
000
<210> 295
<400> 295
000
<210> 296
<400> 296
000
<210> 297
<400> 297
000
<210> 298
<400> 298
000
<210> 299
<400> 299
000
<210> 300
<400> 300
000
<210> 301
<400> 301
000

<210> 302
<400> 302
000
<210> 303
<400> 303
000
<210> 304
<400> 304
000
<210> 305
<400> 305
000
<210> 306
<400> 306
000
<210> 307
<400> 307
000
<210> 308
<400> 308
000
<210> 309
<400> 309
000
<210> 310
<400> 310
000
<210> 311
<400> 311
000
<210> 312
<400> 312
000
<210> 313
<400> 313
000
<210> 314
<400> 314
000

<210> 315
<400> 315
000
<210> 316
<400> 316
000
<210> 317
<400> 317
000
<210> 318
<400> 318
000
<210> 319
<400> 319
000
<210> 320
<400> 320
000
<210> 321
<400> 321
000
<210> 322
<400> 322
000
<210> 323
<400> 323
000
<210> 324
<400> 324
000
<210> 325
<400> 325
000
<210> 326
<400> 326
000
<210> 327
<400> 327
000

<210> 328
<400> 328
000
<210> 329
<400> 329
000
<210> 330
<400> 330
000
<210> 331
<400> 331
000
<210> 332
<400> 332
000
<210> 333
<400> 333
000
<210> 334
<400> 334
000
<210> 335
<400> 335
000
<210> 336
<400> 336
000
<210> 337
<400> 337
000
<210> 338
<400> 338
000
<210> 339
<400> 339
000
<210> 340
<400> 340
000

<210> 341
<400> 341
000
<210> 342
<400> 342
000
<210> 343
<400> 343
000
<210> 344
<400> 344
000
<210> 345
<400> 345
000
<210> 346
<400> 346
000
<210> 347
<400> 347
000
<210> 348
<400> 348
000
<210> 349
<400> 349
000
<210> 350
<400> 350
000
<210> 351
<400> 351
000
<210> 352
<400> 352
000
<210> 353
<400> 353
000

<210> 354
<400> 354
000
<210> 355
<400> 355
000
<210> 356
<400> 356
000
<210> 357
<400> 357
000
<210> 358
<400> 358
000
<210> 359
<400> 359
000
<210> 360
<400> 360
000
<210> 361
<400> 361
000
<210> 362
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 362
gttgcggtac atctgtgtaa 20
<210> 363
<400> 363
000
<210> 364
<400> 364
000
<210> 365

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 365
atgcaccatc ttccgcccaa 20
<210> 366
<400> 366
000
<210> 367
<400> 367
000
<210> 368
<400> 368
000
<210> 369
<400> 369
000
<210> 370
<400> 370
000
<210> 371
<400> 371
000
<210> 372
<400> 372
000
<210> 373
<400> 373
000
<210> 374
<400> 374
000
<210> 375
<400> 375
000
<210> 376
<400> 376

000

<210> 377

<400> 377

000

<210> 378

<400> 378

000

<210> 379

<400> 379

000

<210> 380

<400> 380

000

<210> 381

<400> 381

000

<210> 382

<400> 382

000

<210> 383

<400> 383

000

<210> 384

<400> 384

000

<210> 385

<400> 385

000

<210> 386

<400> 386

000

<210> 387

<400> 387

000

<210> 388

<400> 388

000

<210> 389

<400> 389

000

<210> 390

<400> 390

000

<210> 391

<400> 391

000

<210> 392

<400> 392

000

<210> 393

<400> 393

000

<210> 394

<400> 394

000

<210> 395

<400> 395

000

<210> 396

<400> 396

000

<210> 397

<400> 397

000

<210> 398

<400> 398

000

<210> 399

<400> 399

000

<210> 400

<400> 400

000

<210> 401

<400> 401

000

<210> 402

<400> 402

000

<210> 403

<400> 403

000

<210> 404

<400> 404

000

<210> 405

<400> 405

000

<210> 406

<400> 406

000

<210> 407

<400> 407

000

<210> 408

<400> 408

000

<210> 409

<400> 409

000

<210> 410

<400> 410

000

<210> 411

<400> 411

000

<210> 412

<400> 412

000

<210> 413

<400> 413

000

<210> 414

<400> 414

000

<210> 415

<400> 415

000

<210> 416

<400> 416

000

<210> 417

<400> 417

000

<210> 418

<400> 418

000

<210> 419

<400> 419

000

<210> 420

<400> 420

000

<210> 421

<400> 421

000

<210> 422

<400> 422

000

<210> 423

<400> 423

000

<210> 424

<400> 424

000

<210> 425

<400> 425

000

<210> 426

<400> 426

000

<210> 427

<400> 427

000

<210> 428

<400> 428

000
<210> 429
<400> 429
000
<210> 430
<400> 430
000
<210> 431
<400> 431
000
<210> 432
<400> 432
000
<210> 433
<400> 433
000
<210> 434
<400> 434
000
<210> 435
<400> 435
000
<210> 436
<400> 436
000
<210> 437
<400> 437
000
<210> 438
<400> 438
000
<210> 439
<400> 439
000
<210> 440
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成寡核苷酸
<400> 440
agttgcggta catctgtgta 20
<210> 441
<400> 441
000
<210> 442
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 442
catcttccgc ccaatgcccc 20
<210> 443
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 443
gaaatgcacc atcttccgcc 20
<210> 444
<400> 444
000
<210> 445
<400> 445
000
<210> 446
<400> 446
000
<210> 447
<400> 447
000
<210> 448
<400> 448
000
<210> 449
<400> 449

000

<210> 450

<400> 450

000

<210> 451

<400> 451

000

<210> 452

<400> 452

000

<210> 453

<400> 453

000

<210> 454

<400> 454

000

<210> 455

<400> 455

000

<210> 456

<400> 456

000

<210> 457

<400> 457

000

<210> 458

<400> 458

000

<210> 459

<400> 459

000

<210> 460

<400> 460

000

<210> 461

<400> 461

000

<210> 462

<400> 462

000

<210> 463

<400> 463

000

<210> 464

<400> 464

000

<210> 465

<400> 465

000

<210> 466

<400> 466

000

<210> 467

<400> 467

000

<210> 468

<400> 468

000

<210> 469

<400> 469

000

<210> 470

<400> 470

000

<210> 471

<400> 471

000

<210> 472

<400> 472

000

<210> 473

<400> 473

000

<210> 474

<400> 474

000

<210> 475

<400> 475

000

<210> 476

<400> 476

000

<210> 477

<400> 477

000

<210> 478

<400> 478

000

<210> 479

<400> 479

000

<210> 480

<400> 480

000

<210> 481

<400> 481

000

<210> 482

<400> 482

000

<210> 483

<400> 483

000

<210> 484

<400> 484

000

<210> 485

<400> 485

000

<210> 486

<400> 486

000

<210> 487

<400> 487

000

<210> 488

<400> 488

000

<210> 489

<400> 489

000

<210> 490

<400> 490

000

<210> 491

<400> 491

000

<210> 492

<400> 492

000

<210> 493

<400> 493

000

<210> 494

<400> 494

000

<210> 495

<400> 495

000

<210> 496

<400> 496

000

<210> 497

<400> 497

000

<210> 498

<400> 498

000

<210> 499

<400> 499

000

<210> 500

<400> 500

000

<210> 501

<400> 501

000

<210> 502

<400> 502

000

<210> 503

<400> 503

000

<210> 504

<400> 504

000

<210> 505

<400> 505

000

<210> 506

<400> 506

000

<210> 507

<400> 507

000

<210> 508

<400> 508

000

<210> 509

<400> 509

000

<210> 510

<400> 510

000

<210> 511

<400> 511

000

<210> 512

<400> 512

000

<210> 513

<400> 513

000

<210> 514

<400> 514

000
<210> 515
<400> 515
000
<210> 516
<400> 516
000
<210> 517
<400> 517
000
<210> 518
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 518
cttcatagca acccatgcct 20
<210> 519
<400> 519
000
<210> 520
<400> 520
000
<210> 521
<400> 521
000
<210> 522
<400> 522
000
<210> 523
<400> 523
000
<210> 524
<400> 524
000
<210> 525
<400> 525
000

<210> 526
<400> 526
000
<210> 527
<400> 527
000
<210> 528
<400> 528
000
<210> 529
<400> 529
000
<210> 530
<400> 530
000
<210> 531
<400> 531
000
<210> 532
<400> 532
000
<210> 533
<400> 533
000
<210> 534
<400> 534
000
<210> 535
<400> 535
000
<210> 536
<400> 536
000
<210> 537
<400> 537
000
<210> 538
<400> 538
000

<210> 539
<400> 539
000
<210> 540
<400> 540
000
<210> 541
<400> 541
000
<210> 542
<400> 542
000
<210> 543
<400> 543
000
<210> 544
<400> 544
000
<210> 545
<400> 545
000
<210> 546
<400> 546
000
<210> 547
<400> 547
000
<210> 548
<400> 548
000
<210> 549
<400> 549
000
<210> 550
<400> 550
000
<210> 551
<400> 551
000

<210> 552
<400> 552
000
<210> 553
<400> 553
000
<210> 554
<400> 554
000
<210> 555
<400> 555
000
<210> 556
<400> 556
000
<210> 557
<400> 557
000
<210> 558
<400> 558
000
<210> 559
<400> 559
000
<210> 560
<400> 560
000
<210> 561
<400> 561
000
<210> 562
<400> 562
000
<210> 563
<400> 563
000
<210> 564
<400> 564
000

<210> 565
<400> 565
000
<210> 566
<400> 566
000
<210> 567
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 567
ttcatagcaa cccatgccta 20
<210> 568
<400> 568
000
<210> 569
<400> 569
000
<210> 570
<400> 570
000
<210> 571
<400> 571
000
<210> 572
<400> 572
000
<210> 573
<400> 573
000
<210> 574
<400> 574
000
<210> 575
<400> 575
000
<210> 576

<400> 576
000
<210> 577
<400> 577
000
<210> 578
<400> 578
000
<210> 579
<400> 579
000
<210> 580
<400> 580
000
<210> 581
<400> 581
000
<210> 582
<400> 582
000
<210> 583
<400> 583
000
<210> 584
<400> 584
000
<210> 585
<400> 585
000
<210> 586
<400> 586
000
<210> 587
<400> 587
000
<210> 588
<400> 588
000
<210> 589

<400> 589
000
<210> 590
<400> 590
000
<210> 591
<400> 591
000
<210> 592
<400> 592
000
<210> 593
<400> 593
000
<210> 594
<400> 594
000
<210> 595
<400> 595
000
<210> 596
<400> 596
000
<210> 597
<400> 597
000
<210> 598
<400> 598
000
<210> 599
<400> 599
000
<210> 600
<400> 600
000
<210> 601
<400> 601
000
<210> 602

<400> 602
000
<210> 603
<400> 603
000
<210> 604
<400> 604
000
<210> 605
<400> 605
000
<210> 606
<400> 606
000
<210> 607
<400> 607
000
<210> 608
<400> 608
000
<210> 609
<400> 609
000
<210> 610
<400> 610
000
<210> 611
<400> 611
000
<210> 612
<400> 612
000
<210> 613
<400> 613
000
<210> 614
<400> 614
000
<210> 615

<400> 615
000
<210> 616
<400> 616
000
<210> 617
<400> 617
000
<210> 618
<400> 618
000
<210> 619
<400> 619
000
<210> 620
<400> 620
000
<210> 621
<400> 621
000
<210> 622
<400> 622
000
<210> 623
<400> 623
000
<210> 624
<400> 624
000
<210> 625
<400> 625
000
<210> 626
<400> 626
000
<210> 627
<400> 627
000
<210> 628

<400> 628
000
<210> 629
<400> 629
000
<210> 630
<400> 630
000
<210> 631
<400> 631
000
<210> 632
<400> 632
000
<210> 633
<400> 633
000
<210> 634
<400> 634
000
<210> 635
<400> 635
000
<210> 636
<400> 636
000
<210> 637
<400> 637
000
<210> 638
<400> 638
000
<210> 639
<400> 639
000
<210> 640
<400> 640
000
<210> 641

<400> 641
000
<210> 642
<400> 642
000
<210> 643
<400> 643
000
<210> 644
<400> 644
000
<210> 645
<400> 645
000
<210> 646
<400> 646
000
<210> 647
<400> 647
000
<210> 648
<400> 648
000
<210> 649
<400> 649
000
<210> 650
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 650
aaatgcacca tcttccgccc 20
<210> 651
<400> 651
000
<210> 652
<400> 652

