



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102625809 B

(45) 授权公告日 2015.06.24

---

(21) 申请号 201080051393.9 *C12N 15/11*(2006.01)

(22) 申请日 2010.09.10 (56) 对比文件

(30) 优先权数据 US 20080039418 A1, 2008.02.14, 第 17、26、  
61/241, 853 2009.09.11 US 90、116 段。

(85) PCT国际申请进入国家阶段日 审查员 王少华  
2012.05.11

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2010/048532 2010.09.10

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02011/032045 EN 2011.03.17

(73) 专利权人 ISIS 制药公司  
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 G·洪 C·F·贝内特  
S·M·弗赖尔 H·柯达赛维茨  
L·斯坦尼克 D·W·克利夫兰  
L·史哈布丁 S·H·程

(74) 专利代理机构 北京万慧达知识产权代理有  
限公司 11111  
代理人 杨颖 张一军

(51) Int. Cl. 权利要求书2页 说明书94页  
*C07H 21/04*(2006.01) 序列表92页 附图5页

---

(54) 发明名称  
亨廷顿表达的调节

(57) 摘要  
本申请提供了一种降低动物中亨廷顿 mRNA 和蛋白表达的方法、化合物和组合物。这种方法、化合物和组合物用于处理、预防或改善亨廷顿氏病或其症状。

1. 一种单链的修饰的寡核苷酸,其靶向编码亨廷顿的核酸并能够抑制亨廷顿表达,所述修饰的寡核苷酸包含:

- 由 10 个连接的脱氧核苷组成的间隔区;
- 由 5 个连接的核苷组成的 5' 侧翼区;以及
- 由 5 个连接的核苷组成的 3' 侧翼区;

其中所述间隔区位于所述 5' 侧翼区和所述 3' 侧翼区之间,其中每个侧翼区的每个核苷均包含 2'-O- 甲氧乙基糖;

其中在间隔区内的核苷间连接,连接间隔区与 5' 或 3' 侧翼区的连接,以及各侧翼区最 5' 和最 3' 核苷的连接均为硫代磷酸酯连接;连接 5' 和 3' 侧翼区的其余核苷间连接均为磷酸二酯连接;

- 其中所有胞嘧啶都是 5- 甲基胞嘧啶;并且
- 其中所述寡核苷酸的核碱基序列由 SEQ ID NO :22 组成。

2. 一种单链的修饰的寡核苷酸,其靶向编码亨廷顿的核酸并能够抑制亨廷顿表达,所述修饰的寡核苷酸包含:

- 由 10 个连接的脱氧核苷组成的间隔区;
- 由 5 个连接的核苷组成的 5' 侧翼区;以及
- 由 5 个连接的核苷组成的 3' 侧翼区;

其中所述间隔区位于所述 5' 侧翼区和所述 3' 侧翼区之间,其中每个侧翼区的每个核苷均包含 2'-O- 甲氧乙基糖;

其中在间隔区内的核苷间连接,连接间隔区与 5' 或 3' 侧翼区的连接,以及各侧翼区最 5' 和最 3' 核苷的连接均为硫代磷酸酯连接;连接 5' 和 3' 侧翼区的其余核苷间连接均为磷酸二酯连接;

- 其中所有胞嘧啶都是 5- 甲基胞嘧啶;并且
- 其中所述寡核苷酸的核碱基序列由 SEQ ID NO :32 组成。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是缀合的。

4. 一种包含寡核苷酸或其盐以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的组合物,所述寡核苷酸为权利要求 1-3 任意一项所述的化合物。

5. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的寡核苷酸或组合物在制备药物中的用途。

6. 根据权利要求 5 所述的用途,其中所述药物用于预防、处理、改善或减缓亨廷顿氏病的进程。

7. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的寡核苷酸或组合物在制备药物中的用途,所述药物用于降低动物中的亨廷顿 mRNA 或蛋白的表达。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的用途,其中所述动物是人。

9. 根据权利要求 7 或 8 所述的用途,其中亨廷顿 mRNA 或蛋白表达的降低预防、处理、改善或减缓亨廷顿氏病的进程。

10. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的寡核苷酸或组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗患有亨廷顿氏病的人,所述人被鉴别为患有该疾病。

11. 根据权利要求 10 所述的用途,其中所述处理减轻了人的至少一种以下症状:烦躁、缺乏协调性、无意识开始运动、无意识无法完成运动、步态不稳、舞蹈病、强直、扭动、异常姿

势、不安、面部表情异常、咀嚼困难、吞咽困难、讲话困难、癫痫、睡眠障碍、计划能力受损、灵活性受损、抽象思维受损、规则获得受损、适宜行为起始受损、不适宜行为抑制受损、短期记忆受损、长期记忆受损、偏执、定向障碍、意识混乱、幻觉、痴呆、焦虑、抑郁、感情迟钝、自我中心、攻击性、强迫行为、易怒、自杀意念、脑重减轻、肌肉萎缩、心力衰竭、糖耐量降低、体重减轻、骨质疏松、和睾丸萎缩。

12. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的寡核苷酸或组合物在制备药物中的用途,所述药物用于减轻或预防亨廷顿氏病,所述药物可以用于一种方法,所述方法包括向人给药治疗有效量的权利要求 1-4 任意一项所述的寡核苷酸或组合物,以减轻或预防亨廷顿氏病。

13. 根据权利要求 5、7、10 或 12 所述的用途,其中所述药物可以用于一种方法,所述方法包括将所述寡核苷酸或组合物与另外一种试剂联合给药。

14. 根据权利要求 13 所述的用途,其中所述方法包括将所述寡核苷酸或组合物与另外一种试剂伴随给药。

15. 根据权利要求 5、7、10 或 12 所述的用途,其中所述药物用于给药,所述给药是对 CNS 给药。

## 亨廷顿表达的调节

### [0001] 序列表

[0002] 本申请连同电子形式的序列表一起提交。该序列表以命名为 BIOL0113W0SEQ.txt 的文件提交,该文件于 2010 年 9 月 8 日创建,456Kb 大小。电子形式的序列表中的信息通过引用全文并入本申请。

### 技术领域

[0003] 本申请提供了降低动物中亨廷顿 mRNA 和蛋白表达的方法、化合物和组合物。所述方法、化合物和组合物可用于,例如处理、预防或改善亨廷顿氏病。

### 背景技术

[0004] 亨廷顿氏病 (HD) 是一种破坏性的常染色体显性、神经退行性疾病,其病因为 CAG 三核苷酸重复的延长,所述 CAG 三核苷酸编码亨廷顿蛋白中异常长聚的谷氨酰胺 (PolyQ) 链。亨廷顿氏病的基因于 1993 年首次测绘完成 (亨廷顿氏病协作研究组, Cell. 1993, 72 : 971-83),其由一个基因 IT15 组成,所述 IT15 含有多态性三核苷酸重复,其被延长且在 HD 染色体中不稳定。尽管正常范围的 CAG 重复片段通常以孟德尔等位基因的形式遗传,但是延长的 HD 重复片段在减数分裂过程中不稳定,并已发现在 HD 患者中该延长超出了正常范围 (6-34 个重复单位)。

[0005] 正常的和变异的亨廷顿蛋白均主要位于在神经元的细胞质中 (DiFiglia et al., Neuron 1995, 14 :1075-81)。聚谷氨酰胺过长的后果为,亨廷顿蛋白在中枢神经系统 (CNS) 神经元的细胞质和细胞核中形成聚集体 (Davies et al., Cell 1997, 90 :537-548)。已采用转基因动物和经遗传修饰的细胞系,研究延长的 polyQ 重复片段对亨廷顿定位和加工的作用。然而,仍不确定聚集体形成本身是否是必要的细胞毒步骤或细胞功能异常的后果。

[0006] HD 的特征为进行性舞蹈症、精神改变和智力减退。该显性疾病的发病机率在男性和女性中是相等的,其可见于所有种族 (Gusella and MacDonald, Curr. Opin. Neurobiol. 1995 5 :656-62)。HD 症状由多个脑区中的神经元死亡所致,但最主要发生在纹状体,特别是尾状核,其经历进行性的细胞消亡,最终导致整个结构被破坏。尽管编码亨廷顿基因的表达较为广泛 (Strong, T. V. et al., Nat. Genet. 1995, 5 :259-263),但是仅在脑部观察到了选择性的细胞丢失和纤维性星形细胞增多,特别是在 HD 患者纹状体的尾核壳和大脑皮质 (Vonsattel, J-P. et al., Neuropathol. Exp. Neurol. 1985, 44 :559-577),其次是在海马区 (Spargo, E. et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1993, 56 :487-491) 和底丘脑 (Byers, R. K. et al., Neurology 1973, 23 :561-569)。

[0007] 亨廷顿对正常发育至关重要,可以将其视为细胞存活基因 (Nasir et al., Human Molecular Genetics, Vol 5, 1431-1435)。亨廷顿的正常功能尚未被完全揭示,但是根据蛋白间的相互作用可知,其可能与细胞骨架有关且是神经发生所必需 (Walling et al., J. Neurosci Res. 1998, 54 :301-8)。在凋亡过程中,亨廷顿被关键的半胱氨酸蛋白酶即凋亡酶特异性裂解,已知凋亡酶在凋亡性细胞死亡中起到关键作用。裂解比率随聚谷氨酰胺链



的延长而增加,提示 HD 的基础为异常凋亡。

[0008] 反义技术是一种用于降低特定基因产物表达的有效方法,且可能因此成为在众多涉及亨廷顿表达调节的处理、诊断、和研究的申请中唯一有效的方法(参见美国专利申请 2008/0039418 和 2007/0299027)。

[0009] 调节亨廷顿表达的反义化合物已经在上述已公开的专利申请中被公开。但是,仍需要其他的此类化合物。

[0010] 发明概述

[0011] 本申请提供了用于调节亨廷顿表达以及用于处理、预防、延迟或改善亨廷顿氏病和 / 或其症状的方法、化合物和组合物。

[0012] 附图的简要说明

[0013] 图 1 :

[0014] 纹状体组织中的亨廷顿 mRNA 表达与小鼠脑内 ISIS 387898 浓度的药物代谢动力学 / 药物效应动力学 (PK/PD) 关系。单次推注向 C57/BL6 小鼠给药 50  $\mu$ g ISIS 387898,测定亨廷顿 mRNA 的表达以及组织中反义寡核苷酸的浓度。并且计算 ISIS 387898 的  $EC_{50}$ 。

[0015] 图 2 :

[0016] 不同时间点纹状体组织中亨廷顿 mRNA 表达和 ISIS 387898 浓度的比较。单次推注向 C57/BL6 小鼠给药 50  $\mu$ g ISIS 387898,测定亨廷顿 mRNA 的表达以及组织中反义寡核苷酸的浓度。观察到 ISIS 387898(虚线)的作用持续时间(以 htt mRNA 的表达进行检测)甚至长于组织中寡核苷酸(实线)的浓度。

[0017] 图 3 :

[0018] 前皮质组织中的亨廷顿 mRNA 表达与小鼠脑内 ISIS 387898 浓度的 PK/PD 关系。连续 2 周脑室内输注向 BACHD 小鼠给药 75  $\mu$ g ISIS 387898,测定亨廷顿 mRNA 的表达以及组织中反义寡核苷酸的浓度。并且计算 ISIS 387898 的  $EC_{50}$ 。

[0019] 图 4 :

[0020] 不同时间点前皮质组织中亨廷顿 mRNA 表达和 ISIS 387898 浓度的比较。连续 2 周脑室内输注向 BACHD 小鼠给药 75  $\mu$ g ISIS 387898,测定亨廷顿 mRNA 的表达以及组织中反义寡核苷酸的浓度。观察到 ISIS 387898(虚线)的作用持续时间(以 htt mRNA 的表达进行检测)甚至长于组织中寡核苷酸(实线)的浓度。

[0021] 图 5 :

[0022] 不同时间点后皮质组织中亨廷顿 mRNA 表达和 ISIS 388241 浓度的比较。连续 2 周脑室内输注向 BACHD 小鼠给药 50  $\mu$ g ISIS 388241,测定亨廷顿 mRNA 的表达以及组织中反义寡核苷酸的浓度。观察到 ISIS 388241(虚线)的作用持续时间(以 htt mRNA 的表达进行检测)甚至长于组织中寡核苷酸(实线)的浓度。

[0023] 图 6 :

[0024] 不同时间点后皮质组织中亨廷顿 mRNA 表达和 ISIS 443139 浓度的比较。连续 2 周脑室内输注向 BACHD 小鼠给药 50  $\mu$ g ISIS 443139,测定亨廷顿 mRNA 的表达以及组织中反义寡核苷酸的浓度。观察到 ISIS 443139(虚线)的作用持续时间(以 htt mRNA 的表达进行检测)甚至长于组织中寡核苷酸(实线)的浓度。

[0025] 图 7 :

[0026] 采用转棒试验考察反义寡核苷酸对 BACHD 小鼠运动能力的作用。连续两周向 BACHD 小鼠脑室内给药 50  $\mu$ g/天 ISIS 388241 或 PBS。非转基因同窝小鼠对照组同样给药 ISIS 388241 或 PBS。然后进行加速转棒试验。将动物置于转速为 2RPM 的转棒上,5 分钟后将转棒加速至 40RPM。记录掉落时间。给药前测定 6 月龄动物的基线值,该时间点为检测进行时小鼠的年龄。柱状图表示给药 ISIS 388241 的 BACHD 小鼠(黑色);给予 PBS 的 BACHD 小鼠(斜线);以及给药 PBS 的非转基因同窝小鼠(白的)的掉落时间(以秒计)。与 PBS 对照相比,给药 ISIS 388241 的小鼠掉落时间延长,因此其改善了小鼠在转棒上的运动能力。

[0027] 图 8:

[0028] 反义寡核苷酸对 R6/2 小鼠脑重的影响。连续 4 周以 50  $\mu$ g/天剂量向六月龄 R6/2 小鼠脑室内给药 ISIS 388817 或对照寡核苷酸 ISIS 141923 或 PBS。非转基因同窝小鼠对照组同样给药 ISIS 388817 或 PBS。研究中还包括了八周龄已出现症状的 R6/2 小鼠对照组,但未给予任何处理。柱状图表示八周龄未经处理的 R6/2 小鼠;给药 ISIS 141923 的 R6/2 小鼠;给药 PBS 的 R6/2 小鼠;给药 ISIS 388817 的 R6/2 小鼠;给药 PBS 的非转基因同窝小鼠;以及给药 ISIS 388817 的非转基因同窝小鼠的脑重。与 PBS 对照相比,给药 ISIS 388817 后 R6/2 小鼠的脑重增加。

[0029] 图 9:

[0030] 采用旷场试验考察用反义寡核苷酸处理的 YAC128 小鼠的行为特征。连续 14 天以 50  $\mu$ g/天的剂量向五月龄 YAC128 小鼠脑室内给药 ISIS 388241 或对照寡核苷酸 ISIS 141923 或 PBS。研究中还包括了非转基因 FVB/NJ 同窝对照组,但未给予任何处理。将小鼠置于旷场台上,通过光束切断情况测定 30 分钟检测期内的水平和垂直运动情况。使用活动监控软件考察在台上的总移动情况及在台中心区域的运动情况,作为焦虑检测指标。柱状图表示 FVB/NJ 小鼠、给药 PBS 的 YAC128 小鼠和给药 ISIS 388241 的 YAC128 小鼠在旷场中心的时间(以秒计)。与 PBS 对照相比,给药 ISIS 388241 的 YAC128 小鼠在中心的时间更长,因此提示其出现焦虑的倾向较低。

[0031] 图 10:

[0032] 采用高架十字迷宫试验考察用反义寡核苷酸处理的 YAC128 小鼠的行为特征。连续 14 天以 50  $\mu$ g/天的剂量向五月龄 YAC128 小鼠脑室内给药 ISIS 388241 或对照寡核苷酸 ISIS 141923 或 PBS。包括非转基因 FVB/NJ 整窝对照组作为未经处理的对照。将小鼠置于由两个开臂和两个闭臂组成的仪器中央,各臂均为 65x 6.25cm 且高于地面 50cm。在 5 分钟检测期内,记录小鼠在设备中的位置及其处于开臂的时间,以便对焦虑进行检测。柱状图表示 FVB/NJ 对照、给药 PBS 的 YAC128 小鼠和给药 ISIS 388241 的 YAC128 小鼠位于开臂的时间百分率。与 PBS 对照相比,给药 ISIS 388241 的 YAC128 小鼠在开臂的时间更长,因此提示其出现焦虑的倾向较低。

[0033] 发明详述

[0034] 应当理解,前述一般性说明和下文的详细说明仅为示例性和解释性的,并非限制本申请所要求的权利。除非另外特别说明,本申请中单数的使用包括复数。如本申请中使用的,除非另有指明,“或”的使用是指“和/或”。另外,术语“包括”以及诸如“包含”和“含有”的使用不受限制。另外,除非另外特别说明,诸如“元件”或“组分”的术语涵盖包括一

个单元的元素和组分,以及包括超过一个亚单元的元素和组分。

[0035] 本申请使用的章节标题仅为了组织性目的,不应解释为限制所描述的本申请的范围。本申请中引用的所有文件或部分文件,包括但不限于专利、专利申请、论文、书籍以及专题论文,通过引用明确地并入本申请,不仅包括在本申请中所讨论的该文件的那些部分,也包括其整体。

[0036] 定义

[0037] 除非提供特殊定义,本申请所使用的术语以及分析化学、合成有机化学以及医用化学和药物化学的程序和技术均为本领域公知和公用。标准的技术可用于化学合成和化学分析。在允许的情况下,整个本申请公开内容引用的所有专利、申请、公开的申请以及其他出版物、GENBANK 登录号以及可通过诸如美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 的数据库获得的相关的序列信息和其他数据,通过引用并入本申请,包括在本申请中所讨论的该文件的那些部分,也包括其整体。

[0038] 除非特别说明,下列术语具有以下含义:

[0039] “2'-O-甲氧乙基”(也称为 2'-MOE 和 2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>) 是指呋喃糖基环的 2' 位的 O-甲氧基-乙基修饰。2'-O-甲氧乙基修饰的糖是修饰的糖。

[0040] “2'-O-甲氧乙基核苷酸”是指包含 2'-O-甲氧乙基修饰的糖基的核苷酸。

[0041] “5-甲基胞嘧啶”是指使用与 5' 位连接的甲基修饰的胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶是一种修饰的核碱基。

[0042] “活性药物”指在药物组合物中的一种或多种物质,对个体给药后其能够提供治疗益处。例如,在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿的反义寡核苷酸就是一种活性药物。

[0043] “活性靶区域”或“靶区域”指一个或多个活性反义化合物靶向作用的区域。“活性反义化合物”指降低靶核酸水平或蛋白水平的反义化合物。

[0044] “伴随给药”是指以任何方式对两种制剂联合给药,使得在患者中两种药物的药理作用同时有显现。伴随给药不需要以单一药物组合物、以相同剂型或通过相同给药途径对两种制剂进行给药。两种制剂的作用不需要在相同时间显现。所述作用仅需要重叠一段时间但不需要同时延伸。

[0045] “给药”是指将药物提供给个体,包括但不限于通过医学专业人员给药和自我给药。

[0046] “改善”是指相关疾病、异常或状况的至少一种指标、体征或症状减轻。指标的严重性可通过本领域技术人员已知的主观或客观测量来确定。

[0047] “动物”是指人类或非人类动物,包括但不限于小鼠、大鼠、家兔、犬、猫、猪以及非人灵长类,包括但不限于猴子和猩猩。

[0048] “反义活性”是指由反义化合物与其靶核酸杂交而引起的任何可检测或可测量的活性。在某些实施方式中,反义活性是靶核酸的量的减少,或由该靶核酸编码的蛋白的表达减少。

[0049] “反义化合物”是指能够通过氢键与靶核酸杂交的寡聚化合物。

[0050] “反义抑制”是指,当存在与靶核酸互补的反义化合物时,靶核酸或靶蛋白的水平低于当不存在该反义化合物时的靶核酸水平或靶蛋白的水平。

[0051] “反义寡核苷酸”是指一种单链寡核苷酸,其具有允许与靶核苷酸的相应区域或片

段杂交的核碱基序列。

[0052] “双环糖”是指通过两个非成对环原子形成桥键而修饰的呋喃基环。双环糖是修饰的糖。

[0053] “双环核酸”或“BNA”是指一种核苷或核苷酸，其中核苷或核苷酸的呋喃糖基含有将呋喃糖环上的两个碳原子连接起来从而形成双环系统的桥键。

[0054] “帽结构”或“末端帽基团”是指在反义化合物的任一末端掺入的化学修饰。

[0055] “化学不同区域”是指反义化合物的一个区域，其在某种方式上与同一反义化合物的另一区域存在化学差异。例如，具有 2'-O- 甲氧乙基核苷酸的区域与具有无 2'-O- 甲氧乙基修饰的核苷酸的区域在化学上不同。

[0056] “嵌合反义化合物”是指具有至少两个化学不同区域的反义化合物。

[0057] “联合给药”是指对个体给药两种或多种药物。所述两种或多种药物可为单一药物组合物，或可为分开的药物组合物。所述两种或多种药物各自可通过相同或不同给药途径给药。联合给药包括伴随、并行或顺序给药。

[0058] “互补性”是指第一核酸和第二核酸的核碱基配对的能力。

[0059] “连续核碱基”是指相互之间直接相邻的核碱基。

[0060] “稀释剂”是指组合物中缺乏药理活性但在药学上是必需或合乎需要的成分。例如，在注射用组合物中，稀释剂可为液体，例如生理盐水溶液。

[0061] “剂量”是指在单次给药或在特定时间段提供的药物的特定量。在某些实施方式中，剂量可以通过一次、两次或多次的推注剂、片剂或注射剂给药。例如，在需要皮下注射的某些实施方式中，所需剂量需要的体积量通过单次注射难以提供，因此，可能需要两次或多次注射以实现所需剂量。在某些实施方式中，通过长时间或连续输注来进行所述药物的给药。剂量可表示为每小时、每天、每周或每月的药物的量。

[0062] “有效量”是指在需要活性药物的个体中足以实现所需生理结果的该药物的量。有效量可根据待处理的个体的健康和生理条件、待处理的个体的分类群、组合物的制剂、个体医学状况的评估以及其他相关因素，而在个体中有所不同。

[0063] “亨廷顿核酸”指编码亨廷顿的任意核酸。例如，在某些实施方式中，亨廷顿核酸包括编码亨廷顿的 DNA 序列、由编码亨廷顿的 DNA (包括含有内含子和外显子的基因组 DNA) 转录得到的 RNA 序列、以及编码亨廷顿的 mRNA 序列。“亨廷顿 mRNA”指编码亨廷顿的 mRNA。

[0064] “完全互补”或“100% 互补”是指第一核酸的每一个核碱基在第二核酸中都有与之互补的核碱基。在某些实施方式中，第一核酸为反义化合物，靶核酸为第二核酸。

[0065] “Gapmer”是指一种嵌合反义化合物，其中内部区域位于外部区域之间，所述内部区域具有多个核苷并支持 RNA 酶 H 裂解，所述外部区域具有一个或多个核苷，其中组成内部区域的核苷在化学上不同于组成外部区域的核苷。内部区域可以称为“间隔区”，外部区域可以称为“侧翼区”。

[0066] “间隔加宽的”是指具有间隔区的嵌合反义化合物，所述间隔区具有 12 个或更多连续的 2'-脱氧核糖核苷，所述 2'-脱氧核糖核苷位于具有一个至六个核苷的 5' 和 3' 侧翼区之间并与之直接相邻。

[0067] “杂交”是指互补的核酸分子退火后的结合。在某些实施方式中，互补的核酸分子包括反义化合物和靶核酸。

- [0068] “直接相邻”是指在直接相邻的元件之间没有介入的元件。
- [0069] “个体”是指为处理或疗法而选择的人类或非人类动物。
- [0070] “核苷间连接”是指核苷之间的化学键。
- [0071] “连接的核苷”是指键合在一起的相邻核苷。
- [0072] “错配”或“非互补的核碱基”是指第一核酸的核碱基不能与第二核酸或靶核酸的相应核碱基配对的情况。
- [0073] “修饰的核苷间连接”是指天然存在的核苷间连接（即，磷酸二酯核苷间连接）的取代和 / 或任何变化。
- [0074] “修饰的核碱基”是指除了腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶以外的任何核碱基。“未修饰的核碱基”是指嘌呤碱基腺嘌呤 (A) 和鸟嘌呤 (G)，以及嘧啶碱基胸腺嘧啶 (T)、胞嘧啶 (C) 和尿嘧啶 (U)。
- [0075] “修饰的核苷酸”是指一种核苷酸，其分别具有修饰的糖基、修饰的核苷间连接或修饰的核碱基。“修饰的核苷”是指分别具有修饰的糖基或修饰的核碱基的核苷。
- [0076] “修饰的寡核苷酸”是指包含至少一个修饰的核苷酸的寡核苷酸。
- [0077] “修饰的糖”是指天然糖的取代或改变。
- [0078] “基序”指反义化合物中化学不同区域的形式。
- [0079] “天然存在的核苷间连接”是指 3' 至 5' 磷酸二酯键。
- [0080] “天然糖基”是指存在于 DNA (2' -H) 或 RNA (2' -OH) 中的糖。
- [0081] “核酸”是指由单体核苷酸构成的分子。核酸包括核糖核酸 (RNA)、脱氧核糖核酸 (DNA)、单链核酸、双链核酸、小干扰核糖核酸 (siRNA) 以及微核糖核酸 (miRNA)。核酸还可以包含在单一分子中这些元件的组合。
- [0082] “核碱基”是指能够与另一核酸的碱基配对的杂环部分。
- [0083] “核碱基序列”是指不依赖于任何糖、连接或核碱基修饰的连续的核碱基顺序。
- [0084] “核苷”是指与糖连接的核碱基。
- [0085] “核苷酸”是指具有磷酸基团的核苷，所述磷酸基团与核苷的糖基共价键合。
- [0086] “寡聚化合物”或“寡聚物”是指具有连接的单体亚单位的聚合物，所述单体亚单位能够与核酸分子的至少一个区域杂交。
- [0087] “寡核苷酸”是指连接的核苷的聚合物，其中各核苷可以是修饰的或未修饰的，并相互独立。
- [0088] “胃肠外给药”是指通过注射或输注给药。胃肠外给药包括皮下给药、静脉给药、肌肉给药、动脉给药、腹膜内给药、或颅内给药，例如鞘内给药或脑室内给药。给药可以是连续的、或长期的、或短期的、或间歇性的。
- [0089] “肽”表示通过酰胺键连接至少两个氨基酸而形成的分子。肽是指多肽和蛋白。
- [0090] “药物组合物”是指适于对个体给药的物质的混合物。例如，药物组合物可包含一种或多种活性药物和无菌水溶液。
- [0091] “药学上可接受的盐”是指生理上和药学上可接受的反义化合物的盐，即保留母体寡核苷酸的所需生物学活性且不引入不需要的毒理学作用的盐。
- [0092] “硫代磷酸酯键”是指核苷之间的键，其中磷酸二酯键通过使用硫原子取代非桥键氧原子而修饰。硫代磷酸酯键是修饰的核苷间连接。

[0093] “部分”是指数量确定的连续的（即，连接的）核酸核碱基。在某些实施方式中，“一部分”是指数量确定的连续的靶核酸核碱基。在某些实施方式中，“一部分”是指数量确定的连续的反义化合物核碱基。

[0094] “预防”是指在几分钟至不确定的时间段内延迟或阻止疾病、异常或状况的发病或发展。“预防”还指降低疾病、异常或状况发展的风险。

[0095] “前药”是指以无活性形式制备的治疗药，在机体或其细胞内，所述无活性形式通过内源性酶或其他化学物质或条件的作用而转化为活性形式。

[0096] “副作用”是指由处理引起的非所需作用的生理反应。在某些实施方式中，副作用包括注射部位反应、肝功能检测异常、肾功能异常、肝毒性、肾毒性、中枢神经系统异常、肌病以及不适。例如，血清中转氨酶水平升高可提示肝毒性或肝功能异常。例如，胆红素升高可提示肝毒性或肝功能异常。

[0097] “单链寡核苷酸”是指没有与互补链杂交的寡核苷酸。

[0098] “可特异性杂交的”指反义化合物在反义寡核苷酸和靶核苷酸之间具有足够程度的互补性以诱导所需作用，而在特异性结合所需条件下，即在体内检测和治疗性处理情形的生理条件下，对非靶核酸则表现最小的作用或无作用。

[0099] “靶向作用于”或“靶向作用”是指设计和选择反义化合物的过程，所述反义化合物能与靶核酸特异性杂交并引发所需作用。

[0100] “靶核酸”、“靶 RNA”以及“靶 RNA 转录子”均指能够被反义化合物靶向作用的核酸。

[0101] “靶区段”是指反义化合物靶向作用的靶核酸的核苷酸序列。“5’靶位点”是指靶区段的最 5’末端的核苷酸。“3’靶位点”是指靶区段的最 3’末端的核苷酸。

[0102] “治疗有效量”是指对个体提供治疗益处的药物的量。

[0103] “处理”是指对动物给药药物组合物，使得动物的疾病、异常或状况改变或改善。

[0104] “未修饰的核苷酸”是指由天然存在的核碱基、糖基以及核苷间连接组成的核苷酸。在某些实施方式中，未修饰的核苷酸是 RNA 核苷酸（即， $\beta$ -D-核糖核苷酸）或 DNA 核苷酸（即， $\beta$ -D-脱氧核糖核苷酸）。

[0105] 一些实施方式

[0106] 某些实施方式提供了抑制亨廷顿表达的方法、化合物、和组合物。

[0107] 某些实施方式提供了靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物。在某些实施方式中，亨廷顿核酸为 GENBANK 登录号 NM\_002111.6（在本申请中作为 SEQ ID NO :1 并入）、GENBANK 登录号 NT\_006081.17 中截取的核苷酸 462000 至 634000（在本申请中作为 SEQ ID NO :2 并入）、GENBANK 登录号 NM\_010414.1（在本申请中作为 SEQ ID NO :3 并入）、GENBANK 登录号 NW\_001109716.1 中截取的核苷酸 698000 至 866000 的互补序列（在本申请中作为 SEQ ID NO :4 并入）和 GENBANK 登录号 NM\_024357.2（在本申请中作为 SEQ ID NO :5 并入）中所列的任意序列。

[0108] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物，所述修饰的寡核苷酸由 12 至 30 个连接的核苷组成，其中连接的核苷包含选自如 SEQ ID NOs :6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22、32 所示的核碱基序列的至少 8 个连续核碱基。在某些实施方式中，修饰的寡核苷酸包含选自如 SEQ ID NOs :6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、

10、11、12、13、18、22、32 中所示的核碱基序列的至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个或至少 12 个连续核碱基。在某些实施方式中,核碱基序列为 SEQ ID NOs :24、25、26、6、12、28、21、22、32、13 所示的序列。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸包含选自 SEQ ID NOs :12、22、28、30、32、和 33 所示的核碱基序列的至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个或至少 12 个连续核碱基。

[0109] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 15 至 25 个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含选自 SEQ ID NOs :6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22、32 所示的核碱基序列的至少 8 个连续核碱基。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸包含选自 SEQ ID NOs :6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22、32 所示的核碱基序列的至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个、至少 14 个或至少 15 个连续核碱基。在某些实施方式中,核碱基序列为 SEQ ID NOs :24、25、26、6、12、28、21、22、32、13 所示的序列。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸包含选自 SEQ ID NOs :12、22、28、30、32、和 33 所示的核碱基序列的至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个、至少 14 个或至少 15 个连续核碱基。

[0110] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 18 至 21 个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含选自 SEQ ID NOs :6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22 和 32 所示的核碱基序列的至少 8 个连续核碱基。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸包含选自 SEQ ID NOs :6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22 和 32 所示的核碱基序列的至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个、至少 14 个、至少 15 个、至少 16 个、至少 17 个或至少 18 个连续核碱基。在某些实施方式中,核碱基序列为 SEQ ID NOs :24、25、26、6、12、28、21、22、32、13 所示的序列。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸包含选自 SEQ ID NOs :12、22、28、30、32、和 33 所示的核碱基序列的至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个、至少 14 个、至少 15 个、至少 16 个、至少 17 个或至少 18 个连续核碱基。

[0111] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 12-30 个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含至少一 8 个连续核碱基的部分,所述 8 个连续核碱基的部分在选自下述的区域内互补:SEQ ID NO :1 的核苷酸 4384-4403、4605-4624、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4617-4636、4622-4639、4813-4832、4814-4833、4823-4842、4860-4877、4868-4887、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4931-4948、4955-4974、4960-4977、5801-5820、5809-5828、5809-5826、101088-101105、115066-115085、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4813-4832、4862-4881、5809-5828、4928-4947。在某些实施方式中,该区域选自 SEQ ID NO :1 的 4384-4403、4609-4628、4610-4629、4860-4877、4862-4881、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4955-4974、和 5809-5828。在某些实施方式中,该区域选自 4862-4881、4609-4628、5809-5828、5809-5826、5801-5820 和 4955-4974。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸具有至少一 9 个、至少一 10 个、至少一 11 个或至少一 12 个连续核碱基的部分,所述部分与本申请所述的区域互补。

[0112] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由

15-25 个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含序列的至少 8 个连续核碱基部分,所述 8 个连续核碱基的部分在选自下述的区域内互补:SEQ ID NO:1 的核苷酸 4384-4403、4609-4628、4610-4629、4860-4877、4862-4881、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4955-4974 和 5809-5829。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸具有至少一 9 个、至少一 10 个、至少一 11 个、至少一 12 个、至少一 13 个或至少一 15 个连续核碱基部分,所述部分与本申请所述的区域互补。

[0113] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 15-25 个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含至少一 8 个连续核碱基部分,所述 8 个连续核碱基部分在选自下述的区域内互补:核苷酸 4862-4881、4609-4628、5809-5828、5809-5826、5801-5820 和 4955-4974。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸具有至少一 9 个、至少一 10 个、至少一 11 个、至少一 12 个、至少一 13 个或至少一 15 个连续核碱基的部分,所述部分与本申请所述的区域互补。

[0114] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 18-21 个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含至少一 8 个连续核碱基部分,所述 8 个连续核碱基部分在选自下述的区域内互补:SEQ ID NO:1 的核苷酸 4384-4403、4609-4628、4610-4629、4860-4877、4862-4881、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4955-4974 和 5809-5829。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸具有至少一 9 个、至少一 10 个、至少一 11 个、至少一 12 个、至少一 13 个、至少一 14 个、至少一 15 个、至少一 16 个、至少一 17 个或至少一 18 个连续核碱基的部分,所述部分与本申请所述的区域互补。

[0115] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 18-21 个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含至少一 8 个连续核碱基部分,所述 8 个连续核碱基部分在选自下述的区域内互补:SEQ ID NO:1 的核苷酸 4862-4881、4609-4628、5809-5828、5809-5826、5801-5820 和 4955-4974。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸具有至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个、至少 14 个、至少 15 个、至少 16 个、至少 17 个或至少 18 个与本申请所述的区域互补的连续核碱基部分。

[0116] 在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸由单链修饰的寡核苷酸组成。

[0117] 在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸由 20 个连接的核苷组成。

[0118] 在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸的核碱基序列在其序列全长范围内与 SEQ ID NO:1、2、3、4 或 5 的核碱基序列至少 90% 互补。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸的核碱基序列在其序列全长范围内与 SEQ ID NO:1、2、3、4 或 5 的核碱基序列至少 95% 互补。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸的核碱基序列在其序列全长范围内与 SEQ ID NO:1、2、3、4 或 5 的核碱基序列至少 99% 互补。在某些实施方式中,修饰的寡核苷酸的核碱基序列在其序列全长范围内与 SEQ ID NO:1、2、3、4 或 5 的核碱基序列 100% 互补。

[0119] 在某些实施方式中,所述化合物至少具有一个修饰的核苷间连接。在某些实施方式中,核苷间连接是硫代磷酸酯核苷间连接。

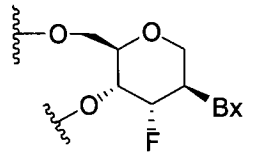
[0120] 在某些实施方式中,所述化合物具有至少一个包含修饰糖的核苷。在某些实施方式中,至少一个修饰糖是双环糖。在某些实施方式中,至少一个双环糖包含 4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2' 桥键。在某些实施方式中,至少一个修饰糖包含 2'-O- 甲氧乙基。

[0121] 在某些实施方式中,所述化合物包含至少一个至少一个四氢吡喃修饰的核苷,其



中四氢吡喃环取代了呋喃糖环。在某些实施方式中,至少一个四氢吡喃修饰的核苷具有以下结构:

[0122]



[0123] 其中 Bx 为可选地受保护的杂环碱基团。

[0124] 在某些实施方式中,所述化合物具有至少一个包含修饰核碱基的核苷。在某些实施方式中,修饰核碱基是 5-甲基胞嘧啶。

[0125] 在某些实施方式中,化合物的修饰的寡核苷酸包括:

[0126] (i) 由连接的脱氧核苷组成的间隔区;

[0127] (ii) 由连接的核苷组成的 5' 侧翼区;

[0128] (iii) 由连接的核苷组成的 3' 侧翼区,其中所述间隔区位于 5' 侧翼区和 3' 侧翼区之间,并且其中每个侧翼区的每个核苷均包含修饰的糖。

[0129] 在某些实施方式中,化合物的修饰的寡核苷酸包括:

[0130] (i) 由 10 个连接的脱氧核苷组成的间隔区;

[0131] (ii) 由 5 个连接的核苷组成的 5' 侧翼区;

[0132] (iii) 由 5 个连接的核苷组成的 3' 侧翼区;其中所述间隔区位于 5' 侧翼区和 3' 侧翼区之间,其中每个侧翼区的每个核苷均包含 2'-O-甲氧乙基糖;并且其中每个核苷间连接均为硫代磷酸酯键。

[0133] 在某些实施方式中,化合物的修饰的寡核苷酸包括:

[0134] (i) 由 8 个连接的脱氧核苷组成的间隔区;

[0135] (ii) 由 6 个连接的核苷组成的 5' 侧翼区;

[0136] (iii) 由 6 个连接的核苷组成的 3' 侧翼区;其中所述间隔区位于 5' 侧翼区和 3' 侧翼区之间,其中每个侧翼区的每个核苷均包含 2'-O-甲氧乙基糖;并且其中每个核苷间连接均为硫代磷酸酯键。

[0137] 在某些实施方式中,化合物的修饰的寡核苷酸包括:

[0138] (i) 由 8 个连接的脱氧核苷组成的间隔区;

[0139] (ii) 由 5 个连接的核苷组成的 5' 侧翼区;

[0140] (iii) 由 5 个连接的核苷组成的 3' 侧翼区;其中所述间隔区位于 5' 侧翼区和 3' 侧翼区之间,其中每个侧翼区的每个核苷均包含 2'-O-甲氧乙基糖;并且其中每个核苷间连接均为硫代磷酸酯键。

[0141] 某些实施方式提供了组合物,所述组合物包含本申请所述的化合物或其盐,以及药学上可接受的载体或稀释剂。在某些实施方式中,组合物包含由 12 至 30 个连接的核苷组成的修饰的寡核苷酸,其核碱基序列包含选自 SEQ ID NOs:6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22 和 32 中所示的核碱基序列的至少 12 个连续核碱基,或其盐以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0142] 某些实施方式提供了组合物,所述组合物包含本申请所述的化合物或其盐,以及药学上可接受的载体或稀释剂。在某些实施方式中,组合物包含由 12 至 30 个连接的核苷

组成的修饰的寡核苷酸,其核碱基序列包含选自 SEQ ID NOs :12、22、28、30、32 和 33 中所示的核碱基序列的 12 个连续核碱基,或其盐以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0143] 某些实施方式提供了处理、预防或改善亨廷顿氏病的方法。

[0144] 某些实施方式提供了包含向动物给药本申请所述的化合物的方法。在某些实施方式中,该方法包括向动物给药由 12 至 30 个连接的核苷组成的修饰的寡核苷酸,其核碱基序列包含选自 SEQ ID NOs :6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22 和 32 中所示的核碱基序列的至少 8 个连续核碱基。

[0145] 某些实施方式提供了包含向动物给药本发明所述的化合物的方法。在某些实施方式中,该方法包括向动物给由 12 至 30 个连接的核苷组成的修饰的寡核苷酸,其核碱基序列包含选自 SEQ ID NOs :12、22、28、30、32 和 33 中所示的核碱基序列的至少 8 个连续的核碱基。

[0146] 在某些实施方式中,动物是人。

[0147] 在某些实施方式中,所述给药预防、处理、改善或减缓本申请所述的亨廷顿氏病的进程。

[0148] 在某些实施方式中,化合物与另外一种制剂联合给药。

[0149] 在某些实施方式中,化合物与另外一种制剂伴随给药。

[0150] 在某些实施方式中,给药为胃肠外给药。在某些实施方式中,胃肠外给药为脑内给药。在某些实施方式中,脑内给药为鞘内或脑室内给药。

[0151] 某些实施方式进一步提供了降低动物中亨廷顿 mRNA 或蛋白表达的方法,包括向动物给药本申请所述的化合物或组合物,以降低动物中亨廷顿 mRNA 或蛋白的表达。在某些实施方式中,动物是人。在某些实施方式中,亨廷顿 mRNA 或蛋白表达的降低预防、处理、改善或延缓亨廷顿氏病进程。

[0152] 某些实施方式提供了处理人亨廷顿氏病的方法,包括对患有该疾病的人进行鉴别,并向其给药治疗有效量的本申请所述的化合物或组合物。在某些实施方式中,处理减轻了一种以下症状:烦躁、缺乏协调性、无意识开始运动、无意识无法完成运动、步态不稳、舞蹈病、强直、扭动、异常姿势、不安、面部表情异常、咀嚼困难、吞咽困难、讲话困难、癫痫、睡眠障碍、计划能力受损、灵活性受损、抽象思维受损、规则获得受损、适宜行为起始受损、不适宜行为抑制受损、短期记忆受损、长期记忆受损、偏执、定向障碍、意识混乱、幻觉、痴呆、焦虑、抑郁、感情迟钝、自我中心、攻击性、强迫行为、易怒、自杀意念、脑重减轻、肌肉萎缩、心力衰竭、糖耐量降低、体重减轻、骨质疏松和睾丸萎缩。

[0153] 进一步提供了减轻或预防亨廷顿氏病的方法,包括向人给药治疗有效量的本申请所述的化合物或组合物,以减轻或预防亨廷顿氏病。

[0154] 进一步提供了改善亨廷顿氏病症状的方法,包括向所需的人给药包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 12 至 30 个连接的核苷组成,其中所述修饰的寡核苷酸与 SEQ ID NO :1、2、3、4 或 5 特异性杂交,以改善人亨廷顿氏病的症状。

[0155] 进一步提供了减缓亨廷顿氏病相关症状进程速率的方法,包括向所需的人给药包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 12 至 30 个连接的核苷组成,其中所述修饰的寡核苷酸与 SEQ ID NO :1、2、3、4 或 5 特异性杂交,以减缓人亨廷顿氏病症状的进程速率。

[0156] 进一步提供了逆转退行的方法,所述退行由亨廷顿氏病的相关症状所指示,包括向所需的人给药包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 12 至 30 个连接的核苷组成,其中所述修饰的寡核苷酸与 SEQ ID NO :1、2、3、4 或 5 特异性杂交,以逆转人亨廷顿氏病症状的恶化。

[0157] 在某些实施方式中,症状为身体的、认知的、精神的或外周的症状。在某些实施方式中,症状为选自下组的身体症状:烦躁、缺乏协调性、无意识开始运动、无意识无法完成运动、步态不稳、舞蹈病、强直、扭动、异常姿势、不安、面部表情异常、咀嚼困难、吞咽困难、讲话困难、癫痫和睡眠障碍。在某些实施方式中,症状为选自下组的认知症状:计划能力受损、灵活性受损、抽象思维受损、规则获得受损、适宜行为起始受损、不适宜行为抑制受损、短期记忆受损、长期记忆受损、偏执、定向障碍、意识混乱、幻觉和痴呆。在某些实施方式中,症状为选自下组的精神症状:焦虑、抑郁、感情迟钝、自我中心、攻击性、强迫行为、易怒和自杀意念。在某些实施方式中,症状为选自下组的外周症状:脑重减轻、肌肉萎缩、心力衰竭、糖耐量降低、体重减轻、骨质疏松和睾丸萎缩。

[0158] 还提供了用于药物制备的方法和化合物,所述药物用于处理、预防或改善亨廷顿氏病。

[0159] 某些实施方式提供了本申请所述的化合物在药物制备中的用途,所述药物用于处理、改善或预防亨廷顿氏病。

[0160] 某些实施方式提供了本申请所述化合物,通过与本申请所述的其他制剂或疗法联用,用于处理、预防或改善本申请所述的亨廷顿氏病。制剂或疗法可以联合给药或伴随给药。

[0161] 某些实施方式提供了本申请所述的化合物用于药物制备中的用途,所述药物与本申请所述的其他制剂或疗法联合,用于处理、预防或改善本申请所述的亨廷顿氏病。制剂或疗法可以联合给药或伴随给药。

[0162] 某些实施方式提供了本申请所述化合物在药物制备中的用途,所述药物用于处理、预防或改善本申请所述的亨廷顿氏病,所述亨廷顿氏病的患者随后被给药本申请所述的其他制剂或疗法。

[0163] 某些实施方式提供了用于处理、预防或改善本申请所述的亨廷顿氏病的试剂盒,其中所述试剂盒包括:

[0164] (i) 本申请所述的化合物;以及可选地

[0165] (ii) 本申请所述的其他制剂或疗法。

[0166] 本申请所述的试剂盒可以进一步包括说明书,说明所述试剂盒通过本申请所述的联合疗法处理、预防或改善本申请所述的亨廷顿氏病。

[0167] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 12 至 30 个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含 SEQ ID NO :6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35 或 36 中所示的序列的至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个、至少 14 个、至少 15 个、至少 16 个、至少 17 个、至少 18 个、至少 19 个或至少 20 个连续核碱基,所述化合物用于处理患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的化合物以抑制亨廷顿的表达。在某些实施方式中,疾病或状况是神经性疾病。在某些实施方式中,疾病或状况是亨廷顿氏病。

在某些实施方式中,动物是人。

[0168] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 12 至 30 个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含 SEQ ID NO :6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35 或 36 中所示的序列的至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个、至少 14 个、至少 15 个、至少 16 个、至少 17 个、至少 18 个、至少 19 个或至少 20 个连续核碱基,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的化合物,以预防、处理、改善或延缓亨廷顿氏病进程。

[0169] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 12 至 30 个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含 SEQ ID NO :12、22、28、30、32 或 33 中所示的序列的至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个、至少 14 个、至少 15 个、至少 16 个、至少 17 个、至少 18 个、至少 19 个或至少 20 个连续核碱基,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向动物给药治疗有效量的所述化合物,以抑制亨廷顿的表达。在某些实施方式中,疾病或状况是神经性疾病。在某些实施方式中,疾病或状况是亨廷顿氏病。在某些实施方式中,动物是人。

[0170] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 12 至 30 个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含 SEQ ID NO :12、22、28、30、32 或 33 中所示的序列的至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个、至少 14 个、至少 15 个、至少 16 个、至少 17 个、至少 18 个、至少 19 个或至少 20 个连续核碱基,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的化合物以预防、处理、改善或减缓亨廷顿氏病进程。

[0171] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 12 至 30 个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含至少一 8 个、至少一 9 个、至少一 10 个、至少一 11 个、至少一 12 个、至少一 13 个、至少一 14 个、至少一 15 个、至少一 16 个、至少一 17 个、至少一 18 个、至少一 19 个或至少一 20 个连续核碱基的部分,所述连续核碱基部分与选自下述核苷酸的区域互补:SEQ ID NO :1 的核苷酸 4384-4403、4605-4624、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4617-4636、4622-4639、4813-4832、4814-4833、4823-4842、4860-4877、4868-4887、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4931-4948、4955-4974、4960-4977、5801-5820、5809-5828、5809-5826、101088-101105、115066-115085、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4813-4832、4862-4881、5809-5828、4928-4947,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的化合物,以抑制亨廷顿的表达。

[0172] 某些实施方式提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由 12 至 30 个连接的核苷组成,其中连接的核苷包含至少一 8 个、至少一 9 个、至少一 10 个、至少一 11 个、至少一 12 个、至少一 13 个、至少一 14 个、至少一 15 个、至少一 16 个、至少一 17 个、至少一 18 个、至少一 19 个或至少一 20 个连续核碱基的部分,所述连续核碱基部分与选自下述核苷酸的区域互补:SEQ ID NO :1 的核苷酸 4384-4403、4605-4624、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4617-4636、4622-4639、4813-4832、4814-4833、4823-4842、4860-4877、4868-4887、4925-4944、4928-4947、4931-4950、

4931-4948、4955-4974、4960-4977、5801-5820、5809-5828、5809-5826、101088-101105、115066-115085、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4813-4832、4862-4881、5809-5828、4928-4947,所述化合物用于患有亨廷顿相关疾病或状况的动物,通过向所述动物给药治疗有效量的化合物以预防、处理、改善或减缓亨廷顿氏病进程。反义化合物

[0173] 寡聚化合物包含,但不限于,寡核苷酸、寡核苷酸类似物、寡核苷酸模拟物、反义化合物,反义寡核苷酸和 siRNAs。寡聚化合物可以对靶核酸“反义”,指寡聚化合物能够通过氢键与靶核酸杂交。

[0174] 在某些实施方式中,反义化合物具有这样的核碱基序列,当其以 5' 到 3' 方向书写的时候,包含其靶向作用的靶核酸的靶区段的反向互补序列。在某些这样的实施方式中,反义寡核苷酸具有这样的核碱基序列,当其以 5' 到 3' 方向书写的时候,包含其靶向作用的靶核酸的靶区段的反向互补序列。

[0175] 在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物的长度为 12 至 30 个核苷酸。也就是说,反义化合物具有 12 至 30 个连接的核碱基。在其他实施方式中,反义化合物包含由 8 至 80 个、12 至 50 个、15 至 30 个、18 至 24 个、19 至 22 个或 20 个连接的核碱基组成的修饰的寡核苷酸。在某些这样的实施方式中,反义化合物包含的修饰的寡核苷酸由长度为 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79 或 80 的连接核碱基组成,或长度为上述值的任意两个所确定的范围。

[0176] 在某些实施方式中,反义化合物包含缩短或截短的修饰的寡核苷酸。缩短或截短的修饰的寡核苷酸具有从 5' 端缺失的单一核苷(5' 截短),或者从 3' 端缺失(3' 截短)。缩短或截短的寡核苷酸可有两个核苷从 5' 端缺失,或者有两个核苷从 3' 端缺失。可选地,所缺失的核苷可分散于整个修饰的寡核苷酸中,例如,在反义化合物中有一个核苷从 5' 端缺失和有一个核苷从 3' 端缺失。

[0177] 当单一的附加核苷出现在延长的寡核苷酸中时,所述附加核苷可以位于所述寡核苷酸的 5' 或 3' 末端。当存在两个或更多附加核苷时,所述附加核苷可以彼此相邻;例如,在寡核苷酸中具有 2 个核苷添加于 5' 端(5' 添加)或者 3' 端(3' 添加)。可选地,所述附加核苷可以分散于整个反义化合物中,例如,在寡核苷酸中具有一个添加到 5' 端的核苷和一个添加到 3' 端的核苷。

[0178] 可以增加或减少反义化合物例如反义寡核苷酸的长度,和/或引入错配碱基而不消除其活性。例如,在 Woolf 等人(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309,1992)的研究中,测试了一系列 13-25 个碱基长度的反义寡核苷酸在卵母细胞注射模型中诱导靶 RNA 断裂的能力。具有 25 个核碱基长度、并在反义寡核苷酸末端附近具有 8 或 11 个错配碱基的反义寡核苷酸能够介导靶 mRNA 的特异性断裂,虽然与不含错配碱基的反义寡核苷酸相比,其程度较轻。相似的,使用具有 13 个核碱基的反义寡核苷酸也实现了靶向特异性断裂,包括那些具有 1 或 3 个错配碱基的反义寡核苷酸。

[0179] Gautschi 等人(J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001)证明了,与 bcl-2mRNA 100% 互补且与 bcl-xL mRNA 具有 3 个错配的寡核苷酸,在体外和体内降低了 bcl-2 和 bcl-xL 的表达。另外,还证明了该寡核苷酸具有高效的体内抗肿瘤活性。

[0180] Maher 和 Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16 :3341-3358, 1988) 在家兔网织红细胞试验中分别检测了一系列单串联的 14 个核碱基, 和分别由两个串联和三个串联序列组成的 28 和 42 个核碱基的反义寡核苷酸, 在阻止人 DHFR 翻译方面的能力。三种 14 个核碱基的反义寡核苷酸各自能够单独抑制翻译, 尽管比 28 或 42 个核碱基的寡核苷酸的水平相对较低。

[0181] 反义化合物基序

[0182] 在某些实施方式中, 靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物具有化学修饰的亚单位, 其被配置成模式或基序, 使得反义化合物具有某些特性, 例如抑制活性增强、对于靶核酸的结合亲和力增加, 或具有对体内核酸酶降解的抗性。

[0183] 嵌合反义化合物通常含有至少一个修饰的区域, 从而使得对于核酸酶降解的抗性增强、细胞摄取增加、对于靶核酸的结合亲和力增加和 / 或抑制活性增加。嵌合反义化合物的第二区域可任选作为细胞内切核酸酶 RNA 酶 H 的底物, RNA 酶 H 裂解 RNA:DNA 双螺旋的 RNA 链。

[0184] 具有 gapmer 基序的反义化合物被认为是嵌合反义化合物。在 gapmer 中, 内部区域位于外部区域之间, 所述内部区域具有支持 RNA 酶 H 裂解的多个核苷酸, 所述外部区域具有与内部区域的核苷化学上不同的多个核苷酸。在具有 gapmer 基序的反义寡核苷酸的情况下, 间隔区一般作为核酸内切酶裂解的底物, 而侧翼区包含修饰的核苷。在某些实施方式中, 根据各不同区域的糖基的类型来区别 gapmer 的区域。在某些实施方式中, 用于区别 gapmer 区域的糖基的类型可包括  $\beta$ -D-核糖核苷、 $\beta$ -D-脱氧核糖核苷、2'-修饰的核苷 (这样的 2'-修饰的核苷可包括 2'-MOE 和 2'-O-CH<sub>3</sub> 等), 以及双环糖修饰的核苷 (这样的双环糖修饰的核苷可包括具有 4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-2' 桥键的核苷, 其中, n = 1 或 n = 2)。优选地, 各不同区域包括均一的糖基。侧翼-间隔-侧翼基序通常被描述为“X-Y-Z”, 其中“X”代表 5' 侧翼区域的长度, “Y”代表间隔区域的长度, “Z”代表 3' 侧翼区域的长度。在本申请中, 被描述为“X-Y-Z”的 gapmer 具有的构型使得间隔区与每个 5' 侧翼区和 3' 侧翼区直接相邻。因此, 在 5' 侧翼区和间隔区之间, 或在间隔区和 3' 侧翼区之间不存在介入的核苷酸。本申请描述的任何反义化合物可具有 gapmer 基序。在一些实施方式中, X 和 Z 是相同的, 在另一些实施方式中, 它们是不同的。在一些实施方式中, Y 为 8 至 15 个核苷酸。X、Y 或 Z 可任意地为 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个、10 个、11 个、12 个、13 个、14 个、15 个、16 个、17 个、18 个、19 个、20 个、25 个、30 个或更多数量的核苷酸。因此, gapmer 包括, 但不限于, 例如, 5-10-5、4-8-4、4-12-3、4-12-4、3-14-3、2-13-5、2-16-2、1-18-1、3-10-3、2-10-2、1-10-1、2-8-2、6-8-6 或 5-8-5。

[0185] 在某些实施方式中, 反义化合物具有“wingmer”基序, 该基序具有侧翼-间隔或间隔-侧翼构型, 即如上所述的 gapmer 构型的 X-Y 或 Y-Z 构型。因此, wingmer 构型包括但不限于例如 5-10、8-4、4-12、12-4、3-14、16-2、18-1、10-3、2-10、1-10、8-2、2-13 或 5-13。

[0186] 在某些实施方式中, 靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物具有 5-10-5gapmer 基序。

[0187] 在某些实施方式中, 靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物具有 6-8-6gapmer 基序。

[0188] 在某些实施方式中, 靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物具有 5-8-5gapmer 基序。

[0189] 在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物具有加宽间隔的基序。

[0190] 在某些实施方式中,加宽间隔的靶向作用于亨廷顿核酸的反义寡核苷酸具有间隔区,其位于侧翼区之间并与之直接相邻,所述间隔区有 10 个 2'-脱氧核糖核苷,所述侧翼区有 5 个化学修饰的核苷。在某些实施方式中,化学修饰包括 2'-糖修饰。在另一个实施方式中,化学修饰包括 2'-MOE 糖修饰。

[0191] 在某些实施方式中,加宽间隔的靶向作用于亨廷顿核酸的反义寡核苷酸具有间隔区,其位于侧翼区之间并与之直接相邻,所述间隔区有 8 个 2'-脱氧核糖核苷,所述侧翼区有 5 个化学修饰的核苷。在某些实施方式中,化学修饰包括 2'-糖修饰。在另一个实施方式中,化学修饰包括 2'-MOE 糖修饰。

[0192] 在某些实施方式中,加宽间隔的靶向作用于亨廷顿核酸的反义寡核苷酸具有间隔区,其位于侧翼区之间并与之直接相邻,所述间隔区有 8 个 2'-脱氧核糖核苷的,所述侧翼区有 6 个化学修饰的核苷。在某些实施方式中,化学修饰包括 2'-糖修饰。在另一个实施方式中,化学修饰包括 2'-MOE 糖修饰。

[0193] 靶核酸、靶区域和核苷酸序列

[0194] 编码亨廷顿的核苷酸序列包括,但不限于下列序列:GENBANK 登录号 NM\_002111.6,于 2006 年 5 月 31 日首次在 GENBANK®中保存,在本申请中作为 SEQ ID NO:1 并入;GENBANK 登录号 NT\_006081.17 中截取的核苷酸 462000 至 634000,于 2004 年 8 月 19 日首次在 GENBANK®中保存,且在本申请中作为 SEQ ID NO:2 并入;GENBANK 登录号 NM\_010414.1,于 2004 年 3 月 23 日首次在 GENBANK®中保存,在本申请中作为 SEQ ID NO:3 并入;GENBANK 登录号 NW\_001109716.1 中截取的核苷酸 698000 至 866000,于 2006 年 6 月 14 日首次在 GENBANK®中保存,在本申请中作为 SEQ ID NO:4 并入;以及 GENBANK 登录号 NM\_024357.2,于 2008 年 6 月 5 日首次在 GENBANK®中保存,在本申请中作为 SEQ ID NO:5 并入。

[0195] 应当理解,本申请包含的实施例中,各 SEQ ID NO 中所列的序列不依赖于对糖基、核苷间连接或核碱基的任何修饰。因此,由 SEQ ID NO 定义的反义化合物可独立地包括对糖基、核苷间连接或核碱基的一种或多种修饰。Isis 编号 (Isis No.) 描述的反义化合物表示核碱基序列和基序的组合。

[0196] 在某些实施方式中,靶区域为靶核酸的结构上确定的区域。例如,靶区域可包含 3' UTR、5' UTR、外显子、内含子、外显子/内含子接头、编码区、翻译起始区、翻译终止区或其他定义的核酸区域。亨廷顿的结构上定义的区域可通过来自诸如 NCBI 的序列数据库的登录号来获得,这样的信息通过引用并入本申请。在某些实施方式中,靶区域可包含一段序列,从靶区域内的一个靶区段的 5' 靶位点开始,到靶区域的另一靶区段的 3' 靶位点。

[0197] 靶向作用包括确定反义化合物与之杂交的至少一个靶区段,使得发生所需作用。在某些实施方式中,所需作用是降低 mRNA 靶核酸水平。在某些实施方式中,所需作用是降低由所述靶核酸编码的蛋白水平,或发生靶核酸相关的表型改变。

[0198] 靶区域可含有一个或多个靶区段。靶区域内的多个靶区段可以重叠。或者,它们也可不重叠的。在某些实施方式中,靶区域内的靶区段由不超过约 300 个核苷酸分隔。在某些实施方式中,靶区域内的靶区段由靶核酸上的多个核苷酸分隔,即为、约为、不超过、不超过约 250 个、200 个、150 个、100 个、90 个、80 个、70 个、60 个、50 个、40 个、30 个、20 个

或 10 个核苷酸分隔, 或为任何两个前述数值限定的范围。在某些实施方式中, 靶区域内的靶区段由靶核酸上的不超过、或不超过约 5 个核苷酸分隔。在某些实施方式中, 靶区段是连续的。预期这样的靶区域, 其范围由本申请所列的任何 5' 靶位点或 3' 靶位点为起始的核酸所界定。

[0199] 合适的靶区段可见于 5' UTR、编码区、3' UTR、内含子、外显子或外显子 / 内含子接头内。含有起始密码子或终止密码子的靶区段也是适宜的靶区段。适宜的靶区段可特别排除某些结构上确定的区域, 例如起始密码子或终止密码子。

[0200] 合适的靶区段的确定可包括, 将靶核酸的序列与基因组中的其他序列进行比较。例如, 可用 BLAST 算法鉴定不同核酸中的具有相似性的区域。该比较可避免选择到那些可以非特异性方式与所选靶核酸以外的序列 (即, 非靶序列或脱靶序列) 杂交的反义化合物序列。

[0201] 在活性靶区域内的反义化合物可以具有不同的活性 (例如, 由靶核酸水平降低的百分数所定义)。在某些实施方式中, 亨廷顿 mRNA 水平降低提示亨廷顿表达被抑制。亨廷顿蛋白水平降低也提示靶 mRNA 水平抑制。另外, 表型改变提示亨廷顿表达抑制。例如, 脑部大小增至正常、运动协调性改善、持续肌肉痉挛减轻 (肌张力障碍)、易怒和 / 或焦虑减轻、记忆改善或精力增加, 以及其他可以检测的表型改变。如下文所述, 还可以评估其他表型指征, 例如, 与亨廷顿氏病相关的症状。

[0202] 杂交

[0203] 在某些实施方式中, 在本申请中公开的反义化合物和亨廷顿核酸之间发生杂交。最常见的杂交机制涉及核酸分子的互补核碱基之间的氢键键合 (例如, Watson-Crick、Hoogsteen 或逆向 Hoogsteen 氢键键合)。

[0204] 杂交可在不同条件下发生。严谨条件具有序列依赖性, 并且由待杂交的核酸分子的性质和组成来确定。

[0205] 确定序列是否可与靶核酸特异性杂交的方法为本领域的公知常识。在某些实施方式中, 本申请提供的反义化合物可与亨廷顿核酸特异性杂交。

[0206] 互补性

[0207] 当反义化合物的足够数量的核碱基可与靶核酸的相应核碱基发生氢键键合, 使得发生所需作用时 (例如, 诸如亨廷顿核酸靶核酸的反义抑制), 则反义化合物和靶核酸相互之间互补。

[0208] 反义化合物可与亨廷顿核酸的一个或多个片段杂交, 使得插入或相邻片段不参与杂交 (例如, 环结构、错配或发夹结构)。

[0209] 在某些实施方式中, 本申请提供的反义化合物或其特定部分与亨廷顿核酸、其靶区域、靶区段或其特定部分为 (或至少为) 70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 互补。反义化合物与靶核酸的互补百分数可使用常规方法来确定。

[0210] 例如, 如果反义化合物的 20 个核碱基中的 18 个与靶区域互补, 并因此能够特异性杂交, 则该反义化合物呈现 90% 互补。在这个例子里, 其余的非互补核碱基可以与互补的核碱基聚集分别或分散分布, 并且不需要相互连续或与互补的核碱基相连。因此, 某具有 18 个核碱基长度的反义化合物带有 4 个非互补核碱基, 其侧接于与靶核酸完全互补的两个区



域,这样的反义化合物与靶核酸具有 77.8%的整体互补性,因此属于本申请的范围内。反义化合物与靶核酸区域的互补百分比可以用本领域公知的BLAST程序(基础局部比对检索工具)和PowerBLAST程序常规确定(Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649656)。同源百分比、序列同一性或互补性百分数可以通过,例如Gap程序(Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.),使用缺省设置来确定,该程序使用Smith和Waterman算法(Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489)。

[0211] 在某些实施方式中,本申请提供的反义化合物,或其特定部分,与靶核酸或其特定部分完全互补(即,100%互补)。例如,反义化合物可与亨廷顿核酸、或其靶区域或靶区段或靶序列完全互补。在本申请中,“完全互补”是指反义化合物的各核碱基能够与靶核酸的相应核碱基进行精确的碱基配对。例如,20个核碱基的反义化合物与400个核碱基长度的靶序列完全互补,只要靶核酸中具有与反义化合物完全互补的相应20个核碱基部分即可。完全互补还可用于指第一和/或第二核酸的特定部分。例如,30个核碱基的反义化合物中的20个核碱基的部分可与400个核碱基长度的靶序列“完全互补”。如果靶序列具有相应的20个核碱基部分,其中各碱基与反义化合物的所述20个核碱基部分都互补,则30个核碱基寡核苷酸的所述20个核碱基的部分与靶序列完全互补。同时,根据反义化合物余下的10个核碱基是否也与靶序列互补,整个30个核碱基的反义化合物可与靶序列完全互补或者与其不完全互补。

[0212] 非互补核碱基的位置可位于反义化合物的5'端或3'端。可选地,非互补的一个核碱基或多个核碱基可位于反义化合物的内部位置。当存在两个或多个非互补核碱基时,它们可以是连续的(即,连接的)或非连续的。在一个实施方式中,非互补的核碱基位于gapmer反义寡核苷酸的侧翼区中。

[0213] 在某些实施方式中,长度为或最多为12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个核碱基的反义化合物包含不超过4个、不超过3个、不超过2个或不超过1个的与靶核酸或其特定部分非互补的核碱基,靶核酸例如亨廷顿核酸。

[0214] 在某些实施方式中,长度为或最多为12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个或30个核碱基的反义化合物包含不超过6个、不超过5个、不超过4个、不超过3个、不超过2个或不超过1个的与靶核酸或其特定部分非互补的核碱基,靶核酸例如亨廷顿核酸。

[0215] 本申请提供的反义化合物还包括那些与靶核酸的一部分互补的反义化合物。在本申请中,“部分”是指靶核酸的区域或区段内数量确定的连续(即,连接的)的核碱基。“部分”还可指反义化合物的数量确定的连续的核碱基。在某些实施方式中,反义化合物与靶区段的至少8个核碱基的部分互补。在某些实施方式中,反义化合物与靶区段的至少12个核碱基的部分互补。在某些实施方式中,反义化合物与靶区段的至少15个核碱基的部分互补。还预期了这样的反义化合物,其互补于靶区段的至少9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个或更多核碱基的部分,或由这些数值中任何两个所限定的范围。

[0216] 同一性

[0217] 本申请提供的反义化合物也可以相对于特定核苷酸序列、SEQ ID NO或由特定

Isis 编号表示的化合物或其部分具有确定的同一性百分数。在本申请中,如果反义化合物与本申请公开的序列具有相同的核碱基配对能力,则它与本申请公开的序列是同一的。例如,在公开DNA序列里,将胸腺嘧啶用尿嘧啶取代所得到的RNA,被认为与所述DNA序列是同一的,因为尿嘧啶和胸腺嘧啶都与腺嘌呤配对。还预期了本申请所描述的反义化合物的缩短和延长形式,以及与本申请所提供的反义化合物具有不同碱基的化合物。在整个反义化合物中,不同的碱基可相邻或分散。根据与所比的序列之间具有相同碱基配对的碱基数量,来反义化合物的同一性百分数。

[0218] 在某些实施方式中,反义化合物或其部分与本申请公开的一种或多种反义化合物或SEQ ID NOs或其部分具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的同一性。

[0219] 修饰

[0220] 核苷为碱基-糖组合。核苷的核碱基(也称为碱基)部分通常是杂环碱基部分。核苷酸为进一步包括磷酸基团的核苷,所述磷酸基团与核苷的糖基共价连接。对于包括戊呋喃糖基糖的核苷,磷酸基团可与糖的2'、3'或5'羟基部分连接。寡核苷酸的形成是通过相邻的核苷相互之间共价键合而形成线性聚合的寡核苷酸。在寡核苷酸结构内,磷酸基团通常是指形成寡核苷酸的核苷间连接。

[0221] 对反义化合物的修饰包括对核苷间连接、糖基或核碱基的取代或改变。修饰的反义化合物通常优于天然形式,因为其具有所需要的性质,例如,细胞摄取增强、核酸靶向亲和力和力增强、在核酸酶存在下的稳定性增加或抑制活性增强。

[0222] 化学修饰的核苷也可用于增加缩短或截短的寡核苷酸与其靶核酸的结合亲和力。因此,使用具有此类化学修饰核苷的缩短反义化合物通常能够获得具有可比性的结果。

[0223] 修饰的核苷间连接

[0224] RNA和DNA天然存在的核苷间连接是3'至5'磷酸二酯键。具有一个或多个修饰(即,非天然存在的)核苷间连接的反义化合物通常优选于具有天然存在核苷间连接的反义化合物,因为其具有所需要的性质,例如,细胞摄取增强、核酸靶向亲和力增强以及在核酸酶存在下的稳定性增加。

[0225] 具有修饰的核苷间连接的寡核苷酸包含保留磷原子的核苷间连接和不具有磷原子的核苷间连接。典型的含磷核苷间连接包括但不限于磷酸二酯、磷酸三酯、甲基磷酸酯、氨基磷酸酯以及硫代磷酸酯。含磷和不含磷的连接的制备方法是公知的。

[0226] 在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物包括一种或多种修饰的核苷间连接。在某些实施方式中,修饰的核苷间连接为硫代磷酸酯键。在某些实施方式中,反义化合物的各核苷间连接均为硫代磷酸酯核苷间连接。

[0227] 修饰的糖基

[0228] 反义化合物可选地含有一种或多种核苷,其中的糖基被修饰。此类糖修饰的核苷可使反义化合物的核酸酶稳定性增强、结合亲和力增加或具有一些其他有益的生物特性。在某些实施方式中,核苷包括化学修饰的呋喃核糖环部分。化学修饰的呋喃核糖环例子包括但不限于,添加取代基团(包括5'和2'取代基团,非成对的环原子通过桥接形成双环核酸(BNA),以S、N(R)或C(R1)(R)2(R=H、C1-C12烷基或保护基团)取代核糖基环的氧原子,及其组合。化学修饰糖的例子包括2'-F-5'-甲基取代的核苷(对于其他公开的5',

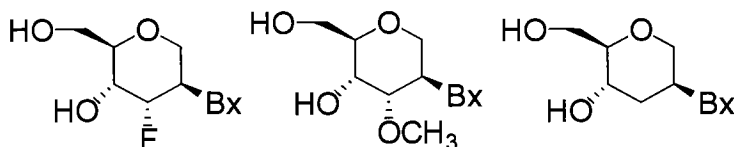
2'-双取代核苷,参见2008年8月21日公布的PCT国际申请W02008/101157)或以S取代核糖环的氧原子,以及在2'位的进一步取代(参见2005年6月16日公布的美国专利申请US2005-0130923)或可选地BNA的5'取代(参见2007年11月22日公布的PCT国际申请W02007/134181,其中使用例如5'-甲基或5'-乙烯基团取代LNA)。

[0229] 具有修饰糖基的核苷的例子包括,但不限于,包含5'-乙烯基、5-甲基(R或S)、4'-S、2'-F、2'-OCH<sub>3</sub>以及2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>20</sub>CH<sub>3</sub>取代基的核苷。2'位的取代基还可选自烯丙基、氨基、叠氮基、硫代基、O-烯丙基、O-C1-C10烷基、OCF<sub>3</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-N(Rm)(Rn)以及O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-N(Rm)(Rn),其中,各Rm和Rn独立地为H或取代或未取代的C1-C10烷基。

[0230] 双环核酸(BNA)的例子包括,但不限于,包含在4'和2'核糖基环原子之间的桥键的核苷。在某些实施方式中,本申请提供的反义化合物包括一种或多种BNA核苷,其中所述桥键包括下式中的一种:4'-(CH<sub>2</sub>)-O-2'(LNA);4'-(CH<sub>2</sub>)-S-2';4'-(CH<sub>2</sub>)-O-2'(LNA);4'-(CH<sub>2</sub>)-O-2'(ENA);4'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-2'(参见PCT/US2008/068922);4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2'和4'-C-H(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)-O-2'(参见2008年7月15日授权的美国专利7,399,845);4'-CH<sub>2</sub>-N(OCH<sub>3</sub>)-2'(参见PCT/US2008/064591);4'-CH<sub>2</sub>-O-N(CH<sub>3</sub>)-2'(参见2004年9月2日公布的美国专利申请US2000-0171570);4'-CH<sub>2</sub>-N(R)-O-2'(参见2008年9月23日授权的美国专利7,427,672);4'-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-2'以及4'-CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-2'(参见PCT/US2008/066154);其中R独立地为H、C1-C12烷基或保护基团。前述各BNA包括多种立体化学糖构型,包括,例如, $\alpha$ -L-呋喃核糖和 $\beta$ -D-呋喃核糖(参见,1999年3月25日作为W099/14226公布的PCT国际申请PCT/DK98/00393)

[0231] 在某些实施方式中,通过使用糖替代物取代核糖基环来修饰核苷。这样的修饰包括但不限于,将核糖基环用替代环系统(有时也称为DNA类似物)取代,例如吗啉环、环己烯基环、环己基环或诸如具有下列式中的一种的四氢吡喃基环:

[0232]



[0233] 本领域已知许多其他的双环和三环糖替代物环系统,其可用于掺入反义化合物而修饰核苷(参见例如review article:Leumann, Christian J., Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854)。这样的环系统可进行其他不同的取代以增强活性。

[0234] 修饰糖的制备方法均为本领域的公知常识。

[0235] 在具有修饰的糖基的核苷酸中,保持核碱基部分(天然的、修饰的或其组合)与合适的核酸靶点杂交。

[0236] 在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物包括一种或多种具有修饰糖基的核苷酸。在某些实施方式中,修饰的糖基是2'-MOE。在某些实施方式中,2'-M OE修饰的核苷酸排列于gapmer基序中。

[0237] 修饰的核碱基

[0238] 与天然存在的或合成的未修饰的核碱基相比,核碱基(或碱基)修饰或取代在结构上有区别,但功能上可与之互换。天然和修饰的核碱基能够参与氢键键合。这样的核碱

基修饰可使反义化合物具有核酸酶稳定性、结合亲和力或某些其他有益的生物特性。修饰的核碱基包括合成的和天然的核碱基,例如 5-甲基胞嘧啶 (5-me-C)。某些核碱基取代,包括 5-甲基胞嘧啶取代,特别适用于增加反义化合物对于靶核酸的结合亲和力。例如,5-甲基胞嘧啶取代可使核酸双螺旋的稳定性提高 0.6-1.2°C (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., eds., *Antisense Research and Applications*, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278)。

[0239] 其他未修饰的核碱基包括:5-羟甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、腺嘌呤和鸟嘌呤的 6-甲基以及其他烷基衍生物、腺嘌呤和鸟嘌呤的 2-丙基以及其他烷基衍生物、2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶以及 2-硫胞嘧啶、5-卤素尿嘧啶以及 5-卤素胞嘧啶、5-丙炔基 (-C≡C-CH<sub>3</sub>) 尿嘧啶和 5-丙炔基胞嘧啶以及嘧啶碱基的其他炔基衍生物、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶以及 6-偶氮胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-卤素、8-氨基、8-巯基、8-巯基烷基、8-羟基以及其他 8-取代的腺嘌呤和鸟嘌呤、5-卤素特别是 5-溴、5-三氟甲基和其他 5-取代的尿嘧啶和胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤和 7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-氨基腺嘌呤、8-氮杂鸟嘌呤和 8-氮杂腺嘌呤、7-去氮鸟嘌呤和 7-去氮腺嘌呤以及 3-去氮鸟嘌呤和 3-去氮腺嘌呤。

[0240] 杂环碱基部分还可包括那些嘌呤或嘧啶碱基被其他杂环取代的杂环碱基部分,例如,7-去氮杂-腺嘌呤、7-去氮杂鸟嘌呤、2-氨基吡啶以及 2-吡啶酮。特别适用于增强反义化合物的结合亲和力的核碱基包括,5-取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶以及 N-2、N-6 以及 O-6 取代的嘌呤、包括 2-氨基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶、以及 5-丙炔基胞嘧啶。

[0241] 在某些实施方式中,靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物包括一种或多种修饰的核碱基。在某些实施方式中,间隔加宽的靶向作用于亨廷顿核酸的反义寡核苷酸包括一种或多种修饰的核碱基。在某些实施方式中,修饰的核碱基是 5-甲基胞嘧啶。在某些实施方式中,各胞嘧啶都是 5-甲基胞嘧啶。

[0242] 用于制备药物组合物的组分和方法

[0243] 可将反义寡核苷酸与药学上可接受的活性或惰性物质混合,用于制备药物组合物或制剂。用于制备药物组合物的组分和方法取决于多个标准,包括但不限于,给药途径、病变程度或待给药的剂量。

[0244] 靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物可以以药物组合物的形式使用,将反义化合物与合适的药学上可接受的稀释剂或载体组合。药学上可接受的稀释剂包括磷酸盐缓冲液 (PBS)。PBS 是一种适用于胃肠外递送组合物的稀释剂。相应地,在一个实施方式中,在本申请所述的方法中使用的是药物组合物,其包含靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物和药学上可接受稀释剂。在某些实施方式中,药学上可接受的稀释剂为 PBS。在某些实施方式中,反义化合物为反义寡核苷酸。

[0245] 包含反义化合物的药物组合物包括任何药学上可接受的盐、酯或所述酯的盐,或任何其他寡核苷酸,当所述寡核苷酸给药至动物包括人类时,能够提供(直接地或间接地)生物活性代谢物或其残基。因此,例如,本申请还涉及药学上可接受的反义化合物的盐、前药、所述前药的药学上可接受的盐,以及其他生物等价物。合适的药学上可接受的盐包括,但不限于钠盐和钾盐。

[0246] 前药可以包括在反义化合物的一端或两端掺入其他核苷,其在体内可被内源性核

酸酶裂解,以形成活性反义化合物。

[0247] 缀合的反义化合物

[0248] 反义化合物可共价连接于一个或多个基团或缀合物,其使得生成的反义寡核苷酸能够增强活性、细胞分布或细胞摄取。典型的缀合基团包括胆固醇基团和脂质基团。其他的缀合基团包括碳水化合物、磷脂、生物素、吩嗪、叶酸酯、菲啶、葱醌、吡啶、荧光素、罗丹明、香豆素以及染料。