000

<210> 653

<400> 653

000

<210> 654

<400> 654

000

<210> 655

<400> 655

000

<210> 656

<400> 656

000

<210> 657

<400> 657

000

<210> 658

<400> 658

000

<210> 659

<400> 659

000

<210> 660

<400> 660

000

<210> 661

<400> 661

000

<210> 662

<400> 662

000

<210> 663

<400> 663

000

<210> 664

<400> 664

000

<210> 665

<400> 665

000

<210> 666

<400> 666

000

<210> 667

<400> 667

000

<210> 668

<400> 668

000

<210> 669

<400> 669

000

<210> 670

<400> 670

000

<210> 671

<400> 671

000

<210> 672

<400> 672

000

<210> 673

<400> 673

000

<210> 674

<400> 674

000

<210> 675

<400> 675

000

<210> 676

<400> 676

000

<210> 677

<400> 677

000

<210> 678

<400> 678

000

<210> 679

<400> 679

000

<210> 680

<400> 680

000

<210> 681

<400> 681

000

<210> 682

<400> 682

000

<210> 683

<400> 683

000

<210> 684

<400> 684

000

<210> 685

<400> 685

000

<210> 686

<400> 686

000

<210> 687

<400> 687

000

<210> 688

<400> 688

000

<210> 689

<400> 689

000

<210> 690

<400> 690

000

<210> 691

<400> 691

000

<210> 692

<400> 692

000

<210> 693

<400> 693

000

<210> 694

<400> 694

000

<210> 695

<400> 695

000

<210> 696

<400> 696

000

<210> 697

<400> 697

000

<210> 698

<400> 698

000

<210> 699

<400> 699

000

<210> 700

<400> 700

000

<210> 701

<400> 701

000

<210> 702

<400> 702

000

<210> 703

<400> 703

000

<210> 704

<400> 704

000

<210> 705

<400> 705

000

<210> 706

<400> 706

000

<210> 707

<400> 707

000

<210> 708

<400> 708

000

<210> 709

<400> 709

000

<210> 710

<400> 710

000

<210> 711

<400> 711

000

<210> 712

<400> 712

000

<210> 713

<400> 713

000

<210> 714

<400> 714

000

<210> 715

<400> 715

000

<210> 716

<400> 716

000

<210> 717

<400> 717

000

<210> 718

<400> 718

000

<210> 719

<400> 719

000

<210> 720

<400> 720

000

<210> 721

<400> 721

000

<210> 722

<400> 722

000

<210> 723

<400> 723

000

<210> 724

<400> 724

000

<210> 725

<400> 725

000

<210> 726

<400> 726

000

<210> 727

<400> 727

000

<210> 728

<400> 728

000

<210> 729

<400> 729

000

<210> 730

<400> 730

000

<210> 731

<400> 731

000

<210> 732

<400> 732

000

<210> 733

<400> 733

000

<210> 734

<400> 734

000

<210> 735

<400> 735

000

<210> 736

<400> 736

000

<210> 737

<400> 737

000

<210> 738

<400> 738

000

<210> 739

<400> 739

000

<210> 740

<400> 740

000

<210> 741

<400> 741

000

<210> 742

<400> 742

000

<210> 743

<400> 743

000

<210> 744

<400> 744

000

<210> 745

<400> 745

000

<210> 746

<400> 746

000

<210> 747

<400> 747

000

<210> 748

<400> 748

000

<210> 749

<400> 749

000

<210> 750

<400> 750

000

<210> 751

<400> 751

000

<210> 752

<400> 752

000

<210> 753

<400> 753

000

<210> 754

<400> 754

000

<210> 755

<400> 755

000

<210> 756

<400> 756

000
<210> 757
<400> 757
000
<210> 758
<400> 758
000
<210> 759
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 759
aatgcaccat cttccgccca 20
<210> 760
<400> 760
000
<210> 761
<400> 761
000
<210> 762
<400> 762
000
<210> 763
<400> 763
000
<210> 764
<400> 764
000
<210> 765
<400> 765
000
<210> 766
<400> 766
000
<210> 767
<400> 767
000

<210> 768
<400> 768
000
<210> 769
<400> 769
000
<210> 770
<400> 770
000
<210> 771
<400> 771
000
<210> 772
<400> 772
000
<210> 773
<400> 773
000
<210> 774
<400> 774
000
<210> 775
<400> 775
000
<210> 776
<400> 776
000
<210> 777
<400> 777
000
<210> 778
<400> 778
000
<210> 779
<400> 779
000
<210> 780
<400> 780
000

<210> 781
<400> 781
000
<210> 782
<400> 782
000
<210> 783
<400> 783
000
<210> 784
<400> 784
000
<210> 785
<400> 785
000
<210> 786
<400> 786
000
<210> 787
<400> 787
000
<210> 788
<400> 788
000
<210> 789
<400> 789
000
<210> 790
<400> 790
000
<210> 791
<400> 791
000
<210> 792
<400> 792
000
<210> 793
<400> 793
000

<210> 794
<400> 794
000
<210> 795
<400> 795
000
<210> 796
<400> 796
000
<210> 797
<400> 797
000
<210> 798
<400> 798
000
<210> 799
<400> 799
000
<210> 800
<400> 800
000
<210> 801
<400> 801
000
<210> 802
<400> 802
000
<210> 803
<400> 803
000
<210> 804
<400> 804
000
<210> 805
<400> 805
000
<210> 806
<400> 806
000

<210> 807
<400> 807
000
<210> 808
<400> 808
000
<210> 809
<400> 809
000
<210> 810
<400> 810
000
<210> 811
<400> 811
000
<210> 812
<400> 812
000
<210> 813
<400> 813
000
<210> 814
<400> 814
000
<210> 815
<400> 815
000
<210> 816
<400> 816
000
<210> 817
<400> 817
000
<210> 818
<400> 818
000
<210> 819
<400> 819
000

<210> 820
<400> 820
000
<210> 821
<400> 821
000
<210> 822
<400> 822
000
<210> 823
<400> 823
000
<210> 824
<400> 824
000
<210> 825
<400> 825
000
<210> 826
<400> 826
000
<210> 827
<400> 827
000
<210> 828
<400> 828
000
<210> 829
<400> 829
000
<210> 830
<400> 830
000
<210> 831
<400> 831
000
<210> 832
<400> 832
000

<210> 833
<400> 833
000
<210> 834
<400> 834
000
<210> 835
<400> 835
000
<210> 836
<400> 836
000
<210> 837
<400> 837
000
<210> 838
<400> 838
000
<210> 839
<400> 839
000
<210> 840
<400> 840
000
<210> 841
<400> 841
000
<210> 842
<400> 842
000
<210> 843
<400> 843
000
<210> 844
<400> 844
000
<210> 845
<400> 845
000

<210> 846
<400> 846
000
<210> 847
<400> 847
000
<210> 848
<400> 848
000
<210> 849
<400> 849
000
<210> 850
<400> 850
000
<210> 851
<400> 851
000
<210> 852
<400> 852
000
<210> 853
<400> 853
000
<210> 854
<400> 854
000
<210> 855
<400> 855
000
<210> 856
<400> 856
000
<210> 857
<400> 857
000
<210> 858
<400> 858
000

<210> 859
<400> 859
000
<210> 860
<400> 860
000
<210> 861
<400> 861
000
<210> 862
<400> 862
000
<210> 863
<400> 863
000
<210> 864
<400> 864
000
<210> 865
<400> 865
000
<210> 866
<400> 866
000
<210> 867
<400> 867
000
<210> 868
<400> 868
000
<210> 869
<400> 869
000
<210> 870
<400> 870
000
<210> 871
<400> 871
000

<210> 872
<400> 872
000
<210> 873
<400> 873
000
<210> 874
<400> 874
000
<210> 875
<400> 875
000
<210> 876
<400> 876
000
<210> 877
<400> 877
000
<210> 878
<400> 878
000
<210> 879
<400> 879
000
<210> 880
<400> 880
000
<210> 881
<400> 881
000
<210> 882
<400> 882
000
<210> 883
<400> 883
000
<210> 884
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 884
ttgcggtaca tctgtgtaaa 20
<210> 885
<400> 885
000
<210> 886
<400> 886
000
<210> 887
<400> 887
000
<210> 888
<400> 888
000
<210> 889
<400> 889
000
<210> 890
<400> 890
000
<210> 891
<400> 891
000
<210> 892
<400> 892
000
<210> 893
<400> 893
000
<210> 894
<400> 894
000
<210> 895
<400> 895
000
<210> 896

<400> 896
000
<210> 897
<400> 897
000
<210> 898
<400> 898
000
<210> 899
<400> 899
000
<210> 900
<400> 900
000
<210> 901
<400> 901
000
<210> 902
<400> 902
000
<210> 903
<400> 903
000
<210> 904
<400> 904
000
<210> 905
<400> 905
000
<210> 906
<400> 906
000
<210> 907
<400> 907
000
<210> 908
<400> 908
000
<210> 909

<400> 909
000
<210> 910
<400> 910
000
<210> 911
<400> 911
000
<210> 912
<400> 912
000
<210> 913
<400> 913
000
<210> 914
<400> 914
000
<210> 915
<400> 915
000
<210> 916
<400> 916
000
<210> 917
<400> 917
000
<210> 918
<400> 918
000
<210> 919
<400> 919
000
<210> 920
<400> 920
000
<210> 921
<400> 921
000
<210> 922

<400> 922
000
<210> 923
<400> 923
000
<210> 924
<400> 924
000
<210> 925
<400> 925
000
<210> 926
<400> 926
000
<210> 927
<400> 927
000
<210> 928
<400> 928
000
<210> 929
<400> 929
000
<210> 930
<400> 930
000
<210> 931
<400> 931
000
<210> 932
<400> 932
000
<210> 933
<400> 933
000
<210> 934
<400> 934
000
<210> 935

<400> 935
000
<210> 936
<400> 936
000
<210> 937
<400> 937
000
<210> 938
<400> 938
000
<210> 939
<400> 939
000
<210> 940
<400> 940
000
<210> 941
<400> 941
000
<210> 942
<400> 942
000
<210> 943
<400> 943
000
<210> 944
<400> 944
000
<210> 945
<400> 945
000
<210> 946
<400> 946
000
<210> 947
<400> 947
000
<210> 948

<400> 948
000
<210> 949
<400> 949
000
<210> 950
<400> 950
000
<210> 951
<400> 951
000
<210> 952
<400> 952
000
<210> 953
<400> 953
000
<210> 954
<400> 954
000
<210> 955
<400> 955
000
<210> 956
<400> 956
000
<210> 957
<400> 957
000
<210> 958
<400> 958
000
<210> 959
<400> 959
000
<210> 960
<400> 960
000
<210> 961

<400> 961
000
<210> 962
<400> 962
000
<210> 963
<400> 963
000
<210> 964
<400> 964
000
<210> 965
<400> 965
000
<210> 966
<400> 966
000
<210> 967
<400> 967
000
<210> 968
<400> 968
000
<210> 969
<400> 969
000
<210> 970
<400> 970
000
<210> 971
<400> 971
000
<210> 972
<400> 972
000
<210> 973
<400> 973
000
<210> 974

<400> 974
000
<210> 975
<400> 975
000
<210> 976
<400> 976
000
<210> 977
<400> 977
000
<210> 978
<400> 978
000
<210> 979
<400> 979
000
<210> 980
<400> 980
000
<210> 981
<400> 981
000
<210> 982
<400> 982
000
<210> 983
<400> 983
000
<210> 984
<400> 984
000
<210> 985
<400> 985
000
<210> 986
<400> 986
000
<210> 987

<400> 987
000
<210> 988
<400> 988
000
<210> 989
<400> 989
000
<210> 990
<400> 990
000
<210> 991
<400> 991
000
<210> 992
<400> 992
000
<210> 993
<400> 993
000
<210> 994
<400> 994
000
<210> 995
<400> 995
000
<210> 996
<400> 996
000
<210> 997
<400> 997
000
<210> 998
<400> 998
000
<210> 999
<400> 999
000
<210> 1000

<400> 1000
000
<210> 1001
<400> 1001
000
<210> 1002
<400> 1002
000
<210> 1003
<400> 1003
000
<210> 1004
<400> 1004
000
<210> 1005
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1005
cagaatgcat ccatttaata 20
<210> 1006
<400> 1006
000
<210> 1007
<400> 1007
000
<210> 1008
<400> 1008
000
<210> 1009
<400> 1009
000
<210> 1010
<400> 1010
000
<210> 1011
<400> 1011

000

<210> 1012

<400> 1012

000

<210> 1013

<400> 1013

000

<210> 1014

<400> 1014

000

<210> 1015

<400> 1015

000

<210> 1016

<400> 1016

000

<210> 1017

<400> 1017

000

<210> 1018

<400> 1018

000

<210> 1019

<400> 1019

000

<210> 1020

<400> 1020

000

<210> 1021

<400> 1021

000

<210> 1022

<400> 1022

000

<210> 1023

<400> 1023

000

<210> 1024

<400> 1024

000

<210> 1025

<400> 1025

000

<210> 1026

<400> 1026

000

<210> 1027

<400> 1027

000

<210> 1028

<400> 1028

000

<210> 1029

<400> 1029

000

<210> 1030

<400> 1030

000

<210> 1031

<400> 1031

000

<210> 1032

<400> 1032

000

<210> 1033

<400> 1033

000

<210> 1034

<400> 1034

000

<210> 1035

<400> 1035

000

<210> 1036

<400> 1036

000

<210> 1037

<400> 1037

000
<210> 1038
<400> 1038
000
<210> 1039
<400> 1039
000
<210> 1040
<400> 1040
000
<210> 1041
<400> 1041
000
<210> 1042
<400> 1042
000
<210> 1043
<400> 1043
000
<210> 1044
<400> 1044
000
<210> 1045
<400> 1045
000
<210> 1046
<400> 1046
000
<210> 1047
<400> 1047
000
<210> 1048
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1048
gaatgcatcc atttaataga 20

<210> 1049
<400> 1049
000
<210> 1050
<400> 1050
000
<210> 1051
<400> 1051
000
<210> 1052
<400> 1052
000
<210> 1053
<400> 1053
000
<210> 1054
<400> 1054
000
<210> 1055
<400> 1055
000
<210> 1056
<400> 1056
000
<210> 1057
<400> 1057
000
<210> 1058
<400> 1058
000
<210> 1059
<400> 1059
000
<210> 1060
<400> 1060
000
<210> 1061
<400> 1061
000

<210> 1062
<400> 1062
000
<210> 1063
<400> 1063
000
<210> 1064
<400> 1064
000
<210> 1065
<400> 1065
000
<210> 1066
<400> 1066
000
<210> 1067
<400> 1067
000
<210> 1068
<400> 1068
000
<210> 1069
<400> 1069
000
<210> 1070
<400> 1070
000
<210> 1071
<400> 1071
000
<210> 1072
<400> 1072
000
<210> 1073
<400> 1073
000
<210> 1074
<400> 1074
000

<210> 1075
<400> 1075
000
<210> 1076
<400> 1076
000
<210> 1077
<400> 1077
000
<210> 1078
<400> 1078
000
<210> 1079
<400> 1079
000
<210> 1080
<400> 1080
000
<210> 1081
<400> 1081
000
<210> 1082
<400> 1082
000
<210> 1083
<400> 1083
000
<210> 1084
<400> 1084
000
<210> 1085
<400> 1085
000
<210> 1086
<400> 1086
000
<210> 1087
<400> 1087
000

<210> 1088
<400> 1088
000
<210> 1089
<400> 1089
000
<210> 1090
<400> 1090
000
<210> 1091
<400> 1091
000
<210> 1092
<400> 1092
000
<210> 1093
<400> 1093
000
<210> 1094
<400> 1094
000
<210> 1095
<400> 1095
000
<210> 1096
<400> 1096
000
<210> 1097
<400> 1097
000
<210> 1098
<400> 1098
000
<210> 1099
<400> 1099
000
<210> 1100
<400> 1100
000

<210> 1101
<400> 1101
000
<210> 1102
<400> 1102
000
<210> 1103
<400> 1103
000
<210> 1104
<400> 1104
000
<210> 1105
<400> 1105
000
<210> 1106
<400> 1106
000
<210> 1107
<400> 1107
000
<210> 1108
<400> 1108
000
<210> 1109
<400> 1109
000
<210> 1110
<400> 1110
000
<210> 1111
<400> 1111
000
<210> 1112
<400> 1112
000
<210> 1113
<400> 1113
000

<210> 1114
<400> 1114
000
<210> 1115
<400> 1115
000
<210> 1116
<400> 1116
000
<210> 1117
<400> 1117
000
<210> 1118
<400> 1118
000
<210> 1119
<400> 1119
000
<210> 1120
<400> 1120
000
<210> 1121
<400> 1121
000
<210> 1122
<400> 1122
000
<210> 1123
<400> 1123
000
<210> 1124
<400> 1124
000
<210> 1125
<400> 1125
000
<210> 1126
<400> 1126
000

<210> 1127
<400> 1127
000
<210> 1128
<400> 1128
000
<210> 1129
<400> 1129
000
<210> 1130
<400> 1130
000
<210> 1131
<400> 1131
000
<210> 1132
<400> 1132
000
<210> 1133
<400> 1133
000
<210> 1134
<400> 1134
000
<210> 1135
<400> 1135
000
<210> 1136
<400> 1136
000
<210> 1137
<400> 1137
000
<210> 1138
<400> 1138
000
<210> 1139
<400> 1139
000

<210> 1140
<400> 1140
000
<210> 1141
<400> 1141
000
<210> 1142
<400> 1142
000
<210> 1143
<400> 1143
000
<210> 1144
<400> 1144
000
<210> 1145
<400> 1145
000
<210> 1146
<400> 1146
000
<210> 1147
<400> 1147
000
<210> 1148
<400> 1148
000
<210> 1149
<400> 1149
000
<210> 1150
<400> 1150
000
<210> 1151
<400> 1151
000
<210> 1152
<400> 1152
000

<210> 1153
<400> 1153
000
<210> 1154
<400> 1154
000
<210> 1155
<400> 1155
000
<210> 1156
<400> 1156
000
<210> 1157
<400> 1157
000
<210> 1158
<400> 1158
000
<210> 1159
<400> 1159
000
<210> 1160
<400> 1160
000
<210> 1161
<400> 1161
000
<210> 1162
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1162
tgcatccatt taatagaagt 20
<210> 1163
<400> 1163
000
<210> 1164

<400> 1164
000
<210> 1165
<400> 1165
000
<210> 1166
<400> 1166
000
<210> 1167
<400> 1167
000
<210> 1168
<400> 1168
000
<210> 1169
<400> 1169
000
<210> 1170
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1170
actcacaatt ctcaaactgc 20
<210> 1171
<400> 1171
000
<210> 1172
<400> 1172
000
<210> 1173
<400> 1173
000
<210> 1174
<400> 1174
000
<210> 1175
<400> 1175

000
<210> 1176
<400> 1176
000
<210> 1177
<400> 1177
000
<210> 1178
<400> 1178
000
<210> 1179
<400> 1179
000
<210> 1180
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1180
tcacaattct caaactgctc 20
<210> 1181
<400> 1181
000
<210> 1182
<400> 1182
000
<210> 1183
<400> 1183
000
<210> 1184
<400> 1184
000
<210> 1185
<400> 1185
000
<210> 1186
<400> 1186
000

<210> 1187
<400> 1187
000
<210> 1188
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1188
gcatccattt aatagaagtt 20
<210> 1189
<400> 1189
000
<210> 1190
<400> 1190
000
<210> 1191
<400> 1191
000
<210> 1192
<400> 1192
000
<210> 1193
<400> 1193
000
<210> 1194
<400> 1194
000
<210> 1195
<400> 1195
000
<210> 1196
<400> 1196
000
<210> 1197
<400> 1197
000
<210> 1198

<400> 1198
000
<210> 1199
<400> 1199
000
<210> 1200
<400> 1200
000
<210> 1201
<400> 1201
000
<210> 1202
<400> 1202
000
<210> 1203
<400> 1203
000
<210> 1204
<400> 1204
000
<210> 1205
<400> 1205
000
<210> 1206
<400> 1206
000
<210> 1207
<400> 1207
000
<210> 1208
<400> 1208
000
<210> 1209
<400> 1209
000
<210> 1210
<400> 1210
000
<210> 1211

<400> 1211
000
<210> 1212
<400> 1212
000
<210> 1213
<400> 1213
000
<210> 1214
<400> 1214
000
<210> 1215
<400> 1215
000
<210> 1216
<400> 1216
000
<210> 1217
<400> 1217
000
<210> 1218
<400> 1218
000
<210> 1219
<400> 1219
000
<210> 1220
<400> 1220
000
<210> 1221
<400> 1221
000
<210> 1222
<400> 1222
000
<210> 1223
<400> 1223
000
<210> 1224

<400> 1224
000
<210> 1225
<400> 1225
000
<210> 1226
<400> 1226
000
<210> 1227
<400> 1227
000
<210> 1228
<400> 1228
000
<210> 1229
<400> 1229
000
<210> 1230
<400> 1230
000
<210> 1231
<400> 1231
000
<210> 1232
<400> 1232
000
<210> 1233
<400> 1233
000
<210> 1234
<400> 1234
000
<210> 1235
<400> 1235
000
<210> 1236
<400> 1236
000
<210> 1237

<400> 1237
000
<210> 1238
<400> 1238
000
<210> 1239
<400> 1239
000
<210> 1240
<400> 1240
000
<210> 1241
<400> 1241
000
<210> 1242
<400> 1242
000
<210> 1243
<400> 1243
000
<210> 1244
<400> 1244
000
<210> 1245
<400> 1245
000
<210> 1246
<400> 1246
000
<210> 1247
<400> 1247
000
<210> 1248
<400> 1248
000
<210> 1249
<400> 1249
000
<210> 1250

<400> 1250
000
<210> 1251
<400> 1251
000
<210> 1252
<400> 1252
000
<210> 1253
<400> 1253
000
<210> 1254
<400> 1254
000
<210> 1255
<400> 1255
000
<210> 1256
<400> 1256
000
<210> 1257
<400> 1257
000
<210> 1258
<400> 1258
000
<210> 1259
<400> 1259
000
<210> 1260
<400> 1260
000
<210> 1261
<400> 1261
000
<210> 1262
<400> 1262
000
<210> 1263

<400> 1263
000
<210> 1264
<400> 1264
000
<210> 1265
<400> 1265
000
<210> 1266
<400> 1266
000
<210> 1267
<400> 1267
000
<210> 1268
<400> 1268
000
<210> 1269
<400> 1269
000
<210> 1270
<400> 1270
000
<210> 1271
<400> 1271
000
<210> 1272
<400> 1272
000
<210> 1273
<400> 1273
000
<210> 1274
<400> 1274
000
<210> 1275
<400> 1275
000
<210> 1276

<400> 1276
000
<210> 1277
<400> 1277
000
<210> 1278
<400> 1278
000
<210> 1279
<400> 1279
000
<210> 1280
<400> 1280
000
<210> 1281
<400> 1281
000
<210> 1282
<400> 1282
000
<210> 1283
<400> 1283
000
<210> 1284
<400> 1284
000
<210> 1285
<400> 1285
000
<210> 1286
<400> 1286
000
<210> 1287
<400> 1287
000
<210> 1288
<400> 1288
000
<210> 1289

<400> 1289
000
<210> 1290
<400> 1290
000
<210> 1291
<400> 1291
000
<210> 1292
<400> 1292
000
<210> 1293
<400> 1293
000
<210> 1294
<400> 1294
000
<210> 1295
<400> 1295
000
<210> 1296
<400> 1296
000
<210> 1297
<400> 1297
000
<210> 1298
<400> 1298
000
<210> 1299
<400> 1299
000
<210> 1300
<400> 1300
000
<210> 1301
<400> 1301
000
<210> 1302

<400> 1302
000
<210> 1303
<400> 1303
000
<210> 1304
<400> 1304
000
<210> 1305
<400> 1305
000
<210> 1306
<400> 1306
000
<210> 1307
<400> 1307
000
<210> 1308
<400> 1308
000
<210> 1309
<400> 1309
000
<210> 1310
<400> 1310
000
<210> 1311
<400> 1311
000
<210> 1312
<400> 1312
000
<210> 1313
<400> 1313
000
<210> 1314
<400> 1314
000
<210> 1315

<400> 1315
000
<210> 1316
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1316
ggtgtccaaa ctcacaggct 20
<210> 1317
<400> 1317
000
<210> 1318
<400> 1318
000
<210> 1319
<400> 1319
000
<210> 1320
<400> 1320
000
<210> 1321
<400> 1321
000
<210> 1322
<400> 1322
000
<210> 1323
<400> 1323
000
<210> 1324
<400> 1324
000
<210> 1325
<400> 1325
000
<210> 1326
<400> 1326

000
<210> 1327
<400> 1327
000
<210> 1328
<400> 1328
000
<210> 1329
<400> 1329
000
<210> 1330
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1330
cacaattctc aaactgctcc 20
<210> 1331
<400> 1331
000
<210> 1332
<400> 1332
000
<210> 1333
<400> 1333
000
<210> 1334
<400> 1334
000
<210> 1335
<400> 1335
000
<210> 1336
<400> 1336
000
<210> 1337
<400> 1337
000

<210> 1338
<400> 1338
000
<210> 1339
<400> 1339
000
<210> 1340
<400> 1340
000
<210> 1341
<400> 1341
000
<210> 1342
<400> 1342
000
<210> 1343
<400> 1343
000
<210> 1344
<400> 1344
000
<210> 1345
<400> 1345
000
<210> 1346
<400> 1346
000
<210> 1347
<400> 1347
000
<210> 1348
<400> 1348
000
<210> 1349
<400> 1349
000
<210> 1350
<400> 1350
000

<210> 1351
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1351
gtgtccaaac tcacaggcta 20
<210> 1352
<400> 1352
000
<210> 1353
<400> 1353
000
<210> 1354
<400> 1354
000
<210> 1355
<400> 1355
000
<210> 1356
<400> 1356
000
<210> 1357
<400> 1357
000
<210> 1358
<400> 1358
000
<210> 1359
<400> 1359
000
<210> 1360
<400> 1360
000
<210> 1361
<400> 1361
000
<210> 1362

<400> 1362
000
<210> 1363
<400> 1363
000
<210> 1364
<400> 1364
000
<210> 1365
<400> 1365
000
<210> 1366
<400> 1366
000
<210> 1367
<400> 1367
000
<210> 1368
<400> 1368
000
<210> 1369
<400> 1369
000
<210> 1370
<400> 1370
000
<210> 1371
<400> 1371
000
<210> 1372
<400> 1372
000
<210> 1373
<400> 1373
000
<210> 1374
<400> 1374
000
<210> 1375

<400> 1375
000
<210> 1376
<400> 1376
000
<210> 1377
<400> 1377
000
<210> 1378
<400> 1378
000
<210> 1379
<400> 1379
000
<210> 1380
<400> 1380
000
<210> 1381
<400> 1381
000
<210> 1382
<400> 1382
000
<210> 1383
<400> 1383
000
<210> 1384
<400> 1384
000
<210> 1385
<400> 1385
000
<210> 1386
<400> 1386
000
<210> 1387
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1387
tcacctgttt tactgagcct 20
<210> 1388
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1388
gccaccagct catttcactc 20
<210> 1389
<400> 1389
000
<210> 1390
<400> 1390
000
<210> 1391
<400> 1391
000
<210> 1392
<400> 1392
000
<210> 1393
<400> 1393
000
<210> 1394
<400> 1394
000
<210> 1395
<400> 1395
000
<210> 1396
<400> 1396
000
<210> 1397
<400> 1397
000