[0249] 还可对反义化合物修饰,以使其具有一个或多个稳定基团,所述稳定基团通常与反义化合物的一端或两端连接,从而提高诸如核酸酶稳定性的特性。稳定基团中包括帽结构。这些末端修饰能保护有末端核酸的反义化合物,使之免受外切核酸酶的降解,且可有助于在细胞内的递送和/或定位。帽可存在于5'-端(5'-帽),或3'-端(3'-帽),或可存在于两端。帽结构为本领域公知,包括,例如反向的脱氧无碱基帽。可用于在反义化合物的一端或两端形成帽,从而引入核酸酶稳定性的其他3'和5'稳定基团包括,公开于2003年1月16日公布的WO 03/004602中的那些基团。

[0250] 细胞培养和反义化合物处理

[0251] 可在多种细胞类型中,对反义化合物对于亨廷顿核酸的水平、活性或表达的影响进行体外检测。用于此类分析的细胞类型可来自商业供应商(例如,美国模式培养物保藏中心,Manassus, VA; Zen-Bio, Inc., Research Triangle Park, NC; Clonetics Corporation, Walkersville, MD),根据供应商的说明书使用商品化的试剂(例如,Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA)培养细胞。细胞类型举例包括,但不限于,HepG2细胞、HepB3细胞、原代肝细胞、A549细胞、GM04281成纤维细胞和LLC-MK2细胞。

[0252] 反义寡核苷酸的体外检测

[0253] 本申请描述了使用反义寡核苷酸处理细胞的方法,可对方法进行适当修改以适用于其他反义化合物的处理。

[0254] 通常,当细胞在培养基中达到约60-80%汇合时,使用反义寡核苷酸处理细胞。

[0255] 通常用于将反义寡核苷酸引入培养细胞中的试剂包括阳离子脂质转染试剂LIPOFECTIN® (Invitrogen, Carlsbad, CA)。将反义寡核苷酸与溶于OPTI-MEM® 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA)中的LIPOFECTIN®一起混合,以达到所需反义寡核苷酸的最终浓度,和LIPOFECTIN®的浓度,其范围通常为每100nM反义寡核苷酸2-12µg/mL。

[0256] 另一种用于将反义寡核苷酸引入培养细胞中的试剂包括LIPOFECTAMINE2000® (Invitrogen, Carlsbad, CA)。将反义寡核苷酸与溶于OPTI-MEM® 1的减少血清培养基(Invitrogen, Carlsbad, CA)中的LIPOFECTAMINE2000®一起混合,以达到所需的反义寡核苷酸的最终浓度,和LIPOFECTAMINE®的浓度,其范围通常为每100nM反义寡核苷酸2-12µg/mL。

[0257] 另一种用于将反义寡核苷酸引入培养细胞中的试剂包括Cytfectin® (Invitrogen, Carlsbad, CA)。将反义寡核苷酸与溶于OPTI-MEM® 1的少血清培养基(Invitrogen, Carlsbad, CA)中的Cytfectin®一起混合,以达到所需的反义寡核苷酸的最终浓度,和Cytfectin®的浓度,其范围通常为每100nM反义寡核苷酸2-12µg/mL。

[0258] 另一种用于将反义寡核苷酸引入培养细胞中的技术包括电穿孔。

[0259] 通过常规方法使用反义寡核苷酸处理细胞。通常在反义寡核苷酸处理之后16-24

小时收集细胞,此时通过本领域已知和本申请描述的方法,测量靶核酸的 RNA 或蛋白质水平。通常,以多个重复进行处理时,将数据表示为重复处理的平均值。

[0260] 所使用的反义寡核苷酸的浓度因细胞系不同而不同。本领域公知用于对特定细胞系确定最佳反义寡核苷酸浓度的方法。当使用 LIPOFECTAMINE2000<sup>®</sup>、Lipofectin 或 Cytofectin 转染时,反义寡核苷酸的使用浓度通常为 1nM 至 300nM 的范围。当使用电穿孔转染时,反义寡核苷酸的使用浓度通常为 625nM 至 20,000nM 的范围。

[0261] RNA 分离

[0262] 可对细胞总 RNA 或 poly(A)+mRNA 进行 RNA 分析。RNA 分离的方法为本领域公知。使用本领域公知的方法制备 RNA,例如,根据生产厂商的推荐试验方案使用 TRIZOL<sup>®</sup>试剂 (Invitrogen, Carlsbad, CA)。

[0263] 靶水平或表达抑制的分析

[0264] 可使用本领域已知的多种方式来测定亨廷顿核酸的水平或表达的抑制。例如,可通过,例如 Northern 印迹分析、竞争性聚合酶链式反应 (PCR) 或定量实时 PCR,来对靶核酸水平进行定量。可对细胞总 RNA 或 poly(A)+mRNA 进行 RNA 分析。RNA 分离的方法为本领域公知。Northern 印迹分析也是本领域常规方法。使用商品化的 ABI PRISM<sup>®</sup> 7600、7700 或 7900 序列检测系统(购自 PE-Applied Biosystems, Foster City, CA),根据生产厂商的说明书,可以方便地进行定量实时 PCR。

[0265] 靶 RNA 水平的定量实时 PCR 分析

[0266] 使用 ABI PRISM<sup>®</sup> 7600、7700 或 7900 序列检测系统 (PE-Applied Biosystems, Foster City, CA),根据生产厂商的说明书,可通过定量实时 PCR 完成靶 RNA 水平的定量。定量实时 PCR 的方法为本领域公知的。

[0267] 在实时 PCR 之前,用分离的 RNA 进行逆转录 (RT) 反应,产生互补的 DNA (cDNA),并将其用作实时 PCR 扩增的底物。RT 和实时 PCR 反应在相同样品孔中顺序进行。RT 和实时 PCR 试剂购自 Invitrogen (Carlsbad, CA)。通过本领域的技术人员公知的方法进行 RT 和实时 PCR 反应。

[0268] 对实时 PCR 获得的基因(或 RNA)靶点的量进行标准化,可使用表达恒定的基因的表达水平,例如亲环素 A,或使用 RIBOGREEN<sup>®</sup> (Invitrogen, Inc. Carlsbad, CA) 对总 RNA 进行定量。使用实时 RT-PCR 对亲环素 A 的表达进行定量,可通过与靶点同时检测、复式检测或分开检测。使用 RIBOGREEN<sup>®</sup> RNA 定量试剂 (Invitrogen, Inc. Eugene, OR) 对总 RNA 进行定量。通过 RIBOGREEN<sup>®</sup>进行 RNA 定量的方法在 Jones, L. J. et al. (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374) 中有指导。使用 CYTOFLUOR<sup>®</sup> 4000 型仪器 (PE Applied Biosystems) 测定 RIBOGREEN<sup>®</sup> 荧光素。

[0269] 设计探针和引物,以与亨廷顿核酸杂交。设计实时 PCR 的探针和引物的方法为本领域公知的,可以包括使用诸如 PRIMER EXPRESS<sup>®</sup> 软件 (Applied Biosystems, Foster City, CA) 的软件。

[0270] 蛋白质水平的分析

[0271] 可通过测量亨廷顿蛋白水平来评价亨廷顿核酸的反义抑制。可以以本领域公知的多种方式来评价或定量亨廷顿的蛋白水平,例如免疫沉淀、Western 印迹分析(免疫印迹)、酶联免疫吸附测定 (ELISA)、定量蛋白检测、蛋白活性检测(例如,级联活性检测)、免疫组

织化学、免疫细胞化学或荧光激活细胞分选术 (FACS)。针对靶点的抗体可被鉴定并从多种来源获得,例如 MSRS 抗体目录 (Aerie Corporation, Birmingham, MI),或可通过本领域公知的单克隆或多克隆抗体的常规生产方法来制备。用于检测人和大鼠亨廷顿的抗体可通过市售获得。

#### [0272] 反义化合物的体内检测

[0273] 可在动物中测试反义化合物,例如反义寡核苷酸,以评估其抑制亨廷顿的表达和产生表型改变的能力。可在正常动物中或在实验性疾病模型中进行检测。对于对动物的给药,将反义寡核苷酸在药学上可接受的稀释剂中配制,例如磷酸盐缓冲盐溶液。给药包括胃肠外途径给药。在使用反义寡核苷酸处理一段时间之后,从组织分离 RNA,并测量亨廷顿核酸表达的改变。还可对亨廷顿蛋白水平的变化情况进行检测。

#### [0274] 一些化合物

[0275] 新设计了大约 1700 种具有不同长度、基序和骨架的反义化合物,在若干细胞类型中检测了其对人亨廷顿 mRNA 的体外作用效果。将新化合物与约 250 种此前设计的化合物进行比较,包括 ISIS 387916,其在此前已被确定为体外最有效的反义化合物之一(参见,例如美国专利申请 2008/0039418 和 2007/0299027)。在约 1700 种新设计的反义化合物中,基于与 ISIS 387916 比较的体外效果,选择约六种化合物进行进一步的研究。检测了选定化合物的全身耐受性(参见实施例 3),以及在 BACHD 小鼠脑内的活性和耐受性(参见实施例 4),将其与此前设计的 ISIS 388241 和 ISIS 387916 进行比较。根据这些研究,选择具有 SEQ ID NO :6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22 或 32 中所示序列的核碱基序列的化合物,所述化合物具有较高的耐受性和较高的体内效果。借助其互补的序列,这些化合物互补于 SEQ ID NO :1 的以下区域:4384-4403、4605-4624、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4617-4636、4622-4639、4813-4832、4814-4833、4823-4842、4860-4877、4868-4887、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4931-4948、4955-4974、4960-4977、5801-5820、5809-5828、5809-5826、101088-101105、115066-115085、4607-4626、4608-4627、4609-4628、4610-4629、4813-4832、4862-4881、5809-5828 或 4928-4947。在某些实施方式中,靶向作用于所列区域的化合物,如本申请进一步所描述,包含修饰的寡核苷酸,其具有如本申请进一步所描述的 SEQ ID NOs 所示序列的某些核碱基部分。在某些实施方式中,靶向作用于所列区域的化合物或具有 SEQ ID NOs 所示序列的核碱基部分的化合物可以是不同长度,如本申请进一步所描述,可以具有多种基序之一,如本申请进一步所描述。在某些实施方式中,靶向作用于某区域或具有 SEQ ID NOs 所示序列的核碱基部分的化合物具有如 ISIS NOs :ISIS 419628、ISIS 419637、ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 451541、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436671、ISIS 436684、ISIS 436689、ISIS 436754、ISIS 437168、ISIS 437175、ISIS 437441、ISIS 437442、ISIS 437507、ISIS 437527、ISIS 443139、ISIS 444578、ISIS 444584、ISIS 444591、ISIS 444607、ISIS 444608、ISIS 444615、ISIS 444618、ISIS 444627、ISIS 444652、ISIS 444658、ISIS 444659、ISIS 444660、ISIS 444S61 或 ISIS 444663 所示的特定长度和基序。

[0276] 由于上文所描述的化合物具有较高的体内效果和耐受性,因而随后在大鼠内通过 CNS 推注以进一步评估神经毒性(参见实施例 5),同时测试具有 SEQ ID NO :7、8、11、16、17

所示序列的核碱基序列的若干其他化合物。从中选出 10 个具有较高耐受性的化合物,所述化合物具有 SEQ ID NO :24、25、26、6、12、28、21、22、32 或 13 所示序列的核碱基序列。借助于其互补的序列,这些化合物互补于 SEQ ID NO :1 中的以下区域 4384-4403、4609-4628、4610-4629、4860-4877、4862-4881、4925-4944、4928-4947、4931-4950、4955-4974 或 5809-5829。在某些实施方式中,靶向作用于所列区域的化合物,如本申请进一步所描述,包含修饰的寡核苷酸,其具有 SEQ ID NOs 所示序列的某些核碱基部分,如本申请进一步所描述。在某些实施方式中,靶向作用于所列区域或具有 SEQ ID NOs 所示序列的核碱基部分的化合物可以具有不同长度,如本申请进一步所描述,可以具有多种基序之一,如本申请进一步所描述。在某些实施方式中,靶向作用于某区域或具有 SEQ ID NOs 所示序列的核碱基部分的化合物具有如 ISIS 编号:ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436671、ISIS 436689、ISIS 437507、ISIS 443139、ISIS 444591 和 ISIS 444661 所示的特定长度和基序。在 BACHD 小鼠中,通过脑室内给药,对选定的化合物与此前设计的化合物 ISIS 388241 进行比较。

[0277] 随后对上文所述的具有较高体内效果和耐受性的化合物进行了附加研究。设计附加研究以进一步评估神经毒性。研究包括在野生型小鼠中进行脑室内给药(参见实施例 16)和在大鼠中推注给药(参见实施例 17)。选出了具有较高的神经耐受性的 SEQ ID NOs :12、22、28、30、32 和 33。借助其互补的序列,这些化合物互补于 SEQ ID NO :1 中的以下区域:4862-4881、4609-4628、5809-5828、5809-5826、5801-5820 和 4955-4974。在某些实施方式中,靶向作用于所列区域的化合物,如本申请进一步所描述,包含修饰的寡核苷酸,其具有 SEQ ID NOs 所示序列的某些核碱基部分,如本申请进一步所描述。在某些实施方式中,靶向作用于所列区域或具有 SEQ ID NOs 所示序列的核碱基部分的化合物可以具有多种长度,如本申请进一步所描述,可以具有多种基序之一,如本申请进一步所描述。在某些实施方式中,靶向作用于某区域或具有 SEQ ID NOs 所示序列的核碱基部分的化合物具有如 ISIS 388241、ISIS 443139、ISIS 436671、ISIS 444591、ISIS 437527、ISIS 444584、ISIS 444652 和 ISIS 436689 所示的特定长度和基序。

[0278] 因此,本申请提供了具有改进特性的反义化合物。在某些实施方式中,本申请提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物,如本申请进一步所描述,所述修饰的寡核苷酸靶向作用于或与 SEQ ID NO :1 的核苷酸区域特异性杂交。

[0279] 在某些实施方式中,本申请所述的化合物是有效的,当递送至如本申请所述的人成纤维细胞系时,其具有至少一个体外 IC<sub>50</sub> 低于 7 μM、低于 6 μM、低于 5 μM、低于 4 μM、低于 3 μM、低于 2 μM、低于 1 μM,或推注时,ED<sub>50</sub> 低于 10 μg、低于 9 μg、低于 8 μg、低于 7.5 μg、低于 7.0 μg、低于 6 μg、低于 5 μg、低于 4 μg、低于 3 μg 或低于 2 μg。如本申请所描述,脑室内输注可使本申请所述化合物的 ED<sub>50</sub> 值提高 3 至 4 倍。在某些实施方式中,本申请所述的化合物具有较高的耐受性,其至少具有下述中的一项:与给药生理盐水的动物相比,ALT 或 AST 增加不超过 4 倍、3 倍或 2 倍;肝、脾或肾重量增加不超过 30%、20%、15%、12%、10%、5% 或 2%;或者与对照相比 AI F1 水平增加不超过 350%、300%、275%、250%、200%、150% 或 100%。

[0280] 一些适应症

[0281] 在某些实施方式中,本申请提供了处理个体的方法,包括给药本申请所述的一种



或多种药物组合物。在某些实施方式中,个体患有亨廷顿氏病。

[0282] 如下文中的实施例所示,已证明本申请所述的靶向作用于亨廷顿的化合物能减轻亨廷顿氏病的生理症状的严重程度。在某些实验中,化合物减慢退行的速率,例如动物仍持续出现症状,但与未经处理的动物相比症状的严重程度减轻。然而,在其他实验中,随着使用时间的延长,化合物表现出使功能恢复的结果,例如与较短时间给药化合物相比,向动物更长时间给药后,其症状的严重程度减轻。如上文所讨论的,亨廷顿氏病是一种典型的退行性疾病,其疾病的进展表现为症状随着时间的延长而加重。在下文中举例说明了化合物具有使功能恢复的能力,这表明使用如本申请所述的化合物处理后,疾病的症状可以被逆转。

[0283] 因此,本申请提供了用于在所需主体中改善亨廷顿氏病相关症状的方法。在某些实施方式中,提供了用于降低亨廷顿氏病相关症状的发病率的方法。在某些实施方式中,提供了减轻亨廷顿氏病相关症状严重程度的方法。在某些实施方式中,提供了使神经功能再生的方法,其表现为改善亨廷顿氏病相关症状。在这些实施方式中,该方法包含给药所需个体治疗有效量的靶向作用于亨廷顿核酸的化合物。

[0284] 亨廷顿氏病表现出多种身体的、神经的、精神的和/或外周症状。上文所述的方法可以改善或以其他方式调节本领域公知的与亨廷顿氏病相关的任何症状。在某些实施方式中,症状选自以下身体症状:烦躁、缺乏协调性、无意识开始运动、无意识无法完成运动、步态不稳、舞蹈病、强直、扭动、异常姿势、不安、面部表情异常、咀嚼困难、吞咽困难、讲话困难、癫痫、和睡眠障碍。在某些实施方式中,症状选自以下认知症状:计划能力受损、灵活性受损、抽象思维受损、规则获得受损、适宜行为起始受损、不适宜行为抑制受损、短期记忆受损、长期记忆受损、偏执、定向障碍、意识混乱、幻觉和痴呆。在某些实施方式中,症状选自以下精神症状:焦虑、抑郁、感情迟钝、自我中心、攻击性、强迫行为、易怒和自杀意念。在某些实施方式中,症状选自以下外周症状:脑重减轻、肌肉萎缩、心力衰竭、糖耐量降低、体重减轻、骨质疏松、和睾丸萎缩。

[0285] 在某些实施方式中,症状为烦躁。在某些实施方式中,症状为缺乏协调性。在某些实施方式中,症状为无意识开始运动。在某些实施方式中,症状为无意识无法完成运动。在某些实施方式中,症状为步态不稳。在某些实施方式中,症状为舞蹈病。在某些实施方式中,症状为强直。在某些实施方式中,症状为扭动。在某些实施方式中,症状为异常姿势。在某些实施方式中,症状为不安。在某些实施方式中,症状为面部表情异常。在某些实施方式中,症状为咀嚼困难。在某些实施方式中,症状为吞咽困难。在某些实施方式中,症状为讲话困难。在某些实施方式中,症状为癫痫。在某些实施方式中,症状为睡眠障碍。

[0286] 在某些实施方式中,症状为计划能力受损。在某些实施方式中,症状为灵活性受损。在某些实施方式中,症状为抽象思维受损。在某些实施方式中,症状为规则获得受损。在某些实施方式中,症状为适宜行为起始受损。在某些实施方式中,症状为不适宜行为抑制受损。在某些实施方式中,症状为短期记忆受损。在某些实施方式中,症状为长期记忆受损。在某些实施方式中,症状为偏执。在某些实施方式中,症状为定向障碍。在某些实施方式中,症状为意识混乱。在某些实施方式中,症状为幻觉。在某些实施方式中,症状为痴呆。

[0287] 在某些实施方式中,症状为焦虑。在某些实施方式中,症状为抑郁。在某些实施方式中,症状为感情迟钝。在某些实施方式中,症状为自我中心。在某些实施方式中,症状为攻击性。在某些实施方式中,症状为强迫行为。在某些实施方式中,症状为易怒。在某些实

施方式中,症状为自杀意念。

[0288] 在某些实施方式中,症状为脑重减轻。在某些实施方式中,症状为肌肉萎缩。在某些实施方式中,症状为心力衰竭。在某些实施方式中,症状为糖耐量降低。在某些实施方式中,症状为体重减轻。在某些实施方式中,症状为骨质疏松。在某些实施方式中,症状为睾丸萎缩。

[0289] 在某些实施方式中,亨廷顿氏病的症状可以被量化。例如,可以对骨质疏松进行检测和定量,通过例如骨密度扫描。对于这些症状,在某些实施方式中,症状可以减轻约 15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 99%,或这些值中的任意两个所定义的范围。

[0290] 在某些实施方式中,提供处理个体的方法,包括给药本申请所述的一种或多种药物组合物。在某些实施方式中,个体患有亨廷顿氏病。

[0291] 在某些实施方式中,给药靶向作用于亨廷顿核酸的反义化合物,使得亨廷顿表达降低至少约 15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 99%,或这些值中的任意两个所定义的范围。

[0292] 在某些实施方式中,包含靶向作用于亨廷顿的反义化合物的药物组合物用于制备药物,所述药物是用于处理患有或易患亨廷顿氏病的患者。

[0293] 在某些实施方式中,本申请所述的方法包括给药包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸具有如本申请所述的 SEQ ID NO :6、9、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、32、33、35、36、10、11、12、13、18、22 或 32 中所示序列的连续核碱基部分。在某些实施方式中,本申请所述的方法包括给药包含修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸具有如本申请所述的 SEQ ID NO :12、22、28、30、32 和 33 中所示序列的连续核碱基部分。

[0294] 给药

[0295] 在某些实施方式中,本申请所述的化合物和组合物通过胃肠外给药。

[0296] 在某些实施方式中,胃肠外给药通过输注给药。输注可以是长期的或连续的或短期的或间歇性的。在某些实施方式中,待输注的药物通过泵递送。在某些实施方式中,胃肠外给药通过注射给药。

[0297] 在某些实施方式中,化合物和组合物被递送至 CNS。在某些实施方式中,化合物和组合物被递送至脑脊液。在某些实施方式中,化合物和组合物给药至脑实质。在某些实施方式中,通过鞘内给药或脑室内给药将化合物和组合物递送至动物。可以通过脑实质内给药、鞘内给药、或脑室内给药使本申请所述的化合物和组合物在中枢神经系统广泛分布。

[0298] 在某些实施方式中,胃肠外给药通过注射给药。注射剂可以通过注射器或泵递送。在某些实施方式中,注射为推注。在某些实施方式中,将注射剂直接给药至组织,如纹状体、尾状核、皮质、海马和小脑。

[0299] 脑室内输注或推注后,计算反义化合物抑制亨廷顿 mRNA 表达的半数有效浓度 ( $EC_{50}$ ) (参见实施例 9 和 10)。纹状体内注射化合物的  $EC_{50}$  为  $0.45 \mu\text{g/g}$ 。脑室内给药后的  $EC_{50}$  为  $26.4 \mu\text{g/g}$ 。

[0300] 因此,在某些实施方式中,本申请所述的化合物或组合物的递送可影响化合物或组合物的药代动力学性质。在某些实施方式中,与输注化合物或组合物相比,将本申请所述

的化合物或组合物注射给药至靶组织可以改善化合物或组合物的药代动力学性质。在某些实施方式中,与广泛扩散相比,注射给药化合物或组合物可以改善效果,其需要更少的化合物或组合物即可达到相近的药理学作用。在某些实施方式中,相近的药理学作用是指,靶 mRNA 和 / 或靶蛋白被下调的时间(例如,作用持续时间)。在某些实施方式中,特异性定位药物的方法,如推注,使半数有效浓度(EC50)的降低约 50 倍(例如,达到相同或相近的药效学作用所需的组织浓度降低 50 倍)。在某些实施方式中,特异性定位药物的方法,如推注,使半数有效浓度(EC50)降低 20、25、30、35、40、45 或 50 倍。在某些实施方式中,本申请进一步描述了反义化合物中的药物。在某些实施方式中,靶组织是脑组织。在某些实施方式中,靶组织是纹状体组织。在某些实施方式中,需要降低 EC50,是因为这样可降低在所需患者中达到药理学效果的所需剂量。

[0301] MOE gapmer 寡核苷酸在脑组织中的半衰期为约 20 天(参见实施例 9-11)。通过亨廷顿 mRNA 的抑制检测得到在脑内的作用持续时间延长(参见实施例 9 和 10)。连续 2 周脑室内输注反义寡核苷酸,使得末次给药后至少 91 天内 BACHD 小鼠纹状体组织中亨廷顿 mRNA 的抑制至少为 50%。推注给药具有类似的作用持续时间。

[0302] 在某些实施方式中,如本申请所述,化合物或组合物向 CNS 递送使得靶 mRNA 和 / 或靶蛋白下降 47%,并持续至少 91 天。在某些实施方式中,化合物或组合物递送使得靶 mRNA 和 / 或靶蛋白下降至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70% 或至少 75%,并持续至少 20 天、至少 30 天、至少 40 天、至少 50 天、至少 60 天、至少 70 天、至少 80 天、至少 85 天、至少 90 天、至少 95 天、至少 100 天、至少 110 天、至少 120 天。在某些实施方式中,通过脑实质内给药、鞘内给药、或脑室内给药,递送至 CNS。

[0303] 在某些实施方式中,反义寡核苷酸通过每月一次、每两个月一次、每 90 天一次、每 3 个月一次、每 6 个月一次、每年两次或每年一次注射或输注递送。

[0304] 一些联合疗法

[0305] 在某些实施方式中,将一种或多种药物组合物与一种或多种其他药学物质联合给药。在某些实施方式中,这样的一种或多种其他药物旨在用于处理如本申请所述的一种或多种药物组合物相同的疾病、异常或状况。在某些实施方式中,这样的一种或多种其他药物旨在用于处理如本申请所述的一种或多种药物组合物不同的疾病、异常或状况。在某些实施方式中,这样的一种或多种其他药物旨在用于处理如本申请所述的一种或多种药物组合物不需要的副作用。在某些实施方式中,将本申请所述的一种或多种药物组合物与另一种药学物质共同给药,以处理其他药物不需要的副作用。在某些实施方式中,将本申请所述的一种或多种药物组合物与另一种药学物质共同给药,以产生组合作用。在某些实施方式中,将本申请所述的一种或多种药物组合物与另一种药学物质联合给药,以产生协同作用。

[0306] 在某些实施方式中,将一种或多种药物组合物与一种或多种其他药物在相同时间给药。在某些实施方式中,将一种或多种药物组合物与一种或多种其他药物在不同时间给药。在某些实施方式中,将一种或多种药物组合物与一种或多种其他药物一起制备在单一制剂中。在某些实施方式中,将一种或多种药物组合物与一种或多种其他药物分开制备。

[0307] 在某些实施方式中,可与药物组合物联合给药的药物包括,抗精神病药,例如,氟哌啶醇、氯丙嗪、氯氮平、喹硫平和奥氮平;抗抑郁药,例如,氟西汀、盐酸舍曲林、文拉法辛

和去甲替林；镇静剂，例如，苯二氮卓类、氯硝西洋、帕罗西汀、万拉法星和  $\beta$ -阻断剂；情绪稳定剂，例如，锂、丙戊酸钠、拉莫三嗪和卡马西平；麻痹剂，例如，肉毒素；和/或实验性试剂包括，但不限于，四苯嗪（丁苯那嗪）、肌酸、辅酶 Q10、海藻糖、二十二碳六烯酸、ACR16、乙基-EPA、阿托西汀、西酞普兰、dimebon、美金刚、苯丁酸钠、拉米替隆、熊二醇、再普乐、丁苯那嗪、泰必利、利鲁唑、金刚烷胺、[123I]MNI-420、托莫西汀、四苯嗪、地高辛、右美沙芬、华法林、安宁神、酮康唑、奥美拉唑和米诺环素。

## 实施例

[0308] 非限制性声明和以引用的方式并入

[0309] 尽管已经根据一些实施方式专门描述了本申请所述的一些化合物、组合物以及方法，下列实施例仅用以描述本申请所述化合物且非旨在对其限制。本申请中所引用的各参考文献通过引用整体并入。

[0310] 实施例 1：靶向作用于人亨廷顿基因序列的反义寡核苷酸

[0311] 新设计了大约 1700 种靶向作用于人亨廷顿基因序列的反义化合物，所述反义化合物具有多种长度、基序和骨架，在若干细胞类型中检测了其对人亨廷顿 mRNA 的体外作用效果。对这些 gapmer 进行了进一步设计，使其核苷间连接仅为硫代磷酸酯键（在表 1 中描述）或为硫代磷酸酯和磷酸二酯键（在表 5 中描述）。若干新设计的寡核苷酸和两个基准寡核苷酸（此前设计和公开）参见表 1 和 5。

[0312] 完全为硫代磷酸酯核苷间连接的 gapmer

[0313] 表 1 中的某些化合物具有基序 5-10-5 MOE、6-8-6 MOE 或 5-8-5 MOE。5-10-5 gapmer 具有 20 个连接的核苷，其中中间的间隔区具有 10 个 2'-脱氧核苷，在其两侧（在 5' 和 3' 方向）分别侧接有具有 5 个核苷的侧翼区。6-8-6 gapmer 具有 20 个连接的核苷，其中中间的间隔区具有 8 个 2'-脱氧核苷，在其两侧（在 5' 和 3' 方向）分别侧接有具有 6 个核苷的侧翼区。5-8-5 gapmer 具有 18 个连接的核苷，其中中间的间隔区具有 8 个 2'-脱氧核苷，在其两侧（在 5' 和 3' 方向）分别侧接有具有 5 个核苷的侧翼区。对于表 1 中列出的所有 gapmer，5' 侧翼区的每个核苷和 3' 侧翼区的每个核苷都具有 2'-MOE 修饰。贯穿每个 gapmer 的核苷间连接都是硫代磷酸酯 (P = S) 核苷间连接。贯穿每个 gapmer 的所有胞嘧啶都是 5-甲基胞嘧啶。表 1 中所列的每个 gapmer 都靶向作用于 SEQ ID NO :1 (GENBANK 登录号 NM\_002111.6) 或 SEQ ID NO :2 (GENBANK 登录号 NT\_006081.17 中截取的核苷酸 462000 至 634000)。“起始位点”表示 gapmer 靶向作用的人基因序列的最 5' 端核苷酸。“终止位点”表示 gapmer 靶向作用的人基因序列的最 3' 端核苷酸。

[0314] 表 1

[0315] 靶向作用于人亨廷顿基因序列 (SEQ ID NOs :1 和 2) 的带有硫代磷酸酯键核苷间连接的嵌合反义寡核苷酸

[0316]

起始位点	终止位点	靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	序列 (5'至 3')	基序	SEQ ID NO.
4384	4403	1	436665	TAGCATTCTTATCTGCACGG	5-10-5	6
4511	4530	1	436668	ACCCGTAAGTGAACCAGCTG	5-10-5	7
4599	4618	1	419627	TTCCCTGAACTGGCCCACTT	5-10-5	8
4605	4624	1	419628	CTCTGATTCCCTGAACTGGC	5-10-5	9
4607	4626	1	444607	GCCTCTGATTCCCTGAACTG	5-10-5	10
4608	4627	1	419629	TGCCTCTGATTCCCTGAACT	5-10-5	11
4608	4627	1	444578	TGCCTCTGATTCCCTGAACT	6-8-6	11
4609	4628	1	436671	TTGCCTCTGATTCCCTGAAC	5-10-5	12
4610	4629	1	444608	ATTGCCTCTGATTCCCTGAA	5-10-5	13
4617	4636	1	444615	TGGAATGATTGCCTCTGATT	5-10-5	14
4622	4639	1	437168	GTTTGGAAATGATTGCCTC	5-8-5	15
4679	4698	1	419630	CCAA TGATCTGTTTTGAATG	5-10-5	16
4733	4752	1	419636	GCCTTCCTTCCACTGGCCAT	5-10-5	17
4813	4832	1	444618	CTGCATCAGCTTTATTTGTT	5-10-5	18
4814	4833	1	419637	CCTGCATCAGCTTTATTTGT	5-10-5	19
4823	4842	1	444627	AGCTCTTTTCCTGCATCAGC	5-10-5	20
4860	4877	1	437507	GTAACATTGACACCACCA	5-8-5	21
4862	4881	1	388241	CTCAGTAACATTGACACCAC	5-10-5	22
4868	4887	1	436684	ATGAGTCTCAGTAACATTGA	5-10-5	23
4925	4944	1	419640	TCCTTGTGGCACTGCTGCAG	5-10-5	24
4928	4947	1	419641	TTCTCCTTGTGGCACTGCTG	5-10-5	25
4931	4950	1	419642	TCATTCTCCTTGTGGCACTG	5-10-5	26
4931	4948	1	437442	ATTCTCCTTGTGGCACTG	5-8-5	27
4955	4974	1	436689	CGAGACAGTCGCTTCCACTT	5-8-5	28
4960	4977	1	437175	TGTCGAGACAGTCGCTTC	5-8-5	29
5801	5820	1	444584	TTGCACATTCCAAGTTTGGC	5-10-5	30
5807	5826	1	387916	TCTCTATTGCACATTCCAAG	5-10-5	31
5809	5828	1	444591	TTTCTCTATTGCACATTCCA	5-10-5	32
5809	5826	1	437527	TCTCTATTGCACATTCCA	5-8-5	33
1446	1465	2	388817	GCAGGGTTACCGCCATCCCC	5-10-5	34
101088	101105	2	437441	ACCTTATCTGCACGGTTC	5-8-5	35
115066	115085	2	436754	CTCTCTGTGTATCACCTTCC	5-10-5	36

[0317] 表 1 中的 gapmer 与小鼠、恒河猴和大鼠的亨廷顿基因序列间的互补性进一步在表 2、3 和 4 中描述。

[0318] 表 2 的 gapmer 与小鼠亨廷顿 mRNA 互补 (GENBANK 登录号 NM\_010414.1, 本申请中命名为 SEQ ID NO :3)。“小鼠靶向起始位点”表示 gapmer 靶向作用的小鼠 mRNA 的最 5' 端核苷酸。“小鼠靶向终止位点”表示 gapmer 靶向作用的小鼠 mRNA 的最 3' 端核苷酸。“人靶向起始位点”表示 gapmer 靶向作用的人基因序列的最 5' 端核苷酸。“人靶向终止位点”表示 gapmer 靶向作用的人基因序列的最 3' 端核苷酸。“错配数”表示人寡核苷酸与小鼠 mRNA 序列之间的错配数。

[0319] 表 2

[0320] 带有硫代磷酸酯键的反义寡核苷酸与鼠 mRNA (SEQ ID NO :3) 间的互补性

[0321]

人起始位点	人终止位点	人靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	小鼠起始位点	小鼠终止位点	错配数	SEQ ID NO.
4384	4403	1	436665	4343	4362	0	6
4511	4530	1	436668	4470	4489	1	7
4599	4618	1	419627	4558	4577	0	8
4605	4624	1	419628	4564	4583	0	9
4607	4626	1	444607	4566	4585	0	10
4608	4627	1	419629	4567	4586	0	11
4608	4627	1	444578	4567	4586	0	11
4609	4628	1	436671	4568	4587	0	12
4610	4629	1	444608	4569	4588	0	13
4617	4636	1	444615	4576	4595	1	14
4622	4639	1	437168	4581	4598	2	15
4679	4698	1	419630	4638	4657	0	16
4733	4752	1	419636	4692	4711	0	17
4813	4832	1	444618	4772	4791	0	18
4814	4833	1	419637	4773	4792	0	19
4823	4842	1	444627	4782	4801	1	20
4925	4944	1	419640	4884	4903	0	24
4928	4947	1	419641	4887	4906	0	25
4931	4950	1	419642	4890	4909	0	26
4931	4948	1	437442	4890	4907	0	27
4955	4974	1	436689	4914	4933	3	28
5807	5826	1	387916	5763	5782	1	31

[0322]

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

[0323] 表 3 的 gapmer 互补于恒河猴亨廷顿基因组序列 (GENBANK 登录号 NW\_001109716.1 中截取的核苷酸 698000 至 866000 的互补序列, 本申请中命名为 SEQ ID NO :4)。“恒河猴靶向起始位点”表示 gapmer 靶向作用的恒河猴基因序列中最 5' 端核苷酸。“恒河猴靶向终止位点”表示 gapmer 靶向作用的恒河猴基因序列中最 3' 端核苷酸。“人靶向起始位点”表示 gapmer 靶向作用的人基因序列中最 5' 端核苷酸。“人靶向终止位点”表示 gapmer 靶向作用的人基因序列中最 3' 端核苷酸。“错配数”表示人寡核苷酸与恒河猴基因序列之间的错配数。

[0324] 表 3

[0325] 带有硫代磷酸酯键的反义寡核苷酸与恒河猴基因序列 (SEQ ID NO :4) 间的互补性

人起始位点	人终止位点	人靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	恒河猴起始位点	恒河猴终止位点	错配数	SEQ ID NO.
4511	4530	1	436665	98182	98201	0	6
4599	4618	1	419627	101353	101372	1	8
4609	4628	1	436671	102256	102275	3	12
4610	4629	1	444608	102257	102276	2	13
4617	4636	1	444615	102264	102283	0	14
4622	4639	1	437168	102269	102286	0	15
4679	4698	1	419630	102326	102345	0	16
4733	4752	1	419636	102380	102399	0	17
4813	4832	1	444618	105030	105049	0	18
4814	4833	1	419637	105031	105050	0	19
4823	4842	1	444627	105040	105059	0	20
4860	4877	1	437507	105077	105094	1	21
4862	4881	1	388241	105079	105098	1	22
4868	4887	1	436684	105085	105104	0	23
4925	4944	1	419640	106844	106863	0	24
4928	4947	1	419641	106847	106866	0	25
4931	4950	1	419642	106850	106869	0	26
4931	4948	1	437442	106850	106867	0	27
4955	4974	1	436689	106874	106893	0	28

[0326]

[0327]

4960	4977	1	437175	106879	106896	0	29
5801	5820	1	444584	125331	125350	0	30
5807	5826	1	387916	125337	125356	0	31
5809	5826	1	437527	125339	125356	0	33
5809	5828	1	444591	125339	125358	0	32
101088	101105	2	437441	97904	97921	0	35
115066	115085	2	436754	110518	110537	0	36

[0328] 表 4 的 gapmer 互补于大鼠的亨廷顿 mRNA (GENBANK 登录号 NM\_024357. 2, 本申请中命名为 SEQ ID NO :

[0329] 5)。“大鼠靶向起始位点”表示 gapmer 靶向作用的大鼠 mRNA 中的最 5' 端核苷酸。“大鼠靶向终止位点”表示 gapmer 靶向作用的大鼠 mRNA 中的最 3' 端核苷酸。“人靶向起始位点”表示 gapmer 靶向作用的人基因序列中的最 5' 端核苷酸。“人靶向终止位点”表示 gapmer 靶向作用的人基因序列中的最 3' 端核苷酸。“错配数”表示人寡核苷酸与大鼠 mRNA 序列之间的错配数。

[0330] 表 4

[0331] 带有硫代磷酸酯键的反义寡核苷酸与大鼠 mRNA (SEQ ID NO :5) 间的互补性

人起始位点	人终止位点	人靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	大鼠起始位点	大鼠终止位点	错配数	SEQ ID NO.
4384	4403	1	436665	4343	4362	1	6
4511	4530	1	436668	4470	4489	1	7
4599	4618	1	419627	4558	4577	0	8
4605	4624	1	419628	4564	4583	0	9
4607	4626	1	444607	4566	4585	0	10
4608	4627	1	419629	4567	4586	0	11
[0332] 4608	4627	1	444578	4567	4586	0	11
4609	4628	1	436671	4568	4587	0	12
4610	4629	1	444608	4569	4588	0	13
4617	4636	1	444615	4576	4595	1	14
4622	4639	1	437168	4581	4598	2	15
4679	4698	1	419630	4638	4657	0	16
4733	4752	1	419636	4692	4711	0	17
4813	4832	1	444618	4772	4791	0	18
4814	4833	1	419637	4773	4792	0	19
4823	4842	1	444627	4782	4801	1	20
4925	4944	1	419640	4884	4903	1	24
4928	4947	1	419641	4887	4906	1	25
4931	4950	1	419642	4890	4909	1	26
4931	4948	1	437442	4890	4907	1	27
4955	4974	1	436689	4914	4933	3	28
[0333] 5801	5820	1	444584	5757	5776	3	30
5807	5826	1	387916	5763	5782	0	31
5809	5826	1	437527	5765	5782	0	33
5809	5828	1	444591	5765	5784	0	32
101088	101105	2	437441	4340	4357	2	35

[0334] 带有硫代磷酸酯和磷酸二酯混合核苷间连接的 gapmer

[0335] 表 5 中的嵌合反义寡核苷酸设计为 5-10-5 MOE gapmer。5-10-5gapmer 具有 20 个连接的核苷，其中中间的间隔区具有 10 个 2' - 脱氧核苷酸，其两侧（在 5' 和 3' 方向）分别侧接有具有 5 个核苷的侧翼区。5' 侧翼区的每个核苷和 3' 侧翼区的每个核苷都具有 2' -M OE 修饰。在中间间隔区内的核苷间连接，连接间隔区与 5' 或 3' 侧翼区的连接，以及各侧翼区最 5' 和最 3' 核苷的连接均为硫代磷酸酯 (P = S) 连接；连接 5' 和 3' 侧翼区的其余核苷间连接均为磷酸二酯连接；即 gapmer 具有混合骨架。贯穿每个 gapmer 的所有胞嘧啶都是 5- 甲基胞嘧啶。表 5 中的各 gapmer 均靶向作用于人 mRNA 序列 (GENBANK 登录号 NM\_002111.6, 本申请中命名为 SEQ ID NO :1)。“起始位点”表示 gapmer 靶向作用的人 mRNA 中的最 5' 端核苷酸。“终止位点”表示 gapmer 靶向作用的人 mRNA 中的最 3' 端核苷酸。

[0336] 表 5

[0337] 靶向作用于人亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :1) 的带有硫代磷酸酯和磷酸核苷间连接的嵌合反义寡核苷酸 (SEQ ID NO :1)



[0338]

起始位点	终止位点	靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	序列 (5'至 3')	基序	SEQ ID NO.
4607	4626	1	444658	GCCTCTGATTCCCTGAACTG	5-10-5	10
4608	4627	1	444659	TGCCTCTGATTCCCTGAACT	5-10-5	11
4609	4628	1	444660	TTGCCTCTGATTCCCTGAAC	5-10-5	12
4610	4629	1	444661	ATTGCCTCTGATTCCCTGAA	5-10-5	13
4813	4832	1	444663	CTGCATCAGCTTTATTTGTT	5-10-5	18

[0339]

4862	4881	1	443139	CTCAGTAACATTGACACCAC	5-10-5	22
5809	5828	1	444652	TTTCTCTATTGCACATTCCA	5-10-5	32
4928	4947	1	451541	TTTCCTTGTGGCACTGCTG	5-10-5	25

[0340] 表 5 中的 gapmer 与小鼠、恒河猴和大鼠的亨廷顿基因序列间的互补性进一步在表 6、7 和 8 中描述。

[0341] 表 6 的 gapmer 互补于小鼠亨廷顿 mRNA (GENBANK 登录号 NM\_010414.1, 本申请中命名为 SEQ ID NO :3)。“小鼠靶向起始位点”表示 gapmer 靶向作用的小鼠 mRNA 中的最 5' 端核苷酸。“小鼠靶向终止位点”表示 gapmer 靶向作用的小鼠 mRNA 中的最 3' 端核苷酸。“人靶向起始位点”表示 gapmer 靶向作用的人 mRNA 中的最 5' 端核苷酸 (GENBANK 登录号 NM\_002111.6)。“人靶向终止位点”表示 gapmer 靶向作用的人 mRNA 中的最 3' 端核苷酸 (GENBANK 登录号 NM\_002111.6)。“错配数”表示人寡核苷酸与小鼠 mRNA 序列之间的错配数。

[0342] 表 6

[0343] 带有混合硫代磷酸酯和磷酸键的反义寡核苷酸与小鼠 mRNA (SEQ ID NO :3) 间的互补性

[0344]

人起始位点	人终止位点	人靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	小鼠起始位点	小鼠终止位点	错配数	SEQ ID NO.
4607	4626	1	444658	4566	4585	0	10
4608	4627	1	444659	4567	4586	0	11
4609	4628	1	444660	4568	4587	0	12
4610	4629	1	444661	4569	4588	0	13
4813	4832	1	444663	4772	4791	0	18
5809	5828	1	444652	5765	5784	1	32

[0345] 表 7 的 gapmer 互补于恒河猴亨廷顿基因组序列 (GENBANK 登录号 NW\_001109716.1 中截取的核苷酸 698000 至 866000 的互补序列; SEQ ID NO :4)。“恒河猴靶向起始位点”表示 gapmer 靶向作用的恒河猴基因序列中的最 5' 端核苷酸。“恒河猴靶向终止位点”表示 gapmer 靶向作用的恒河猴基因序列中的最 3' 端核苷酸。“人靶向起始位点”表示 gapmer 靶向作用的人 mRNA 中的最 5' 端核苷酸 (GENBANK 登录号 NM\_002111.6)。“人靶向终止位点”

表示 gapmer 靶向作用的人 mRNA 中的最 3' 端核苷酸 (GENBANK 登录号 NM\_002111.6)。“错配数”表示人寡核苷酸与恒河猴基因序列之间的错配数。

[0346] 表 7

[0347] 带有混合硫代磷酸酯和磷酸键的反义寡核苷酸与恒河猴基因序列 (SEQ ID NO :4) 间的互补性

[0348]

人起始位点	人终止位点	人靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	恒河猴起始位点	恒河猴终止位点	错配数	SEQ ID NO.
4609	4628	1	444660	102256	102275	3	12
4610	4629	1	444661	102257	102276	2	13
4813	4832	1	444663	105030	105049	0	18
4862	4881	1	443139	105079	105098	1	22
5809	5828	1	444652	125339	125358	0	32

[0349] 表 8 的 gapmer 互补于大鼠亨廷顿 mRNA (GENBANK 登录号 NM\_024357.2 ;SEQ ID NO :5)。“大鼠靶向起始位点”表示 gapmer 靶向作用的大鼠 mRNA 中的最 5' 端核苷酸。“大鼠靶向终止位点”表示 gapmer 靶向作用的大鼠 mRNA 中的最 3' 端核苷酸。“人靶向起始位点”表示 gapmer 靶向作用的人 mRNA 中的最 5' 端核苷酸 (GENBANK 登录号 NM\_002111.6)。“人靶向终止位点”表示 gapmer 靶向作用的人 mRNA 中的最 3' 端核苷酸 (GENBANK 登录号 NM\_002111.6)。“错配数”表示人寡核苷酸与大鼠 mRNA 序列之间的错配数。

[0350] 表 8

[0351] 带有混合硫代磷酸酯和磷酸键的反义寡核苷酸与大鼠 mRNA (SEQ ID NO :5) 间的互补性

[0352]

人起始位点	人终止位点	人靶 SEQ ID NO.	ISIS 编号	大鼠起始位点	大鼠终止位点	错配数	SEQ ID NO.
4607	4626	1	444658	4566	4585	0	10
4608	4627	1	444659	4567	4586	0	11
4609	4628	1	444660	4568	4587	0	12

[0353]

4610	4629	1	444661	4569	4588	0	13
4813	4832	1	444663	4772	4791	0	18
5809	5828	1	444652	5765	5784	0	32

[0354] 实施例 2 :人亨廷顿 mRNA 的体外剂量依赖性反义抑制

[0355] 新设计了大约 1700 种具有多种长度、基序和骨架的人亨廷顿基因序列的反义化合物,在若干细胞类型中检测了其对人亨廷顿 mRNA 的体外作用效果。将这些化合物与约 250 种此前设计的化合物包括 ISIS 387916 进行比较,所述 ISIS387916 为此前已确定的在体内非常有效的化合物。如本实施例所示,与基准化合物 ISIS 387916 相比,ISIS 419640、

ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436671、ISIS 436689、ISIS 437507、ISIS 443139、ISIS 444591、ISIS 444661、ISIS 437527、ISIS 444564 和 ISIS 444652 以及此前设计的 ISIS 388241 在体外具有相似的或更好的效果。

[0356] A. GM 04281 成纤维细胞

[0357] 将培养密度为每孔 25,000 个细胞的 GM04281 成纤维细胞用 500nM、1000nM、2000nM、4000nM 或 8000nM 的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约 16 小时后,从细胞分离 RNA,用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用人引物探针 RTS2617(正向序列 CTCGGTCCGGTAGACATGCT,本申请中命名为 SEQ ID NO:37;反向序列:GGAAATCAGAACCCTCAAAATGG,本申请中命名为 SEQ ID NO:38;探针序列 TGAGCACTGTTCAACTGTGGATATCGGGAX,本申请中命名为 SEQ ID NO:39)测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN®测量的总 RNA 含量进行调整。表 9 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。

[0358] 各寡核苷酸的半数最大抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 也见于表 9,将所采用的寡核苷酸浓度对各浓度对应的亨廷顿 mRNA 表达抑制百分率绘制曲线,由此计算  $IC_{50}$ ,并标出与对照相比,亨廷顿 mRNA 表达达到 50%抑制时的寡核苷酸的浓度。 $IC_{50}$ 以  $\mu M$  表示。

[0359] 表 9

[0360] GM 04281 成纤维细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

ISIS 编号	500 nM	1000 nM	2000 nM	4000 nM	8000 nM	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
387916	33	73	90	96	97	1.00
388241	44	70	82	95	97	0.61
419641	26	32	71	90	93	1.06
436665	56	67	87	95	96	0.32
436671	12	35	68	82	91	1.55
436689	10	34	61	80	91	1.89

[0361]

[0362] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241 和 ISIS 437507 在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。采用与上文所述相似的方式,对培养的 GM04281 成纤维细胞进行检测。表 10 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的  $IC_{50}$  也见于表 10,以  $\mu M$  表示。

[0363] 表 10

[0364] GM 04281 成纤维细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

[0365]

ISIS 编号	500 nM	1000 nM	2000 nM	4000 nM	8000 nM	IC <sub>50</sub> (μM)
387916	56	84	94	98	99	0.34
388241	58	75	94	98	99	0.23
437507	61	74	85	93	93	0.22

[0366] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241 和 ISIS 437507 在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。采用与上文所述相似的方式,对培养的 GM04281 成纤维细胞进行检测。表 11 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub> 也见于表 11,以 μM 表示。

[0367] 表 11

[0368] GM 04281 成纤维细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

[0369]

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

[0370] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 419641 和 ISIS 436754 在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。采用与上文所述相似的方式,对培养的 GM04281 成纤维细胞进行检测。表 12 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub> 也见于表 12,以 μM 表示。

[0371] 表 12

[0372] GM 04281 成纤维细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

[0373]

ISIS 编号	500 nM	1000 nM	2000 nM	4000 nM	8000 nM	IC <sub>50</sub> (μM)
387916	58	75	93	98	98	0.22
388241	40	68	85	95	98	0.73
419641	37	58	86	92	95	0.80
436754	44	62	63	84	93	0.59

[0374] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241 和 ISIS 437507 在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。将培养密度为每孔 25,000 个细胞的 GM 04281 成纤维细胞,用 250nM、500nM、1000nM、2000nM、4000nM 或 8000nM 的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约 16 小时后,从细胞分离 RNA,用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用人引物探针 RTS2617 测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN®测量的总 RNA 含量进行调整。表 13 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub> 也见于表 13,以

$\mu\text{M}$  表示。

[0375] 表 13

[0376] GM 04281 成纤维细胞中亨廷顿 mRNA 剂量依赖性降低

[0377]

ISIS 编号	250 nM	500 nM	1000 nM	2000 nM	4000 nM	8000 nM	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
387916	10	9	61	85	97	99	0.79
388241	0	18	42	90	98	99	1.08
437507	1	0	32	71	92	98	1.30

[0378] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 419628、ISIS 419629、ISIS 419637、ISIS 436684、ISIS 443139、ISIS 444584、ISIS 444615、ISIS 444627、ISIS 444652、ISIS 444658、ISIS 444659、ISIS 444660 和 ISIS 444661 在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。将培养密度为每孔 25,000 个细胞的 GM04281 成纤维细胞,用 156.25nM、312.5nM、625nM、1250nM 或 2500nM 的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约 16 小时后,从细胞分离 RNA,用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用人引物探针 RTS2617 测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN®测量的总 RNA 含量进行调整。表 14 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率的形式表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。数据为两次实验的平均值。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub>也见于表 14,以  $\mu\text{M}$  表示。

[0379] 表 14

[0380] GM 04281 成纤维细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

[0381]

ISIS 编号	156.25 nM	312.5 nM	625 nM	1250 nM	2500 nM	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
387916	19	22	44	62	85	0.73
388241	3	13	24	42	71	1.42
419628	56	45	59	71	83	0.20
419629	42	38	67	70	89	0.33
419637	24	17	32	61	77	0.91
436684	15	28	55	73	85	0.59
443139	13	45	50	64	81	0.61
444584	0	0	25	50	74	1.28
444615	36	35	37	38	70	0.12
444627	40	38	48	73	87	0.43

[0382]

444652	15	28	55	73	85	0.59
444658	50	54	75	84	96	0.18
444659	47	61	69	79	93	0.18
444660	41	61	65	84	95	0.22
444661	47	59	72	84	96	0.19

[0383] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 436671、ISIS 444661、ISIS 419641 和 ISIS

436665 在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。将培养密度为每孔 25,000 个细胞的 GM 04281 成纤维细胞,用 13.6719nM、27.3438nM、54.6875nM、109.375nM、218.75nM、437.5nM、875nM、1750nM、3500nM 或 7000nM 的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约 16 小时后,从细胞分离 RNA,用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用人引物探针 RTS2617 测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN®测量的总 RNA 含量进行调整。表 15 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub>也见于表 15,以  $\mu$ M 表示。

[0384] 表 15

[0385] GM 04281 成纤维细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

[0386]

ISIS 编号	13.6719 nM	27.3438 nM	54.6875 nM	109.375 nM	218.75 nM	437.5 nM	875 nM	1750 nM	3500 nM	7000 nM	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
387916	0	31	14	43	44	68	86	89	97	97	0.31
436671	0	0	21	31	54	73	77	83	88	97	0.31
444661	0	10	25	53	66	73	87	96	99	99	0.16
419641	5	23	33	48	44	75	79	90	94	98	0.17
436665	26	37	47	44	65	83	89	94	98	98	0.07

[0387] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 437168 和 ISIS 437175 在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。将培养的密度为每孔 25,000 个细胞的 GM04281 成纤维细胞用 250nM、500nM、1000nM、2000nM、4000nM 和 8000nM 的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约 16 小时后,从细胞分离 RNA,用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用人引物探针 RTS2617 测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN®测量的总 RNA 含量进行调整。表 15.1 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub>也见于表 15.1,以  $\mu$ M 表示。

[0388] 表 15.1

[0389] GM 04281 成纤维细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

ISIS 编号	250.0 nM	500.0 nM	1000.0 nM	2000.0 nM	4000.0 nM	8000.0 nM	IC <sub>50</sub>
387916	22	63	70	83	95	96	0.62
388241	17	45	65	87	96	97	0.56
437175	47	31	56	60	79	91	1.19
437168	32	46	64	81	89	95	0.59

[0391] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 437441 和 ISIS 437442 在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。采用与上文所述相似的方式,对培养的 GM04281 成纤维细胞进行检测。表 15.2 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub>也见于表 15.2,以  $\mu$ M 表示。

[0392] 表 15.2

[0393] GM 04281 成纤维细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

	<b>ISIS 编号</b>	<b>250.0 nM</b>	<b>500.0 nM</b>	<b>1000.0 nM</b>	<b>2000.0 nM</b>	<b>4000.0 nM</b>	<b>8000.0 nM</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>
[0394]	387916	26	47	58	79	91	95	0.65
	388241	30	52	60	81	94	97	0.55
	437441	25	37	56	69	86	47	0.81
	437442	39	43	47	70	85	50	0.59

[0395] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 437175 和 ISIS 437527 在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。采用与上文所述相似的方式，对培养的 GM04281 成纤维细胞进行检测。表 15.3 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示，以未处理的对照细胞作对照，结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub> 也见于表 15.3，以  $\mu\text{M}$  表示。

[0396] 表 15.3

[0397] GM 04281 成纤维细胞中亨廷顿 mRNA 剂量依赖性降低

	<b>ISIS 编号</b>	<b>250.0 nM</b>	<b>500.0 nM</b>	<b>1000.0 nM</b>	<b>2000.0 nM</b>	<b>4000.0 nM</b>	<b>8000.0 nM</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>
[0398]	387916	40	45	47	76	92	96	0.50
	388241	40	37	50	90	96	97	0.80
	437175	48	55	55	63	80	93	0.37
	437527	33	52	61	80	86	95	0.52

[0399] B. A549 细胞

[0400] 检测了实施例 1 所述的某些反义寡核苷酸在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。将培养的密度为每孔 4,000 个细胞的 A549 细胞用 Lipofectin 转染试剂和 7.4074nM、22.222nM、66.667nM 或 200nM 的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约 16 小时后，从细胞分离 RNA，用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用人引物探针 RTS2617 测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN® 测量的总 RNA 含量进行调整。表 16 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示，以未处理的对照细胞作对照，结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub> 也见于表 16，以 nM 表示。

[0401] 表 16

[0402] A549 细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

	<b>ISIS 编号</b>	<b>7.4074 nM</b>	<b>22.222 nM</b>	<b>66.667 nM</b>	<b>200.00 nM</b>	<b>IC<sub>50</sub> (nM)</b>
[0403]	387916	12	37	76	92	33
	419640	21	45	73	93	27
	419641	34	60	83	96	15
	419642	30	58	85	95	16

[0404] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241 和 ISIS 437507 在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。将培养的密度为每孔 20,000 个细胞的 A549 细胞用 250nM、500nM、1000nM、2000nM、4000nM 或 8000nM 的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约 16 小时后，从细胞分离 RNA，用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用人引物探针 RTS2617 测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN® 测量的总 RNA 含量进行调整。表 17 中的结果以亨廷

顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的  $IC_{50}$  也见于表 17,以  $\mu M$  表示。

[0405] 表 17

[0406] A549 细胞中亨廷顿 mRNA 剂量依赖性降低

ISIS 编号	250 nM	500 nM	1000 nM	2000 nM	4000 nM	8000 nM	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
387916	15	17	25	36	52	75	3.09
388241	12	22	38	58	77	91	1.43
437507	25	28	38	57	58	76	1.84

[0408] C. LLC-M K2 细胞

[0409] 检测了实施例 1 所述的靶向作用于人亨廷顿核酸的某些反义寡核苷酸在体外对恒河猴亨廷顿 mRNA 的作用。将培养的密度为每孔 25,000 个细胞的 LLC-M K2 细胞用 625nM、1250nM、2500nM、5000nM、10,000nM 或 20,000nM 的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在处理大约 16 小时后,从细胞分离 RNA,用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用人引物探针 RTS2686 (正向序列 GTCTGAGCCTCTCTCGGTCAA,本申请中命名为 SEQ ID NO :40 ;反向序列 AAGGGATGCTGGGCTCTGT,本申请中命名为 SEQ ID NO :41 ;探针序列 AGCAAAGCTTGGTGTCTTGGCACTGTTAGTX,本申请中命名为 SEQ ID NO :42) 测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN<sup>®</sup>测量的总 RNA 含量进行调整。表 18 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的  $IC_{50}$  也见于表 18,以  $\mu M$  表示。

[0410] 表 18

[0411] LLC-M K2 细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

ISIS 编号	625 nM	1250 nM	2500 nM	5000 nM	10000 nM	20000 nM	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
388241	21	12	35	46	46	94	4.1
444591	37	46	51	52	82	96	1.9
419641	32	52	69	87	94	97	1.2
444661	45	59	66	85	91	95	0.8
419642	6	3	56	81	91	98	2.9
436665	40	43	70	73	84	89	1.2
436671	31	51	68	82	90	97	1.2
436689	24	37	59	74	89	98	1.9
437507	21	15	11	33	55	92	6.4
443139	31	36	37	56	76	97	2.6

[0414] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 436684、ISIS 437168、ISIS 437175、ISIS 437441、ISIS 437507、ISIS 437527、ISIS 444578、ISIS 444584、ISIS 444591 和 ISIS 444507 在体外对恒河猴亨廷顿 mRNA 的作用。采用与上文所述相似的方式对培养的 LLC-MK2 细胞进行检测。表 19 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。



各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub>也见于表 19,以 HM 表示。

[0415] 表 19

[0416] LLC-M K2 细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

[0417]

ISIS 编号	625.0 nM	1250.0 nM	2500.0 nM	5000.0 nM	10000.0 nM	20000.0 nM	IC <sub>50</sub>
387916	23	42	57	81	88	96	1.95
388241	6	12	37	43	62	84	5.32
437168	72	47	60	78	83	92	1.43
437175	27	48	36	56	68	78	3.58
437441	29	34	50	67	56	85	2.43
437507	18	29	18	33	45	66	6.12
437527	36	36	48	57	81	90	2.71
436684	0	12	24	29	36	49	n.d.
444578	34	40	65	74	82	87	1.70
444584	28	38	68	75	90	94	1.69
444591	25	45	55	74	85	94	1.84
444607	41	54	76	87	92	94	0.96

[0418] n. d. = 该化合物的 IC<sub>50</sub>无法检测

[0419] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 444608、ISIS 444515、ISIS 444618、ISIS 444627、ISIS 444652、ISIS 444658、ISIS 444559、ISIS 444S60 和 ISIS 444661 在体外对恒河猴亨廷顿 mRNA 的作用。采用与上文所述相似的方式对培养的 LLC-MK2 细胞进行检测。表 20 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub>也见于表 20,以 μM 表示。

[0420] 表 20

[0421] LLC-MK2 细胞中亨廷顿 mRNA 剂量依赖性降低

[0422]

ISIS 编号	625.0 nM	1250.0 nM	2500.0 nM	5000.0 nM	10000.0 nM	20000.0 nM	IC <sub>50</sub>
387916	35	44	68	74	90	96	1.35
388241	23	37	54	56	68	89	2.64
444608	43	50	64	83	90	95	1.07
444615	29	45	55	76	90	97	1.67
444618	30	34	57	73	89	95	1.66
444627	35	56	76	90	97	98	1.00
444652	32	55	66	55	92	98	1.23
444658	50	62	80	90	95	97	0.55
444659	31	56	68	86	95	97	1.17
444660	38	49	62	86	89	96	1.26
444661	41	50	75	68	95	97	0.95

[0423] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 419627、ISIS 419628、ISIS 419629、ISIS 419630、ISIS 419636、ISIS 419637、ISIS 419640、ISIS 419641 和 ISIS 419642 在体外对恒河猴亨廷顿 mRNA 的作用。将培养的密度为每孔 3,000 个细胞的 LLC-MK2 细胞用

Lipofectin 转染试剂和 6.25nM、12.5nM、25nM、50nM、100nM 或 200nM 的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约 16 小时后,从细胞分离 RNA,用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用人引物探针 RTS2686 测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN®测量的总 RNA 含量进行调整。表 21 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub>也见于表 21,以 nM 表示。

[0424] 表 21

[0425] LLC-M K2 细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

ISIS 编号	6.25 nM	12.5 nM	25.0 nM	50.0 nM	100.0 nM	200.0 nM	IC <sub>50</sub>
387916	1	37	37	53	84	90	35
419627	0	9	18	45	58	72	75
419628	9	30	49	63	73	77	31
419629	9	16	40	56	80	85	36
419630	17	8	43	58	71	81	40
419636	23	25	38	55	72	78	37
419637	10	35	31	62	78	76	33
419640	3	28	39	59	74	87	36
419641	11	34	51	65	85	87	26
419642	25	30	49	65	85	88	24

[0427] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 419641 和 ISIS 436689 在体外对恒河猴亨廷顿 mRNA 的作用。将培养的密度为每孔 3,000 个细胞的 LLC-MK2 细胞用 LipofectAMINE2000 转染试剂和 6.25nM、12.5nM、25nM、50nM、100nM 或 200nM 的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约 16 小时后,从细胞分离 RNA,用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用人引物探针 RTS2686 测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN®测量的总 RNA 含量进行调整。表 22 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub>也见于表 22,以 nM 表示。

[0428] 表 22

[0429] LLC-M K2 细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

ISIS 编号	6.25 nM	12.5 nM	25 nM	50 nM	100 nM	200 nM	IC <sub>50</sub> (nM)
387916	0	50	31	68	83	90	47
419641	28	23	28	51	65	81	74
436689	16	30	29	48	67	83	69

[0431] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 436665、ISIS 436671 和 ISIS 436689 在体外对恒河猴亨廷顿 mRNA 的作用。将培养的密度为每孔 3,000 个细胞的 LLC-MK2 细胞用 Lipofectin 转染试剂和 4.6875nM、9.375nM、18.75nM、37.5nM、75nM 和 150nM 的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约 16 小时后,从细胞分离 RNA,用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用人引物探针 RTS2686 测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN®

测量的总 RNA 含量进行调整。表 23 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的  $IC_{50}$  也见于表 23,以 nM 表示。

[0432] 表 23

[0433] LLC-MK2 细胞中亨廷顿 mRNA 剂量依赖性降低

	<b>ISIS 编号</b>	<b>4.6875 nM</b>	<b>9.375 nM</b>	<b>18.75 nM</b>	<b>37.5 nM</b>	<b>75.0 nM</b>	<b>150.0 nM</b>	<b><math>IC_{50}</math> (nM)</b>
	387916	7	6	38	59	82	91	32
[0434]	388241	0	0	5	35	62	81	60
	436665	7	0	36	59	64	69	37
	436671	21	7	35	59	80	86	31
	436689	38	45	45	59	76	86	15

[0435] D. BACHD 转基因小鼠肝细胞

[0436] 检测了实施例 1 所述的靶向作用于人亨廷顿核酸的某些反义寡核苷酸在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。将培养的密度为每孔 10,000 个细胞的 BACHD 小鼠肝细胞用 cytofectin 转染试剂和 7.4074nM、22.222nM、66.667nM 或 200nM 的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约 16 小时后,从细胞分离 RNA,用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用人引物探针 RTS2617 测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN®测量的总 RNA 含量进行调整。表 24 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。数据为两次实验的平均值。各反义寡核苷酸的  $IC_{50}$  也见于表 24,以 nM 表示。

[0437] 表 24

[0438] BACH D 转基因鼠肝细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

	<b>ISIS 编号</b>	<b>7.4074 nM</b>	<b>22.222 nM</b>	<b>66.667 nM</b>	<b>200.00 nM</b>	<b><math>IC_{50}</math> (nM)</b>
	387916	8	19	58	89	40
[0439]	419640	15	30	64	93	33
	419641	20	35	73	97	31
	419642	3	29	70	96	43

[0440] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241 和 ISIS 419641 在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。将培养的密度为每孔 10,000 个细胞的 BACHD 小鼠肝细胞用 cytofectin 转染试剂和 12.5nM、25nM、50nM、100nM 或 200nM 的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约 16 小时后,从细胞分离 RNA,用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用人引物探针 RTS2617 测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN®测量的总 RNA 含量进行调整。表 25 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的  $IC_{50}$  也见于表 25,以 nM 表示。

[0441] 表 25

[0442] BACHD 转基因鼠肝细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

	<b>ISIS 编号</b>	<b>12.5 nM</b>	<b>25 nM</b>	<b>50 nM</b>	<b>100 nM</b>	<b>200 nM</b>	<b>IC<sub>50</sub> (nM)</b>
[0443]	387916	0	37	51	78	91	51
	388241	0	10	45	70	92	68
	419641	17	38	70	88	96	34

[0444] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 419641、ISIS 436665、ISIS 436671 和 ISIS 436689 在体外对人亨廷顿 mRNA 的作用。采用与上文所述相似的方式对培养的 BACHD 小鼠肝细胞进行检测。表 26 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub> 也见于表 26,以 nM 表示。

[0445] 表 26

[0446] BACHD 转基因鼠肝细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

	<b>ISIS 编号</b>	<b>12.5 nM</b>	<b>25 nM</b>	<b>50 nM</b>	<b>100 nM</b>	<b>200 nM</b>	<b>IC<sub>50</sub> (nM)</b>
[0447]	387916	19	48	64	86	93	32
	388241	20	34	54	81	93	38
	419641	38	54	70	85	95	21
	436665	32	40	67	84	93	29
	436671	32	42	58	78	91	32
	436689	35	44	70	88	96	25

[0448] 进一步检测了 ISIS 387916、ISIS 419640、ISIS 419641 和 ISIS 419642 在体外对小鼠亨廷顿 mRNA 的作用。将培养的密度为每孔 20,000 个细胞的 BACHD 小鼠肝细胞用 cytofectin 转染试剂和 6.667nM、20nM、60nM 或 180nM 的反义寡核苷酸进行转染。在处理大约 16 小时后,从细胞分离 RNA,用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的水平。采用小鼠引物探针 RTS2633(正向序列 CAGAGCTGGTCAACCGTATCC,本申请中命名为 SEQ ID NO:43;反向序列 GGCTTAAACAGGGAGCCAAAA,本申请中命名为 SEQ ID NO:44;探针序列 ACTTCATGATGAGCTCGGAGTTCAACX,本申请中命名为 SEQ ID NO:45)测定 mRNA 水平。亨廷顿 mRNA 的水平根据 RIBOGREEN®测量的总 RNA 含量进行调整。表 27 中的结果以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率表示,以未处理的对照细胞作对照,结果证实了反义寡核苷酸介导亨廷顿 mRNA 水平呈剂量依赖性降低。各反义寡核苷酸的 IC<sub>50</sub> 也见于表 27,以 nM 表示。

[0449] 表 27

[0450] BACHD 转基因鼠肝细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性降低

	<b>ISIS 编号</b>	<b>6.667 nM</b>	<b>20 nM</b>	<b>60 nM</b>	<b>180 nM</b>	<b>IC<sub>50</sub> (nM)</b>
[0451]	387916	15	15	68	94	37
	419640	4	39	73	94	32
	419641	16	45	81	96	24
	419642	23	39	75	93	25

[0452] 实施例 3:向 BACH D 小鼠全身给药针对亨廷顿 mRNA 的反义寡核苷酸

[0453] 在约 1700 种新设计的反义化合物中,选择了 66 种化合物用于全身耐受性筛选检

测,所述 66 种化合物的选择基于与 ISIS 387916 比较的体外效果结果。

[0454] 用 ISIS 寡核苷酸处理 BACHD 小鼠,评价多种代谢标记物水平的变化以及对肝中亨廷顿 mRNA 的抑制情况。如反义寡核苷酸导致体重、器官重量或代谢标记物水平不良改变,则被视为不适合用于进一步的研究中。

[0455] 研究 1

[0456] 处理

[0457] 连续 2 周,每周 2 次向 19 组 BACHD 小鼠,每组 4 只,腹腔注射给药 12.5mg/kg ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 419629、ISIS 419637、ISIS 436684、ISIS 444578、ISIS 444584、ISIS 444591、ISIS 444607、ISIS 444608、ISIS 444615、ISIS 444618、ISIS 444627、ISIS 444652、ISIS 444658、ISIS 444659、ISIS 444660、ISIS 444661 或 ISIS 444663。连续 2 周,每周 2 次向对照组小鼠,每组 4 只,腹腔注射给药 PBS。末次给药 2 天后,使用异氟烷将小鼠麻醉,抽血收集血浆,之后对小鼠进行颈椎脱臼和收集器官。

[0458] RNA 分析

[0459] 从肝脏组织中提取 RNA,用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用人引物探针 RTS2617 测定人突变亨廷顿 mRNA 水平。采用小鼠引物探针 RTS2633 测定小鼠正常亨廷顿 mRNA 水平。结果见表 28 和 29,与 PBS 对照组相比,分别计算人和小鼠亨廷顿 mRNA 表达水平的抑制百分率。所有反义寡核苷酸均能够显著抑制人亨廷顿 mRNA 水平。ISIS 388241 与鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有三个以上错配,因此与对照相比其未显示出对鼠 mRNA 水平的显著抑制。

[0460] 表 28

[0461] BACHD 小鼠中人亨廷顿 mRNA 的抑制百分率

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

[0462]

[0463]

436684	55
444578	70
444584	62
444591	54
444607	76
444608	61
444615	89
444618	91
444627	92
444652	79
444658	62
444659	74
444660	66
444661	72
444663	77

[0464] 表 29

[0465] BACHD 小鼠中小鼠亨廷顿 mRNA 的抑制百分率

[0466]

ISIS 编号	抑制%
387916	77
419629	75
419637	87
436684	32
444578	64
444584	20
444591	32
444607	76
444608	66
444615	60
444618	88
444627	58
444652	66
444658	53
444659	62
444660	47
444661	67
444663	60

[0467] 器官重量测量

[0468] 在研究结束时测量肝、脾和肾的重量,在表 30 中表示为相对于生理盐水对照的百分率,用体重进行标准化。

[0469] 表 30

[0470] 反义寡核苷酸处理后 BACHD 小鼠器官重量的变化百分率

[0471]

ISIS 编号	肝	脾	肾
387916	-5	-13	+6
388241	-1	+14	-5
419629	+5	+13	-12
419637	-6	-17	-25
436684	-2	-3	+6
444578	+11	+18	+1
444584	+8	+54	+1
444591	+4	-4	-3
444607	+3	+22	-8
444608	+6	+18	-3
444615	+6	+1	+3
444618	+11	+0	-2
444627	+3	-14	+14
444652	-11	-4	-18
444658	-1	0	-16
444659	+1	+15	-2
444660	-5	+4	-6
444661	-1	+7	-1
444663	+7	+10	+8

[0472] 肝功能评价

[0473] 为评价 ISIS 寡核苷酸对上文所述小鼠肝功能的作用,采用自动临床生化分析仪 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) 对转氨酶的血浆浓度进行检测。丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 的检测结果以 IU/L 表示,结果见表 31。

[0474] 表 31

[0475] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0476]

	ALT	AST
PBS	40	69
387916	69	84
388241	42	76

[0477]

419629	51	71
419637	59	86
436684	60	87
444578	62	93

444584	48	76
444591	39	53
444607	51	111
444608	48	75
444615	74	95
444618	687	908
444627	105	127
444652	54	64
444658	46	59
444659	90	138
444660	34	64
444661	49	99
444663	90	164

[0478] 研究 2

[0479] 处理

[0480] 连续 2 周,每周 2 次向 14 组 BACHD 小鼠,每组 4 只,腹腔注射给药 12.5mg/kg 或 50mg/kg ISIS 419581、ISIS 419602、ISIS 419628、ISIS 419629、ISIS 419640、ISIS 419641 或 ISIS 419642。连续 2 周,每周 2 次向一组 4 只 BACHD 小鼠腹腔注射给药 12.5mg/kg ISIS 387916。连续 2 周,每周 2 次向对照组 4 只小鼠腹腔注射给药 PBS。末次给药 2 天后,使用异氟烷麻醉小鼠,抽血收集血浆,之后对小鼠进行颈椎脱臼并收集器官。

[0481] RNA 分析

[0482] 从肝脏组织中提取 RNA,用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用人引物探针 RTS2617 测定人突变亨廷顿 mRNA 水平。采用小鼠引物探针 RTS2633 测定小鼠正常亨廷顿 mRNA 水平。结果见表 32 和 33,与 PBS 对照组相比,分别计算人和小鼠亨廷顿表达水平的抑制百分率。

[0483] 表 32

[0484] BACHD 小鼠中人亨廷顿 mRNA 的抑制百分率



[0485]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	抑制%
387916	12.5	71
419581	12.5	54
	50	68
419602	12.5	72
	50	77
419628	12.5	65
	50	76
419629	12.5	87
	50	93
419640	12.5	69
	50	79
419641	12.5	61
	50	80
419642	12.5	76
	50	83

[0486] 表 33

[0487] BACHD 小鼠中小鼠亨廷顿 mRNA 的抑制百分率

[0488]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	抑制%
387916	12.5	70
419581	12.5	42
	50	86
419602	12.5	77
	50	85
419628	12.5	67
	50	86
419629	12.5	90
	50	93
419640	12.5	63
	50	84
419641	12.5	52
	50	81
419642	12.5	56
	50	83

[0489] 器官重量测量

[0490] 在研究结束时测量肝、脾和肾的重量,在表 34 中表示为相对于生理盐水对照的百分率,以体重进行标准化。

[0491] 表 34

[0492] 反义寡核苷酸处理后 BACHD 小鼠器官重量的变化百分率

[0493]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	肝	脾	肾
387916	12.5	-9	3	-4
419581	12.5	-2	-6	-1
	50	14	-1	-11
419602	12.5	10	1	-2
	50	28	9	-3
419628	12.5	-2	-7	-2
	50	-3	7	-9
419629	12.5	-7	-5	-10
	50	16	0	-8
419640	12.5	-5	-2	-8
	50	1	-20	-4
419641	12.5	-7	-10	-11
	50	-2	-13	-9
419642	12.5	-11	-21	-19
	50	-1	-8	-9

[0494] 肝功能评价

[0495] 为评价 ISIS 寡核苷酸对上文所述小鼠肝功能的作用,采用自动临床生化分析仪 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) 对转氨酶的血浆浓度进行检测。ALT 和 AST 的检测结果以 IU/L 表示,结果见表 35。

[0496] 表 35

[0497] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0498]

	剂量 (mg/kg)	ALT	AST
PBS		44	80
387916	12.5	44	75
419581	12.5	56	101
	50	390	281
419602	12.5	86	108

[0499]

	50	240	229
419628	12.5	52	110
	50	51	73
419629	12.5	104	118
	50	1262	1150
419640	12.5	36	65
	50	38	55
419641	12.5	56	103
	50	57	172
419642	12.5	40	64
	50	47	101

[0500] 研究 3

[0501] 处理

[0502] 连续 2 周,每周 2 次向 18 组 BACHD 小鼠,每组 4 只,腹腔注射给药 12.5mg/kg 或 50mg/kg ISIS 388250、ISIS 388251、ISIS 388263、ISIS 388264、ISIS 419641、ISIS 436645、ISIS 436649、ISIS 436668 或 ISIS 4366689。连续 2 周,每周 2 次向一组 4 只 BACHD 小鼠腹腔注射给药 12.5mg/kg ISIS 388241。连续 2 周,每周 2 次向一组 4 只对照组小鼠腹腔注射给药 PBS。末次给药 2 天后,使用异氟烷麻醉小鼠,抽血收集血浆,之后对小鼠进行颈椎脱臼并收集器官。

[0503] RNA 分析

[0504] 从肝脏组织中提取 RNA,用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用人引物探针 RTS2617 测定人突变亨廷顿 mRNA 水平。采用小鼠引物探针 RTS2633 测定小鼠正常亨廷顿 mRNA 水平。结果见表 36 和 37,分别以人和小鼠亨廷顿表达水平的抑制百分率计算,以 PBS 对照组作对照。所有反义寡核苷酸均能够显著抑制人亨廷顿 mRNA 水平。ISIS 388241、ISIS 388250、ISIS 388251、ISIS 388263、ISIS 388264 和 ISIS 436645 与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有三个以上错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。ISIS 436649 和 ISIS 436689 与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有三个错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。

[0505] 表 36

[0506] BACHD 小鼠中人亨廷顿 mRNA 的抑制百分率

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	抑制%
388241	12.5	32
388250	12.5	21
	50	45
388251	12.5	30
	50	34
388263	12.5	29
	50	35
388264	12.5	35
	50	42
419641	12.5	71
	50	73
436645	12.5	43
	50	48
436649	12.5	40
	50	38
436668	12.5	45
	50	69
436689	12.5	62
	50	78

[0507]

[0508] 表 37

[0509] BACHD 小鼠对小鼠亨廷顿 mRNA 的抑制百分率

[0510]

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

[0511] 器官重量测量

[0512] 在研究结束时测量肝、脾和肾的重量,在表 38 中表示为相对于生理盐水对照的百分率,以体重进行标准化。与 PBS 对照相比,以 50mg/kg 剂量的 ISIS 388263 和 ISIS 436645 处理小鼠后,其肝脏重量增加。