<210> 1398
<400> 1398
000
<210> 1399
<400> 1399
000
<210> 1400
<400> 1400
000
<210> 1401
<400> 1401
000
<210> 1402
<400> 1402
000
<210> 1403
<400> 1403
000
<210> 1404
<400> 1404
000
<210> 1405
<400> 1405
000
<210> 1406
<400> 1406
000
<210> 1407
<400> 1407
000
<210> 1408
<400> 1408
000
<210> 1409
<400> 1409
000
<210> 1410
<400> 1410
000

<210> 1411
<400> 1411
000
<210> 1412
<400> 1412
000
<210> 1413
<400> 1413
000
<210> 1414
<400> 1414
000
<210> 1415
<400> 1415
000
<210> 1416
<400> 1416
000
<210> 1417
<400> 1417
000
<210> 1418
<400> 1418
000
<210> 1419
<400> 1419
000
<210> 1420
<400> 1420
000
<210> 1421
<400> 1421
000
<210> 1422
<400> 1422
000
<210> 1423
<400> 1423
000

<210> 1424
<400> 1424
000
<210> 1425
<400> 1425
000
<210> 1426
<400> 1426
000
<210> 1427
<400> 1427
000
<210> 1428
<400> 1428
000
<210> 1429
<400> 1429
000
<210> 1430
<400> 1430
000
<210> 1431
<400> 1431
000
<210> 1432
<400> 1432
000
<210> 1433
<400> 1433
000
<210> 1434
<400> 1434
000
<210> 1435
<400> 1435
000
<210> 1436
<400> 1436
000

<210> 1437
<400> 1437
000
<210> 1438
<400> 1438
000
<210> 1439
<400> 1439
000
<210> 1440
<400> 1440
000
<210> 1441
<400> 1441
000
<210> 1442
<400> 1442
000
<210> 1443
<400> 1443
000
<210> 1444
<400> 1444
000
<210> 1445
<400> 1445
000
<210> 1446
<400> 1446
000
<210> 1447
<400> 1447
000
<210> 1448
<400> 1448
000
<210> 1449
<400> 1449
000

<210> 1450
<400> 1450
000
<210> 1451
<400> 1451
000
<210> 1452
<400> 1452
000
<210> 1453
<400> 1453
000
<210> 1454
<400> 1454
000
<210> 1455
<400> 1455
000
<210> 1456
<400> 1456
000
<210> 1457
<400> 1457
000
<210> 1458
<400> 1458
000
<210> 1459
<400> 1459
000
<210> 1460
<400> 1460
000
<210> 1461
<400> 1461
000
<210> 1462
<400> 1462
000

<210> 1463
<400> 1463
000
<210> 1464
<400> 1464
000
<210> 1465
<400> 1465
000
<210> 1466
<400> 1466
000
<210> 1467
<400> 1467
000
<210> 1468
<400> 1468
000
<210> 1469
<400> 1469
000
<210> 1470
<400> 1470
000
<210> 1471
<400> 1471
000
<210> 1472
<400> 1472
000
<210> 1473
<400> 1473
000
<210> 1474
<400> 1474
000
<210> 1475
<400> 1475
000

<210> 1476
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1476
accagctcat ttcactccgg 20
<210> 1477
<400> 1477
000
<210> 1478
<400> 1478
000
<210> 1479
<400> 1479
000
<210> 1480
<400> 1480
000
<210> 1481
<400> 1481
000
<210> 1482
<400> 1482
000
<210> 1483
<400> 1483
000
<210> 1484
<400> 1484
000
<210> 1485
<400> 1485
000
<210> 1486
<400> 1486
000
<210> 1487

<400> 1487
000
<210> 1488
<400> 1488
000
<210> 1489
<400> 1489
000
<210> 1490
<400> 1490
000
<210> 1491
<400> 1491
000
<210> 1492
<400> 1492
000
<210> 1493
<400> 1493
000
<210> 1494
<400> 1494
000
<210> 1495
<400> 1495
000
<210> 1496
<400> 1496
000
<210> 1497
<400> 1497
000
<210> 1498
<400> 1498
000
<210> 1499
<400> 1499
000
<210> 1500

<400> 1500
000
<210> 1501
<400> 1501
000
<210> 1502
<400> 1502
000
<210> 1503
<400> 1503
000
<210> 1504
<400> 1504
000
<210> 1505
<400> 1505
000
<210> 1506
<400> 1506
000
<210> 1507
<400> 1507
000
<210> 1508
<400> 1508
000
<210> 1509
<400> 1509
000
<210> 1510
<400> 1510
000
<210> 1511
<400> 1511
000
<210> 1512
<400> 1512
000
<210> 1513

<400> 1513
000
<210> 1514
<400> 1514
000
<210> 1515
<400> 1515
000
<210> 1516
<400> 1516
000
<210> 1517
<400> 1517
000
<210> 1518
<400> 1518
000
<210> 1519
<400> 1519
000
<210> 1520
<400> 1520
000
<210> 1521
<400> 1521
000
<210> 1522
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1522
gctccgcttg aatctaaaca 20
<210> 1523
<400> 1523
000
<210> 1524
<400> 1524

000
<210> 1525
<400> 1525
000
<210> 1526
<400> 1526
000
<210> 1527
<400> 1527
000
<210> 1528
<400> 1528
000
<210> 1529
<400> 1529
000
<210> 1530
<400> 1530
000
<210> 1531
<400> 1531
000
<210> 1532
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1532
tcatttcact ccggcaggca 20
<210> 1533
<400> 1533
000
<210> 1534
<400> 1534
000
<210> 1535
<400> 1535
000

<210> 1536
<400> 1536
000
<210> 1537
<400> 1537
000
<210> 1538
<400> 1538
000
<210> 1539
<400> 1539
000
<210> 1540
<400> 1540
000
<210> 1541
<400> 1541
000
<210> 1542
<400> 1542
000
<210> 1543
<400> 1543
000
<210> 1544
<400> 1544
000
<210> 1545
<400> 1545
000
<210> 1546
<400> 1546
000
<210> 1547
<400> 1547
000
<210> 1548
<400> 1548
000

<210> 1549
<400> 1549
000
<210> 1550
<400> 1550
000
<210> 1551
<400> 1551
000
<210> 1552
<400> 1552
000
<210> 1553
<400> 1553
000
<210> 1554
<400> 1554
000
<210> 1555
<400> 1555
000
<210> 1556
<400> 1556
000
<210> 1557
<400> 1557
000
<210> 1558
<400> 1558
000
<210> 1559
<400> 1559
000
<210> 1560
<400> 1560
000
<210> 1561
<400> 1561
000

<210> 1562
<400> 1562
000
<210> 1563
<400> 1563
000
<210> 1564
<400> 1564
000
<210> 1565
<400> 1565
000
<210> 1566
<400> 1566
000
<210> 1567
<400> 1567
000
<210> 1568
<400> 1568
000
<210> 1569
<400> 1569
000
<210> 1570
<400> 1570
000
<210> 1571
<400> 1571
000
<210> 1572
<400> 1572
000
<210> 1573
<400> 1573
000
<210> 1574
<400> 1574
000

<210> 1575
<400> 1575
000
<210> 1576
<400> 1576
000
<210> 1577
<400> 1577
000
<210> 1578
<400> 1578
000
<210> 1579
<400> 1579
000
<210> 1580
<400> 1580
000
<210> 1581
<400> 1581
000
<210> 1582
<400> 1582
000
<210> 1583
<400> 1583
000
<210> 1584
<400> 1584
000
<210> 1585
<400> 1585
000
<210> 1586
<400> 1586
000
<210> 1587
<400> 1587
000

<210> 1588
<400> 1588
000
<210> 1589
<400> 1589
000
<210> 1590
<400> 1590
000
<210> 1591
<400> 1591
000
<210> 1592
<400> 1592
000
<210> 1593
<400> 1593
000
<210> 1594
<400> 1594
000
<210> 1595
<400> 1595
000
<210> 1596
<400> 1596
000
<210> 1597
<400> 1597
000
<210> 1598
<400> 1598
000
<210> 1599
<400> 1599
000
<210> 1600
<400> 1600
000

<210> 1601
<400> 1601
000
<210> 1602
<400> 1602
000
<210> 1603
<400> 1603
000
<210> 1604
<400> 1604
000
<210> 1605
<400> 1605
000
<210> 1606
<400> 1606
000
<210> 1607
<400> 1607
000
<210> 1608
<400> 1608
000
<210> 1609
<400> 1609
000
<210> 1610
<400> 1610
000
<210> 1611
<400> 1611
000
<210> 1612
<400> 1612
000
<210> 1613
<400> 1613
000

<210> 1614
<400> 1614
000
<210> 1615
<400> 1615
000
<210> 1616
<400> 1616
000
<210> 1617
<400> 1617
000
<210> 1618
<400> 1618
000
<210> 1619
<400> 1619
000
<210> 1620
<400> 1620
000
<210> 1621
<400> 1621
000
<210> 1622
<400> 1622
000
<210> 1623
<400> 1623
000
<210> 1624
<400> 1624
000
<210> 1625
<400> 1625
000
<210> 1626
<400> 1626
000

<210> 1627
<400> 1627
000
<210> 1628
<400> 1628
000
<210> 1629
<400> 1629
000
<210> 1630
<400> 1630
000
<210> 1631
<400> 1631
000
<210> 1632
<400> 1632
000
<210> 1633
<400> 1633
000
<210> 1634
<400> 1634
000
<210> 1635
<400> 1635
000
<210> 1636
<400> 1636
000
<210> 1637
<400> 1637
000
<210> 1638
<400> 1638
000
<210> 1639
<400> 1639
000

<210> 1640
<400> 1640
000
<210> 1641
<400> 1641
000
<210> 1642
<400> 1642
000
<210> 1643
<400> 1643
000
<210> 1644
<400> 1644
000
<210> 1645
<400> 1645
000
<210> 1646
<400> 1646
000
<210> 1647
<400> 1647
000
<210> 1648
<400> 1648
000
<210> 1649
<400> 1649
000
<210> 1650
<400> 1650
000
<210> 1651
<400> 1651
000
<210> 1652
<400> 1652
000

<210> 1653
<400> 1653
000
<210> 1654
<400> 1654
000
<210> 1655
<400> 1655
000
<210> 1656
<400> 1656
000
<210> 1657
<400> 1657
000
<210> 1658
<400> 1658
000
<210> 1659
<400> 1659
000
<210> 1660
<400> 1660
000
<210> 1661
<400> 1661
000
<210> 1662
<400> 1662
000
<210> 1663
<400> 1663
000
<210> 1664
<400> 1664
000
<210> 1665
<400> 1665
000

<210> 1666
<400> 1666
000
<210> 1667
<400> 1667
000
<210> 1668
<400> 1668
000
<210> 1669
<400> 1669
000
<210> 1670
<400> 1670
000
<210> 1671
<400> 1671
000
<210> 1672
<400> 1672
000
<210> 1673
<400> 1673
000
<210> 1674
<400> 1674
000
<210> 1675
<400> 1675
000
<210> 1676
<400> 1676
000
<210> 1677
<400> 1677
000
<210> 1678
<400> 1678
000

<210> 1679
<400> 1679
000
<210> 1680
<400> 1680
000
<210> 1681
<400> 1681
000
<210> 1682
<400> 1682
000
<210> 1683
<400> 1683
000
<210> 1684
<400> 1684
000
<210> 1685
<400> 1685
000
<210> 1686
<400> 1686
000
<210> 1687
<400> 1687
000
<210> 1688
<400> 1688
000
<210> 1689
<400> 1689
000
<210> 1690
<400> 1690
000
<210> 1691
<400> 1691
000

<210> 1692
<400> 1692
000
<210> 1693
<400> 1693
000
<210> 1694
<400> 1694
000
<210> 1695
<400> 1695
000
<210> 1696
<400> 1696
000
<210> 1697
<400> 1697
000
<210> 1698
<400> 1698
000
<210> 1699
<400> 1699
000
<210> 1700
<400> 1700
000
<210> 1701
<400> 1701
000
<210> 1702
<400> 1702
000
<210> 1703
<400> 1703
000
<210> 1704
<400> 1704
000

<210> 1705
<400> 1705
000
<210> 1706
<400> 1706
000
<210> 1707
<400> 1707
000
<210> 1708
<400> 1708
000
<210> 1709
<400> 1709
000
<210> 1710
<400> 1710
000
<210> 1711
<400> 1711
000
<210> 1712
<400> 1712
000
<210> 1713
<400> 1713
000
<210> 1714
<400> 1714
000
<210> 1715
<400> 1715
000
<210> 1716
<400> 1716
000
<210> 1717
<400> 1717
000

<210> 1718
<400> 1718
000
<210> 1719
<400> 1719
000
<210> 1720
<400> 1720
000
<210> 1721
<400> 1721
000
<210> 1722
<400> 1722
000
<210> 1723
<400> 1723
000
<210> 1724
<400> 1724
000
<210> 1725
<400> 1725
000
<210> 1726
<400> 1726
000
<210> 1727
<400> 1727
000
<210> 1728
<400> 1728
000
<210> 1729
<400> 1729
000
<210> 1730
<400> 1730
000