[0513] 表 38

[0514] 反义寡核苷酸处理后 BACHD 小鼠器官重量的变化百分率

[0515]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	肝	脾	肾
388241	12.5	1	6	9
388250	12.5	2	1	-2
	50	1	30	3
388251	12.5	4	-8	1
	50	19	19	2
388263	12.5	4	8	9
	50	23	52	1
388264	12.5	2	-2	3
	50	12	9	6
419641	12.5	-1	-9	3
	50	2	-4	3
436645	12.5	8	6	5
	50	26	25	9
436649	12.5	1	0	6
	50	0	1	3
436668	12.5	1	5	10
	50	-2	3	11
436689	12.5	-3	-5	4
	50	6	11	5

[0516] 肝功能评价

[0517] 为评价 ISIS 寡核苷酸对上文所述小鼠肝功能的作用,采用自动临床生化分析仪 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) 对转氨酶的血浆浓度进行检测。丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 的检测结果显示以 IU/L 表示,结果见表 39。

[0518] 表 39

[0519] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0520]

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

[0521]

	50	67	91
388263	12.5	51	90
	50	55	93
388264	12.5	31	59
	50	65	90
419641	12.5	39	70
	50	42	83
436645	12.5	43	82
	50	179	143
436649	12.5	35	47
	50	38	76
436668	12.5	36	73
	50	28	57
436689	12.5	31	52
	50	49	164

[0522] 研究 4

[0523] 处理

[0524] 连续 2 周,每周 2 次向 18 组 BACHD 小鼠,每组 4 只,腹腔注射给药 12.5mg/kg 或 50mg/kg ISIS 388241、ISIS 437123、ISIS 437132、ISIS 437140、ISIS 437442、ISIS 437446、ISIS 437477、ISIS 437478 或 ISIS 437490。连续 2 周,每周 2 次向一组 4 只 BACHD 小鼠腹腔注射给药 12.5mg/kg ISIS 387916。连续 2 周,每周 2 次向一组对照组小鼠,每组 4 只,腹腔注射给药 PBS。末次给药 2 天后,使用异氟烷麻醉小鼠,抽血收集血浆,之后对小鼠进行颈椎脱臼并收集器官。

[0525] RNA 分析

[0526] 从肝脏组织中提取 RNA,用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用人引物探针 RTS2617 测定人突变亨廷顿 mRNA 水平。采用小鼠引物探针 RTS2633 测定小鼠正常亨廷顿 mRNA 水平。结果见表 40 和 41,与 PBS 对照组相比,分别计算人和小鼠亨廷顿 mRNA 表达水平的抑制百分率。ISIS 388241 和 ISIS 437490 与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有三个以上错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。ISIS 437132 与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有三个错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。ISIS 437123 和 ISIS 437140 与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有两个错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。

[0527] 表 40

[0528] BACHD 小鼠中人亨廷顿 mRNA 的抑制百分率

[0529]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	抑制%
387916	12.5	51
388241	12.5	47
	50	67
437123	12.5	0
	50	21
437132	12.5	31
	50	33
437140	12.5	7
	50	32
437442	12.5	42
	50	85
437446	12.5	39
	50	70
437477	12.5	52
	50	75
437478	12.5	54
	50	78
437490	12.5	42
	50	44

[0530] 表 41

[0531] 在 BACHD 小鼠中对小鼠亨廷顿 mRNA 的抑制百分率

[0532]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	抑制%
387916	12.5	48
437442	12.5	27
	50	76
437446	12.5	38
	50	71
437477	12.5	63
	50	87

[0533]

437478	12.5	60
	50	89

[0534] 器官重量测量

[0535] 在研究结束时测量肝、脾和肾的重量,在表 42 中表示为相对于生理盐水对照的百分率,以体重进行标准化。

[0536] 表 42

[0537] 反义寡核苷酸处理后 BACHD 小鼠器官重量的变化百分率

[0538]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	肝	脾	肾
387916	12.5	1	6	12
388241	12.5	-3	16	-2
	50	-6	10	0
437123	12.5	-4	0	4
	50	4	0	-4
437132	12.5	-2	-3	-5
	50	2	-6	-2
437140	12.5	-4	11	-3
	50	4	5	-5
437442	12.5	-10	9	3
	50	-3	-20	-10
437446	12.5	-6	7	2
	50	-4	1	-1
437477	12.5	1	-2	0
	50	25	-9	-6
437478	12.5	-7	-4	-9
	50	22	4	3
437490	12.5	-5	0	-5
	50	-7	3	-9

[0539] 肝功能评价

[0540] 为评价 ISIS 寡核苷酸对上文所述小鼠肝功能的作用,采用自动临床生化分析仪 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) 对转氨酶的血浆浓度进行检测。丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 的检测结果显示以 IU/L 表示,结果见表 43。

[0541] 表 43

[0542] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0543]

	剂量 (mg/kg)	ALT	AST
PBS		32	58
387916	12.5	40	122
388241	12.5	39	93
	50	28	62
437123	12.5	38	88
	50	34	66
437132	12.5	34	52
	50	30	52
437140	12.5	30	62
	50	40	63
437442	12.5	40	106
	50	63	119
437446	12.5	35	119
	50	35	89
437477	12.5	39	68
	50	52	162
437478	12.5	37	53
	50	55	71
437490	12.5	48	71
	50	34	59

[0544] 研究 5

[0545] 处理

[0546] 连续 2 周, 每周 2 次向 11 组 BACHD 小鼠, 每组 4 只, 腹腔注射给药 12.5mg/kg ISIS 388241、ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436671、ISIS 436689、ISIS 437507、ISIS 443139、ISIS 444591 或 ISIS 444661。连续 2 周, 每周 2 次向一组 4 只对照组小鼠腹腔注射给药磷酸盐缓冲液 (PBS)。末次给药 2 天后, 使用异氟烷麻醉小鼠, 抽血收集血浆, 之后对小鼠进行颈椎脱臼并收集器官。

[0547] RNA 分析

[0548] 从肝脏组织中提取 RNA, 用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用人引物探针 RTS2617 测定人突变亨廷顿 mRNA 水平。采用小鼠引物探针 RTS2633 测定小鼠正常亨廷顿 mRNA 水平。结果见表 44 和 45, 与 PBS 对照组相比, 分别计算人和小鼠亨廷顿 mRNA 表达水平的抑制百分率。所有反义寡核苷酸均能够显著抑制人亨廷顿 mRNA 水平。ISIS 388241、ISIS 437507 和 ISIS 443139 与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有三个以上错配, 因此与对照相比其未显示出对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。ISIS 436689 与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有三个错配, 因此与对照相比其未显示出对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。

[0549] 表 44

[0550] BACHD 小鼠中人亨廷顿 mRNA 的抑制百分率



[0551]

ISIS 编号	抑制%
388241	53
419640	34
419641	63
419642	55
436665	63
436671	66
436689	57
437507	54
443139	39
444591	48
444661	50

[0552] 表 45

[0553] BACHD 小鼠中小鼠亨廷顿 mRNA 的抑制百分率

[0554]

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

[0555] 体重和器官重量测量

[0556] 在研究开始时和此后每周两次测量小鼠的体重。小鼠的体重见表 46, 以相对于研究开始时体重的变化百分率表示。结果表明在研究期间这些寡核苷酸的处理不会导致小鼠体重出现任何不良改变。

[0557] 表 46

[0558] 反义寡核苷酸处理后 BACHD 小鼠体重的变化百分率

[0559]

	第 4 天	第 7 天	第 10 天	第 12 天
PBS	-3	0	+2	+1
ISIS 388241	-2	-1	-1	+1
ISIS 419640	+1	0	+3	+4
ISIS 419641	+1	+1	+2	0
ISIS 419642	-3	-2	+1	-5
ISIS 436665	+1	+4	+5	+1
ISIS 436671	+1	+2	+5	+4
ISIS 436689	+1	+3	0	-1
ISIS 437507	-1	-2	+2	-2
ISIS 443139	-2	+6	+4	+1
ISIS 444591	-1	+1	+2	0
ISIS 444661	+1	+3	+2	0

[0560] 在研究结束时测定肝、脾和肾的重量,在表 47 中表示为相对于生理盐水对照的百分率,以体重进行标准化。

[0561] 表 47

[0562] 反义寡核苷酸处理后 BACHD 小鼠器官重量的变化百分率

[0563]

ISIS 编号	肝	脾	肾
388241	+2	+13	-7

[0564]

419640	-2	+12	-12
419641	+4	+3	-13
419642	+5	+19	-8
436665	-3	+3	-13
436671	0	+1	-18
436689	-6	-10	-12
437507	-5	-5	-14
443139	-2	-9	-13
444591	-2	-10	-12
444661	0	-16	-12

[0565] 肝功能评价

[0566] 为评价 ISIS 寡核苷酸对上文所述小鼠肝功能的作用,采用自动临床生化分析仪 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) 对转氨酶的血浆浓度进行检测。ALT 和 AST 的检

测结果均以 IU/L 表示。还采用相同的临床生化分析仪对胆红素和白蛋白的血浆水平进行检测,以 g/dL 表示。结果见表 48。

[0567] 表 48

[0568] 反义寡核苷酸处理对肝功能标记物的作用

[0569]

	ALT	AST	胆红素	白蛋白
PBS	42.5	86.5	0.2	3.1
ISIS 388241	39.3	54.5	0.3	3.0
ISIS 419640	36.8	85.8	0.2	2.9
ISIS 419641	50.0	71.8	0.2	3.0
ISIS 419642	42.8	77.0	0.1	3.0
ISIS 436665	51.5	123.0	0.2	3.0
ISIS 436671	52.0	71.0	0.1	3.0
ISIS 436689	38.3	75.3	0.2	3.1
ISIS 437507	37.0	77.5	0.1	3.0
ISIS 443139	41.3	124.8	0.2	3.0
ISIS 444591	46.5	61.3	0.2	3.0
ISIS 444661	67.5	109.8	0.2	3.1

[0570] 肾功能检测

[0571] 为评价 ISIS 寡核苷酸对上文所述小鼠肾功能的作用,采用自动临床生化分析仪 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) 对血液尿素氮 (BUN) 和肌酸酐的血浆浓度进行检测。结果见表 49,以 mg/dL 表示。

[0572] 表 49

[0573] 给药反义寡核苷酸对肾功能标记物的作用

[0574]

	BUN	肌酸酐
PBS	24.0	0.17
ISIS 388241	22.6	0.17

ISIS 419640	21.4	0.16
ISIS 419641	19.9	0.16
ISIS 419642	23.6	0.18
ISIS 436665	20.2	0.17
ISIS 436671	22.6	0.17
ISIS 436689	19.2	0.18
ISIS 437507	19.9	0.16
ISIS 443139	23.3	0.16
ISIS 444591	23.5	0.18
ISIS 444661	25.4	0.18

[0575] 其他代谢参数检测

[0576] 为评价 ISIS 寡核苷酸对上文所述小鼠其他代谢功能的作用,采用自动临床生化分析仪 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) 对葡萄糖、胆固醇和甘油三酯的血浆浓度进行检测。结果见表 50,以 mg/dL 表示,结果表明这些寡核苷酸的处理不会导致这些代谢标记物的水平在对照组和给药组之间发生任何不良改变。

[0577] 表 50

[0578] 反义寡核苷酸处理对代谢标记物的作用

[0579]

	葡萄糖	胆固醇	甘油三酯
PBS	198	142	225
ISIS 388241	197	133	185
ISIS 419640	198	132	189
ISIS 419641	188	140	219
ISIS 419642	184	128	192
ISIS 436665	199	134	152
ISIS 436671	196	148	174
ISIS 436689	194	132	174

ISIS 437507	198	139	155
ISIS 443139	178	122	239
ISIS 444591	202	145	263
ISIS 444661	180	140	247

[0580] 实施例 4 :向 BACH D 小鼠纹状体推注给药针对亨廷顿 mRNA 的反义寡核苷酸

[0581] 向 BACHD 小鼠特定脑区纹状体推注给药 ISIS 寡核苷酸,其目的为在脑组织中筛选寡核苷酸针对人和小鼠亨廷顿 mRNA 表达的活性。

[0582] 处理和手术

[0583] 向各组 BACHD 小鼠,每组 4 只,给药 ISIS 388241、ISIS 419628、ISIS 419637、ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436671、ISIS 436664、ISIS 436689、ISIS 436754、ISIS 437168、ISIS 437175、ISIS 437441、ISIS 437442、ISIS 437507、ISIS 437527、ISIS 443139、ISIS 444578、ISIS 444564、ISIS 444591、ISIS 444607、ISIS 444608、ISIS 444515、ISIS 444618、ISIS 444627、ISIS 444652、ISIS 444658、ISIS 444659、ISIS 444660、ISIS 444661 或 ISIS 444663,以 3  $\mu$ g、10  $\mu$ g 或 25  $\mu$ g 浓度向纹状体单次推注递送。

[0584] 4 只对照组 BACHD 小鼠类似地给药 PBS。向 7 组小鼠,每组 4 只,给药 ISIS 388241,结果以 28 只小鼠的平均数据表示。向 2 组 BACHD 小鼠,每组 4 只,给药 ISIS 419628,结果以 8 只小鼠的平均数据表示。推注 7 天后,使用异氟烷将小鼠安乐死并收集器官。将动物断头并从脑中分离出纹状体组织。

[0585] RNA 分析

[0586] 从纹状体组织中提取 RNA,用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用人引物探针 RTS2617 测定人突变亨廷顿 mRNA 水平。采用小鼠引物探针 RTS2633 测定小鼠正常亨廷顿 mRNA 水平。人亨廷顿 mRNA 水平的结果见表 51,以相对于 PBS 对照组的抑制百分率表示。所有反义寡核苷酸均能剂量依赖性的抑制人亨廷顿 mRNA 水平。小鼠亨廷顿 mRNA 水平的结果见表 52,以相对于 PBS 对照组的抑制百分率表示。

[0587] 将使用的寡核苷酸浓度对各种属亨廷顿 mRNA 表达水平绘制抑制百分率曲线,通过上述曲线计算各寡核苷酸对人亨廷顿 mRNA 和小鼠亨廷顿 mRNA 的有效剂量 ( $ED_{50}$ ),记录与相应的对照值相比,各种属亨廷顿 mRNA 的表达达到 50%抑制时的浓度。各反义寡核苷酸对人和小鼠亨廷顿 mRNA 的  $ED_{50}$  ( $\mu$ g) 参见于表 51 和 52。

[0588] ISIS 388241、ISIS 436684、ISIS 436754、ISIS 437175、ISIS 437507、ISIS 443139 和 ISIS 444584 均与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有 8 个或以上碱基对错配,因此与对照相比其未显示对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。ISIS 437168 和 ISIS 43744 均与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有 2 个错配,因此与对照相比其未显示对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。ISIS 436689 与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有 3 个错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。

[0589] 表 51

[0590] 反义寡核苷酸对体内人亨廷顿 mRNA 水平的抑制百分率和 ED<sub>50</sub>

ISIS 编号	3 mg	10 mg	25 mg	ED <sub>50</sub>
388241	33	55	68	7.4
419628	49	58	83	5.1
419637	40	62	79	6.1
419640	52	64	77	4.8
419641	71	77	89	2.2
419642	67	70	83	3.0
436665	52	71	60	5.8
436671	68	80	84	2.4
436684	2	18	37	36.9
436689	27	63	81	7.0
436754	31	54	61	10.5
437168	2	49	60	15.2
437175	0	53	64	12.9
437441	3	32	38	35.3
437442	38	50	56	11.9
437507	38	59	79	6.6
437527	37	47	59	11.9
443139	39	61	70	6.7
444578	51	66	75	4.6
444584	30	63	71	7.8
444591	60	54	70	5.6

[0591]

444607	57	69	75	3.2
444608	67	68	82	3.1
444615	47	55	91	5.2
444618	57	64	83	4.0
444627	47	70	61	5.0
444652	36	62	66	7.8
444658	60	66	79	3.6
444659	61	67	84	3.4
444660	55	62	66	4.2
444661	48	57	70	6.4
444663	42	60	80	5.5

[0592]

[0593] 表 52

[0594] 反义寡核苷酸对体内小鼠亨廷顿 mRNA 水平的抑制百分率和 ED<sub>50</sub>

[0595]

ISIS 编号	3 mg	10 mg	25 mg	ED <sub>50</sub>
419628	50	55	83	5.1
419637	63	79	86	2.6
419640	51	60	86	4.9
419641	65	80	87	2.7
419642	69	73	88	2.5
436665	68	82	66	2.7
436671	75	87	90	2
437442	30	53	82	9
437527	67	73	90	2.7
444578	50	65	74	4.9
444591	69	69	81	2.8
444607	57	70	75	3.8
444608	70	72	90	2.5
444615	30	37	88	9.5
444618	66	71	90	2.8
444627	41	60	57	8.8
444652	47	62	66	4.7
444658	60	62	85	3.9
444659	54	62	85	4.2
444660	42	48	64	9.5
444661	49	57	74	5.9
444663	42	65	84	5.1

[0596] 以星号标注的十个化合物与 ISIS 388241 相比具有更好的 ED<sub>50</sub>。

[0597] 实施例 5 :检测向大鼠纹状体组织推注反义寡核苷酸的神经毒性作用

[0598] 选择了约 30 种具有较高耐受性和较高效果的化合物。随后,对大鼠 CNS 推注给药化合物后对其进行检测,以进一步评价其神经毒性。

[0599] 向 Sprague-Dawley 大鼠特定脑区纹状体推注给药 ISIS 寡核苷酸,其目的为以小神经胶质标记物 AIF1 诱导作用的筛选作为 CNS 毒性检测指标。

[0600] 处理和手术

[0601] 向各组 Sprague-Dawley 大鼠,每组 4 只,给药 ISIS 387916、ISIS 388241、ISIS 419627、ISIS 419628、ISIS 419629、ISIS 419630、ISIS 419636、ISIS 419637、ISIS419640、ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436668、ISIS 4196671、ISIS436684、ISIS 436689、ISIS 436754、ISIS 443168、ISIS 437175、ISIS 437441、ISIS 437442、ISIS 437507、ISIS 437527、ISIS 443139、ISIS 444578、ISIS 444584、ISIS 444591、ISIS 444607、ISIS 444608、ISIS 444615、ISIS 444618、ISIS 444627、ISIS 444652、ISIS 444658、ISIS 444659、ISIS 444660、ISIS 444661 或 ISIS 444663,以 50 μg 浓度向纹状体单次推注递送。

[0602] 一组 4 只对照组大鼠类似地用 PBS 处理。一组 4 只大鼠类似地用 ISIS 104838 处理作为阴性对照组,所述 ISIS 104838 为针对 TNF-α 的反义寡核苷酸。向 4 组大鼠,每组 4

只, 给药 ISIS 387916, 结果以 16 只大鼠的平均数据表示。向 2 组大鼠, 每组 4 只, 给药 ISIS 419628, 结果以 8 只大鼠的平均数据表示。在本研究中还检测了在全身给药研究中具有毒性指示作用的 ISIS 419629、ISIS 444584 和 ISIS 444618( 实施例 3)。推注 7 天后, 使用异氟烷将大鼠安乐死并收集器官。将动物断头并从脑中分离出纹状体组织。

[0603] AIF1 表达水平的 RNA 分析

[0604] 从纹状体组织中提取 RNA, 用于对 AIF1mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用大鼠引物探针 rAif1\_LTS00219( 正向序列 AGGAGAAAAACAAAGAACCACAGAA, 本申请中命名为 SEQ ID NO :46 ;反向序列 CAATTAGGGCAACTCAGAAATAGCT, 本申请中命名为 SEQ ID NO :47 ;探针序列 CCAACTGGTCCCCAGCCAAGAX, 本申请中命名为 SEQ ID NO :48) 测定大鼠 AIF1 水平。结果以相对于 PBS 对照的 AIF1 表达百分率计算, 见表 53。在全身给药研究中( 实施例 3) 具有毒性指示作用的 ISIS 419629、ISIS 444584 和 ISIS 444618 在本研究中仍具有毒性指示作用( 比生理盐水对照高 300%)。后续研究的结果显示 ISIS 444584 具有神经耐受性且其毒性指示作用可以忽略( 参见实施例 16 和 17)。

[0605] 表 53

[0606] 作为神经毒性检测指标的体内 AIF1mRNA 水平的表达百分率



[0607]

ISIS 编号	表达%
104838	111
387916	870
388241	236
419627	168
419628	497
419629	247
419630	227
419636	464
419637	275
419640	305
419641	206
419642	173
436665	217
436668	447
436671	239
436684	700
436689	149
436754	125
437168	130
437175	131
437441	158
437442	157
437507	133
437527	184
443139	143
444578	352
444584	317
444591	194

[0608]

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

[0609] 亨廷顿 mRNA 表达水平的 RNA 分析

[0610] 从纹状体组织中提取 RNA,用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用大鼠引物探针 rHtt\_LTS00343(正向序列 CAGAGCTGGTGAACCGTATCC,本申请中命名为 SEQ

ID NO :49 ;反向序列 GGCTTAAGCAGGGAGCCAAAA,本申请中命名为 SEQ ID NO :50 ;探针序列 ACTTCATGATGAGCTCGGAGTTCAACX,本申请中命名为 SEQ ID NO :51) 测定大鼠亨廷顿 mRNA 水平。结果以相对于 PBS 对照的亨廷顿 mRNA 表达降低百分率计算,见表 54。ISIS 388241、ISIS 436684、ISIS 436754、ISIS 437175、ISIS 437507 和 ISIS 443139 均与大鼠亨廷顿基因序列 (SEQ ID NO :5) 之间具有 6 个碱基对或以上错配,因此与对照相比其未显示出对大鼠 mRNA 水平的显著抑制。ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 436665、ISIS 436668、ISIS 437442、ISIS 444615 和 ISIS 444627 均与大鼠亨廷顿基因序列 (SEQ ID NO :5) 之间具有 1 个碱基对错配,因此与对照相比其未显示出对大鼠 mRNA 水平的显著抑制。ISIS 437168 和 ISIS 437441 均与大鼠亨廷顿基因序列 (SEQ ID NO :5) 之间具有 2 个碱基对错配,因此与对照相比其未显示出对大鼠 mRNA 水平的显著抑制。ISIS 436689 和 ISIS 444584 均与大鼠亨廷顿基因序列 (SEQ ID NO :5) 之间具有 3 个碱基对错配,因此与对照相比其未显示出对大鼠 mRNA 水平的显著抑制。

[0611] 表 54

[0612] 大鼠中大鼠亨廷顿 mRNA 水平的降低百分率

[0613]

ISIS 编号	降低%
------------	-----

387916	70
419627	67
419628	57
419629	85
419630	11
419636	53
419637	84
436671	77
437527	86
444578	72
444591	35
444607	57
444608	68
444618	56
444652	75
444658	61
444659	55
444660	63
444661	52
444663	59

[0614]

[0615] 实施例 6 :脑室内给药针对亨廷顿 mRNA 的反义寡核苷酸——BACHD 小鼠中的耐受性研究

[0616] 通过 BACHD 小鼠脑室内给药,对所选化合物与此前设计的化合物 ISIS 388241 进行比较。

[0617] 根据体外效果、全身效果和全身耐受性以及 CNS 效果和耐受性的结果,选择了所选化合物及基准 388241。

[0618] 向 BACHD 小鼠特定脑区,右侧脑室,进行脑室内给药 ISIS 寡核苷酸,其目的为评价小鼠脑室内给药的耐受性。

[0619] 处理和手术

[0620] 向各组 BACHD 小鼠,每组 5 只,给药 ISIS 388241、ISIS 437507、ISIS 443139、ISIS 419640、ISIS 419641、ISIS 419642、ISIS 444591、ISIS 436665、ISIS 436671、ISIS 444661 或 ISIS 436689,采用 Alzet 2002 泵以 12  $\mu$  L/天的速率向脑室内递送,连续 2 周,150  $\mu$  g/天。4 只对照组 BACHD 小鼠类似地给药 PBS。按照下述方法为小鼠手术植入泵:使用 3% 的异氟烷将小鼠逐一麻醉以植入泵。两周后,再次将小鼠麻醉并手术将泵取出。让动物恢复两周以上后处死。

[0621] 在处理期和恢复期每周测定一次小鼠的体重。4 周后,使用异氟烷将小鼠安乐死并断头。从前部和后部采集脑组织。

[0622] RNA 分析

[0623] 从插管部位前皮质和后脑部分的右侧半球中提取 RNA,用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用人引物探针 RTS2617 测定人突变亨廷顿 mRNA 水平。采用小鼠引物探针 RTS2633 测定小鼠正常亨廷顿 mRNA 水平。结果以人和小鼠亨廷顿 mRNA 表达水平相对于对照的抑制百分率计算,分别见表 56 和 57。所有反义寡核苷酸均能够显著抑制人亨廷顿 mRNA 水平。ISIS 388241、ISIS 437507 和 ISIS 443139 均与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO : 3) 之间具有 8 个碱基对或以上错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。ISIS 444591 与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有 1 个错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。ISIS 436689 与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有 3 个错配,因此与对照相比其未显示出对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。

[0624] 表 56

[0625] BACHD 小鼠脑室内给药反义寡核苷酸后人亨廷顿 mRNA 水平的降低百分率

[0626]

ISIS 编号	小鼠数	前皮质	后皮质
388241	3	82	70
419640	1	60	46
419641	2	75	66
419642	3	29	42
436665	5	62	38
436671	3	69	77
436689	3	49	40
437507	3	77	66
443139	5	93	90
444591	5	79	78

[0627] 表 57

[0628] BACHD 小鼠脑室内给药反义寡核苷酸后小鼠亨廷顿 mRNA 水平的降低百分率

[0629]

ISIS 编号	小鼠数	前皮质	后皮质
419640	1	22	34
419641	2	40	26
419642	3	63	71
436665	5	72	56
436671	3	80	71

[0630] 体重测量

[0631] 在研究开始时测定小鼠的体重,此后每周测一次。小鼠的体重见表 58,表示为相对于研究开始时体重的变化百分率。将体重作为小鼠对反义寡核苷酸脑室内给药耐受性的检测指标。“n. d.”表示在这一时间段未获得数据。

[0632] 表 58

[0633] 在反义寡核苷酸处理期间 BACHD 小鼠的体重变化百分率

[0634]

	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
PBS	-1	+2	+6	+6
ISIS 388241	+3	+11	+15	+7
ISIS 437507	+21	+10	+13	-4
ISIS 443139	+10	+10	+16	+12
ISIS 419640	+21	+11	-10	+9
ISIS 419641	+24	+3	-5	-12
ISIS 419642	+45	+39	+12	+1
ISIS 444591	+18	+38	+27	+17
ISIS 436665	+34	+43	+23	+9
ISIS 436671	+19	+17	+11	0
ISIS	+19	-10	-21	n.d.

[0635]

444661				
ISIS 436689	+49	+40	+2	-17

[0636] 小鼠存活情况

[0637] 在整个研究期间评价小鼠的存活情况。下表 59 列出了 ISIS 寡核苷酸处理的各组小鼠和对照组的存活情况。

[0638] 表 59

[0639] 反义寡核苷酸处理期间的存活数

[0640]

	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
PBS	5	5	5	5
ISIS 388241	4	3	3	3
ISIS 437507	5	5	4	4
ISIS 443139	5	5	5	5
ISIS 419640	5	5	4	1
ISIS 419641	5	5	4	2
ISIS 419642	5	5	4	2
ISIS 444591	5	5	5	5
ISIS 436665	5	5	5	5
ISIS 436671	4	4	3	3
ISIS 444661	5	5	1	0
ISIS 436689	4	4	4	3

[0641] 实施例 7 :C57/BL6 小鼠脑室内给药针对亨廷顿的反义寡核苷酸

[0642] 向野生型 C57/BL6 小鼠选定脑区,右侧脑室,进行脑室内给药 ISIS 寡核苷酸,其目的为评价寡核苷酸对这些小鼠亨廷顿 mRNA 的效果。

[0643] 处理和手术

[0644] 向各组 C57/BL6 小鼠,每组 10 只,给药 ISIS 408737 (5' TCCTAGTGTTACATTACCGC 3' (SEQ ID NO :52), SEQ ID NO :3 的起始位点为 5263),采用 Alzet 2002 泵以 0.5  $\mu$ L/ 天的速率向脑室内递送,连续 7 天或 14 天,50  $\mu$ g/ 天。6 只对照组 C57/BL6 小鼠类似地给药 PBS。按照下述方法为小鼠手术植入泵:简而言之,按照生产厂商的说明书组装 Alzet 渗透泵 (2002 型)。植入前 24 小时,在泵中加入含有反义寡核苷酸的溶液,37 $^{\circ}$ C 孵育过夜。使用 3% 的异氟烷麻醉动物并将其置于立体定位仪上。对手术部位进行消毒后,沿颅骨中线切开,并在后部形成皮下袋,在其中植入已灌装好的渗透泵。在右侧脑室上方的颅骨上钻一个小孔。将一个套管通过塑料导管与渗透泵连接,随后将其置于脑室中并用乐泰胶固定。缝合切口。连续 7 或 14 天输注反义寡核苷酸或 PBS,随后按照经动物保护和委员会批准的人道方案对动物进行安乐死。收集脑和脊髓组织并在液氮中速冻。冷冻前,使用小鼠脑模板将脑组织横切为 5 部分 (S1、S2、S3、S4 和 S5)。1 至 5 部分之间各间隔约 2mm, S1 为最前部, S5 为最后部。

[0645] RNA 和蛋白分析

[0646] 使用 RNeasy Protect Mini 试剂盒 (Qiagen, Mississauga, ON, Canada) 从小鼠脑和脊髓中提取总 RNA,用于使用 RNeasy Mini prep 试剂盒 (Qiagen) 对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。在 ABI Prism 7700 序列检测仪 (Applied Biosystems) 上进行 Q-PCR 反

应和分析。采用小鼠引物探针 ABI#Mm01213820\_ml (Applied Biosystems) 测定小鼠亨廷顿 mRNA 水平,并肽酰脯氨酰异构酶 A mRNA 的水平进行标准化。按照此前描述的方法,利用小鼠脑片制备蛋白裂解产物 (Li S.H. and LiX. J., Methods in Molecular Biology (2008), 217:1940-6029)。在 3-8% tris- 醋酸盐凝胶中将裂解产物电泳,并使用 iBlot 干印记系统转印 (Invitrogen)。使用抗- $\beta$  微管蛋白 (Chemicon) 和与小鼠亨廷顿蛋白特异性反应的单克隆 MAB2166 抗体 (Millipore) 检测印记。使用 Odyssey V3.0 软件对免疫印记进行定量。结果见表 60,表示为与 PBS 对照相比的降低百分率,结果表明在第 7 天和第 14 天反义寡核苷酸能够显著抑制亨廷顿 mRNA 和蛋白水平。

[0647] 表 60

[0648] C57/BL6 小鼠中小鼠亨廷顿 mRNA 的抑制百分率

[0649]

	第 7 天	第 14 天
mRNA	66	68
蛋白	21	49

[0650] 实施例 8 :向恒河猴脑室内给药针对亨廷顿 mRNA 的反义寡核苷酸

[0651] 向恒河猴选定脑区,侧脑室,进行脑室内给药 ISIS 寡核苷酸,其目的为筛选寡核苷酸在脑组织中针对亨廷顿 mRNA 表达的活性。

[0652] 处理和手术

[0653] 分别向两组恒河猴,每组 3 只,给药 0.635mg/ml (1.5mg/天) 或 1.67mg/ml (4mg/天) ISIS 436689,连续 4 周采用独立的便携式泵 (Pegasus Vario) 以 0.05ml/hr 的速率向脑室内递送。2 只对照组恒河猴以类似方式给药 PBS。各组双侧给药 ISIS 436689。一只动物仅单侧 (右侧脑室) 给药 4mg/天剂量的 ISIS 436689。

[0654] 动物术后恢复 10 天后开始输注。在术后恢复期,持续以 0.05mL/h 的流速向动物脑室内输注 PBS,每个脑室使用一个便携式输液泵。在恢复期结束时,将各套管与置于灵长类护套 (Lomir,PJ-02NB) 中的独立便携式泵 (Pegasus Vario) 相连。泵保持连接直至输注期结束。给药 4 周后,将动物安乐死,收集脑、肝和肾。

[0655] htt mRNA 的 RNA 分析

[0656] 从前尾状核、后尾状核、颞叶皮质、顶叶皮质、下丘脑、中脑、海马和脊髓,以及肝和肾中提取 RNA,用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用人引物探针 RTS2617 测定亨廷顿 mRNA 水平,并用猴环亲素 A 水平进行标准化。结果以相对于 PBS 对照的亨廷顿 mRNA 表达抑制百分率计算,见表 61。ISIS 436689 显著抑制 CNS 中的人亨廷顿 mRNA 水平。

[0657] 表 61

[0658] 向恒河猴脑室内给药反义寡核苷酸后亨廷顿 mRNA 水平的降低百分率

[0659]

组织	剂量 (mg/天)			
	1.5 (双侧)	4 (双侧)	4 (右单侧)	4 (左单侧)
前尾状核	59	49	85	12
后尾状核	52	81	63	0
颞叶皮质	10	34	41	31
顶叶皮质	22	38	46	24
下丘脑	59	71	35	100
中脑	32	38	2	0
海马	18	18	28	10
颈髓	58	65	n.d.	n.d.
胸髓	50	67	n.d.	n.d.
腰髓	49	62	n.d.	n.d.
肝脏	0	13	n.d.	n.d.
肾脏	0	13	n.d.	n.d.

[0660] n. d. =无数据

[0661] 实施例 9 :向 C57/BL6 小鼠单次推注给药 ISIS 387898 后,其在纹状体中的半衰期检测

[0662] 向 C57/BL6 小鼠纹状体单次推注给药 ISIS 387898,其目的为测定反义寡核苷酸在该组织中的半衰期和作用持续时间,所述反义寡核苷酸针对亨廷顿 mRNA 表达。

[0663] 处理

[0664] 向 40 只 C57/BL6 小鼠给药 ISIS 387898 (5' CTCGACTAAAGCAGGATTTC 3' (SEQ ID NO :53) ;SEQ ID NO :1 的起始位点 4042 和 SEQ ID NO :3 的起始位点 4001), 以与实施例 5 所述的相似方式单次推注递送 50  $\mu$ g。以类似方式向对照 C57/BL6 小鼠 (8 只) 给药 PBS。在不同时间点将各组小鼠,每次 4 只,安乐死,以与实施例 5 所述的相似方式提取纹状体组织。

[0665] RNA 分析

[0666] 从纹状体组织中提取 RNA,用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用小鼠引物探针 RTS2633 测定小鼠正常亨廷顿 mRNA 水平。结果见表 62,表示为相对于第 7 天时的 PBS 对照组的抑制百分率。可以观察到 ISIS 387898 的抑制作用持续至少 91 天。

[0667] 表 62

[0668] 单次推注给药 ISIS 387898 后在不同时间点对 C57/BL6 纹状体中鼠亨廷顿 mRNA 表达的作用

[0669]

给药	给药后的天数	抑制%
ISIS 387898	1	66
	7	74
	14	68
	21	77
	28	75
	50	63
	73	55
	91	48
PBS	50	5

[0670] 脑内反义寡核苷酸浓度分析：

[0671] 将脑组织切碎、称重、匀浆并采用酚/氯仿液-液提取法提取。随后在苯基键合柱中对上清液进行固相提取, 然后进行毛细管凝胶电泳电动力学进样。凝胶填充毛细管电泳分析使用 A P/ACE MDQ 毛细管电泳仪 (Beckman Coulter, Fullerton, CA)。通过 260nm 处的 UV 吸收检测寡核苷酸峰。

[0672] 将 ISIS 387898 在脑中的浓度 ( $\mu\text{g/g}$ ) 对人亨廷顿 mRNA 表达情况绘图 (表 63 和图 1), 所述人亨廷顿表达为相对于 PBS 对照的百分率。计算使亨廷顿 mRNA 表达达到 50% 抑制的 ISIS 387898 浓度 ( $EC_{50}$ )。测定  $EC_{50}$  为  $0.45 \mu\text{g/g}$ 。同样将 ISIS 387898 在脑组织中的时间依赖性浓度和相应的亨廷顿 mRNA 表达百分率绘图 (表 64 和图 2), 计算得到寡核苷酸的半衰期为 21 天。

[0673] 表 63

[0674] ISIS 387898 在脑组织中的浓度及其对 htt mRNA 表达的作用 (以相对于对照的百分率来表示)

[0675]

浓度	mRNA
( $\mu\text{g/g}$ )	表达%
0	105.0
25	28.8
50	28.2
75	27.9
100	27.8



125	27.8
-----	------

[0676] 表 64

[0677] ISIS 387898 在脑组织中的时间依赖性浓度及其对 htt mRNA 表达的作用（以相对于对照的百分率来表示）

[0678]

时间 (天)	浓度 ( $\mu\text{g/g}$ )	mRNA 表达%
1	116	35
7	65.7	27
14	30	32
23	34.9	24
30	12.2	26
51	2.1	38
73	1.4	47
92	1.1	53

[0679] 实施例 10 :脑室内给药 ISIS 387898 后在 BACHD 小鼠侧脑室内的半衰期检测

[0680] 向 BACHD 小鼠侧脑室进行脑室内给药 ISIS 387898,其目的为测定针对亨廷顿 mRNA 表达的反义寡核苷酸在该组织中的半衰期和作用持续时间。

[0681] 处理

[0682] 向 28 只 BACHD 小鼠给药 ISIS 387898,连续 2 周以与实施例 9 所述的相似方式脑室内递送,75  $\mu\text{g/g}$ /天。以实施例 9 所述的相似方式向 28 只对照 BACHD 小鼠给药 PBS。在每 2 周时间点,将各处理组和对照组中的每组 4 只小鼠安乐死,以与实施例 9 所述相似的方式提取前皮质组织。

[0683] RNA 分析

[0684] 从右半球前侧和后侧至套管插入位点,提取 RNA 用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用人引物探针 RTS2617 测定人突变亨廷顿 mRNA 水平。采用小鼠引物探针 RTS2633 测定小鼠正常亨廷顿 mRNA 水平。人突变亨廷顿 mRNA 表达水平见表 65,以相对于 PBS 对照组测得平均值的抑制百分率表示。小鼠正常亨廷顿 mRNA 表达水平见表 66,以相对于 PBS 对照组测得平均值的抑制百分率表示。可以观察到 ISIS 387898 的抑制作用持续 91 天。

[0685] 表 65 脑室内给药 ISIS 387898 在不同时间点对人亨廷顿 mRNA 表达的作用

[0686]

给药	给药 后天数	前侧	后侧
ISIS 387898	14	74	65
	28	67	61
	42	70	61
	56	57	52
	70	57	43
	91	41	61
	127	28	16
	PBS	14	0
28		0	0
42		1	0
56		9	10
70		13	10
91		13	25
127		11	0

[0687] 表 66

[0688] 脑室内给药 ISIS 387898 在不同时间点对小鼠亨廷顿 mRNA 表达的作用

[0689]

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

[0690]

	56	74	69
	70	73	58
	91	39	63
	127	39	0
PBS	14	0	0
	28	0	0
	42	0	0
	56	17	14
	70	5	24
	91	9	17
	127	32	0

[0691] 脑内反义寡核苷酸浓度分析：

[0692] 采用与实施例 9 相似的方法处理脑组织。将 ISIS 387898 在脑前皮质中的浓度 ( $\mu\text{g/g}$ ) 对人亨廷顿 mRNA 的抑制绘图 (表 67 和图 3), 所述人亨廷顿 mRNA 的抑制为相对于 PBS 对照的百分率, 经计算  $EC_{50}$  为  $26.4 \mu\text{g/g}$ 。同样将 ISIS 387898 在脑组织中的时间依赖

性浓度绘图 (表 68 和图 4), 寡核苷酸的半衰期经计算为 21 天。

[0693] 表 67

[0694] ISIS 387898 在脑组织中的浓度及其对 htt mRNA 表达的作用 (以相对于对照的百分率表示)

浓度 ( $\mu\text{g/g}$ )	mRNA 表达%
0	105
10	90.7
100	19.3
200	14.3
300	13.2
400	12.7
500	12.5
600	12.4

[0695]

[0696] 表 68

[0697] ISIS 387898 在脑组织中的时间依赖性浓度及其对 htt mRNA 表达的作用 (以相对于对照的百分率表示)

末次给药后天数	浓度 ( $\text{mg/g}$ )	mRNA 表达%
14	554.3	12
28	219.8	15
42	154	13
56	146.9	32
70	48.3	28
91	46.1	66
127	11.8	90

[0698]

[0699] 实施例 11 : 脑室内给药 ISIS 388241 和 ISIS 443139 后在 BACHD 小鼠侧脑室内的半衰期检测

[0700] 向 BACHD 小鼠侧脑室内给药 ISIS 388241 或 ISIS 443139, 其目的为测定针对亨廷顿 mRNA 表达的反义寡核苷酸在该组织中的半衰期和作用持续时间。

[0701] 处理

[0702] 向 20 只 BACHD 小鼠给药 ISIS 38241, 连续 2 周以与实施例 9 所述相似的方式脑室内递送,  $50 \mu\text{g}/\text{天}$ 。向 20 只 BACHD 小鼠给药 ISIS 443139, 连续 2 周以与实施例 9 所述相似的方式脑室内递送,  $50 \mu\text{g}/\text{天}$ 。以实施例 9 所述相似的方式向 20 只对照 BACHD 小鼠给药 PBS。在每 2 周时间点, 将各处理组和对照组小鼠中的每组 4 只安乐死, 以与实施例 9 所述相似的方式提取组织。

[0703] RNA 分析

[0704] 从右半球前侧和后侧至套管插入位点提取 RNA, 用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用人引物探针 RTS2617 测定人突变亨廷顿 mRNA 水平。结果见表 69, 以相对于

PBS 对照组测得的平均值的抑制百分率表示。可以观察到 ISIS 388241 和 ISIS 443139 的抑制作用持续至少 16 周。

[0705] ISIS 388241 及其混合骨架等效物 ISI S443139 与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO : 5) 之间具有 3 个以上错配, 因此与对照相比其未显示出对小鼠 mRNA 水平的显著抑制。

[0706] 表 69

[0707] 脑室内给药 ISIS 388241 和 ISIS 443139 后在不同时间点对人亨廷顿 mRNA 表达的作用

[0708]

给药	给药后周数	前侧	后侧
ISIS 388241	0	63	64
	4	79	56
	8	67	51
	12	76	68
	16	35	34
ISIS 443139	0	35	55
	4	20	62
	8	61	59
	12	67	53
	16	46	37
PBS	0	15	10
	4	0	2
	8	5	0
	12	32	4
	16	6	2

[0709] 脑内反义寡核苷酸浓度分析:

[0710] 采用与实施例 9 相似的方法处理脑组织。将 ISIS 388241 在后脑组织中的时间依赖性浓度绘图 (表 70 和图 5), 根据 20 天的结果计算寡核苷酸的半衰期。将 ISIS 443139 在后脑组织中的时间依赖性浓度绘图 (表 71 和图 6), 根据 20 天的结果计算寡核苷酸的半衰期。

[0711] 表 70

[0712] ISIS 384241 在脑组织中的浓度及其对 htt mRNA 表达的作用 (以相对于对照的百分率表示)

[0713]

末次给药后天数	浓度 ( $\mu\text{g/g}$ )	mRNA 表达%
0	170.3	36
28	65.2	43
56	13	49
84	8.2	32

[0714]	112	6.9	66
--------	-----	-----	----

[0715] 表 71

[0716] ISIS 443139 在脑组织中的浓度及其对 htt mRNA 表达的作用（以相对于对照的百分率表示）

[0717]	末次给药后天数	浓度 (μg/g)	mRNA 表达%
	0	71.3	45
	28	47.4	38
	56	11.3	41
	84	11.1	46
	112	5.6	63

[0718] 实施例 12 : 突变亨廷顿的反义抑制对 BACHD 小鼠运动能力的影响

[0719] 通过脑室内给药用 ISIS 寡核苷酸处理 BACHD 小鼠, 其目的为评价针对亨廷顿 mRNA 表达的寡核苷酸对运动能力的影响, 所述评价通过转棒试验进行。

[0720] 处理

[0721] 加速转棒试验在 Ugo Basile 转棒上进行。将动物置于转速为 2RPM 的转棒上, 5 分钟后将转棒加速至 40RPM。记录掉落时间。将掉落时间定义为动物从转棒上掉落, 或停止奔跑、挂在转棒上以及随之转动的时间。给药前一周, 在转棒上训练六月龄 BACHD 小鼠及其非转基因的同窝小鼠。其由三次连续训练组成, 每次 5 分钟, 各次训练之间间隔 20 分钟的休息期。随后对一组 BACHD 小鼠 (15 只) 给药 ISIS 388241, 连续 2 周以 12 μL/ 天的速率通过 Alzet 2002 泵递送, 50 μg/ 天。小鼠手术植入泵的方式与实施例 6 所述的方式相似。以相似方式给药对照组 BACHD 小鼠 (14 只) PBS。以相似方式对对照组非转基因同窝小鼠 (9 只) 给药 PBS。

[0722] 转棒能力试验

[0723] 处理期结束后, 将泵除去, 并在两周后, 进行首次处理后的转棒试验。每月分析一次转棒行为直到小鼠 11 月龄为止。每月将动物置于转棒上一天, 进行 3 轮试验, 共进行 2 天。结果见图 7 和表 72, 以秒数表示掉落时间。处理前测定 6 月龄的基线值, 选择的时间点即为试验进行时小鼠的月龄数。数据表明与未处理的 BACHD 小鼠相比, ISIS 388241 处理的 BACHD 小鼠掉落时间延长。

[0724] 表 72

[0725] 突变亨廷顿 mRNA 的反义抑制对掉落时间 (秒) 的影响

[0726]

	6 个月	7 个月	8 个月	9 个月	10 个月	11 个月
ISIS 388241	97	108	154	148	144	159
PBS 对照	94	117	115	104	99	92
非转基因对照	197	198	215	207	198	199

[0727] 实施例 13:突变人亨廷顿和野生型小鼠亨廷顿 mRNA 的反义抑制对 BACHD 小鼠运动能力的影响

[0728] 将 ISIS 寡核苷酸通过脑室内给药,以处理 BACHD 小鼠,其目的为通过转棒试验评价寡核苷酸对运动能力的影响,所述寡核苷酸针对亨廷顿 mRNA 表达。

[0729] 处理

[0730] 加速转棒试验在 Ugo Basile 转棒上进行。将动物置于转速为 2RPM 的转棒上,5 分钟后将转棒加速至 40RPM。记录掉落时间。将掉落时间定义为动物从转棒上掉落,或停止奔跑、挂在转棒上以及随之转动的时间。给药前一周,在转棒上训练二月龄 BACHD 小鼠及其非转基因同窝小鼠。其由三次连续训练组成,每次 5 分钟,各次训练之间间隔 20 分钟的休息期。随后分别向各组 BACHD 小鼠(每组 17-21 只)给药 ISIS 388241(50  $\mu$ g/天)、ISIS 408737(75  $\mu$ g/天)或 ISIS 387898(75  $\mu$ g/天),连续 2 周以 0.5  $\mu$ L/小时的速率通过 Alzet 2002 泵递送。小鼠手术植入泵的方式与实施例 6 所述的方式相似。以相似方式用 PBS 处理对照组 BACHD 小鼠(20 只)。还以相似方式用 ISIS 寡核苷酸或 PBS 处理各组非转基因对照小鼠。

[0731] 转棒能力试验

[0732] 处理期结束后,将泵除去,并在两周后,进行首次处理后的转棒试验。每月分析一次转棒行为,直到小鼠 10 月龄为止。每月将动物置于转棒上一天进行 3-5 轮试验,连续进行 3 天。结果见表 73,掉落时间以秒表示。处理前测定 2 月龄的基线值,选择的时间点即为试验进行时小鼠的月龄数。ISIS 387898(在表中命名为人-小鼠 ASO)与小鼠和人亨廷顿 mRNA 均具有交叉反应性,因此其对突变亨廷顿 mRNA 和在小鼠中的野生型小鼠亨廷顿 mRNA 均具有抑制作用。ISIS 388241(在表中命名为人 ASO)对人亨廷顿 mRNA 具有特定靶向性,其与小鼠亨廷顿 mRNA 之间具有 8 个错配的碱基对。因此,ISIS 388241 仅能够特定抑制人突变亨廷顿 mRNA,而不能抑制小鼠中的野生型小鼠亨廷顿 mRNA。ISIS 408737(在表中命名为小鼠 ASO)仅能够特定抑制小鼠亨廷顿 mRNA,其与人亨廷顿 mRNA 之间具有 7 个错配的碱基对。因此,ISIS 408737 仅能够特定抑制野生型小鼠亨廷顿 mRNA,而不能抑制小鼠中的人突变亨廷顿 mRNA。“Tg”表示 BACHD 小鼠,“非-Tg”表示非转基因对照小鼠。

[0733] 研究结果表明与对照(Tg-PBS)相比 ISIS 388241(Tg-人 ASO)对人突变亨廷顿 mRNA 的抑制显著改善小鼠在转棒试验中的能力。结果还表明用 ISIS 387898(Tg-人-小鼠 ASO)处理小鼠不会对小鼠的运动能力造成任何有害影响,所述 ISIS 387898 同时靶向作用于小鼠中突变和野生型亨廷顿 mRNA。事实上与对照(Tg-PBS)相比,其还能够显著改善转棒能力。由于寡核苷酸对突变亨廷顿 mRNA 不具有靶向性,因此如预期的那样,与 PBS 对照相比,ISIS 408737(Tg-小鼠 ASO)处理的小鼠未表现出改善的转棒能力。在本试验中将非转基因对照作为阳性对照。

[0734] 表 73

[0735] 亨廷顿 mRNA 的反义抑制对掉落时间(秒)的影响

[0736]

	2个月	3个月	4个月	5个月	6个月	7个月	8个月	9个月	10个月
Tg-人 ASO	146	167	190	192	190	188	181	191	191
Tg-小鼠 ASO	151	142	152	143	139	144	139	123	130
Tg-人-小鼠 ASO	149	187	203	199	196	194	189	194	171
Tg-PBS	152	164	169	160	159	155	148	135	136
非-Tg-人 ASO	212	223	234	236	247	248	245	247	235
非-Tg-小鼠 ASO	201	212	215	213	231	243	244	250	247
非-Tg-人-小鼠	220	240	239	224	243	244	246	229	235

[0737]

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

[0738] 实施例 14:亨廷顿 mRNA 的反义抑制对 R6/2 小鼠脑重量的影响

[0739] 通过脑室内给药用 ISIS 寡核苷酸处理 R6/2 小鼠,其目的为评价针对亨廷顿 mRNA 表达的寡核苷酸对脑重量和体积的影响。

[0740] 处理

[0741] 分组饲养 R6/2 小鼠,每笼至多 5 只(混合基因型,单一性别),将所有小鼠饲养在底部铺有灭菌木屑垫料的鞋盒笼中,视需要确定垫料的更换频率以便为动物提供干爽的垫料。可以通过加入玩耍隧道、碎布条的小巢、和所有小鼠适用的塑料骨头,以优化基本环境,即环境优化笼包含小鼠隧道(琥珀色、经检验合格、透明的,BioServ 产品号 K3323)、Petite Green Gumabone(BioServ 产品号 K3214)和小巢(Hockley et al., Ann Neurol. 2002,51: 235-242)。小鼠可以在其居住笼内自由摄食和饮水。

[0742] 向一组 10 只六月龄 R6/2 小鼠给药 ISIS 388817,连续 4 周采用 Alzet 1004 泵以 0.12  $\mu$ L/hr 的速率脑室内递送,50  $\mu$ g/天。以类似方式向一组 2 只非转基因同窝小鼠给药 ISIS 388817,50  $\mu$ g/天。以类似方式向 5 只对照组 R6/2 小鼠给药 ISIS 141923,50  $\mu$ g/天。以类似方式向 9 只对照组 R6/2 小鼠给药 PBS。以类似方式向一组 8 只非转基因同窝给药 PBS。在研究中还包括了一组未处理的 4 只八周龄已出现症状的 R6/2 小鼠。

[0743] 脑重量测量

[0744] 使用异氟烷将动物麻醉,然后经颈动脉灌入冰冷的 Sorenson 氏磷酸盐缓冲液 (SPB),使用含 4% 对甲醛的 SPB 固定。将脑取出,冠状切割修剪,立即切下前脑端部(除去嗅球)和小脑尾部(除去脊髓)。将剩余的脑称重,以 mg 计。结果见图 8 和表 74,结果表明与 PBS 对照相比用 ISIS 388817 处理后 R6/2 小鼠脑重量增加。

[0745] 表 74

[0746] 突变亨廷顿 mRNA 的反义抑制对脑重量 (mg) 的影响

[0747]

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

	ISIS 388817	394
[0748] R6/2 (8 周龄)	无	402
非-转基因	ISIS 141923	452
	ISIS 388817	436

[0749] 实施例 15 : 亨廷顿 mRNA 的反义抑制对 YAAC128 小鼠焦虑行为的影响

[0750] 将 ISIS 寡核苷酸通过脑室内给药, 以处理 YAC128 小鼠, 其目的为评价针对亨廷顿 mRNA 表达的寡核苷酸对这些小鼠的焦虑情况的影响, 所述评价通过小鼠在旷场试验和高架十字迷宫实验中的行为进行。

[0751] 处理

[0752] 向一组 7 只五月龄大的 YAC128 小鼠给药 ISIS 388241, 连续 14 天通过 ALzet 1004 泵以 0.5  $\mu$ l/hr 的速率递送, 50  $\mu$ g/天。对 4 只对照组 YAC128 小鼠相似地给药 PBS。研究中包括一组 8 只对照组非-转基因 FVB/NJ 同窝小鼠, 未给予其任何处理。按照下述方法为小鼠手术植入泵: 简而言之, 按照生产厂商的说明书组装 Alzet 渗透泵 (2002 型)。植入前 24 小时, 在泵中加入含有反义寡核苷酸的溶液, 37°C 孵育过夜。使用 3% 的异氟烷麻醉动物并将其置于立体定位仪上。对手术部位进行消毒后, 沿颅骨中线切开, 并在后部形成皮下袋, 在其中植入已灌装好的渗透泵。在右侧脑室上方的颅骨上钻一个小孔。将一个套管通过塑料导管与渗透泵连接, 随后将其置于脑室中并用乐泰胶固定。缝合切口。连续 14 天输注反义寡核苷酸或 PBS, 随后将泵取出。允许动物恢复 2 周, 之后进行行为学分析, 最后按照经动物保护和使用委员会批准的人道方案将小鼠安乐死。收集脑和脊髓组织并在液氮中速冻。冷冻前, 使用小鼠脑模板将脑组织横切为 5 部分 (S1、S2、S3、S4 和 S5)。1 至 5 部分之间各间隔约 2mm, S1 为最前部, S5 为最后部。

[0753] 旷场试验

[0754] 将小鼠置于旷场台 (Med Associates) 上, 通过光束切断情况测定 30 分钟检测期内的水平和垂直运动情况。使用活动监控软件考察在台上的总移动情况及在台中心区域的运动情况, 作为焦虑检测指标。与其非转基因、焦虑倾向较低的 FVB/NJ 同窝小鼠相比, 预计 YAC128 对照小鼠在中心区域停留时间较短。结果见图 9 和表 75, 根据旷场试验的参数, 结果表明用反义寡核苷酸处理 YAC128 小鼠使这些小鼠的焦虑减轻。

[0755] 表 75

[0756] 突变 htt mRNA 的反义抑制对 YAC128 小鼠旷场行为的影响

小鼠模型	在中心的时间 (秒)
FVB 对照	1326
YAC128 对照	964
给予 ISIS 388241 的 YAC128	1433

[0758] 高架十字迷宫

[0759] 该仪器由两个开臂和两个闭臂组成, 各臂均为 65x 6.25cm 且高于地面 50cm。将小鼠置于仪器中心, 在 5 分钟检测期内记录其位置。与其非转基因、焦虑倾向较低的 FVB/NJ 同窝小鼠相比, 预计 YAC128 对照小鼠在设备开臂停留时间较短。结果见图 10 和表 76, 根据



高架十字迷宫的参数,结果表明用反义寡核苷酸处理 YAC128 小鼠使这些小鼠的焦虑减轻。

[0760] 表 76

[0761] 突变 *htt* mRNA 的反义抑制对 YAC128 小鼠的架十字迷宫行为的影响

[0762]

小鼠模型	处于开臂的时间%
FVB 对照	32
YAC128 对照	18
给予 ISIS 388241 的 YAC128	27

[0763] RNA 和蛋白分析

[0764] 使用 RNeasy Protect Mini 试剂盒 (Qiagen, Mississauga, ON, Canada) 从小鼠脑和脊髓中提取总 RNA, 利用 RNeasy Mini prep 试剂盒 (Qiagen) 对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。用 ABI Prism 7700 序列检测仪 (Applied Biosystems) 进行 Q-PCR 反应和分析。采用人引物探针 RTS2686 测定人亨廷顿 mRNA 水平, 并用肽酰脯氨酰异构酶 AmRNA 的水平进行标准化。

[0765] 按照此前描述的方法, 利用小鼠脑片制备蛋白裂解产物 (Li S.H. and Li X.J., Methods in Molecular Biology(2008), 217:1940-6029)。在 3-8% tri s- 醋酸盐凝胶中将裂解产物电泳, 并使用 iBlot 干印记系统转印 (Invitrogen)。使用抗- $\beta$  微管蛋白 (Chemicon) 和鼠单克隆 EM48 抗体 (Millipore) 检测印记, 所述鼠单克隆 EM48 抗体与人亨廷顿蛋白特异性反应。使用 Odyssey V3.0 软件对免疫印记进行定量。

[0766] 结果见表 77, 以与 PBS 对照相比的降低百分率表示, 结果表明反义寡核苷酸能够显著抑制亨廷顿 mRNA 和蛋白水平。

[0767] 表 77

[0768] YAC 小鼠中亨廷顿 mRNA 的抑制百分率

[0769]

	抑制%
mRNA	85
蛋白	86

[0770] 实施例 16 : 向 C57/BL6 小鼠脑室内给药针对亨廷顿的反义寡核苷酸

[0771] 将 ISIS 寡核苷酸通过右侧脑室进行脑室内给药, 以处理 C57/BL6 小鼠, 其目的为评价寡核苷酸在这些小鼠中的耐受性。

[0772] 处理和手术

[0773] 分别向各组 C57/BL6 小鼠 (每组 5 只) 给药 ISIS 387916、ISIS 437527、ISIS 444578、ISIS 444584、ISIS 444607、ISIS 444608、ISIS 444627、ISIS 444652、ISIS 444659、ISIS 444660 或 ISIS 444661, 连续 2 周通过 Alazet 2002 泵以 0.5  $\mu$ L/ 天的速率脑室内递送, 150  $\mu$ g/ 天。对照组 C57/BL6 小鼠 (6 只) 类似地给药 PBS。泵植入和寡核苷酸给药的方法如实施例 6 所述。

[0774] 在使用异氟烷将动物安乐死前, 允许其恢复两周。收集脑和脊髓组织并在液氮中

速冻。冷冻前,使用小鼠脑模板将脑组织横切为 5 部分 (S1、S2、S3、S4 和 S5)。1 至 5 部分之间各间隔约 2mm, S1 为最前部, S5 为最后部。

[0775] RNA 分析

[0776] 从脑的前皮质和后皮质中提取提取总 RNA, 利用 RNeasy Mini prep 试剂盒 (Qiagen) 对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。用 ABI Prism 7700 序列检测仪 (Applied Biosystems) 进行 Q-PCR 反应和分析。采用小鼠引物探针 RTS2633 测定小鼠亨廷顿 mRNA 水平, 并用环亲素 mRNA 的水平进行标准化。结果见表 78, 以相对于 PBS 对照的降低百分率表示。ISIS 387916、ISIS 437527、ISIS 444627 和 ISIS 444552 均与小鼠亨廷顿 mRNA (SEQ ID NO :3) 之间具有一个错配, 因此与对照相比, 其未显示出显著的小鼠 mRNA 水平抑制。

[0777] 在 RT-PCR 分析中还使用小鼠引物探针 mAIF1\_LTS00328 (正向序列 TGGTCCCCCAGCCAAGA, 本申请中命名为 SEQ ID NO :54 ;反向序列 CCCACCGTGTGACATCCA, 本申请中命名为 SEQ ID NO :55 ;探针序列 AGCTATCTCCGAGCTGCCCTGATTGG, 本申请中命名为 SEQ ID NO :56) 对小神经胶质标记物 AIF1 进行了检测。结果见表 79, 结果表明已检测的 ISIS 寡核苷酸不会诱导炎症应答。

[0778] 表 78

[0779] 与对照相比 C57/BL6 小鼠中鼠亨廷顿 mRNA 的抑制百分率

ISIS No	前侧	后侧
387916	72	74
437527	59	62
444578	69	69
444584	0	9
444607	59	79
444608	41	66
444627	41	45
444652	61	64
444660	35	33
444661	72	69

[0780]

[0781] 表 79

[0782] 与对照相比 C57/BL6 小鼠中 AIF1mRNA 表达的增加百分率

[0783]

ISIS No	前侧	后侧
---------	----	----

[0784]

387916	159	67
437527	102	77
444578	22	7
444584	33	37
444607	34	58
444608	29	1
444627	46	22
444652	59	50
444660	-3	11
444661	67	62

[0785] 体重测量

[0786] 在研究期间每隔一定时间测定体重,结果见表 80。这些体重结果用于指示耐受性。研究期间用 ISIS 437527、ISIS 444584 和 ISIS 444652 处理的小鼠体重保持一致,因此认为本研究中的所有 ISIS 寡核苷酸均具最佳耐受性。“n/a”表示无该组小鼠的数据。

[0787] 表 80

[0788] 反义寡核苷酸处理后 C57/BL6 小鼠的体重

[0789]

	第 0 天	第 4 天	第 8 天	第 12 天	第 16 天	第 19 天	第 23 天	第 26 天	第 29 天
PBS	105	108	111	114	111	111	113	114	112
ISIS 387916	107	108	106	111	106	104	101	101	97
ISIS 437527	105	116	116	120	111	112	112	108	108
ISIS 444578	105	116	112	115	103	98	83	81	87
ISIS 444584	105	117	115	111	105	105	103	104	102
ISIS 444607	105	115	112	110	101	98	106	109	106
ISIS 444608	102	111	112	112	97	91	78	75	87
ISIS 444627	105	116	124	126	105	104	93	94	91
ISIS 444652	106	122	124	126	119	113	111	111	108
ISIS 444659	105	118	123	116	92	89	68	n/a	n/a
ISIS	104	115	120	118	103	93	89	84	90

[0790]

444660									
ISIS 444661	107	125	120	106	76	86	89	86	91

[0791] 实施例 17:推注给药反义寡核苷酸对大鼠纹状体组织的神经毒性作用检测

[0792] 将 ISIS 寡核苷酸通过纹状体推注给药,以处理 Sprague-Dawley 大鼠,其目的为筛

选小神经胶质标记物 AIF1 的诱导作用,以此作为 CNS 毒性检测指标。

[0793] 处理和手术

[0794] 向各组 Sprague-Dawley 大鼠,每组 4 只,给药 ISIS 388241、ISIS 443139、ISIS 436671、ISIS 437527、ISIS 444584、ISIS 444591 或 ISIS 444652,以 25  $\mu$ g、50  $\mu$ g、75  $\mu$ g 或 100  $\mu$ g 浓度单次推注递送。

[0795] 类似地向一组 4 只大鼠给药 ISIS 387916,以 25  $\mu$ g、50  $\mu$ g 或 75  $\mu$ g 浓度单次推注。对照组 4 只大鼠类似地给药 PBS。推注 7 天后,使用异氟烷将大鼠安乐死并收集器官。将动物断头并从脑中分离出纹状体组织。将一副精密弯咀镊子直接插入脑前部至海马之间的区域,在皮质中形成一个横向切口,并钝性分离下面的组织。将另外一副精密弯咀镊子的尖端直接沿海马和嗅球之间的中央矢状窦中点插入,形成一个纵向切口,钝性分离切去胼胝体。随后将第一副镊子返回皮质角暴露纹状体及其内囊,然后从纹状体中切除内囊。放入第二副镊子,使其弯头位于纹状体两侧,并且向下紧压分离该组织。使用第一副镊子夹断纹状体的后部,将其从脑内取出。

[0796] AIF1 表达水平的 RNA 分析

[0797] 从纹状体组织中提取 RNA,用于对 AIF1mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用大鼠引物探针 rAif1\_LTS00219 测定大鼠 AIF1 水平。结果以相对于 PBS 对照的 AIF1 表达百分率计算,见表 81。结果表明 ISIS 388241、ISIS 443139、ISIS 436671、ISIS 444591、ISIS 437527、ISIS 444584 和 ISIS 444652 在大鼠脑内均具有良好的耐受性。

[0798] 表 81

[0799] 作为神经毒性检测指标的体内 AIF1mRNA 水平的表达百分率

[0800]

ISIS 编号	剂量 ( $\mu$ g)	增加%
---------	---------------	-----

[0801]

387916	10	145
	25	157
	50	247
	75	316
388241	25	29
	50	12
	75	30
	100	41
436671	25	37
	50	2
	75	13
	100	50
443139	25	0
	50	7
	75	167
	100	26
444591	25	18
	50	80
	75	50
	100	207
437527	25	98
	50	45
	75	23
	100	126
444584	25	-1
	50	10
	75	35
	100	31
444652	25	17
	50	46
	75	39
	100	48

[0802] 亨廷顿表达水平的 RNA 分析

[0803] 从纹状体组织中提取 RNA,用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用大鼠引物探针 rHtt\_LTS00343 测定大鼠亨廷顿 mRNA 水平。结果以相对于 PBS 对照的亨廷顿 mRNA 表达降低百分率计算,见表 82。ISIS 388241 和 ISIS 443139 均与大鼠亨廷顿基因序列 (SEQ ID NO :5) 之间具有 6 个碱基对或以上错配,因此与对照相比其未显示出显著的大鼠 mRNA 水平的抑制。ISIS 444584 与大鼠亨廷顿基因序列 (SEQ ID NO :5) 之间具有 3 个错配,因此与对照相比其未显示出显著的大鼠 mRNA 水平抑制。

[0804] 表 82

[0805] 大鼠中大鼠亨廷顿 mRNA 水平的降低百分率

ISIS 编号	剂量 (μg)	抑制%
387916	10	6
	25	39
	50	55
	75	60
388241	25	8
	50	23
	75	27
	100	19
436671	25	52
	50	57
	75	57
	100	70
443139	25	35
	50	29
	75	28
	100	27
444591	25	26
	50	57
	75	68
	100	69
437527	25	40
	50	55
	75	60
	100	74
444584	25	43
	50	38
	75	38
	100	41
444652	25	49
	50	70
	75	55
	100	59

[0806]

[0807] 实施例 18 :恒河猴原代肝细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性反义抑制

[0808] 在恒河猴原代肝细胞中对不同剂量的 ISIS 437527、ISIS 444584 和 ISIS 444652 进行检测。同样包括了基准寡核苷酸 ISIS 387916 和 ISIS 388241 作为对照。以每孔 35,000 个细胞的密度将细胞接种于培养板,用浓度为 39.0625nM、78.125nM、156.25nM、312.5nM、625nM、1,250nM、2,500nM、5,000nM、10,000nM 和 20,000nM 的反义寡核苷酸进行电穿孔转染。在大约 16 小时后,从细胞分离 RNA,用定量实时 PCR 测定亨廷顿 mRNA 的转录水平,使用 RTS2686 作为引物探针。根据 RIBOGREEN®测量的总 RNA 含量调整亨廷顿 mRNA 的水平。结果见表 83,以亨廷顿 mRNA 的抑制百分率形式表示,以未处理的对照细胞作对照。在该检测中包括对照寡核苷酸 ISIS 141923,与预期结果一致,其未对亨廷顿 mRNA 产生抑制作用。

[0809] 与基准寡核苷酸 ISIS 388241 相比, ISIS 437527、ISIS 444584 和 ISIS 444652 具有更低的 IC<sub>50</sub> 值。与基准寡核苷酸 ISIS 387916 相比, ISIS 437527 和 ISIS 444652 具有同样低或更低的 IC<sub>50</sub> 值。

[0810] 表 83

[0811] 恒河猴原代肝细胞中亨廷顿 mRNA 的剂量依赖性反义抑制

	ISIS 387916	ISIS 388241	ISIS 437527	ISIS 444584	ISIS 444652	ISIS 141923
39.0625 nM	0	6	0	0	0	0
78.125 nM	17	4	19	0	16	0
156.25 nM	6	0	27	11	12	3
312.5 nM	19	0	23	16	35	0
625.0 nM	31	0	37	30	50	0
1250.0 nM	45	0	28	23	52	0
2500.0 nM	62	4	33	47	74	0
5000.0 nM	78	54	55	42	86	0
10000.0 nM	82	80	68	77	91	0
20000.0 nM	84	75	70	69	92	0
IC <sub>50</sub> (μM)	1.4	5.4	2.0	4.0	0.8	>20

[0813] 实施例 19: 单次纹状体内推注给药 ISIS 寡核苷酸在 BAGHD 小鼠中的半衰期检测

[0814] 向 BACHD 小鼠纹状体内单次推注给药 ISIS 寡核苷酸, 其目的为在该组织中检测针对亨廷顿 mRNA 表达的反义寡核苷酸的作用持续时间, 或其半衰期。

[0815] 处理和手术

[0816] 用 ISIS 388241、ISIS 436689、ISIS 436671 或 ISIS 444591 处理各组 BACHD 小鼠 (每组 25 只), 采用与实施例 4 所述相似的方法单次推注递送 40 μg。采用相似方法向对照组 25 只 BACHD 小鼠给药 PBS。在不同时间点, 将各组小鼠 (每次 5 只) 安乐死并提取纹状体组织。将一副精密弯咀镊子直接插入脑前部至海马之间的区域, 在皮质中形成一个横向切口, 并钝性分离下面的组织。将另外一副精密弯咀镊子的尖端直接沿海马和嗅球之间的中央矢状窦中点插入, 形成一个纵向切口, 钝性分离切去胼胝体。随后将第一副镊子返回皮质角暴露纹状体及其内囊, 然后从纹状体中切除内囊。放入第二副镊子, 使其弯头位于纹状体两侧, 并且向下紧压分离该组织。使用第一副镊子夹断纹状体的后部, 将其从脑内取出。

[0817] RNA 分析

[0818] 从纹状体组织的前部和后部提取 RNA, 用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用 RTS2617 测定人突变亨廷顿 mRNA 水平。采用小鼠引物探针 RTS2633 测定小鼠正常亨廷顿 mRNA 水平。结果见表 84 和 85, 结果以第 1 周、第 10 周和第 20 周时相对于 PBS 对照组平均值的抑制百分率表示。ISIS 寡核苷酸在脑前部的半衰期通过表 86 中的抑制数据计算。

[0819] 表 84

[0820] 不同时间点人亨廷顿 mRNA 表达的抑制百分率

[0821]

ISIS 编号	时间 (周)	后部	前部
388241	1	72	91
	5	65	86
	10	52	73
	15	26	56
	20	14	53

[0822]

436671	1	82	92
	5	78	89
	10	68	82
	15	61	77
	20	30	77
444591	1	60	85
	5	58	76
	10	48	60
	15	27	43
	20	27	36
436689	1	72	83
	5	72	87
	10	60	74
	15	50	74
	20	44	59

[0823] 表 85

[0824] 不同时间点小鼠亨廷顿 mRNA 表达的抑制百分率

[0825]

ISIS 编号	时间 (周)	后部	前部
388241	1	1	12
	5	22	36
	10	17	14
	15	7	18
	20	9	38
436671	1	84	96
	5	77	80
	10	64	86
	15	51	78
	20	19	75
444591	1	74	95
	5	70	90
	10	57	67
	15	34	47
	20	33	38
436689	1	40	32
	5	47	40
	10	35	18
	15	34	22
	20	36	5



[0826] 表 86

[0827] 纹状体内推注后 ISIS 寡核苷酸在 BACHD 小鼠脑前部的半衰期

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

[0828]

[0829] 体重测量

[0830] 于规定间隔测量体重,见表 80,以相对于研究开始时小鼠体重的百分率表示。这些体重结果用于指示耐受性。用 ISIS 寡核苷酸处理的所有小鼠的体重均未出现不良改变。

[0831] 表 87

[0832] 反义寡核苷酸处理后 BACHD 小鼠的体重变化百分率

[0833]

	第 5 周	第 10 周	第 15 周	第 20 周
PBS	8	19	26	28
ISIS 388241	9	22	29	26
ISIS 436671	5	19	35	38
ISIS 444591	7	21	30	43
ISIS 436689	3	18	31	38

[0834] 实施例 20 :鞘内给药 ISIS 437527 在 Sprague Dawley 大鼠中的作用

[0835] Sprague Dawley 大鼠鞘内给药 ISIS 437527,可以单次给药、重复给药或连续输注。

[0836] 处理和手术

[0837] 使用异氟烷麻醉大鼠,在各只大鼠的 IT 腰椎间插入 28 号聚氨基甲酸酯导管。导管近末端与延伸至各组接受推注动物皮肤的给药支架相连。连续输注组动物的导管与 ALZET 泵 (2ML1 型) 连接,其置于各只动物背部的皮下袋中。手术后,单次肌肉内给药动物头孢噻夫钠 (5mg/kg) 和酒石酸布托啡诺 (0.05mg/kg)。接受连续输注的大鼠立即给药寡核苷酸。接受推注的大鼠允许经过至少五天的术后恢复期,此后评估导管是否畅通。

[0838] 向一组 Sprague Dawley 大鼠 (5 只) 单次推注给药 350  $\mu$ g ISIS 437427,所述给药通过鞘内递送。向另外一组 Sprague Dawley 大鼠 (5 只) 推注给药 120  $\mu$ g ISIS 437427,1 周 3 次通过鞘内递送。向另外一组 Sprague Dawley 大鼠 (5 只) 推注给药 350  $\mu$ g ISIS 437427,1 周 3 次通过鞘内递送。向另外一组 Sprague Dawley 大鼠 (5 只) 给药 50  $\mu$ g ISIS 437427,连续 7 天以 0.01mL/hr 的速率连续输注递送。向对照组 Sprague Dawley 大鼠 (5 只) 推注给药 PBS,1 周 3 次通过鞘内递送。给予各组 7 天的恢复期,之后将大鼠安乐死。收集各组的脑和脊髓并对其进行分析。

[0839] 亨廷顿表达水平的 RNA 分析

[0840] 从前皮质、颞叶皮质、和颈髓中提取 RNA,用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用大鼠引物探针 rHtt\_LTS00343 测定大鼠亨廷顿 mRNA 水平,并用环亲素水平进行标

准化。结果见表 88,以相对于 PBS 对照组平均值的抑制百分率表示。

[0841] 表 88

[0842] Sprague Dawley 大鼠中亨廷顿 mRNA 表达的抑制百分率

[0843]

组织	给药方案	剂量	抑制%
前皮质	IT 输注	50 $\mu\text{g}/\text{天}$	11
	单次 IT 推注	350 $\mu\text{g}$	28
	重复 IT 推注	120 $\mu\text{g} \times 3$	21
	重复 IT 推注	350 $\mu\text{g} \times 3$	0
颞叶皮质	IT 输注	50 $\mu\text{g}/\text{天}$	0
	单次 IT 推注	350 $\mu\text{g}$	34
	重复 IT 推注	120 $\mu\text{g} \times 3$	44
	重复 IT 推注	350 $\mu\text{g} \times 3$	48

[0844]

颈髓	IT 输注	50 $\mu\text{g}/\text{天}$	22
	单次 IT 推注	350 $\mu\text{g}$	45
	重复 IT 推注	120 $\mu\text{g} \times 3$	58
	重复 IT 推注	350 $\mu\text{g} \times 3$	46

[0845] AIF1 表达水平的 RNA 分析

[0846] 从前皮质、颞叶皮质和颈髓中提取 RNA,用于对 AIF1mRNA 水平进行实时 PCR 分析。采用大鼠引物探针 rAif1\_LTS00219 测定大鼠 AIF1mRNA 水平。结果以相对于 PBS 对照的 AIF1 表达百分率计算,见表 89。结果表明,重复鞘内推注给药会导致颈髓组织炎症。连续鞘内给药和单次鞘内推注在大鼠中均具有良好的耐受性。

[0847] 表 89

[0848] Sprague Dawley 大鼠中 AIF1mRNA 水平的表达百分率(作为神经毒性检测指标)

组织	给药方案	剂量	抑制%
前皮质	IT 输注	50 $\mu\text{g}/\text{天}$	-36
	单次 IT 推注	350 $\mu\text{g}$	-4
	重复 IT 推注	120 $\mu\text{g} \times 3$	41
	重复 IT 推注	350 $\mu\text{g} \times 3$	-7
颞叶皮质	IT 输注	50 $\mu\text{g}/\text{天}$	15
	单次 IT 推注	350 $\mu\text{g}$	22
	重复 IT 推注	120 $\mu\text{g} \times 3$	25
	重复 IT 推注	350 $\mu\text{g} \times 3$	76
颈髓	IT 输注	50 $\mu\text{g}/\text{天}$	108
	单次 IT 推注	350 $\mu\text{g}$	72
	重复 IT 推注	120 $\mu\text{g} \times 3$	473
[0849]			
[0850]	重复 IT 推注	350 $\mu\text{g} \times 3$	268

[0851] 实施例 21 :通过鞘内给药后 ISIS 436689 在恒河猴鞘 CNS 组织中的半衰期检测

[0852] 向恒河猴鞘内给药 ISIS 436689,其目的为在不同 CNS 组织中测定针对亨廷顿 mRNA 表达的反义寡核苷酸的半衰期和作用持续时间。

[0853] 处理

[0854] 研究在 Northern Biomedical Research, MI 进行。研究开始前,对猴进行为期 4 周的隔离,在此期间进行标准血清生化和血液学检测、粪便样品中的虫卵和寄生虫检查以及结核病检测,以筛选出异常或患病的猴子。在猴体内植入鞘内腰椎导管,使用与皮下钛端口相连的聚氨酯导管 (P. A. S. PORT<sup>®</sup> Elite 塑料 / 带卡锁连接钛端口)。对于使用外接泵进行的连续输注而言,麻醉动物后将给药设备与端口相连。通过皮下注射预先给予动物剂量为 0.04mg/kg 的硫酸阿托品。约 15 分钟后,肌肉注射剂量为 8mg/kg 的氯胺酮盐酸盐诱导镇静。将动物置于麻醉用手术台上、插管并持续通入约 1L/ 分钟氧气和 2% 氟烷或异氟烷。单次肌肉给药动物 5mg/kg 头孢噻夫钠抗生素。在接近端口处形成一个切口用于放置改良的针头支架。将改良的针头插入口中并缝合固定。在术后恢复期,在动物身上穿着保护罩。

[0855] 连续 21 天向 15 只恒河猴给药 ISIS 436689 (4mg/ 天),浓度为 1.67mg/mL,流速为 2.4mL/ 天。以相似方式在相同时间段向对照组 3 只恒河猴给药 PBS。允许各组猴经过 1 天、2 周、4 周或 8 周的恢复期,此后将其安乐死 (每次 3 只)。在研究期间,每日观察猴的疾病或不适体征。

[0856] 通过肌肉注射 0.8mg/kg 氯胺酮盐酸盐对所有动物镇静,持续供给氟烷或异氟烷/氧气混合物,并静脉推注 200IU/kg 肝素钠。使用溶于生理盐水中的 0.001%亚硝酸钠对动物的左心室进行灌注。

[0857] 在处死时,使用脑模板将脑切成 3mm 厚的冠状面切片。使用 4mm 组织活检钳对若干脑结构取样。各结构均取一份直径 4mm 的样品放入盛有 1.0mL RNAlater RNA 稳定溶液 (Qiagen, CA) 的 2mL 螺盖试管中,在室温条件下孵育 1 小时后冷冻。将直径接近 6mm 的样品放入 2mL 螺盖试管中并冷冻用于药代动力学分析。

[0858] 将脊髓切成颈段、胸段和腰段,再将脊髓各区域切成约 3mm 厚的切片用于进行 RNA 和药代动力学分析。采用与处理脑样品相似的方式对这些样品进行处理。

[0859] 收集用于 RNA 和药代动力学分析的肝脏样品。采用与上文所述的处理脑和脊髓样品相似的方法对这些样品进行处理。

[0860] RNA 分析

[0861] 从腰段脊髓、胸段脊髓、颈段脊髓、额叶皮质、枕叶皮质、小脑皮质、尾状核组织、海马、中脑和脑桥中提取 RNA,用于对亨廷顿 mRNA 水平进行实时 PCR 分析,采用引物探针 RTS2617。脊髓不同切片的检测结果见表 90,结果以在第 8 周时相对于 PBS 对照组检测结果的抑制百分率表示。脑不同切片的检测结果见表 91,结果以在第 8 周时相对于 PBS 对照组检测结果的抑制百分率表示。

[0862] 表 90

[0863] 不同时间点鞘内给药 ISIS 436689 对脊髓中亨廷顿 mRNA 表达的影响

[0864]

恢复期	腰段脊髓	胸段脊髓	颈段脊髓
第 1 天	36	66	65
第 2 周	56	55	54
第 4 周	0	63	65
第 8 周	48	48	44

[0865] 表 91

[0866] 不同时间点鞘内给药 ISIS 436689 对不同脑组织中亨廷顿 mRNA 表达的影响

[0867]

恢复期	额叶皮质	枕叶皮质	小脑皮质	尾状核	海马	中脑	脑桥
第 1 天	53	37	8	21	19	24	22
第 2 周	42	28	16	3	28	0	32
第 4 周	47	32	25	7	22	2	43
第 8 周	33	34	11	17	27	5	22

[0868] ELISA 测定寡核苷酸的浓度

[0869] 使用酚/氯仿进行液/液提取前,将组织 (20mg) 切碎、称重和匀浆。在采用杂交 ELISA 法进行分析前除去上清液、冻干,并在人 EDTA 血浆 (1mL) 中复溶。

[0870] 通过与标记互补切割探针 (5' 末端地高辛 C18 间隔物 3' 末端 BioTEG) 的杂交检测组织中的 ISIS 436689。随后该复合物在亲和素包被的板上被捕获,加入 S1 核酸酶消化

未杂交的切割探针。由于 ISIS 436689 的保护使切割探针免于被消化,因而将未被消化的切割探针作为寡核苷酸浓度的检测指标。采用抗地高辛抗体检测未被消化的切割探针,所述抗地高辛抗体缀合有可被荧光底物检测的碱性磷酸酶。在恢复期第 7 天、第 20 天、第 34 天、和第 62 天检测脊髓的颈段、胸段、和腰段以及肝脏中寡核苷酸的浓度,见表 92。利用该数据计算 ISIS 436689 在这些组织中的半衰期,见表 93。该数据表明寡核苷酸主要富集在 CNS 中,其在全身组织中的浓度可忽略不计。

[0871] 表 92

[0872] 鞘内给药后在不同时间点不同组织中针对亨廷顿 mRNA 表达的 ISIS 436689 浓度 ( $\mu\text{g/g}$  组织)

器官	第 7 天	第 20 天	第 34 天	第 62 天
颈髓	118.9	78.7	79.8	42.8
胸髓	503.5	215.8	101.6	61.4
腰髓	557.1	409.5	143.3	49.5
肝脏	33.6	10.3	2.0	0.2

[0874] 表 93

[0875] 鞘内给药后在不同组织中针对亨廷顿 mRNA 表达的 ISIS 436689 的半衰期

[0876]

器官	半衰期
颈髓	4.0
胸髓	15.1
腰髓	18.7
肝脏	7.6

[0001]

BIOL0113W0SEQ.txt

序列表

<110> Isis制药公司  
 洪, G  
 贝内特, C. F.  
 弗赖尔, S. M.  
 柯达赛维茨, H.  
 斯坦尼克, L.  
 克利夫兰, D. W.  
 史哈布丁, L.  
 程, S. H.