<210> 1731
<400> 1731
000
<210> 1732
<400> 1732
000
<210> 1733
<400> 1733
000
<210> 1734
<400> 1734
000
<210> 1735
<400> 1735
000
<210> 1736
<400> 1736
000
<210> 1737
<400> 1737
000
<210> 1738
<400> 1738
000
<210> 1739
<400> 1739
000
<210> 1740
<400> 1740
000
<210> 1741
<400> 1741
000
<210> 1742
<400> 1742
000
<210> 1743
<400> 1743
000

<210> 1744
<400> 1744
000
<210> 1745
<400> 1745
000
<210> 1746
<400> 1746
000
<210> 1747
<400> 1747
000
<210> 1748
<400> 1748
000
<210> 1749
<400> 1749
000
<210> 1750
<400> 1750
000
<210> 1751
<400> 1751
000
<210> 1752
<400> 1752
000
<210> 1753
<400> 1753
000
<210> 1754
<400> 1754
000
<210> 1755
<400> 1755
000
<210> 1756
<400> 1756
000

<210> 1757
<400> 1757
000
<210> 1758
<400> 1758
000
<210> 1759
<400> 1759
000
<210> 1760
<400> 1760
000
<210> 1761
<400> 1761
000
<210> 1762
<400> 1762
000
<210> 1763
<400> 1763
000
<210> 1764
<400> 1764
000
<210> 1765
<400> 1765
000
<210> 1766
<400> 1766
000
<210> 1767
<400> 1767
000
<210> 1768
<400> 1768
000
<210> 1769
<400> 1769
000

<210> 1770
<400> 1770
000
<210> 1771
<400> 1771
000
<210> 1772
<400> 1772
000
<210> 1773
<400> 1773
000
<210> 1774
<400> 1774
000
<210> 1775
<400> 1775
000
<210> 1776
<400> 1776
000
<210> 1777
<400> 1777
000
<210> 1778
<400> 1778
000
<210> 1779
<400> 1779
000
<210> 1780
<400> 1780
000
<210> 1781
<400> 1781
000
<210> 1782
<400> 1782
000

<210> 1783
<400> 1783
000
<210> 1784
<400> 1784
000
<210> 1785
<400> 1785
000
<210> 1786
<400> 1786
000
<210> 1787
<400> 1787
000
<210> 1788
<400> 1788
000
<210> 1789
<400> 1789
000
<210> 1790
<400> 1790
000
<210> 1791
<400> 1791
000
<210> 1792
<400> 1792
000
<210> 1793
<400> 1793
000
<210> 1794
<400> 1794
000
<210> 1795
<400> 1795
000

<210> 1796
<400> 1796
000
<210> 1797
<400> 1797
000
<210> 1798
<400> 1798
000
<210> 1799
<400> 1799
000
<210> 1800
<400> 1800
000
<210> 1801
<400> 1801
000
<210> 1802
<400> 1802
000
<210> 1803
<400> 1803
000
<210> 1804
<400> 1804
000
<210> 1805
<400> 1805
000
<210> 1806
<400> 1806
000
<210> 1807
<400> 1807
000
<210> 1808
<400> 1808
000

<210> 1809
<400> 1809
000
<210> 1810
<400> 1810
000
<210> 1811
<400> 1811
000
<210> 1812
<400> 1812
000
<210> 1813
<400> 1813
000
<210> 1814
<400> 1814
000
<210> 1815
<400> 1815
000
<210> 1816
<400> 1816
000
<210> 1817
<400> 1817
000
<210> 1818
<400> 1818
000
<210> 1819
<400> 1819
000
<210> 1820
<400> 1820
000
<210> 1821
<400> 1821
000

<210> 1822
<400> 1822
000
<210> 1823
<400> 1823
000
<210> 1824
<400> 1824
000
<210> 1825
<400> 1825
000
<210> 1826
<400> 1826
000
<210> 1827
<400> 1827
000
<210> 1828
<400> 1828
000
<210> 1829
<400> 1829
000
<210> 1830
<400> 1830
000
<210> 1831
<400> 1831
000
<210> 1832
<400> 1832
000
<210> 1833
<400> 1833
000
<210> 1834
<400> 1834
000

<210> 1835
<400> 1835
000
<210> 1836
<400> 1836
000
<210> 1837
<400> 1837
000
<210> 1838
<400> 1838
000
<210> 1839
<400> 1839
000
<210> 1840
<400> 1840
000
<210> 1841
<400> 1841
000
<210> 1842
<400> 1842
000
<210> 1843
<400> 1843
000
<210> 1844
<400> 1844
000
<210> 1845
<400> 1845
000
<210> 1846
<400> 1846
000
<210> 1847
<400> 1847
000

<210> 1848
<400> 1848
000
<210> 1849
<400> 1849
000
<210> 1850
<400> 1850
000
<210> 1851
<400> 1851
000
<210> 1852
<400> 1852
000
<210> 1853
<400> 1853
000
<210> 1854
<400> 1854
000
<210> 1855
<400> 1855
000
<210> 1856
<400> 1856
000
<210> 1857
<400> 1857
000
<210> 1858
<400> 1858
000
<210> 1859
<400> 1859
000
<210> 1860
<400> 1860
000

<210> 1861
<400> 1861
000
<210> 1862
<400> 1862
000
<210> 1863
<400> 1863
000
<210> 1864
<400> 1864
000
<210> 1865
<400> 1865
000
<210> 1866
<400> 1866
000
<210> 1867
<400> 1867
000
<210> 1868
<400> 1868
000
<210> 1869
<400> 1869
000
<210> 1870
<400> 1870
000
<210> 1871
<400> 1871
000
<210> 1872
<400> 1872
000
<210> 1873
<400> 1873
000

<210> 1874
<400> 1874
000
<210> 1875
<400> 1875
000
<210> 1876
<400> 1876
000
<210> 1877
<400> 1877
000
<210> 1878
<400> 1878
000
<210> 1879
<400> 1879
000
<210> 1880
<400> 1880
000
<210> 1881
<400> 1881
000
<210> 1882
<400> 1882
000
<210> 1883
<400> 1883
000
<210> 1884
<400> 1884
000
<210> 1885
<400> 1885
000
<210> 1886
<400> 1886
000

<210> 1887
<400> 1887
000
<210> 1888
<400> 1888
000
<210> 1889
<400> 1889
000
<210> 1890
<400> 1890
000
<210> 1891
<400> 1891
000
<210> 1892
<400> 1892
000
<210> 1893
<400> 1893
000
<210> 1894
<400> 1894
000
<210> 1895
<400> 1895
000
<210> 1896
<400> 1896
000
<210> 1897
<400> 1897
000
<210> 1898
<400> 1898
000
<210> 1899
<400> 1899
000

<210> 1900
<400> 1900
000
<210> 1901
<400> 1901
000
<210> 1902
<400> 1902
000
<210> 1903
<400> 1903
000
<210> 1904
<400> 1904
000
<210> 1905
<400> 1905
000
<210> 1906
<400> 1906
000
<210> 1907
<400> 1907
000
<210> 1908
<400> 1908
000
<210> 1909
<400> 1909
000
<210> 1910
<400> 1910
000
<210> 1911
<400> 1911
000
<210> 1912
<400> 1912
000

<210> 1913
<400> 1913
000
<210> 1914
<400> 1914
000
<210> 1915
<400> 1915
000
<210> 1916
<400> 1916
000
<210> 1917
<400> 1917
000
<210> 1918
<400> 1918
000
<210> 1919
<400> 1919
000
<210> 1920
<400> 1920
000
<210> 1921
<400> 1921
000
<210> 1922
<400> 1922
000
<210> 1923
<400> 1923
000
<210> 1924
<400> 1924
000
<210> 1925
<400> 1925
000

<210> 1926
<400> 1926
000
<210> 1927
<400> 1927
000
<210> 1928
<400> 1928
000
<210> 1929
<400> 1929
000
<210> 1930
<400> 1930
000
<210> 1931
<400> 1931
000
<210> 1932
<400> 1932
000
<210> 1933
<400> 1933
000
<210> 1934
<400> 1934
000
<210> 1935
<400> 1935
000
<210> 1936
<400> 1936
000
<210> 1937
<400> 1937
000
<210> 1938
<400> 1938
000

<210> 1939
<400> 1939
000
<210> 1940
<400> 1940
000
<210> 1941
<400> 1941
000
<210> 1942
<400> 1942
000
<210> 1943
<400> 1943
000
<210> 1944
<400> 1944
000
<210> 1945
<400> 1945
000
<210> 1946
<400> 1946
000
<210> 1947
<400> 1947
000
<210> 1948
<400> 1948
000
<210> 1949
<400> 1949
000
<210> 1950
<400> 1950
000
<210> 1951
<400> 1951
000

<210> 1952
<400> 1952
000
<210> 1953
<400> 1953
000
<210> 1954
<400> 1954
000
<210> 1955
<400> 1955
000
<210> 1956
<400> 1956
000
<210> 1957
<400> 1957
000
<210> 1958
<400> 1958
000
<210> 1959
<400> 1959
000
<210> 1960
<400> 1960
000
<210> 1961
<400> 1961
000
<210> 1962
<400> 1962
000
<210> 1963
<400> 1963
000
<210> 1964
<400> 1964
000

<210> 1965
<400> 1965
000
<210> 1966
<400> 1966
000
<210> 1967
<400> 1967
000
<210> 1968
<400> 1968
000
<210> 1969
<400> 1969
000
<210> 1970
<400> 1970
000
<210> 1971
<400> 1971
000
<210> 1972
<400> 1972
000
<210> 1973
<400> 1973
000
<210> 1974
<400> 1974
000
<210> 1975
<400> 1975
000
<210> 1976
<400> 1976
000
<210> 1977
<400> 1977
000

<210> 1978
<400> 1978
000
<210> 1979
<400> 1979
000
<210> 1980
<400> 1980
000
<210> 1981
<400> 1981
000
<210> 1982
<400> 1982
000
<210> 1983
<400> 1983
000
<210> 1984
<400> 1984
000
<210> 1985
<400> 1985
000
<210> 1986
<400> 1986
000
<210> 1987
<400> 1987
000
<210> 1988
<400> 1988
000
<210> 1989
<400> 1989
000
<210> 1990
<400> 1990
000

<210> 1991
<400> 1991
000
<210> 1992
<400> 1992
000
<210> 1993
<400> 1993
000
<210> 1994
<400> 1994
000
<210> 1995
<400> 1995
000
<210> 1996
<400> 1996
000
<210> 1997
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 1997
gcacggaaca tgcttagggc 20
<210> 1998
<400> 1998
000
<210> 1999
<400> 1999
000
<210> 2000
<400> 2000
000
<210> 2001
<400> 2001
000
<210> 2002

<400> 2002
000
<210> 2003
<400> 2003
000
<210> 2004
<400> 2004
000
<210> 2005
<400> 2005
000
<210> 2006
<400> 2006
000
<210> 2007
<400> 2007
000
<210> 2008
<400> 2008
000
<210> 2009
<400> 2009
000
<210> 2010
<400> 2010
000
<210> 2011
<400> 2011
000
<210> 2012
<400> 2012
000
<210> 2013
<400> 2013
000
<210> 2014
<400> 2014
000
<210> 2015

<400> 2015
000
<210> 2016
<400> 2016
000
<210> 2017
<400> 2017
000
<210> 2018
<400> 2018
000
<210> 2019
<400> 2019
000
<210> 2020
<400> 2020
000
<210> 2021
<400> 2021
000
<210> 2022
<400> 2022
000
<210> 2023
<400> 2023
000
<210> 2024
<400> 2024
000
<210> 2025
<400> 2025
000
<210> 2026
<400> 2026
000
<210> 2027
<400> 2027
000
<210> 2028

<400> 2028
000
<210> 2029
<400> 2029
000
<210> 2030
<400> 2030
000
<210> 2031
<400> 2031
000
<210> 2032
<400> 2032
000
<210> 2033
<400> 2033
000
<210> 2034
<400> 2034
000
<210> 2035
<400> 2035
000
<210> 2036
<400> 2036
000
<210> 2037
<400> 2037
000
<210> 2038
<400> 2038
000
<210> 2039
<400> 2039
000
<210> 2040
<400> 2040
000
<210> 2041

<400> 2041
000
<210> 2042
<400> 2042
000
<210> 2043
<400> 2043
000
<210> 2044
<400> 2044
000
<210> 2045
<400> 2045
000
<210> 2046
<400> 2046
000
<210> 2047
<400> 2047
000
<210> 2048
<400> 2048
000
<210> 2049
<400> 2049
000
<210> 2050
<400> 2050
000
<210> 2051
<400> 2051
000
<210> 2052
<400> 2052
000
<210> 2053
<400> 2053
000
<210> 2054

<400> 2054
000
<210> 2055
<400> 2055
000
<210> 2056
<400> 2056
000
<210> 2057
<400> 2057
000
<210> 2058
<400> 2058
000
<210> 2059
<400> 2059
000
<210> 2060
<400> 2060
000
<210> 2061
<400> 2061
000
<210> 2062
<400> 2062
000
<210> 2063
<400> 2063
000
<210> 2064
<400> 2064
000
<210> 2065
<400> 2065
000
<210> 2066
<400> 2066
000
<210> 2067

<400> 2067
000
<210> 2068
<400> 2068
000
<210> 2069
<400> 2069
000
<210> 2070
<400> 2070
000
<210> 2071
<400> 2071
000
<210> 2072
<400> 2072
000
<210> 2073
<400> 2073
000
<210> 2074
<400> 2074
000
<210> 2075
<400> 2075
000
<210> 2076
<400> 2076
000
<210> 2077
<400> 2077
000
<210> 2078
<400> 2078
000
<210> 2079
<400> 2079
000
<210> 2080

<400> 2080
000
<210> 2081
<400> 2081
000
<210> 2082
<400> 2082
000
<210> 2083
<400> 2083
000
<210> 2084
<400> 2084
000
<210> 2085
<400> 2085
000
<210> 2086
<400> 2086
000
<210> 2087
<400> 2087
000
<210> 2088
<400> 2088
000
<210> 2089
<400> 2089
000
<210> 2090
<400> 2090
000
<210> 2091
<400> 2091
000
<210> 2092
<400> 2092
000
<210> 2093

<400> 2093
000
<210> 2094
<400> 2094
000
<210> 2095
<400> 2095
000
<210> 2096
<400> 2096
000
<210> 2097
<400> 2097
000
<210> 2098
<400> 2098
000
<210> 2099
<400> 2099
000
<210> 2100
<400> 2100
000
<210> 2101
<400> 2101
000
<210> 2102
<400> 2102
000
<210> 2103
<400> 2103
000
<210> 2104
<400> 2104
000
<210> 2105
<400> 2105
000
<210> 2106

<400> 2106
000
<210> 2107
<400> 2107
000
<210> 2108
<400> 2108
000
<210> 2109
<400> 2109
000
<210> 2110
<400> 2110
000
<210> 2111
<400> 2111
000
<210> 2112
<400> 2112
000
<210> 2113
<400> 2113
000
<210> 2114
<400> 2114
000
<210> 2115
<400> 2115
000
<210> 2116
<400> 2116
000
<210> 2117
<400> 2117
000
<210> 2118
<400> 2118
000
<210> 2119

<400> 2119
000
<210> 2120
<400> 2120
000
<210> 2121
<400> 2121
000
<210> 2122
<400> 2122
000
<210> 2123
<400> 2123
000
<210> 2124
<400> 2124
000
<210> 2125
<400> 2125
000
<210> 2126
<400> 2126
000
<210> 2127
<400> 2127
000
<210> 2128
<400> 2128
000
<210> 2129
<400> 2129
000
<210> 2130
<400> 2130
000
<210> 2131
<400> 2131
000
<210> 2132

<400> 2132
000
<210> 2133
<400> 2133
000
<210> 2134
<400> 2134
000
<210> 2135
<400> 2135
000
<210> 2136
<400> 2136
000
<210> 2137
<400> 2137
000
<210> 2138
<400> 2138
000
<210> 2139
<400> 2139
000
<210> 2140
<400> 2140
000
<210> 2141
<400> 2141
000
<210> 2142
<400> 2142
000
<210> 2143
<400> 2143
000
<210> 2144
<400> 2144
000
<210> 2145

<400> 2145
000
<210> 2146
<400> 2146
000
<210> 2147
<400> 2147
000
<210> 2148
<400> 2148
000
<210> 2149
<400> 2149
000
<210> 2150
<400> 2150
000
<210> 2151
<400> 2151
000
<210> 2152
<400> 2152
000
<210> 2153
<400> 2153
000
<210> 2154
<400> 2154
000
<210> 2155
<400> 2155
000
<210> 2156
<400> 2156
000
<210> 2157
<400> 2157
000
<210> 2158

<400> 2158
000
<210> 2159
<400> 2159
000
<210> 2160
<400> 2160
000
<210> 2161
<400> 2161
000
<210> 2162
<400> 2162
000
<210> 2163
<400> 2163
000
<210> 2164
<400> 2164
000
<210> 2165
<400> 2165
000
<210> 2166
<400> 2166
000
<210> 2167
<400> 2167
000
<210> 2168
<400> 2168
000
<210> 2169
<400> 2169
000
<210> 2170
<400> 2170
000
<210> 2171

<400> 2171
000
<210> 2172
<400> 2172
000
<210> 2173
<400> 2173
000
<210> 2174
<400> 2174
000
<210> 2175
<400> 2175
000
<210> 2176
<400> 2176
000
<210> 2177
<400> 2177
000
<210> 2178
<400> 2178
000
<210> 2179
<400> 2179
000
<210> 2180
<400> 2180
000
<210> 2181
<400> 2181
000
<210> 2182
<400> 2182
000
<210> 2183
<400> 2183
000
<210> 2184

<400> 2184
000
<210> 2185
<400> 2185
000
<210> 2186
<400> 2186
000
<210> 2187
<400> 2187
000
<210> 2188
<400> 2188
000
<210> 2189
<400> 2189
000
<210> 2190
<400> 2190
000
<210> 2191
<400> 2191
000
<210> 2192
<400> 2192
000
<210> 2193
<400> 2193
000
<210> 2194
<400> 2194
000
<210> 2195
<400> 2195
000
<210> 2196
<400> 2196
000
<210> 2197

<400> 2197
000
<210> 2198
<400> 2198
000
<210> 2199
<400> 2199
000
<210> 2200
<400> 2200
000
<210> 2201
<400> 2201
000
<210> 2202
<400> 2202
000
<210> 2203
<400> 2203
000
<210> 2204
<400> 2204
000
<210> 2205
<400> 2205
000
<210> 2206
<400> 2206
000
<210> 2207
<400> 2207
000
<210> 2208
<400> 2208
000
<210> 2209
<400> 2209
000
<210> 2210

<400> 2210
000
<210> 2211
<400> 2211
000
<210> 2212
<400> 2212
000
<210> 2213
<400> 2213
000
<210> 2214
<400> 2214
000
<210> 2215
<400> 2215
000
<210> 2216
<400> 2216
000
<210> 2217
<400> 2217
000
<210> 2218
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2218
cctttgctgc ttctaacttc 20
<210> 2219
<400> 2219
000
<210> 2220
<400> 2220
000
<210> 2221
<400> 2221

000

<210> 2222

<400> 2222

000

<210> 2223

<400> 2223

000

<210> 2224

<400> 2224

000

<210> 2225

<400> 2225

000

<210> 2226

<400> 2226

000

<210> 2227

<400> 2227

000

<210> 2228

<400> 2228

000

<210> 2229

<400> 2229

000

<210> 2230

<400> 2230

000

<210> 2231

<400> 2231

000

<210> 2232

<400> 2232

000

<210> 2233

<400> 2233

000

<210> 2234

<400> 2234

000

<210> 2235

<400> 2235

000

<210> 2236

<400> 2236

000

<210> 2237

<400> 2237

000

<210> 2238

<400> 2238

000

<210> 2239

<400> 2239

000

<210> 2240

<400> 2240

000

<210> 2241

<400> 2241

000

<210> 2242

<400> 2242

000

<210> 2243

<400> 2243

000

<210> 2244

<400> 2244

000

<210> 2245

<400> 2245

000

<210> 2246

<400> 2246

000

<210> 2247

<400> 2247

000

<210> 2248

<400> 2248

000

<210> 2249

<400> 2249

000

<210> 2250

<400> 2250

000

<210> 2251

<400> 2251

000

<210> 2252

<400> 2252

000

<210> 2253

<400> 2253

000

<210> 2254

<400> 2254

000

<210> 2255

<400> 2255

000

<210> 2256

<400> 2256

000

<210> 2257

<400> 2257

000

<210> 2258

<400> 2258

000

<210> 2259

<400> 2259

000

<210> 2260

<400> 2260

000

<210> 2261

<400> 2261

000

<210> 2262

<400> 2262

000

<210> 2263

<400> 2263

000

<210> 2264

<400> 2264

000

<210> 2265

<400> 2265

000

<210> 2266

<400> 2266

000

<210> 2267

<400> 2267

000

<210> 2268

<400> 2268

000

<210> 2269

<400> 2269

000

<210> 2270

<400> 2270

000

<210> 2271

<400> 2271

000

<210> 2272

<400> 2272

000

<210> 2273

<400> 2273

000
<210> 2274
<400> 2274
000
<210> 2275
<400> 2275
000
<210> 2276
<400> 2276
000
<210> 2277
<400> 2277
000
<210> 2278
<400> 2278
000
<210> 2279
<400> 2279
000
<210> 2280
<400> 2280
000
<210> 2281
<400> 2281
000
<210> 2282
<400> 2282
000
<210> 2283
<400> 2283
000
<210> 2284
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2284
ctttgctgct tctaacttcc 20

<210> 2285
<400> 2285
000
<210> 2286
<400> 2286
000
<210> 2287
<400> 2287
000
<210> 2288
<400> 2288
000
<210> 2289
<400> 2289
000
<210> 2290
<400> 2290
000
<210> 2291
<400> 2291
000
<210> 2292
<400> 2292
000
<210> 2293
<400> 2293
000
<210> 2294
<400> 2294
000
<210> 2295
<400> 2295
000
<210> 2296
<400> 2296
000
<210> 2297
<400> 2297
000

<210> 2298
<400> 2298
000
<210> 2299
<400> 2299
000
<210> 2300
<400> 2300
000
<210> 2301
<400> 2301
000
<210> 2302
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2302
ctgcccgtat tcttcctgaa 20
<210> 2303
<400> 2303
000
<210> 2304
<400> 2304
000
<210> 2305
<400> 2305
000
<210> 2306
<400> 2306
000
<210> 2307
<400> 2307
000
<210> 2308
<400> 2308
000
<210> 2309

<400> 2309
000
<210> 2310
<400> 2310
000
<210> 2311
<400> 2311
000
<210> 2312
<400> 2312
000
<210> 2313
<400> 2313
000
<210> 2314
<400> 2314
000
<210> 2315
<400> 2315
000
<210> 2316
<400> 2316
000
<210> 2317
<400> 2317
000
<210> 2318
<400> 2318
000
<210> 2319
<400> 2319
000
<210> 2320
<400> 2320
000
<210> 2321
<400> 2321
000
<210> 2322

<400> 2322
000
<210> 2323
<400> 2323
000
<210> 2324
<400> 2324
000
<210> 2325
<400> 2325
000
<210> 2326
<400> 2326
000
<210> 2327
<400> 2327
000
<210> 2328
<400> 2328
000
<210> 2329
<400> 2329
000
<210> 2330
<400> 2330
000
<210> 2331
<400> 2331
000
<210> 2332
<400> 2332
000
<210> 2333
<400> 2333
000
<210> 2334
<400> 2334
000
<210> 2335

<400> 2335
000
<210> 2336
<400> 2336
000
<210> 2337
<400> 2337
000
<210> 2338
<400> 2338
000
<210> 2339
<400> 2339
000
<210> 2340
<400> 2340
000
<210> 2341
<400> 2341
000
<210> 2342
<400> 2342
000
<210> 2343
<400> 2343
000
<210> 2344
<400> 2344
000
<210> 2345
<400> 2345
000
<210> 2346
<400> 2346
000
<210> 2347
<400> 2347
000
<210> 2348

<400> 2348
000
<210> 2349
<400> 2349
000
<210> 2350
<400> 2350
000
<210> 2351
<400> 2351
000
<210> 2352
<400> 2352
000
<210> 2353
<400> 2353
000
<210> 2354
<400> 2354
000
<210> 2355
<400> 2355
000
<210> 2356
<400> 2356
000
<210> 2357
<400> 2357
000
<210> 2358
<400> 2358
000
<210> 2359
<400> 2359
000
<210> 2360
<400> 2360
000
<210> 2361

<400> 2361
000
<210> 2362
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2362
tgcacagatc ttcatagcaa 20
<210> 2363
<400> 2363
000
<210> 2364
<400> 2364
000
<210> 2365
<400> 2365
000
<210> 2366
<400> 2366
000
<210> 2367
<400> 2367
000
<210> 2368
<400> 2368
000
<210> 2369
<400> 2369
000
<210> 2370
<400> 2370
000
<210> 2371
<400> 2371
000
<210> 2372
<400> 2372

000

<210> 2373

<400> 2373

000

<210> 2374

<400> 2374

000

<210> 2375

<400> 2375

000

<210> 2376

<400> 2376

000

<210> 2377

<400> 2377

000

<210> 2378

<400> 2378

000

<210> 2379

<400> 2379

000

<210> 2380

<400> 2380

000

<210> 2381

<400> 2381

000

<210> 2382

<400> 2382

000

<210> 2383

<400> 2383

000

<210> 2384

<400> 2384

000

<210> 2385

<400> 2385

000

<210> 2386

<400> 2386

000

<210> 2387

<400> 2387

000

<210> 2388

<400> 2388

000

<210> 2389

<400> 2389

000

<210> 2390

<400> 2390

000

<210> 2391

<400> 2391

000

<210> 2392

<400> 2392

000

<210> 2393

<400> 2393

000

<210> 2394

<400> 2394

000

<210> 2395

<400> 2395

000

<210> 2396

<400> 2396

000

<210> 2397

<400> 2397

000

<210> 2398

<400> 2398

000

<210> 2399

<400> 2399

000

<210> 2400

<400> 2400

000

<210> 2401

<400> 2401

000

<210> 2402

<400> 2402

000

<210> 2403

<400> 2403

000

<210> 2404

<400> 2404

000

<210> 2405

<400> 2405

000

<210> 2406

<400> 2406

000

<210> 2407

<400> 2407

000

<210> 2408

<400> 2408

000

<210> 2409

<400> 2409

000

<210> 2410

<400> 2410

000

<210> 2411

<400> 2411

000
<210> 2412
<400> 2412
000
<210> 2413
<400> 2413
000
<210> 2414
<400> 2414
000
<210> 2415
<400> 2415
000
<210> 2416
<400> 2416
000
<210> 2417
<400> 2417
000
<210> 2418
<400> 2418
000
<210> 2419
<400> 2419
000
<210> 2420
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2420
atcttcatag caacccatgc 20
<210> 2421
<400> 2421
000
<210> 2422
<400> 2422
000