<120> 亨廷顿表达的调节

<130> BIOL0113W0

<150> 61/241, 853

<151> 2009-09-11

<160> 58

<170> Windows用FastSEQ 4.0版

<210> 1

<211> 13481

<212> DNA

<213> 人

<400> 1

```

gctgccggga cgggtccaag atggacggcc gctcagggtc tgcttttacc tgcggcccag 60
agccccattc attgccccgg tgctgagcgg ccccgcgagt cggccccgagg cctccgggga 120
ctgccgtgcc gggcgggaga ccgcatggc gacctggaa aagctgatga aggccttoga 180
gtccctcaag tccttccagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca 240
gcagcagcag cagcagcagc aacagccgcc accgccgccg ccgccgccgc cgcctcctca 300
gcttctctcag ccgccgccgc aggcacagcc gctgctgctt cagccgcagc cgcceccgcc 360
gccgccccgc ccgcccccgc gcccggctgt ggctgaggag ccgctgcacc gaccaaaaga 420
agaactttca gctaccaaga aagaccgtgt gaatcattgt ctgacaatat gtgaaaacat 480
agtggcacag tctgtcagaa attctccaga atttcagaaa cttctgggca tcgctatgga 540
actttttctg ctgtgcagtg atgacgcaga gtcagatgtc aggatgggtg ctgacgaatg 600
cctcaacaaa gttatcaaa gtttggatgga ttctaactct ccaaggttac agctcagact 660
ctataaggaa attaaaaaga atggtgcccc tcggagtttg cgtgctgccc tgtggaggtt 720
tgctgagctg gctcaccctg ttcggcctca gaaatgcagg ccttacctgg tgaacctlcl 780
gccgtgctgt actcgaacaa gcaagagacc cgaagaatca gtcaggaga ccttggctgc 840
agctgttccc aaaattatgg ctctcttttg caattttgca aatgacaatg aaattaaggt 900
ttgttaaag gccctcatag cgaacctgaa gtcaagctcc cccaccattc ggccggacagc 960
ggctggatca gcagtgagca tctgccagca ctcaagaagg acacaatatt tctatagtgt 1020
gtaactaaat gtgctcttag gcttactcgt tctgtcag gatgaacct ccactctgct 1080
gattcttggc gtgctgctca ccctgaggta ttgggtgcc ttgctgcagc agcaggllca 1140
ggacacaagc ctgaaaggca gcttggaggt gacaaggaaa gaaatggaag tctctccttc 1200
tgcagagcag cttgtccagg tttatgaact gacgttacat catcacagc accaagacca 1260
caatgttgtg accggagccc tggagctgll gcagcagctc ttcagaacgc ctccaccoga 1320
gcttctgcaa accctgaccg cagtcggggg cattgggcag ctaccgctg ctaaggagga 1380
gtctgtggc cgaagccgta gtgggagtat tgtggaact atagctggag ggggttctc 1440
atgcagccct gtcctttcaa gaaaacaaaa aggcaaatg ctcttaggag aagaagaagc 1500
cttggaggat gactctgaat cgagatcgga tgtcagcagc tctgccttaa cagcctcagt 1560
gaaggatgag atcagtgag agctggctgc ttcttcagg gtttccactc cagggtcagc 1620
aggctatgac atcatcacag aacagccacg gtcacagcac aactgcagg cggactcagt 1680
ggatctgccc agctgtgact tgacaagctc tgccactgat ggggatgagg aggatattct 1740
gagccacagc tccagccagg tcagcggcgt cccatctgac cctgccatgg acctgaatga 1800
tgggaccacc gcctcgtcgc ccatcagcga cagctcccag accaccaccg aaggccctga 1860
ttcagctggt accccttcag acagttctga aattgtgta gacggtaccg acaaccagta 1920
tttggcctg cagattggac agccccagga tgaagatgag gaagccacag gtattcttcc 1980
tgateaagcc tcggaggcct tcaggaactc ttccatggcc ctcaacagc cacatttatt 2040
gaaaacatg agtcaactgca ggcagccttc tgacagcagt gttgataaat ttgtgttgag 2100
agatgaagct actgaaccgg gtgatcaaga aaacaagcct tgccgcatca aaggtgacat 2160
tgcacaglcc actgatgatg actctgcacc tcttgtccat tgtgtccgcc ttttatctgc 2220
ttcgtttttg ctaacagggg gaaaaaatgt gctggttccg gacagggatg tgagggtcag 2280
cgtgaaggcc ctggccctca gctgtgtggg agcagctgtg gcctccacc cggaatcttt 2340
cttcagcaaa ctctataaag ttctcttga caccacggaa taccctgagg aacagtatgt 2400
ctcagacate ttgaactaca tcgatctagg agaccacag gttcagagg ccaactgcat 2460
tctctgtggg accctcatct gctccatct cagcaggtcc cgttccacg tgggagatgt 2520
gatgggcacc attagaacct tcacagaaa tacattttct ttggcggatt gcattccttt 2580
gctgcggaaa acactgaagg atgagcttct tgttacttgc aagttagctt gtacagctgt 2640

```

[0002]

gaggaactgt	gtcatgagtc	tctgcagcag	cagctacagt	gagtlaggac	lgcagctgat	2700
catcgatgtg	ctgactctga	ggaacagttc	ctattggctg	gtgaggacag	agcttctgga	2760
aacccttgca	gagattgact	tcaggctggg	gagctttttg	gaggcaaaag	cagaaaaactt	2820
acacagaggg	gctcatcatt	atacagggct	tttaaaactg	caagaacgag	tgctcaataa	2880
tgttgtcatc	catttgcttg	gagatgaaga	ccccagggtg	cgacatgttg	ccgcagcatc	2940
actaattagg	cttgcctcaa	agctgtltaa	taaatgtgac	caaggacaag	ctgatccagt	3000
agtggccgtg	gcaagagatc	aaagcagtgt	ttacctgaaa	cttctcatgc	atgagacgca	3060
gctccatct	catttctccg	tcagcacaat	aaccagaata	tatagaggct	ataacctact	3120
accaagcata	acagacgtca	ctatggaaaa	taacctttca	agagtatttg	cagcagtttc	3180
tcatgaacta	atcacatcaa	ccaccagagc	actcacatit	ggatgctgtg	aagctttgtg	3240
tcttctttcc	actgccttcc	cagtttgcac	ttggagttaa	ggtttggcact	gtggaglgcc	3300
tccactgagt	gcctcagatg	agtctaggaa	gagctgtacc	gttgggatgg	ccacaatgat	3360
tctgaccctg	ctctcgtcag	cttggttccc	attggatctc	tcagcccatc	aagatgcttt	3420
gattttggcc	ggaaccttgc	ttgcagccag	tgctcccaaa	tctctgagaa	gttcatgggc	3480
ctctgaagaa	gaagccaacc	cagcagccac	caagcaagag	gaggtctggc	cagccctggg	3540
ggaccgggcc	ctggtgccca	tggtggagca	gctcttctct	cacctgciga	agglgatlaa	3600
cattttgtcc	cacgtcctgg	atgacgtggc	tcctggaccc	gcaataaagg	cagccttgcc	3660
ttctctaaca	aacccccctt	ctctaagtc	catccgacga	aaggggaagg	agaaagaacc	3720
aggagaacaa	gcatctgtac	cgttgagtc	caagaaaagg	agtgaggcca	gtgcagcttc	3780
tagacaatct	gatactcag	gtcctgttac	aacaagtaaa	tcctcatcac	tggggagttt	3840
ctatcatctt	ccttcatacc	tcaaacgtca	tgatgtcctg	aaagctacac	acgctaacta	3900
caaggctcag	ctggatcttc	agaacagcac	ggaaaagtgt	ggagggtttc	tcctcctcag	3960
cttggatggt	ctttctcaga	tactagagct	ggccacactg	caggacattg	ggagtggtgt	4020
tgaagagatc	ctaggatacc	tgaaatcctg	ctttagtcga	gaaccaatga	tggcaactgt	4080
ttgtgttcaa	caattgttga	agactctctt	tggcacaac	tggcctccc	agtttgatgg	4140
cttatcttcc	aaccccagca	agtcacaagg	ccgagcacag	cgctltggcl	ccctccatgt	4200
gaggccagcc	ttgtaccact	actgcttcat	ggccccgtac	accacttca	cccaggccct	4260
cgctgacgcc	agcctgagga	acatggtgca	ggcggagcag	gagaacgaca	cctcgggatg	4320
gtttgatgtc	ctccagaaa	tgcttacc	gttgaagaca	aacctcagca	gtgtcaca	4380
gaaccgtgca	gataagaatg	ctattcataa	tcacattctg	ttgtttgaac	ctctgtttat	4440
aaaagcttla	aaacagtlca	cgactacaac	atglgtgcag	ttacagaagc	aggttttaga	4500
tttctggcg	cagctggttc	agttacgggt	taattactgt	cttctggatt	cagatcaggt	4560
gtttattggc	ttgtattga	aacagtttga	atacattgaa	gtgggccagt	tcagggaatc	4620
agaggcaatc	attccaaaca	tcttttctt	cttggatta	ctatcttatg	aacgctatca	4680
ttcaaaaacag	atcatggaa	ttcctaaaat	catcagctc	tgtgatggca	tcatggccag	4740
tgaaggaag	gctglgacac	atgccatacc	ggctctgcag	cccatagtcc	acgacctctt	4800
gtatttaaga	ggaacaataa	aagctgatgc	aggaaaagag	cttgaaaccc	aaaaaagaggt	4860
ggtgggtgca	atgttactga	gactcatcca	gtaccatcag	gtgttgagca	tgttcattct	4920
tgctctgcag	cagtgccaca	aggagaatga	agacaagtgg	aagcactgt	ctcgacagat	4980
agctgacatc	atctcccaa	tgttagccaa	acagcagatg	cacattgact	ctcaggaagc	5040
ccctggagtg	ttaaatatcat	tatttgagat	tttggccctt	tcctccctcc	ctcgtctaga	5100
catgctttta	cgaggtatgt	tcgtcactcc	aaacacaatg	cgctccgtga	gcactgttca	5160
actgtggata	tcgggaattc	tggccatttt	gagggttctg	atctccaggt	caactgaaga	5220
tattgttctt	tctcgtatc	aggagctctc	cttctctccg	tatttaactc	ctctgacagt	5280
aattaatagg	ttaagagatg	gggacagtac	ttcaacgcta	gaagaacaca	gtgaagggaa	5340
acaaaataaag	aatttgccag	aagaaacatt	ttcaagttt	ctattacaac	tggltggllal	5400
tcttttagaa	gacattgtta	caaaacagct	gaaggtggaa	atgagtgagc	agcaacatac	5460
ttctatgtc	caggaactag	gcacactgct	aatgtgtctg	atccacatct	tcaagctggg	5520
aatgttccgg	agaatcacag	cagctgccac	taggctgttc	cgcagtgatg	gctgtggcgg	5580
cagtttctac	accttgga	gcttgaactt	gctggctcgt	tccatgatca	ccaccaccc	5640
ggccctgggt	ctgctctggt	gtcagatact	gctgcttgc	aaccacaccg	actlaccgtg	5700
gtgggcagaa	gtgcagcaga	ccccgaaaag	acacagctcg	tccagcacaa	agttacttag	5760
tcccagatg	tctggagaag	aggaggattc	tgacttggca	gccaacttgg	gaatgtgcaa	5820
tagaagaata	gtacgaagag	gggctctcat	tctctctgt	gattatgtct	gtcagaacct	5880
ccatgactcc	gagcacttaa	cgtagctcat	tgtaaatcac	attcaagatc	tgatcagcct	5940
ttccacagag	cctccagtac	aggacttcat	caglgccgli	calcggaa	ctgctgccag	6000
cggcctgttc	atccaggcaa	ttcagctctg	ttgtgaaaac	ctttcaactc	caacctgct	6060
gaagaaaact	cttcagtgtc	tggaggggat	ccatctcagc	cagtogggag	ctgtgctcac	6120
gctgtatgtg	gacaggett	gtgtcacccc	tttccgtgtg	ctggctcgca	tggctgagat	6180
ccctgtctgt	cgccgggtag	aaatgcttct	ggctgcaaat	ttacagagca	gcatggccca	6240
gttgccaatg	gaagaactca	acagaatcca	ggaatacttl	cagagcagcg	ggctcgtca	6300
gagacacca	aggtcttatt	ccctgctgga	caggtttcgt	ctctccacca	tgcaagactc	6360
acttagtccc	tctctccag	tctcttccca	ccgctggac	ggggatgggc	acgtgtcact	6420
ggaacagtg	agtccggaca	aagactggta	cgttcatctt	gtcaaatccc	agtttggac	6480
caggtcagat	tctgactgc	tggaaaggtg	agagctgggt	aatcggattc	ctgctgaaga	6540
tatgaatgcc	ttcatgatga	actcggagtt	caacctaaag	ctgctagctc	catgcltaag	6600
cctagggatg	agtgaatttt	ctgggtggcca	gaagagtgcc	ctttttgaag	cagcccgtga	6660
ggtgactctg	gcccggtgga	gcggcaccgt	gcagcagctc	cctgctgtcc	atcatgtctt	6720
ccagcccag	ctgectgcag	agccggcggc	ctactggagc	aagttgaatg	atctgtttgg	6780
ggatgctgca	ctgtatcagt	ccctgccacc	tctggcccgg	gccctggcac	agttaccctg	6840
ggtgltctcc	aaactgcccc	gtcatttgca	ccttctctct	gagaaagaga	aggacattgt	6900
gaaattctgt	gtggcaacc	ttgaggccct	gtcctggcat	ttgatccatg	agcagatccc	6960
ctgagctctg	gatctccagg	cagggtcgga	ctgctgctgc	ctggccctgc	agctgcctgg	7020
ccctggagc	gtggctctct	ccacagagtt	tgtgaccac	gcctgctccc	tcactactg	7080
gtgcaacttc	atcctggagg	ccgttgcagt	gcagcctgga	gagcagcttc	ttagtccaga	7140

[0003]

序 列 表

aagaaggaca	aataccceaa	aagccatcag	cgaggaggag	gaggaagtag	atccaaacac	7200
acagaatcct	aagtatatca	ctgcagcctg	tgagatgggt	gcagaaatgg	tggagtctct	7260
gcagtcgggt	ttggccttgg	gtcataaaaag	gaatagcggc	gtgccggcgt	ttctcacgcc	7320
attgctaagg	aacatcatca	tcagcctggc	ccgcctgccc	cttgtcaaca	gctacacacg	7380
lgtgccccca	ctgtgtgtga	agcttggatg	gtcaccceaa	ccgggagggg	atthttggcac	7440
agcattccct	gagatccccg	tggagtccct	ccaggaaaag	gaagtcttta	aggagtctcat	7500
ctaccgcate	aacacacatg	gctggaccag	tcgtactcag	tttgaagaaa	cttggggccc	7560
cctccttggg	gtcctgggtga	cgcagcccct	cgtgatggag	caggaggaga	gcccaccaga	7620
agaagacaca	gagaggacc	agatcaacgt	cctggccgtg	caggccatca	cctcactggt	7680
gctcagtgca	atgactgtgc	ctgtggccgg	caaccagct	gtaagctgct	tggagcagca	7740
gccccggaac	aagcctctga	aagctctcga	caccaggttt	gggaggaage	tgagcattat	7800
cagagggatt	gtggagcaag	agattcaagc	aatggtttca	aagagagaga	atattgccac	7860
ccatcattta	tatcaggcat	gggatcctgt	cccttctctg	tctccggcta	ctacaggtgc	7920
cctcatcage	cacgagaagc	tgctgtctca	gatcaacccc	gagcgggagc	tggggagcat	7980
gagctacaaca	ctcggccagg	tgccataca	ctccgtgtgg	ctggggaaca	gcatcacacc	8040
cttgaggag	gaggaatggg	acgaggaaga	ggaggaggag	gccgacgccc	ctgcaccttc	8100
gtcaccaccc	acgtctccag	tcaactccag	gaaacaccgg	gctggagttg	acatccactc	8160
ctgtttccag	tttttgcctg	agttgtacag	ccgctggate	ctgccgtcca	gctcagccag	8220
gaggaccocg	gccatcctga	tcagtgaggt	ggtcagatcc	cttctagtgg	tctcagactt	8280
gttcaccgag	cgcaaccagt	ttgagctgat	gtatgtgacg	ctgacagAAC	tgcgaagggt	8340
gcacccttca	gaagacgaga	tcctcgctca	gtacctgggt	cctgccacct	gcaaggcagc	8400
tgccctcctt	gggatggaca	aggccgtggc	ggagcctgtc	agccgcttgc	tggagagcag	8460
gctcagggcg	agccacctgc	ccagcagggt	tggagccctg	cacggcgtcc	tctatgtgct	8520
ggagtgcgac	ctgctggacg	acactgccaa	gcagctcacc	ccggtcatca	gcgactatct	8580
cctctccaac	ctgaaagggg	tcgcccactg	cgtgaacatt	cacagccagc	agcactgact	8640
ggctcatgtg	gccactgcgt	tttacctcat	tgagaactat	cctctggacg	tagggccgga	8700
atthttcgca	tcaataatac	agatgtgtgg	ggatgatgctg	tctggaagtg	aggagtccac	8760
cccctccatc	atttaccact	gtgccctcag	aggcctggag	cgccctctgc	tctctgagca	8820
gctctcccgc	ctggatgcag	aatcgtctgt	caagctgagt	gtggacagag	tgaactgtca	8880
cagcccgcac	cgggccatgg	cggtcttggg	cctgatgctc	acctgcatgt	acacaggaaa	8940
ggagaaagtc	agtccgggta	gaacttcaga	ccctaactct	gcagcccccg	acagcagatc	9000
agtgatgtgt	gctatggagc	gggtatctgt	tctttttgat	aggatcagga	aaggctttcc	9060
ttgtgaagcc	agagtgtgtg	ccagatctct	gccccagttt	ctagacgact	tcttcccacc	9120
ccaggacatc	atgaacaaag	tcactggaga	gtttctgtcc	aaccagcagc	cataccceca	9180
gttcatggcc	accgtgggtg	ataaggtgtt	tcagactctg	cacagcaccg	ggcagctgct	9240
catggtccgg	gactgggtca	tgctgtccct	ctccaacttc	acgcagaggg	ccccggctgc	9300
catggccacc	tggagccctc	cctgcttctt	tgctcagcgc	tccaccagcc	cgthgggtgc	9360
ggcgtacctc	ccacatgtca	tcagcaggat	gggcaagctg	gagcagggtg	acgtgaacct	9420
tttctgcctg	gtcggccacg	acttctacag	acaccagata	gaggaggagc	tcgaccgcag	9480
ggccttccag	tctgtgcttg	aggtggttgc	agccccagga	agcccatatc	accggctgct	9540
gactttgtta	cgaatgtccc	acaaggtcac	cacctgctga	ggcccatggt	gggagagact	9600
gtgaggcggc	agctggggcc	ggagcctttg	gaagcttgcg	cccttgtgcc	ctgcctccac	9660
cgagccagct	tgttccctat	gggtctccc	acatgccgcg	ggcggccagg	caactgtcgt	9720
gtctctgcca	tgtggcagaa	gtgctctttg	tggcagtgge	caggcaggga	gtgtctgcag	9780
tctgtgtggc	gctgagcctg	aggccttcca	gaaagcagga	gcagctgtgc	tgcaccacct	9840
gtgggtgacc	aggctccttc	tcttgatagt	cacctgctgg	ttgttgccag	gttgcagctg	9900
ctcttgcate	tgggccagaa	gtctcccttc	ctgcaggctg	gctgttggcc	cctctgctgt	9960
cctgcagtag	aaggtgccgt	gagcaggctt	tgggaacact	ggcctgggtc	tccttgggtg	10020
gggtgtgcag	ccacgccccg	tgtctggatg	cacagatgce	atggcctgtg	ctgggcccagt	10080
ggctgggggt	gctagacacc	cggcaccat	ctccctctct	tcttttcttc	tcaggattta	10140
aaatthtaatt	atatcagtaa	agagattaat	thtaacgtaa	ctctttctat	gcccgtgtaa	10200
agtatgtgaa	tcgcaaggcc	tgtctgcat	gcgacagcgt	ccgggtgtgt	ggacagggcc	10260
cccggccacg	ctccctctcc	tgtagccact	ggcatagccc	tcttgagcac	ccgtgacat	10320
ttccgttgta	catgttccctg	tttatgcatt	cacaaggtga	ctgggatgta	gagaggcgtt	10380
agtgggcagg	tggccacagc	aggactgagg	acaggcccc	attatcctag	gggtgcgctc	10440
acctgcagcc	cctcctctct	gggcacagac	gactgtctgt	ctccaccac	cagttaggga	10500
cagcagcctc	cctgtcactc	agctgagaag	gccagccctc	cctggctgtg	agcagcctcc	10560
actgtgtcca	gagacatggg	cctcccactc	ctgttccctg	ctagccctgg	ggthggcgtc	10620
gcttagggag	tggctggcag	gtgttgggac	ctgctgtctc	atggatgcat	gccctaagag	10680
lgtcactgag	ctgtgttttg	tctgagcctc	tctcggtcaa	cagcaaagct	tgggtgtctg	10740
gcactgttag	tgacagagcc	cagcatccct	tctgccccg	ttccagctga	catcttgcac	10800
ggtgaccctc	tttagtcagg	agagtgcaga	tctgtgctca	tcggagactg	ccccacggcc	10860
ctgtcagagc	cgccactcct	atccccagcc	caggtccctg	gaccagcctc	ctgtttgcag	10920
gcccagagga	gccaagtcat	taaaatggaa	gtggattctg	gatggccggg	ctgctgctga	10980
tgttaggagct	ggatttggga	gctctgcttg	ccgactggct	gtgagaccag	gcaggggctc	11040
tgcttctcta	gccttagagg	cgagccaggc	aaggttggcg	actgtcatgt	ggcttgggtt	11100
ggctgtgccc	gtcagatgtt	tgggtattga	atgtggtaag	tggaggaaat	gttggaaact	11160
tgtgcagggt	ctgccttgag	acccecaagc	ttccacctgt	ccctctccta	tgtggcagct	11220
ggggagcagc	tgagatgtgg	acttgtatgc	tgccacata	cgtgaggggg	agctgaaggg	11280
gagccctctc	tctgagcagc	ctctgcccag	cctgtatgag	gcttttcca	ccagctccca	11340
acagaggcct	ccccagcca	ggaccacctc	gtcctctgtg	cggggcagca	ggagcggtag	11400
aaagggttcc	gatgtttgag	gaggccctta	agggaagcta	ctgaattata	acacgtaaga	11460
aaatcaccat	tccgtattgg	ttgggggctc	ctgtttctca	tcctagcttt	ttcctggaaa	11520
gccccttaga	aggttgggga	acgaggggaa	agtctctcaga	actgttggct	gctcccacc	11580
cgctccccc	ctcccccgca	ggttatgtca	gcagctctga	gacagcagta	tcacaggcca	11640

[0004]



```

gatgttgttc ctggctagat gtttacattt gtaagaaata acactgtgaa tgtaaaacag 11700
agccatccc ttggaatgca tatcgcgtgg ctcaacatag agtttgtctt cctcttgttt 11760
acgacgtgat ctaaacacag ccttagcaag gggctcagaa caccgccgtc tggcagtagg 11820
tgcceccacc ccccaaaagc ctgctgtgtg gctccggaaga tgaatatgag ctcatagta 11880
aaaatgactt caccacagca tatacataaa gtatccatgc atgtgcatat agacacatct 11940
ataattttac acacacacct ctcaagacgg agatgcatgg cctctaagag tgcctgtgtc 12000
ggttcttctt ggaagttgac ttctcttaga cccgccaggt caagttagcc gcgtgacgga 12060
catccaggcg tgggacgtgg tcagggcagg gctcattcat tgcacctag gatccactg 12120
gogaagatgg tctccatata agctctctgc agaagggagg aagactttat catgttccca 12180
aaaatctgtg gcaagcacc atcgtattat ccaaatgtt tggcaaatgt gatataattg 12240
gttgcaagt tttgggggtg ggctgtgggg agattgtctt tgttttctg ctggtaatat 12300
cgggaaagat tttaatgaaa ccagggtaga attgtttggc aatgcactga agcgtgtttc 12360
tttcccaaaa tgtgcctccc ttccgctgcg ggcccagctg agtctatgta ggtgatgttt 12420
ccagctgcca agtgcctttt gttactgtcc accctcattt ctgccagcgc atgtgtcctt 12480
tcaaggggaa aatgtgaagc tgaaccacct ccagacacc agaatgtagc atctgagaag 12540
gcctgtgccc ctaaaggaca cccctcgccc ccattctcat ggagggggtc atttcagag 12600
cctcggagcc aatgaacagc tctctctctt ggagctgaga tgagccccc gtggagctcg 12660
ggacggatag tagacagcaa taactcggtg tgtggccgcc tggcaggtgg aacttctctc 12720
cgttgcgggg tggagtgagg ttagtctgtg gtgtctggtg ggtggagtca ggcttctctt 12780
gtaactgtg agcatcctc ccagcagaca tctctatcgg gctttgtccc tccccgctt 12840
cctccctctg cggggaggac ccgggaccac agctgctggc cagggtagac ttggagctgt 12900
cctccagagg ggtcacgtgt aggagtgaga agaaggaaga tcttgagagc tgcagagga 12960
ccttgagagc ctccagatgg ctccagacgg gacactcgtc tgcgggccc tggcctctct 13020
ggaaggagg agctgctcag aatgccgcat gacaactgaa ggcaacctgg aagttcagg 13080
ggccgctctt ccccatgtg cctgtcacgc tctggtcag tcaaaagAAC gccttcccct 13140
cagttgtttc taagagcaga gtctcccgtc gcaatctggg tggtaactgc cagccttggg 13200
ggatcgtggc caactgtgac ctgcctacgg aggggtggct ctgaccaag tgggctctc 13260
ttgtccaggt ctactgctt tgcaccgtgg tcagagggac tgcagctga gcttgagctc 13320
ccctggagcc agcagggtg tgatgggcca gtcccggagc ccccccaga cctgaatgt 13380
tctgagagca aagggaagga ctgacgagag atgtatattt aatttttaa ctgctgcaaa 13440
cattgtacat ccaattataa ggaaaaaat ggaaccatc a 13481

```

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

```

<400> 2
cctgcagggg cctctccagc tcaactggggg tgggggtgggg gtcacacttg ggtcctcag 60
gtcgtgccga ccacgcgcat tctctgcgct ctgcgcagga gctcggccc cctctccccg 120
tgcagagagc cccgcagctg gctccccgca gggtgtccg ggtgagtagt gctctggcca 180
cgggccagtg tggcgggagg gcaaaacccc aggccacctc ggctcagagt ccacggccgg 240
ctgtgcgcc gctccaggcg tcggcggggg atcctttccg catggccctg cgcgccgct 300
cggcgccccc tccagggccc cgcgccctcc atggccccgt ccttcattgg cgagccccct 360
catggccctg cccctccggc ccccaccctt cctcgcgcc acctctcacc ttctgcccc 420
gccccagcc tcccacaacc tcaccggcca gtcccctccc ctatcccgtc gccccctcag 480
cgcgccccc cctcagccgg cctgcctaata gtcccgtccc ccagcatcgc ccgccccccc 540
ccccgtctc ccccgcccc caggcggcct cctgtctgtg ccccgccccg gctctgccac 600
gcccctacct caccacgccc cccgcatcgc cagccccccc gcatcgccac gcttccccta 660
ccatgcagtc cgcccccgtc ccttctctgt cccgctcgc cgcgacactt cacacacagc 720
ttcctctcac cccattacag tctcaccacg ccccgctccc tctccgttga gccccggccc 780
ttcggccggg tggggcgtcg cgctgtcagc ggcttctctg tgtgaggcag aacctgcggg 840
ggcagggggg ggtgtgttcc ctggccagcc attggcagag tccgcaggct agggctgca 900
atcatgctgg ccgctgtggc cccgcctccc cggcgcggc cccgcctccc ccggcgcagc 960
gtctgggacg caaggcggcg tggggctgct cgggacgggt ccaagatgga cggcgcctca 1020
ggttctgctt ttacctgctg cccagagccc catcattgc cccggtgctg agcggcggc 1080
cgagtccggc cgaggcctcc ggggactgcc gtcccgggg ggagaccgcc atggcgacc 1140
tggaaaagct gatgaaggcc ttcgagtccc tcaagtcttt ccagcagcag cagcagcagc 1200
agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca acagccgcca ccgccggcgc 1260
cgcccgccc gccctctcag ctctctcagc cgcggccgca ggacagaccg ctgctgctc 1320
agccgcagcc gcccccggc cgcccccgc cgcacccgg cccggctgtg gctgaggagc 1380
cgctgcaccg accgtgagtt tgggcccgtc gcagctccct gtcccggcgg gtcccaggct 1440
acggcgggga tggcggtaac cctgcagcct gcggccggc gacacgaacc cccggccccg 1500
cagagacaga gtgaccagc aaccagagc ccatgaggga caccgcccc ctctggggc 1560
gaggccttcc cccacttcag ccccgtccc tcaattgggt ctctccttgt cctctcgcga 1620
ggggaggcag agccttgtt gggcctgtcc tgaattcacc gaggggagtc acggcctcag 1680
cctctcggc cttcgcagga tgcgaagagt tggggcgaga acttgtttct tttatttgc 1740
gagaaaaccg ggcgggggtt cttttaactg cgttgtgaag agaacttggg aggaccgaga 1800
tttctcagtg gccacttccc tcttctagtc tgagagggaa gaggctggg ggccggggac 1860
acttcgagag gaggcggggt ttggagctgg agagatgtgg gggcagtgga tgacataatg 1920
cttttaggac gcctcggcgg gagtggcggg gcaggggggg ggcggggagt gagggcgct 1980
ccaatgggag atttcttttc ctagtggcac ttaaacagc ctgagatttg aggccttcc 2040
tacattgtca ggacatttca tttagtctat gatcacggtg gtagttaaac gattttaagc 2100
accacctaag agatctgctc atctaagcct aagttgtctc gcaggcgttt gaatgagttg 2160

```

[0005]

tggtlgccaa	gtaaagtgg	gaacttacgt	ggtgattaat	gaaattatct	taaattattag	2220
gaagagtga	ttgaagttt	ttgcctatgt	gtgttgggaa	taaaaccaac	acgttgctga	2280
ttgggaggt	aattgccgag	ggatgaatga	ggtgtacatt	ttaccagtat	tccagtcagg	2340
cttgccagaa	tacgggggt	cccagactc	cgtgggcatc	tcagatgtgc	cagtgaaagg	2400
gtttctgtt	gcttcattgc	tgacagcttg	ttactttttg	gaagctaggg	gtttctgttg	2460
cllgtlcltg	gggagaattt	ttgaaacagg	aaaagagaga	ccattaaaac	atctagcggg	2520
accccaggac	tttccctgga	agtctgtgtg	tcgagtgtac	agtaggagtt	aggaagtact	2580
ctggtgcagt	tcaggccttt	ctcttacctc	tcagttattc	atttccgata	tggatgtgtc	2640
ccagatggca	tttgtaaga	atatctctgt	taagactgat	taatttttag	taatatttct	2700
tgttctttgt	ttctgttatg	atccttgtct	cgtcttcaaa	gtttaattag	aaaatgattc	2760
ggagagcagt	gtagcllal	llgtlgsaat	aaaatttagg	aataaattat	tctaaaggat	2820
ggaaaaactt	ttggatatt	tgggaaatt	ttaaacaat	ttgcttatac	tcttcagtaa	2880
gtaatttctc	atccagaaat	ttactgtagt	gcttttctag	gaggtaggtg	tcaataaagt	2940
tcacacattg	catglatctt	gtgtaaacac	taaacagggc	tcttgatggg	aaggaagacc	3000
ttctgtctgg	gctgcttcag	acacttgatc	attctaaaaa	tatgccttct	ctttcttag	3060
clgatlilgac	agaacctgca	ttgtcttatac	ttcaaaatat	gggtatcaag	aaatttctct	3120
tgtctgcctg	acaaaggaga	tagattttgt	ttcattactt	taagtaata	tatgattacc	3180
ttatttaaaa	aatttaatca	ggactggcaa	ggtggcttac	acctttaatc	cgagcacttt	3240
ggagggccta	ggtggacgaa	tcacttgagg	tcaggagttt	gagaccagcc	tggctaacct	3300
ggtgaaacct	gtctctact	aaaatacaa	aaattagctg	gtcatgggtg	cacgtgcctg	3360
laatccaagc	tacctgggag	gctgaggcag	gaaaaatcct	tgaaccgggg	aggcagagtc	3420
tgcagttagt	tgagatcac	ccactgcact	ccagcctggg	tgacagagcg	agactctatc	3480
tcaaaaaaaa	ttttttttaa	tgtattat	ttgcataagt	aatacattga	catgatacaa	3540
attctgtaat	tacaaaagg	caataattaa	aatatcttcc	ttccaccctt	ttctctgag	3600
tacctaactt	tgtccccaag	aaaaagcact	atctcagttc	ctcatgtatc	ctgccagata	3660
taactglilc	alattgtaag	atagatttaa	aatgctctaa	aaacaaaagt	agtttagaat	3720
aatatatac	tatatattt	ttgagatgta	gtctcacatt	gtcaccagg	ctggagtgca	3780
gtgatacaat	ctcggctcac	tcagttctct	gcctcccagg	ttcaaatgct	tctcctgctt	3840
cagcctctctg	agttagctgg	attacaggcg	cccaccacca	tgtccagcta	atttttgtat	3900
ttttagtaga	gatgggggtt	caccatgttg	gccaggcttg	tcttgaactc	ctgacctgtg	3960
gatctgtcca	cctcggcctc	ccaaagtgtc	gggattacag	gtgtgagcca	ccatgectgg	4020
ctagaataat	aacttttaaa	ggttcttagc	atgctctgaa	atcaactgca	ttaggtttat	4080
ttatagtttt	atagttattt	taataaaat	gcatatttgt	catatttctc	tgtattttgc	4140
tgttgagaaa	ggaggtatc	actaattttg	agtaacaaac	actgctcaca	aagtttggat	4200
tttggcagtt	ctgttcacgt	gcttcagcca	aaaaatcctc	ttctcaaatg	aagattgatg	4260
aaagcaattt	agaaagtac	tgttctgttt	ttatggctct	tgtcttttgg	tgtggaactg	4320
ttgtgtcacg	ccatgcatgg	gctcagttt	atgagtgttt	gtgctctgct	cagcacaagc	4380
gatgcaggag	ttccttatgg	ggctggctgc	aggctcagca	aatctagcat	gcttgggagg	4440
gtcctcacag	taattaggag	gcaattaata	cttgctctcg	gcagtttctt	attctccttc	4500
agattcctat	ctggtgtttc	cctgacttta	ttcattcctc	agtaaatatt	tactaaacat	4560
gtactatgtg	cctggcaactg	ttataggtgc	agggtcctcag	agtgagcaga	caaagctctg	4620
ccctcgtgaa	gctttcattc	taatgaagga	catagacagt	aagcaagata	gataagtaaa	4680
atatacagta	cgtaataacg	tggaggaaact	tcaaacagg	gaaggggata	gggaaatgtc	4740
agggttaact	aggtgttaac	ttatttttat	ttttaaanaa	attgttaagg	gctttccagc	4800
aaaaaccaga	aagcctgcta	gacaaatcc	aaaagagctg	tagcactaag	tgttgacatt	4860
tttattllal	lllgtlittgt	ttgtttttt	ttgagacagt	tcttgctcta	tcagccaggc	4920
tggagtgcac	tagtgtgatc	ttggctcact	gcaacctctg	cctcttgggt	tcaagtgatt	4980
ctcatgcctc	agcctcctgt	ttagctggga	ttatagacat	gcactgcat	gcttgggtaa	5040
ttttttttt	ttccccgag	acggagtctt	gctctgtcgc	ccaggctgga	gtcagtggtc	5100
gcgatctcag	ctcactgcaa	gctccccttc	ccgagttcac	gccattctcc	tgcctcagtc	5160
tcccaaglag	clgggactac	aggcgcctgc	caccacgtcc	agctaatttt	tttgtatttt	5220
taatagagac	gggttttca	cgtgttagcc	aggatgatct	tgatctcctg	acctgctcat	5280
ccgccgacct	tgtgatccgc	ccacctgggc	ctcccaaagt	gctgggatta	caggcatgag	5340
ccactgtgcc	cgccacagcc	tgggtaattt	ttgtattttt	agtagagatg	gggttttggc	5400
atgatgagca	ggctgggtctc	gaactcccgg	cctcatgtga	tctgcctgce	ttggcctccc	5460
aaagtgc tag	gattacagcc	atgagccacc	ataacctggc	agtgttgata	ttttaaatac	5520
ggtgttcagg	gaaggtccac	tgagaagaca	gctttttttt	ttttttttt	tgggtttggg	5580
gggcaaggtc	ttgtctttaa	accaggtctg	gaatgcagta	tcactatcgt	agctcacttc	5640
agccttgaac	tcctgggctc	aagtatcct	cccacctcaa	cctcacaatg	tgttgggact	5700
ataggtgtga	gccatcacac	ctggccagat	gatggctttt	gagtaaagac	ctcaagcgag	5760
ltaagagtct	agtgttaagg	tgtatgaagt	agtggatttc	cagatggggg	gaacaggtcc	5820
aaaactctcc	tgtttcagga	atagcaagga	tgtcatttta	gttgggtgaa	ttgagttagg	5880
gggacatttg	tagtaagaag	taagttccaa	gaggtcaagg	gagtgccata	tcagaccaat	5940
actacttgcc	ttgtagatgg	aataaagata	ttggcattta	tgtgagtgag	atgggatgtc	6000
actggaggat	tagagcagag	gagtagcatg	atctgaattt	caatcttaag	tgaactctgg	6060
clgacaacag	agtgaagggg	aaaccgggca	aaagcagaaa	ccagttagga	agccactgca	6120
gtgctcagat	aagcatggtg	ggttctgtca	gggtaccggc	tgtcggctgt	gggcagtggt	6180
aggaatgact	gactggattt	tgaatgcgga	accaactgca	cttgttgaac	tctgctaagt	6240
ataacaattt	agcagttagt	tgcgttatca	ggtttgtatt	cagctgcaag	taacagaaaa	6300
tctgtctgca	atagcttaaa	ctggtaacaa	gcaagagctt	atcagaagac	aaaaatagt	6360
clggggaat	tcaacaataa	gttaaggaac	ccaggctctt	tctttttttt	ttttttgaaa	6420
cggagtttgc	ctcttgtcac	ccggctgga	gtgcaatgat	gtgatctcag	ctcactaaaa	6480
cctctaactc	ctgggttcaa	gtgattcttc	tgcctcagcc	tcccaagtaa	ctgggattac	6540
agggctatac	caccatgccc	agctaatttt	tgtgttttta	gtagagatgg	ggtttcacca	6600
tgttggccag	gctgtgtctg	aactctgac	ctcaggtgat	ccactgcctt	cagcctgcca	6660

[0006]

aagtgcctggg	attacaggtt	tgggccactg	cacccgggtc	gaaccaggc	tctttcttat	6720
acttaccttg	caaaccttg	tctctatctt	tccctttgt	atttttattg	ttgaattgta	6780
atagttcttt	atatattctg	gatactggat	tcttatcaga	tagatgattt	gtaaaaaact	6840
tccttccctt	tggattgtct	ttttactttc	ttgatagttg	cttttgaagt	gtaaaagt	6900
ttatatttga	tgaagtcgag	tttatctatt	ttgtctttgg	ttgctgtgct	tcaagtgta	6960
tatctaagaa	atcattgtct	aatccaaagt	caaaaaggtt	tactcctatg	ttttcttcta	7020
agaattttag	agttttacat	ttaagtcgta	tccattttga	gttaattttt	atatatggtt	7080
caggtagaag	tccaacttta	ttcttttcca	tgtggttatt	cagttgtccc	agcactgttt	7140
gttgaagaga	ctattctttc	cccatggaat	tatcttagta	cccttgttga	aaattaatcg	7200
tccttlaatg	tataaattta	tttctagact	gtcagttcta	cctgtttggc	tttatgtcga	7260
tcctgtgcca	gtaccataca	gtcttgatta	ctgaagtttg	tgtcacagtt	taaaattcatg	7320
aaatgtgagt	tctccaactt	tgttcccttt	caagattgat	ttggccatgc	tgggtccctt	7380
gcatttccgt	acgaattgta	ggatcagctt	gtcagtttca	acaaaagaagc	caagtaggat	7440
tctgagaggg	attgtgttga	atctgtagat	caacttgggg	agtattcgca	tcttaacaat	7500
attgtctctc	accatgaac	atgggcaaac	tttgtgtaaa	tggtcagatt	gttaagtatt	7560
cgggctgtgt	gggcacagtg	tctctgtcac	agctacggg	ctctgccatt	gtagcatgaa	7620
agtagccata	agcaatatgt	atgagtgtct	gtgttccaat	agaattttat	taatgacaag	7680
gaagtttgaa	tttcatataa	ttttcacctg	tcatgagata	gtatttgatt	attttggta	7740
accatttaaa	aatgtaaaaa	catttcttag	cttgtgaact	agccaaaaat	atgcagttta	7800
tagttttccc	actcctaggt	taaaatatga	taggaccaca	tttggaaagc	atttcttttt	7860
tttttttttt	tttttttttt	gagacggagt	ttcactcttg	ttgcccaggc	tggagtgcag	7920
tggcgcgctc	tggcgcgctc	gcaacctctg	cctcccaggt	tcaagacatt	ctcctgcacg	7980
gcctccctag	tagctgggat	tacaggcatg	cgccaccaca	cccagctaat	ttgtattttt	8040
tagtagagac	ggggtttctc	catgttggtc	aggctgtctt	tgaactcccg	acctcaggtg	8100
atccaccgcc	ctcagctccc	caaagtgtct	ggattacagg	gtgtgagcca	ccacacctgc	8160
ctggaaagca	tttctttttt	ggctgttttt	gttttttttt	taaaactagt	ttgaaataa	8220
taaaagttac	acatacatat	tataaaaaata	tcttcaagca	gcacagatga	aaaacaaagc	8280
ccttcttgca	agtctgtcat	ctttgtctaa	cttccataaga	acaaaagtgt	ttcttgtgtc	8340
ttcttcccag	attttaatat	gcataataca	gcatttaaat	gtgtcatttt	ttgtttgctt	8400
gactgagatc	acattacata	tgtatttttt	tacttaacaa	tgtgtcatag	atattgttcc	8460
atagcagtac	ctgtaattct	tattaattgc	tatgtaatat	tttagaattt	ctttttaaaa	8520
gaggactttt	ggagatgtaa	aggcaaaagt	ctcacatttt	tgtggctgta	gaatgtgctg	8580
gtgacatatt	ctctctacct	tgagaagctc	ccatccccat	cacctccatt	tcctgtaaat	8640
aagtcaacca	cttgataaac	tacctttgaa	tggatccaca	ctcaaaacat	ttagtcttat	8700
tcagacaaca	aggaggaaaa	ataaaatacc	ttataaagca	ctgtttaaata	ttgtatttaa	8760
ttggatcaat	ttgggggcta	gaatgtatgt	tagagacatg	atatgtccat	aggctcttgc	8820
tatcacagtg	aggctcagg	gacagctggt	tggatcattt	tgggatctca	taagcagact	8880
ctctctgctt	gacctgacaa	atcagagctt	gtgttttaac	aggttcagtg	agtgcattac	8940
atgcacattg	gagtttggga	agctccactg	taggtgtcta	gaccttacct	ttgttgttgc	9000
taataacaat	gcaagcattt	gggaggaaga	cctgtgttgc	tcatatgtgt	ccagggtgat	9060
ctgagctggc	cttgcctatc	tgtcttaggg	ccgtttgagca	tttctgtagc	tgtgatgag	9120
gagctgaggt	gagcctgcgg	agagctccca	gccatttgta	gtgggactcg	cttagatgaa	9180
ctggaaggac	cttttcatct	gagcagccac	tatggagaaa	aacaaccgaa	tgaggggaga	9240
gacaatgtgc	aaatttat	agggcacaaa	ggagagctgt	ggttagaagg	tgacatttga	9300
gtggaaggag	ggcaagccat	gtgtatagcg	ggagaagaga	ggccaggcca	gagttaacag	9360
aaggcagaaa	tgccttccat	gtttgagaac	cagtaaggag	gccagtggct	gaagtaaggt	9420
gaagggcaga	aaataaggat	aggctgcgag	agatgagagg	ttagagacga	gcgtcttgtg	9480
caccaagata	agcttgtgtg	gtcaaaacaa	gtagtttaat	ttatgttttt	aaaagatcat	9540
ttggctgggg	cacaatggtt	catgcctgta	ataccagtag	littgagacgg	tgtggtggga	9600
ggattgcctg	aggccagacg	accagcatag	ccaacatagc	agcacctata	aggctctctc	9660
aaaaaacttt	aaaaaattag	ctgggcatag	tgtgtgtgtc	ctgtagtccc	agctactcag	9720
gagctgaggg	aggctggagg	attgcttgag	tccaggagtt	tgaggctgca	gtgagctatg	9780
attatgccac	tacactacaa	cctgggcaag	agagtgagac	cctgtctcta	aatatacaca	9840
cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	catatatatg	9900
tatatatatg	catttagatg	aaaagatcac	littgacaata	ccacatgctg	gtgaggattt	9960
agaaaaacta	ggtcacttat	tgtctgtggg	aatataatat	agtacggcca	ctctggaaaa	10020
cagtttggca	gtttgtcata	aaactgaaca	taccgttagt	atacagccca	gcagcaacta	10080
caatcctggg	cattaatcct	agagaaatga	aaccttaagt	ttcacataaa	aacctatact	10140
caagtatgca	tagcagcttt	accataata	tctaagaact	ggaatcagct	cagatgtcct	10200
tcaacaggtg	aatggttaaa	ctactcagta	ataaaaagga	atgagctact	gatagcatgc	10260
aacagtttag	gtgaagttag	gctaataaaa	aaagccaatc	ccaaaaggtt	atacactactg	10320
tatgattcta	tgtttttttg	caatggcaca	gttttaggga	tggagaatag	atttagtggtt	10380
gcctgggggt	agagatgggg	tagtagagta	ggttagtggt	ggcagaggag	agaaaagaga	10440
gggaggtgaa	tgtggttata	aaaggacaac	acaggggaat	acttgtaatg	gaaatgcttt	10500
gtcttttttt	tttttttttt	ttttttggcg	acagagctct	gctctgttgc	ccaggctgga	10560
gtgcagtggc	atgatctttt	ctcactgcaa	cctctgcttc	ctgggttcaa	gtgactactg	10620
tgtctcagtc	tcccatgttc	agagtgaaac	aaaccagagg	taatgttcat	ccaaataatc	10680
caacacacat	gacattaaaa	catcaagatc	aggtcggacg	tgggtgctca	tgcttataat	10740
cccagcactt	ttgggagggc	aaggtgggca	gatcacttga	ggtcaggagt	tcgagaccag	10800
ccgggccaac	atgatgaaac	cccacttga	ctaaaaatac	aaaaattagc	cgggcatggt	10860
ggtgtgcacc	tgtagtccca	gctacttggg	aggctgaggc	aagagaactg	cttgaaccgg	10920
aggggcagag	gttgcaagtga	gctgagagtg	cgccattgca	cttcagcctg	tgtgacagag	10980
taagactcca	tctcaaaaaa	aaaaaaacca	agatcaatta	aaatacagca	ttactggggc	11040
gggtgtggtg	gctcacacct	gtaatcccag	cactttggga	ggccgagatg	ggcagatcac	11100
gaggtcagga	gatccagacc	atcccggeta	acacgggtgaa	acccctctct	tactaaaaaa	11160

[0007]

```

tacaanaaat tagccgggta tagtggtggg tgcctgtagt cccagctact tgggaggctg 11220
aagcaggaga atgggtgtgaa cccgggaggc agagctggca gtgagctgag atcgcgccac 11280
tgcactccag cctggggcag agagcaagac tccgtctcgg gggaaaaaaa aaaataaata 11340
aatagaatgc tgtagtgtcc ttgagtttac atgcccctcc ttacgcttgt gtgcccgctg 11400
agattgcttg attacacaat tagaggagge tggcggagga ttgttttaat tttttttttt 11460
ttgagacagt ctggctctgt tccccaggct agagtgcaat ggcgcaatct tggtgcaactg 11520
caacctctgc ctctggggtt caagcagttc ttctgccgca gcctcccag tagctgggat 11580
tatagccagg cgcaccacag cccaactatt tttgtattt ttagttagag agcgtttcac 11640
catgctggcc aggtctgtct cgaactcctg acctcagatg atctgctgcc ccagectccc 11700
aaagtctggg gattacaggc gtgagccaca cctggccgct ttgttttaatt ttgaaggatg 11760
agtgaagtgc actacattta ccaaaaagtga ttgaaaagcc aggactgttc ttaccctgll 11820
titccagttc ttgctcagag caaggtgggt tctttttcac ttaatcacca tacttacttt 11880
tcatgtagaa caagtcagtt tgagttatca gttcatatc ttaactaaat tccatggggg 11940
aaggaattag ttttagtttc ttaaacttcc aggtttgctt attggacaaa atgagatagc 12000
aaggcaagtgt ttttaagtta gattttttat ttctttggta atacaatttt ctcagaaact 12060
tagtagtctt tttagtttag ttgttttagt tggctctatg ttttgatca cccctctcta 12120
ctttattttg atagtgccaa ctgtgaagac atctgaagcc ataggttttg atgggaagga 12180
ggcatcttta gccgatcat ctccgccagg ctgtttatct ccttttgctt ggctgagaag 12240
tcttaagtgt ttttaagtta gattttttat ttctttggta aagcagtttag ccattgctta 12300
tattttactg aggtctgtgt ggtatgttga ttgtagtcag ttaacgattt tgagaactga 12360
aggcagcctg gtatatatag agtaggtatt agactgtgtt tcttctaatt gaatttccca 12420
tctctttaa tctatccatg catcttctgt actgctgaga aagaagaaa gtttctaact 12480
aaactatacc actggttcta agatgcagtt tggcttttag gatgttaaca catgattcaa 12540
acgtgaaatt gattgagtat tgggtaaaata cagaggagat ttaaagccag aagacctggg 12600
tttaaatgtt ggcgtatga ctccatctct gtgtgatctt gggcatgtca tggttggcac 12660
ttcaattttc tctctctata atgggggaag tgaggccagt catggtggct calacctata 12720
atcccagtcg ttggggagge caagatggga agatccttg aggccaggag tttagcaat 12780
tgggcaacat cgtgaggccc cgtctctaca aaatattttg aaaaaattag ccaggcccag 12840
tgggtcgtgc ctgtggctcg cgcactcag gaggetgaga cgggaggatc ctttcagct 12900
aggagttaa ggcataaagt agccatgatt gtgctatcgt actccagctt gggcagcaga 12960
gcaagatcct gactctaaaa aaaagtaaaa taaagtaaaa lgggggaaat gaactgctt 13020
agtaaacatca tctgtttttt ctgtgagcag cgtagcttga cagccatttg tgaactcgtg 13080
ccctgtgctt ccctgtccag atccccattc tgcccgcac atggagtata acggtttatt 13140
catagtagtc gagaaacact cactgaatga atgaatgagg tgtagaacta agtggagtgg 13200
gtaattcaac acatattaat ttcttctctt tttttatitt tagaaagaaa gaacttccag 13260
ctaccaagaa agaccgtgtg aatcattgtc tgacaalatg tgaaaacata gtggcacagt 13320
ctgtcaggta attgcacttt gaactgtcta gagaaaaata gaactttgta tattttcagt 13380
cttaalgggc tagaatatc tttgtgtccc agctatttta aatggattca gaaatccatt 13440
taagatgaag aaggaccctt ttcccatatt tctggctata tacaaggata tccagacact 13500
gaaatgaata atgttccctt ttgttaactt ttatgcaaaa aattaaaacc attatggtaa 13560
ttgaacaaca gttttatggt tagttaacac cctlagcaac tatagttatt ttaaaacct 13620
ctatggtttg atatttttgc atttgttcca atagtaggaa cagcacaaga cagttcagtt 13680
tgtctctctt atttgcittt tcttggcagt ttgctgtcct attgtacctc tgctcctagc 13740
agtggcttga ccccactcct ctgtgctcgg ggattagtgg ggcactgtgg gcattgactg 13800
taggtcagct ttccctgctt gatctttctc actgggatga actagcagca ccttcttttg 13860
tagctgcttt gcttttgact atctttctga cctgtgttcc tagtagctgt agatgglaaa 13920
tatatttagg cctgtttcca atggctcagt agggacata ttcacctatg atatctgaat 13980
tctgttacc acatggcat cgtgaaata gtgtccttgc cttactttcc cttggaataa 14040
ataattcaig ttattctcct ggtagaagct agaaaaagcc tttatagtca gtcagaaaaa 14100
aatttttaga caaataatct tgatttttag actgacaaaa acgtgtgggtg attctttttt 14160
taattttttt ttgagacgga gtttcaactt tgttggccag gctggagtgc aalggcgtga 14220
tctcggctca ctgcaacctc tgcctcctgg gttcaagtga ttctcctgcc tcagcctccc 14280
aagtagctgg agttacaggc atgtgctact gtgccagct aatttttagt ttttagtaga 14340
gatgttggtc aggtgatct cgaactccca accttaggtg atctgccgc ctcagcctcc 14400
caaagtctgt ggattacagg cgtgagccag ggcgccgggt gattcatttg ttttttcaa 14460
aaatttctc ttggccattg cttttcactt ttgtttttt tttttttllg agacggagtc 14520
acgatctgtc acccaggctg gagtgcagtg gcatgatctt ggcttactgc aagctctgcc 14580
tcccaggttc acgccattct cctgctcag cctggcgagt agctgggact acaggtgctc 14640
gccaccacac cggctaatt tttgtattt ttagttagaga tggggttca cctggtctt 14700
gatctcctga cctcatgacc cgtcaactc agcctccca agtgctggga ttacaggcgt 14760
gagccaccgc gccggccct ctcttgtctt ttatttggg taaaaagcac ataaaattga 14820
ctgtctaac cattttagg ggtacagttc agtatatata ttctgaaatg tgtacagcca 14880
tcactgcaat ctacttcata agttttctt ctgtcaaaa tgaaactctg tcttcattaa 14940
actccctatc atccattctt tctgtagtc cctttctact tctgtctgt atgagtgtaa 15000
ctgctctgga gacctatgt aagtggattc ctacaggatt tgtgttttt ttttgggtat 15060
ctgcttattt ttaatgcctc tgtcatttg tattatata tttcaaagtg allcacaaa 15120
accgttcat tttaggttaa ctcaattctg ttgtttgtga aatactgtgt atgattctgt 15180
tctgtttctg tctaatttgg ggaatgttg tgggaagaaa atgaaataac aaatgagcat 15240
atgtcctgaa aataaaaaa taaaaattct aagttagcat gctattgtag aatacaacgc 15300
tatgataaaa gtaggaaaaa aaaaggttgg aattctatct ctgctactg tgaagctgg 15360
gtgactttag ataagctgta acgtgttga gccttactgg ctcatlltg aaatgtaatc 15420
cctagttaca cagttcttgt gggatcagat ggtacatgtg aaacactgtg aaaaagcaac 15480
tgcatagata tgttcattag ccacctgagc gggaagcgtla tcccattggc atgcccatca 15540
tcaaaagcta tatgtatct ttacttttt ttttttgaga cagagcttg ctctgttgc 15600
caggctagag tgcagtggtg caatctcagc tcaactgcaag ctccacctcc cgggttccag 15660

```

[0008]

```

ctattctect gccccagcct cccaagtagc tgggactaca ggcacccgcc accatgcctg 15720
gctaaatfff tgtatffffa gtagagatgg ggtttaccgg tgttagccag gatggctctg 15780
atctctctgac ctctgtgatcc gccccgctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcgtg 15840
agccactgcc cctggccatc tttactffff ttgtgaaatg actttaaata cttggcaaac 15900
atttgggtcat tgttcatctg atctccacca tccaggctctc agagaacata atttctctct 15960
gaaagccttat tgacccagga aataagatct ctttcaatct gagtgcgtca ggctttatct 16020
ttgtcatttt gctttttgat aatfttcaaa tggaaftcat ggaatgtttg cttatattca 16080
tatattagta aagtatgttg agacatctta agattgattt gtggttctat atgccaatatt 16140
aaatcaaaaat aatagctgtt aatggttttc acattagtct gtctcttgtt tttatggagt 16200
aatgctgaga gttcattatg cttgttctac agaagagcat gttaaaagga gtttttggag 16260
lcagagaggl talclllggl lcataggat acactctata ctttttaggg atttcagagt 16320
atatactgta aggtgatatt ttatgtaaat atgttttatg gaaacttatt gcctatcgtt 16380
gtttctctgtt aactctccta aaatataatt aaacttttgg aactttttta tagcttttgt 16440
gctagactaa tttttgtctc taatgaggtt atataaatgg cagcttctga cgttttcaat 16500
gtaggaagtc atttaaaact tcatgtatat tgtgaaaatg tagtctgctt laagctctct 16560
aaagtggctc aagttaactg ttcttaagta tggatgagca tcaaaaatcat ctggaaaatt 16620
tgttaaaaat acagtaatga aggcacctca ctgtcctttt tcccaaacat acttctgcat 16680
tctgttttag taggtagga ctacacattt ttcacaagta tctctttggg aatacccagg 16740
aatgcttact tgagcaacct cttactaata tgtaccttga taaggtgctt aggtaaacat 16800
aaatatacaa aaatccatag atctcccata tattagcata aatcagctag aaaatataac 16860
gtttaaagat ctagtccaca gtagacccaa tatatcgaa tctaaggaaat cgataaatat 16920
gcaaaaaact tataaaaact tctgttaatg ttctgaaag atataggtga ccactttcta 16980
gataggaaga ttttatatta ctaagttgaa ttttctctaa attaacacag aaatttaaaa 17040
taatcttgat caaaattcta gtagaggtat ttttgaactt gttcactgca agaataaata 17100
cataattgca aagaatatct caaaatcatc accaggcctg gtgtggtggc ccatgectgt 17160
aatcccagca ctttgggagg ctgaggcagg cagatcacct gaggltcaaga gtttgagacc 17220
agctggacca gtgcggtgaa acactgcctc tactaaaaat acaaaaatta gctgggtgtg 17280
gtggtgcatg cctgtagtcc cagctacttg ggaggctgag gcaggagaaat tgcctgaacc 17340
caggaggtac aggttgcggt gagcctagat gcaccactg cattccagcc tgggocagaa 17400
gagcaaaaat ctgtctcaag aaaaaagaga aaaaagaaaa agaanaatcaac actaatatgg 17460
tgagacttaa tgtatgtgac attaaaatag tgattggatg ttaaaacagg tatagaacag 17520
aaagaagagt gtatgtgtgt atctgtatga atttatgatg ggtgtaacat atatgtatta 17580
gggaaatgag ggaatgata catttctctg actttgggag aacattatat ccttacctca 17640
tattgcaaac aaacataaag ttcagattaa ttacctaaat gtgaaaaaat gaaataatft 17700
ctttaaaaaa tgtaatctta gtttgaggaa ggttaacatt ataaaggaaa aaactgtttt 17760
gagtggaaata tagttcaata tgtcaaaaat caccttcaac aaaatgaaa gtaaatgtaa 17820
cttggggaaa gtattgacag catatagatc aaaggttact agcctgtgta aagagcagtt 17880
ataaatatcg ttaagaaaaa cactgtcgac ctgtcggcac cttgttctcc gactcccagc 17940
ctccagaact gtgacgagta agtgcctatt gtttaacca cccagctctg atgtggattt 18000
ttgttataga aactcaagct gattaggaaca ctagtaatca gtagactgaa actgaaacaa 18060
aaataagaac cttttttacc tgtcaaattg gcaaacatta agaataattca gatttttgtc 18120
agaggtgata caaccttcta agaaggcaat ttgggaaaat ataaagcttt agattattat 18180
atgtctgacc tagcagtttt acctctaggg tgcctacccc taggaaaatg tgtaatgata 18240
ttggtgcagt gcctttcatc ccatgagaaa attaaaaata accttaatgg cctaccacta 18300
aaaggggatt gaaaatttaa gatataatfta tttatgtgtt tattgagatg gagtcttcca 18360
ctglccgccc ggccagagtl gcaatgggtg gatctcggct cactgcaacc tctgtctccc 18420
gggttcatgt gatttctctg cctcagcctc ctgagtagct gggattacag gctcaccaca 18480
ccgcccggg ctatfttttt gtatftttag tagagatggg gtttactgtt gttggccaga 18540
ctggctctega actcctgacc tcatgatccg gccectcgg cctcccagtg ttgggattac 18600
aggtgtgagc cactgcgcct ggccagatac atttatacaa gagaatgtta gttaacattc 18660
atagalattl alattttgtt tactftttat taaaaaaatt tfttttagag acaggatctt 18720
actctgtcac ccaggcagga tgcagttgca caatcatagc ccactgcagc ctgaactcct 18780
gggcttaagt gatccttctg cctcagcctt ttgagtacct gggggacttt aggcagtgct 18840
actataacct gctaattftt aaatgtftta tagatgagat cttgctgtat tgcccaggct 18900
ggcttagaat tcttggccc aagtgatct cccaccttgg cctcccaag ccttgagatt 18960
acaggcatga gccaccact ctgaccaata gatattftata tttgtgactg gaaaatatt 19020
taacaatgtg ttaaaaaaatt cagttaaaaa ataataaag atftttgctt ctggctaaga 19080
tagaataaca aggacagcat ttatcttctt gccttgaat agttgaaaac ggaagaaaata 19140
tatgtaacag tggttttcaa gttattgggc atcaggcaaa gaagaatagt tatcccagga 19200
aaatgaatgt ggagagccct acaatttctt tacattactg cctggctcatg gcaagaggaa 19260
aaactgagag gagactgagg ctgagccagt ggtttgctgg gttgaggagg cagagctggg 19320
agtgcagaga tgcaaggtgg tgagagccca tatggaagaa taccagggaa gagagctgca 19380
gagggagctc cggagacctg caccttccc tctcagtacc ctgtcatgtg tgtagctgag 19440
tactgacgag cacttgcctg tgcggaaaatg acccaggget ggaggtagag ccacctgaaa 19500
ggattagaag gaacagttgc tgaaagtcac acagggccag gaagaatttc taatcacacc 19560
agltggaglg gaaaacctca gctctcatag agcaggtagc gtactcagaa ggggttggcc 19620
acctagcccc agactaaagt tegtactct gaccctacct aatattaaaa agagattaat 19680
taaatgttct gcaacaaaaa taatatattt cagtgtttgt aacacgtaga agtgaattgt 19740
atgacaatag cataaaggct ggaagagcag aaattgacat gtatfttgcg tgggcagaat 19800
aatgctcccc tctttccca atagatatca agtcctaate cctggagcct gtaaatatta 19860
ctttatattg aaaaattgtt tatgatgtga ttaaatcag gatcttgaga tgaggggget 19920
atcttggatg atctgggtag gcaactaaatg caatcacata tatataaaaa ggaggcagag 19980
ggagattfta cacacagaga gaaggccctg tgaagatgga acagaaaatg ttgaaggtgc 20040
tggccttga aattggagtg atgaagctat aagccaagga atgcagcagc caccaagct 20100
ggaagaggca cggagcagtt ctcattftaga gcctactcca gagggaatgt ggtgctgcca 20160

```

[0009]

atccttttt	ttttttttt	tttaagatat	catttaccce	tttaagttgg	ttttttttt	20220
ttttttttt	tttttagtatt	tattgatcat	tcttgggtgt	ttcttggaga	gggggatttg	20280
gcagggtcat	aggacaatag	tggaggggaag	gtcagcagat	aaacatgtaa	acaaaggctc	20340
ctggttttcc	taggcagagg	gccctgccac	gttctgcagt	gtttgtgtcc	ctgggtactt	20400
gagattaggg	agtggatgat	actctaacg	agtatgctgc	cttcaagcat	ctgtttaaca	20460
aagcacatct	tcaccgcccc	ttaatccatt	taaccctlag	tggacacagc	acatgtttca	20520
gagagcacgg	ggttgggggt	aaggttatag	attaacagca	tccaagga	gaagaatfff	20580
tcttagtaca	gaacaaaatg	gagtgctcta	tgctacttc	tttctacgca	gacacagtaa	20640
caatctgate	tctcttctt	ttcccacatt	tectctttt	ctatcgaca	aaactgccac	20700
cgatcatcatg	gactgttctc	aatgagctat	tgggtacacc	tcccagatgg	ggtggcggcc	20760
gggcagaggg	gctctcact	tcccagatgg	ggcggccggg	cagaggcggc	ccccaacctc	20820
ccagacgggg	cggcggctgg	gcgggggtg	cccccacct	cccggacggg	gcgggtggcc	20880
gggcgggggc	tgcccaccac	ctcccggacg	ggcggctgg	ccggcggggg	gctgcccccc	20940
acctcccgga	cggggcgggt	ggcccggcgg	gggctgcccc	ccacctcccg	gacggggcgg	21000
ctggccgggg	gggggctgcc	ccccacctcc	cggacggagc	ggctgcccgg	cggaggggct	21060
cctcacttcc	cggaccgggc	ggctgctggg	cggaggggct	cctcacttct	cagaccgggc	21120
ggctggctcag	agacgctcct	cacctcccag	acgggggtgg	agtggggcag	agacattcct	21180
aagttcccag	acggagtcac	ggcccggcag	aggtgctctt	cacatctcag	acggggcgge	21240
ggggcagagg	tgctcccac	ttcccagacg	atgggcggcc	ggccagagat	gctcctcact	21300
tcttagatgg	gatgacagcc	gggaagagcc	gctcctcact	tcccagactg	ggcagccagg	21360
cagaggggct	cctcacatcc	cagacgatgg	gcggccaggc	agaaacgctc	ctcacttctt	21420
agaccgggtg	gcggctgggc	agaggccgca	atcttggcac	tttgggaggc	caaggcagge	21480
ggctggcagg	tgagggttgt	agtgaaccga	gatcacgcca	ctgcactcca	gctggggcaa	21540
cactgagcac	tgagtgaagg	agactccctc	tgcaatcccg	gcacctcggg	aggccgaggc	21600
tggcagatca	cttgagtcga	ggagctggag	accagcccgg	ccaacacggc	gaaaccccgt	21660
ctccacaaaa	aaacacgaaa	accagtcaga	catggcggtg	cgctgctgca	atcccaggca	21720
cttggcaggc	tgaggcagga	gaatcaggta	gggaggttgc	agtgagtaga	gatggtggca	21780
gtacagtcca	gccttggctc	ggcatcagag	ggagactgtg	cagaggcgag	ggcgaggggc	21840
agggaattcc	ttaatctcag	tttagtgata	ctaattttgg	actctggcct	ctaaaactgt	21900
gaaagaaaaa	attttttgtt	tgtttgttcc	ttttaagcca	catagtttgt	ggtaatttgt	21960
tacagcagct	gcaggaaact	aatltatgct	gcalgtgaaa	tggtgtaata	aggtagattg	22020
tgatgaagat	acatagtata	aaacaattag	caacaactaa	aagcacaaca	aggaattata	22080
gctaattgaac	caaaaaagga	gattagaata	ataaaaaatg	tgaatcccga	agaagccaga	22140
aataggggaa	gaggcaata	aaggaaagaa	agagcttgat	ggtagatttc	aacctaacta	22200
tgtcaaaaag	gacattacat	gtaaaaggca	gcgatttttc	agattgaatg	gaaaagtaag	22260
actcgggata	tgctgtctgc	tgcaagaaac	acattctaaa	tataaaggca	aaaaataact	22320
acaggttaaca	gaacggaag	aagtctactg	tgcttacaag	aattagatgc	aagctagact	22380
ggttctgtta	atatcagaca	aagtggattt	caaagcaaag	gctcttgccc	aggatgagat	22440
ggtcatttca	taatgatgaa	ggggattcgt	tcatcagcct	ggcatagcaa	gctgaaatgt	22500
ttatgcaccg	gactacagag	ctaaaataca	tgaagcaaag	cctgacagaa	ctacaagtag	22560
aaacagacaa	atcccacagta	alagagallt	cagtagccgc	tctcaatgat	ttgtagaaca	22620
cgtagccata	atatctggat	ctagaacact	tgaccaaac	tgccccctgt	gcaacctcat	22680
tggcattttac	aggacactcc	accagcacc	agcagaagag	acactctctc	aagtgtctac	22740
agaatggttg	ccaagataga	gcagatgctg	ggccataaaa	caagctctca	aattaaaagc	22800
attcaaatata	ttcagagtat	gttttctgac	ctcagtatca	ttaaagttgga	atatattata	22860
ggaagataac	ctggaaaagc	ctcagatattg	tggaaaaacc	catttccaca	tggcccatgg	22920
gtcagaagtg	aagtcaaaaag	ggaaatttga	aagctttttg	gattgactga	tataaaaaata	22980
atagattttct	aaacttgtgg	gggtctgtta	cagcatagta	aatggaaatt	tctagcatta	23040
aatgcctgtt	ttaggaaaga	aagatttcaa	atcaatgacc	tcagcttcta	cctttggaaa	23100
cttggaaaatg	acaagcaaat	ggaatccaga	gttaccagaa	ggccaggtga	cggtggctta	23160
tgctgcagtg	ctgcccactt	tgggaggccg	aggcaggttg	atgttttgag	actggcagtt	23220
gaagaccagc	ctgggcagcc	tagggagacc	ccatctctac	aaaaaacaaa	aaaattagcc	23280
agggtgtggg	gcatgtccct	gtagtcccag	ctaaccagga	gtctaagggtg	ggaggattgc	23340
ttgagtctgg	gaggttgagg	ctgcagtgaa	ctgtgatgtg	gccactgtgt	tccatcctgg	23400
gcaacagaaat	gagaccctgt	ctcaaaaaaca	aaaacagtta	ctagaagaat	ggacatcata	23460
aagataggag	cagaagtcag	taaaatagaa	aacaaaaata	cataggaaat	caataaaaacc	23520
aaaagctggt	tcatcaagaa	catcaataaa	ttggtaaagc	tgataggaaa	aacagtgaa	23580
tcacaaaata	gcaatatcag	gaatgaggga	gatgacagta	gtatagatta	tatagatatt	23640
aaaaggactg	tatgaggcag	gtgtgggtgt	tcacgcctgt	aatcccagca	ccttgggagg	23700
ccgaggtgga	cagatcacct	gaggtcagga	gtttgggacc	agcctggcca	acatggtgaa	23760
actctgtctc	tactaaaaat	acaaaaatta	gttggctcgt	gtgctgtgtg	cctgtaatcc	23820
cagctacttg	ggaggctgag	gcaggagaat	tgcttgaacc	tgggagggcg	aggttgcagt	23880
gagctgagat	tgtcccgttg	cactcccagcc	tgggtgacag	agcaagactc	catctcaaaa	23940
caataaata	aataaaaagg	actatatggt	aatattatga	acaactttat	gccaataaat	24000
ttgacaactt	atagatgaaa	tggatgagtt	ccttgaaaaga	cacagaactc	attaagctc	24060
tctcaagaag	atatagataa	gctgattagc	cctatatcta	ttttattgaa	tttaaatgta	24120
aaaatcaata	tttagttact	ggaaaaacttt	taagttggtt	tggaaatggt	atacgaactt	24180
tttcaactga	attttatgaa	gtctaatac	aggtaaaggt	tttctgatga	aaatttagtg	24240
tctgaattga	gatatactgt	aaaaaatgtt	atatactta	attatttctt	cacattaatt	24300
acatgttga	ataaactttt	gggtgtattg	ggttaaatga	aatattatga	aaactctggc	24360
tgttttcttt	ttacttttga	tgctcagct	aggaaatata	aaagtgtagc	tcacattctg	24420
tttctgttga	cagtactgct	ttggagcaca	gtgtttgaat	gatctatcat	ttcaaagacc	24480
tttctcagtg	tcgttattca	tggctgtctg	tattccacat	agataaggtc	tgaataactg	24540
ctaagtgcca	tgttttgttt	tatgctttta	taagtttgtt	gatcattact	gatgtggact	24600
tttggctcct	cttaggctca	ttgctatctt	ccaaccattg	tttgaattt	ttacctagag	24660