<210> 2423
<400> 2423
000
<210> 2424
<400> 2424
000
<210> 2425
<400> 2425
000
<210> 2426
<400> 2426
000
<210> 2427
<400> 2427
000
<210> 2428
<400> 2428
000
<210> 2429
<400> 2429
000
<210> 2430
<400> 2430
000
<210> 2431
<400> 2431
000
<210> 2432
<400> 2432
000
<210> 2433
<400> 2433
000
<210> 2434
<400> 2434
000
<210> 2435
<400> 2435
000

<210> 2436
<400> 2436
000
<210> 2437
<400> 2437
000
<210> 2438
<400> 2438
000
<210> 2439
<400> 2439
000
<210> 2440
<400> 2440
000
<210> 2441
<400> 2441
000
<210> 2442
<400> 2442
000
<210> 2443
<400> 2443
000
<210> 2444
<400> 2444
000
<210> 2445
<400> 2445
000
<210> 2446
<400> 2446
000
<210> 2447
<400> 2447
000
<210> 2448
<400> 2448
000

<210> 2449
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2449
cgtgtcctca cacgctcctc 20
<210> 2450
<400> 2450
000
<210> 2451
<400> 2451
000
<210> 2452
<400> 2452
000
<210> 2453
<400> 2453
000
<210> 2454
<400> 2454
000
<210> 2455
<400> 2455
000
<210> 2456
<400> 2456
000
<210> 2457
<400> 2457
000
<210> 2458
<400> 2458
000
<210> 2459
<400> 2459
000
<210> 2460

<400> 2460
000
<210> 2461
<400> 2461
000
<210> 2462
<400> 2462
000
<210> 2463
<400> 2463
000
<210> 2464
<400> 2464
000
<210> 2465
<400> 2465
000
<210> 2466
<400> 2466
000
<210> 2467
<400> 2467
000
<210> 2468
<400> 2468
000
<210> 2469
<400> 2469
000
<210> 2470
<400> 2470
000
<210> 2471
<400> 2471
000
<210> 2472
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2472
caggtgcctt cctttgccgt 20
<210> 2473
<400> 2473
000
<210> 2474
<400> 2474
000
<210> 2475
<400> 2475
000
<210> 2476
<400> 2476
000
<210> 2477
<400> 2477
000
<210> 2478
<400> 2478
000
<210> 2479
<400> 2479
000
<210> 2480
<400> 2480
000
<210> 2481
<400> 2481
000
<210> 2482
<400> 2482
000
<210> 2483
<400> 2483
000
<210> 2484
<400> 2484

000

<210> 2485

<400> 2485

000

<210> 2486

<400> 2486

000

<210> 2487

<400> 2487

000

<210> 2488

<400> 2488

000

<210> 2489

<400> 2489

000

<210> 2490

<400> 2490

000

<210> 2491

<400> 2491

000

<210> 2492

<400> 2492

000

<210> 2493

<400> 2493

000

<210> 2494

<400> 2494

000

<210> 2495

<400> 2495

000

<210> 2496

<400> 2496

000

<210> 2497

<400> 2497

000

<210> 2498

<400> 2498

000

<210> 2499

<400> 2499

000

<210> 2500

<400> 2500

000

<210> 2501

<400> 2501

000

<210> 2502

<400> 2502

000

<210> 2503

<400> 2503

000

<210> 2504

<400> 2504

000

<210> 2505

<400> 2505

000

<210> 2506

<400> 2506

000

<210> 2507

<400> 2507

000

<210> 2508

<400> 2508

000

<210> 2509

<400> 2509

000

<210> 2510

<400> 2510

000

<210> 2511

<400> 2511

000

<210> 2512

<400> 2512

000

<210> 2513

<400> 2513

000

<210> 2514

<400> 2514

000

<210> 2515

<400> 2515

000

<210> 2516

<400> 2516

000

<210> 2517

<400> 2517

000

<210> 2518

<400> 2518

000

<210> 2519

<400> 2519

000

<210> 2520

<400> 2520

000

<210> 2521

<400> 2521

000

<210> 2522

<400> 2522

000

<210> 2523

<400> 2523

000

<210> 2524

<400> 2524

000

<210> 2525

<400> 2525

000

<210> 2526

<400> 2526

000

<210> 2527

<400> 2527

000

<210> 2528

<400> 2528

000

<210> 2529

<400> 2529

000

<210> 2530

<400> 2530

000

<210> 2531

<400> 2531

000

<210> 2532

<400> 2532

000

<210> 2533

<400> 2533

000

<210> 2534

<400> 2534

000

<210> 2535

<400> 2535

000

<210> 2536

<400> 2536

000

<210> 2537

<400> 2537

000

<210> 2538

<400> 2538

000

<210> 2539

<400> 2539

000

<210> 2540

<400> 2540

000

<210> 2541

<400> 2541

000

<210> 2542

<400> 2542

000

<210> 2543

<400> 2543

000

<210> 2544

<400> 2544

000

<210> 2545

<400> 2545

000

<210> 2546

<400> 2546

000

<210> 2547

<400> 2547

000

<210> 2548

<400> 2548

000

<210> 2549

<400> 2549

000
<210> 2550
<400> 2550
000
<210> 2551
<400> 2551
000
<210> 2552
<400> 2552
000
<210> 2553
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2553
cagctcattt cactccggca 20
<210> 2554
<400> 2554
000
<210> 2555
<400> 2555
000
<210> 2556
<400> 2556
000
<210> 2557
<400> 2557
000
<210> 2558
<400> 2558
000
<210> 2559
<400> 2559
000
<210> 2560
<400> 2560
000

<210> 2561
<400> 2561
000
<210> 2562
<400> 2562
000
<210> 2563
<400> 2563
000
<210> 2564
<400> 2564
000
<210> 2565
<400> 2565
000
<210> 2566
<400> 2566
000
<210> 2567
<400> 2567
000
<210> 2568
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2568
ccgtattctt cctgaagact 20
<210> 2569
<400> 2569
000
<210> 2570
<400> 2570
000
<210> 2571
<400> 2571
000
<210> 2572

<400> 2572
000
<210> 2573
<400> 2573
000
<210> 2574
<400> 2574
000
<210> 2575
<400> 2575
000
<210> 2576
<400> 2576
000
<210> 2577
<400> 2577
000
<210> 2578
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2578
cacagatctt catagcaacc 20
<210> 2579
<400> 2579
000
<210> 2580
<400> 2580
000
<210> 2581
<400> 2581
000
<210> 2582
<400> 2582
000
<210> 2583
<400> 2583

000

<210> 2584

<400> 2584

000

<210> 2585

<400> 2585

000

<210> 2586

<400> 2586

000

<210> 2587

<400> 2587

000

<210> 2588

<400> 2588

000

<210> 2589

<400> 2589

000

<210> 2590

<400> 2590

000

<210> 2591

<400> 2591

000

<210> 2592

<400> 2592

000

<210> 2593

<400> 2593

000

<210> 2594

<400> 2594

000

<210> 2595

<400> 2595

000

<210> 2596

<400> 2596

000

<210> 2597

<400> 2597

000

<210> 2598

<400> 2598

000

<210> 2599

<400> 2599

000

<210> 2600

<400> 2600

000

<210> 2601

<400> 2601

000

<210> 2602

<400> 2602

000

<210> 2603

<400> 2603

000

<210> 2604

<400> 2604

000

<210> 2605

<400> 2605

000

<210> 2606

<400> 2606

000

<210> 2607

<400> 2607

000

<210> 2608

<400> 2608

000

<210> 2609

<400> 2609

000

<210> 2610

<400> 2610

000

<210> 2611

<400> 2611

000

<210> 2612

<400> 2612

000

<210> 2613

<400> 2613

000

<210> 2614

<400> 2614

000

<210> 2615

<400> 2615

000

<210> 2616

<400> 2616

000

<210> 2617

<400> 2617

000

<210> 2618

<400> 2618

000

<210> 2619

<400> 2619

000

<210> 2620

<400> 2620

000

<210> 2621

<400> 2621

000

<210> 2622

<400> 2622

000

<210> 2623

<400> 2623

000

<210> 2624

<400> 2624

000

<210> 2625

<400> 2625

000

<210> 2626

<400> 2626

000

<210> 2627

<400> 2627

000

<210> 2628

<400> 2628

000

<210> 2629

<400> 2629

000

<210> 2630

<400> 2630

000

<210> 2631

<400> 2631

000

<210> 2632

<400> 2632

000

<210> 2633

<400> 2633

000

<210> 2634

<400> 2634

000

<210> 2635

<400> 2635

000

<210> 2636

<400> 2636

000

<210> 2637

<400> 2637

000

<210> 2638

<400> 2638

000

<210> 2639

<400> 2639

000

<210> 2640

<400> 2640

000

<210> 2641

<400> 2641

000

<210> 2642

<400> 2642

000

<210> 2643

<400> 2643

000

<210> 2644

<400> 2644

000

<210> 2645

<400> 2645

000

<210> 2646

<400> 2646

000

<210> 2647

<400> 2647

000

<210> 2648

<400> 2648

000
<210> 2649
<400> 2649
000
<210> 2650
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2650
tccaaactca caggctactc 20
<210> 2651
<400> 2651
000
<210> 2652
<400> 2652
000
<210> 2653
<400> 2653
000
<210> 2654
<400> 2654
000
<210> 2655
<400> 2655
000
<210> 2656
<400> 2656
000
<210> 2657
<400> 2657
000
<210> 2658
<400> 2658
000
<210> 2659
<400> 2659
000

<210> 2660
<400> 2660
000
<210> 2661
<400> 2661
000
<210> 2662
<400> 2662
000
<210> 2663
<400> 2663
000
<210> 2664
<400> 2664
000
<210> 2665
<400> 2665
000
<210> 2666
<400> 2666
000
<210> 2667
<400> 2667
000
<210> 2668
<400> 2668
000
<210> 2669
<400> 2669
000
<210> 2670
<400> 2670
000
<210> 2671
<400> 2671
000
<210> 2672
<400> 2672
000

<210> 2673
<400> 2673
000
<210> 2674
<400> 2674
000
<210> 2675
<400> 2675
000
<210> 2676
<400> 2676
000
<210> 2677
<400> 2677
000
<210> 2678
<400> 2678
000
<210> 2679
<400> 2679
000
<210> 2680
<400> 2680
000
<210> 2681
<400> 2681
000
<210> 2682
<400> 2682
000
<210> 2683
<400> 2683
000
<210> 2684
<400> 2684
000
<210> 2685
<400> 2685
000

<210> 2686
<400> 2686
000
<210> 2687
<400> 2687
000
<210> 2688
<400> 2688
000
<210> 2689
<400> 2689
000
<210> 2690
<400> 2690
000
<210> 2691
<400> 2691
000
<210> 2692
<400> 2692
000
<210> 2693
<400> 2693
000
<210> 2694
<400> 2694
000
<210> 2695
<400> 2695
000
<210> 2696
<400> 2696
000
<210> 2697
<400> 2697
000
<210> 2698
<400> 2698
000

<210> 2699
<400> 2699
000
<210> 2700
<400> 2700
000
<210> 2701
<400> 2701
000
<210> 2702
<400> 2702
000
<210> 2703
<400> 2703
000
<210> 2704
<400> 2704
000
<210> 2705
<400> 2705
000
<210> 2706
<400> 2706
000
<210> 2707
<400> 2707
000
<210> 2708
<400> 2708
000
<210> 2709
<400> 2709
000
<210> 2710
<400> 2710
000
<210> 2711
<400> 2711
000

<210> 2712
<400> 2712
000
<210> 2713
<400> 2713
000
<210> 2714
<400> 2714
000
<210> 2715
<400> 2715
000
<210> 2716
<400> 2716
000
<210> 2717
<400> 2717
000
<210> 2718
<400> 2718
000
<210> 2719
<400> 2719
000
<210> 2720
<400> 2720
000
<210> 2721
<400> 2721
000
<210> 2722
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2722
ccagctcatt tcactccggc 20
<210> 2723

<400> 2723
000
<210> 2724
<400> 2724
000
<210> 2725
<400> 2725
000
<210> 2726
<400> 2726
000
<210> 2727
<400> 2727
000
<210> 2728
<400> 2728
000
<210> 2729
<400> 2729
000
<210> 2730
<400> 2730
000
<210> 2731
<400> 2731
000
<210> 2732
<400> 2732
000
<210> 2733
<400> 2733
000
<210> 2734
<400> 2734
000
<210> 2735
<400> 2735
000
<210> 2736