[0010]

ataaagagaa	agagacattt	ggtttcagag	tagtttagatt	gggatcatga	aagagcaacc	24720
tcattttgat	gcttcaaaaa	tagcacatcc	cccgatttac	tgggatttgc	tattcttggg	24780
attacttcaa	gaacatcctt	gtgttactgg	tttggatgct	tctgaatgct	gtgaagtcat	24840
ttcatgtac	atggctcacc	agtttagctc	tctcttggct	ttgttagac	agttggagca	24900
tgatgccta	aacagcttct	ttcaatataa	cattttaaaa	tagtttaca	atagtaaa	24960
aactccagtt	tttgtgactc	tttgtctcgc	acaacaaaa	cacaactcga	ccatgatcat	25020
ctggcatctt	agggtgaaat	atggttatac	tttggcccat	accgaaagca	agattaaaa	25080
ggggcaggag	agatagactg	ctgaactgat	tttcaagggt	ccaagaatat	tgtaggttaa	25140
gagtaaaagt	aaacttttgg	tagaaaagcag	tgggttgtct	aggattgaag	tatctgaagt	25200
ttttaacga	aaatttaaaa	agaaaaatga	gaattgcctt	acaagtacaa	tctcttcttt	25260
tttaaaaaat	aaactttatt	tgaatatagt	tttagattta	tagaaaaaaa	ttagataggg	25320
ttagaagttt	tcatataccc	tacatccagt	taccccagtt	attatcatcc	taatttagtg	25380
tgagacattt	tcatgtttaa	tgaatcaata	ttgatatgct	attaacttaa	gtccagactt	25440
tattccagatt	ttcttaattt	ctatgtaatg	tcttttttct	gttccagaat	tccatgcagg	25500
acaccggata	ctcattaca	tttcatgttc	atgtcacctt	aggctcctct	tgacagtttc	25560
tcttcttttt	ttgcttagaa	atttccagaa	atttcagaaa	cctctgggca	tcgctatgga	25620
actttttctg	ctgtgcagtg	atgacgcaga	gtcagatgct	aggatgggtg	ctgacgaatg	25680
cctcaacaaa	gttatcaaa	taagaaccgt	gtggatgatg	ttctcctcag	agctatcatt	25740
gttttagggt	ggagaaagaa	gcgatcattg	agtgttcttc	tgttttgagt	ccctgaggat	25800
gtctgcactt	tttctcttc	tgatgtatgg	tttggagggt	ctctgttcta	tgtttggag	25860
gtgctctggt	gtatggtttg	gaggtgctct	attgtatggt	ttggagggtc	tctgttggat	25920
ggtttggagg	tgctcttcta	tggtttggag	gtgctcttgt	atggtttgga	gggtgctctg	25980
tgtatgggtt	ggagggtgct	ttgtatggtt	tcagggtgct	ctattgcatg	gtttgcaggat	26040
gctctattgt	atggtttgga	agtgtctctg	tatggtttgg	agggtctctt	gtatggtttg	26100
gagatgctct	attgtatggt	ttgcagggtc	tctattgtat	ggtttggaa	tgctcttcta	26160
tggtttggag	gtgctcttgt	atggtttgga	gggtctctgt	tgtatggttt	ggagggtgct	26220
tgttttagtg	tttggagggt	ctctttagtg	gtttggagggt	gctctattgt	atggtttgga	26280
gatgctctgg	tatctgcctg	cattgcttgc	cacacctgcc	cggtcagaag	gcgctatggt	26340
gacaattgtg	ctctgcacgt	gcctaggtca	atgaaggga	ccgatggtag	ccactggatg	26400
ctcctgggaa	aatgtcacta	caggccaccag	agaagccaga	gctatgccca	aatttctatg	26460
agtctcagtt	ttcttaacca	taaaatggga	tcaatgtttt	tgtggcatgt	gtatgagtgt	26520
gtgtctgtgt	atgtgtgagg	attaaattgt	gtatgtgtga	ggactaatgt	ccactactgg	26580
atctcaaa	tgtaagaag	tgttcttatt	aataatgaca	tccttacact	cttaccagc	26640
aagattgatg	gggtggcac	tgcttctctt	ttccatcac	atggtttcca	tgtatcctt	26700
tgcccaggg	aatctttgct	ttgtggctag	cactttgttg	tttggctaat	cacgtttct	26760
gtggtcagg	cgctggcttc	tctggagcca	tgggattcta	gctccctgct	ttgtccctag	26820
agtggctact	gtcttctctc	tccgcttgca	attcctgctt	tgtctgcctc	tcacttatgc	26880
agtgcagtat	atcagtttca	ccctgttctc	cgctgctgct	gatcattggc	accacttgca	26940
lgggtgccatt	tagggcctgc	ttccagttaa	gcttgcctct	ccacaggcct	aaatctcctt	27000
gcttgcctct	tttattctca	ctggcaggac	cagggcggct	tgtctttgca	tgagacaggg	27060
tctcgtcag	tcacccaggc	lggagtgcag	tggctgatca	cggctcattg	cagccttgag	27120
ctaccgggct	caagctatcc	tcttgcttgc	gccccttgag	tagctgggac	tacaggcgtg	27180
caccaccatg	ccagctaat	ttttaaaatt	attttagag	atgggatctc	gccagggttc	27240
ccaggctgg	cttgaacgcc	tgggctcaag	tgatctccc	tccttggttt	cccaaagtgc	27300
tgggatacaca	gggttgagcc	actgtgcctg	gcccttgatg	tttcagttct	tgatatttga	27360
tcctcagagt	cagaaaatct	aaaaagaggg	ctatcccagg	ttgccttgg	tcatggcaaa	27420
tgggacgtta	agagggcaga	gagaatata	acagaaactg	ttctaataat	ggctatttaa	27480
tgttgaagta	ttgttctttt	ttaaacctcc	ttcatttttt	ttccagggaat	tgtgggacac	27540
agtggcttgg	tgtgtgtctg	aggactgtag	gccatggccc	taggttgttg	ttttaggtct	27600
cagggtgctct	tcttggctgt	cctcttgcct	cttcccatg	tcctcttctt	tgtttccagc	27660
catttctccc	ttatgcttaa	gttttgggtca	gcagggtttg	gctgctctca	gattcctgct	27720
tctcagatg	ctgtagtgtg	caggcccagc	gggctggcag	cgggatcagg	atctggctag	27780
gtttgctctc	actgtggcag	agttagggga	ggcgtgggag	agcacgtgtg	accccaggcc	27840
agctgtaggg	agcatagcca	tggctcacgta	gccttcaggt	cctagacttt	gtcttctcat	27900
gagtatggct	gtgtgtgtat	ggtgaaaact	aggttctact	tagcccaaga	aaatgggca	27960
attttgcag	tggtttctgt	agagaaatgc	actgggtatc	tgcatagccc	tggcagcatg	28020
cctccctcag	gtaggttagt	ctcaggcgg	gaagcacgtg	tgtccagcaa	gaacttcata	28080
tgtggcataa	agtctccgtt	ctgtgaggtg	ctggcaaatc	accaccaccg	tcaagaggct	28140
gaagtgattt	ttgtctaggg	aggcaggaaa	gccttctctg	agtcagcagc	cagtaggtga	28200
aagagttagt	tggagacctt	cttaatcctc	accgctctt	gtctcaagg	gtgccaggaa	28260
gctgtggagg	ctgaaccat	cttatgctgc	cagagagttg	gacacatga	gggtcaggct	28320
aaggggttgt	accttgtttg	gtagagaatt	agggctctt	gaagactttg	gatgtgtgca	28380
ggggagtgt	tcatttagga	agagtgcacc	ggtagggacg	tgggtagag	gaggacaggt	28440
gggagggagt	ccagggtgga	gtgagtagac	ccagcaggag	tgcaggcct	cgagccagga	28500
tgggtggcagg	gctgtgagga	gaggcagcca	cctgtgtgct	tgcggaagca	ggggcaagag	28560
ggaagaggcc	agcagcgtgc	tgccatcacc	cagcactg	cgtagattgt	gagagacct	28620
tccctgctct	taggaggggc	ttagtttag	tttctcttg	ttatacaata	agcttggat	28680
tgtttacaa	aacatttcta	aagctaaatc	aaggttgat	aaggcttcta	gttttattta	28740
agaagtaagt	ttgaaataaa	tgtttgtcca	attcgtttg	ctcatttaag	gacttccagt	28800
acaacactga	acaacaggat	taggatttaa	acgtttctga	gatgtttta	ctcctcagaa	28860
tttccagaa	tgtgatctgg	ttttgatttt	caagcttgc	gacccaatag	gttaaccac	28920
aagttttacg	aagaccatct	cagctccact	acatcaactg	cccagccac	ggttaaagag	28980
atcatogact	gatgtttggc	acagcttct	cctcttggg	tgggcaagca	tttggaaag	29040
aagctccta	tgggtgagag	tggggcaca	aagcttccc	tgtcccacc	cctagcttga	29100
gaagcccttc	tctaatgtgg	actttgtgcc	gttagcatcg	ttactagctt	gaagttgacc	29160

[0011]



```

atctggacgt actttctggt tttagcctcac aagtgagcaa ggagggttga gagatgtgct 29220
gtgaggaatg tggggcccca gctggcagca ggctctgggt caggggggca gggaccaccg 29280
gcatacctga cagtggaggag gggccacacc tgcagaaaag gatgcaggac tccgccttgg 29340
gaagtgttct aggccagagc gagggtctgt ggtttataag tacaccaca gtgctcggga 29400
ccctgcagat gtccagggtg ccgtctgagc ccgtatcatc caacagaatg ttctgctagt 29460
gaagattaaa gattttactcc aggggcttta ggatttatta tataatata aatcctatat 29520
atataaTTTT tTTTTTTTT tTTTTtGaga tggagtttgc ctcttgttgc ccaggetgga 29580
gtgcaatggc gtgatcttgg ctcactgcaa cctccgctc ccgggttcaa actattctcc 29640
tgctcagcc tctcgagtag ctgggattac aggcgcccac caccacacc ggctaatttt 29700
tgtatttttt agtagagacg gagtttctcc atgttgggtc ggctggctt gaactcctga 29760
cctcaggtga tctgcccgcc ttggcctccc aaagtgctgg gattacaggc atgagccacc 29820
ccacctggcc aggatttatt gtatttgaac catctaccat ttttaatttg atgttatgta 29880
gtatttgatg ataatgaaag ttaaattggt ttctttcca ttttctgtt taagtgaatg 29940
acctgtatct agtttattca gtaacttctc gcataatatt gtttcttca ttcttaatga 30000
atatactctt aattttagtt ctattatggt ttgcttggc ccaaaattga aatcttagtt 30060
tccttttagc tcgttttaga actagtgtg ggatgtgtct tccataaatc tcttgtgatt 30120
tgttttaggc ttgatggat tctaactctc caaggttaca gctcagctc tataaggaaa 30180
ttaaanaagt gggccttgc tttctttttt aaaaatggtt taaattttaa atttttatag 30240
gtacacgtat ttgttaggta catgtaaatg tatatatta tggggtacat gagatatttt 30300
gatacaggtg tacaatacat aataatcaca ccatggaaag ttggatatcc atgcctcaa 30360
gcatttatcc ttgtgttac aaacaatcca gttacatgct ttacttattt tattttattt 30420
ttgagacaga gtcttgcctt caccctgct agagtacagt ggcattgacct tggctcactg 30480
caacctcgcc ctcccggtt caaccgaact ttgggctgggt ctgcaactcc tgacctcagg 30540
tgatccgccc gcctcgccct cccaaagtgt tgggattaca ggcgtgagcc actgtgccgg 30600
gcctgattgt acattttaaata atactaaata cagtcagggc acagtggctc atgcctgtaa 30660
tcccagcatt ttggaggctt gaggcaggtg atcacctgag atcaggagtt cgagaccagc 30720
ctggccaaca tggagaatcc ctgtctctac taaaaataca aaaattagcc aagtgtggtg 30780
gccccgcctt gtaactctgg ctactcggga ggctgaggta ggggaatcgc ttgaacctgg 30840
gggtggaggt tgcagtgage cgagatcaag ccaactgcatt ccagcctgag cgacagagt 30900
agactttgtc tcaaaaaata aaaaatgggc cgggtgtggt ggcctcaccc 30960
ttagtcaccag cactttggga acctgaggca ggtggatgct tgagaccagg agtttgagac 31020
cagcatgggc aacatggcaa aacgtgtct gtacagaaat tagctgggtg ttggtgtgca 31080
caactatagt ctcaactatg ttggagattg aggtgggagg attaattgag cctggaaggt 31140
gaactctata ggtagctgag atttgcccac tgcccttcag cctgggagac caagtgtgac 31200
cctgtctcaa aagaaaaaca aaaaaacaaa aaacaacca ctattatcga ctatatatta 31260
ttgtctatga tccctctgct gtgctgtcga ataccaggtc ttgggcccctt atttccatca 31320
ctgagcaaac ttactctgt taagcagcag gtgtgggatt tcatcgttat tcaagtaattc 31380
acaatgttag aaggaaatgc tgtttggtag acgattgctt tacttttctt caaaaggtta 31440
ctctttatta gatgagatga gaatataaaa tggtaactta ctttatatct ttataattga 31500
agcccactag acctaaagt agttaccaga tgttttatgc atttaaattg ccttttctct 31560
aaaaatagaa agtaacaagg aaagaaaaatg ctctgtttct atgcaacctt cttgtgtgact 31620
agtatgtgac tcttaatgca acctcattg caccctccta gaatggtgcc cctcggagtt 31680
tgcgtgctgc cctgtggagg tttgctgagc tggctcacct ggttcggcct cagaaatgca 31740
ggtaagttgt acacttggg tgttggtttt tgcgggggce cagctgctac tgatcctta 31800
tctctcagct cagatgtcat tcaaaaagtc tgccttgcce tctccaaatt cgactcgacc 31860
ttgcctgtt tatgtttccc tcatagcact aatccatgct agaattgtc acgtacagtc 31920
tatctgtgtg cttgtttatt ttctatecca ccttccgca agagacttat gggatgtgtg 31980
ccccagga gagggtct tactgtctta tgcctgttgg cagccagca cgataaccag 32040
tgtctgcaca tagtacttgc ttaaagata cttgccaaat tgttgaaggt tgaggtacca 32100
atctcattat tgcctgactat agggattata gcaaaaatc catttgtctg ttacatgagt 32160
taaaaatag gtgtgtgcac tgtgaatagt ttggtttagt caaaacagt gtatcttaac 32220
ggattgagaa acaaaaagcag gaccactttt catcagctcc ctcttctcc ttaaccagc 32280
atacatgctg atgctgatat cccatagacc ctcaactcca tctgagctca ctgggaatgt 32340
ggtctaaacc ctcaactata atatgaactg agtttcaata agaacttat atgggtcggg 32400
catagtggtc cataccttgg atcccagcac ttcaggagge caaggcaggt ggattgcttg 32460
accagacta ggcaacatgg tgaaacgcgc cctctacaaa aatacaaaa cttagccagg 32520
catggtgggt cgtgcctgtg gtcacagcca ctcgagaggc tgaggtggga ggatcacttg 32580
agcctgggag tgggaggtcg tgtttagcca agatgcacc actgcactcc agcctgggca 32640
acagagttag acctgtctca aaaaaaccaa aatccagaaa agaacttata tggctgcaga 32700
ggtataatca ctaaggaaat ttcttttgt ataactttt ttcttttact atcatttaa 32760
aaaatgtgtt atatttctga agcaacacat ccaggttctg cacatagcag ccaaagtgc 32820
cttaagaat ataactgggt cttgtcattc ccttatttaa actctgtac ccatttcca 32880
gtcccgttta gatagagatt ccagactcgt caatggctct gtcacctcag acacctgca 32940
ttgactcatt agctgatta gagtcagggt ttctctctc ctgatggtt tttttccc 33000
cttagttctc agcggaacag tcaactctt agggagggtt cccagccac cctctgagge 33060
cgtgcttgtt gccagactct gccactagag ggcagggtc caccactct ggcactcgc 33120
accggcctg cctgtcact ctgtgtgtt ggtgaatcc tgtgatctgt gactcactgc 33180
tctgtctct acacattcgg ctttcttct ctccccaaa cccatttta taattctct 33240
ttttcaggaa agctttattc ccatttaaaa atttttgtt ttaaaatggt attttctac 33300
acttatttc taattaaaaa tgagtgttt aagaagtatt atgatttact gcaataa 33360
tttaaccca gcttttaga tctctgtga tcataagaga aatgaaggat gtctcccaac 33420
acttgagct catccacatt tcatcctct gtctctcag ctgagtttcc cccatcccat 33480
tagggactgt tggatataa aactggcttt tccctaacag ggaatgaat gcttctgtt 33540
ctcctgaagg agagctggaa gaactgactt cgttctttt catcacaggg ccttacctg 33600
tgaaccttct gccgtgctg actcgaacaa gcaagagacc cgaagaatca gtccaggaga 33660

```

[0012]



```

ccttggc1gc agc1g1lccc aaaattatgg cttcttttgg caat1ttt1gca aatgacaatg 33720
aaattaaggt atgattgttg cctcagg1ca caaacat1gcg agt1gat1gctg 1gag1tgag1c 33780
1gt1ggagg1t gagg1c1t1c gaacagg1gag 1cct1gt1gg1a 1gt1c1t1c1t1g 1gg1gat1gt1g 33840
1at1gt1c1g1ta 1tt1tag1c1ta 1cat1c1tt1gt 1gt1att1tt1g 1agg1cac1c1ta 1gg1act1c1tt 33900
1cc1act1t1c1a 1tt1c1t1act1g 1tgg1gt1ga1g 1agt1ga1att1g 1gg1ag1at1g1t 1c1tag1at1g1ca 33960
aattgaaaag 1gca111111cc 1ag1ag1cag1att 1gt1tt1c1gg1c 1gt1act1ag1at 1gact1c1tt1aa 34020
cctagct1gcg 1gga1gat1gac 1tgt1cca1aga 1ct1gcag1gt1ag 1gaga1aag1c1c 1act1gcag1gg 34080
cct1gt1gg1t 1ct1ga1c1t1c 1tgcag1c1at1c 1ag1ag1c1c1gt 1gg1c1t1c1gt 1gt1gc1att1c 34140
aaca1aat1cat 1ct1ca1aac1c 1act1t1agt1gt 1tt1gt1tt1ata 1at1gt1cc1aga 1at1agt1gacc 34200
1gt1cac1at1gc 1t1c1ac1ag1att 1ac1ag1att1c1t 1tag1c1c1t1c 1c1tt1tt1gg1ta 1gg1tc1ag1c1c1t 34260
1gg1111g1agc 1cca1agt1acc 1ct1c1t1gg1ag 1gt1gat1gata 1ac1act1gg1ta 1gag1tg1ga1t1c 34320
1ag1at1gg1act 1gg1att1aga1at 1ct1gt1c1c1t 1t1act1ag1ta 1tt1tc1c1t1a 1gg1ca1aac1gc 34380
1cca1ac1ag1c1c 1ta1ag1c1att1t 1c1t1c1gt1att 1ct1g1aaa1ata 1ag1c1c1ta1at1g 1gg1acc1at1at 34440
1agg1ca1act1c 1tg1ag1ag1ta1a 1ata1aag1ga1at 1at1gt1tt1aga 1gt1gt1ag1cata 1gt1c1ccc1ac1g 34500
1gga1agg1c1t 1ag1at1gt1tagc 1tg1c1act1gc1t 1ct1att1ag1c1t 1ga1at1g1att1g 1ga1ta1aac1gt 34560
1tag1c1c11c1c 1c1at1gt1tt1t 1c1c1c1t1g1agc 1t1c1ga1ag1tt1t 1c1c1t1gt1ta1at 1act1a1agg1aga 34620
1att1ca1aac1t 1agt1cat1gg1g 1tt1tt1gg1aat1g 1c1ga1agg1g1ag 1at1gat1ga1at1c 1ta1a1ga1att1t 34680
1agt1g1ta1at 1t1c1t1c1at1gc 1c1ag1ta1aat1g 1gt1ag1tt1c1t1g 1c1t1gc1gt1tat 1tt1tt1att1acc 34740
1at1c1c1tt1t1g 1aat1gg1ag1ta 1gg1t1gc1c1c1t 1gt1gt1c1aga 1gg1c1t1gt1g1aga 1g1c1c1c1ac1agc 34800
1gcc1ag1tt1gc 1cc1at1c1gt1ac 1act1gg1gt1c1t 1gt1ga1agg1ca 1gt1c1c1c1c1t1g 1gt1at1c1t1c1t 34860
1gg1c1t1gc1aga 1g1c1c1ag1at1ga 1tag1at1gg1tat 1tt1tt1gt1act1c 1tt1ag1tt1c1ca 1c1at1tt1t1cat 34920
1gatt1t1gc1at1c 1acc1att1g1ag 1at1gat1gat1g 1c1ta1ac1act1tt 1gt1ga1ac1gt1ta 1ga1tc1c1gt1ta 34980
1att1act1c1c1t 1c1c1ga1ac1c1t 1tt1gg1c1att1aa 1aaa1aa1at1c1ta 1t1c1t1gc1t1acc 1t1c1t1gc1t1ca 35040
1tt1at1gg1tta 1t1ca1aa1tt1ta 1tt1at1ca1ag1ag 1c1c1t1gg1ta1c1ag 1tgg1c1t1gt1gc 1c1ta1a1at1gt1t 35100
1ag1c1act1t1gg 1gag1gt1gag1g 1tag1gag1g1att 1g1c1t1gag1gc 1agg1ag1tt1ga 1gacc1ag1c1c1t1g 35160
1gg1ca1ag1alag 1lg1ag1acc1ta 1c1c1ta1aaa1aa 1aac1t1ga1aaa1aa 1aac1t1ag1c1t1g 1gac1at1gat1gg 35220
1cat1gt1c1c1t1g 1tgg1t1c1tag1c 1tact1cag1g1ag 1g1c1t1gag1ac1ag 1gag1gc1c1gg1t 1t1gag1ccc1ag1g 35280
1ag1tt1ggag1tt 1cg1ag1gc1t1aca 1ct1gag1c1t1gt1g 1at1gt1gcc1ac 1cac1act1cc1ag 1cat1gg1gt1gt 35340
1aaa1ca1ag1at 1gcc1att1c1t1t 1aaa1aaa1aaa1aa 1aat1at1at1ata 1tat1at1at1at 1ca1at1ga1aat1t 35400
1cag1tag1t1acc 1aac1agg1atta 1ta1aac1aa1aga 1tag1tag1tt1cc 1c1t1c1c1act1t 1tt1c1c1t1taa 35460
1c1c1t1gt1gc 1t1c1ac1agg1ca 1aca1aac1c1c1t 1lag1at111c1c1 1l1c1ca1at1tt 1act1t1c1at1gt 35520
1t1c1t1t1c1t1t 1c1t1c1t1t1t 1tt1t1c1t1t1ga 1gat1gg1ag1tt1t 1gt1c1t1t1gt1t 1gcca1agg1c1t1g 35580
1gag1t1gca1at1g 1ac1gca1at1c1t 1gg1c1t1c1c1ac 1aac1c1c1t1gc 1t1c1c1gg1t1c 1aac1g1c1at1t 35640
1c1c1t1gc1c1ag 1c1c1c1tag1ta 1g1c1t1gg1g1ata 1cag1gc1at1gca 1t1c1c1c1ag1c1t 1c1gg1ca1aat1t 35700
1gt1act1t1ta 1gt1ag1ag1at1gg 1gg1tt1c1c1c1g 1gg1tt1gg1t1c1ag 1g1c1t1gg1t1c1c1g 1aac1c1c1t1g1ac 35760
1c1c1ag1gt1at 1c1c1c1c1c1c1t 1cag1c1c1c1ca 1aac1g1c1c1gg 1at1lac1ag1gc1g 1lg1ag1ccc1ac1g 35820
1cg1cc1ag1ca 1c1t1c1c1ac1att 1c1ta1aa1ta1ac 1at1gc1t1c1ac 1tgc1att1tt1t 1tt1tt1ca1at 35880
1t1tag1ac1att 1tt1t1act1t1c 1act1at1ag1t1c 1tat1c1aga1at1t 1cag1t1gt1ac 1gt1att1at1gc 35940
1cta1ag1ta1aat 1agt1cat1gg1t 1g1c1t1ac1gt1at 1tat1att1c1t1t 1t1gat1t1gt1t 1c1t1at1tt1ga 36000
1tg1aga1aag1c1t 1gt1tt1tt1t1g 1c1c1t1gg1tt1g 1aac1t1gg1aga 1gag1g1acc1t1gg 1gg1agg1agg1ag 36060
1gag1g1ac1ag1at 1ga1ag1tt1gg1t 1act1gt1ac1c1t 1cat1gg1cc1ata 1g1c1t1gg1t1c1t 1cag1c1c1c1gg 36120
1gg1at1c1gt1c1g 1at1c1c1c1act1 1cat1agg1cc1ag 1g1c1c1c1t1ac1g 1aac1gt1c1tag1g 1tg1acc1c1ag1t1g 36180
1c1t1gg1g1ac1gg 1gg1gg1cc1acc 1tg1ca1ag1gt1c1t 1aac1cat1gg1ag 1gt1gg1gg1c1ta 1cag1t1gt1ggc 36240
1t1gt1g1c1t1gg 1gcc1ag1c1at1c 1t1tag1ga1agg1c 1at1c1t1gg1ag1g 1tgg1agg1ag1ac 1ag1cc1g1cc1ac 36300
1t1c1t1g1at1g 1gg1gc1c1t1c1ag 1cag1c1c1c1ag1c 1t1c1t1gg1ga 1gg1c1t1gg1t1c1t 1gg1c1t1t1c1at1c 36360
1acc1at1g1c1gl 1g1l1ca1at1c1t 1c1t1c1c1ag1at1c 1ct1g1act1c1ta 1gg1tt1c1ag1c1t 1c1c1c1c1ag1acc 36420
1ct1gg1t1c1c1t 1t1c1ag1gg1ca 1tt1gc1t1gc1t1g 1c1t1gc1t1c1t 1g1c1t1gg1c1t1gt 1gc1c1t1g1atta 36480
1at1gt1c1t1t1g 1taca1act1tt1t 1gt1tt1c1c1t1g 1gag1tta1at1c1t 1t1c1ac1at1c1t1g 1tt1c1t1gg1ag 36540
1t1ta1c1gt1ta 1c1c1t1at1at1c 1g1c1t1gt1at1t 1tat1t1c1t1t1gg 1c1c1t1tt1gt1c 1t1c1t1c1ac1acc 36600
1t1cca1act1c 1tt1gt1a1at1at 1gt1gt1t1tag1ta 1ca1at1tt1t1ca 1tg1ac1ag1gt1ag 1tt1act1g1aat 36660
1cag1tt1111cc 1cc1ag1t1gl1gt 1cat1cca1act1t 1gag1tt1at1cca 1g1c1c1c1t1g1cc 1cc1ag1t1c1t1gg 36720
1cag1gt1g1at1c 1tt1c1ag1t1c1t1g 1tag1ta1c1act1t 1gt1at1c1c1tag1g 1act1t1c1t1t1t 1gcc1att1ag1cc 36780
1tgg1aat1t1c 1tt1gc1ag1t1c 1t1c1c1gt1t1g1a 1tg1ccc1ag1t1c 1ct1ag1at1g1cca 1at1gt1tt1t1c 36840
1tat1c1gt1c1tag 1tag1c1t1c1t1g 1ag1aga1ag1at1g 1aac1t1gg1ag1gg 1aac1att1gt1at1g 1agg1tt1t1t1ga 36900
1tt1ca1aaa1aa 1tgc1aat1tt1t 1tt1c1c1gt1ac 1act1t1gg1c1t1g 1gt1at1gg1t1gt 1c1t1gg1gg1t1aga 36960
1aat1c1att1t1c 1c1c1c1aga1aa1 1gca1aac1gt1t1t 1tgc1c1t1gt1t1g 1c1t1ta1aa1at1c 1t1cca1ac1gt1ga 37020
1ccc1gat1c1c1t 1ta1ac1c1at1ga 1at1gt1act1tt1t 1c1tt1t1g1a1ag1c 1tt1t1c1c1att1t 1t1gg1g1ag1gt1g 37080
1aag1t1gc1tag1g 1tact1tag1tag 1gc1c1tt1ta1at 1tt1g1aa1act1t 1ac1at1c1c1t1c 1ag1t1c1t1gg1ga 37140
1aa1att1t1c1t 1aac1att1t1c1t 1tg1aga1ag1t1c 1tt1gc1c1tt1ta 1tt1t1c1t1gt1g 1t1c1t1c1c1t1ga 37200
1aat1t1gg1t1tag 1tt1gg1at1gt1t 1gt1c1c1c1t1ag 1at1t1g1act1c1ac 1at1c1t1ac1c1t 1tt1c1t1t1t1c1t 37260
1tt1t1c1t1gg1ta 1c1tt1t1lag1at 1at1c1ca1c1t1ca 1aac1c1t1c1ta 1tt1c1att1gt1ta 1gt1tt1t1ta1ac 37320
1t1c1t1t1c1t1t 1t1c1tt1gt1c1t 1tt1gat1gg1gt 1c1t1g1c1c1t1gt 1tg1ccc1ag1gt1t 1gt1gg1t1gc1ag1t 37380
1gg1t1gc1at1ca 1tag1c1c1act1g 1cag1c1c1ca1aa 1tt1c1t1gg1g1c1t 1ca1ag1c1ag1c1t1g 1tt1c1t1gc1c1t1ca 37440
1ccc1t1cca1ag 1tag1t1gg1g1ac 1tac1ag1gt1at1g 1c1acc1c1c1ac1g 1t1c1ag1c1at1t 1t1c1tt1act1t 37500
1tt1tt1tt1tt 1tt1tt1t1g1aga 1tgg1ag1t1c1c1ta 1c1c1t1gt1c1gcc 1cag1g1c1tag1ag 1tg1c1gg1t1gg1t 37560
1gg1att111ggc 1lc1act1ta1agc 1c1c1t1gc1t1c1c 1cag1gt1ca1ag 1cag1t1c1c1c1t 1gc1c1c1ag1c1c1t 37620
1c1ca1ag1tag1c 1tgg1g1att1aca 1gg1t1gt1c1acc 1acc1at1g1ccc1g 1g1c1ta1att1tt1t 1gt1att1tt1tag 37680
1tag1ag1cc1aga 1gt1tt1c1cc1at 1gt1t1gg1cc1ag1g 1ct1gg1t1c1t1c1ga 1ac1g1c1c1t1g1acc 1t1c1ag1gt1at1c 37740
1cg1c1c1t1gc1c1t 1gg1c1c1c1g1aa 1agt1g1ccc1gg1ga 1tt1c1ag1gg1c1g1t 1gag1ccc1at1ca 1t1tag1at1c1tt 37800
1aa1ata1cc1ag1t 1at1c1ata1aag1t 1c1tt1t1c1c1t 1tg1ag1t1c1ag1c1t 1ag1tat1c1c1c1t 1ga1agg1aa1at1t 37860
1act1c1att1t1c 1c1t1c1l1gg1ag 1g1c1ta1aag1c1t 1tgg1c1at1gt1t 1at1c1c1t1g1ca 1cc1gg1g1act1g 37920
1ga1agg1g1agg1g 1gact1g1ac1ag1t 1gt1t1gc1t1gg1t 1agg1gt1g1c1c1c1t 1c1t1act1tt1t 1gt1tt1t1c1t1g1t 37980
1tgc1at1c1c1ac 1gt1c1t1gc1c1c 1ag1c1c1at1g1ta 1aac1c1c1c1t1t 1gag1att1at1c1c 1c1t1c1ca1at1c 38040
1tt1gcc1g1agg 1tgg1gg1g1agg 1g1c1t1c1c1t 1gg1c1t1c1c1t 1gg1att1gg1ag 1ga1ag1acc1t1ca 38100
1g1t1gag1t1gg 1tgg1ga1att1g 1ccc1a1ag1g1agc 1cat1g1ag1acca 1gcc1act1att 1c1acc1c1t1c1c 38160

```

[0013]

atccctccac	tttcagatgt	atgtggcgcc	tccaaagccc	gagctcttct	tggcgtctgt	38220
ggcttcaata	agcttgcctt	ttgctgggat	ccctcctacc	ctcccctgtc	cccagcaaa	38280
cttgcatitg	aacttcttcc	tacgggctaa	caaatcagtc	agttatgtag	ctcttgttac	38340
tttttagctt	ccgaagtitt	gttgacacc	gtagctgct	aatgtccctg	ttctgttctt	38400
tctgttcgtg	taaatatag	ctttatacaa	cttctttaca	tgatttttgt	ggggtttctg	38460
ggtagcagag	cttcacaagt	tcaatccagc	gtgttgatt	agaaatctcc	caccctctgg	38520
tttattctta	ttctcaaaa	taccgccaa	acactgatac	tccttgttt	ttccttttcc	38580
tgacaggaaa	tgtacatacc	atacaggaca	gaaatcatta	gtgtatccct	tgggtaata	38640
ccacaaagt	aacttaacce	ttgtaaccgc	caccaggtc	aagacagaat	attaccaage	38700
actcagaagc	ctctccccta	ttccccctgc	actgctcctg	ccttcctccc	caaggtcatg	38760
actgctggc	tctaattcca	gagctctgtt	ttaaattctg	tgtacataga	ccatggatta	38820
agtgttcttt	ttgtctggtt	tattttggtc	gacattaagt	tcatgagagt	cttctatatt	38880
atcgtgtgta	ttagtattcc	tgtagtttta	ggagcttcat	agcattccat	tgtagggata	38940
taccacagtt	tattcattgt	attatcactg	ggttgtttct	agttcttggc	tattgcgagc	39000
agtgctactg	tgaccactct	taggtgtgtc	tttggagta	catgtgcagg	ttccatctt	39060
gcacagctag	aggtggagtt	gttgggtgat	agggtgtgtg	catctcagct	gcagtagaaa	39120
ctgccaaata	gctttccttg	agtgccttga	ccagctcacc	cttttgccac	tgtgtatggg	39180
gattccagga	gctctggctc	tcgctagcac	ttggaattgc	tgatgctttt	actcttagcc	39240
ttcctgatgg	gtgttttctg	gaatcacatt	atgattttaa	tttccattcc	ttaaagttac	39300
cttggtctctg	aagttaaag	attcatgcat	ctttccctt	ttgaagtact	cttacaggta	39360
tgtttgcat	gtttgaaaa	gtggcactat	ctattctaaa	atacagtatg	cctcctctgt	39420
gtttgaacag	ttgtagcgtg	gccttggggc	ctcctgttag	ctggcttga	gaagggattc	39480
ttgggatgt	agagattaga	cctgaggagg	ccccttggag	ctctctgact	aaattttatt	39540
ctttattatt	ccaaactatt	taagctcacc	gtgtgctgac	tcatacataat	aatgagtagc	39600
tctcatlgtg	cttgtctatt	tggactcata	caatgatttt	tttttttct	ttgagacaga	39660
gtcttgcctc	gttgcctagg	ctggagtgtca	gtggcacaat	ctcggctcac	tcagcctcc	39720
acctcccagg	ttcaagtgat	tcttgtgect	cagcttctca	agtagctgag	actgcaggtg	39780
cgtaccacca	tgcttggcta	atgtttgtat	ttttagtaga	gacggggttt	caccatgttg	39840
gccaggttgg	ttcacaactc	ctgacctcaa	gtgatctgcc	ttcttcagcc	tcccaaagtg	39900
ctgggattac	aggtgtgagc	cactgagctt	ggccaaagta	gttttttaag	atgttagtat	39960
cttttcttgc	agctaaaaaa	gtttgtcaga	gatgattcta	ctttgttctc	caggtgtttt	40020
ctcagggaga	aattggaggc	agtaagccac	tgggggagtc	ctgtggctgg	gggggtgggt	40080
agtcctgtgg	ctccttgtca	gggagctcctg	tggctggcaa	ggagagaagt	cctgtggctg	40140
ggttgggagg	gagtcctgtg	gctggggctc	catcctgtgc	ctaacagtgt	ccagaggtgc	40200
cgagaccagc	tcagtcgggg	agaccctaac	ccagcagcgc	tagaggaatt	aaagacacac	40260
acacagaaat	atagaggtgt	gaagtgggaa	atcaggggtc	tcacagcctt	tagagctgag	40320
agccctgaac	agagalllac	ccacatalll	alaaalagca	aaccagllcal	tagcaltlll	40380
tctatagatg	ttaaattaac	taaaagtatc	ccttatggga	aacgagggga	tgggccgaat	40440
taaaagaaga	ggttgggcta	gttaaaccga	gcaggagcat	gtccttaagg	cacagatcgc	40500
tcatgctatt	gtttgtggct	taagaatgcc	tttaagcgtt	tttccacctt	gggtgggcca	40560
gggtttcctt	gccttcattc	ctgtcaacc	acaaccttcc	agttggggca	ttagggccat	40620
latgaacatg	ttacagtgtc	tcagagattt	tgtttatggc	cagttttggg	gccagtttat	40680
ggccagattt	tggggggcct	gctcccata	cagaggctc	gtgtaaattc	cctggggaggc	40740
gataagcctc	tgagaaacag	actatgctaa	ccacgccatg	aaagagaaac	ttattataaa	40800
atcagatgcc	agttactagt	ttactgctta	tttgeccagg	cgtagctctg	acagagtccc	40860
cgactcatag	tgcttgccta	gtgcatgctg	aacaatgatt	ggaatcaagt	catggctcag	40920
agcatagttt	tgaataatgg	gaaatggatg	ttcttaagta	acatagtcac	caagataatg	40980
cgactagctg	ggtcaccctt	tttcaatttt	aggatatttt	tatcaagatt	taaatggcca	41040
tcattagagt	tatagcactt	tctcctttgg	attgtcctag	aggcccatga	gaaagtattc	41100
cctaatttct	taggagaaca	gttttggggt	agtatcgggt	catgtccagt	taaatgtcag	41160
atatttccga	tcgaagatgt	tccagtcctg	agaacttctg	gacattagca	ggacttctac	41220
aagccatctc	ttaggggtggg	gcatttactg	cagttggcta	gtactctttt	ctccttaact	41280
ttgtcatttg	ttgatttttt	tttaactgtc	cccaaact	gtgggcagag	tgtatctaga	41340
atttgaggcct	ccaccattgc	ggagaggaca	tggatgctga	gcagtcctc	gagtgaaggt	41400
tataaagaag	caaatagact	acacatgtct	gtaaactgct	cttgagtgtc	ccaaatttgg	41460
ggtaacttcag	ttcagctgta	ggaaaagcct	caaaactgtt	atactttgca	agaattggaa	41520
acttctaatt	cacgttaagt	tttatgtaat	acatgataag	cttcatagga	gcttcatctt	41580
ttatctactt	ggacttttgc	ttccgtaggt	ttgtttaaag	gccttcatag	cgaacctgaa	41640
gtcaagctcc	ccaccattc	ggcggacagc	ggctggatca	gcagttagca	tctgccagca	41700
ctcaagaagg	acacaatatt	tctatagttg	gctactaaat	gtgctcttag	gtaaggtgga	41760
ggcatatgat	tgaagagtc	tccagcatgt	actcaagata	gacctttgaa	ataaataaaa	41820
ccagatgatc	cctcagcttc	tagaccaggc	tatttggcac	tgtttgattg	aatgtgaact	41880
gcactggggc	tgtgtgtgagc	ccgcatgggt	ctctgtgacc	ctgcagatgc	agcctgtccc	41940
agggactggg	cagtgggtgt	gggctgggtg	gagccctgtc	tgccaccag	ggcctggccc	42000
tctgtctgtg	tggccatga	ctatggtgag	tctttaggc	ttgagactgt	gcctcgggtt	42060
cctcggggtt	ctctgtaggt	cagttgacag	tttctctgt	tgtttgggta	actgtggaaa	42120
cgaacactgg	caagtgtgta	agcgagcatg	tggacgtgct	atatgaaata	acgacctggc	42180
tttcaaaagg	agtgaggctc	tctgaaaagg	accttctgta	gctagggatg	tgggtgtgta	42240
gccattccca	gtggcctca	tggcgtactc	gttcatgata	atgtttgtgc	catcttgatc	42300
tctcaggata	tcttcttttt	taacagatta	agccgggaat	ctccaaacag	tgagtcagat	42360
gttaagatgt	cttgcctcca	ccccacaggg	cttactcgtt	cctgtcgagg	atgaacactc	42420
cactctgctg	attcttggcg	tgtctctcac	cctgaggtat	ttggctccct	tgtctgcaga	42480
gcaggtcaag	gacacaagcc	tgaagggcag	cttcggagtg	acaaggaag	aaatggaagt	42540
ctctccttct	gcagagcagc	ttgtccaggt	aggagcacag	ggtttactct	aggcctgca	42600
tgtgaatgac	tgacattcaa	agaaccgatt	aatttggag	agaagcggca	gaaccgagag	42660

[0014]

ttagagggtg	ggactctgga	gctgcgctgc	tcgtttccaa	ccctagggtgc	tgacctctag	42720
ctgtcttccc	tctgtatgtc	ccgtgcaccg	tgagtcaaat	gcgggtgatg	cctcctcagg	42780
tgccgtgtta	cctaagcctc	tcagagacca	ctgctaccct	gtttctaaaa	ccagagggtca	42840
cgatagtgt	tcattccacc	agtaaaact	gattgagcac	ccactgtgtg	ctaggctctg	42900
ggataggggc	tggtatata	atggtgagta	ttcagctgct	agcttctgcc	ccgtggaggc	42960
tgtggcctag	cacactggtc	taggcacggg	ggtatagct	cactcaagga	gataggggacg	43020
tggtcgttg	gggtgtcggg	acaaaatgct	ggaacttctc	tttccaatgc	agagaaacct	43080
tgcatgaatt	ctaattgact	gtgattggca	gttgacttca	gttctttgta	gcacgcttac	43140
tcaggttatt	tcactaacta	tgtaacctatg	cagctcatt	ttaagcaatt	ggattttttg	43200
aactttactt	aaaatgttat	gtcagggttt	ttattgtgct	taatgtgtgc	catttagcta	43260
agttttgtag	gatacgaat	tgtaagtggc	ttaaaatgat	tcttaataga	atcatgaatt	43320
gaagataatg	ctaataat	aagcactgag	ttaggtagtg	tttgtaaat	gcttagaattg	43380
cttctcggca	catgttaagg	ccatgtaagt	gctgcgtgtt	gataaacagc	tgagcaaaag	43440
tggactctta	agaaagtatt	ggggctgaga	gttctgttcc	aaccagctgc	cctttgggta	43500
tttttcagaa	taaaagcaga	gtctcatggg	atatgacatt	tatatttctc	tcacaaaaaa	43560
cactgctgag	tgttttgtg	agtaaaaagg	gtgtagccat	ggtaataata	catttaaaat	43620
atagtttatt	tcacttttac	cttgctttgt	tttttttita	agctagcttt	ttattgagaa	43680
ttccacacat	acaaaagtat	caactcatga	ccagttatat	ttcatttata	atcctacttc	43740
tccctttttt	tattatttga	aagcaaaccc	caattatcct	cttatttcat	ctataagatt	43800
ttcagtatct	ctatagatga	ggactcttct	ttatttttaa	aactttat	ttaaaatgat	43860
ggtcagatgc	agtgttcatg	cctgtaatcc	cagaactttg	ggaggccaag	ctgggctggat	43920
cacttgaacc	tgggagtttg	agaccagccc	gggaaacatg	gcgaaacccc	atgtcttaaa	43980
gaaaaaaatc	agccaagtgt	gggtgatgcat	ccctgtagtc	ccagctactt	gggaggctga	44040
gatggggagg	tcacatgagc	ctggaagatc	aaggctgcag	tgatccatga	ttgtaccact	44100
gcactccatc	ctgggtgatg	gagcaagatt	ctgtctcaaa	aaaaacaaac	tgcaaaaaca	44160
cgtcacaaaa	cagtgcatt	gttagacctg	aaaatatata	acatttctca	catcaaatc	44220
ccaccaactc	attatcaatt	tttctctcta	ctcttttga	atcagcatct	aaataaaat	44280
ggctgataag	gattgtaaat	ctctttgatg	aactggttcc	cctccatccc	agtttttttc	44340
ccttagagtt	cattttatga	gaaaccagat	tgtttctct	ctaagtttcc	ctgtggtctg	44400
atatactgct	tcactctcca	ctgtgtaaat	taacaccttt	ttctcttctc	tgtatttctc	44460
gtaaatcaat	aattggagga	aaagccttgt	cagatttagt	gtatatttta	tatctgagtc	44520
cagtatttct	tatataatat	tttaagataa	gtgtactctt	ttaaaaagta	ttgaaactat	44580
atgctcaatt	tttttaact	gatgctttta	agaaggctgc	ttgatcataa	aagtttagag	44640
atcattggtc	tgatgggaaa	agcaaaat	tactaaaccg	tttagcaagg	ttgaggtgca	44700
catggtgggg	cttgagaag	ttcagtcatg	agccgtcact	tatgggcacg	tggaaatctga	44760
cccggcacag	agttagggaga	agacaggagc	tttatagaca	gaaaaatgtg	tctttgctaa	44820
gtcccaggag	tgaaagggtg	agacagtgtc	cacagcacac	gagtgtgggt	gcgtagacag	44880
agcaagggtg	ggtcctgaaa	aggcctgcag	gctttctcat	agatlagcaa	gagtgtggtg	44940
tacggagggt	tcaaacatt	gtgaacagat	cgaacctgtg	ttaaattggg	attgcagtaa	45000
tcctggaagg	acagggatag	agggtgaagg	ggaaaaaagg	gtatggatgt	gagacttaat	45060
tgtgtatttt	cttaagacct	ttctccaaag	taaataaatg	atgtggcaca	ttttgaaact	45120
ggcaaatct	aaactctaga	tatgattatc	tctataacat	atcttactcc	atcttctttt	45180
gactaaaaac	tgttcttaat	taaattacca	tgagacgttc	aattcagcaa	atgtagtttg	45240
gctaaccata	tttaattaga	atttaatata	atcctagccc	tgcccaaac	attaagcaag	45300
tgtgggcaaa	atattgataa	ttttagatat	gcaggaaact	agtttgcctt	ccatgtgtgc	45360
ttttcgaaaa	aggaataaat	tgaaaaatag	aggaagccct	gaaatccaag	aagcaaacct	45420
tctcaccatg	gcattgcagta	aaagcaatc	taggatgatt	gctgtttggc	gcgtagttcg	45480
tattagaaac	catttcttct	gaataaatag	tatgtttaag	aagctgggca	gagggaaagg	45540
atatgcatat	attatcaaca	aggagggaga	aaaaggcaat	tagtaacct	ccataggagg	45600
gtcagcaaga	ttataaagg	aaatttgtga	tccaagtatg	aagcaaaaata	agggtgcagaa	45660
taaattttaa	gcaagtaata	gattagagta	agagaaccca	tttgaccatt	aaccttggga	45720
cattctcttt	caaatgacat	ggagtagtac	tgaaatcttt	ctttcttctc	gagctaggt	45780
tattgtgact	ggactcagaa	agaaatattt	cattattgca	gtgaataaca	tttgtgaaca	45840
ttattgttca	taaatattgc	agtgaataac	atttatgaac	acgtgatgtg	taagatcat	45900
actgtttatt	tttagttaag	ttttttggct	caacttctag	gcagagaaca	ttaaatgtaa	45960
atagtgttac	ctaggagcat	gtaaatggaa	atctccatag	tatgaaaagca	gtgctgttgc	46020
taacagaatt	taggaggggg	cagatgaggt	gaaggaaatg	tgggtgctga	ttccttatt	46080
acattgagag	gagccaggag	atcttltgtt	caaaatggat	ggcttaagaa	gtcaaaatg	46140
aagctgatta	cgtagagcag	gtaccacaaa	atgtttgtg	taaggggcca	gatagttaat	46200
attttcagtc	ttgcaggcca	tccaagtct	gtggcagcta	ctcaacacta	cctttgtagc	46260
atgaaagcag	ccacaggcag	cccataaatg	tggtctgtt	ccggtgaaac	tttaggtaca	46320
aaagcaggtg	caggccagac	ctgacctgtg	cactgtggtt	tgctgacctg	ggattcaggg	46380
gtatagaagt	taccatcaga	agagctaaaa	gtgagacttt	ttactttata	cttcttaca	46440
ctgtctgatt	ttgaaaaaaa	gaaacatgta	ttttataata	ttaaagatag	ggttggcaaa	46500
tagcaaaata	aaatacagaa	taccagtga	atttgaactt	cagatacatt	atgagtaatt	46560
ttatgggtga	agtataattc	aaatcatgtg	ggacataact	acactacaaa	attatttgtt	46620
gtttgtttac	agtttaaat	tgagtgcctt	gtattttatc	tggcaactgt	aatataaggg	46680
aaaaagaata	aattcattat	gttcatataa	tgtgatatag	caggggtccc	caaccccag	46740
gctgcagagt	ggtactggtc	catgggtccc	caaccccag	gctgcagagc	ggtattggtc	46800
catggcctgt	taggaaccag	gctgccagc	aggaagtgag	cagcaggtga	gctggcattc	46860
ccacctgagc	acgcctctc	gtcagatcag	tggcagcatt	agattcccat	aggagtgcaa	46920
accctattgt	gaactgcaca	tgtgaggggt	ctaggtgtgt	cgctccttat	gagaatctaa	46980
tgctgtatga	tctgaggtgg	aacagtctcg	tcttgaacc	atcccctggc	cctgtggaaa	47040
aaattgtctc	catgaaacca	gtctctggtg	ccagaaaggt	tgggtagcac	tgtgatatag	47100
tattaaaagt	gctaataaat	atggcatact	gccttataaa	tgtctggtag	ctctttctca	47160

[0015]

gtggcactca	taatagtgtt	ttttgatttt	taaatgtgtg	tcaagctgac	tctcccctcc	47220
gtgtatgctg	ggcttttatt	tccccttctt	agtcaccagt	tttgggaaat	agagatcttc	47280
atltcctatg	tgcctcctta	gtgcaagtgc	tccatttatt	tttaaggaat	taataataca	47340
aaaaatcatg	ggaaatttaga	aaacaacatg	gaagctaata	atcacattgg	tggaaagtgt	47400
agggaaatat	ttagggggag	aagttaaggt	ataaaacttg	tcaatgaagt	cctattaaaa	47460
acaacaaaaa	agtgaagcct	aggatgcatt	ttataaactc	tgaccagaac	acctgtgttt	47520
ctctgtttct	aggtttatga	actgacgtta	catcatacac	agcaccaaga	ccacaatggt	47580
gtgaccggag	ccctggagct	gttgacagag	ctcttcagaa	cgccctccacc	cgagcttctg	47640
caaaccctga	ccgcagtcgg	gggcattggg	cagctcaccg	ctgctaagga	ggagtctggt	47700
ggccgaagcc	gtagtgggag	tattgtggaa	cttataggca	agttatttagc	aaggcttact	47760
cttacaatta	actttgcagt	aataactagt	acactctatt	gattatgggc	ctgcctgtg	47820
ctaagcagtc	tgcattccat	cttccctgcc	aaaacttata	atacaaat	catctttatt	47880
ttataaatag	gggagtggg	ctgggtgtgg	tggtctcagc	ctgtaatttc	agcactttgg	47940
aaggatcgct	tcagcccagg	agtttgagac	aacctggcca	agtgagacce	tgctcttaca	48000
aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	attagctggg	catggtggca	catgcctgta	gtcccagctg	48060
ctttggaggc	tgaggtggtg	ggattgccta	agcccaagag	gttgaggctg	cagtgaaatc	48120
tgatggcagc	tgcaactgagc	ctggtgacag	agcaagatgc	tgctcaaaa	taaatataaa	48180
aataaaataa	gagaattaaa	gtttagcagg	ttgggtggca	aaatgaggcc	acacatttaa	48240
agcccctcct	cttgattctt	ttctctgctt	tggtctgcctc	ctgtggcatt	ttaggtgctg	48300
agaaatgaaa	acagttagga	aaatagttcc	aggatcctca	tgtaatttg	ccagaaatgg	48360
catcttcaag	tcgtcagagg	gatctgagag	ttccttctctg	gcctgacttg	agaaaatccg	48420
tctgtcccca	gctctgcctc	tgccctccact	gcccagtcac	ctcctctcca	tgctcttggg	48480
gctgggccc	accgccatct	gcagtgctgc	cctggagcag	tgagcttggg	gggtctctg	48540
tgcatgaga	gctgcctttg	ggagctggat	ccagcctctt	accactgggt	ctggtgctta	48600
gcaggctatg	gataaacttc	tgtgactcct	ggcctctcct	aagccactgc	aacgtggctg	48660
gtgtagtgca	cagtggtgtg	gcagcgtggc	cttactcaca	gcctccacat	tagagagaat	48720
ctgactgaag	tcttactgct	gcctctgtgt	aacataaatg	tttgccagaa	ccatgagcag	48780
gaaatgttaa	tctgccttgt	ttcctgtcct	ttacacggaa	gaattttttt	ctgtatggaa	48840
tgctgtcctt	acaataatg	agtggaaata	cccataccta	atgaaaagtt	atacttgact	48900
gtttagtcagc	taataatct	gagatttcta	atacttttaa	tttggctttt	acaatgcaat	48960
ttatctttagc	ttttttgatt	tcttaggtca	tatctttaga	actatatatt	tgaatgttaa	49020
tgtaattttc	atattgaaat	taaaatgttg	aactgcgatg	ttaagtgttt	cctgtggaaa	49080
aacgttcaca	tttctctag	ttttaaagt	gaatcaagct	gtttgaagat	tttcacattt	49140
cttctagatt	ttatcagctt	gttactttat	ctgtcacttt	ctgtgatttg	cagctggagg	49200
gggttctctc	tgagccctg	tcctttcaag	aaaacaaaaa	ggtgattatt	tcagaaatca	49260
gagctctgtg	ttgaacttta	ctgattttct	tgtattttctg	taagttaattg	tatcttgtat	49320
ttcttgaat	actgtattgg	actctgtgta	tatctcttct	cagatgagtg	attatattgt	49380
tgaatgttgc	tggaactctga	taaccaggcc	tgaatagttt	tgtagggtgg	cttttaaaaa	49440
ttactttcat	atcagaattg	ctttgtcata	aattttgaac	gcatacataa	tttctaattg	49500
tcggggctcag	cagacttttt	ttgtaaaggg	acagagtgtg	aacatcttag	ctttatgggc	49560
catatgctct	cttttgcaac	atcagctctt	gcctctgtac	aggaatgcag	ttgtaaagac	49620
atgagctact	ggccagctat	gttccagtag	aactttactt	acagaaacag	acaggctgta	49680
gtttgccaat	acctgcctta	gggaatgtgt	tgttatattt	tgtgagttac	cttctcagta	49740
aattttattt	agtattagtc	aggaatatta	ttaagtactt	tcttttccag	cctggctcaac	49800
atagtggagc	ccggtctcta	ccaaaacaaa	aaaacacaaa	aaaacagcca	cgcatgtggc	49860
atgtgctctg	agcctcagct	gctgctcagg	gggctgaggc	aagaggattg	tttgagccca	49920
ggaglttgag	gtcacagtga	gctgtagtca	tgccactgca	ctccagccta	ggcaacagaa	49980
lgagaccttg	tgctttaaaa	aaaaaaaaagtt	tcctttgttg	ggttatttta	atttggacct	50040
ggttatcatt	tttcagccat	atttaacttt	gtacatactc	gaatgttctg	ataaaactta	50100
acttttatta	aagtgtttgt	gatataatct	gctagttttg	gtacacatta	tcttttggaa	50160
tgccagttat	tttcttttcc	agtgtggggt	tgcataggaa	aagaattgct	gtcactttct	50220
attttgaat	cttaaaagac	tgatcctttt	ttgtgtcatg	atttgagtat	ttaaatggag	50280
gcctaagtc	taatattatt	tgcagtatta	aatgggatct	taacaggaat	agcattctag	50340
ccttcattga	attaagtaaa	catttcttaa	gagaacttgg	aatctataat	atttgcgtca	50400
tcatagtatg	agatacttaa	tcaagtttga	gatttttagt	aaacattgtt	tagaagccaa	50460
aaggatctca	ggaaaaatta	atgtctatat	tcttgaatta	ggagagattt	tgggacgtgt	50520
gactaagtta	cgctgacact	tgttgttttc	ttagtgcctt	tttccagtgg	cggtgagaac	50580
gaagatgact	gattcacatt	gctcagatga	gtttatcctc	ttctggctgg	gacatgggat	50640
atatctgtct	ctttttaagc	ctttttggta	tttttcccc	attgagagct	gtgtcttcaa	50700
actcttctgt	tatagctgga	aaatcctttt	taagtgaat	ctgcccacaa	tataagacag	50760
atgaaggtag	agttgtgttg	gataataggat	tagggtgaaa	gtagtggggg	tgctcctggag	50820
cctctcttct	ggtggcagcc	tagctcttgt	gcctttgagg	aaattaccct	ggggacggct	50880
ctgtggaaca	tatttgcaaa	ccactgattt	ggaagataga	gatggccttt	gttaagatct	50940
gaattcactt	ttttggcatt	ttatttgatt	tctcaaggta	aagaacttat	tttgaataa	51000
agtttctctat	tattttagtag	ataggccaag	ttgctgtggt	aattccatgt	agattttggg	51060
tttcttttgc	tcattttttc	actcttaact	tcacatcatt	gtaagtttat	ggaagttatc	51120
atacttctga	ctttttcttt	gaagagcaga	aattagaaat	tcccataaat	tattttgata	51180
gltgcattta	atgacactca	catgtgatgt	agccacaaag	atttaatgag	ttcagtttta	51240
aatcatatta	agactgttgg	tttcatttgt	tctcattaat	gtaattctga	agatgaacaa	51300
taaaatgtat	ttttagaact	ttcaaatgaa	atattatttc	atccttcag	atcatataat	51360
gcttaagttc	tgattgttaa	tcataaagtc	tagaaaatta	aaagataata	aaatgaaagt	51420
gacttttagg	tatttagagt	ttattataaa	ttctggtgtg	tcattggagc	tatgacatga	51480
atatttcaaa	ggccaatagc	attggatctt	tacagttata	acttaccatt	tttaagttta	51540
agtagtaata	tagattattt	aataatcaaa	atcaataaat	attaatattt	aaaatgtttt	51600
gtggtatagt	ttgagaatca	ttgcttttaa	ctttttccat	atagttttat	tgacttttaat	51660

[0016]

agcattctaa	acataacatc	tctacattct	ttgtgtttaa	tactgtggag	gtataaaaat	51720
acttataat	gatgataaac	tataatagag	taaattaaat	attcttatga	gtttcatttt	51780
agatgcatt	tacttaattt	tgaagtcctt	atlttttagca	aactaaaagg	aatgttggta	51840
cattatttac	taggcaaaag	gctcttagga	gaagaagaag	ccttggagga	tgactctgaa	51900
tcgagatcgg	atgtcagcag	ctctgcctta	acaggtagtt	ctcactagtt	agccgctggt	51960
gtggaccttc	actgtctgcc	ttccaccctt	tgcccttcc	gctcgtcccc	ctgcacctgg	52020
tgacacgac	gactgggggc	agcagtgagg	ccaggttgc	taaatggggc	atattcgggc	52080
ttcttttata	atacttactc	tgaagcttgt	gtgtctgtgg	tgtttgcac	atatatttgt	52140
tgttttccat	ggtttagcct	gtttttaa	taggtttatg	gcttgagcat	aggccttgt	52200
gagtagggga	tgccaggtcg	aaacatctca	tgagttggat	gggttatgct	gggggttggg	52260
aaatgggat	aaaaattatg	ggatgaaaa	ttgctatagg	atagtttaac	ttgaaagaat	52320
ctgcctttgt	ttacagatag	ttatcttttt	tttttttga	gatagagtct	cacactgtca	52380
cccagtgacg	ataccagtg	tcactggagt	gcagtgtgt	gctcttggg	caactgcagc	52440
tcgcctctt	gggttccagc	gattctcctg	cctcagcctc	ccaagtagct	gggactacag	52500
gtgcccgcga	ccagccttgg	ctaatttttg	tatttttttg	tgagagacgg	tttttgcct	52560
gttggtcagg	ctggtcttga	actctcgacc	tcaagtgate	tgccctgctc	agcctccac	52620
agtgccggga	ttacaggagt	gagccactgt	gcccggccag	ttacagatac	ttacttaatg	52680
aaattctctg	tgtactttat	aaaagatgag	gattaactga	aggtactaat	aactggatta	52740
tatgagggtg	gttttggttg	tataatccta	tctaaaagaa	tattttagct	ataactgaaa	52800
glaagactta	aatatttaga	gaggaaaatc	tgaataatc	tagtagtaat	tattttatta	52860
caaaataaaa	atagattttt	ttttgattac	acaaattaaa	caacaataaa	acatcacagc	52920
aatccggata	ctataaagct	cacatgctta	ccgacccaac	tgccccagga	gtgaccactg	52980
caacagcctt	catgctgacc	tttttgccat	aatttttata	taagcctttt	gttttttaa	53040
tggtaatfta	gaaagtcaac	taggaaaatg	tgttacaggt	ttatcttcca	ggagaatagg	53100
actggagtcg	agatctttaa	tgtggcttgg	aagaaggcaa	gcccaccca	gagagatgag	53160
ttgacagtgt	ttctgacca	ctgcttgcct	agaggcctg	cgtgtctgtg	accgctagc	53220
tttgcgcccc	tgactaggct	gccccctaat	tacaaatgtc	tttatatatt	gctccagcta	53280
aggcttggag	tagtcggtta	agaactttaa	cttcggtttt	tgacgtgaaa	cagcatttga	53340
gaaatcaccc	ttctgataag	ccttatttta	taaggtgggt	actgtagtgg	gaggcagtg	53400
gagagatgct	tgaaggatgc	actgctgtcc	tgcatctcag	catcttcagg	atgctgtgca	53460
gctgaaacat	ttgataacgg	tggaactgtt	cgttattttg	caagcctgtg	attccttatt	53520
gaaatgtttc	tctcgccatt	tgacaaaatga	gtgtttctct	gtcttcagcc	tcagtgaagg	53580
atgagatcat	tgagagctg	gctgtctctt	caggggttcc	cactccaggg	tcagcaggtc	53640
atgacatcat	cacagaacag	ccacggctac	agcacacact	gcaggcggac	tcagtggatc	53700
tgccagctg	tgacttgaca	agctctgcca	ctgatgggga	tgaggaggat	atcttgagcc	53760
acagctccag	ccaggtcagc	gcccgtccat	ctgacctg	catggacctg	aatgatggga	53820
cccagcctc	gtcgcctatc	agcgacagct	ccagaccac	caccgaaggg	cctgattcca	53880
ctgttaccct	ttcagacagt	cttgaattg	taagtgggca	gaggggcctg	acatcttttt	53940
ttttattttt	tatttgagac	agagctctac	tcctagtgtc	agtggaggcc	gggcaaggg	54000
gctcatgctc	gtaatccag	cactttggga	gactgaggca	ggcggatcac	ttgaggtcag	54060
gagttcgaga	ccagcctggc	caacctgtc	aaacctgtc	tctactaaaa	atacaaaaa	54120
tagttgggag	tggtggcaca	gtctgtagt	cccagctgtt	agggaggtg	aggcaggaga	54180
attgcttgag	cctgggaggc	agaggttga	atgagccgag	atcgtgacac	tgcaactccag	54240
cccgggcaac	agagcaaac	tccatttcaa	aaaaataaaa	aaaaataaag	gcagtggctc	54300
gttctcagcc	cactgcaact	ctgctctccc	aggtctcgag	gattctccc	cctcagcctc	54360
ctgagtaggt	gggattacag	gtgggacca	ccacactcag	ctaagtittg	tattttcagt	54420
agagacaggg	tttaccatg	ttggccagcc	tggtctcaaa	ctctgacct	tagatgatcc	54480
accaccttg	gcctctttaa	gtattgggat	tatagtgtg	agccacctg	cccggcctt	54540
ccacctgcca	ctttttgagt	cttccctgg	agacctagac	ctgaacctc	ctgcttgttc	54600
ctttgttate	taataccctt	attgacagcg	cagcttagat	cattaatgga	gagcttgacc	54660
tcacttgata	ccttacttga	aggaacaac	ttagtgtctt	ttgtgtttaa	caactgagga	54720
aaaaattgga	atagttgatt	atataaactc	tgctaaaatt	gagtgcat	tacattttt	54780
aaggccttgt	tgggccctgg	ttaaataatt	atlttttaaaa	atccttaagg	agcctattat	54840
aaacagatct	gtggtcttaa	tgaaatgta	ttaaactgt	gcattatttt	aagaactttt	54900
gacttttcaa	aaaactttta	caacatttcc	catttgatag	cgccataggt	ttagcactt	54960
ctcatctcta	agttagtgga	caaaaaacc	tcattgatag	tctaataatg	tttgcataa	55020
gtccatgttg	agttttatc	iccattttat	tttcagtttt	aaaaactgtg	gttaaatatg	55080
tgtaacataa	aatttatgtt	cttaaccatt	ttttgcgtat	acagttcgt	ggtattaaat	55140
acattttaa	aatgtcatgg	aatcatgtct	accaccatc	tctglaacct	ttgatcatg	55200
taaacctgaa	gctctgttcc	cattgaactc	tattctctct	ttcccgcaca	gtccctggca	55260
accacgattc	ttctttctgt	cttctgaatt	tgactacttt	gggttctcat	atactttagg	55320
agtcacacag	tatttgtttt	acttagcata	atgtcccaaa	agctcatgca	tggtgtagcc	55380
tatgttagaa	cttccctaatg	tttcaggcca	aaactattc	cattgtatgg	ataggccaca	55440
ttttgctttt	ccattctctt	gtccatggac	acttgattg	cttcatgttt	tagccattgt	55500
gaaatcatgt	gttatgaacg	tggtgttaca	gatagctcct	ggagactctg	ctttccattt	55560
ttttggcctaa	ataccagaa	atggagtggc	ttttacatt	caatttttaa	ttaaaacatt	55620
catatacttg	atgtttttac	ttaatagtat	agtagttaac	aaacttaata	aaatagtatt	55680
ttggtaataa	tttgcctgta	gtccattgtt	cagttttttt	aggtaaat	taacaggacat	55740
ttcaagtgga	catgaaacat	cttgtgatgt	ggaatcatgc	ccaagctga	tggtctaaaca	55800
tatgaaatac	cataccctaa	atlttagtaga	tttagctttt	gcaatttagg	agataacctg	55860
ttatattgtt	aggtttttgt	cgaaaagctt	tgctctcata	tttccaactt	gctgtaaaat	55920
ttgtttgtga	agacaaaat	ttttgtatgg	gttttttctt	tttcatatta	aaaagaaatg	55980
ttccacattg	aatttttttg	gagttttttg	agctaataga	gcttttccata	atgtagtggg	56040
aatgagtgat	cagtaagctc	ttagcagttt	ccatgcgtgc	atltctgtgc	cttgaataaa	56100
atgacagatg	agtacatttg	tgttctgtgt	gtaaaatgtg	ctcttctctc	atgtcacttc	56160

[0017]

catgttggag	ggcttgtctc	ttgggatca	cacttcaaaa	ttctcacagc	cccccttga	56220
ccgtttagg	gtagacgg	accgacaacc	agtatttggg	cctgcagatt	ggacagcccc	56280
aggatgaaga	tgaggaagcc	acaggtattc	ttctgatga	agcctcggag	gccttcagga	56340
actcttccat	gggtatgtgg	actacaggtg	atcgctaca	aagtggttg	tattcagacc	56400
tggacatctt	aattatactt	ttgcttccaa	gaagaagtcc	tttgatactg	ttttctgagt	56460
tctgaatagc	tgatgaaaa	gaccaattga	ggaataatca	tactttttct	tgatctaaat	56520
cttatacttt	tgagtattct	tagcataaat	gtataattgt	attttaagtg	gaaatttgtc	56580
acttaactct	gatttctctg	tttttaaagc	ccttcaacag	gcacatttat	tgaaaaacat	56640
gagtcactgc	aggcagcctt	ctgacagcag	tgttgataaa	tttgtgttga	gagatgaage	56700
tactgaaccg	ggtgatcaag	aaaacaaggt	gagggacata	ggcttgagac	gacttgggtg	56760
ttctgagctt	gtgtgaggat	ltaaaaatgc	cctggctact	gtctacttta	ttgctttccc	56820
atccccgggc	ctttaaattt	cccctttaaa	taccagctct	tcccaggcct	gttgttttct	56880
gcctttccag	gtactaccca	cagccttgag	aattgcctga	gttctgcctc	ctttgagagt	56940
gtgccccaga	caaatctatt	ctgtactgaa	tgtttccctg	tctgatttct	tgatctaatc	57000
atlttgatgt	tgcgtatggc	ctgcaacggt	tcttgttttg	gttctactga	actgttctaa	57060
aagtctctct	tcatattatc	tttttacatg	taaatgtaac	tgcttctact	tttaattcct	57120
caaggacaag	gaatagcgtt	tcacagttcg	tcccatcaat	cagaattata	gcctttggca	57180
tctccctatc	taccaggccc	acttctctct	agatttgggc	ttccccaggc	tgttgccttt	57240
ccccaaagtg	cttctgcttg	tectgtagaa	gacctttcat	gcttggcttc	tcagcagacc	57300
gttctgtaat	gcctagtgtc	aactgccttc	ttaccacgcc	caccctccct	gcatgctgca	57360
tttatcccct	gccacagccc	tgtgaccctg	tgtcctctctg	cctctgactt	gtctgtttct	57420
gcttggccat	ggctctctgtg	aggctcaggtg	tgcatatggg	cacaaaccag	ggcatctctt	57480
tatccccagc	acctgctta	agtgtctgctc	tggaaactatc	tgttgaatga	actaatgctt	57540
gaatgtattg	ttgagtatga	gacaacaag	tgtcattgtc	tcctttctag	ccttgccgca	57600
tcaaagggtga	cattggacag	tccactgatg	atgactctgc	accttctgtc	cattgtgtcc	57660
gcctttttatc	tgcttcgttt	ttgctaacag	ggggaaaaaa	tggtagtac	aaaaggggat	57720
gtgcacagtt	gaaggaaata	actaggttcc	agaggtcagc	ttgggtggct	gtttttgctt	57780
tgcgtgcagc	agaggaaata	gaactctgag	atgagtttgg	ttttcactag	ccgagggggag	57840
ggaggaaatg	atgggagcag	gtaggttatt	gggtctggtt	ttgttcattt	gaaaaacatc	57900
tgttgtttga	ggctgaaggt	ggcttgggtg	atttcttggc	agtgtctggt	ccgacagagg	57960
atgtgaggtg	cagcgtgaag	gccctggccc	tcagctgtgt	gggagcagct	gtggccctcc	58020
accggaatc	ttcttccagc	aaactctata	aagtctctct	tgacaccacg	gaataccctg	58080
gtatgttaa	agttcacatc	ttatttctc	agatttaact	attattgtaa	aaactatttc	58140
agttattgact	attttagttt	tagagcagta	agtgttttga	gttcatttgg	gatatttgac	58200
ctgctgttga	gctcttcaga	aaacacatga	atagtgaagt	tctttgtttc	atgggttccc	58260
tttagatgaa	accatagag	gagaaaaagta	gaaacctcag	cacgtaagag	ccaacatata	58320
tacacatcgg	atttaaacct	aaagcacaaa	ttgtgcctgg	tcgagtgccg	gctgagtcgc	58380
actcagccag	gccagccatt	cacactcagg	gtgagtgagg	accaggactg	gctgagccag	58440
cagtgagccc	aagtctccat	cgcccccattg	cttactatgg	agccttctcg	ttctctcttt	58500
ttctttgggt	gagagggtag	acttgtgttt	ttgaatttat	atgaggttaag	tgtgtaatag	58560
ggttttttct	aatctttttt	aagtggaaatc	tggaaattta	atcagattta	ttatctgaca	58620
acctagaatt	ataatccaga	aagtctgtgg	tattgaggac	atattggcaa	tatgatgaat	58680
ctctaattct	taaatctcga	aaactttttt	tttttaatca	cttaggttta	ttatagtgaa	58740
gtcatttctg	aatttggatc	ttctcttca	acctcttttt	ctcttctctg	agaattaagc	58800
ttttgtttcg	agttagaag	ttgatagtag	ggaattgttc	catggctgag	caatttatct	58860
ccacagagga	acagtatgtc	tcagacatct	tgaactacat	cgatcatgga	gaccacaggg	58920
ttcgaggagc	cactgccatt	ctctgtggga	ccctcatctg	ctccatctct	agcaggtccc	58980
gcttccacgt	gggagattgg	atgggcacca	ttagaacctc	cacaggtaac	ggccagtttt	59040
tcagctgtgt	ttttctagtt	tatgcttact	aaggtttaag	tttagatgat	gatgtttggt	59100
gcttgttctt	ctggttagga	aaatcatttt	ctttggcgga	ttgcattcct	ttgctgcgga	59160
aaactactgaa	ggatgagctt	tctgttactt	gcaagttagc	ttgtacagct	gtgaggggtga	59220
gcataactct	ctgtggaacc	atcttctcac	ttagtgagaca	ttttatcatt	gctacaatta	59280
aaattggagc	ttaataggaa	atatttccat	gcactctaaa	gctgtaacca	gtaataccca	59340
ccatgtatcc	atctctcagc	tttagaaaaga	aaacgttgcc	agtaaaagta	atgcttcata	59400
aaactcagtt	taagtcttaa	ttctcagaat	atttgtttga	aatagacctc	ttcctaaagg	59460
atatattttag	aaataacct	tcattaagtg	taaagctctg	tgaatatgct	gggcacgggtg	59520
actcacacct	gtaatctgac	cactttggga	ggccaagggtg	gaaggattgc	ttgagcccag	59580
gagttcaaga	ctatgggcaa	catagttgac	ccgtccctta	cagaaaatta	aaaaaaaaaa	59640
aaaaaaaaag	agctgggtat	gggtgtgcat	acctgtagtc	tcagctactc	gggaagctga	59700
gggtggaggg	ggattgcttg	agccccagag	atcaaggctg	cagtaaggcg	tggttacacc	59760
actgcccctc	agcctgggca	acagagtgag	actgtctcaa	aaataatagt	aataataatc	59820
agttgaatta	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaacc	actgtgctag	gcccatagta	tggttaagagt	59880
taaagtggagc	cttagggatt	atttactcaa	cctctgtttc	tgtataaagt	ggaataggct	59940
caattcttta	agtgatagca	tgttgaacct	ttccatacca	actggtcat	aagtcacaac	60000
tggccagtc	acaagagtaa	aaattaaactg	gtaaaaatca	aagcaaaaaa	cctacaattg	60060
tcaaatltgt	gggataaactc	ccccttttaa	aatgtcatgc	ctgacagtaa	tttctctcta	60120
gtttccaggt	tttcagtcag	ttgtgtcttt	tttgagcaga	aggaagcatg	ctaagagctc	60180
aatcttgtgg	ctagctgggg	gtctttgtgt	cagccatgca	tgtgatgggtg	cccctgggtg	60240
cttggggctg	cagggggagg	gtacagcagt	aggggctgt	tctgttctct	cgtgctgtgg	60300
agttacatag	gacatagttg	gggtgctctt	ggtgtaggtc	ccttgttctc	accctgggtg	60360
ctgagattta	tttagaagtg	gtgttggggc	tgtgcggcag	gcccctctgt	aactgatcaa	60420
tgtttgtgaa	gttgcgtgtt	gagagttgaa	accatgacat	aagcagaat	ggaaggaaga	60480
agaaccaggt	tatgtgaaag	ggacacattt	acttttaagc	ttgtatttac	tgagataaag	60540
tattcttaat	caatgttctt	gagaggtgtg	ggaaaaatgc	aacatcctgg	ttgcagttaa	60600
accagaaca	ttgtgtgttg	aagagtgacg	gttctcaaac	cgtcaagacg	cgggtactga	60660

[0018]

```

gtgggactaa cctgctgtcc tcttgcccttg gaccttgtgt tccagaactg tgtcatgagt 60720
ctctgcagca gcagctacag tgagtttagga ctgcagctga tcatcgatgt gctgactctg 60780
aggaacagtt cctattggct ggtgaggaca gagcttctgg aaacccttgc agagattgac 60840
ttcaggtaag tgagtcacat ccattagatt tcatgaacta agtccaattg aaagttctgg 60900
gateacttga tgcaaggaat gatgttatca agtaccctgt ccatcagaaa tccgagtggt 60960
ttaggtagat gacagtgatt ttctcctccc agtggctttt tgctgaactt tgccttatgc 61020
ttggaatttt attttatttt attattttat tagagacaag atcttgcctt gtcgcccagg 61080
cttgaatgca gtgacacaat catagctcac tgaagctttg aactctagga ctcaagtggt 61140
cctcctgcct cagcctcccg attagctagg agaatagggt tgtgcccgtc cactggctaa 61200
tattttttgt agaatgggg tcttgctatg ttgcccaggc tggctcmeta ctcctgggct 61260
tgattgatcc tccatcttgg cctcccaaaag tgctgggatt acagggcatg gccactgtgc 61320
ctggcctaga attttaaaat ataagtagaa gtagtagatt ttttttttgg tagtccctgt 61380
catttaagta ttctggatag tgggaataaa agagcttaga atttttcctc ttgtcttaa 61440
acttttaaaa aatgtagct tatattaatt ctgcttgttt aaaaagaata tactcttcat 61500
tataactgaac ctaggtaaga cagctgggtt atattttgtt gcaattaaaa aacgtgagct 61560
gtggttcgac tgagccaaga ttgtggccat tgcacttcag cctggcaaca gagtggagct 61620
tggcctcaaaa aaaaaaaaaa taacatgagc tgtgttggca ctttcatttt ctaagagtag 61680
ttttggctgg agaagtttcc ttccagtagc ttcttttaga agggaaattt tctttataa 61740
tttagggttt gttttttttt tttccaagcc accttttata gagcccttgt gggttatttc 61800
atttaactct tagaatgttt ataaatctgg gcttgttctc ggctccacc acagataggg 61860
acgctgagcg tgcattgagt ggcagcaaga tagcagggtt tggaggggcc agctcaccct 61920
ttcttgggct tgagccaatt ttatagggca ctacagagt cttttgaaat agtattttt 61980
ttgaagaaaa agaaaaacag ttctagtagt actgtcttat tgagcttggg attgtgagag 62040
gaatgccacc tctatttatt taaagccatt ggcccttttt gttgttttga gtaagtgtg 62100
cccaaggtcc ttccagggca cctggatgag cctgctctgg agcaagctgg cggtaagtgt 62160
ttactgagta actaaatgat ttctattgta aatgtgctct ttgttaggc tggtagctt 62220
tttgagggca aaagcagaaa acttacacag aggggctcat cattatacag ggtaagcgg 62280
tttatttttg tgagatgctg ttttaccttc aagaagggtg aagtggagct ttccttggg 62340
aatttctcta aatgcatctg tcatgtttta gatgtttatt tcacagttta tatcatgaaa 62400
gttataatct tgcataatgg atttaagtct agtaatgttg agtcttttct cactagcttt 62460
ccaaaatatt ttacctaaaa tttagtcaaa tacaagatta tgtttatttt lattatcctt 62520
ctctctaaag cttttaaaac tgcagaacag agtgctcaat aatgttgc aatgttgc 62580
tggagatgaa gaccccaggc tgcgacatgt tggccgagca tcaactaata ggtattttc 62640
aatattttat ctcttttctt tttttgggtg aagtactaaa agatacagaga atggaaagag 62700
aggggaagat tcaaggatg tagagcagta ttctgaatc tgagctcatt tcagcattc 62760
tattcttaaa ctataatgaa aaaaaatcc aaaaaagct aaaattataa ttaaaaaaac 62820
aacaaaaaat taactgtcca ttgtaaaaaa taatgcactt tcatgtgaaa aattttggac 62880
tatagagaat agtactaaga agaaaaaaa aatcaccttc aattctgctg ccacctggag 62940
gtaactcactg ttaatatatt gctatatact ctatgagttt ctgttcaaaa atcaggtcaa 63000
aattacatgc aattttgtaa tctgacaatt tccacttaat attttattag cattttctg 63060
ttatgacaaca gtaattttag ttatgggtcg ttgttttgc atgcccgttg gataaaaatt 63120
tatatacttt ttttggcaat tacttattat acataaatgt ttgtgtagg ttttctttt 63180
ctgagaattc ctggaagtgg agttaccagg cccggctttg aatttttttt tttatttttt 63240
ttttgagaca gactcctgct ctatgtcca ggtgctatct cggctcactg caacctctg 63300
ctccttgggt caagegattc tctgctca gctcccag tagctgggat tacaggggca 63360
caccaccag cccaattaat ttttgtattt ttagtagaga cagggttca cgatattggc 63420
caggctggtc tgaacttct gaccccgtga tccactgca tggcctccc aaagtctgg 63480
gattacagcc gtgagccatg cgccttggcc aggcctttaa tttaaaaaaa atcttcta 63540
agcttattgg aggttataat ttacatttct tgaatgtac tcaactttag tgtatagtaa 63600
actcaattt tatcacatt ctgtcaccct aatgtatcc ttgtgccat ttgctgtaac 63660
ctccggttcc tgcaccaact ctaggcagc cactcatcta tttctgtcc cttaagatt 63720
gtgttttgc cagcgctca tgcctgtaat cccagcact tgggagccg aggttgggtg 63780
atcacttgag gtgaggatt cgagaccagc ctggccaaca tggtgaacc ttgtctctac 63840
taaaaataca aaaattagtc ggatgtgtgt gcacacgct gtaatcccag ctactcggga 63900
ggctgaggca ggagaatcac ttgaacctgg gaggcggagg ttgcagtgag cagagatcgc 63960
gccactgct tccaacctgg gcaacagaga gagactgtct caaaacaac aaagattgt 64020
atttctgga cattttatag tactgggtc atagtagaga tggactttg catttggctt 64080
ctttactta attgtgagat tggttcttgt ttagcatgt atcagtagt tgttcattt 64140
tattggcgaa agtattctat tatatgaata ataccatatt ttatctacc atcagatgga 64200
tattatagag tcatgtttt ggctaattta tgaattatgg tactgtgaa atttgctgc 64260
aagattttgt gtagacatgt cttcatttct cttagtaga tcacctagaa gtggatttt 64320
aaaaaattt ggtacttact gtgaaactgc tctcaaaaa cataccatg tcttctctt 64380
ccttcttcc tcttctctt ccttcttcc tcttctctt cctcctccc tcttctact 64440
ccctctccct tctcttctt cctcctctt tcttctctt tctcctctc cctgctgct 64500
tgccttctt ccttcttct tctgtttct tctacatata cacattttt taaatttcaa 64560
tggtttttgg ggtacaagtg gtttttggtt acatggctga attttggta catggtgaag 64620
tctgagatt tagtacacct gtcaccagag tagtgtacct tgtaccat atgtagttt 64680
ttgtccctca ccttccagcc tccgccttg ttagtctcca atgtccatta taccacactg 64740
tatgcccctg cgtaccaca gtcagctcc cacttctgag aacatatagc agaaacatgc 64800
caaatattac tccactacc agaattgtat tgtgctgat tcttctacc agtcaaaa 64860
ttcaaaaaa agttaaatat gtatcagttt ttgggcaga agttgatact tctctttat 64920
tatttatttt ttttagata gggctctcatt ctatgatgc caggctggag tgtgtgtgtg 64980
cgactcggc tcactcagct ccttgcctcc caggttcaag tgattcccac gtcagctcc 65040
caggaagctg gaattacagg cgagggccac cactgcccag taattttgt attttttgg 65100
agagatgggg tttcaccatg ttggccagac tggctcagg ctctgacct caagtgatcc 65160