<400> 2736
000
<210> 2737
<400> 2737
000
<210> 2738
<400> 2738
000
<210> 2739
<400> 2739
000
<210> 2740
<400> 2740
000
<210> 2741
<400> 2741
000
<210> 2742
<400> 2742
000
<210> 2743
<400> 2743
000
<210> 2744
<400> 2744
000
<210> 2745
<400> 2745
000
<210> 2746
<400> 2746
000
<210> 2747
<400> 2747
000
<210> 2748
<400> 2748
000
<210> 2749

<400> 2749
000
<210> 2750
<400> 2750
000
<210> 2751
<400> 2751
000
<210> 2752
<400> 2752
000
<210> 2753
<400> 2753
000
<210> 2754
<400> 2754
000
<210> 2755
<400> 2755
000
<210> 2756
<400> 2756
000
<210> 2757
<400> 2757
000
<210> 2758
<400> 2758
000
<210> 2759
<400> 2759
000
<210> 2760
<400> 2760
000
<210> 2761
<400> 2761
000
<210> 2762

<400> 2762
000
<210> 2763
<400> 2763
000
<210> 2764
<400> 2764
000
<210> 2765
<400> 2765
000
<210> 2766
<400> 2766
000
<210> 2767
<400> 2767
000
<210> 2768
<400> 2768
000
<210> 2769
<400> 2769
000
<210> 2770
<400> 2770
000
<210> 2771
<400> 2771
000
<210> 2772
<400> 2772
000
<210> 2773
<400> 2773
000
<210> 2774
<400> 2774
000
<210> 2775

<400> 2775
000
<210> 2776
<400> 2776
000
<210> 2777
<400> 2777
000
<210> 2778
<400> 2778
000
<210> 2779
<400> 2779
000
<210> 2780
<400> 2780
000
<210> 2781
<400> 2781
000
<210> 2782
<400> 2782
000
<210> 2783
<400> 2783
000
<210> 2784
<400> 2784
000
<210> 2785
<400> 2785
000
<210> 2786
<400> 2786
000
<210> 2787
<400> 2787
000
<210> 2788

<400> 2788
000
<210> 2789
<400> 2789
000
<210> 2790
<400> 2790
000
<210> 2791
<400> 2791
000
<210> 2792
<400> 2792
000
<210> 2793
<400> 2793
000
<210> 2794
<400> 2794
000
<210> 2795
<400> 2795
000
<210> 2796
<400> 2796
000
<210> 2797
<400> 2797
000
<210> 2798
<400> 2798
000
<210> 2799
<400> 2799
000
<210> 2800
<400> 2800
000
<210> 2801

<400> 2801
000
<210> 2802
<400> 2802
000
<210> 2803
<400> 2803
000
<210> 2804
<400> 2804
000
<210> 2805
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2805
gcacagatct tcatagcaac 20
<210> 2806
<400> 2806
000
<210> 2807
<400> 2807
000
<210> 2808
<400> 2808
000
<210> 2809
<400> 2809
000
<210> 2810
<400> 2810
000
<210> 2811
<400> 2811
000
<210> 2812
<400> 2812

000

<210> 2813

<400> 2813

000

<210> 2814

<400> 2814

000

<210> 2815

<400> 2815

000

<210> 2816

<400> 2816

000

<210> 2817

<400> 2817

000

<210> 2818

<400> 2818

000

<210> 2819

<400> 2819

000

<210> 2820

<400> 2820

000

<210> 2821

<400> 2821

000

<210> 2822

<400> 2822

000

<210> 2823

<400> 2823

000

<210> 2824

<400> 2824

000

<210> 2825

<400> 2825

000

<210> 2826

<400> 2826

000

<210> 2827

<400> 2827

000

<210> 2828

<400> 2828

000

<210> 2829

<400> 2829

000

<210> 2830

<400> 2830

000

<210> 2831

<400> 2831

000

<210> 2832

<400> 2832

000

<210> 2833

<400> 2833

000

<210> 2834

<400> 2834

000

<210> 2835

<400> 2835

000

<210> 2836

<400> 2836

000

<210> 2837

<400> 2837

000

<210> 2838

<400> 2838

000
<210> 2839
<400> 2839
000
<210> 2840
<400> 2840
000
<210> 2841
<400> 2841
000
<210> 2842
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2842
gctgcttcta acttccagaa 20
<210> 2843
<400> 2843
000
<210> 2844
<400> 2844
000
<210> 2845
<400> 2845
000
<210> 2846
<400> 2846
000
<210> 2847
<400> 2847
000
<210> 2848
<400> 2848
000
<210> 2849
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2849
cccgtattct tcctgaagac 20
<210> 2850
<400> 2850
000
<210> 2851
<400> 2851
000
<210> 2852
<400> 2852
000
<210> 2853
<400> 2853
000
<210> 2854
<400> 2854
000
<210> 2855
<400> 2855
000
<210> 2856
<400> 2856
000
<210> 2857
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2857
cagttctcct tctcaaactc 20
<210> 2858
<400> 2858
000
<210> 2859
<400> 2859

000

<210> 2860

<400> 2860

000

<210> 2861

<400> 2861

000

<210> 2862

<400> 2862

000

<210> 2863

<400> 2863

000

<210> 2864

<400> 2864

000

<210> 2865

<400> 2865

000

<210> 2866

<400> 2866

000

<210> 2867

<400> 2867

000

<210> 2868

<400> 2868

000

<210> 2869

<400> 2869

000

<210> 2870

<400> 2870

000

<210> 2871

<400> 2871

000

<210> 2872

<400> 2872

000

<210> 2873

<400> 2873

000

<210> 2874

<400> 2874

000

<210> 2875

<400> 2875

000

<210> 2876

<400> 2876

000

<210> 2877

<400> 2877

000

<210> 2878

<400> 2878

000

<210> 2879

<400> 2879

000

<210> 2880

<400> 2880

000

<210> 2881

<400> 2881

000

<210> 2882

<400> 2882

000

<210> 2883

<400> 2883

000

<210> 2884

<400> 2884

000

<210> 2885

<400> 2885

000
<210> 2886
<400> 2886
000
<210> 2887
<400> 2887
000
<210> 2888
<400> 2888
000
<210> 2889
<400> 2889
000
<210> 2890
<400> 2890
000
<210> 2891
<400> 2891
000
<210> 2892
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2892
cagatcttca tagcaaccca 20
<210> 2893
<400> 2893
000
<210> 2894
<400> 2894
000
<210> 2895
<400> 2895
000
<210> 2896
<400> 2896
000

<210> 2897
<400> 2897
000
<210> 2898
<400> 2898
000
<210> 2899
<400> 2899
000
<210> 2900
<400> 2900
000
<210> 2901
<400> 2901
000
<210> 2902
<400> 2902
000
<210> 2903
<400> 2903
000
<210> 2904
<400> 2904
000
<210> 2905
<400> 2905
000
<210> 2906
<400> 2906
000
<210> 2907
<400> 2907
000
<210> 2908
<400> 2908
000
<210> 2909
<400> 2909
000

<210> 2910
<400> 2910
000
<210> 2911
<400> 2911
000
<210> 2912
<400> 2912
000
<210> 2913
<400> 2913
000
<210> 2914
<400> 2914
000
<210> 2915
<400> 2915
000
<210> 2916
<400> 2916
000
<210> 2917
<400> 2917
000
<210> 2918
<400> 2918
000
<210> 2919
<400> 2919
000
<210> 2920
<400> 2920
000
<210> 2921
<400> 2921
000
<210> 2922
<400> 2922
000

<210> 2923
<400> 2923
000
<210> 2924
<400> 2924
000
<210> 2925
<400> 2925
000
<210> 2926
<400> 2926
000
<210> 2927
<400> 2927
000
<210> 2928
<400> 2928
000
<210> 2929
<400> 2929
000
<210> 2930
<400> 2930
000
<210> 2931
<400> 2931
000
<210> 2932
<400> 2932
000
<210> 2933
<400> 2933
000
<210> 2934
<400> 2934
000
<210> 2935
<400> 2935
000

<210> 2936
<400> 2936
000
<210> 2937
<400> 2937
000
<210> 2938
<400> 2938
000
<210> 2939
<400> 2939
000
<210> 2940
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2940
atggccagct cctcttgtct 20
<210> 2941
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2941
tgttttactg agcctggctt 20
<210> 2942
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2942
ctgttttact gagcctggct 20
<210> 2943
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2943
cctgttttac tgagcctggc 20
<210> 2944
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2944
tgagtcacct gttttactga 20
<210> 2945
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2945
gttctccttc tcaaactctc 20
<210> 2946
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2946
ctagtgggtt ctgccctctt 20
<210> 2947
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2947
aattctcaaa ctgctcctct 20
<210> 2948
<211> 20

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2948
caattctcaa actgctcctc 20
<210> 2949
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2949
acaattctca aactgctcct 20
<210> 2950
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2950
ctcacaattc tcaaactgct 20
<210> 2951
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2951
tctttcaact gatccacttt 20
<210> 2952
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2952
ttctttcaac tgatccactt 20
<210> 2953

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2953
tttctttcaa ctgatccact 20
<210> 2954
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2954
ttttctttca actgatccac 20
<210> 2955
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2955
cttttctttc aactgatcca 20
<210> 2956
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2956
tcttttcttt caactgatcc 20
<210> 2957
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2957
tgtcttttct ttcaactgat 20

<210> 2958
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2958
ttgtcttttc tttcaactga 20
<210> 2959
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2959
cttgtctttt ctttcaactg 20
<210> 2960
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2960
tcttgtcttt tctttcaact 20
<210> 2961
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2961
ctcttgtctt ttctttcaac 20
<210> 2962
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2962

ccaagccacc tggaaccagc 20

<210> 2963

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 2963

gctcctcttg tcttttcttt 20

<210> 2964

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 2964

cgtattcttc ctgaagactc 20

<210> 2965

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 2965

catttcactc cggcaggcac 20

<210> 2966

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 2966

ctcatttcac tccggcaggc 20

<210> 2967

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 2967
ccaccagctc atttcactcc 20
<210> 2968
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2968
ccatttaata gaagtttcca 20
<210> 2969
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2969
tccatttaat agaagtttcc 20
<210> 2970
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2970
atccatttaa tagaagtttc 20
<210> 2971
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2971
catccattta atagaagttt 20
<210> 2972
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成寡核苷酸
<400> 2972
atgcatccat ttaatagaag 20
<210> 2973
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2973
aatgcatcca tttaatagaa 20
<210> 2974
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2974
tgcttctaac ttccagaagg 20
<210> 2975
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2975
ctgcttctaa cttccagaag 20
<210> 2976
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2976
cgcttgaatc taaacatggg 20
<210> 2977
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2977
ccgcttgaat ctaaacatgg 20
<210> 2978
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2978
tccgcttgaa tctaaacatg 20
<210> 2979
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2979
cctaggctcc gcttgaatct 20
<210> 2980
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2980
cacggaacat gcttagggct 20
<210> 2981
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2981
aaactcacag gctactcccc 20
<210> 2982
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2982
tgtccaaact cacaggctac 20
<210> 2983
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2983
tcttcatagc aacccatgcc 20
<210> 2984
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2984
tctgcacaga tcttcatagc 20
<210> 2985
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2985
cccccaagcc acctggaacc 20
<210> 2986
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2986
cagctcctct tgtcttttct 20
<210> 2987
<211> 20

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2987
ccagctcctc ttgtcttttc 20
<210> 2988
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2988
agggcccagt tctccttctc 20
<210> 2989
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2989
tgcccgtatt cttcctgaag 20
<210> 2990
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2990
agctcatttc actccggcag 20
<210> 2991
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2991
cgggcccttt gctgcttcta 20
<210> 2992

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2992
atttcactcc ggcaggcaca 20
<210> 2993
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2993
agatcttcat agcaacccat 20
<210> 2994
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2994
cacgctagtg ccaccgtgtc 20
<210> 2995
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2995
gtccaaactc acaggctact 20
<210> 2996
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2996
tgccctcttc tgacctagac 20

<210> 2997
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2997
tgggttctgc cctcttctga 20
<210> 2998
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2998
cctcttgtct tttctttcaa 20
<210> 2999
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 2999
gatggccagc tcctcttgtc 20
<210> 3000
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 3000
tgatggccag ctcctcttgt 20
<210> 3001
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 3001

agtcacctgt tttactgagc 20

<210> 3002

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 3002

ccagttctcc ttctcaaact 20

<210> 3003

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 3003

cagggcccag ttctccttct 20

<210> 3004

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 3004

tcagggccca gttctccttc 20

<210> 3005

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 3005

aggtgccttc ctttgccgta 20

<210> 3006

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 3006
ttgctgcttc taacttccag 20
<210> 3007
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 3007
tttgctgctt ctaacttcca 20
<210> 3008
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 3008
ctccgcttga atctaaacat 20
<210> 3009
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 3009
aggctccgct tgaatctaaa 20
<210> 3010
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 3010
gtcctcacac gctcctccac 20
<210> 3011
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成寡核苷酸
<400> 3011
tgtcctcaca cgctcctcca 20
<210> 3012
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 3012
actcacaggc tactcccccc 20
<210> 3013
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 3013
caaactcaca ggctactccc 20
<210> 3014
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 3014
ccaaactcac aggctactcc 20
<210> 3015
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成寡核苷酸
<400> 3015
acagatcttc atagcaaccc 20
<210> 3016
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 3016

ctgcacagat cttcatagca 20