```

[0019]



序 列 表

```

acctgccllg gccllccaaa gtlgctgggat tacaggcgtg agctaccaca cccggctgat 65220
atcttctttt aaaaataactt accttctttt gaaagtaata catgtttaat gaacagaatt 65280
taaggaaaat ataaaaaaac gaaataatct ttgtaatcaa actactgaaa agaaaaccaa 65340
agtttacattt tggltgcata tctttttcat ttcatcatt gtaatttgca tttctttgat 65400
tacttgtgag acactccttt catttactta ataggtttat atgacttgcc tattcagaga 65460
llllgcagcl llaccatlll ctgcaaatga tagcaacttc tttttgtttg tttgtttgtg 65520
gagacagagt ctgcctctgt cactcaggca ggaatgcagt ggtggaatct tggctcattg 65580
caactattgc ctcttgggtt caagcgattt tcttgcctca gcctccaag tagctgggat 65640
tacaggagtg tgcaccatg cccggctaatt ttttgtatct ttagtagaga tggggttttg 65700
ccatgttggc cgggctgate ttgaaactct gcctcaagc ggtccccctg tctcggcctc 65760
ccaaagtgc gggattacag gcgtgagcac cgtaccagc cagtlagtlac llclllalal 65820
ctagaaaaaa ttctactcat gatcaagtct ccatgaggaa agagacttta attgaagatc 65880
atggggcttg cagaccaata tgataaaata gttcattggt tctaaaagta ttactgagtg 65940
ttgatggcag atatgaacce ttttgttttt gtaggaaaat gttaccgta ttctcattt 66000
gaattcagtt tagatttggt aggaatcgca gcttaagcct tgccatctgg gagtgtttgg 66060
gacagllllg cagacaaaa lgcaaaaglg cctaaggaal gcagctggca ttcagacctg 66120
ctctgtgctc agtactctgt ggacagacac gtttcagcac ttgttgatca gaaggtttag 66180
aaagagaact ttcaaagtg gtttttaatt aaagcattta atagtgtaaa tagaaaggga 66240
ttaaatttta tgacagacaa aagaaagtac agcaccacgc tggcgcgtgg ggctcacgcc 66300
tgtaatccag cactatgggg ggctgaggtg ggtggatcac gaggtcagga gttcaagagt 66360
lcaagaacag cctggccaag gtgatgaaac cctgtctcta ctaaaactac aaaaaatagc 66420
cgggcgcggg ggccaggcgc tgaatccca gctactcagg aggctgaggc aggagaatca 66480
cttgaacctg gacggcagag gttgcagtga gccaaagattg caccattgta ctccggcctg 66540
ggccacagag tgacattctg tctcaaaaaa aaaaaaaaaa gaaaaaaaga aagtacagca 66600
cccagttatg tccgagtggg tgcatgagag tgacctgag attggagaca acgctgtcac 66660
glgcllgaag aacgccacct gagaaagggg gcgagaaglg glglccgctg gtaaccagag 66720
gtgttggcct agccatctgc agggaggagg gtggtctatc acaggtgagt ttcatctact 66780
ttcttaagca aattaacctt acttttgtgt taggcttgtc ccaaagctgt tttataaatg 66840
tgaccaagga caagctgata cagtagtgcc cgtggcaaga gatcaaagca gtgtttacct 66900
gaaacttctc atgcatgaga cgcagcctcc atctcatttc tccgtcagca caataaccag 66960
gtatgctgac ccagtggcat cttcacattg tccggaaaat gccctttcct gatgccttcc 67020
tttaggcttt aattgaaaac attttttttt ctgaaaaaaa gcttcagctc aggatgtttg 67080
agtgtaggct agtccttga taggatatta tcattttgag gattgaccac accacctctg 67140
tatttaagct ctgccacaat cactcagctg tgacactgta aatctcttaa tagtttatta 67200
cattccatgt gctgacagtt gtatttttgt ttgtgacact tacgtattat ctgtlaaac 67260
atlttcaact tagttgtgtt accttaaaag aggatgtat tctatcatgc ctgttgattt 67320
tttgtgagc gggctattaa agtcagtggt atttagggtt atccactagt tcagtgattt 67380
gcgagattat cattcacatt tattgtggag cttttgaata tegtgtcaaa tggccacata 67440
tatccattc ttatctgctt cttagggtgag tgggacacag tgctttaatg aagctataat 67500
cttcagaatt ctagcttgca gagaagattg cagaagtgat aagactttgt ctttttaatt 67560
ttgtctttta aatgttattt taaaaaattgg ctttatatga tactcttttt tctgctgag 67620
taacagtggt ttacaaaact tggactaaat gacttctaag cttaaatgat cacttgatgc 67680
ttttttctg aatttagaac tcagcttctc aaaaatcaaa gtcataattc ctgaataaat 67740
aacgtctttt tcatgtaaa gactgcttta aaaaacacat ggaaggctgg gtgcggtgcc 67800
tcacgctgt aatcctaaca ctttgggagg cccaggtggg caggctcctt gagctcaggg 67860
gtlcaagacc acccagggca acatggcaaa acccactct acicaaatac aaaaaatlag 67920
ccaggcgtg tggcgggccc ctgtaatccc agctactcgg gaggtgagg gatgagaatc 67980
acttgagccc cggaggcaga ggttgcagtg agccaagatt gtgccattgc actccagct 68040
tgggtcacag agtgagacte gtctcaaaa aaagacacac acacaaaaca aaaaaacatg 68100
gagacatttt ttggccacc ttaatatctc cctcagata atttcccttg ttaaaactca 68160
gaactggcat tllcctcll ggagaagatt caggacaaal acicllllaa gataagtaga 68220
agcagtgaal gaggatttga ttatcaggaa ttgataagc ttagaataaa ttgttgcttc 68280
ttaatgtcat ttcagaagat gaatatllat laatagatgc caactgagat atcatlaaaa 68340
ttgattacta actactactt ggaaaagtct cccagttcca aacttcagca ggccctctga 68400
caattcagct gtggtcaatt gggtcttgcg tgatagatac aatgaccaat tgtgcagcac 68460
agllglcglc llagctgcct attctgttag cattcatgtg ttaacttaaa atcataatct 68520
ccttagtttt gttgagtgtc tccgtggaca agacactgtg aggatacaa aatcagattg 68580
gctttattca aaccactggg gtattataat tcatttataa tttattttat tttttgctt 68640
ttttccatgt gttctaagag aattagagtt tgtatataac tataatgggg gatagaaatt 68700
gacatgtgcc atgaagggaa tgcaaaaaag tgcctgggga gatgagaagt ggagaaagga 68760
atltctllll tcttgggaagc aggaataact tcatgaagca tgtatttcaa cttaaacaga 68820
tagtaggcaa cgctgtaagg ggagtatggc tgcagcaaaa gtgttcgggg cagactggga 68880
ggaggggagg gaataaatc agccattggt atggaataat gatcaaaatt tattttcagc 68940
cogtttcact taaaagtga gactgcttaa ctttttttaa tcttaactct taaactttta 69000
aatgccattt gatctttaaa aatatatggt ttaatagtgat attttaagct tctatatttt 69060
lgtlatlaga atatatagag gctataacct aclaccaagc alaacagacg lcaclatagg 69120
aaataacctt tcaagagtta ttgcagcagt ttctcatgaa ctaatcacat caaccaccag 69180
agcactcaca gtaagtctct ttcttgatcg gtcttactga cattgttaata gtttttggt 69240
gcttgtatgg ccagttagtt gtatggteat cttacgggtg ggtgcttgc ttacagctct 69300
tacttatcca tgaggcttgc taagaaattg tgcttctgtg aaaagaactc cagcttactc 69360
caggaalgla aalgactatg lllllcllga llatllaaagl aalacacgcc caaaaataaaa 69420
aaattcagcc aatlttaggaa gacacaacaa ttaaaaataag ccaggcatgg tggetcatgc 69480
ctgtaatccc agcactttgg gaggccaagg ttgggggctc acttgaggtc aggagtcgga 69540
taccagctg gccaacgtgg tgaacccca tctctactaa aaatcaaaaa attagctggg 69600
cgtgtggcgc ggcgcctgta atcccagcta ctcaggaggc tgaggcagga gaatcgttg 69660

```

[0020]



```

aacctgggag gtagaggttg cagtgagctg aggtcaagcc actgcactcc agcctgtgca 69720
atagagcgag actctgtctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaaag aaaagaaaaa agtaaactac 69780
tgtcaacctgc atttggtaatg tatcagaagt ttaaaatgtc tagattataa ttaactcagt 69840
gacctggtaa tatatactaa gggaaaaata ttataaattt acatttttac atttttattt 69900
tttttaattt attatttttt ttttggagaca gagttttgct cttgttgccc aggctggagt 69960
gcaatggcat gatctcagct caccacaacc tccacctccc gggttcaagc aattctcctg 70020
cctcagcctc ctgagtagct gggattacag gcatgcacca ccatgcccgg ctaattttgt 70080
atttttagta gagacagggt tcttccatgt tggtcaggct ggtctcaaac tcccaacctc 70140
aggatgatccg cctcctcoga ccccccaaag tgcctgggatt acagggtgta gccaccatgc 70200
ctggccttac atttttataa taagaattta tgttgcctgac attagaaaag aaccataata 70260
tccaagaatc caagaataat taaattatgt acatatgcta gtatatagtg tgatgctttg 70320
gagaattttt aacaatatgg agatgtataa tctggatgtt aatattgagt gaaaaaaggc 70380
agatacaaaa cctgggtggg gtatagtcgg atttcagtta agaaaaataa tatttacata 70440
tatacathtt tcacactggc agataatcac caagataaat tttgggattg tggatgattt 70500
ttttctcttt tatatttttc agatattctc aaattttcta aaatgagcaa gtataacttt 70560
tgttaacaga aaaaaataat atacaaaagt aatgttaatt tgcctggtag caggttaaac 70620
ctttttattt ttattttttg agatggaatc tcaactctgt gcccaggcta gagcacagtg 70680
gcatgatctt ggctcactgc agctccgct tccctgggtc aaatgattct ctggccccag 70740
cctcctgagt ggcctggaatt acaggcgtgt ggcaccacac ctggctaatt ttgtatttt 70800
tagtagagggt agggtttcac caggttggtc aggctggtct cgaactctcg acctcgtgat 70860
ccaccacctc cggcctccca aagtgtcggg attacaggcg tgagctactg cgcccagcca 70920
gaccttttta tttattttga caaaagaaat acttccatgt tatagaagac taaatatgtt 70980
ttggcctgtc tgcagtatgg tcttcccttg atttgttcaa aatatcgtaa actttgctta 71040
tttattttta ttgtggccga ctgtgtcggg cactgttcta ggcttgggat ggaaaaacag 71100
gattcctgcc cttagggttt ctgcaggctg gtcaggggaga cgatgtggtta agctggagct 71160
cagctccctaa ggatgtcgag gggcagttga gaggcggaaag ggtgggagat cattccaggg 71220
tgtggcgagc acaggaacct ctcttcattg ggatataaatt gccatctga taacacgtgt 71280
ttgaggtgtc taaagttaga agttgtacca tgggtgggaca gatatcctgt ggttatcata 71340
cacagatctc agttttcttc tcaattgttt tactttttat aaagggtaac aggagatata 71400
attcaataaa cctttgtggt gtttgggtgt gattttattg tttctttctt ctcaagtttg 71460
atgctgtgaa gctttgtgtc ttctttccac tgccttccca gtttgcattt ggagtttagg 71520
ttggcactgt gggatattgat tttccctcagt atataatgat agttgtctac aacagataga 71580
cataaacata gttatttaga tgcctttttt ctttcttttt aagcttttta tcaatttggc 71640
tttttggaaa aatatctgat ggaactcttg ttctgctat attagctgtg tgagactagt 71700
gacaggagct gtgggaaatg aatgccaaat gttcttaggc attgatggga atttcagggt 71760
gtggctctca agttcattta agggaaattt catatgctgg caaaaggctt ttctcatag 71820
cttgactctt tccaaaatta tttgctgtga attagaagtt taggaacctt ttttcaacta 71880
attgtgacct agcatacgaa atggtgatga tttaggaact actgttcttg tattaacagc 71940
ttttatttaa aaatgatttt cctccagtag atggccctac tagcatctgg gaaataatth 72000
caagtctctc ccagcattca ggaataggct ttcatthtgt gtatcaatta ctgagaatga 72060
ttttggtgac tcacatcaca tttagaagat aaacctgcag atttcttctg tgtgtcagca 72120
aatgaccaac tgatatttgc ttgaagtgga ttacattatc tgccttagaa tgattgcttt 72180
cccaccttcc tcacatacag actgagcagc tacggtttct aatcataggt ctggcactag 72240
acttcacttc tgggcaactt tggcatttga gtaaaatgta ttaatttaa gaaagttaa 72300
aatccgttca agtaaacata cagttctaata actttttaca atttaaataa tagatttaa 72360
tgataaaata aaaaagaaaa tatgggtaga caccataatc ctgcttctg catctgttca 72420
caaggggttg atattttatga gttctattct ccatatccat tctatgttct cttaatgttc 72480
agtcagcacc tcaggtgggt ggagttcaat gcttggtagt ttgacttaca ctgtcttttc 72540
taggggattg agccctgggt agtccctgct atttgaggtt gcaatttctc tttcaataac 72600
ttttactaca agatattggc gtttaaggga taccattggg gaaccaacat aataatatca 72660
ggaaaactaa ccacgtcaga cctgccccat tgtgtatcaa gtacactatt ttccatagt 72720
aataaagagt tcaccccagc caattctctt ttattttgtg cctgtttact caatggcatt 72780
aacatgcccc aatgtctggg tagctgtctc atctccagt cagcagaacc atgtcatat 72840
gccctagtaa aagcattcct tcaattggaca cttaggcccc aatactttca ttcagatcta 72900
ctacctgatt tcaatttctca aatgattttt atggagctct gatttatagg aaagatgta 72960
gttgattaaa aataaaaacaa tttctgagct ggtataaaat gtattgtgac atgccttct 73020
cttggaaatt caagagaaag gaagactgtt gtttgcttaa aaatgtctta taattgact 73080
ttgcaaatgt ctgcttccag agtgcctcca ctgagtgcct cagatgagtc taggaagagc 73140
tgtaccgttg ggatggccac aatgattctg accctgctct cgtcagcttg gttccattg 73200
gatctctcag cccatcaaga tgccttgatt ttggccggaa acttgccttc aggtactggt 73260
actgagttga aacagggact ccaggacttg gatthtgatt tccttagggg gaatgggggt 73320
ggtgagcata tgaggggaaa atactataag gtcattgcca gtgatggctt gtccccttag 73380
tcaaatttca gatgttacct atatgcataa acacatgcag ttggcagctg tctgtcagc 73440
agtattttaa agtagcctct tcccaatata gccctcagt taactacaag taaactcatt 73500
ttgaatttca ttttaatggg caccatagc cagtactccc tccggcactg ggatgttaag 73560
aaagtataat gtatggactt cattctcaag ttagtttag attagagggg gataacgta 73620
aacaanaagt cagtggcac acagagtgc cctaactcact ctcttgggc agatttatgg 73680
gctggttaga aagagcaaaa cacggagagg gtgtagcacc ttggcagatga taatggagga 73740
tgtggccagc aaggaagacg gagtccattg aaattgatt tgggagaagt tgccaatctc 73800
catgaaagaa ttggggcctg tgcattttgc ttcagggggc tataggagag tttctgtgaa 73860
gggactaaaa gatgagtatt ttaataagat cattcatcca acttgaacat gggctggagg 73920
agaaggtagg gagactcagg agattaatgt tgatgctaag gcaagataat ggctttggga 73980
ctgtagggaa gagactgatt gtaagagaat gaaggaggca gaattgccag gcctgttcca 74040
ccaactgaac ttcggttgtg aagacaaga aacctgggat gacttcacat cctggcagg 74100
tgtgtgtgtg tgacagtcat ggaattggg aacacagatt tgtcgggaa acatcagttt 74160

```

[0021]

cagtttgagt	ttggcttata	agttgaatat	caggcacaga	tgctctggcca	actctcaaca	74220
taggtcttta	aatgacttca	gttccccaag	caatttgtcc	ttcccatgct	attgggggtgg	74280
agaggtaatg	tctgtgccca	tatcacagcc	agtgctccca	aatctctgag	aagttcatgg	74340
gcctctgaag	aagaagccaa	cccagcagcc	accaagcaag	aggaggtctg	gccagccctg	74400
ggggaccggg	ccctggtgcc	catggtgag	cagctctct	ctcacctgct	gaagtgatt	74460
aacatttggt	cccacgtcct	ggatgacgtg	gctcctggac	ccgcaataaa	ggtaatgtcc	74520
cacttgggtg	ctggattcat	acagccttaa	tgactatggg	ttccagact	acctttgttt	74580
agtaatctgt	cccttcttta	ttctcttttt	gctttaaatg	aacaaaattg	ctcagattgt	74640
gacactaaat	ttaacatcaa	aatgtgacca	tgtggatggg	tgcagtggct	cgctgctggt	74700
attccagcac	tttggggagac	tgaggcaagt	ggatcacttg	aggccaagag	ttcgagacca	74760
gcctgggcaa	catcacgaaa	ccccctctct	actaaaaata	caaaaaatta	gatgggttgg	74820
gccgggctgt	gtggctcaag	cctgtaatcc	cagcactttg	ggagggcgag	gtgggcggat	74880
cacgaggtca	agagatcaag	accatcctgg	ctaacacagt	gaaacccctg	ctctactaaa	74940
aatacaaaaa	aatatctcga	gcatgggtgc	gggcgctgt	agtcccagct	gctcgggagg	75000
ctgaggcagg	agaaatggct	gaaatccggga	ggcggagctt	gcagtggacc	gagatcgtgc	75060
cactgcactc	cagcctgggt	gacagagcga	gactccgtct	caaaaaaaaa	attagatggg	75120
catggtgggt	ctgacctgta	atcccagcta	cttgggaggc	tgaggcaaga	gagttgcttg	75180
aacctgggag	gcggagttag	cagtaagcct	tgattgtgct	gctgcactcc	agcctgggtg	75240
acagagtcag	actctttcca	aaagaagaaa	aaaatgtgac	catgtgtttt	atagctcttt	75300
tagtatcctc	agtcactggt	atccctaaga	gggaaatacc	tagctttagt	tttaggtttc	75360
cagcatatgc	caagaaagct	cagaattgat	gttccctggc	aagtacctca	ttgctgtctc	75420
ctaaatctt	ggttaatggc	tactgtcctg	gctagcatag	ttatggagca	tttccatggg	75480
lgtagaaatg	tctgccaatc	tcagggacag	ttttgctttt	ctgtgaagca	ataaaatcaa	75540
ctcaaaaaa	aatgttaact	atftgtacaa	tggatttaag	atagaccagt	tcacatactt	75600
tttttttttt	ttttttttga	gatggagttt	cattcttgtt	gectgggctg	gagtgcaatg	75660
ggtgatctc	agctcactgc	aactctgccc	tctgggttcc	aaacgattct	tctgctcag	75720
cctctcgagg	cagattacag	ctgggattac	aggcatgcac	caccacaccc	agctaatttt	75780
ttttagttt	tagtagagac	gggtttcac	catgttggtc	aggttggctc	caaacctcctg	75840
acctgaagtg	atctatccgc	ttcgccctcc	caaagtgttg	ggattacggg	catgagccac	75900
cacgccccagc	ctaagataga	ccagttcact	tactgtllal	atctgattac	tctctctctt	75960
ccttgtcttc	tacctttaaa	aatctcccta	ctaacttccc	attctctctt	agctgccate	76020
agtctctctc	cttctctgca	aacatctctg	gagagtccca	gectcagccc	acagagcttc	76080
ccactgctct	gaggtggacc	ttgtttgcaa	ggcttctttg	gctctcttgg	cctggacctc	76140
gtctactact	tcagccatcc	ttecttaacc	cctgctggtg	gtttctgttg	ccacacteca	76200
tagcagcgtt	tcgccccag	atcatgtctt	tacatctctg	ggcactgctc	ttgctctgcc	76260
tgcttttccc	tctttgtatc	ctgcaggctg	ctaccoccat	cttgagtgtc	ctcttcagtt	76320
ggctttcaga	gggcctcctg	ggtgttccct	taccactttg	ccactcccca	gtcactgggl	76380
tcagtccttc	ctgcccacca	gcacatgett	tctaggctct	gtcctaggcc	gtcttctctc	76440
ttttagtct	ctggccagct	gctgttctag	agagtggcag	aattttctat	aacctatgga	76500
gtgtccata	gctatgccag	gcaagacagt	agccactaaa	cacatatagc	tgttgagccc	76560
ttgaaatgca	gctagtgtga	ctgaagaact	gaaccccgat	tcggtttaat	tttcatataa	76620
tttaaattta	aataacctta	tgtgggtagt	ggctccagta	ttgggcaggg	cagcctgaga	76680
gtcggggctg	ttctctgtc	ttcagtgtct	agatgaggga	cctcagagga	cctgtctctg	76740
gagctgcagt	tcfaatgtagc	cagctgcccc	gtgacactta	catatagctg	atgttgggat	76800
atgtcagaca	cggtgtgatg	agctcagctt	tctgtctctc	teccacacac	tgcccctgcc	76860
ccatttacc	cactttgtgt	cttatcaagc	tagaaaacagg	tcaccacaag	tcttcatttc	76920
cactcaccaa	gtcttttgtt	tcccctacta	aatattttgc	gagaagaaag	tgtgtacctt	76980
tgtattcaca	tacatgtaca	tgacacata	catgcacata	tcaggggctc	cccaacctct	77040
gttaaaaaac	ggactgcagg	ccgtgcgtgg	tggctcacgc	ctgtaattcc	agaactttgg	77100
gaggccgaga	ccagtgcac	acaaggtcag	gagatcgaga	ccattccggc	tcacacgggtg	77160
aaacccctgc	tctactaaaa	atacaaaaaa	aaattagccg	ggtgtggtgg	cgggcgccca	77220
tagtcccagc	tacctgggag	gctgtatgca	gagaacggcg	tgaacctggg	aggcggagct	77280
tgcaagtgagc	cgagattgtg	ccattgcact	ccagcctggg	cgacagagcg	agactctgtc	77340
tcaaaaacaa	aacaaaacaa	aaaaaaaaaa	aaccaggctg	cacaggaaga	agtgaagca	77400
cattaccatc	tgagctctal	ctctctcag	gccagtgggtg	gcattagatt	ctcataggag	77460
cgtgtatgag	ttcgttctca	cacttctgta	aagacatacc	tgagacatat	aaagaaaaga	77520
ggtttaattg	gtcacagtt	ctgcaggctg	tacaggcttc	tgtttctggg	aaggcctcag	77580
gaaacttgca	gtcatggcag	aaggtgaagg	ggaagtaggc	acatcttcac	atggcccaca	77640
ggaaaaagag	agaaggagag	agagagagag	acagagagag	agagagaaaa	agaaagattg	77700
agagggagag	aggagggaga	aaggagagtg	cctgtagggg	gagttgctac	acaaaggagc	77760
accaggggga	tggtgctcaa	ccattagaaa	ctaccoccat	gatccaatca	cctcccacca	77820
ggccccacct	ccgacactgg	agattacaat	tcagcatgag	atltgggtgg	ggacacagag	77880
ccaaaccata	tcagagcatg	aacctatttg	tgaactgcac	atltgagggg	tctaggttgc	77940
atgctcttta	tgagaatcta	atgctgatg	atgatttgag	gtggaacagt	ttcatcccga	78000
aaacatcccc	cgccaacctt	ggtttgtgga	aaaattgtct	tccacagAAC	cggtccctgg	78060
tgccaaaaag	tttggggacc	tctgcacata	tgcatgcacc	tgtacatgga	cacataatac	78120
atgtacatat	gcatacttta	tattctctgc	cacttctggt	ccagactgat	atactatctc	78180
atltggatta	ctgcactagc	cttttgtttt	gaaacagca	tttttataaa	aatttaattt	78240
aatttttttt	agataggggtg	tcattctggt	gcccagcttg	gagtgagctg	tcattgatcat	78300
agctcactgc	ggcctcgatc	tcccaggctc	aagtgtactc	tctgcctcag	ccttctcagt	78360
agttgggact	acaggcatac	ccaccatgcc	cagctaattt	tttgattttt	tttttttttt	78420
gagacagagt	ctcagcctgt	cgcccaggct	ggagtgggtt	ggcgcgatct	cagctcactg	78480
caactctctc	ctcccagggt	caagtatttc	tctgcctca	gcttcccag	tagttgggat	78540
tacagcggcc	tgccaccaca	cccagctaac	tttttgtatt	tttagtagag	acgggggttc	78600
accatgttgg	ccaggctggt	ctcgaacttg	tgacctctgt	attagcccgc	ctcggcctcc	78660

[0022]

caaagtgctg	ggattacagg	cgtgagctac	cgctcccagc	caggaaacag	cattcttgag	78720
ataattcata	taattcacc	atltaaagta	tataattcat	tctctttagt	atgccacag	78780
agttgtacag	ccatcaccag	aatcagtttt	agaaccata	aaggaactct	gtactcttta	78840
cccaaaacct	ccatgcctcc	agctgcaggc	agccactaac	ctgcctctcg	tctctgtgac	78900
tctacgtctt	ctggacatta	ctgtggatgg	gctcatacag	tcagttagct	tgtagctggt	78960
gccttctacc	aagcagggtt	ttcagtgtag	cagcctctct	gtttttcttt	tttttttaaa	79020
ttgtgacgga	acttctgctt	cccgggttca	agcgattctc	ctgcctcagc	ctcccagtg	79080
gctgggacta	caggcccatg	tcaccatgcc	tggctaattt	ttttttttt	tttttttagt	79140
agagatgggt	ttcaacatgt	tagccagggt	ggtctcagtc	tcctgacttc	atgatccgcc	79200
tgccctggcc	tcccaaagtg	ctgggattac	aggcgtgagc	caccatgccc	ggctaacctt	79260
tcattttact	tctgcatttc	ttccctgatg	ccttccagtc	catgcaccog	attgtagcca	79320
ttcactctat	tatggtttaa	ggtgactgtc	ttagtcagca	tgggttgcca	taacaaaata	79380
ccatagcctg	ggtggcttca	acaacagaat	ttacttctca	cacttctgga	ggttggggaag	79440
tccaagatcc	aggactttcg	ccttgccttc	atgtggtgag	ggggtgagga	agctctgtgg	79500
ggcctcttat	atatggatgc	taactctatt	catgaggggg	ctgcctcat	gaccagatca	79560
cctccaaaag	gccccacctc	ctaataccat	caccctggta	attaagtttc	agtgtataaa	79620
tttgggggac	tatagacatt	gaaaccataa	caagcacttt	tctaagatca	gggagtgagt	79680
aagtagcaga	gctaggacct	caatccaca	tgtcagtcac	cttgccttca	ctctgctcca	79740
tgatggctgc	ctcctagagc	attgggagtc	tcgatgttct	atatgctctc	atgtgtgtg	79800
tattggagat	agttagaggct	ttatgaatac	atctggattt	gttgacttct	agctttgctg	79860
gtaaccagct	gtgaccttga	ataagttact	tcacttctga	gcctgtttcc	tccttttaga	79920
acagggtatt	aaaatgctgc	tttgggttgg	gcacgggtgg	tcatgcctgt	aattccagca	79980
cttggggagg	ctgagatggg	aggatcactg	gagcttggag	ttcgagacca	gcctgggcat	80040
catagtgtga	gatcctgtct	cctcaagaaa	ttaaaaaatt	agctgggtga	tgtagcgtgt	80100
gcctgtggtc	ccatctactc	tggaggctga	ggtgggagga	ttgcttgagc	ccaggaggtt	80160
gaggctacaa	tgaatatga	tigcaccoca	tctgggtga	cgagttagac	cctgtctcaa	80220
aaaagaaaaa	aaaatgctg	ctttgtacc	ctttcatgct	atggcgtcat	ggccaacata	80280
gaatgcctg	gttgtttgct	gttggagggc	atgggcctgg	gggctccctg	agggtcctt	80340
ccactttcaa	ctcattctct	gtgcacctgt	taggaagtgt	tgggccagtc	cctaccatgt	80400
atcattgtgt	gggtaaaagt	aaataaaatg	tgtacagtgt	ctgaactgta	catatcaggg	80460
tccaagaaca	aaatgagtga	catgggttag	ctctttttaa	taaatggtaa	aaccaaatat	80520
tctaattttc	agttttgtta	tacttccatc	acatgtttt	gtttttttgt	ttttgtttt	80580
tgtttttcta	ttttaggcag	ccttgccttc	tctaacaac	ccccttctc	taagttccca	80640
ccgacgaaag	gggaaggaga	aagaaccagg	agaacaagca	tctgtaccgt	tgagtcccaa	80700
gaaaggcagt	gaggccagtg	caggtaggaa	acagcgtggg	gaagggaggg	acatgagtc	80760
agcatctgtc	atgtagaaac	ataggattta	agtaacttgg	tgttttagag	aaataaatat	80820
aatacacatc	agtaaaagtga	gagaagattt	ctccaggtgc	ggttcaagat	attagaacct	80880
aatgactgat	gtacacagac	caccttttgg	tctgaagcat	ttctaagtgc	cactggctga	80940
catgcagccc	ctacagcctc	caggcttcca	gccctagcat	ggagcatcac	tctcctatgc	81000
ttccctgggt	gcaggtgatg	gctggagagg	cctcctgatt	ttcagtaagg	gaagtgggtg	81060
agatgcttag	gaatagatgt	agttagtgaa	aaaactgatt	ctgatatgtc	aaaaatctg	81120
attggaaatg	gaatatttac	atltggaaga	gctaaaggcg	agagaaatgt	gggataaagt	81180
catctgagtt	ggaggagctt	aaaccattca	caagtttgga	ggacctttt	ttaccatga	81240
aaaggtcaga	acagaagggg	ctaggattta	ggtgtgactg	cagtttattg	aattcccatc	81300
catactgctc	tcggtgggca	gtggcagggg	caggagagga	gcctggcaaa	gcatgaagtg	81360
actgctgctg	cctctgctat	ctgggacgcc	tggccacctg	tctgtacagt	ctcccctcag	81420
accatttctc	acgctgtctc	ttggcaccca	ggggccagtg	atggttctcc	catttgtttt	81480
gtgtatatac	catttatatc	aaggctattt	atlttattat	ttattttatt	tattttttt	81540
ttgagacag	agtctcactc	tgtcaccag	gctggagtgc	agtggtgcaa	tctcgctca	81600
gtgcaagctc	tgctcctgg	gttcaagcaa	ttctcctgcc	tcagcctcct	gagtagctgg	81660
gactacagct	gtgcaccacc	acacctggct	aattttttgt	atlttttatt	agtggagacg	81720
gggtttcacc	ttgttggcca	ggatggtctt	gatctcctga	cctcgtgac	cgccaccctc	81780
agcctctcaa	agtgtctggga	ttacaggcat	gagtcactgt	accggccta	tttatttatt	81840
tttaattgac	aaaattgtat	atatctgtaa	tataacaacat	gatgtttgaa	atatgtgtac	81900
attggccagg	cgtaggtgct	cacacctttt	atcccagcac	tttgggagcg	tgaggtgggc	81960
ggattacgag	gtcgggggtt	taaggccaaa	ctggccagca	tggtagagag	gtgccctac	82020
taaaaaatacc	ccaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaagccgg	gcatgggtgg	tcgcccagct	82080
cgctccagct	acttgggagg	ctgaggcagg	agaattgctt	gaatctggca	ggtggaggtt	82140
gcagtgagct	gagttcatgc	cactgcactc	tagcctgggc	gatagagcga	gactcogtct	82200
caaaaaaaaa	aaaaaaagaa	gaaatacata	tgcattgtgg	aatggcta	taacctgtgc	82260
atcacctcac	gtatcattgt	tttgtggtga	gaacacttaa	aatctactct	ttcagtgatt	82320
ttctttcata	tgttacattg	ctattaactg	cagtcaccat	gctatacagt	agatctcttg	82380
aaactcatcc	tctgtctctat	aaatgaaatt	ttgtatcctt	gaccaacaca	ttcaagggtt	82440
tttttgagat	ggagtcttct	tcaccaggcc	tggagtacca	tggcacgac	tcactcact	82500
gcaacctccg	cctcccaggt	tcaagcaatt	ctcctgectc	agcctcctga	gtagctggga	82560
ttacaggcac	atgctactgc	acctggctaa	ttttgtatt	tttagtagaa	gtggagtttc	82620
accatgttgg	ccaggctggt	ctcgaactcc	tgacctcaag	tgatccgct	gccttggcct	82680
gccaaagtgc	tgggattaca	ggtgtgagcc	actgcaccog	gcctcaagcg	ttttaaaaga	82740
tgctcttttc	taaggattga	ctgtagtaca	ggaggaagat	tgacctgttg	aaaagcctca	82800
gcttttcaaa	gtgtaaaatt	atcagtatat	tactatcatc	ttctgtatga	atataataaa	82860
ctaaggactc	caagtcaaaa	gtcttcaaac	tgaagttagaa	tagttgtata	tagtgcctgg	82920
cactttaata	tttagtatcg	gtttaatgat	aatgtttgtg	cctttgccgt	ctttaaaaca	82980
tttttacatc	atccctgttt	gattacttgg	tgtgctcatg	aaattgttgg	ccactaagga	83040
atcttaggct	cagagaggtt	ctggaaattg	ccagtggtcc	ttgaatcagc	tgctcctatg	83100
attctctaac	tgattttctca	caaaagcaaac	aagcaatcat	aacaaaacaa	ctgtgcacac	83160

[0023]

```

tgctcttctt attttgttat ttaaaaagta cttaggctct acttatgttt gttagtcaat 83220
ttctcattac ttctagttaa tcaaaaaggc agaggaataa ctngaataat ttcatactag 83280
aataactttaa aaaatcatga ttccagtaaa tctctttaa acttggcaag ttattttgat 83340
ctaaaagttt atcttttfgt tgcatatttt taaagcttct agacaatctg atacctcagg 83400
tctctgtaca acaagtaaat ccicalcact ggggagtttc tatcatcttc cttcatacct 83460
caaactgcat gatgtcctga aagctacaca cgtactact aaggatggg cctctgcatc 83520
ttttaaaaat atatatgcac acatacttac gtctaattga tagttgatgt ttttcttatg 83580
atttgtagga tglataagcc ctttgagata tgagttacat ttagtttttt caagtttggt 83640
tgtctttcag ctttgtttat gatagcttct atcatacagg tgttttggat tttcatattg 83700
tttgactca cagctaagat tgattacagt gacagagcta ggatgtgcag ccaggttata 83760
gggggaagtg gccctggtag agtctggagg gatccgtgta caggcttctt tccctcccct 83820
gaggtccaca caaaaataca gcaacatgct ggtcctgcag gtaccctctg cctaacatga 83880
gccacaatte cagactcaca gaagaaaagc aggtgttcgg cataaacat gtgtttcaaa 83940
tagtctgggc atggtagacc acttgttatc agctagggaa agtttatgtc agcgtaagaa 84000
actgttcacc agataccccc aagagccagc cttctgtct agggatgttt tagtttttta 84060
gttcattttt ttttttaact ttaaaatttt ctgttcatct gcaatttgtt agatatgaag 84120
tatgtgtcta atttaatttt lgtttttggg tgcceccaat aatgtttaca gaagaatttt 84180
tctgcactaa ttggcttgag ttacttacat tctcatagtt cctctagttc agtagtttca 84240
tttattattt tgttatatca atctatctgt ctgctcatct attagaagca tctctgtttt 84300
tttttttctt tttttagaca gagtcttctt ctgtccccag gttggagtgc agtggtgcaa 84360
ccatgcctcc ctgcagctcc agggctcaag tgatcctccc acctcagctc ctgagtacct 84420
gggactaccg gcatgtgcca ccacaccag ctaattttta cattttttgt agagacaggg 84480
tctccctaag ttgcctgggc tggctcgaag ctccctggctt aagtaatcct cccctcttgg 84540
cctcccaaag tgcctgggatt acaggtgtga gcaactgcac cggctacaaa gtatacttct 84600
taattatgtt agcttaatgg tatttatgag gggatcagtt cccctgttgt tctttagaat 84660
ttctaggata ttctctttaa ttgattttgg gatgtgaaca atagaatcaa ctttactttg 84720
tagattgatt tagggagaac ttatacctca gatgttaagt caacctgtcc agaattgtgg 84780
atgctttcct atttgttcag aactttttaa attacctcag aagcacatga aatttaaagg 84840
atcttaaaaa aaacttaag attatttcac atagctcttg cacatttctt gataaatgaa 84900
ttctcaggta ttctctgtt ttgtlacta alagttactt cttatggggtt ttttttcccc 84960
tgaaaatcat ttatcaaacg tatgtggctt attttctgaa ggatgtttga taattttgga 85020
agatatgaaa gtcttcatat tttaacaagg ttgaggtctc ttaagctgc atggttctca 85080
tgtcagctcc caaagcagaa gacggcatgt tgaaaaatgc cgtagagaag atacttcttt 85140
tccacctgtt ttcaactcat atcatcttga atttcagggc acctttccat gctcctagtg 85200
cttgctatct gtttattatt ttccctctcg aataccctga actccagcat gttctgctgt 85260
aattctggcc tcccggcat cttggactcc tgtttccttt gctctgtcat ccccgggtc 85320
agctcctgct gcgcagcttc tcaagctgaag tgcgtttgga gtgccclggcg lgtcttctgt 85380
gatctttgag tattgcectt ggtttccttg gttcctctg ctgagttgct cagcgtctcc 85440
actccccatt tcttgtgtgg cccttctctg actcctctga ttctttttgt cttcctgtgt 85500
ttcttgcttt ggtttcgagt ctccacagaa cttttgcagc tcttctgaag acctggaagc 85560
ttttcatctt taattctcat ctcatgacct cttttccctt ctttgagagc tagaacttcc 85620
catggtgaac ttctctttcc agaattccat gccttctttt cctcccactt tacctgttgt 85680
ccaggagagg tcagattgct gtgcatattg gaggagaacc ctttcttccc tgggtcttcc 85740
atctcacatg acatcaccac atcacctcgt tccctggacc ctcaagttgt tcaactgtgg 85800
atttttcttt cctttggctg gccctagggc acaccaggt tgactagcgt agtcatggta 85860
tttagatcca ctacatattt cagtttctgt gctctgtctt tgctgtcttc tgacttcgcc 85920
cagagaaagc ttctctttca caagggttct tagatttatg ttactgagc accttctttt 85980
ctgaggcagt gttttaccaa tattttttt cctagtcagt ctgccttac ctttctgttt 86040
atgcatgtct ttggctctga cccattctct gagtctgtaa aatagaattg ctgtataatt 86100
taattacatg aaatccttta gaatcttaac acatcttaca cctgatttaa tattttattg 86160
tatcaaatat gaaccaacc tatgtgaatt tgacagtgat ttctcccagg gatcctagtg 86220
tataaggaat aggacttagt attttctatt ttttgatata ccacatacca gatactgatt 86280
atgatggaca tttaaccttt ttttctcat atgaaagaaa gttaggaatt atttcttcca 86340
gtagcgccag tgtaacctga aagcctttga aagagtagtt tttgtatagc tatctgaaag 86400
gaatttcttt ccaaaaatatt tttccagtc tgacaacaaa cagcagaca caccctgcaa 86460
ggtagtgta cggcgccgca cagtggaggc atctgctgca gccgtcagat tttgtgtctt 86520
tggttgtaca ttatgagatc gtgacagggc cagtaaccgt gtgttctctc cttcaccctc 86580
ccaaggtcac gctggatctt cagaacagca cggaaaagt ttggaggttt ctccgctcag 86640
ccttggatgt tctttctcag ataactagagc tggccacact gaggacatt gggaaaggttt 86700
gtgtcttgtt ttttctctt gggttgtgge tggcacactt gatgtgcgtc ttctgggctg 86760
agtctcatct ggatggagcc tggttctcca ggggtccctc gggagactcc tccctgcccc 86820
acgtgcttgc gtcacaggac ccaagctcga cctctgcctta gccatgaagt ttagggggaa 86880
gtttctattt gtattctatt tttgtctgtt atcatgtatt agcttagacc cagtttagtt 86940
tgaaaaatca gtgggtttca aaatgtgttt tlagagctct ttatttctta acttgacctt 87000
ttcaagtgga aaggggcaaa acagacgggt aagggggcgg ggcgggaggt gtgactgtct 87060
cttttgtccc tgaggaagta acagagctgg ggttgacagt catattctct gacacagata 87120
gtctctgact tatctcacag aaagtcagcg gcagagcctg agttaaagt ctcgtagatt 87180
ttctttttct ttttttggg ggctaatttc agttttatatt atattttgtt atttatttat 87240
tatactttaa gttctgggtt acatgtgcag aatgtgcagt tttgttacat aggtalacac 87300
gtgcccagat ggtttgctgc acccatcaac ccatcacta cattaggtat ttctctaat 87360
gttatccctc cccagctccc ctactcctcc atgggccccg gtgtgtgatg ttctctctcc 87420
ttgcccagat tgttctcatt gttcaatttc cacttgtgag tgagaacatg cgggtgtttg 87480
ttttctgatc ttgtgatagt ttgctgagaa tgatggttcc cagcatctc catgtcctg 87540
caaaggacat gaactcatcc ttttttatgg ctgtatagta ttccatggtg tatatgtgcc 87600
acattttctt aatccagctc atcattgatg gacattcggg ttggttccaa gtcctttgcta 87660

```

[0024]

```

ttgtgactag tgccacaata aacatacatg tgcattgtgc tttatcgtag aatgatttat 87720
aacctcttgg gtatatgccc aglaatggga ttgctgggtc aaatggtatt tctagttcta 87780
gacctttgag gaatgcgccag actgtcttcc acaatagttg aactaattta cactcccacc 87840
aacagtgtaa aagtgttccf attttccac aacctctcca gcactgtttg tttcgtgact 87900
ttttaacgat cgccatccta actggcgtga gatggtatct cattgtgatt ttgatctgca 87960
tttctctaat gaccagtggt gatgagcatt ttttcgtatg tctgtttggt gcataaatgt 88020
cttcttttgc gaagtgtctg ttcatactct ttgtccattt ttgatggggg ttgtttgctt 88080
tttttctgta aatttgttta agttctttgt agattctgga tgttaactct ttgtcagatg 88140
ggtagattgc aaaaatttta tcccattctg taggttgccf gttcaectcg atgatagttt 88200
cttttgctat gcagaagctc tttagtttaa ttagatcccg tttgtcaatt ttggcttttg 88260
ttgccattgc ttttgggtgt ttagacatga agtctttgcc tatgcctatg tctgaaatgt 88320
tatggcccag gtttcttct aggattttta tggcctaggg tcttatgttt aagtctttga 88380
tccatcttga gttgattttt gtgtaaggta taaggaaggg gtccagtttc agttttctgc 88440
atgtggctag ccagttttcc caacaccatt tattaatag ggaactcttt cccattgct 88500
tatgtgtgtc aggtttgtca aagatcagat gatgtagat gttgtgtgtt atttctgagg 88560
cctctgttct ttccattgg tctatatatc tgttttgta ccagttacct gcagttttgg 88620
ttactgtagt gttgtagtat agtttgaagt caggtagttg gatgcctcca gctttgttct 88680
tctagcccag gattgtcttg gctatgcagg ctcttttttg gttccatag aagtttaaaa 88740
tagttttttc caattctgtg tctatatatc tgttttgta ccagttacct gcagttttgg 88800
tctataaatt actttgggca gcaaggccat tttcagata ttgatctgct ctatccatga 88860
acatggaaatg ttttctatt tgtttgtgtc ctctcttatt tccctgagca gtggtttgta 88920
gttctcttg aagaggtcct tcacatccct tgttaagtgt ctctctaggt gtttcatcc 88980
cttagtagca ttttgtaagt ggagttccact catgatttgg ctctctgttt gctctgtatt 89040
gggtatagga aatgcttgtg atttttgcac attgattttg taccctgaga ctttctgaa 89100
gttgctaatc agcttaagga gattttgagc tgaaccaata gggttttcta aatatacaat 89160
catgtcatct gcaaacaggg acagttttac ttcctctctt cctattttaa taccctttat 89220
tgccttctct gcccgtattg cgtggccag aacttccaat actatgttga ataggagtgg 89280
tgagagaggg catccttgtc ttgtgccgtt tttcgaaggg aatgcttcca gtttttggcc 89340
atcaglatg atattagctg tgggtttgtc ataaatagct ctactatgt tgagatacgt 89400
tccatcgata cctagtttat tgagagtttt tagcatgaaa ggctgtttaa ttttgcmeta 89460
ggccttttct gcactctgtg agataatcat atggtttttg ttgttggttc tgtttatgtg 89520
atggattacg tttattgatt tgcgtatggt gaaccagcct tgcattccag ggatgaagct 89580
gacttgattg tgggtgataa gctttttgat gtgctgtctg attcagtttg ccagttttt 89640
attgaggatt ttcacatcga tgtctatcag ggatattggc ctmetaatct cttttttgt 89700
tgtgtctctg ccaggctttg gtatcaggat gatgctggcc tcmetaaatg agttaggagg 89760
gattctctct tttctattg attggaatag tttcagaagg aatggtacca tctctcttt 89820
gtacctctgg tagaattcgg ctgtgaatcc atcctggact tttttgtt agtaggctat 89880
taactattgc ctcaagtta gaacctgtta tcagtctatt cagagattca gctttttct 89940
ggtttagctc tgggaggggt tatgttccca ggaatttatc cattctctct agattttcta 90000
gtttatttgg gtagagatgt ttatagttat ctctgatggt agttttgatt tctgtgggat 90060
cggttggtgat atccccttta tctgttttat tgagtctatt tgattctct ctcttttct 90120
ctttattagt cttgctagcg gtctacctat tttattgatc ttttmetaaa accagcact 90180
ggattcattg attttttttg gagggttttt tttcgtgtct ctatctcctt cagttctgct 90240
ctgatcttag ttattttttg tcttctgcta gcttttgaat ttgtttgctc ttgctttct 90300
agttctttta atttgatgt taggggttga attttagatc ttttctgctt tctctgttg 90360
gcatttagtg ctmetaaatt cctctacac actgctttaa atgttccca gagattctgg 90420
tatgttgtgt ctctgtctc attgtttcc aagmetaatt tttattctgc cttcattctg 90480
ttatttacc agtagtcatt caagagcagg ttgtcagtt tccatgagt tgtgtgtgt 90540
tgagttagat tctcaatcct gagtctcaat ttgattgcac tgtgtctga cagacagtt 90600
gttgtgattt ctgttctttt acatttctg aggagtgttt tacttccaac tatgtgtca 90660
gttttagaat aagtcaatg ttgtgtctag aagaatgat gttctgttga tttggggctc 90720
agagttctgt agatctctat taggtccgct tggccagtg ctgagttcaa gtcctggata 90780
tcttgtttaa ttttctgct cattgatctg cctaataatg acagttgggt gttaaagct 90840
cccactatta cgggtgggga gtctctttgt aggtctctaa gaacttgcct catgaactg 90900
gggtctctg tattgggggc gtgtatatt aggatagtta gctctcttg ttgaattgat 90960
ccctttacca ttatgtaatg gcctctttg tctccttga actttgttga tttaaagct 91020
gttttatcag agactaggat tgcattccct gcttttttt tgccttccat ttgcttgtta 91080
gatcttctc catcccttta ttttagacca atgagtgtct ttgcatgtga gatgggtctc 91140
ctgaatacag cacaccaatg ggtcttgact cttatccaa tttgccagtc tgtgtcttt 91200
aattggggca tttagccat ttacatttaa ggtaaatatt gctatgtgtg aatttgatcc 91260
tgtcattatg atcctagttg gttattttgc ccgttaactg atgcagtttc tcatagcgt 91320
cagtagctct tacaatttgg catgtttttg cagtggctgg tactgtgtgt tctttccat 91380
gtttagtct tcttccagga gctcttgtaa ggcaggcctg tgggtgmeta aatctctgca 91440
tttcttctg tgtaaaggat ttatttctc gttcacttat gaagcttagt ttggctggat 91500
atgaaattct ggggtgmeta tactttttt aaagaatgtt gaatatggc tcccactct 91560
ttctggctg taggatttct gcagagagat ctgctgttag tctgagggc tctcctttg 91620
gggtaaccog accttctct ctggctgcc tttcttcat tcaatcttg ttggatctga 91680
tgattatgt tcttgggtt gcttctctg aggagtatct ttgtgtgtt ctctgtatt 91740
cctgaatttg aatgttggtc tgccttctg ggttggggaa gttctcttg ataatact 91800
gaagagtgt ttctaacttg gtctattct cccatcact ttcaggtaca ccaatcaac 91860
gtagatttgg tctttcaca tagtccata tttctggag gcttggttca tttctttca 91920
ctctttttc tetaacttg tcttctcgt ttatttcat aatttgatct tcaatcactg 91980
atactcttct ttctgcttga ttgaatggc tgtogaagct tgtgtatact tcmetaaat 92040
ctcgttctgt ggttttagc tccatcaggt catttaagct ctctctaca ctggttatc 92100
tagccattag tctaacttt ttttcaagtt ttttagctc cttgtgatgg gttagaacat 92160

```

[0025]

```

gctcctttag ctcgagaag tttgttatta cggaccttct gaagcctact tctgtcaatt 92220
catcaaacctc attctccatc cagttttgtt cccttgcctgg tgaggagtgg tgatcccttg 92280
gaggagaaga ggtgttctgg tttttggaat ttccagcctt tctgctatgg tttctcccca 92340
tcattgtgggt ttatctacc tttggctctt gatgttgggtg acctacggat ggggttttgg 92400
tgtgggtgtc ctttttgttg atgttgatgc tattcctttc tgtttgttag tttccttct 92460
aacagacagg ccctcagct gcaggtctgt tggagtttgc tggaggcca ccccaggccc 92520
tgtttgcctg ggcatcacca gcagaggctg cagaacagca aatattgtg cctgatctt 92580
cctctggaaa catcgtccca gagcacgaag gtgtctgctt gtagaggtg tttgttggcc 92640
cctactggga ggtgtctccc agtcaggcta catgggggtc agggaccac ttgaggcagt 92700
ctgttcatta tcggagcttg aatgccgtac cgggagaacc actgctctct tcagagctgt 92760
caggcacgta tgtttaatc tggagaagct gtctgtctgccc ttttgttcag atgtgccctt 92820
ccccagagg tggaatctag agaggcagta ggcttctgt agctgcagt ggctctgccc 92880
agtccagct tcctgtctg tttgtttaca ctgtgagcat agaaccacct actctagcct 92940
cagcagtggt ggacacccct ccccagcca agctcttgc tcccaggctg atttcagagt 93000
gctgcgctag cagtgagcaa ggccccatgg gcgtgggacc cgctgagcca ggcacaggag 93060
agaatctcct ggtctgtctg ttgtgaagac tgtgggaaaa gtgcagtatt tgggcaggag 93120
tgtactgtct cttcaggtag agtcactcat ggcttctctt ggcttggaaa gggaaagctcc 93180
ccgacccctt gtgttccca ggtgaggcaa caccgccccc tgcttcggct tgcctccgt 93240
gggtgcacc cactgtccc caagtcccag tgagatgaac taggtacctc agttggaaat 93300
gcagaaatca cctgtctctt gtgtcgtact cactgggagc tgtagactgg agctgtctct 93360
atcggccat tttggaagca tcccttgttt ttgaggtgg agtcttctc tctgcccag 93420
gctgcagctg atcggcaca tctcggcca ctgcaacctt tgcctcctgg ttccaagca 93480
ttctctacc tcagcctccg gagtagctgg gattacaggc acctgccacc atgcctggct 93540
aattttttgt atttttagtg gagatggggt ttaccacat tggccaggct agtctcgac 93600
tctgacctt gtgatccacc caectcagcc tcttagagt ctgggatcac aggtgtcage 93660
caccagcccc agccatattt tcagatctcc ctctctttgc cctaaccac tgtgcttaat 93720
aagtagttt tagtggccag cagtctccat gtataacaca ttttagcaaa atggaaaata 93780
ctatatgtt taaatttgaa cgtgagatta tactgaaata aaaatcatct aactgggatt 93840
ctttaaatag taagatttc tttttgtat gtgggtttt ttttaacctt attattatga 93900
ctgtcatata tagaaaatgg tgttttctag ttacagctag tgaatgtatc aaatgctgccc 93960
llatccaaat aataaaagta aattattaat aagtcacaat ttaatgaaga ttgatgttag 94020
ttgatcttta tattcttgaa atcagccata tggttgtgtg tgtatgtata tatttttaaa 94080
ggatcataaa gataataagc tcatctctga aaatttttac atttggcata agaataactg 94140
gataattaag catcttattc tctggcctgt gtctttacag ttaaaggtag atttactac 94200
ctctcctttt ttgtttttct aagtctcatct tttttgctgt ttcaagacag aggccattt 94260
lagclllc gcalalccll llgtttgtac ttggaagcc tcacctgctt aattgtttag 94320
ttttatccg tggctcttta gagggggata ttagggtag aagctttcac aggttctgtg 94380
ttgcacttgg cccctgactg ttttgaggaa tctcctcac tgactcacag catggcaagg 94440
ttcagatct cttctgcca cacagcagtt ctgaggcagc tggaaagata tccagatgct 94500
tagattgtca ggccaggctt gagatataca aactattgag ccttatctgt gaccttgcct 94560
aggctgaaggc atcagagccc ctgcaccaac atgcataggc ctctgcatgt gtgcggggct 94620
gggtgtttag gtctgagcac aagtgtagct ggagaggtga gcttgatgtg gcgacgggta 94680
tgagcaggtt ttcttcagac ttctgtgagt ttacctagtt ccaggattta aaggcacaga 94740
gactttagaa ttaaaataga atcattttct ttttctaaat agcaacacta ggaataaaaa 94800
ataataatc cacattctg acaggtaatg tttttcttg tcttctaate cttatttatt 94860
ccatactcat tttatacat aattgaaatg tattatgcat tggattttc ttttgatta 94920
tattatagac gatttttcat gtaactcctt actgttccat tttatatgt ttgtctggtt 94980
taagacttta tctgcaaac gggaaactgt ctctacaaaa agaaaaacaa aaatagttgg 95040
ccgcagtggc atgcgtctgt ggtcccagct actcggggct gaggtgggag gattgcttga 95100
gccttgggag gttgaggctg caaagagcca tgatcatgcc attgcaactc agcatgggtg 95160
acagacttta tactgtctgt tttgggtgat ttgataatga tatgccctga ttagtttt 95220
ttatatcttg tgtttctgtt gcctgggttt attgaggttg ggctctgctg ttcatagtat 95280
tttaaaagt tggaaaattt taggccattc ttctttctt tctttcttt tttttttt 95340
gagacagtgt ctgctctgt cgcctgcgtt ggagtgagct gacactatct tggctcactg 95400
caagctctgc ctctgggtt cacgccattc tctgctca gcctcctgag tagctgggac 95460
tacaggccgc tgcaccacg cctggctaatt ttttgtatt ttttagtagag acgaggttc 95520
actgtgttag ccaggatggt ctcaatctcc tgacctctg atctgccgc ctgggcctcc 95580
caaagtctg ggattacagg cgtgagccac tgcaaccagc taggccatta tttcttcaa 95640
gattttttt ctgcccctg tcccctctt tttccctctc ttaaaggggc tgtgatttcc 95700
tgaatgattg cttagtgtt tcccatagct tactgatgct cttttcagt tttgattgtt 95760
ttatgtgtt tctgttttgt atagtttcta ttattgtgt ttcaagttct ctgatctttt 95820
ctctacagt gtctactctg ttgttaactc gtaaatctgt tgttaactct gtccagcgta 95880
ttttttttt tgtttttgaa acagtctcac tctgttccc aggctggagt ttagtgggtg 95940
gatatacagct cactgcaacc tccacctccc aggtcaagc aattctctg cctcagcctc 96000
ccgagtagct gggactatag gcacgtgcca ccacacctgg ctaatttgtg tatttttatt 96060
agagatgggg ttcaccatg ttggccaaac tggcctgaa ctctgacct caggtgattc 96120
atccgctcg gtctcccaaa gtgttgggat tataggcatg agccaccgtg tctggcccct 96180
gttcagtgtata taccactaat tttgttttta tctctagaag tttgatttag gtcttttaaa 96240
aatgtctccc tgtgtttctg tttagctttg tgaacacaa tgtataaact gttttaaat 96300
cctctctgc tagttctaag atcttctaata aacttcccag ttcttgggt tctcattgg 96360
ttgattgata ctctctgtt tgggttgtat tttcctgct ctttgtatgg ctgccaattt 96420
tttattggat gcccaacct gtgaatttta ctttgttgg tgctatata ttttgtgtc 96480
ccatagact tcttagctt ttttctgagg ttagttagt tacatataga tggtttact 96540
ttttggctc tctttataa tttgtcagat gsgttggagc agtgccttag ttaggactaa 96600
ttttttttt ggactaatta ttctcttta ggaataatta ggtacctgct ttaggagcca 96660

```

[0026]

序 列 表

```

agaccatcct gacttctcta cctaataaac cagaaaagtt gggttttcca gtcgcgctgc 96720
tgagaacagt gactttctag ccctgtgtga gcgctgagct ctgctccttc taatccttc 96780
caatgcttct ttccctggcc tcaggagatt ttctcacaca catatctctg ctgagttctc 96840
gagagggacc ttcccagat ctccagagct ctctctgtct tgtttctctc tctctgtgtc 96900
tctgtcttat gaactgtggc tgtcttggtc tccttagatt ctccagacct cttcaattca 96960
gagggttgcc tgtccctcct ccttgtgcca cagcctagga actctctcaa agcagcgagt 97020
tggggcagcc atagggctga cttagtctct cgtctcccag ggatcactgt ccttcatlgc 97080
tcatgtccag tgtcttgagg actctggggt ttgtctgttt tgttttttgg tttgctttgg 97140
ttgtctcagg caggagggtt aaccagctcc ctccacctca ttgtgetcag tagtggagt 97200
ctcactctat tacatttagat attagtattt gtagcagagc cctgggtccc tggtagttgg 97260
ggagctcttg aaagccaga aacagcatgc ttctcacct ttccagggc tttagttct 97320
ggtagcacatc aagcattcca tacacatttg ttaaagtctt ttgttagaca agtagtgatt 97380
cacaggttct atttgtaatt tttcagttt acatgtattg ggtatctgct gggagctagt 97440
aaaaacaaaa agtgggtgtg gacaaattca attctgacaa gaacaacctt aaacacttag 97500
aatatacttt gagcatatca gaatttataa aatgtgtggc ccttgagtat ttgaaacca 97560
caagaatcta ttgcttatta gtagaggata ttttgttaaa caagtggaga gagaggcatt 97620
ttcagtctaa ttgggtgttg cttttagcag ctgatggaaa ccagttcgtg attagccagg 97680
cagtggtgaa acaggtcttg cattctgaat gcctaggtat ctaggcattc agaagtggtg 97740
cgctctttga gttagcatct tcttcttctc tgattctttt ttttttttcc ttgagatgga 97800
ctttcgtctc tgttggccag gtaacaactc cagtgcaatg gcgccatctc ggctcactgt 97860
aacctctgcc tccctgggtc aagcgtatct cctgcctcag cctctcaagt agctgggatt 97920
acaggtgtgc gccaccagcc ctggctaatt ttgtattttt ggtagagatg gggtttctc 97980
atattgttca ggctggctct gaactcttga cctcaagtga tgcacctgcc tgcattctcc 98040
aaaaatgctg gattacagge gtgagccacc actcccagcc ccttcttgat tcttgaagg 98100
gacattgggt gctgtacatc tcgttataga tgttgataaa aatgcttgtg agaagagtaa 98160
cattaaggtt gttatltggc catttttga gattatttta agacaattct aggactgttc 98220
tgtggtaaat cacacattgc tgtatcatag ttgtgttcac tgaacatatt caggggctct 98280
acagatgcag ggctcttagc tgccttgccac acttctgaaat tctgtccctg cgaacaggac 98340
tgataccta atagacaaca ggtacttgat aacagtttat tgaattaatg agtgaatgaa 98400
cagatacata aatgcatgaa agaagtggtg taatgtatat aacttggtt tcaagacttt 98460
ttactgactg ttcaaaataa gaaattgaaa actttcctct gattttctc tactatttac 98520
acaattttaa tggaggttat ctgtacactt caatttctgt ctaggattcg tacaataacg 98580
ggctcactct gagtcgctta atgtctcact tgcctttcta cagtgtgttg aagagatctt 98640
aggatacctg aaactctgct ttagtcgaga accaatgatg gcaactgttt gtttcaaca 98700
agtaagagct tcatctttt ccttctctgt taagacgttc gggtagtaca gcaaacgct 98760
gctactcctt aagagggcag cgctgttggc ataactagct gggagattg tggggctcag 98820
cgcagcactt ttggctcag tccatgattg agccaagagg ccactcttcc cttcactccc 98880
caggaggagc aggtctgtca ctgtggaggc cagaggacac cagaagctcc tctgcaacct 98940
cgctagttaa cttccagctc ctcgagggtt ctgtttagaa tgcctcaact catttagaat 99000
tgcaaggaaa cccaaaagc ctatttaagg tacaacagc acttcataca atatctcatg 99060
aggtattaat agtgattcac aggaagaatt tcacgctgtg agtctttgct aacatctcca 99120
gttatttaca gatggattg atatttgtgt gggagattct taaaagtgtt gttcacgcca 99180
cattgttgat gcctcatttt ttctactgta gttgttgaag actctctttg gcacaaactt 99240
ggcctcccag tttgatggct tatcttccaa cccagcaag tcacaaggcc gagcacagc 99300
ccttggctcc tccagtgtga ggccagcctt gtaccactac tgcctcatgg ccccgctcac 99360
ccacttcacc caggccctcg ctgacgccag cctgaggaac atgggtcagg cggagcagga 99420
gaacgacacc tcggggtaac agttgtggca agaagctgtc cgttgggtgga agcacgaaa 99480
agcaagcagg aaatactttg taaaagaata aaaaacgaaa atgttagcga acatcttcta 99540
atagtctgct gtattcagag aactctagga gatataatg gttgatgcaa agatgattta 99600
aggcatagcc cggccttcca agaagtgtgt ggccagtgag tgagatgggc ttgggactta 99660
cacatctcag aggtgggggt agaggaggag gaacactgag tgggctgaga agcagccagc 99720
tctcattgcc aaagtgtgtc agcaaacagc aatgcagttc ataagtccc caccacttca 99780
aagcacagga cctgtagagt ggtgtggcat gtgttgggtg cactttctag gcctgtaaca 99840
aggatgaaag aacagcttca tagcagcaca gtagtctggt tgttcagagg tgtgtgaaag 99900
ccatagaagc atcttgata tattaccttg tgtttgtca gctttatgac tagaagtctc 99960
ttttactta aatttgtttt tttttttt gagacggagt cttgctctgt cgccccagct 100020
ggagtgcagt ggtgcaatct cagctcactg caagctctgc atcctgggtt catgccattc 100080
tctgctca gcctcccag tagctgggac tacagggcc tgccatcacg cctggctaac 100140
tttttttgt atttttagta gagacggggt ttcacctg tagccaggat ggtctcgatc 100200
tctgacctc gtgatctgcc cgtcccggcc tccaaaagt ctgggattac aggcgtgagc 100260
cacgcgccc ggcctctttt cacttaaat tatgtttgtg tttttaatgc ctagtataca 100320
ggaacttcta aattgcctta agtatgaaca ggtatttag ttgctaact gtatagtagc 100380
aataaatgaa tcccttgttt ttcttttat aaatttagcg attaaatagc tacaattaaa 100440
aactagagt caggagtcaa gaaaaatac catgttccag gctgtatgtt agtgatgtac 100500
ttactatata ttggagtttc aggagtaagt ctgtttcaat gctttctgta accatttggg 100560
gtattaataa gcatgtgagt gtgtgcatg ttgggttaat ttcatatag tttcttagaa 100620
gggatatcat tgatgtaaat attttaagg cttgtcctcc aaaaaaatca tgtaatttct 100680
tctaaattac tgatctttta aatgaccttc accttctct caaatctcac ttaagactgg 100740
gctgagtagt cagtttctct tagcagaaaa aagctcagac ttgagtagcc tctgagagt 100800
gaggagactt gatggctgtc aggcagctgt aaactctaaa tagagtgtca ttatctgaag 100860
aggcgatgc tgccacactg agtggccttt caagtgttt ctcaatctga cacgttctga 100920
tctgtgtaat gtgaaattgg tttagcagg agtatatctg agtgcagagg agattattta 100980
aagatatct cattctctgc ttccctttaa ttccatttg gcagatgggt tgatgtcctc 101040
cagaaagtgt ctaccagttg gaagacaaac ctacagagtg tcacaagaa cctgtcagat 101100
aaggtaaatg gtgccgtttg tggcatgtga actcagcgtg gtcagtgtca gagaggaac 101160

```

[0027]



tggagctgag	actttccagg	tattttgctt	gaagctttta	gttgaaggct	tacttatgga	101220
ttctttctt	cttttttct	ttttataga	atgctattca	taatcacatt	cgtttgttg	101280
aacctctgt	tataaaagct	ttaaaacagt	acacgactac	aacatgtgtg	cagttacaga	101340
agcaggtttt	agatttctg	gcgcagctgg	ttcagltacg	ggttaattac	tgtcttctgg	101400
atlcagatca	ggtttgtcac	ttttatcttt	catccatcat	acctgttcc	aatttagtac	101460
aaattaccct	aaaagacact	gaaatctact	ttaaagaaat	gtggcttca	tgtttccctc	101520
atcagttgct	gctgcttate	ttttcatgc	acctagctgg	tgcagaaggc	ctggggcata	101580
gccagctca	gcaagtacgc	atccttgccc	cagctccctg	gactcaaggc	taacctgggg	101640
ttggctgta	gggatttcca	aaggtttgtc	ccatccactt	gcctcccctc	caaaataagt	101700
ttgaatttaa	attgtgagat	acaatataga	tttattgttt	ggggaacatt	tttgcaaaat	101760
ctagagttag	tttaaacaga	ttatcaatta	ttaccataat	tgatcatctg	cagtttcaag	101820
ctatctaaca	ggttcactta	cctctttaa	aaggaatgga	atntagcagg	acagtaactg	101880
agaccctg	tcctggagtc	catgtgggag	ctgtgtggct	ctgcacaagc	atltgcacgc	101940
ttcccctctt	gactgcatta	ccttccctct	atagttgctg	tgggcaccag	atcttggtca	102000
gtcctgtccc	ttcatgatgc	acattttcct	caagatcgt	cccagttaa	tcactgcaga	102060
tgaacctgcc	ttttcatcgt	caaaatttaa	ctgtcatttt	ttagccgtga	tcttgggcta	102120
ctttcttatg	tggggtagga	atatttgtga	gttagaaata	ttacacttct	ctatttcctt	102180
ctagacgtaa	atctgttaat	cctgtcagca	ctgttactca	cctgaaagg	tctgtttccc	102240
taggagaact	gagggcactc	ggtcaaacat	gattttccac	agtgggtatt	gggtgtgtat	102300
ctgcttgttt	ttttgttgt	tgttgtttgt	tttttttgt	ttttttttg	agatggagtc	102360
tcgctctgtc	accaggctg	gagtgacagg	gtgcgatctc	ggctcactgc	cagctccgcc	102420
tcagagttg	acgccattct	cctccctcag	cctcccgagt	agctgggact	acaggcacc	102480
accactacgc	caggctaatt	ttttgtattt	ttagttagaga	cagagtttca	ctgtgttagc	102540
caggatggtc	tcctatcct	gacctcgtga	ctgcccgc	tcggcctccc	aaagtctgg	102600
gatgacaggc	gtgagccacc	gcgcccggcc	tggggcttgc	ttltaatgaa	ggaggcatca	102660
aggggtgggc	tttgcgttgg	cttgatgctt	tcactttct	ttcacaaaac	ctgtccgaag	102720
aaaatccgct	taaatgggce	attgctctcc	tcaggaata	gtcattggga	acttcttttc	102780
ctttcctttg	acactaggag	gctgactggg	gagaagccct	ggtctatggc	tgtgggcagc	102840
agggctgtg	aggagcagc	tctcagggg	gcacgggtac	cccaaggga	gccagagccc	102900
lgalltgttc	catctagta	agaacaaga	ctgctctggt	ttcatgtttg	ttctgattgc	102960
ctttcatcaa	ccggtcccct	ttctcccagt	tcttaagatt	cagtacagtg	acagttttat	103020
gaacaagaat	agaacactag	aacagacaaa	ccattgaact	ctatgtgat	aaagatttat	103080
tgagctcctg	ctgtatgttt	gcatctgccc	cagaggctct	gagaaaacca	ggccatatgc	103140
tcctatgctt	atccatggaa	gctcccctgc	aggttgggaa	agctgacagc	tgcagggaat	103200
acagtgtgac	acaaaactgg	cctccatgca	gcccttacgt	gtcgcctctc	agatggttgg	103260
gggacgaagg	tcgactcctt	tgggtatctt	attactaaac	cagtttcagg	gaatctgtgc	103320
cacctatct	gccattaacg	tgaacagatg	agtcccccaag	gtglaatttt	gggtatgttc	103380
tgatgtctct	tggaaattat	tatttgtttt	tccaatgaga	ttcacctca	gggtatagta	103440
aagttgttga	ggggattcct	ggatgtgttc	tgcaattatc	taggctgatt	tcagaataga	103500
gttatgctta	tagtcaaatt	tatcagctgt	caagaatttt	attttaaatt	tatgcagata	103560
agcagagga	aaagaagcct	ggtttttaca	ttttaatcct	attattgatg	tgaattttta	103620
ttttccttcc	tgtaggtgtt	tattggcttt	gtattgaaac	agtttgaata	cattgaagtg	103680
ggccagttca	ggtaatagca	ttttattatt	ttgattttt	ttcttcttct	tgtgtactta	103740
catgtaattt	agtttattaa	gtgaatgttt	aaactactgt	taggcatttt	tgtgtttttc	103800
tttaaatgga	aatctgacta	acatactgtg	catttttget	tccttataaa	attaatgtat	103860
atctcaagac	ttgtttggaa	gtagttatgt	atctgaaaat	tccatatggt	gtcagttatc	103920
attgcacatt	tcaaagcatt	taattgtgtt	gacagatggt	ggaatgaaat	cttgtgtgtg	103980
agcattaat	tttaaatctt	cttagagaaa	gcagttttat	ataatgttgt	ctttagtaat	104040
tattatgcat	ttgtattctc	tgcagctttt	tcttgcctaga	tgttgaggtt	ttaacttctc	104100
ttgctagctc	attacaggtt	tataattatt	aaaagttaaa	attctttttg	tacctaaaat	104160
gcttaataaa	cattgtaatt	aggaaaaatt	agtgacagaag	gaaagtgttc	ccagattccc	104220
tgggtactgg	aaacatagtg	tttttcttaa	ttacatgaca	cctccactgt	gttttggggc	104280
aagttactgt	ttctcttttg	agtttcaatt	tcttcaagag	caaagaggca	gaggagagct	104340
aggaagatcg	tagctgtctg	gccctgtgtc	cgctgggtgc	cttctacctg	ctgctccga	104400
acctttacac	atgtccctgc	tctgcgcgag	ggcacagatg	ggatgcactg	tggcaggggt	104460
ggggttagag	tagatcacgg	acacctgtta	gcttgatgtg	tgcttgcctg	caaggttgaa	104520
tcatgaatta	ttttatgttg	cttatattga	tatgtatctt	aattttaaaa	gaaaggtcta	104580
aatggatggt	ttgtttttta	gggaatcaga	ggcaatcatt	ccaacatct	ttttcttctt	104640
ggtattacta	tcttatgaac	gctatcattc	aaaacagatc	attggaattc	ctaaaatcat	104700
tcagctctgt	gatggcatca	tggccagtgg	aaggaaggct	gtgacacatg	gtaacgggac	104760
acacctttca	ctgtctctt	cggtgtcctg	atgtgcttgg	cagtgctcgt	tttcatatac	104820
ccactllgaa	cglttgcagt	ggcagccatg	tgcttctcag	gctctgcag	tgtgtctgtg	104880
tatgtgaagg	tactggttag	agacgtttca	aaagagaaga	gagcatattc	tttactctca	104940
gcaatttgta	atcttctcag	ggaaaaaat	tcaagaaca	gtaagataac	ctaagggtaca	105000
gatagattct	gaatataaag	ttcctgttca	ttcacatgaa	acgctaaaag	ttcttcaact	105060
gatcttagcc	aaaaggccaa	gaagcgatgc	aacactaaaa	attctttaa	cgaacttgcc	105120
gtgaatttaa	ttttgatctc	tcattccagt	gtattggaga	tatagtttga	cttgggttca	105180
gggctttctg	ttttgcctga	tgattttgct	ggagcttaaa	taaggaaccc	aggagatggc	105240
cagctgtgca	agccccagc	ctgtggaagg	agctagtgtg	gttttatgaa	tgagtgtcaa	105300
atctttcttt	gagctttttg	aactgatctt	ccagcattgc	cctattgacc	cctccctgac	105360
tcctttgctg	gaatctgtag	gcttttgaac	tttgacaggg	acacatctca	agacccttgc	105420
aaactcccag	atgtgagaat	ggcactacta	cttagagctt	tttcgactca	gcgtgtgtgc	105480
agaagacat	caaccgggct	gtgttgcgag	cgaggccctt	ggctgacctc	tcagttgtta	105540
catagctaa	ccagtttagt	tttgccacgg	cctcaacagg	gcttcagatt	cacacagcca	105600
aagtatagat	tattaaagcc	ataggtgttt	ggtttcctgg	acttggagg	tctttggaca	105660

[0028]



gaaaaatcagt	aggcaaccac	accagact	ttgtgctggg	aagcttggtc	atctgtgaga	105720
gggtcagaga	gtatacccat	gcgtgcatgc	caccgaaggg	tcagtgagta	ttcctgtgtg	105780
tgcattgtctc	agggccggag	agagtatgtg	tcactgagag	gtcagagtg	ttgtgtgtgt	105840
gtcaaaagagg	gttgcaattgt	gccttcact	gaggggtcag	aggggtgctc	gcgtgtgtgt	105900
gltgtacgt	gtgtgtgtgt	cactgagggg	tcagagtggtg	cctgtgtgtg	tgctgtgtgt	105960
tgcgtacatg	tcactgaggg	gtcagagtg	gcctctgtgt	gtgtgctcat	gtgtgtgcat	106020
acgtgtcact	gaggggtcag	agtgtgcctc	tgtgtgtgct	catttgtgag	cgtatgtgtc	106080
actgaggggg	tcagagtggtg	cctctgtgtg	tgtgctcatg	tgtgagcgtg	tgtgtcactg	106140
agggggtcag	agtgtgcctc	tgtgtgtgtg	ctcatgtgtg	agcgtatgtg	tcactgaggg	106200
gtcagtgctc	ctatgtgctc	atgacattga	gggtcagagt	gtgcctgtgt	gccaatgaaa	106260
ggcatttctt	atattttttt	atatgtggtc	atagtagacc	agttaattta	ttttgactcc	106320
ttgttgatag	caaaaataaga	cttgggggaa	agtcctttat	ctatctaattg	acagagtgag	106380
tttacttaaa	aaagcataat	aatccagtg	ctttgactaa	atgtattatg	tggaggtctt	106440
tattgtcttt	tcagatgaat	caagtagatt	attccttgaga	ccaggaatgt	tgctgttttg	106500
gttattttgga	aagttttatc	atlttcaaat	tgactttttg	atttgagtca	ccttttttca	106560
gaagtgggtg	taaattatag	gagccctagg	ttttttttct	tttttttagaa	gtcatcacia	106620
aatgatcagt	gttcagagga	agagctttga	ccttccacat	ggtataatga	ttgataacct	106680
taattcatct	cttaccataa	accaagtatg	tgtaagggtt	ttctttattt	cttgaaagca	106740
ttttggatag	gttgagagca	gttttccaaa	tgtaattttc	atgaaatgcc	tgataagggt	106800
acccttttgt	ccccacagcc	ataccggctc	tgcagcccat	agtcacagac	ctctttgtat	106860
taagagggac	aaataaagct	gatgcaggaa	aagagcttga	aacccaaaaa	gaggtggtgg	106920
tgtcaatggt	actgagactc	atccagtacc	atcaggtaa	aggaatgtat	tttggactg	106980
tcgttagatc	tttattgacc	cgtgcagatg	gaaggaagtg	ccatgtggta	acgctcactg	107040
ftaactgtgt	factttgaac	caggtttggg	ctttctgggg	cttgggtaga	tgccgggtgca	107100
gggggatggg	gagggaggcg	gggggtgggg	gggtgtggtg	gagttgggga	ggtgcagtg	107160
caggaggtgt	tgttggltgtg	tatccttttt	ttttttttga	gatggagtct	ctctccctcg	107220
cccaggettg	agtgtgtgtg	caagatcttg	gctcattgca	agctccacct	cccgggttta	107280
agcaattctc	ctgcctccac	ctcccagta	gctgggatta	caggcatgca	ccaccatgcc	107340
cagcaaat	ttttttttgt	attttttaga	gagatggggt	ttcaccatga	tggccaagct	107400
gtttcgaact	cctgacctca	agtgatctc	ctgcctttgc	ctcccaaatg	gctaggatta	107460
caggcgtgag	ccaccatgcc	cagcctgggt	tttatcttta	aagtgggcac	agccacagga	107520
gttaccctga	ctcctgggtc	gagagtcacg	agatcgttca	agatagtgag	gccctctttt	107580
ccaaaacag	gacaaaaaat	caattgacag	tgttggctca	gatggtagaa	accttaaaat	107640
gatagaaatc	tcaactctga	aataaaaaact	ttatttgtat	atttatttac	cactattttg	107700
acatagggct	aaggtctttt	tctttgagct	gatttctggt	ttgttttct	taaagtggca	107760
taagaattca	aagacatttt	gaggaaggtc	gagtgacagaa	atctctcttt	ttaaagtact	107820
tctcttttct	tttaacttgc	actgttttct	agcctcact	talittgtca	altcttttla	107880
gctgtttgtc	tttgaatctt	cataaagcca	tagcttttct	cataagaagc	agcactttct	107940
ttgttcattc	atattttta	gaacccctgt	agtattta	taaatactta	atgcctaatt	108000
aaatcacata	attgcaatgc	aaaagtacat	gtatcataaa	gaggtctgaa	aatgagcaac	108060
tggcaagcag	gtgggtggcag	gcagagctgc	ttgggtgggt	gggtgtcatg	gagaggagtt	108120
catcagccac	atgttcagtg	agctctggat	atgtctgttt	agaaatgatc	actaataaac	108180
ttgtgctcaa	ccatgtatac	ctctgggaag	cagggtgctc	tcagtagatt	gcctctgcag	108240
agaacacaga	attgaaagtg	atgtccacaa	aggcaatgag	ccacctgcag	aatagtttag	108300
tcaaggetgt	gtttgaaagt	tgccaaagat	taataacat	ttgattttca	tgttgtgctt	108360
tttctctgat	tgtgaaatat	tacaaatct	atacaaaata	caatgatggc	aaatcctcct	108420
gagcaaaagt	tgcacctgtg	atgtgcctca	gaggaacttg	gtttctgttc	tgattcccct	108480
acattttctca	tgtcatagag	tgggggttgc	attagtgtcc	cctgtcctc	gctgggatca	108540
catctgtttg	gacatctagag	tcttccagct	gaactgggac	aagtataaca	gacggacacg	108600
taggggtgga	aagggctctc	ttggcagcag	actttcta	tgtgcacgct	cttatagggtg	108660
ttggagatgt	tcattcttgt	cctgcagcag	tgccacaagg	agaaatgaaga	caagtggaa	108720
cgactgtctc	gacagatagc	tgacatcacc	ctcccaatgt	tagccaaaaca	gcaggtttgt	108780
ccccgcagcc	ttggcttgtt	gttgcatagt	gatggtagct	taaggtcctt	gtgaaagggtg	108840
gggtggctgga	atcagctctt	ccttcagctc	taatctgtgc	cttgatagca	gttctccgtg	108900
ctagtcatgg	gacagctgac	ttcatttctt	ctcacaatgc	catctcaggt	tggtatttgc	108960
cacctacttt	acagggggga	tcccacagct	ccgagaggtt	atggaggtga	tcaggcagca	109020
cacagcttta	gagtgctggg	gtgagggcgg	gccaaagcta	actctaagc	ccgaacctt	109080
acctcctaca	ctgcctcctg	cattctggtc	aaccagtg	ttattttggt	ggttagattt	109140
ttgtttttgt	taccttactg	cttgaatttt	agcagttttc	ctttcctttc	cttccctttc	109200
ctttccgaca	gggtctcact	ctgtcaccca	ggctagagtg	cagtcgtgta	atctcactgc	109260
aacaacctct	gcctcccagg	ttaaccaat	tctcccacct	cagctcctg	agtagcaagg	109320
accacaggtg	tgcaccacta	cgcttgctca	gttttttga	tttttagtag	agatgaggtc	109380
tcgctgtgtt	gcccaggctg	gttttaaa	cctggggcca	agtgatccac	caaccttggc	109440
ctgccaaaagt	gttggcatta	caggtgtgag	ccacctcgcc	tggcctatc	atcactaatc	109500
agaatttcta	tgatcaaatg	acatgaatca	ttgtttccac	aactgcagtg	gaaggaaatg	109560
gcctggcagtg	gccagtttca	gaagcagcct	gccccagtc	agggcacagc	cactgtgcc	109620
ccagtgtagc	agcacctctg	tagctcacag	agaagggtg	tggggacctc	cttgaggcag	109680
ctctgccaga	aaatctcatg	agctgcctgg	cacagcttga	ggttgctttt	taagtggact	109740
cagcaaatc	atgtttgttc	atcttgatta	tacacaataa	acaactactc	tgtatagtac	109800
gagtagtccg	tgttttttgg	catttgattt	aaacttagag	gcagtgtgata	ttgatgttac	109860
tgcttcatg	actgcacccc	cattctgatt	tcataatgga	atgttatctt	gagaccagtt	109920
agacaacag	acagggatct	tggcttctgg	tgagattgac	agcagtttta	gtgtggctag	109980
ggtctccctg	cctacagatg	gttttagaat	gggtccctgg	aagctttatc	ccattctttt	110040
ctgtgcgtaa	tctgagtaga	gtggagatgc	aaggcctgaa	tacatagtaa	atacctgact	110100
taatatctgc	cgcaatggaa	attgtgtgat	acaacattta	tgaaacgctt	agtgacagac	110160

[0029]

```

ctgccaggta gctcaccaca ggtgcatgtt gcattcagaa gtagtgctag atactatcct 110220
gttactggca gtgcatacat cagtgatcaa agcagattaa agaaagaccc cctgccttct 110280
tggagtgaag attttgttgg gatgcgggta aggggacaga caatagaaaa gcaagtggagt 110340
gaagtctata ccatggcggc tgatcaggaa caccgtacag aagaatccag gagggaaag 110400
agttaggtgg tgtctgcggt gggagtggca ttgttcagct ggtgatgaga agaagctttg 110460
gtgatctggt gacatttgag tgaatttgca gaaaggaaag atacaagcct aggagatacc 110520
tggggaagga acattccagg cagagcaaat agcagtgcaa aggccctggc gggggcgcca 110580
catgctgtta gggtaacaagc aatgagggtg gaggagtggg gcagccatgg ggagggaaag 110640
gagtgaggcc tgggtggsgt aggccagtgt ggaggagcct tgagagggtt tgcgctgatg 110700
tgggttaggt tttagcagga tcattcttat tcctgagttg agaatagcct tgggggggag 110760
gtgagggcag agcagggcca cccatgtgag acccgccact ggagtggaat ggcccaagtc 110820
agcatccctt ggcagcatga aagcaaaacc agcaaggttt gctggtggct tagatgtggc 110880
atgtgagaga gagcagggct ttgggggtga ttccagggtg aggacagggt ggcctgtggac 110940
aaggtagggc agacattggg ggcagcagga ggtcagagcc gtcctggatg tagcagttga 111000
gacccatag gtgcctaag aggtgaggcc agcatcaggt gtagagcct ggagtgtgc 111060
agagactgtg gggcaggggg tcagcatctg agatgtccac tcacagtgga cccagactgg 111120
ctgagagagga ggaggagcct gaataccgag cctgctgagt ccagctcca aggtcaggta 111180
ggtaggggga gccagtgtct gggcaggggg agtaggcagg tgtggsgttc ctaaagccaa 111240
gtaatttttt aaggcatttt gtgcaggagg gcgacatctg ctgtcagcac cttgggaact 111300
tggccagggt ttggcagcac cgagggcact gatgagtgtt ttggaggag caaagggagc 111360
caaaccctaa tgggaatgtg ttctgaaag gacaggagag agacttggga aaaggtttta 111420
cttgaagagg gaacggagaa atagggcagt agccagagga ggagaggagt cggcaatggg 111480
ttaagtggc agaaatgaag gcctgtttac gcaactgagg cagaagcaac agggaggatc 111540
agtteatgac acaggagaca caaatcgccg ttgtggtgtt cacagacatg ggttaggatt 111600
ggctgcatgg atgacagagc actgtgggtt ctcccagagt tgcctggggag gaggcagagt 111660
tggtagcaca aggcagggtt ccaggatgca ggaatcctgg agctcaagtc agttgttccc 111720
ttgttgaag atgtggccag tgttgtgagc ttacatctg tgccttgaaa aacaccacat 111780
ctgtttgag agttgtttac tatgtataca cactcagtag aaacaaaaat tggaaacagt 111840
cagtgccccac catcaataag taatggttga acacactgtg gtataagctt agactatttt 111900
agcttgggct attttgcag atlaaaaatg ttctggccag gttggttggc tcatgcctgt 111960
aatcccgaca ctttgggagg ccaaggcagg cagattgctt gagctcagga gtttgagacc 112020
agcctgggca acatggtgaa accctgtctc tactagaaat acaaaaagta gctgggtgtg 112080
gtggtgtgag cctgtagtcc tggctaactc agaggctga ggtgggagga tcaactgagc 112140
ccattcgtgc gccactgcac tcctggggca cagagtgaga ctctgttaga aagagagaga 112200
gagaagaag agagaggag ggaggaagga aggaaggaaa taaatggaag aaatggaag 112260
gaggaagggg agggaggaag gaagaaagga agttcagcca gttgccttg gagttctcca 112320
ttgactggg itaagtgaga agagcagaga cgtttatgat tttcaaaac aactaaaaca 112380
aaacctctgt gggtagggg gcaaggatat ggctatagga acatggggca gattaagaaa 112440
gggatataca cacaccactt agcatttgtt acaactgttg tgggagggat ggagtgcaga 112500
aaaagaaaa aaaaagtgca caccatccca tgtatgtgta tacaaggga cgcttggaa 112560
actggtcccc aaaaatttgg taatgatgtt gtcagggtgc tgcagtgcta gttgattttt 112620
tttcacactt ttgtatattt gactctttta cagaaagcat ttattattta tgtataaaaa 112680
atctaaatga caagatttct gttatgggaa aaatgtagct atacagtgtt gttgtaaaaa 112740
tgtttgcttg gttcaccact gaacttaaaa tgcctttaa tgagggagg tgacgatgag 112800
atgattatga tgatttgccc ttgagttaca tagctggtgt acaggaagct gtcgtttctt 112860
ttggcttac tagaaatgtt tgtggtgtct aattccacag atgcacattg actctcatga 112920
agcccttggg gtgttaaata cattatttga gattttggcc ccttccctcc tccgtccggg 112980
agacatgctt ttacggagta tgtctgtcac tccaacaca atggtgagtc tctgcctgg 113040
ctcagcagat gaatctggac ggcttgttca ggctctgatt actgggacca cccccagaa 113100
gtctgagtca gtcagtttgg gtagggtctt ttgagagttt gctttttttt ttttttttt 113160
ttttggtgtg ggggtggtgc ggaacagagt ctactctgt cgcccagctt ggagtacagt 113220
gtcatgatct cggctcactg caagctctgc cttccagctt cacaccattc tcctgcctca 113280
gcctcccag ttgctgggac tacaagcgc caccaccag cccggctaat tttttgtat 113340
ttttagtaga gatgggggtt caccgtgtta gccaggatgg tcttgatctc ctgacctcgt 113400
gaccggccca tctcagctc ccaaagtgtt gggattacag gcgtgagcca cgcacccgg 113460
cctttttatt tttttggag atggagcctt gctctgtcac ccaggctgga gtacagtggc 113520
gctacctgca ctactgcaa cctccgcctc ccgggttcaa gcaatttcc tgcctcagcc 113580
tcccgagtga ctgggactac aggtgcgtgc cactgtgccc ggctaatttt ttgtattttt 113640
agttagacag gggtttccat gtgttagcca ggatggtcgc gatctcctga cettgtgatc 113700
cgcccgcctc ggccctccaa agtgttggga ttacaggtgg ctctgcacc aagccaagag 113760
tttgcatttt tagcaaatc ccagggtgaa ctaatgcctg cttttctggg agcacacttt 113820
gggactcagt gatagagagg ttatttgta ggatagtaaa ataggagtta ttttcttca 113880
caaaattggc aattggggga aatttaactc tccttttttc ttcagctgtg acttatgtat 113940
tatgtttatt ttaggcgtcc gtgagcactg tcaactgtg gatatcggga attctggcca 114000
ttttgagggt tctgatttcc cagtcaactg aagatattgt tctttctcgt attcaggagc 114060
tctccttctc tccgtattta atctcctgta cagtaattaa taggttaaga gatggggaca 114120
gtacttcaac gctagaagaa cacagtgaag ggaacaaaat aagaatttg ccagaagaaa 114180
cattttcaag gtatgctttc tatctgagcc tataactaac ccatgccttt tgggaagtca 114240
cgtgatgtt cacagtcagt aagtctggaa taatacctgg tcttgcttca cttctgatt 114300
gggtaaaaga gtctgtatca gtgtaatttt ctaatccgtc ctgcatatc tatggctctt 114360
ggttcatacc tgtcttgaag ttctgtcatg ttctgtctct tctctcagt agagatgcta 114420
cagcagtgcc tgcctcagg cagggcaggg cagtgggttg gctgtcctgg gggcaggcag 114480
taggggcagc ctgacgtcag ggaagtgtaa acccaagaga agccagtaaa agtgagctc 114540
agattgtcac catgtgctgg cagttttaca cgctgtcagt aataaaagtc ttctccctc 114600
agggcagcct gcctccaata aatacgtgta gtatcaaatc ctgtcttccc tcataaattg 114660

```

[0030]

```

tttggaaagt ccccaaggac agtgatgagg cactcgtatg tgcttgcctg ctataggggt 114720
ccctctccac ctttgcctaga ttctgagcat tcactgagtt agagctgctt ctgcaaatgt 114780
gctgcttctg ctaagtggct gtgacttcat gcagccttca ctgggtttgt catcagtgga 114840
gatgccctgt gttgtcgaag gagataagcc gctgggcacc ttttggtttg 114900
caggttcagc aggcagccca tggctttccc tgtgtcgcac tgaagcagct ggctaaaatt 114960
gatgatacat taaattcctg tgacagatga tcagcttgta tttgtgtaat ggtgtacagt 115020
tcacaaagt taaaaaatg ctacctgcca ttcatcctc agtgaggaag gtgatacaca 115080
gagagaccac gtgactgtgt ccacggcgac ggcgctctgc atttcacttt agcggttaat 115140
gtactctacc tataatttta ctttatattt accatatac ttttcatgta tacttggcgt 115200
aagtgcctta tagtagtcac ctaattcact gtcacttttt ttgtttcttg gaaggtttct 115260
attacaactg gttggatttc ttttagaaga cattgttaca aaacagctga aggtggaaat 115320
gagtgaccag caacatactt tctattgcca ggaactaggc acactgctaa tgtgtctgat 115380
ccacatcttc aagtcctgga ggtgaatcac attagtcttc ctggagtgtc tcgttcccca 115440
ttctgcacta tacactctca gagtgtagga gctgtgctgc ccggtagaaa ctctgccttg 115500
cccaagtctg cacctgaaaa tatttgttgc tghtaagagta cacttgatac catgtgacc 115560
agcagttcca ctcttgggta tatacccaaa agaattggaaa gcagggtggt gaaaagatat 115620
ttgcatgcca gcattcatag cagcattatt cacgatagct aaaatgtgga accaactgaa 115680
gtgtccctcg atggatgaat ggataagcaa aatctggtgt atatttacag tggaaatata 115740
ttcagcctta aaaaaaggac attctgacac atgctacaac atgggtgacc cttaaaggaca 115800
ttatgctaaa tgaataaagc cagtcaaaa aggacaaaata ctatgtgatt ccacttacet 115860
gagggacctg gagtagttaa ttcatagata tagaaagtag aatggtgggt gccaggggct 115920
gcagggagg gtagttattt ttacaagatg aagagagttt ttctagaat gaalgtggt 115980
gatggttgta taacattatg aatgtactta atgtactga actgtacagt taaaaatagt 116040
taagaggacc aggtgtcatg gctcatgctt gaaatccaag cactttgaga ggccaaggca 116100
ggaggattgc ttgagccaag gagtgtgaga ccagcctcag caacatggta ggacccctac 116160
tgtacaacaa aactagccgg ggataggtgt gtgcatgttg tcccagctac tcaggagact 116220
gaggtctggag gatcgttga gccagggagg ttaagtctct agtgagatgt gttcatgcca 116280
ctgcaactca gcctcggcta tagagtaaga ccctgcctca aaaaaacaaa acaaaaacag 116340
acaagagcca aaaatgggta agatgggcca atcacagtgg ctatgctctg taatcccaac 116400
actttgggag gtcaaggtaa aaggatcact tgaagccagg agcttgggac cagcctgagc 116460
aacatatcga gaccctatc tctacaaaga aaatcaaaaa ctacttagat atggtgggca 116520
catgcctgta gtcccagcta cttgggaggc tgaggtggga ggatctcttg agctcaggag 116580
ttcagaggct cagggagcta ttattgcact ccagcctggg ctacagaatg ataccctgtc 116640
tcttattaaa aaaaaatcca aaaaaaaaaa aaagttaaac tgagagcttc ctctcctgt 116700
gttaaatttg gagccaaga tgttttgtt acttttaca atgatcaagg acggtgaagg 116760
ttgggcatgt tagctcacac ctgaaatccc agcactttgg gaggtgagc cggggtgatc 116820
gcttagcttt gagaccgccc tggacaacat agcaagagac ccactctcca caaaaataaa 116880
aaaaataaaa aaaatagcca ggagtagtgg catgagcctg agcccaggag gtcaagctgt 116940
agtgagccat gatcatgcca ctgcactcca gcctgggcca gatcgagacc atgtctctag 117000
agaagaagaaa tgacaaggac agtgaaccca agaaagtcat aagatgccag ctgtgcagca 117060
agcatggaaa gcagccagtc caaattagga cagtgtgttt tccaagaaga acgactgctt 117120
gtaatgagaa tgctttgctt taataaatg actaaatagc tagaagccta gtcttagggg 117180
ataggcacgt ctttcttctc tcaagaaat agaaaggcaa tctaatctc tagtaacagc 117240
aaacagcatt aagtcattgt ccaaatatga ggcaaaccaa aatgtggctt gattgttcag 117300
cagttagctc gttggaagcc cttgatatta aaaaggttct cctttaagcg gcttaggagt 117360
cacgatcaaa gacctataga aagagatgcc atccttctag gatccttggc tctcttggga 117420
actagattca gatagtcata atgtaataac tgccttagct ttctttctt ctttcttct 117480
ttctttttt ttttgagaca gattttcact cttgttgcct atcctggagt gcaatgggtc 117540
catctcggct caccgcaacc tctgcctccc aggttcaagc aattctctg cctcagcctc 117600
ccgagtagct gggattacgg gcatgcacca ccacgcctgg ctaattttt gtatttttag 117660
tagagacagg gtttctccat gttgaggctg gtctogaact cctgacctca ggtgatccac 117720
ccgctcggc ctcccaggat gctgggatta caggtgtgag ccaccgacc cggcccagc 117780
tttcattttt gaaatcaatg tatgactgaa acactgaaga ctactgact taattatggt 117840
ttcagaacag aatgaaaatg tcttcggttc tgatgaatat aaaaggaaaa ctaaccaagt 117900
taatttgcca agtagatggt agagatagag gtggggagtg gaaggggaac taaaatctc 117960
acctagcatt gttgggatta tatggttaca tcatctgaag ttgacagacc aaaaatagaa 118020
ggcttcagag gtctccaaat agaactaac atgtaattca gattgttagg aggtagtata 118080
aatgagctaa atctcatctt tattacggta gagttaatgg gtgatgtcta aagtgtctg 118140
aagctataaa atcatgacaa attatgatgt ggtgattgta ttcaacagtc tttcagttgc 118200
agggataaaa ccccagttta aactagagta agagaaagaa tgtgttggt taagctcctg 118260
gaaagtgcag gcaagggtag ttgtaggac tgcacttagt gttgtaattc tgtggtctgc 118320
attgtatatt tatgcatctc agctctgctt tcttctttc atttatataa tttttaaatt 118380
ttattttaaa gatagggctc cactttgtcg cctaggctga agtgcagtg catgaagtgc 118440
agtgcgagcc tcaacttagc ctogaactcc tgggctctag agttctctc gccctagcct 118500
tctaagtagc tgagacaata gccatgtacc aacatgcctg gataggtttt aaaattttt 118560
tgtagaaatg gaagtcttgc tgtgttgcce aggcgggtct ttaactctta gcttcaggcg 118620
atctctctgc ctctgcctcc caaaaatgctg aggttatagg tgcacccac cagcccagt 118680
ctcatctctg ctctctgtgt tagttttgtt ctctggtggg ctgttttcac atgaccgaag 118740
atgacctcta gcaggctgtg ttctcagccc ctcaagtagg cctatgtgat tggccttga 118800
tgagtaaatg gggtagccat aaacctctga atgctctggt ccacatgggc caaatgggag 118860
actggacagc attccattga tgaggaggtg gggctgtctc cgggagtaa gggagaggag 118920
cacatgcagt aactgatggt ctgctgcaag ggatagcagc acagcagttg gaattttgga 118980
ggtaaactacc agaactgaaa acagaaatga taacaagtag ttgccttaaa aagggatggg 119040
agcagggtgc ttttgtgatc aaagctctt tctcttactg gatttttgta cacattttg 119100
atacatatct tagagtaaaa gatagcattt tcagccttgg tccatttgag gatactctg 119160

```

[0031]

gcgtggcccg	cctccatgct	agcaggctct	ggttgtgcca	agttcagttg	agcatcctgg	119220
ctcttgctcg	cacggaactt	ccagtcagtg	cgtcagtatc	acaagtcctg	atatttccta	119280
tgaagaagaa	cagtagtgca	gtgacagacg	aaatgggtgg	gcaggcagag	gcaggatttc	119340
tgaggggagag	aagtagctag	ctttttgcag	agaagagttc	cggcacccaa	gagagcagct	119400
gagagtacag	gcaggcaggc	aggatgccgg	tagggcccgg	cgcacacggc	ccacagaatc	119460
ctggagaag	gggcctcttc	atggcctctg	cattcagctg	ctgtcacctc	ccgcacaggg	119520
catggccaaa	atttaatfff	catagtgagc	tctagttfff	gagccttact	tgtctatttt	119580
gaaataatff	tcttgtttct	ttttaaagat	cttcggatta	tgcctcactg	accactgtaa	119640
taagtttaaa	gttgagaaaa	tatggcttgt	taatgaatga	taggtcaatt	ttagtatggt	119700
ggtcatttta	atattttgcc	accagttggt	ttggatttga	tgccaggagg	agacagcctc	119760
atftctaagg	actagctctg	cctttgtggg	ataagggtgg	tgtgttctgt	gtccttctac	119820
atgtcccgagc	gatctctgtg	cagctcaaat	gtggtcactg	tccttallgcg	clgatttctc	119880
ctecttccat	ctcacaaatt	aggcaaaata	ttgttactgt	tgaagtgttg	tccaatagga	119940
cttccagcag	agacaggatg	tctgcactgt	ctaattttag	tgccttttagc	cacatgtggt	120000
gttctgtacc	tgaatgttgg	ctggctgat	tggatagctt	aatttataat	tttattttaa	120060
tttaattaac	ttaaattttaa	acagctctgt	gtggatagtg	gtcctctgat	gagacagtg	120120
aggctctgtg	agaagcagct	ttactgttgg	gagtgagagg	cttggagagg	gcacgtgggt	120180
ttctctctgg	tatcttttga	ccttatttaa	tctgcccac	atitgcaagt	aagttgtgtg	120240
tgtgtgtata	tataaaatgt	tgtttctgtc	ttcttgtttc	ctttgactgc	atitattttg	120300
aagacactag	gtggcagaat	tactgtatft	gatttggttc	aagataagag	tigaataaat	120360
tcactctctg	tttttatata	agtaagggtg	gtttagcatg	taaaattggt	aatatgtatt	120420
cacgtactgc	ttaaacaag	gctatgaatt	ccaccataaa	accgaaaatg	aacacttta	120480
aatttgtcca	ttcaggcgt	gggtacttct	taataataac	ctgttcagg	aactagttag	120540
aatggcacc	ltgacttttt	gtttcctgct	tttctctctg	tgggagagg	agggtattca	120600
tccc aaagt	gtttgceat	ttcacattcc	atctaggata	agcagaatag	ccaagaaaga	120660
tagctgtctc	cctgtttaca	acatttgggg	taaccagcat	cctctctttt	tgttccaaga	120720
tagactggtt	tagaaacaga	tgatggcacc	agaggcccag	gaggtggaaa	catcagcttt	120780
gtttgttctc	catgtggctg	aatttagact	gtctggcctt	gtagcctcaa	cacggccttc	120840
cagctttgct	caccgtgatt	ttcaaggaca	catcttgtgc	tcttccctgc	ctgcatcca	120900
gactataacc	agtcagggtg	gcaggagctg	ctgccccttc	ctccctgagt	cctggctgtg	120960
gggtgtggag	atgtgccatg	acgctcacgg	aggcatgctc	acccttccct	ctgtggcaga	121020
ggggatggct	gcacgacagc	tcttccctgt	cctttccaaa	gcgtctgtgg	ttccactttt	121080
tggggcacaag	caggaatact	ggaagagaga	gaaagtgtgc	ctttctatag	taataaagtt	121140
gacattgatt	caagttcatg	cttggggaaa	ggacagggct	actaacaatt	ataatgctgg	121200
gagcaatgga	atftttctcat	gggatgtgg	taggtttaat	ttaattatc	ccagttaat	121260
cttagaactg	ctctgtgaag	tatttcccgc	tttgtgctta	agttctaaaa	gatcctgtgc	121320
caaaacc aag	aatgaaaacc	caagcalct	ttcttgccca	tcgacttttc	tctcatcagg	121380
ccacttcttg	ggttgatagt	ggtgagtgt	gccgctgcca	ctttcagaat	accaccatg	121440
ggcccagctc	actgtgtggc	gtggagaaga	gatggttctc	tctgtgtcat	agctgaacaa	121500
gcccagccca	gagaggtttc	tgccctagga	gctctcgatg	gtggaattgg	gatgcgatcc	121560
cacatcctcg	ctgtttttaa	aacagcattc	tttatttcca	attcctgctt	ccattgttcc	121620
ttttaatatt	cttttgttta	gctcacaaaa	acacggcttg	cggagctgct	gctgtcagct	121680
gtagctgttt	ctctgggtgc	agcctgcatc	cgccttccctg	cccgcctcct	ttcctgcatc	121740
gcccctgtgg	cttggctcct	ttctcttccc	ctgagctccc	ttggctcccc	ttggctcccc	121800
tgtgccacc	ttgtgatcca	caggctctgc	cttctttctg	tctcagactg	ctgctcatca	121860
ctactcggga	ccctaggaag	ggaggttcca	ccgagaagca	tcttctcatc	tcagccacgt	121920
tctcagtgcc	actgttctgt	ttgttaggta	atggtagcta	ctgtaacaaa	taaaccaaca	121980
tttccatggc	ttcacaccag	agaaggttgt	ttcttggttt	tatgacaatg	tattgagggt	122040
gttcttgggt	cacggatggt	tttcttccat	gtgggaattc	ggggaccagg	gctcctttcc	122100
ttcttttgg	tctgttctcc	aggccttcc	atcctctgtg	tctggttggg	gacaaggaga	122160
gggaaggtaa	agaagccttt	gtggccttgg	ataagtgaca	ggcatgcctt	tgtctgtgtt	122220
ctctcctgg	gacaggtcac	agcccccttc	tgtaaaagg	gactgagaga	cgctgtctctg	122280
ctgcttccca	gcagcagcac	tgtggtctct	gatgtgtttt	ctgtgaggat	aaaaacaggt	122340
gattccagga	tgaggaaagt	cagggaaacc	cttggaaagga	ggggaccagg	cgggtgtcac	122400
catgggatta	gtgggtgctt	cagaatgagc	tcagcagagt	gccatgcctt	ctaaagcttt	122460
tgtctattctg	atattgccac	accatgcccc	gcaggtgtct	gccttgctct	ccgcagagag	122520
agtgatgaat	ccttctcatg	agcctctgtc	cagttgttcc	tccttccacc	tggaggggac	122580
cctgggttcc	tcataacatc	ccaggggaac	aggggacctt	ctatectgtc	cccagttca	122640
tcctcatcct	cctgcccgtt	tcctggcccc	tcttatgtct	gcttctgtac	gccacatctc	122700
tctggattct	ctggaattga	atfttgcctt	tgatgcttat	ttaaaaaat	ccattgcagg	122760
ccaggtgtgg	tggctcacac	ctgtaactct	gtgactttg	ggaagccaag	gtgggcagat	122820
tgtctgagcc	caggagtttg	agattagcct	gagcaacatg	ttgaaatcct	gtttctatag	122880
aaaatacaaaa	aattagcttg	gcatggtggc	gcacacctat	actcccagct	actcaggaac	122940
ctgagacagg	aggatcaatt	gagccccgga	ggccaaagct	acagtggtct	gtgatcgtgc	123000
cactgtactc	cagctctgtg	aaacagagtg	agaccctgtc	tgaaaaaaaaa	aaaaaaaaatcc	123060
attgcatact	tcaccgttagc	gaaacatgta	tgtcttacct	ttccttctct	gcctgtagct	123120
gctcttttac	acttaacagc	cacactaagc	cagccttaaa	tgaaaaaaaa	accagcactt	123180
cctgtgcctc	cctgcttctc	tcatgagggg	tccttccctc	tgtgtacact	ccattctcat	123240
tgccatgggt	ggtttgtttc	cctcttgttt	ctcaagccat	ggcagcctgc	ctcttgcctc	123300
ctttactaaa	aaggcctttg	cagaggctgc	ctgtgttctt	cttttctagg	tctctctcat	123360
cctaggccct	ccagcttctg	tctgtggagc	tgcctctctg	tcactcagta	gcttgtgggg	123420
tcttctctgt	ctagccactt	aattgattgt	gttctctgag	tgtgtgtcca	tgttctctcg	123480
ttactgtttt	ctctgtgttt	ctgctctctc	ccttggcctt	ggtaggtcca	tccccttttg	123540
gaecttggct	gttgcctcca	tggacaactt	tctcttctgt	gtccttctag	tcttggcatc	123600
cagcttctcg	acacgggact	tgtcctgcca	gtacctcaga	cttgcactta	aaattgaact	123660

[0032]

```

agcaccactg tcactctcca gggcctcttc ttgttaatta gatcattagg gatgttcaga 123720
atcccagcat catagtatgt tcctcctccc gctaccccag gaaccctaac cttacctcct 123780
cctctctatc tactaggagg tggccctcag agtccgcttc atcttccacc tgaacttccc 123840
taataggctc cagcagctgc caccctgggg gctgagtact tcttccatgc cttgtgcagt 123900
gctgagccct ttacctgggt tctcctgttt gctccttatt acagccctgc gaacagatac 123960
tgctcttaat tccatcttac acctaaggaa gctgaggccc caggtaagggt gcattccaagg 124020
tcaccaggt agtagacagt agagccacga tctgaaccag gcagctgat tcagagcctg 124080
tgttgacact cagccaccta gaacacagct tggattgtgg gtttctatta cctgttcaaa 124140
accctacat cccgggtctg tcctgcacg tgctctgtgg cctggctgca tcttcttga 124200
aggcagtga tcctcttcca ctcagggggc ccatgcagga acagagggcc ccacagaagg 124260
atgaggccag tgcagaatgg gctggagggg acaatgctga ccaggaagca agtgtagaga 124320
aatcccagga aacctggagg agccagagac aaggcattag aactcctcgt cgtgacctgg 124380
tctgcattct ctgagtgtgc tgctctgttt agctcgcttc cttggctcca ggttatagtt 124440
taaggcattg tggagcccta aaaagcctgt actctgtttt tacctgtttt aggaccttt 124500
cactttgggg atgtgtgat tttttttttt tttttttttt tttttttgag atagagtctc 124560
gctccattgc ccaggctaga gtgcagtggc acgatcttgg ccactgctgc ccctgcctcc 124620
tgggttcaag caattcttgt gctcccgcct cccaataacc tgggattaca ggcacccgcc 124680
accacactcg gccaattttt gtatttttag tggagacagg gttttaccat gttggctcagg 124740
ctggtctcga actcctgacc tcaagtgate tgcccacctt ggccctccaa agtgccttga 124800
ttataggcgt gagccaccac accggcctg aaatttaaat cagaaataaa attttgcacc 124860
caacagtat gccaggcagc ccagatctgg gggagagggt ggccttggcc agctgggctt 124920
ttctctgttt cccaagtctt gctgcctctc cctgctgggc ttgcaacctt gtccatgct 124980
ctgtgccttt gacctgttt atccaaagga gaggatagaa tgaagtcatg attcctggag 125040
ccctgagaag gatgctgtgg agaatttgc cggtagaate tagctgagtg tgttgcctgag 125100
gtgccagcat tgtgtgtggg gaggtgacc gcttggcctg cctaggccca ggatgctcca 125160
tggccgggca cagaggccac ttggctgtca ggtgtcagga gctgcagag ggcacacaga 125220
gcctggaccg caggggggctc ctgctttctc acctggcctc cttcagcatt tctgtccctc 125280
agtcccttagc aagcccagga gctgttgagt ttggcaggtg ccgagtctg ttcctgcctg 125340
tgtagctgtg gctcagctcc gtggggggccc cgctgtggcc cgagtgcagt gattcaggcg 125400
gctgagtggt cctgactccc ttctccagga gctgtgttca gactttcgca gctcttggct 125460
lggagctcct ggagggcttg gcattgccga ccaatgtgga ggtcgacagt gagagaggag 125520
gaatgcttagc ttcttgacc agtccattaa ataagtggga tattggccag gcacggcgcc 125580
tcacgcctta atcccagcac ttggggaggc tgaggcgggt ggaacacgag ctcaggagtt 125640
caagaccagc ctggccaaca tggtgaaacc ccctctatac taaaaataca aatattagct 125700
gggcgtgttg gcaggcgcct gtaatcctag ctacttggga gctgaggcca ggagaacagc 125760
tgaaccggg aaggtggagt ttgcagtag ccaagattgc gccactgcac tccaacctgg 125820
gcaacaagag caaaactcta tctcaaaaaa aaaaaaaaaa taggatatac tgtttctgct 125880
tagaaaaatc agaattttct aaatgccagg tgttctgaat acgtaagtat gggagacgac 125940
tcagcctggt tcatttttat gtaaaatctt cgctagacca tgtggcactg gaccgagatg 126000
aaagcaaaag catttctcct taactttggt tctaggaatg ttccggagaa tcacagcagc 126060
tgcacclagc ctgttccgca gtgatggctg tggcggcagt ttctacacct tggcacgctt 126120
gaacttggcg gctcgttcca tgatcaccac ccaccgggcc ctggtgctgc tctggtgtca 126180
gatactgctg cttgtcaacc acaccgacta ccgctgggtg gcagaagtgc agcagacccc 126240
gaagttagtt cataatgccc cacagccagc ggcgccagcc cagcacctg tcttgagact 126300
cccagtaacc tgagctttgg ccaccgttaa agcattttca ttttccattt tttgtgaggg 126360
cttgtgaaat ttctgctgca tattaatatt cctttcatgg acagcatatt attgggacaa 126420
acatgcggtc cagctaaagg cattcaaaa agcagttgct ttctaaatgc gattttcttt 126480
ggcaggttct ttgacaccat tgcatcttgt gggatagct tgtcatgctc tgtggctcct 126540
actaagtctc agtctttaa ttggttccat agccagacat gttgcaatgt cttaacctca 126600
ttataaagta aatgtggttc tggttatcct tagataatga agtaacagtg tagcaattt 126660
caaaaacctc tggaaatggt atttaccat tcaaaaagge ttactaaggt tctcgttatg 126720
ggtggccctc tttttgcaaa aggttttcag gcttaagctc catttctagg tgcctcaaca 126780
ctccattatt tgtatatgta tggaaataaa agctgtgacc acccccacc ctggcccccg 126840
cccagctgaa tctcagcac agtattttct gaaggctcaa gatcccacgc tggggaaaag 126900
aagtcttggg gacaaaagag ggcaggtgct gccgtgcctc tctgctcagt atggatactg 126960
gaccttgtgc tgcaggggct cccagtaggg ccagttcatg gcactcagct ggaaagtcca 127020
ctgttgggag gcattcttaa ccatccactc tgtgccgtat gtagtggggg ctggtcattc 127080
tgttggagga gacagaccag tgacgacatt tgaatgctt ggtggatgtc ttaggcctgt 127140
tacgatgact gagcactgtg ggggcaggag acagaaagtc agtgtctcct agttctgtgc 127200
tgctttaaag tgcatagaaa tcagctgcgg attcagcaga tcactccttt tctgacagat 127260
gggcctgctt actctgatgt tatatcagaa agctctgaat ctgggaattg tgtcccctga 127320
attggagtaa cagaaatgct tagatgatga gtgtttaaag gaaataaacc aaaggtaaat 127380
ttagtttggg attcagcaag ctcttctcatt cagccctctg agggcaaac acagcttttt 127440
gtaaatgtag gtaaatctct tgactgtttc gtgacccct ctgatccagt tttctttat 127500
aaccttctgt atgtttcctt ctattatcct gaaataacat taatagatta ggtggggcgt 127560
gggtggctcat gcctataatc ccagcacctt gggagccaa ggcgggcaga tcacctgagg 127620
ccaggacttc gagaccagcc tggccaacat gatgaaatgc tgtctctact gaaaataaca 127680
aaaattagcc gagcatgggt acagggtcct gtagtccctg ctactcagaa ggcagggcgg 127740
ggagaatcgc ttgaacctag gaggaaaagg ttgcagttag ctgagatcgc gccactgcac 127800
tctagcctgg gtgacagagt gagactccat ctcaaaaaaa aaaaaaaata 127860
atgatcaat ggatttttaa cctaataatt aaatttcaaa aaatatcgtt ctttaatggt 127920
aatgtaaagg taaaattaaag ataatatgta acaagcatgt gagtgtctaa ggtgtcccgg 127980
tgggtgaagg aaaaaataaa tcccataag tgtccaagat gcccatagag agcagagctg 128040
ttctggttta aaccctgctc cttagcactg tgttttcca gctgtgggtg gttggggatg 128100
agtatctttt tatttccatg agatgagaaa aatgaattac tagaagtggt aaatacaaaa 128160

```

[0033]

序 列 表

cacagctgct	ctttttttag	ccatagactc	agcagccata	aaattgctgt	atccagttgc	128220
agaaattcct	gctgcttact	cttgaccctc	tctcggtttg	tgtgcatctc	ctctcagget	128280
ggctcccaga	tgggagctgg	ctccaggcga	cactgggtgc	tctgctccag	gaggtccctta	128340
tgtgggtcct	gccctagcct	agcccctctc	ttatggactc	tgtcactgtg	ggtttatgat	128400
tcactctcaa	tctgtcttac	ctcllgglga	actgttagag	tctgctctat	actttggcgc	128460
ttgtgggtgt	gtttgtgtac	acatgatgtg	ttggtcactt	cccagctcat	cttgttctga	128520
gtcacccctag	attttgggaca	ttcattcgcc	accagtaceg	ggcgggtgat	ggcctgagat	128580
ttgggggggc	ttgtgctgct	acaaattggg	gctgaatttg	agttgacagt	ggaccttctt	128640
tatgtctact	gctcatatct	gaattgcaaa	tactgcctct	tctctttcag	aggetcatta	128700
ccctatagct	gtattattgc	aaagtgcaca	attcacagctt	gagtgtaagt	cacactgcgc	128760
tggcaggacg	gcccactgag	aaagggcacg	tttctgttct	gttagtttct	acattgacac	128820
ataatttaca	atacagtaaa	atgtactttt	ctatcaactg	tagtcagtaa	cagccccctt	128880
cccccaacca	catcaagata	tagaggagtg	ctgtcacttc	aaacagttcc	ctctctctct	128940
gccacatcct	gccccctccc	aggctcaacc	accaatccgt	gctctgtccc	tctgttcagc	129000
ccattgcaga	aggccataga	aatagaatct	ataggctagg	tgtgtgtgct	catgctctga	129060
atcccagtat	tttgagaggc	tgaagtggga	ggatgacttg	aggctgggag	ttcaagacta	129120
gcctgggctg	cctagcaaga	ccccatctcc	agaaaaaaa	aatttaaaaa	ttacaatcac	129180
gtccctgtag	ttcagctgct	tgggaggctg	aggcaggagg	atcacttgag	ctcaggagtt	129240
aggagttaca	gtgagctatg	atcgtgccac	tgtgctccag	cctaggtgac	acagcaagac	129300
gttgtctctg	gggaaaaaag	aaagaaacgg	aaccacgcgg	tgtgcagcct	tctgagctcg	129360
gcccctttcg	gtgagcagtg	tctaaagtct	tgtcgcgtgt	tgcccacgcg	tccgtggctc	129420
gctccttgca	actgctgagc	attgtatggc	taggctgtag	tttgttttca	cttcaccagt	129480
tgggaaaacg	agaaaaagca	cttttataaa	agtttaaatc	tgtagaatct	tggtttttac	129540
cagttctctt	ctaaatcctg	agggattaca	ggaaaagtgt	ttgtatttca	gaatattctt	129600
agcttgatgt	gacctctgtc	cccgttaagg	ccctttgccc	caatgggaag	gacgtcgtct	129660
ggtagagacc	tgaaggtcag	aggggcagtt	tgggagtggt	tcaacatttt	aactgtatgg	129720
actagagcca	agagtctcaa	ggtttataat	tcccacgtat	tcaaaaagaa	aaaaacaata	129780
aagtgagaag	tcagtgtaga	gtgaaataac	ctgtgttagt	ggggaagaag	tgttttataa	129840
caggatttcc	ataacgtata	acatcaacat	gtttagagtg	gtgatgttct	attgggaaac	129900
gaaccagtaa	acatgaaagc	agggagglll	lcatlctggc	agttggcaac	tttcacggca	129960
gatggagaa	ttcaaaagca	attgctcaat	tatcaaacat	agccagtggt	agttctgaaa	130020
taaaggtgct	gattgaaatg	gcagctttat	gggtgatttt	gctattcagg	caagcatttt	130080
aattttctgc	ctgttaaat	ctgttttctt	tagtttttca	tatgtggttt	attgtagctt	130140
aggaatagat	aactgagagt	atatattaca	catacaacat	tctgatattg	caatatttaa	130200
aacaactgtg	ctgttttaga	actagaatta	aacataatca	cttccagtat	tttgcaataa	130260
agctcactgc	catccagaaa	cattgtcaat	gcactctgtg	ctccttctag	aagacacagt	130320
ctgtccagca	caaaagtact	tagtcccagc	atgtctggag	aagaggagga	tctgactctg	130380
gcagccaaac	ttggaatgtg	caatagagaa	atagtacgaa	gaggggctct	cattctcttc	130440
tgtgattatg	tcgtaagttt	gaaatgcctg	taaacggggt	tgaggagagt	ggggaccagg	130500
agaacatcct	gtgtagatga	cacttgcctg	gaccctctgg	aacceagacc	gcccgggtgc	130560
ctgccaaact	ccatcgaaac	taaatctaga	atgaatgttt	actctgctgt	tgacatataa	130620
ttggagacca	ggcctggcct	tcagtcact	ggattctaa	ttggactgtg	agagtttttg	130680
cagctgactc	atttatcaaa	tgcccgctca	ttggctcacg	cctacatgat	gctgggtatg	130740
tttgttaatt	tgagggaagc	aatggaaata	taataactaa	tgatttaaaa	aacaaagtta	130800
gtgcattgac	tgtagtgggg	ttctgatttt	aaattttttt	aaaaattaat	accaggagca	130860
gtggcttatg	cctaaatctc	agcaactcga	gaggctgagg	taggaagatc	actfgagccc	130920
aggagtttga	gacaagcctg	ggctatgggt	tgagacacc	atctctaaaa	aaataaaaaa	130980
taaaaaaatt	tccaagtgtg	gtggctcgtg	cctgtaatca	cagctctttg	agaagctgag	131040
ggcggaggat	ggcttgagcc	tgggagttcg	agaccagcct	ggcaacacag	agaaaccctg	131100
cctctacca	aaaaagaaag	agaggaagaa	agaaaaatta	gcttggcgtg	gtggtgcatg	131160
cctgtggtcc	cagccacctg	agagactgag	aagggaggat	tgcttgagcc	cagaagtttg	131220
aggctgcagt	gagctgtgac	tgtgtcactg	cactccggcc	tgggtgacaa	ggcgagacc	131280
ctgctctaaa	ataatttttt	taagttaatt	tgtagaaaag	gtgttagatg	ttctttgtca	131340
cattttatga	tggattcctg	tttaaatgcc	gttctcttta	aagaaaaaaa	aataacttgt	131400
gggagttttt	aaccataaaa	ctagcatcac	atatttacca	tggagaatct	acaaaaaaac	131460
aaataaacgg	aggaaaaata	aaactctgtg	aatcatacta	ctcagagata	acttgcgtgt	131520
agattttggt	ctagatttaa	tactttttct	atatttata	taaaaatatt	taaaacatat	131580
gcatttcttt	gtcacaaaaca	tggatcttta	tagatactac	tgtcacatag	caaaacagtg	131640
ttaaatattc	tgaatcagaa	aagggaagccg	actctccaac	tgaagagagt	gttatcctag	131700
agactttttc	tggatgatgac	aatltattaa	tagtcacttt	ttgctttact	ttctctattg	131760
aagtagtttt	tctattttgt	tctactttta	aggataatat	aatttataat	gctgtttttc	131820
acagaaaat	aagaaaaaag	alactaatlt	tataagttaa	taagtttga	tcaccccaaa	131880
tccaaaaatc	tgaatccaa	aatgctccaa	attctgaagc	tttttgagtg	ctgacattat	131940
gttcaaaagga	aatgttcatt	ggaaggtttc	agattttcgg	atlttagggag	ctcaacaaat	132000
aagtataatg	cacatatttc	aaaacctgaa	aaaaatccta	aattcagaat	acttctgatc	132060
ccaacacatt	cagataaggg	ttattcaacc	tgtactgtca	gatgatccca	aatgaaaaat	132120
attaatcgtt	aaccaaatat	caaggaattg	atcacatttt	acagtttctg	cctaggatta	132180
tgaatcaaga	tgaaaaggct	ctgcatgttt	aaaaatata	atttttat	tcttataaat	132240
cttaaaatc	tacacttaag	atltatttga	tatgtgggat	ccattcatat	tttggattca	132300
acagttctgt	caaaactgtg	gcagtgatag	gggattcttt	ttttccact	gaactatcac	132360
aaaattggaa	aaagagtaat	tggagaacc	cactggctta	gcccggcccga	agcccgggag	132420
aggccaggca	gtgctgtgga	tggggctcat	ccagcgcaac	gctgcccctg	ctacctgcgg	132480
atctcgctga	ggcctgcctt	tgtccttga	cccttggcca	tttgttagtg	tctctgagag	132540
ctggactgct	gtacctact	tccccagggg	gcctaacttc	acacagcctc	tgccgcagtg	132600
cgtggttgg	ggtgacggcc	ttggtaaatc	gagtttctta	ctctctcaat	tatttgtgct	132660

[0034]

catacactgt	atatttttag	tgaggtttat	atttgggatg	tgttttctcc	ttcttacct	132720
ttctggcctt	tctatggcat	taatacctgg	tctctctctg	tgtacttgaa	aatgaatctc	132780
tcacatatt	tttcccttagt	gtcagaacct	ccatgactcc	gagcacttaa	cgtggctcat	132840
tgtaaatcac	attcaagatc	tgatcagcct	ttccctcagag	cctcccagtac	aggacttcat	132900
cagtgccgtt	catcggaaact	ctgctgccag	cgccctgttc	atccaggcaa	ttcagttctg	132960
ttgtgaaaac	ctttcaactg	tacgtcttca	tcctgccgac	tattgccagt	tgcaagtttc	133020
cctgccttaa	aaatggagta	ttgaaatfff	taactttaat	ttctgatttg	caaaatagtc	133080
atctttttagt	cttttccttc	ttgctgttag	ccaacctatgc	tgaagaaaac	tcttcagtcg	133140
ttggagggga	tccatctcag	ccagtcggga	gctgtgctca	cgctgtatgt	ggacaggctt	133200
ctgtgcaccc	ctttccgtgt	gctggctcgc	atggtcgcaca	tccttgcttg	tcgccgggta	133260
gaaatgcttc	tggtcgcaaa	tttacaggta	ttgggaagag	aaacctgat	attgatttat	133320
attgaaaatt	tagcaggcca	agcaaaaacag	gtggctggct	tttccctccg	taagtattgt	133380
cttgacatgg	tcaccgatag	aaacatggaa	acatctgcaa	acttgccgtt	actcgtgtgt	133440
ccgatctgac	tgtttcttgt	atftttttct	agtcctgcct	tactaggatg	aactgtacac	133500
atcagttcat	cgtttttaaa	tgagcatgag	gttatttttgg	gttggttaggt	gttacaaca	133560
cactaatgtg	tttttgtcta	ttagagcagc	atggcccagt	tgccaatgga	agaactcaac	133620
agaatccagg	aataccttca	gagcagcggg	ctcgcctcaga	ggtaatgctg	gaaacacagg	133680
tcgtccttgt	gttaggacaa	cccaggatat	aaaggatata	gatttgtacg	ggaataaatt	133740
cacaggacaa	gaaatcgatg	tgctttatag	gtgggtttac	tcgagaagtg	ccataataga	133800
accttctac	ttttaaaaca	accagatctc	actttctaaa	gagtaaagga	tgaccggcag	133860
gatacagctt	gtgacgtgag	tgaggcaggt	ttgcaactct	ggtggctgtt	tgagaggtag	133920
catttagaatt	gcctgtattc	actgtcctgt	gatgagtggg	aaaaatgggt	ataaggttta	133980
tcttagcaaa	atcaaacgat	gtcatctaat	tgctaaacaa	gagttggcaa	atctgagaga	134040
cattactcaa	tccttggcat	gcaggactta	catctgcctc	ctgttgccat	tttatgtctt	134100
caaagcattt	aatcattttag	ttgtgtttgc	aaagtccttg	agaagccttt	gtcagaaatc	134160
cctacatctc	ctatgtgagt	gtatttccat	gactgcagaa	taagttaaac	ttttaccttt	134220
ttcttccct	tgccggggcgg	ggtggggggc	agggattgtg	tgtgtgagag	ggagagagag	134280
acagcagaga	aggagaatat	aatlatcatg	ctgtgtactt	tgagctgaaa	ctgcaaaaaa	134340
ggaaaaaac	acaaaaatta	ttatgctttt	cagctcttag	agtacctgtg	ctattatgct	134400
lllcagctct	tagagtacct	tgttgatggt	gtttttaaat	gggattgggc	acaattaggt	134460
ggacagtttg	ggatgatttt	tcagtctgta	gggccaagct	cttttgaat	ttgcattatg	134520
aagttgtcac	tctcatagca	gatggcggga	gataaactat	tattactttt	tgaccctaga	134580
cttagtcttc	agtcagatg	agggagatata	aaagattata	aatatcttgt	gccagatgag	134640
gtgattttat	ttgaaatga	ccatgaattc	ctatcagttg	tcttactggg	atatttgata	134700
gtggaatttg	tgcatattgag	tcttagatga	tctgttttac	atttattaag	aaagccttta	134760
ttagctttta	tactgtgtat	tgccctgttc	agtgtttgag	tataaatgaa	atftctggaa	134820
aatatlaatg	gagtacaaac	tgltgatacl	aaaaglaaac	lagggcctgc	atftgtatca	134880
tgacctgttt	gagtattgat	gagaagatag	ctgtgaagaa	aaaggtttaa	acaagtgtat	134940
tttcttttaa	gaagccacta	atagtgcctc	tccttagagt	gtatatttct	agaatccctag	135000
tgtgcagagt	ttagactaag	actaaaaaaa	aaaaaaaaaca	aattatactg	taatttctat	135060
tttatttgta	ttttagacac	caaaggctct	attcctgctc	ggacaggttt	cgctctctca	135120
ccatgcaaga	ctcacttagt	ccctctctct	cagtcctctc	ccaccctctg	gacggggatg	135180
ggcacgtgtc	actggaacaa	gtgagtcagg	acaaagtaag	tgtccagcgt	gtctgcatgg	135240
gaggcacagg	ccctctgacg	ctgtggtcac	ctgtggcaga	tacagagagt	gcagaggagg	135300
tgccgtggac	ccaaggagtt	ctggcgtctg	gctcggctca	gtgaagctgt	ggttagagac	135360
gtggggggcc	atcaaggctc	gagggagcca	agcagtgctg	atgtgggacc	cttttggtag	135420
gagtggtggc	tgagtgttta	gtgggtgaa	caaggaatag	tcggccgtgg	cctgcaggcc	135480
cctgactgca	caggccctca	agcacatgct	aatgccgtta	gcctccctcc	atctctctat	135540
accttctggc	cacctgtgag	ttgcaactgc	actgccagcc	atctctggtat	gttgtcagca	135600
cctccactgc	tcatacttca	tggttaggga	ccacctggag	ccttggtaga	gccttggtag	135660
agccttggtta	cttactttc	ctggacaaa	ttcagcttat	gaatatgaat	ttagatttca	135720
aaaaaccagca	gcccaagtat	aagaaaagca	aggttcagtc	ctgccttctt	aggetctatt	135780
cgtaagcac	ctgccctgcc	ctggttgctg	gggagagatg	agtaaaagcag	acaaccagg	135840
agaggatggc	aaagggggccg	ctaaccctta	gtggttttag	tatatttgga	aggcctattg	135900
gaagttcacc	aggtgaaggg	ggaggctgtg	agggtgcca	ggcaggtaac	agaagtcca	135960
aggggaaaac	ctgtggtgtg	gtgagccgta	tagccacagc	ctgccggccg	gcagccctct	136020
cagccttagtg	cggtgttccc	aagcactggc	ctaggcctgt	agctccaggg	atgtgaagtc	136080
cccttgaacg	ccgccatca	tgttcccctt	atccattttt	ttcttcccag	gactggtacg	136140
ttcatcttgt	caaatcccag	tgttggacca	ggtcagattc	tgcactgctg	gaaggtgcag	136200
agctggtgaa	tcggattcct	gctgaagata	tgaatgcctt	catgatgaac	tcggtacggg	136260
gggagcagtg	gaggcaagga	atcctcagct	tttcttgtga	cttccaagtg	ggatttgtct	136320
catcatcatg	tgaccactt	gttgacaaca	catgttgggg	actccagctc	gggcaggggc	136380
gggatgtcgg	agagactcca	ctctgaatgg	ggccgggaag	tggggaggac	tcatttctag	136440
atggggctgg	gacatggggg	ttatgctgat	cgagacagaa	aagcacattg	tttcagccac	136500
attagaatcc	acggagggtg	tgttttgaaa	tccagctggc	cccaaggctg	ggtgtatggt	136560
ttgggatgag	aactatctgg	cctccactgg	aggaacaaac	acaggatggt	atcatctaa	136620
ctccatggcc	aagacagaat	ggaagtcaag	gttgcgtatt	tgccgtagac	ttcaacacag	136680
tgtcgtaatg	cgtgacgtca	ataacttggt	tctagtgtct	tggagttgta	tcttttagtcg	136740
taaaagagac	ccttggatgc	agcgagattt	cctctactca	cacctctgcl	agatgtagtg	136800
aggttcttca	cccccaacc	ccagatgtca	gagggcacc	tgccagagac	taggaggcca	136860
tgcaaaagcct	tggtgtccct	gtccctcacc	cgtgggcagg	tcctgtgagc	agtggggggg	136920
ccacctcttg	ggtatgggtc	agccatggcc	caagcagggc	ttcttctcag	acctactagg	136980
acgggagaaa	cctctgggtg	ctttagccct	gcgtgtatg	gcagcaaatg	ggagggaaatg	137040
gggcacctgg	gaggacaaat	gcctgtagag	gccgggagtg	acggcaggtg	ttcatgaaaa	137100
gagaccttgt	ggggagggca	acacaacagt	gtgttctgat	gtactgaaga	gctcaactga	137160

[0035]



aaacaacagg	agaattagcc	caaaatccat	ttactaaaat	tgtttatcct	ttttttttt	137220
tttgagacaa	agtcfcgctg	ttgtccccca	ggctggagtg	caatggcgct	atcttggctc	137280
actgcaacct	ccgcctcctg	ggttcatacg	atttcctctc	ctcagcctcc	caaatagctg	137340
gtattaacag	gcatgcacca	ccacgccggg	ctaatttttg	tatttttagt	agagacggga	137400
tttaccatg	ttggccaggc	tggtctcaaa	ctcctgacct	caggtgatec	gcccacctcg	137460
gcctcccaaa	gtgctgggat	tataggcctg	agccaccacg	cccggcctaa	aattgtttat	137520
cttaagattc	atgcagtgaa	agetaactta	ctgagtgata	aatttgctta	gtgatctggt	137580
tatttaggtt	tccaatttg	ctaattgggc	tttgaacagc	tgtaaaagtt	ctgactgtaa	137640
aagaaagctt	caacttttgg	cattcatgat	gcttttctga	gtattaaact	aagatagatg	137700
ttttacctga	aggatcggcc	accaatcttt	aaatggctaa	acaaaaaggt	tgtaaaaaa	137760
taatccaaat	tgacataaga	aataccattt	ttccaaccaa	aattttggca	ttcatatggc	137820
tacttttacg	tatttcagct	gcatttgaac	atctttttca	aactttaggg	tggttgggtg	137880
atcactgagg	icttggatga	cacttttagct	ttgattttgi	ttttatgaat	taaaattgtc	137940
ataccaaaat	ttttatttca	agcaaatcca	agagcataaa	aaatataaat	attacttaaa	138000
atactaagag	agaacagata	tatattttac	taagcatatg	ttgaatgaaa	ttgttcaaat	138060
atttataaca	ggcatagagt	agaattttct	taaaaatatt	ttgatgggta	taccaatttg	138120
tattttctca	gaaacatttg	ccttattctt	ttttctgttg	tgttttcctt	acctgattga	138180
aagetcataa	tctgttggtt	ttgtttggtt	acctttaatg	ctctgatttc	aggagtcaa	138240
cctaagcctg	ctagctccat	gcttaagcct	agggatgagt	gaaatttctg	gtggccagaa	138300
gagtgccctt	tttgaagcag	cccgtgaggt	gactctggcc	cgtgtgagcg	gcaccgtgca	138360
gcagctccct	gctgtccatc	atgtcttcca	gcccagagct	ctgcaagagc	cggcgcccta	138420
ctggagcaag	tgaaatgatc	tgtttggtta	ttaaaattaa	aatttatctt	atttttaaaa	138480
agcattccag	ggccaagtata	gtactttgca	ccaagtaaat	gtacaataaa	ggcagtgagt	138540
ctaatacatt	gaaagcgttt	acagaggtag	ctaaagagca	gcaccgggtg	cctcggctca	138600
gaattttctc	ctgtgtgttt	gccactttgc	cattcattga	catggctcat	gacatagggc	138660
tctaagccct	tgagggaagg	tgggccagag	ctcaggggag	atgcagcccc	aaaccacgtg	138720
cagtcctgtg	gacggatgtg	tagatgtgcc	actgaggaac	aatgtcctga	gctttcatca	138780
gattctcaga	gaattgcttg	actgcctttc	gaagttgatg	catctgtgct	cacgttttga	138840
cccacccacg	aggctcttct	gtttcagggg	atgetgcact	gtatcagtec	ctgeccactc	138900
tgcccggcgg	ccctggcacag	tacctgggtg	tggtctccaa	actggccagt	catttgcacc	138960
ttcctcctga	gaaagagaag	gacattgtga	aattcgtggt	ggcaaccctt	gaggtaaag	139020
gcagctcggg	agctcagttg	tgctgtgggg	agggggcatg	gggctgacac	tgaagagggt	139080
aaagcagttt	tatttgaaaa	gcaagatctc	tgaccagtc	agtcactttt	ccatctcagc	139140
ctggcagtaa	gtcttgtcac	cgtaagttta	ttgtagccat	ccttaccctc	cacctcgcca	139200
ctcctcatgg	fggctgttga	ggtcagccag	gtccccttct	catctgcacc	taccatgta	139260
ggtggatcct	aatttttagag	acatgaaaaa	taatcatctg	gaagtacttt	atgtcttaag	139320
ttggccttga	catgtcagcc	aaggaatact	tacttgggtt	gtgttagtgc	ttgtaattcg	139380
ccccagaaat	gtgtacacgt	ctgggatgca	ttaaagctct	gcctgtatec	ttaaagggcc	139440
atcgtctgtc	fgcctgccct	cagcaaggac	acactttgca	gacccacaga	ggctccgctc	139500
ccacctcaca	ccaaagaaa	ggaggagtcc	aaagggcata	agtgccatta	ctcacaaaa	139560
gataaataag	cccttattct	gaaccacgtg	gagtcataat	gtttgtgatc	cctgtccttc	139620
aggtttcagc	ttagtgggga	agtgggaaag	tcagcgtgtg	atcacagcac	agggtgattg	139680
ctgctgatta	tattatgtgc	ctgctgtatg	caggatgaaa	tactttatat	gcgtcatctt	139740
atttgactct	cacaaccccc	tgtgagatag	gctctgttac	tcccatttga	caggtgagga	139800
aagcaaggct	tagagaattt	cagtgacttg	cccaggctct	ctgagctagg	aagtagccat	139860
tctggcattt	gaacccaagg	cctgctatcc	ctagaaccca	cgtctcmeta	ttaacctat	139920
gacagaggca	agccccggtg	ctgtggggagc	cccaaggaag	agcctctggc	ctgggtggcca	139980
cgtaacccag	gagagatttc	tacaggagcc	cacagcgtg	aaggagagag	aggcagcaga	140040
gtaagggggc	tttgtggcag	agaggggact	ggcactttgg	ggaataggtg	ggtcaggact	140100
gaatgtaatg	gagccatgtc	agagctgtcc	ttctggaagg	gcaagggcac	ctggacgcgc	140160
tgcccctcag	tgctttggac	ggttccacaa	ctgtgattca	cacggcttec	ccaaacgaag	140220
gtacacgagt	gggcattctg	tgactcggta	cttcccttta	ggcccgtgct	tgccatttga	140280
tccatgagca	gatcccctg	agctctggatc	tccaggcagg	gctggactgc	tgctgcctgg	140340
ccctgcagct	gcctggcctc	tgagagctgg	tctcctccac	agagtttgtg	accacgcctc	140400
gctccctcat	ctactgtgtg	cacttcatcc	tgaggccggg	tgagtcctcc	tccatgaacg	140460
gtgggttctc	atcatagttc	ctgtctgctt	caccatgttt	ttattttgtg	ctgctgttt	140520
gccaggctact	aagctaggaa	ttggggatgg	agaggtagat	aaaatatgca	tcaggaaggg	140580
ctgggcccga	tctcttactc	tccaatata	tggagtctac	actggaattt	aactggaatt	140640
tgttttttta	gtcattttat	ttagattttg	aagtttcagc	ttcatcaaaa	aatacctcta	140700
aaactttatg	ctctgtgate	tttggcttta	gctgttttat	gtattttagtc	ttatagatgc	140760
ataagattaa	taacattaca	ttcagaagat	tatttgtttt	ctgtcagagt	taaaatgttt	140820
gtttttatac	tgcatltgtaa	tattaacgta	ctgtaaaata	aaagtggctt	gttcttttca	140880
aggaacagta	tcctcaacaa	gggtcattag	ccacaatttt	taaaaaattg	gacgtcatag	140940
tttaccatgtt	agaggcggtt	ttgaagcttt	gtatttttaa	attaaatggt	atagagtgat	141000
gttttcatgt	ttcataaattg	ttttcatctg	tgcatlttga	gccaacttga	aaacaaagat	141060
ccagggatta	ctacttmeta	gccagacttc	ttggagggtta	tagtgatgat	tttgatagta	141120
tcttgagccg	tctcataata	acctcagggt	gagagatggc	caacaggaga	cagtcagagg	141180
acttagaaat	ctgaatgaaa	tctgaagttc	aaatcttcag	acataacca	ctaaccaaga	141240
gattgggtacc	tcagctcag	attgtctgtt	tgctmetaaa	tggttctaag	gaatctaggc	141300
tagctctgtc	atccctttca	acttttgtga	ggctgcacaa	atgtmetaatg	ttgmetaaaa	141360
agcactgatg	gaagtgtgta	gaaattcttc	tctttgttct	gttgtaattt	tagttgcag	141420
gcagcctgga	gagcagcttc	ttagctcaga	aagaaggaca	aataccmeta	aagccatcag	141480
cgaggaggag	gaggaagtag	atccaaacac	acagagtag	tctcaggacc	cattttttgc	141540
ttacatgttg	ttcctccagg	acttmetaaa	cattcacaga	gacgtgcacc	gcggtgagtg	141600
tggactctctg	gaagcgcacc	gtagctccgc	tgtgtcctgc	tgctcctccc	tagctgtcag	141660

[0036]



```

ggaggctgta gtccattgct ttgccagctc ttttgtttcc gagtgaacac cttatccgta 141720
cacatgcggc tgtctctgac cctacagacc agctgggatg ccactggggg agcgctccct 141780
tcccccgca cttccacac tctgcagtta tcttgagatc cttgagggca gggaaacaggt 141840
ttgtctcttt tgtgttctca gaattaatg ctcggcctct gtcagcaag caacaacctt 141900
ttgttgatg ataataaata aataaatgtt tcccacatga gtattcagta acctcagtg 141960
caggttcagc catctgtttt ggtggatatt taaaagaaaa ttccgctttt cctacagaaa 142020
aaaaaaaaaa tccaaatccc agtgatttaa gccagttata gacttagaca tatactacgg 142080
ctttctatgc actttcctcc caattctaga gtaggtattt tactaggaaa atggtggcag 142140
tgectgttgg gaggaagatt ctttgcccaa gtgtctttt ttcttgccag ggcccctagg 142200
ctgctggggg gcttcagctt ctttagccca gtgtctgggt gggaaatggc cctgttgcc 142260
gtcccacaga ggtgggggtg cctcacctgg agcctgtcca cacatttac acagcacgct 142320
tacctggagc atcaggcatc ttttccatgc tctgtggctc aggaaacacg ccttttcaat 142380
catgagtgca ccagtctttt tgggcttttt cccccgctt ttgtgcaatc ctggttgtg 142440
atggagtttt ectgtcttta gtctctgca tagtactttt ctcttctggt tcccggttca 142500
aggttttgta attagagaat gaccagaag caatggcatt ttaatgcaca gccaaagact 142560
tctctgaatt tgtatctcaa acctctgtgg gtccctcagg cttcagtttg tgatttcag 142620
atttctgtt gctacctaag gaatatgaaa acaccacct cctactctg catctccag 142680
ccgagtgga cctcagctg tggatctgt gcttctgtgg tgaggataag aatagtcca 142740
accgttgga ttgaaatcaa tcagttaatc cctccatgta aagcacctgg aacggatgac 142800
agtcttgta tgaatactca acaaatgcta tcatgattt tagttagatt tccattgct 142860
taaacagtt gagacatctt ggcggtttga gttagagcaa cgggccctga agtgggtct 142920
gtttgggtga agatgattat gcttattccc catggccctc tttaggcaag agtgggaagc 142980
ttctttgtt ttttaatca cctcagatgg acgttacttc ttaaaggta tccaataaat 143040
attaatagc cgggcgggtt ggctcacgcc tgtaatcca gcactttggg aggcggaggc 143100
gggcgatca cgagtcagg agatcgagac catcccagct aaaaaggta aaccccgtc 143160
ctactaaaaa tacaaaaaat tagccggggc tagtggcggg gcctgtagt cccagctact 143220
tgggaggctg aggcaggaga atggcgtgaa cccgggaggc ggagcttga gtgagccgag 143280
atcccgccac tgcactccag cctgggcgac agagcaagac tccgtctcaa aaaaaaaaa 143340
aaatattaat aaagccaact cgttagcgtg gggcttaatt gcttaagtcc aatgagaagt 143400
ccttctctat cctaggaagt tgcccaact gtagaatctc ttggcctgtg gtaaatagc 143460
acgtaataca cactcactgc ctcaacaaat catattttag taggtatgat attctagact 143520
caagacacca ttctgtggat ctcccgaag gtgtgaagtg tccacagcgt ctgcttggg 143580
agtttccatg cccaccagaa ccatgcccc aagcccctca gcactctgac ctaggaaaag 143640
cagtgaagca aggatgacaa catggccctt tgatactagc tgagggacag acacaggtcc 143700
tgggagacca gagaaagac aggggcagag gagggtctct aaaggaagtc tgaggctgag 143760
gagccacagg atgcttcca gctgtcacag gctgctgctg gccttatcac agagagtgga 143820
ccagagggtt ggaaccaag ccagagctc aggttcagga ccatccagc aatcccagca 143880
gaaaaagggtt agaattgtat ggtataggg gatatgaagg tagaatctgc aggcctcag 143940
tggccaactc agagtctaag tggattccac agttacagct tgagcagctg gttgtagtc 144000
atgctttcta cactgggcat ataggatgtg tttttaaaa agtctctct taaccgttc 144060
ttgtttagat cctaaagtata tcactcagc ctgtgagatg ttggcagaaa tgggtgagtc 144120
tctgcagtcg gtgttggcct tgggtcataa aaggaatagc ggcgtgccg cgtttctac 144180
gccattgcta agaacatca tcatcagcct ggcccgctg ccccttgc aacagctacac 144240
acgtgtgcc ccactggtga gctgctctg tccctgcaga agaccaagta cggtgaagg 144300
caccggtagg ccctgggctg ggcacagctg agagggggg acagaatccc cgcagcccag 144360
aggctgcctg ctgtggttct ggtgccact gtggttctgg tgccaggctg ctttctcag 144420
gcaccacgtg tggaggtcgc tagtagaaat actgggtttt ctaaaatgaa ctgaggcct 144480
acatcccata gagatagtg ttagacctga tctagagca actagaccac tttgcttaat 144540
agcagaccag aaaccacacc cctcagtg agtgagattt tcttttgag ataattcatg 144600
tttttctaca cagtttgcag gttgtctca gaattggtt aaagttagtg ttattgccag 144660
gcgcagtagc tcatgcctgt aatcccagca ctttgggaag ccaagtggtg cggatcaatt 144720
gaggtcagga tttcgagacc agcctggcca acatgggtgaa acccaatctc tactaaaaat 144780
ataaaaaata gccaggtgtg gtggtgtac cctgtaatcc cagctactca ggagactgag 144840
acaggagaat cgcttgaacc caggaggcga aggttgcagt aagccgagat cgcgccactg 144900
cactctagcc tgggcaacag agcaagactc cgtctcaaaa aaaaaaaagg taggtgttat 144960
tgatcagaa ccttgtttca gataacatga ggagcttagc ttgaggagag tgagggtta 145020
tggaggggga ctgacttctg ccagtgaaa tggcatcctc tcccaccagc ccgctgaaat 145080
aagatgatgg ggcctgttcc ttaggccctg cagcactctc aggcaggaaa gaaagccga 145140
cctggcaggg tgtgaccag caggtgtagg tcagggagaa tggagccagg tcccaggaaa 145200
gaggcttgtg gctgcctgag aagggtgcgt gcctgcctgt gtgtgtgtgt gcacgtgtgt 145260
gtatgtatgc tggagagtct agggaggctt gctccaagga cgcagtattg tttgatcctg 145320
agagataagg attctgccgc agggaaatgaa ggtattccag atggcgggct tatccgaag 145380
aagaggccag tgcctggcgg tgcctggaagc agttgcagaa caggagattg taggctttcc 145440
tgggaagaga gcagcagggtg tgcctggagaa gcaggccaca cttgctgcat ggggttctc 145500
tcggccccac tcttgggtgca cagcgagtca ctgtgggttc attagcatct ggttatgaga 145560
cagtaactgc tccttggag ggcctctgtg agaccatgca ggagggcacg gtcttgaggt 145620
catccgctcc agagcacacc tgaggatagg ccaggacggg ctgcacgctg taggtaaaat 145680
tctccagca agctcttcc tggcattgag gagtccctg agtgcggtca tctggaaggc 145740
agetgtaaca ggcactgcag tctctcctg ggtgggtacc agagaggagc ataggggagc 145800
ataaccgatt taaagagagg gctttcctgt ggtgaggtaa gagattagct ggtcattac 145860
atagagcccc ctctgccttt gtgcagatgg gctgtgggaa tcttggggtt ccgttgggtc 145920
ctttgtcacc tcaactgaagg catgtaagct gagctggcca gaccgtgagc tgatcctgcc 145980
acttgaacag catcaagcct gcctctggat tcttctgtgc atggcacttg tctgagcac 146040
tcacgcacag agaactggac ttcagagttt acagaaaaaa gctgtatggt tcattttcat 146100
gcctgcttgc caataaacat atctgagctg aacctcattg aacgctgcc tttattctag 146160

```

[0037]

cacagcacct	gctgtttgtg	ggcgaggggt	gctgtctcta	actcctgcct	gcttctccca	146220
gcactccctg	agtgggggtg	gccagcagcc	tcaggatgag	gacaggaagt	gggagggcag	146280
agcagatttg	ggagggccac	ttgatgggga	aggaagtccc	aggaagcagt	tggagctgtt	146340
ttctggggga	gaaggtgcca	gctctgggac	agtgttgggg	tagtgaggag	ggagcccagt	146400
ggagagaagt	cgggcttcc	gcttccctac	agtatgtctg	tcctgactca	actcggatga	146460
tgtcacttcc	tttccatctt	ctcaggtgtg	gaagcttgga	tggtcaccca	aaccgggagg	146520
ggattttggc	acagcattcc	ctgagatccc	cgtggagttc	ctccaggaaa	aggaagtctt	146580
taaggagttc	atctaccgca	tcacacact	aggtaactct	ggggcctctc	cttcaggtca	146640
ccattgtcgg	acatctaccg	ggaggaatc	cagagccccc	agtaactggga	tcttctcatt	146700
lgactccaga	aaagatttaa	gcataataat	aatacaaac	tatgtgaata	cattttgcag	146760
igtgtggcaa	actcctttta	tactgagaaa	atagatccca	gttctctgtg	tttgtggctt	146820
gaatcccagc	tttgtgtatt	ccgggcttgt	ttgaagtccg	gaaaggttca	tgtgtagtgg	146880
acaacgtgag	accaaattct	gccttagatt	ttgcatttag	gctaaacagt	ggcagcactt	146940
gtctcagaat	gttttcttgt	gttcaccagt	ctgacccctg	tgtgtctcag	tggccatttt	147000
tctcatatgg	gaacaagcag	acgggagcag	atggagtcag	gttcttggc	actcgcctc	147060
cccagagcct	agaggcagca	tggggagaaa	gcaggcttgg	ggctcagaca	gtcctggctc	147120
gcttccagcc	ctcctacctg	agcagcgcag	ggcaagtccg	tctaacctct	agagaccctc	147180
agttttgtca	tatgtaaaat	gggggtcgtg	tctatttcat	agaattgttg	cagatttaga	147240
aattacattt	ctaaacaaat	gttacccttt	atttctaaat	aagtgtctaa	atgaataagt	147300
caccactttt	gccccattt	gatggcaaga	ggtgtgatct	tgtgttggga	ctgtaatcag	147360
tcagttctca	gtgactgtgc	cctgctgtgg	tgttctctgg	aatgttctctg	tcttgtccta	147420
gaaagtctgg	caggggcacc	ctgactccac	tgtccagtc	tctccccagt	ccctcgggct	147480
tctgcagatt	tgaggcttgt	ttggatccca	gaaggttgtg	gcaggagaca	ccttgcctct	147540
actttcccct	ttataattca	atgtccaaag	agagccctga	gcaggtacct	cacgccaget	147600
gcctcacgga	gctcctcctc	ttcctggctg	tgaggatcgg	tatcagttgg	ctcctgtcct	147660
ctccccctg	cctaacacga	gcaccttgc	ttacttgggt	gccttctctc	ttgaactgcc	147720
catcggacgt	gcgtgaccca	agactgtgcc	gcagtccttg	ccttgtctgt	gctcattttc	147780
tttgttcatt	ttttccctg	taacgtaaat	tgttatattt	gtctgtatct	gtgtctgaat	147840
cagtcctgca	cgctctcctt	ctctctgtct	cttgttcttt	ctttacccc	tttatcacgg	147900
ggaccctgat	gtccattgct	ctagttctcc	tgtcctaagc	acccccctcc	gtctctctgg	147960
ccttaccaca	agtggcgtgg	ctgcctcaga	catcatgatg	gggacatgaa	gcacagctgt	148020
cagaacaac	tgttcgttag	atacactcga	atgcagctca	tcaataggga	tggagggtct	148080
gtcggatgta	tttccactga	atccccgttc	ctaccttgat	acactctttt	taatctatc	148140
ttctagacag	gtcagaggaa	ccattacttt	gacttttaaa	tttttagcag	ttttatttag	148200
gtagaattca	catactacag	atctcaccca	ctctaagcgg	acagcttgg	ggccattagt	148260
tttatccaca	gagttgtgca	gccagctgca	cagtcctcagg	gctggactcc	agggaaagatt	148320
ttagccatt	tagtgagtgg	ggcagaagtg	gcccctggcc	tgccagaggt	tgcctgcatg	148380
ggcgtccctg	ccctgtccct	gtgtctgtct	cactgggggt	tgaccaggct	gccagggccg	148440
acttgggct	gtgccacctg	ctctctatgt	gtctcggaca	gtgcagccga	tgtctatact	148500
tcggtttcct	caatgatgaa	atggagggga	tagtgttccc	cgcatcatag	aactgtgtga	148560
ggtttaagg	actcactgct	cttggcgtgg	agccttctcc	aggggcccgtg	ctgtgtcggc	148620
gtagctgtca	gctctccgtt	acagcttga	gaagggttga	cactctctca	tgtaacattt	148680
atatttctag	gctggaccag	tcgtactcag	tttgaagaaa	cttgggccac	cctccttgg	148740
gtectggtga	cgcagcccc	cgtgatggag	caggaggaga	gcccaccaga	agtaaggcca	148800
caccctgtgc	tggttggcac	atggccagtt	atggccgctt	gcaggccttt	ggtggggaat	148860
aaaataaggc	agcaagctgg	tgttctttt	tctcttacc	ttatttttga	aagagtagct	148920
gaatgggtgc	ttgactgata	ttccagagca	gggcaaaagc	ctgctgaggt	ctggggctg	148980
cgattaccaa	tggctggaat	gcattttatt	acggtgcatt	ccatgttaag	gatcaatcag	149040
attgtgcct	ttctggaaaa	tatcttttag	tttatcaata	ttcagaggag	tgtaggttga	149100
attaaaatga	aaaggcactt	tataaaggcc	atgagtagta	cctggtttca	tttttcta	149160
gtcttgcaga	gattttatca	ggcttcttga	agtgttcacg	tacattacgc	taacacgata	149220
ttataataaa	ctgtgctctg	gtacagcggg	gccagcagaa	tgggaagtgg	tggaatgcag	149280
gccttggatt	ctgatagaag	gtgtggttgg	aactcacaga	aatgacagtt	tggagggtag	149340
acatatgtca	caagtcatca	agattgtcct	taaatctcatg	catagaagct	aacagggtgt	149400
cataagcaag	gcctgtaaaa	tgtatgaggg	aattcaaaga	taatttatta	aaaagtaatt	149460
catgtttgga	gttttgtgcc	caaaggagtc	cttgatttga	aaaatgggct	tttcccctc	149520
agattgtttc	agggcccctg	tgtgcggagg	ccctgccttg	tgccccgtga	gctcagcctg	149580
acagaaaatcc	tttggtagca	cttaaggctc	cttctcctcc	cattgaggca	ggggaagactc	149640
tgggttctgc	aggcagaggt	ggttgtgggt	gtcttgcctg	tcttgttgac	atgtgggctc	149700
tccttccagg	aagacacaga	gaggaccag	atcaacgtcc	tggcctgca	ggccatcacc	149760
tcactgggtgc	tcagtgaat	gactgtgcct	gtggccggca	accagctgt	aagctgcttg	149820
gagcagcagc	cccggaaaca	gcctctgaaa	gctctcgaca	ccaggtttgc	ttgagttccc	149880
acgtgtctct	gggacatagc	aggtgctggg	gacagtgggt	tccccctga	agcgtccagc	149940
agettcaacc	aggccgtttt	ccttcatgct	tagaattgaa	aacaccgtcc	gtgtggcctg	150000
tgcaggagat	gcagacccaa	aggtggcctc	ctggctcagtg	agaagctgga	aacgtgacag	150060
gaactgacgt	ggggttattg	agcatttagg	ggaagacgtt	agcagagcag	gaatgagcag	150120
gcaactagta	gaacaccac	ttagggctc	acggacaggt	gctcacttag	gaagttagtt	150180
tcatttggta	ttacaccagg	ttcctttagg	caaagcggag	ggaaagtct	ggtgtttttc	150240
acttgaaga	ttttgaagga	aacaaaacac	tctttacctt	ttttctaaaa	tgtaggtttg	150300
ggaggaagct	gagcattatc	agagggattg	tggagcaaga	gattcaagca	atggtttcaa	150360
agagagagaa	tatigccacc	catcatttat	atcaggcatg	ggatcctgtc	ccttctctgt	150420
ctccggctac	tacaggtacc	tgagggaaag	ggtgcggggg	agcggttgta	cttgggctag	150480
aatgagagaa	gactggcatg	ctcaccacac	cagtgatgcg	ggaagacctg	agtgtgtctc	150540
gagttggagg	ctgtggtgct	aaatacgtcg	ccccttctcat	aagcaggagt	cttagtcagg	150600
cccaggagg	aagtaaaatc	tggaaatgaa	tgagaagcat	tctctcctgc	cagtcagaaa	150660

[0038]

atgagaagcg	aaagaattct	cacgggctgt	aagaccagca	ggatttaaaa	gttgaattag	150720
ttgcttatgt	taagaactca	accaagtcca	tctacacaag	ctgaatctcc	agcttttctc	150780
aagaaacccat	gtgtggcagt	ggctgcaggg	cagggcacag	ctgggcttga	gcacccccct	150840
ccctgcacct	ctccccctcc	tgggccctgc	ctgtcactgc	ccactctccc	accaaagcct	150900
ccggtttgt	gccctgccca	tcacaggcat	cggagcttgt	cacctgggtt	aaaagaagag	150960
agtgtgtgtg	ggatttggga	tcacactttt	tcactcaaaa	gtattttagc	gtagagctct	151020
gtgattccgt	agctatttag	gagtttaagc	accttgaagg	ctttaattgc	agaaagtctt	151080
atgtggcagt	gcaatgtgtt	atacgcagtg	tctatgagac	tcaaatgttt	attagggcgt	151140
tgaagtaaac	tgagcacttg	gagggccatg	gatccagcct	tcaaggagct	cataagtcag	151200
gaggaccag	gagcaatgac	ctgtcataga	aggcagaaaa	gaggggcaca	gaggtgggtg	151260
ggaggcatac	acaggcagct	cctggagctc	caaggggagc	aagtgtctcc	agggaaaggg	151320
gcgtggaggc	ccctttggag	gaggcaagtt	gatctggggt	ctggcagagg	gttagctggg	151380
gacatttagc	gggaggcttg	tgcccgggaa	ttggggggat	gcccagcaga	aagacatgag	151440
gaggctggcc	tggggcgttg	gggggtgtga	aaggttaagt	gggggcatta	tcctgtctcc	151500
gctcctggcc	gctgtatctg	gtcagcctgg	gcaccgaggt	ggggttctgg	aaggcactgt	151560
tcaccaaaat	gcttatcttg	gtccccaga	gagcttgcc	gcttggactg	tcggctcgtc	151620
tgcaactgct	gactcctaag	cttttgagc	tcagcccaca	accagttcct	attcacagag	151680
gtgggagctg	aggggtgaca	agtgactgct	gcagcttat	ttgtcataga	gaaaaagtga	151740
cagaagtccag	cttgcccact	ggcctgcca	gcttaactgg	ttataaagtg	acaatcccc	151800
aagaccacaca	gggctctgca	caacctgggc	cctcctgcca	gtggcggcga	gggcaggtgg	151860
ctcacggctg	ggtgctgtc	tgggcaggag	ctgggctggt	atggggtggg	cctcggccc	151920
tgccccctg	tcagatcaa	gactcagggt	gctgggtgtc	acaggtgccc	tcacagcca	151980
cgagaagctg	ctgtacaga	tcaccccga	gcgggagctg	gggagcatga	gctacaaaat	152040
cggccaggtc	agtctcgcgc	ccccgccgc	tggcctctgt	ccgtttctgt	cctcagactt	152100
tggcgcttga	cacacccagg	agaaaagctc	agtgcacttt	ttaaatgaaa	ggaagtttc	152160
ctttttttta	aaaaaaaatt	taatgttcac	tgtttttatc	tgtttttatt	ctaggttccc	152220
caagcagagg	aagcattagt	tttgttttta	tttatgttct	gtattccaga	aagtagttaa	152280
gagacctcac	atgtagcgt	agagatgtgt	gtaagagaca	gtgagagggc	gtgacttggg	152340
cttaagcaag	gacctgaga	cacaaaaagg	gggttgagga	cagagtggag	tcagctgaaa	152400
tgctcaggag	gaaglagacg	ccatgaaggc	ccatgggatg	ggggcccgca	ggcgtggccc	152460
tgagtgtccc	tggggccagc	tcttgggggg	ctccctgagt	gtccctgtcc	ctgtggccag	152520
ttctgggtgg	gagccccgtg	tcaggcagca	cagctcggcc	acttctagc	aggtcacatt	152580
ggctgtgct	tctgtttcct	cctcagataa	gtgaagggat	tcaagggtct	gggtgtgggt	152640
gctaacacct	gtaatctata	acattttagg	aggctgaggc	aggaggctta	cctgagctca	152700
ggagggttag	gctgcagtga	gccatgattg	caccactgca	ctccagcctg	ggcaacagac	152760
cagtactctg	tcccttaaaa	aaaaatgtaa	acagaaactg	agggccattt	gcatatgatg	152820
gcacatggcg	tggagcccta	cagggtgatg	ctgggcccgg	ccccgtctgt	ctggcccact	152880
tgcaccttcc	cctccacccc	ggtgctgtgt	ctttcgtcca	ccgggttcc	gatttagtga	152940
aagcagttgt	gcaggacagt	tctctttgta	gcttttgttt	ctgtggaaat	gggtcagaat	153000
atggtgttta	gaaacactta	tgagctctga	gagtttctct	ttctgagttc	ctggcctgca	153060
gccttcacag	cagaaacctc	gtgatgtcac	aagcctgttt	ctgttccctg	ctctctgctc	153120
gtactgtcct	gttttgtgcc	tgccggtttc	agtgacagga	agcaggagc	tactggacca	153180
gcctgatatt	ttctagacat	agttggaaaa	agaagtccca	ctctctgtgc	ctttcacctt	153240
tgacagatgt	ttccacccca	agataagtga	aaatgaccaa	taggatgcac	tgtatttttc	153300
atgaaagtgt	ttctgaaggg	caggctgaga	gtgagaggcc	tggggctcac	tgggtgctc	153360
tggccttgtc	ctgggcccag	ggacactggt	ctgtgcccga	ggtattccct	atcccccaa	153420
ccccgctgca	tttggccaca	tccttcaatg	tttgcgttgt	gtccagcgtc	cgcaaaccaa	153480
ctgtcatggg	atcactatgg	ggctgaagta	cggctcccacc	ctgcctctgt	ctggggctga	153540
agtacagtgc	caccctgccc	ctgtctgggg	ctgaaggaca	gtgccacccc	tgccctgtct	153600
ggggctgaag	tacagtgccca	ccctgcccct	gtctggggct	gaaggacagt	gccaccccct	153660
ccctgtctgg	ggctgaagga	cagtgccacc	cctgccctgt	ctggggctga	aggacagtgc	153720
caccctgccc	ctgtctgggg	ctgaaggaca	gtgccacccc	tgccctgtct	ggggctgaag	153780
gacagtgccca	cccctgccct	gtctggggct	gaaggacagt	gccaccccct	ccctgtctgg	153840
ggctgaagga	cagtgccacc	cctgccctgt	ctggggctga	aggacagtgc	caccctgccc	153900
ctgtctgggg	ctgaaggaca	gtgccacccc	tgccctgtct	ggggctgaag	gacagtgcca	153960
ccctgcccct	gtctggggct	gaaggacagt	gccaccccct	ccctgtctgg	ggctgaagga	154020
cagtgccacc	cctgcccctgt	ctggggctga	aggacagtgc	caccctgccc	ctgtctgggg	154080
ctgaaggaca	gtgccacccc	tgccctgtct	gggatgttta	gccccctagat	gccactggag	154140
tgagccgcta	cttgcctttg	ggaaaagagg	gtgggggtta	ggggtctggg	cgaggggagt	154200
gcaggggctc	ctccttggcc	tgagagctgt	tcatacagac	tcctcgcca	ctcctgagc	154260
gggtctgggt	cccagggggg	aaatgcccct	tgggtccaag	aacgtgagtt	ggggctagtg	154320
ccagtgatga	tggagaacag	ctttttatgg	gcacacagcc	cacagcactg	tgccaaagtgc	154380
tcagagcttc	ccgagaacca	ggcagaagg	aggacagtgc	aggtgtgctg	actgcgtggt	154440
ggctgcgtga	tctagagcgc	gggtcaca	ggcgcgaggg	agctctggcc	ttgggtttac	154500
cgcaatgact	gccagtgccg	gagactggaa	aaggaatctc	acgtattggt	tccgtgtttt	154560
ggggactcca	ttcagatgct	acttaggagt	gaaagcatcc	cttcgtagag	cctctttctg	154620
tgtcacctcc	ctcagctgct	cctgggggtg	actggcccct	gattcatgct	tttagcatgt	154680
gctggagctt	cccagcagct	gtccagcccc	tgcccccacc	tctctgtggg	ctcccctgcc	154740
cgtaacctgc	ggtgtctgaa	cgacccttgc	taaggggagc	actgttagag	ggtaggcatg	154800
tgtcagctcc	cagtggccac	accaccccac	caggagcctg	gcactgtggc	cgcagcactg	154860
agcagtgccc	cgtttctgtg	gcaggtgtcc	atacactccg	tgtggctggg	gaacagcctc	154920
accccctgca	gggaggagga	atgggacgag	gaagaggagg	aggaggccga	cgcccctgca	154980
ccttcgtaac	caccacgctc	tcagtcacac	tccaggtttt	ccaatggcct	ttttcttttt	155040
aacagaaatt	tgaattttct	tatcagtcac	ttgatttgtt	tgaggtgctt	cttgaatgaa	155100
gcctctcctc	tcatgtactt	ggaaaatacc	catctcgcac	attccacagg	aaacaccggg	155160

[0039]

```

clggagtga catccactcc tgttcgcagt ttttgcttga gttgtacagc cgctggatcc 155220
tgccgtccag ctccagccagg agggaccocgg ccatcctgat cagtgagggtg gtcagatccg 155280
taagtgagcc ttcccattcc cctcacacct gcacgtgcca cagcaccac acacgccaca 155340
caccccacac acacacaccg cccacacaca tgcactttgc acacacacec ctcatgcatg 155400
caacacacac acaggccaca cgcaccatag acaccacaca cacatgccac atgcacacac 155460
atacacggca tgcaccatac acacaacaca cacagcacac atgccacaca cacacgccac 155520
accacatgca ccacacacat gccacatgca cacacactcc acatgcatgc accacacaca 155580
cacacacaca ccacacacac acacacacac acaccacaca gtttacatgc acacaacaca 155640
cacatgccac gtgcacacac cccacacacc acatgtatgi gccacacaca gcacacaacc 155700
acacacatgc accacacaca tgcacatgt gcatgcacca gacacatggc acacactaca 155760
cacacgccac gtgcacacac cccacacacc acatgtatgi gccacacaca gcacacaacc 155820
tgccacacac acatgccaca tgtacacaca tgtatataca caccacacac cacacacaca 155880
ccacttgca accacgcaca cacaccacat gcgcacacac acaccacata cgccacatgt 155940
acacaccata cacacaccat acatgcacca cgtgtaccac gcaccacac agacacagca 156000
cagcctacata ccacacacac acgcacacat gcgtcccgcga cagtaatgtc tcttgggtgt 156060
aagaacacga ctgtccagta gtagcgttct ggatgcgttg cctggattct aacagcgcga 156120
ttctcccctt gccctcctgg tttccacat ctccagcttc tagtggctc agacttgttc 156180
accgagcgca accagtttga gctgatgtat gtgacgtga cagaactgcg aagggtgcac 156240
ccttcagaag acgagatcct cgtcagtaac ctggtgacct ccactgcaa ggacgtgcc 156300
gtccttggga tggtaagtga caggtggcac agagtttct gtgctgaagc cacgggggcc 156360
catctgcctt gggacctggg gttggccaga ggtgccgggt gcggctgcct cttccaaga 156420
gttgaccgca accggactcc acggcccacg tgagctgcag tgcctctcag atggaggggg 156480
ttcagcgacg gtcagtgcga ttcacaggtc actgtgatgt gggttgtggc ggccaagcca 156540
tggtttgggg tcccgtatcc ctggettat gacatcattg tagtagccca tcccacaga 156600
accacggtgt gtggtggcgc tgaggcatcg tagatggtgg aaatgctact ggctccccca 156660
tgccttgccc tgaggcctga ctgectcact ccccttctca gttatgttc agggcccccg 156720
agetttctgg ctggacagct tctctcttgg gggccgtttt gtcacagtga ccttgtgttt 156780
ctagtcccaa atctgggtgc tatagtctct ttttagcgtg gtggtgtct tagtctttt 156840
tggctgctac cacaagttac cttagactgg gtaatttata aacagtggaa atttactct 156900
cacogttctg ggggctggaa gtttctatgg tcaagggtgc agcagatttg gtgtgtgat 156960
aggcctgctc tctgcttcat agatggcacc ttctggctgg gtccctacgg tggaaaggag 157020
gaacaagctc cctcaggcct tttagaaggc ccccaatcca caagggtct cccatcatga 157080
cctcatcacc tccaaggcc ccacttctt gtactgtggc actgcaaatt aggtgtcagt 157140
gtaggagttt caggagggat agaaacatc agaccatecc agcggtaag tgttcatcct 157200
cttgagttcc tcttattct gcttctgggt tatcaggatt cagccagtc agcatggtac 157260
ctgtatctg lggacatca ccacatgga tttgccaagt atccatcacc tgcacacgtc 157320
aaatcattgc ccgtgggtcc cgacatctgg cgaagcatat tcaaggatgg cagaactgtc 157380
agagctggca cctctggttc ctgtcatgt ggcattacct agtaatccat tttatgatag 157440
caatggaaac tcatttcttc acaaacacc tgagtggctg ccgtgtgcca gccgtctggc 157500
gcccttgggt agaatggcat ggtggtgccc atcagggccc gcctagccc tgctctggag 157560
gggctcctgt gtgtaaggaa cgacaatgct gtcatgacgg tgaatgatt tttttttg 157620
catcactcca gccgtaaca tttgcccagc tcttctccc gcaccccac ctgacaaggc 157680
caagggtgac ctggcccca ccttagcgg ccaaggteag aggttagctg gcttgtctg 157740
gtcacacaaa atgcagcaga ggttgagggt agcacatgtc cgtgactgg agcctgactc 157800
cctctctgag agtcttgact gctcttgcct agactctgtc ctccccgagc ccaaacgcca 157860
gtcatcttcc ctgtgggtg tccttcagcc tgggtccatg ctggtgactc agcagccgtc 157920
cagggagtgg aaacaattga gtgtgtgggt tcccgtgtg ggcactctc ttcagggcca 157980
acaccctctg ggtgtgccc acacgatgc aaagcggctc ttggaagggg tccttctct 158040
ttgtgggaag tttcagctgc tgggctaact tgaattgtaa ctgtggttt gtgctcaggc 158100
ccagatcccc ctaggcaagt gttgtgccat cagtaatcaa atgagaata atcattttg 158160
aaagcagatc ctaagccagg atggtcatgc acactcact ccagctcttt gtgactcat 158220
gctttctgga agatggccat cctctgtgaa ggttttcagc gcgtcatgct tggtagccac 158280
gtatccagag catgtcgttt tgaggatatt gccaccgtt gtgaaatccg tgccaccgca 158340
gagcaggtcc tgatgtgggg ctttcagaag tgggacctgg gggcgtacgc agtcttagg 158400
gagggggcgt tggcgttgt gcgtgtgagg ggatagcaca ggggtgagggt ggggcccagg 158460
aaggaagtga cccacaaga acagcctcct cttttgggtc ttgttctggt gatggctggg 158520
agtggcttct gtgtcgtccg gccatttccc ctgcccagag gctcctacca ctgcccagaa 158580
cctcatcatt ccacaaaaac aagaggccgc ctggccatcc agcgtccat gggaaattct 158640
tgtcccata gtcttggggt gaaggagggt gacattcctt gctgacttct gcaggggtct 158700
cctcactggt aaagagcaga ttgaaagtga agaactgggt ctaagtgttt aggtcgtat 158760
ltaaccctgc taggttttgg atactaagtg aaattgaggc cattttggtt gaagtggaca 158820
gaaaccacta tcagggatcc ccaagactac cccaggcttt tctagaaga cctcagcta 158880
agatgtgtta tggtaaaage acacaaaaca aaatcagcaa agaaaattag caagggcaga 158940
ggcccatggg gcgatgtccc gaggacacca ggcttgagct tcagaaatcc tctcccagcg 159000
gggtcgtgca ggacgcactt aactccccgc acagtgagcc gtgacagcgc gtgtcagtg 159060
tcgtccag gaaagcacac tagagactcg gtgccagggt ttttactggg ggctgggac 159120
atgggacccc tetgctgccc tetgcccag actctggact cccggaggga aggcaagttc 159180
tcagcaccaa ccctggtgcc cacacaagca gctgagcaca gggagcccct cctcagtgag 159240
gatggtgggc accgtcccaa caccagccag gggccagcct tgcacacagg cctctcagga 159300
tggctcctgg cctgctgtgt agtcttctt gcacacaage gtgagggcag cgcctccc 159360
tcggctgtgg ggaggagcca ctgggacgtg agctctggtg gcatgcagca gctttgtct 159420
gtgtgtgcct aggacaaggc cgtggccgag cctgtcagcc gcctgtgga gagcacgctc 159480
aggagcagcc acctgcccag cagggttggg gccctgcacg gcctcctcta tgtcctggag 159540
tgcacctgc tggacgacac tgccaagcag ctcatcccgg tcatcagcga ctatctctc 159600
tccaactga aaggatcgc ccagttagtg ggagcctggc tggggctggg gcgggggtct 159660

```

[0040]

cagaatgagc	tgtgaaggaa	gcagcatcac	cctclccaag	tgcccaggct	cctggccaga	159720
tggcaggcca	ggtatcagtg	ggaaccagg	tgggtgccat	ggctgaggtc	agtgagacgc	159780
aagagcacag	gtgcgtccta	gaggcttcc	cgggcacctc	cagcgagctg	gagctctcgc	159840
ctctgctgct	gtctcatgtg	gcgcttagca	cactctccca	cgltgccatt	cctgactctg	159900
ctctcgaggc	catcggctct	cattctctgc	tcccagaacc	ctgttattac	ccaggctagc	159960
ctcctctctg	caccttcccc	gccttggccc	aglacctccc	tcttgtttcc	actgtgattc	160020
cgacctcacc	ttatcttaaa	gctgctggac	ggcaggttct	gtacacacgt	gtccttgaca	160080
aagcacggct	ggtgccgcaa	ccctcagcg	agcaagtcaa	gctcttcaca	gcgatgtctt	160140
acaagcgcag	agggctctgt	gacacctgg	tctcaccgce	actcttccaa	agtcgcagag	160200
gcttttagcag	agatgggccc	agcctctctg	agtcataggc	tctgcacac	gggagctgtc	160260
tttagaggga	gggtggaatl	lcalcagcca	cccacatggg	ggagttgagg	gcaagaatta	160320
ggagcaaaaga	tgggaagggg	cttgggagga	atggccagtg	atcccccttg	acaagtgggc	160380
aggaaacggg	ggctagggtca	aagttgagtg	gaagacctgg	aggagagacg	gaaggtctct	160440
gtaggcacag	ttcagacagg	agggaggtgt	gagccagggc	acatgcccgt	ggccgtcttg	160500
caggatttgg	gacatgctgg	agcagggaca	gcggctcctc	aggggcatt	gccctcctc	160560
aggccagagt	gtcacaagcc	cgltggggagg	ccclctctgc	ctgtcatcct	tgctgggcag	160620
tgggtgctgt	gctagcagga	caggcggacg	gctggcaact	gtctctgcat	ccctggagcc	160680
tggcataggg	ccaagtcaca	cggggcacag	gcctgcaaat	caggcacata	tgttgggtga	160740
gtgacgtgat	tttggggggc	agccccagaa	caggccccag	acacaggcca	aagccctgcc	160800
tgtgctggtg	tgttgggctg	ttctatggct	cttgcctgtg	gcattggagga	ctcagggaag	160860
gagagttgag	gtggtcccagg	agttgcattt	gggatgcaga	gagcctgtgg	catccaggta	160920
gaaatggtgc	gtggggctga	ccctcagacc	atgggcagag	gggcccgtgtc	actgtccctc	160980
gaggtggagg	tgggaccacg	tggtgacaga	tatacgcctc	actgggcacg	ttttgtggg	161040
tgttgggggg	catcgtattg	gctcctctgt	tcacagtggc	cactcattca	gtccctggct	161100
accagtlcct	cactgtgcca	tggggaagcc	cgccgctgtc	gggggatcac	agaaggcagc	161160
acgtcatgat	ggcatgtgcc	atgaaggaaa	agcacagggc	actcaggaag	tagaggggac	161220
tggcctgggg	tgtgggaate	tagggcctcg	ttgagggaca	gagagaggaa	gtgtgtggtg	161280
gccagcatgg	aggtggccac	aggggaggtc	gagttaggcc	gagagggcag	ggcgttgggg	161340
aggtagacgg	gctcagccac	tcagggagtg	gtcaagcaga	ggctgaaggg	tcaggccagg	161400
ttgcaggggc	ctgggggagc	cactcagggc	aggcgcctcc	gggagcccgc	ctggcccata	161460
gctctacact	cccgcgtggg	gccggacatg	ctglgaagcc	ctctccacgt	tggatggggg	161520
tggctgagcc	tggatgctgt	ctcccgtttt	cagctgcgtg	aacattcaca	gccagcagca	161580
cgtaactggc	atggtgcca	ctgcgtttta	cctcattgag	aaactatctc	tggacgttag	161640
gccgaatttt	tcagcateaa	taatacaggt	gagtgggccc	tggtgtctt	cctctgcaca	161700
cggggagtg	gcttcccttc	cttttctct	gcaggatcat	accagtgggc	cagttttgac	161760
tgttctggga	ggaggcatga	acacctgaga	ctgtgcagcg	attctttgac	acagaggcct	161820
ttctccctgt	gcagatgtgt	ggggtgatgc	tgcttggaag	tgaggagtcc	acccctcca	161880
tcatttacca	ctgtgccctc	agaggcctgg	agcgcctctc	gctctctgag	cagctctccc	161940
gcctggatgc	agaatcgtct	gtcaagctga	gtgtggacag	agtgaacgtg	cacagcccgc	162000
accgggccat	ggcggtctct	ggcctgatgc	tcacctgcat	gtacacaggt	gagcatgtac	162060
acggtgcccc	taaggccagc	ccaagtctct	ttcaagggag	gcaggagcat	gctcactcaa	162120
gggaacctga	ctaggtgccc	cttgatttca	cacttctggt	gttgccccaa	gccggcccca	162180
tcaccttgca	agaaaagctc	tggagcccc	agggctggag	tacctggtca	gggttgaccg	162240
tcctgtggct	cactcatccc	atgtggctga	gctgggctgg	gtcctgggca	agcaaggggc	162300
tgatatacct	tgctttcaga	cttccaggga	ctcactggac	ccctgtgtac	aaagcactgt	162360
ctacagagcc	fattgggttg	tatagaggla	accclcgctac	tgaacacttt	tgttacagga	162420
aaggagaaag	tcagtlccggg	tagaacttca	gacctaatc	ctgcagcccc	cgacagcgag	162480
tcagtgtattg	ttgctatgga	gcgggtatct	gttctttttg	ataggttaaga	agcgaagccc	162540
catecctcag	ccgttagctt	ccctagaact	ttggcctgaa	getgtgcttt	tgtgtgtgtc	162600
tgctgatccc	ctggcgtctg	tgctggagtc	ctgccagtga	ttccccacca	cagcctgacc	162660
atgggctgcc	ttggctcagg	gttccactgg	cgagctggtg	gtccttggac	cccagcactc	162720
aggtgtagctg	ttgaccagtt	ccaagttgtg	cccagtgcct	gcccactctc	cctgaggcct	162780
cagggacagt	acctggcagt	tgggggtgtg	gcagggggca	ggaatgacca	gcctctggga	162840
gggtggggca	gaagcctgta	cagtgaggag	gagctggctc	agcctggctg	cctatcgtga	162900
gaggggagcc	cacggggctg	tgggaggggg	gccgtggtgc	ctgtgagcag	ggtgaggagc	162960
agcggcagga	ggatgaaggt	ggaaccacaca	catgcatctt	tgagaccctg	gtggtcagtg	163020
gcttctgccc	cccaccacc	cccactcctg	tgctgcatca	gaattggctt	ccctcactct	163080
ctctggaagt	gggttaggag	cttggtaggg	cttttctca	aggacaaggg	ccctgatttt	163140
gctctcaggc	ctcagtcctg	gcgacatggg	ggatctggag	ccttgttgea	ctgccttgcc	163200
tgtgctctcc	aatcagggtg	gccagtgagg	agccatttgg	cttttctcaa	gagcatactc	163260
aggtggacct	tgctccactg	tttgaccaga	tgaggcattc	tgaacagcca	agcctgtgct	163320
ggctgttttt	catgttgatt	tttttttttc	ttttcttttt	gagatggagt	ttttcccttg	163380
tcaccaggcc	tggagtgcaa	tggtgtgata	tcggctcact	gcaacctccg	cctcccgggt	163440
tcaagtgatt	ctcctgcctc	agcctcccta	gtagctggga	ttacaggcac	acaccaccat	163500
gccagctaa	tttttgtgtt	tttagtagag	acggggtttc	accgtgttgg	ctgggctggt	163560
ctcgaactcc	tgaactcaag	tgatccacc	lccclggcct	cccaaagtgc	tgggattgca	163620
ggcgtgagcc	actgcgcccg	gccccactgt	cgatttttaa	atgcacctct	gcatcgttct	163680
tcagtlccca	tatgctcact	gagcaccact	gcgactggca	gacgggcaca	gggaggccc	163740
acgaccagtc	ctggccttca	aggggettgt	ggcttagtgg	gcccattgct	aggtggcgag	163800
tgtccaaag	agtgtaggtg	acgcctccg	cttgaccgct	ctccagacgc	cacagggag	163860
cacctcgcag	ctgaccacag	atctctctct	gtggagcagl	glcttcagag	cggctgccat	163920
gccactgctg	ggcgagggtc	tgccggcggg	tagagccagg	agcaccctgt	aggaagtgca	163980
ctgccatttt	cgtagctgct	tcccgtgtgt	ctcagttaca	cacggctggc	atgtgtgcat	164040
tgatgagacg	ggaactgat	ggttgctttt	cagcactgaa	agggatactg	ctcagggggc	164100
gtgtttcagg	atctggttag	ggaagaagca	gcgagagcac	agatggggcc	ctgtgtggtg	164160

[0041]

acaagaaaa	agtcttgggt	gacaacagtg	ccacgaagcg	ttagaacaca	tagggatggt	164220
tgtggagcat	ttgcattgtg	aaagcagcaa	aaacataatg	ggaacgggtt	cttttgttat	164280
gattttttaa	aatctctttt	gtaacatcct	tcccgcctgc	ccgtttctgc	atattccttt	164340
atgtagcttt	caaacctctc	ttaggatctc	tggtccctac	agggcgtggg	agcccaggtt	164400
ttacgtagct	ttcaaacctc	tcttaggagt	tctggctcct	acagggtgtg	ggagcccagg	164460
gcctgtgccc	agcagcctgc	ctccacagag	tagacagagg	aagggtctgg	gttttgcctt	164520
tttagtctca	aaattogtac	tccagttgct	taggctctga	cttccccac	ttggaaagtc	164580
cctcacggcc	gagggtccct	cccagccctg	atttcacatc	ggcattttcc	ccagtattag	164640
agccaaggcc	ctccgcgggc	aggtggggca	gctgtgggag	ctggtgccag	tctctgacct	164700
gcgtccctcc	tcccaggatc	aggaaaggct	ttccttgtga	agccagagtg	gtggccaggga	164760
tcttgcccca	gtttctagac	gacttcttcc	caccccagga	catcatgaac	aaagtcacgc	164820
gagagtttct	gtccaaccag	cagccaatcc	cccagttcat	ggcccaccgtg	gtgtataagc	164880
tgaggttgca	tgtgggatgg	ggatggagtg	ggaaagcctg	gaggtggagt	tgctcccgac	164940
ttcccagcag	atccgccagc	agagcccagc	tcctccgctt	taaagcagca	atgctctctg	165000
ccccaccacc	agccccgcca	cccaggcgca	gcaggtgctt	ccgtcccccc	cagcctctag	165060
actcaggeac	ctgcttgctc	cttgccagtg	tttcagactc	tgccacagcac	cgggcagtcg	165120
tccatggtcc	gggactgggt	catgctgtcc	ctctccaact	tcaccgagag	ggccccggtc	165180
gccatggcca	cgtggagcct	ctcctgtctc	tttgtcagcg	cgccaccag	cccgtgggtc	165240
gcggcgatgt	atcctctctg	ggcctcgggt	gctggccccg	ttcccttgt	caaccaccag	165300
gctcatgttt	catgataagg	ttttgaaacc	taacctttgc	aaaaaccca	cagatgccag	165360
ggtgacaggc	cctcagcccc	agggaagtaa	aatgctgaca	ggggtacaga	aaggagcacg	165420
tccagacatt	tgtgaccag	ggcctctcag	aggggcccgt	gtatggcagg	agggctcagc	165480
ctgaggggct	tttctgtgga	ggcctcgggt	gaggggagcg	agggctggcg	gtggctctcg	165540
cagacgtccc	gcccactcgc	ggcctctgtg	tggctgggct	tctctgaca	ctgcttctca	165600
ttagctttgg	tcatgtgtcc	tcgatcctcc	tctcggggaa	aggcttaagt	aaagatccag	165660
ttcccacccc	cagatgctgg	ctgccaggag	tttccctttc	cacagccctt	cccccaagca	165720
gaccacaaga	gcctccaagc	agcacagtgg	tcttgggtgt	gacagcacag	ccttgcccgg	165780
cgtgcctggc	acggctctgc	cctcactgca	tgggagcagg	gctagtgagg	gccagcggaa	165840
gcaccggcca	ccagcgtctc	acaggagcca	ggccagggtga	gtgctgccga	gtgggtgcc	165900
tgctgcaggg	gcacccagcc	agccaagggt	tgccaggaatg	gaggtggagg	cgctgatgca	165960
gctggaggca	tccaggtggc	cttccgggg	ctctgctcgc	tctccaggct	ccctggaccc	166020
ctttgtagac	tgtttcagga	gaggaactcc	caggtgagga	cagggaggca	gcattcccct	166080
catttgccgg	cctttttctt	taactcctgc	accagcctcc	cacatgtcat	cagcaggatg	166140
ggcaagctgg	agcaggtgga	ctgtaacctt	ttctgectgg	tcgccacaga	cttctacaga	166200
caccagatag	aggaggagct	cgaccgcagg	gccttccagt	ctgtgcttga	ggtggttgca	166260
gccccaggaa	gccccatata	ccggctcgtg	acttgtttac	gaaatgtcca	caaggctacc	166320
acctgctgag	gcctatgggt	ggagagactg	tgaggcggca	gctggggccc	gagcctttgg	166380
aagtctgogc	ccttgtgccc	tgccctccacc	gagccagctt	ggtccctatg	ggcttcccga	166440
catgcccgcg	gcggccagcc	aacgtgcgtg	tctctgccat	gtggcagaag	tgctctttgt	166500
ggcagtgggc	agcaggggag	tgtctgcagt	cctggtgggg	ctgagcctga	ggccttccag	166560
aaagcaggag	cagctgtgct	gcaccccatg	tgggtgacca	ggctcctttc	cctgatagtc	166620
acctgctggt	tgttgccagg	ttgcagctgc	tcttgcattc	gggccagaag	tctcccctcc	166680
tgcaggctgg	ctgttggccc	ctctgctgtc	ctgcagtaga	agggtccgtg	agcaggtttt	166740
gggaacactg	gcctgggtct	ccctggtggg	gtgtgcattg	caagccccgt	gcttggatgc	166800
acagatgcca	tggcctgtgc	tggccacagt	gctgggggtg	ctagacaccc	ggcaccattc	166860
tcccttctct	cttttcttct	caggatttaa	aatttaatta	tatcagtaaa	gagattaatt	166920
ttaacgtaac	tctttctatg	cccgtgtaaa	gtatgtgaat	cgcaaggcct	gtgctgcatg	166980
cgacagccgc	ccgggtgggt	gacagggccc	ccggcccacc	tcctctcctt	gtagccactg	167040
gcatagcctc	ccttgagcacc	cgctgacatt	tccgttgtac	atgttctctg	ttatgcatcc	167100
acaaggtgac	tgggatgtag	agaggcgtta	gtgggcaggt	ggccacagca	ggactgagga	167160
caggccccca	ttatccttag	ggtgcgctca	cctgcagccc	ctcctcctcg	ggcacagacg	167220
actgtcgttc	tccaccacc	agtcagggac	agcagcctcc	ctgtcactca	gctgagaagg	167280
ccagccctcc	ctggctgtga	gcagcctcca	ctgtgtccag	agacatgggc	ctcccactcc	167340
tgttccctgc	tagccctggg	gtggcgtctg	cctaggagct	ggctggcagg	tgttgggacc	167400
tgtctgctca	tggatgcatg	ccctaagagt	gtcactgagc	tgtgttttgt	ctgagcctct	167460
ctcggctaac	agcaaaagctt	ggtgtcttgg	cactgttagt	gacagagccc	agcatccctt	167520
ctgccccctg	tccagctgac	atcttgacag	gtgacccctt	ttagttagga	gagtgcatg	167580
ctgtgctcat	cgggactgac	cccagggccc	tgtcagagcc	gccactccta	tccccaggcc	167640
aggtccctgg	accagcctcc	tgtttgcagg	cccagaggag	ccaagtcatt	aaaatggaag	167700
tggattctgg	atggccgggc	tgtctgtgat	gtaggagctg	gatttgggg	ctctgcttgc	167760
cgactggctg	tgagacgagg	caggggctct	gcttccctag	ccctagaggc	gagccaggca	167820
aggttggcga	ctgtcatgtg	gcttggtttg	gtcatgcccg	tcgatgtttt	gggtattgaa	167880
tgtggtaagt	ggaggaaaatg	ttggaactct	gtgcaggtgc	tgcccttgaga	cccccaagct	167940
tccacctgtc	cctctcctat	gtggcagctg	gggagcagct	gagatgtgga	cttgtatgct	168000
gccccacatac	gtgaggggga	gtgaaaagg	agccctcctc	ctgagcagcc	tctgccaggc	168060
ctgtatgagg	cttttcccac	cagctcccaa	cagaggcctc	cccagccag	gaccacctcg	168120
tctcgtggc	ggggcagcag	gagcggtaga	aaggggtccg	atgtttgagg	aggcccttaa	168180
gggaagctac	tgaattataa	cacgtaagaa	aatcaccatt	ccgtattggt	tgggggctcc	168240
tgtttctcat	cctagctttt	tccctgaaa	cccgtagaaa	ggtttgggaa	cgaggggaaa	168300
gttctcagaa	ctgttggctg	ctccccacc	gcctcccgc	tccccgcag	gttatgtcag	168360
cagctctgag	acagcagtat	cacaggccag	atgttgttcc	tggctagatg	tttacatttg	168420
taagaaataa	cactgtgaat	gtaaaacaga	gccattcctc	tggaaatgcat	atcgtggggc	168480
tcaacataga	gtttgtcttc	ctcttgttta	cgactgtatc	taaaccagtc	cttagcaagg	168540
ggctcagaac	accccgtctc	ggcagtaggt	gtccccacc	cccaaaagacc	tgctgtgtg	168600
ctccggagat	gaatatgagc	tcattagtaa	aaatgacttc	accacgcgat	atacataaag	168660

[0042]

```

tatccatgca tgtgcatata gacacatcta taattttaca cacacacctc tcaagacgga 168720
gatgcatggc ctctaagagt gcccggtgctg gttcttctctg gaagttgact ttccttagac 168780
ccgccaggtc aagtttagccg cgtgacggac atccaggcgt gggacgtggt cagggcaggg 168840
ctcattcatt gcccaactagg atcccactgg cgaagatggt ctccatatca gctctctgca 168900
gaagggaggga agactttatc atgttcctaa aaatctgtgg caagcaccca tcgtattatc 168960
caaattttgt tgcaaatgtg attaatttgg ttgtcaagtt ttgggggtgg gctgtgggga 169020
gattgctttt gttttctctg tggtaatatc gggaaaagatt ttaatgaaac cagggtagaa 169080
ttgtttggca atgcaactgaa cgtgttttct ttcccaaaat gtgcctccct tccgctgagg 169140
gcccagctga gtctatgtag gtgatgtttc cagctgccaa gtgctctttg ttactgtcca 169200
ccctcatttc tgccagcgca tegtgtcctt caaggggaaa atgtgaagct gaaccccctc 169260
cagacaccca gaatgtagca tctgagaagg ccctgtgcc taaaggacac ccctcgcccc 169320
catcttcatg gagggggtca tttcagagcc ctggagcca atgaacagct cctcctcttg 169380
gagctgagat gagccccac tggagctcgg gacggatagt agacagcaat aactcgggtg 169440
gtggcgcgct gccaggtgga acttctctcc gttgccccgt ggagtgggt tagttctgtg 169500
tgtctggtgg gtggagttag gcttctcttg ctacctgtga gcatccttcc cagcagcat 169560
cctcatcggg ctttgtccct cccccgctc ctccctctgc ggggaggacc cgggaccaca 169620
gctgtcggcc agggtagact tggagctgtc ctccagaggg gtcacgtgta ggagtggaa 169680
gaaggaagat cttgagagct gctgagggac cttggagagc tcaggatggc tcagacgagg 169740
acaactgctt gccggcctg ggccctctgg gaaggaggga gctgctcaga atgccgcatg 169800
acaactgaag gcaacctgga aggttcaggg gccgctcttc ccccatgtgc ctgtcacgct 169860
ctggtgcagt caaaggaacg ccttccccctc agttgtttct aagagcagag tctcccgtg 169920
caatctgggt gtaactgcc agccttggag gatcgtggcc aactgtggcc gcccacgga 169980
gggtgggctt tgaccaagt ggggcctcct tgtccaggtc tcaactgctt gcaccgtgtg 170040
cagagggact gtcaactgag cttgagctcc ctggagcca gcaggcgtgt gatggcgag 170100
tcccggagcc ccaccagac ctgaatgctt ctgagagcaa agggaaggac tgacgagaga 170160
tgtatattta atttttaac tgctgcaaac atgtacatc caaatlaaag gaaaaaaatg 170220
gaaaccatca gttgttctg tgtgaggett gctttgcttc atgagaacct agacctgtct 170280
gagctggagt cttaggaagc agtctcctaa gtgcttctcc agcaggggca gaaactgtcc 170340
caccagctaa catctggcat tatggagggt cccccaggca gctgccagca gggacaggcc 170400
ccgtgttttc tglagccagg gatgaggaa tggccccagg gcatgggctt ggctgggtgc 170460
ttctgcaagg gccttccaa accacagtac aggtggtctt cctgccctgc agatgggagc 170520
tgtgggagct gctgagagct ctggagcctt catggtcaag tgacatcata agcttatatg 170580
acatacacia gcctcaggac ttggccatg gcaactgaagc aggtcatcag gccacgaca 170640
gagactagag ctgtgttct acagggcca acacccttc acctccttgg ccattgacac 170700
ctgctccctt ggcccagctg ctcccaggta acccccagg cagctggcac atcccacctc 170760
tgggtgtggc ggggctgctg tegtgtccga gggcctgccc cgtctatctt agcttgtttg 170820
tctgtcttga accagcgcct actccaagaa gcctctgctc agcccagcgg ggatgcttct 170880
aagctccgga cgagcctctc ggaagccttg gtgattggtg gtgtagtcat cttgggatgc 170940
agatgtctta ccaacctgca agaacaiaaaa cctgtggct tctctgtgtg cagggtatct 171000
agtcaatggt tgctgaggtc ccgtctggtt ctggctaatt ggcaggggtc gtccacctat 171060
tctttccctg ctctgctgc tgtgccagga gagacggggg ccagtcggcc aaggggccag 171120
ctctctctgc ctgctctct tgggcacgtg cgggggcccc ctttctctga gcagggatag 171180
ggatcagctt gccggaggga tgtgtgtggac aggcctaaag catttggggc ggggcatgcc 171240
acttgagctt cctaaactg tctctcata tctcagacc gttgacacc ctccagggcc cccagtggtc 171300
ctctccttct agagctacct aaattctggt caactcagag aataggagca cccctctctc 171360
cctgtgtccag gtgtggacag cctggcacac tgagcacacc tggcatggtt ggtaatttca 171420
gaaagaagag gggccggggc ccagtgggaa gcagcgggtg acccctctgt agtgggctt 171480
gcagtccttc cccatgccac ggcagagctg cctcaaacac agccttctct tctcctatg 171540
gagagcacac cctgtccctt tgccagctg tgccctgtgc cttcgggtgt atttgatttt 171600
ggctgctact ggctttgttg ggatctggaa gtgcctccc ctgcgtgtgt cgtggagcac 171660
tgtaagtcat atgagggag tagccagggt gaggtgagta cggggtggag ccgccatga 171720
agggactggg tagggggccc ttgcctctac atgatgtgac acagccaacc gaggacagag 171780
gaagcccctg tctgggggt gtgggggtgca ccctcaggg aagcctgag tggggcctga 171840
ggaaaggcat cctccgcgag cccacagctc tggctcatga gcaccgtgac agtgtctgtg 171900
ggttagagtg gaccggcct tgtgtcatca ccaggacctc ttttgggaaa ccatgtggac 171960
atcgcttgcg ggtccccag gctctgcagc cccagcagcc t 172001

```

```

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

```

```

<400> 3
gcactgccc cgagggttgc cgggacgggc ccaagatggc tgagcgcctt ggttccgctt 60
ctgctgccc cgcagagccc cttcatttgc cttgtgcta agtggcgcgg cgtagtgcca 120
gtaggetcca agtcttcagg gtctgtccca tcgggcagga agcctgcatg gcaacccttg 180
aaaagctgat gaaggctttc gactcgtca agtctgttca gcagcaacag cagcagcagc 240
caaccgcgca ggcgcgccgc ccaccgccgc cggcgcctcc gcctcaacc cctcagccgc 300
cgctcaggg gcagcgcggc ccgccaccac cggcctgccc aggtccggca gaggaaaccg 360
tgaccagacc aaagaaggaa ctctcagcca ccaagaaaga cctgtgtaat cattgtctaa 420
caatatttga aaacattgtg gcacagtctc tcagaaattc tcagaattt cagaactct 480
tgggcatcgc tatggaactg tttctgctgt gcagtgacga tgcggagtca gatgtcagaa 540
tgggtgctga tgagtgcctc aacaagctca tcaaagcttt gatggattct aatcttcaa 600
gctacagatt agaactctat aaggaaatta aaaagaatgg tctcctcga agtttgcgtg 660

```

[0043]



ctgccctgtg	gaggtttgct	gagctggctc	acc1ggtlcg	acctcagaag	tgcaggcctt	720
acctgggtgaa	tcttctcca	tgccctgacc	gaacaagcaa	aagaccggag	gaatcagttc	780
aggagacctt	ggctgcagct	gttctcaaaa	ttatggcttc	ttttggcaat	ttcgcaaatg	840
acaatgaaat	taaggttctg	ttgaaagctt	tcntagcaaa	tctgaagtca	agctctccca	900
ccgtgcggcg	gacagcagcc	ggctcagccg	tgagcatctg	ccaacattct	aggaggacac	960
agtacttcta	caactggctc	ctlaalgicc	lcctlaggtct	gctgggtccc	atggaagaag	1020
agcactccac	tctcctgatc	ctcgggtgtg	tgctcacatt	gaggtgtcta	gtgcccttgc	1080
tcagcagca	ggtcaaggac	acaagtctaa	aaggcagctt	tggggtgaca	cggaaagaaa	1140
tggaagtctc	tcctctaca	gagcagcttg	tcaggttta	tgaactgact	ttgcatcata	1200
ctcagcacca	agaccacaat	gtgggtgacag	gggcaactga	gctcctgcag	cagctcttcc	1260
gtaccctccc	acctgaaclc	ctgcaagcac	tgaccacac	aggagggctt	ggcgactca	1320
ctctggttca	agaagaggcc	cggggccgag	gccgcagcgg	gagcatcgtg	gagcttttag	1380
ctggaggggg	ttcctcgtgc	agccctgtcc	tctcaagaaa	gcagaaggcc	aaagtgtctt	1440
taggagaggga	agaagccttg	gaagatgact	cggagtccag	gtcagatgtc	agcagctcag	1500
cctttgcagc	ctctgtgaag	agtgtgattg	gtggagagct	cgctgcctct	tcagggtgtt	1560
ccactctctg	ttctgttgg	cacgacatca	lactagagca	gccttagatc	cagcacacac	1620
ttcaagcaga	ctctgtggat	ttgtccggct	gtgacctgac	cagtgctgct	actgatgggg	1680
atgaggaggga	catcttgagc	cacagctcca	gccagttcag	tgctgtcccc	tcgaccctg	1740
ccatggacct	gaatgatggg	accaggccct	cctcaccat	cagtgcacag	tctcagacca	1800
ccactgaagg	acctgattca	gctgtgactc	cttcggacag	ttctgaaatt	gtgttagatg	1860
gtgccgatag	ccagtattta	ggcatgcaga	taggacagcc	acaggaggac	gatgaggagg	1920
gagctgcagg	tgtttcttct	ggtgaagtct	cagatgtttt	cagaacctct	tctctggccc	1980
ttcaacaggc	acacttgttg	gaaagaatgg	gccatagcag	gcagccttcc	gacagcagta	2040
tagataagta	tgtaacaaga	gatgaggttg	ctgaagccag	tgatccagaa	agcaagcctt	2100
gccaatcaa	aggatgcata	ggacagccta	atgatgatga	ttctgtcctc	ctggtacctt	2160
gtgttcttct	tttatlglcl	lctllllgl	laactgggtga	aaagaagca	ctggttccag	2220
acagagacct	gagagtcagt	gtgaaggccc	tggccctcag	ctgcatgggt	gcggctgtgg	2280
cccttcatcc	agagtctgtc	ttcagcagac	tgtacaaagt	accttctaat	accacggaaa	2340
gtactgagga	acagtatgtt	tctgacatct	tgaactacat	cgatcatgga	gacctacagg	2400
tcagagagac	tactgccatt	ctctgtggga	cccttgtcta	ctccatctc	agtaggtccc	2460
gttctcctgt	tgggtacttg	ctgggcaaca	tcagaacctl	gacaggaal	acatllctc	2520
tgggtgactg	cattccttta	ctgcagaaaa	cgttgaaggga	tgaatcttct	gttacttgca	2580
agttggcttg	tacagctgtg	aggcactgtg	tcctgagctt	tgcagcagc	agctacagtg	2640
acttgggatt	acaactgctt	attgatatgc	tgctctgaa	gaacagctcc	tactggctgg	2700
tgaggaccga	actgctggac	actctggcag	agattgactt	caggctcgtg	agttttttgg	2760
aggcaaaagc	agaaggttta	caccgagggg	ctcatcatta	tacagggttt	ctaaaactac	2820
aagaacagct	actcaataat	gtggctattt	attgtcttgg	agatgaagac	ccaagggttc	2880
gacatgttgc	tgaacatca	ttacaagggc	ttgtcccaaa	gctgttttac	aagtgtgacc	2940
aaggacaagc	tgatccagtt	gtggctgtag	cgaaggatca	gagcagtgct	tacctgaagc	3000
tcctcatgca	tgagaccagc	ccaccatcac	actttctgtt	cagcaccatc	accagaatct	3060
atagaggcta	tagcttactg	ccaagtataa	cagatgtcac	catgaaaaac	aatctctcaa	3120
gagttgttgc	cgtagtttct	catgaactca	ttactgcac	aacacgggca	ctcactttg	3180
gatgctgtga	agccttgtgt	cttctctcag	cagcctttcc	agtttgact	tggagtttag	3240
gatggcactg	tggagtgc	ccactgagtg	ccctctgatga	gtccaggaag	agctgactgc	3300
ttgggatggc	ctccatgatt	ctcaccttgc	ttctatcagc	ttggttcccc	ctggatctct	3360
cagcccalca	ggatgccllg	atlltgctg	gaaacttgct	agcagcgagt	gcccccaagt	3420
ctctgagaag	ttcatggacc	tctgaagaag	aagccaactc	agcagccacc	agacaggagg	3480
aatcttggcc	tgtcttgggg	gatcggactc	tagtgccctt	ggtggagcag	cttctctccc	3540
acctgctgaa	ggtgateaat	atctgtgctc	atgtcttgg	cgatgtgact	cttgaccag	3600
caatcaaggc	agccttgcct	tctctaaca	accccccttc	tctaagctct	attcgacgga	3660
aagggaagga	gaaagaacct	ggagaacaag	cttctactcc	aatgagctcc	aagaaagttg	3720
ttgagccag	tgcagcctct	cgacaatcag	acacctcagg	acctgtcaca	gcaagtaact	3780
catctctact	ggggagtctc	taccatctcc	cctctactc	caactgcat	gatgtctgca	3840
aagccactca	cgcaactat	aaggtcacct	tagatcttca	gaacagcact	gaaaagtgtg	3900
gggggttctc	gcgctctg	ttggactg	tttctcagat	cttagagctg	gcgacactgc	3960
aggacatgg	aaagtgtgtt	gaagaggctc	llggalacct	gaaatcctgc	tttagctcag	4020
aaccaatgat	ggcaactgtc	tgtgtgcagc	agctattgaa	gactctcttt	gggacaaact	4080
tagcctcaca	gtttgatggc	ttatcttcca	accccagcaa	gtctcagtgc	cgagctcagc	4140
gccttggctc	ttcaagtgtg	aggcccggct	tatacacta	ctgcttcag	gcaccataca	4200
cgactctcac	acaggccttg	gctgacgcaa	gctgaggaa	catggtgcag	gcggagcagg	4260
agcgtgatgc	ctcgggggtg	ttgatgtac	lccagaaaagt	glctgcccaa	ttgaagacga	4320
acctaacaag	cgtcacaaa	aacctgtcag	ataagaatgc	tattcataat	cacattaggt	4380
tatttgagcc	tcttgttata	aaagcattga	agcagtacac	cacgacaaca	tctgtacaat	4440
tgagaagca	ggttttggat	ttgctggcac	agctggttca	gctacgggct	aattactgtc	4500
tactggatc	agaccaggtg	ttcatcgggt	ttgtgctgaa	gcagtttgag	tacattgaag	4560
tggccagtl	cagggaalca	gaggcaatta	ttccaaatat	atllttcttc	ctggtattac	4620
gtcttatga	gcgctacat	tcaaaacaga	tcattggaat	tcctaaaatc	atccagctgt	4680
gtgatggcat	catggccagt	ggaaggagg	ccgttacaca	tgctataact	gctctgcagc	4740
ccattgtcca	tgaacctctt	gtgttacag	gaacaaata	agctgatgca	gggaaagagc	4800
ttgagacaca	gaaggagctg	gtggcttcca	tgctgttacg	actcatccag	taccatcagg	4860
tgctggagat	gttcalctcl	glcclgcagc	agtgccaca	ggagaatgag	gacaagtgga	4920
aacggctctc	tcggcaggtc	gcagacatca	tctgtccc	ggttgccaag	cagcagatgc	4980
atattgactc	tcgatgaagc	cttggagtgt	taaatacttt	gtttgagatt	ttgctcctc	5040
ctctctcagc	tcctgtggag	atgcttctgc	ggagtattgt	cactactcca	agcacaatgg	5100
catctglaag	actgtgacag	ctgtggatat	ctggaatctc	cgccattctg	agggttctca	5160

[0044]



tttcccagtc	aaccgaggac	attgttcttt	gtcgtattca	ggagctctcc	ttctctccac	5220
acttgctctc	ctgtccagtg	attaacaggt	taaggggtgg	aggcggtaat	gtaacac tag	5280
gagaatcgag	cgaagggaaa	caaaagagtt	tgccagaaga	tacatttctca	aggtttcttt	5340
tacagctggt	tggtattctt	ctagaagaca	tcgttacaaa	acagctcaaa	gtggacatga	5400
gtaacacagca	gcatacgttc	tacigccaag	agctaggcac	actgctcatg	tgctgtatcc	5460
acataattcaa	atctggaatg	ttccggagaa	tcacagcagc	tgccactaga	ctcttcacca	5520
gtgatggctg	tgaaggcagc	tctatactc	tagagagcct	gaatgcacgg	gtccgatcca	5580
tggtgccccac	gcaccagcc	ctgggtactgc	tctgggtgtca	gatcctactt	ctcatcaacc	5640
acactgacca	ccgggtggtg	gcagaggtgc	agcagacacc	caagagacac	agctgttctt	5700
gcacgaagtc	acttaacccc	cagaagtctg	gcgaagagga	ggattctggc	tcggcagctc	5760
agctgggaa	gtgcaataga	gaaatagtgc	gaagaggggc	ccttattctc	ttctgtgatt	5820
atgtctgtca	gaatctccat	gactcagaac	acttaacatg	gctcattgtg	aatcacattc	5880
aagatctgat	cagcttgtct	catgagcctc	cagtacaaga	ctttattagt	gccattcatc	5940
gtaattctgc	agctagtggg	ctttttatcc	aggcaattca	gtctcgtctg	gaaaatcttt	6000
caacgcacaac	cactctgaag	aaaacacttc	agtgtcttga	aggctcccat	ctcagccagt	6060
ctggctgtgt	gctcacacta	tatgtggaca	ggctcctggg	cacccccctc	ctgtcgtgtg	6120
ctcgcattggt	cgacaccctg	gcctgtcggc	gggtagaagt	gcttttggct	gcaaatttac	6180
agagcagcat	ggcccagttg	ccagaggagg	aactaaacag	aatccaagaa	cacctccaga	6240
acagctggctg	tgacaaaaga	caccaaaggc	tctattcact	gctggacaga	ttccgactct	6300
ctactgtgca	ggactcactt	agccccctgc	ccccagtcac	ttcccacca	ctggatgggg	6360
atgggcacac	atctctggaa	acagtgtgct	cagacaaaaga	ctggttacctc	cagcttgtca	6420
gatcccagtg	ttggaccaga	tcagattctg	cactgtctgga	agggtcacag	ctggtcaacc	6480
gtaaccctgc	tgaagatatg	aatgacttca	tgatgagctc	ggagttcaac	ctaagccttt	6540
tgctccctg	tttaagcctt	ggcatgagcg	agattgtctaa	tggccaaaag	agtccccctt	6600
ttgaagcagc	ccgtgggggtg	attctgaacc	gggtgaccag	tggtgttcag	cagcttctctg	6660
ctgtccctgc	agtcttccag	cccttctctc	ctatagagcc	cacggcctac	tggaaacaag	6720
tgaatgatct	gcttggatg	accacatcat	accagtctct	gaccatactt	gcccgtgccc	6780
tggcacagta	cctgggtggtg	ctctccaaag	tgcttctctca	tttgaccctt	cctcctgaga	6840
aggaggggga	cacgggtgaag	tttgtggtaa	tgacagttga	ggccctgtca	tggcatttga	6900
tcacatgagca	gatcccactg	agtctggacc	tccaagccgg	gctagactgc	tgctgcccctg	6960
cactacaggt	gcctggcctc	tgggggggtgc	tgtctctccc	agagtacgtg	actcatgect	7020
gctccctcat	ccatttgtgtg	cgattcatcc	tggaaagccat	tgcaatgaaa	cctggagacc	7080
agcttctcgg	tcttgaagc	aggtcacata	ctccaagagc	tgctcagaaag	gaggaagtag	7140
actcagatat	acaaaacctc	agtcagtgtca	cttcggcctg	cgagatgggtg	gcagacatgg	7200
tggatccct	gcagtcagtg	ctggccttgg	gccacaagag	gaacagcacc	ctgccttcat	7260
ttctcacagc	tgtgtctgaag	aacattgtta	tcagtctggc	ccgactcccc	ctagttaaca	7320
gctatactcg	tgtgcttctc	ctggatgga	aaactcgggtg	gtcacccaag	cctggagggg	7380
atlttggcac	agtgtttctt	gagatccctg	tagagttcct	ccaggagaag	gagatctca	7440
aggagttcat	ctaccgcctc	aacaccctag	gggtggaccaa	tcgtaccacc	ttcgaagaaa	7500
cttgggcccac	cctccttggg	gtcctgggtga	ctcagccctt	gggtgatgaa	caggaagaga	7560
gccaccagca	ggaagacaca	gaaagaacct	agatccatgt	cctggctgtg	gcagaccatca	7620
cctctctagt	gctcagtgca	atgaccgtgc	ctgtggctgg	caatccagct	gtaagctgct	7680
tggagcaaca	gccccggaac	aagccactga	aggctctctga	taccagatgt	ggaagaaagc	7740
tgagcatgat	cagagggatt	gtagaacaag	aaatccaaga	gatgttttcc	cagagagaga	7800
atactgccac	tcaccattct	caccaggcgt	gggatcctgt	cccttctctg	ttaccagcta	7860
ctacaggtgc	tcttatcagc	catgacaagc	tgctgctgca	gatcaaccca	gagcgggagc	7920
caggcaacat	gagctacaag	ctgggcccagg	tgtccataca	ctccgtgtgg	ctgggaaata	7980
acatcacacc	cctgagagag	gaggaaatgg	atgaggaaga	agaggaagaa	agtgtatctc	8040
ctgcaccaac	gtcaccacct	gtgtctccag	tcaattccag	aaaacaccgt	gcccgggttg	8100
atattcactc	ctgttcgcag	tttctgcttg	aattgtacag	ccgatggatc	ctgccatcca	8160
gtgcagccag	aaggaccccc	gtcctcctga	tcagtgaagt	ggttcogatc	cttctttag	8220
tgtcagactt	attcaccgaa	cgtaccagct	ttgaaatgat	gtatctgacg	ctgacagaac	8280
tacggagagt	gcacccttca	gaagatgaga	tctctatcca	gtacctgggtg	cctgccacct	8340
gtaaggcagc	tgctgtcctt	ggaatggaca	aaactgtggc	agagccagtc	agccgcctac	8400
tggagagcac	actgaggagc	agccacctgc	ccagccagat	cggagccctg	cacggcatcc	8460
tctatgtggt	ggagtgtgac	ctcttggatg	acactgcaaa	gcagctcatt	ccagttgtta	8520
gtgactatct	gctgtccaac	ctcaaaggaa	tagcccactg	cgtgaacatt	cacagccagc	8580
agcatgtgct	ggtaatgtgt	gccactgctt	tctacctgat	ggaaaactac	cctctggatg	8640
tgggaccaga	atlttcagca	tctgtgatac	agatgtgtgg	agtaatgctg	tctggaagtg	8700
aggagtccac	ccccctcatc	atltaccact	gtgccctccg	gggtctggag	cggctctctg	8760
tgctctgagca	gctatctcgg	ctagacacag	agtcccttgg	caagctaagt	gtggacagag	8820
tgaatgtaca	aagccccacac	aggccatgg	cagccctagg	cctgatgctc	acctgcatgt	8880
acacaggaaa	ggaaaaaagcc	agtccaggca	gagcttctga	ccccagccct	gtacaccctg	8940
acagcgagtc	tgtgattgta	gctatggagc	gagtgtctgt	tctctttgat	aggatccgca	9000
agggatttcc	ctgtgaagcc	agggttgtgg	caaggatcct	gcctcagttc	ctagatgact	9060
tctttccacc	tcaagatgtc	atgaacaaag	tcattggaga	gttctctgtc	aatcagcagc	9120
cataccacaca	gttcatggcc	actgtagttt	acaaggtttt	tcagactctg	cacagtctg	9180
ggcagtcac	catggtccgg	gactgggtca	tgctgtcctt	gtccaacttc	acacaaaaga	9240
ctccagttgc	catggccatg	tgagcctct	cctgcttctt	tgttagcgca	ctaccagcc	9300
catgggttcc	tgcatcctt	ccacatgtca	tcagcaggat	gggcaaacctg	gaacaggtgg	9360
atgtgaacct	tttctgcttg	gttgccacag	acttctacag	acaccagata	gaggaggaa	9420
tcgaccgag	ggcttccag	tctgtgtttg	aggtgggtgg	tgaccaggga	agtcctatcc	9480
acaggetgct	tgctgtttt	caaaatgttc	acaaggtcac	cacctgctga	gtagtgcctg	9540
tgggacaaaa	ggctgaaaga	aggcagctgc	tggggcctga	gcctccagga	gctgctcca	9600
agcttctgct	ggggctgcct	tggccgtgca	ggcttccact	tgtgtcaagt	ggacagccag	9660

[0045]

```

gcaatggcag gaggctttg caatgagggc tatgcaggga acatgcacta tgttggggtt 9720
gagcctgagt cctgggtcct ggcctcgtcg cagctggtga cagtgcctagg ttgaccaggt 9780
gtttgtcttt ttcttagtgt tcccttgccc atagtcgcca ggttgcagct gccctgggat 9840
gtggatcaga agtcttagct cttgccagat ggttctgagc ccgctgctc cactgggctg 9900
gagagctccc tcccacatt acccagtagg catacctgcc acaccagtgt ctggacacaa 9960
aatgaatggt gtgtggggct gggaaactggg gctgccaggt glccagcacc attttccitt 10020
ctgtgttttc ttctcaggag ttaaaattta attatatcag taaagagatt aattttaatg 10080
t

```

- <210> 4
- <211> 168001
- <212> DNA
- <213> 恒河猴
  
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (1)... (168001)
- <223> n = A, T, C or G

```

<400> 4
tacaggcgtg agccaccgca cccagctgga acttaatttt tttaaagatc gtgttgcctc 60
atcgcccaag ctggagtgca gtggtgcaac catagctcac ttgcagccac aaattcctgg 120
tttcagggtg tctcctaca tcagcctccc aagaactggg aactaacggc tgtttctctg 180
ctgtccttct caagagaagg gaggagaca atgctggggt tccttttggg acaggtctctg 240
agacaagggt gaggtgclgc llglggccac agagcagggg actctggggt gcagggtgtgg 300
cctggcttga gtaggettta gtgggcttct ctctgcctgc accacccccg ggctgggtgg 360
ttgtctctga ggccaacct actccctaata gggcaggctg gacagctgcc ctctctgttt 420
gcccccttac caccaaaag gcgggaggct ctggagacca ggaccctgcc tgcgccggcc 480
tgtgccccag cgtgagggg gtgccccaca gatctctgct gactgaggc tgaatggcac 540
cccttggggg tcttgcagg tcagagcagg gtgctllccc alacagaaac gccccagggt 600
cgggactcat tctgtggga ggcgtcttgt ggccacaact gcttctcgt gcactaatca 660
cagtgctctc gtgggcagcg ggcctgacc atccgggct cctcagacc ctctcctccc 720
ttccggggcg ctgcctggg accgatgggg ggcgccaggc ctgtgggca cgcctcgcag 780
gggccgtccc agctcactgg ggggtgggga ggtcacact tggggtcttc agatggcgcc 840
gaccacgcgc aatctctgcg ctctgcgcag gggctcgcac accctctccc cglgcagcga 900
gtccccagca gctccccgc agggctgtcc aggtgagcct ggctctggcc gcgggcccagt 960
gtggcggggc ggcaagcccc gaggccacct cggctcagag cccacggccc gctctcgcgc 1020
agctccagag gtctgcagg gtccattccc gcttggggcg gcccggcgcg cgcggcgccc 1080
tgccccggcc cctccctcat cccggcccc ctgcacccca cccctcctg gccccgccct 1140
ccggccccca cctctcatct tcccggcccc ccccagcca cgcctctcac ggtcagcccc 1200
ctcccctate cgccccgct ctcatcgtct cgcctcgtc cgcctcag cgtccccgc 1260
cctcagcccc cctgcctaat gtccccgccc ccagcctcgc cccgctccgc cccagcctc 1320
ccccggcccc cccctcagc gccctgctg ctgtgcccc cccagcctc gccacgccc 1380
tcgttaccat gtagtcccgc cccgtccctt ccggtcccc cctcggccc acccttcc 1440
agcttgcgcc caccctalia cagctctgcc acgccccgct cctgtcctg tgagccctgc 1500
tccttcgccc aggtggggcg ctgcctgtc agaggtttg gtggctctgt gaggcagaac 1560
atcgggggcg agggactggc tggctccctg gccagctatt ggcagagtc gcaggtcagg 1620
gctgtcaate atgctggccc gcgtggcccc gctcgcgccc ggcagcgtc ttgagacgca 1680
aggcggccgc ggggctccc ggacgggtcc aagatggacg gccgttcgg tcccgtttt 1740
accggccggc cagagcccca ltcattgccc cggctgtgag cggcgtcgc agtcggccc 1800
aggcctccgg ggactgcta cccggggggg agaccgccat ggcgacctg gaaaagctga 1860
tgaaggcctt cgagtctctc aagctcttcc agcagcagca gcagcagcag cagcaacagc 1920
cgccggccgc gccgcccgg cctcctctc ctctcagct tctcagcgg ccgcaggcac 1980
agccgatgct gctcagccc cagccgccc cccggcccca cccggcccgg 2040
ctgtggctga ggagcgcgt caccgaccgt gaggttgggc ccgtgcagc tcccgttccc 2100
ggcgggtccc agcctacggc ggggatggcg gaatcctgca gccctggggc cggcgacacg 2160
aacccccccg gccccgcagc gacagagtga cccagcaacc cagagccaat gagggacacc 2220
cgccccctcc tgcggcgaga ccttccccca ctteagcccc ggtcccgcac ttgggtcttg 2280
tctccccgag aggggaggca gaacctcgtt gggacctgtc ctgaattcac ggaggggagt 2340
cacggcctca gccctctcgc cctllccagg gtgcgaagag ttggggcga aacttgtttc 2400
tttttatttg cgagaaacta gggcgggggt ttaactgtgt tctgaagaga acttgaaga 2460
gccaagattt gctcaggccc acttcccctc tctagtcaga gagggaagag ggctgggggc 2520
gcccggacacc tcgagaggag cccgggtttg gagctagaga gatgtggggg cagtggatga 2580
cataatgctt ttaggacgcc tcggcgggag tggctggagt ggggggccc gagtgagggc 2640
gcgtccaalg ggagattlat tttccaagt gcatttaaaa cagcctgaga tttgaggtc 2700
ttctacatt ctcagggcatt ttcatttagt tcatgatcgc ggtgtagta acacgatttt 2760
aagcaccacc taagagacct gctcatctaa gcgcaagtta ggtgagggc atttgaatga 2820
gttgtgtgct ccaaaatagt ggtgaactta cgtggtatta ataaaattat cttaaatatt 2880
aggaagagtt gattgaagtt tattgcctgt ttgtgtggg aataaaaacta acacgttgc 2940
gagggggagg ttaallgccg agggalgaat gaggtataca tttaccagt attgcagtca 3000
ggcttggcag aatatgggag gtctgcagac tccgtggaca tctcatgtgc cagtgaagg 3060
gtttctgttc gcctcattgc tgacagcttg ttactttttg gaagctagag gtctctgttg 3120
cttgttcttg gggagaattt ttgaaacaga aaaagagacc attaaaacat ctagcggaac 3180
cccaggacgt gggagtgtgt gctgagtgtt tagcaggatt taggaagtac tccgctgcag 3240

```

[0046]

ttcaggcctt	tctcttacct	ctcagtgttc	tatttccgat	ctggacgtgt	atcagatggc	3300
atttgataag	aatatctcta	ttaagactga	ttaattttta	gtaatatttc	ttgttctttg	3360
tttctgttat	gatcctttgc	ttgtcttgaa	agtttaatta	gaagaggagg	atttggagag	3420
cagtggttagc	ttatttgta	gagtaaaatt	taggaataaa	ttcttctaaa	ggatggaaaa	3480
actttttgga	tatttagaga	aatttttaa	caalltggct	tatctcttca	gtaagtaatt	3540
tctcatcctt	ccagaaattt	aatgtagtgc	ctttctagga	ggtaggtgtc	atagaagttc	3600
acacattgca	tgatctttgt	gtaaacacta	aactgggctc	ctgatgggaa	ggaagacctt	3660
tctgctgggc	tgcttcagac	acttgatcat	tctgaaaata	tgccgtctct	ttcctgtgct	3720
gatttgatag	aacctgcgtt	tgcttatctt	caaaatatgg	gtatcaagaa	atltcctttg	3780
ctgcctttac	aaaggagata	gattttgttt	cattacttta	ttttaaggta	atatatgatt	3840
accttatttt	aaaaatttaa	tcaggcctgg	caaggtggct	catgccttta	atccgagcac	3900
tttgggaggc	ttaggcggat	gaatcacctg	aggtcaggag	ttcgagacca	gtctggctaa	3960
catggtgaaa	ccccatctct	actaaaagta	caaaaat tag	ttggtcatgg	tgccacgtgc	4020
ctgtaatgcc	agctacctgg	gaggctgagg	caggaaaaatc	gctggaaccc	gggaggcaga	4080
ggctgcagtg	agctgagact	gcgccactgc	actccagcct	gggtgacaga	gcgagactct	4140
tgctcaaaa	aaaaaaaaat	tatttatttt	gcataagtaa	tacattaaca	tgacacaaat	4200
tccgtaatta	caaaagagca	atacttaaaa	tatcttctct	ccaccctttt	catctgagta	4260
cctaactttg	tcccaagaa	caagcactat	tacagttcct	cctgtatcct	gccagatata	4320
atctatgcat	attgtaagat	agatttaaaa	tgctgtaaaa	ataaaagtag	tttacagtaa	4380
taattttttt	tctttatttt	ttttgagatg	tagtctcaca	ttgtcaccca	ggctggagtg	4440
cggtggtatg	atcttggctc	actgcaacct	ccacctccca	ggttcaaacg	atttctctgc	4500
ctcagcctcc	agagtagctg	ggattacagg	tgctcaccac	catgtccagc	tgatttttgg	4560
atcttttagta	gagatggggt	ttcaccatgt	tgccaggctt	ggcttgaac	tcctgacctc	4620
ggaaatccatc	cacctcggcc	tcccaaagtg	ctggggttac	agggtgtgagc	cactgccctt	4680
ggctagaata	ataactttta	aaggttctta	gcattctctg	aaatcaactg	cattaggttt	4740
atttatagtt	attttaata	aaatgcata	ttgtcatatt	tgtatgtatt	ttgctgttga	4800
gaaaggaggt	atctgcta	tttgagtaac	aaacactgct	cacaaagttt	ggatttttggc	4860
atctctgttc	atgtgcttca	gccaaaaaat	cctcttctca	aagtaagatt	gactaaagca	4920
atitagaaag	tatctgtttt	tatggctctt	gctcttttgt	gtggaactgt	ggtgtcatgc	4980
catgcatggg	cctcagtcta	agtatgagcg	tatgtgctct	gctcagcata	caggatgtgg	5040
gagttccgtg	tgggctggtc	cacagctctca	gcaaatctag	catgcttggg	agggtctctca	5100
cagtaaatlag	gaggcaactg	atacttgctt	ctggcaattc	cttattctcc	ttcagatccc	5160
tatccgggtg	tccctgact	ttattcattc	atcagtaaat	atttactaaa	catgtactat	5220
gtacctagca	ctgttctaga	tgccaggctc	agcagtgagc	agacaaagct	gtgccctcat	5280
gaagctttca	ttctaalgaa	ggacatagac	aataagcaag	atagataagt	aaaatataca	5340
gtatgttaat	aagtgaggga	atgtcaaaagc	agggaagggg	atagggaat	gtcagggtta	5400
atcaattggt	aacttaittt	tattaaaaaa	aaattttttt	aaggcttllc	cagcaaaaac	5460
cagaaagcct	gctggacaac	ttccaaaaaa	actgtagcac	taagtgttga	catttttatt	5520
ttatttttatt	ttattttgtt	ttgttttgtt	ttttgaggca	gtcttgcctt	gtcagccagg	5580
ctgcagtgca	ctgggtgtgat	cttagctcac	tgcaacctct	gcctgttggg	ttcaagcgat	5640
tcttatgcct	cagcctcctg	atttagctggg	attatagaca	tgcaacctcc	cgctgggta	5700
atlttttttt	tttccctctg	agacagagtc	ttgtctgtc	gccaggctg	gagtgacgtg	5760
gcacaactct	ggctcactgc	aagctccgcc	tcccaggctc	atgccattct	cctgcctcag	5820
ctccatagg	agctgggact	acaggcctt	gccaccagc	ccagctaatt	ttttgtattt	5880
ttagtagaga	tggggtttca	ctgtgtcagc	caggatggtc	ttgatctcct	cacctctgtg	5940
tccgccccc	ttggcctccc	aaagtgtctg	gattacaggc	gtgagccacc	gcgccggccc	6000
tgtaattttt	tttttttttt	tttgagacag	agtettgctt	tgttgctagg	ctggactgca	6060
gtggtgtgat	cttgccacac	tgcaacctct	gcctcccggg	ttcaagcgat	tctctcctg	6120
cagcttccc	agtagctggg	actacaggca	cgtgccatca	cgcttggcta	ctttttgtat	6180
atitagtaga	aacgggggtt	caccatgtta	gctgagatga	tctcgatctc	ttgacctcgt	6240
gatccgccg	cctcggcctc	ccagagtgtc	gggattacag	gtgtgagcca	ctgtgcctga	6300
ccacgcctgg	gtaatttttg	tatttttagt	agagacggga	tttcaccacg	atggccagac	6360
tggtctcgaa	ctcccagcct	catgtgatct	gcctgcctag	gcctcccaaa	gtgctaggat	6420
tacaggcatg	agccaccatg	actggccagt	gttgatattt	taaatagggt	gttcagggaa	6480
ggtccactga	ggtgacagct	gtttttttgg	ggggagtggg	gggacagggc	cttgcctttt	6540
aaccaggct	ggaatacagc	atcacaatcg	tagcttactg	cagccttgaa	ctcctaggct	6600
caagtgatct	tcccaccttg	acctcacaac	gtgttgggac	tgtaggtgtg	agtcaccatg	6660
cctggccaga	tgatggcctt	gagtaaagac	ctcaggcgag	ttaagagtct	agcgtaaagg	6720
tgtatggagt	aggggtattc	cagatagggg	gaacaggctc	aaagtcttcc	tgtttgagga	6780
atagcaagg	tgccatttta	gttgggtgaa	ttgagtgagg	gcgacatttg	tagtaagagg	6840
taaaagccaa	gaggtcaagg	gagtgccata	tcagaccaat	actacttgcc	ttgtagatgg	6900
aataaagata	ttggcatlla	lgtgagtgag	atgggatgtc	actggaggat	tagaggagag	6960
gagtagcatg	atctgaattt	cattcttaag	tgaactctgg	ctgacaacag	agtgaagggg	7020
aacatggaca	aaagcagaaa	ccagtttagga	agccactgca	gtgctcagat	aagcgtggtg	7080
ggttctgtca	gggtaccggc	tgtgggcagt	gtgaggaatg	actggatttt	gaatgcagaa	7140
gcaactgtac	ttgttgaact	ctgctaagta	taactattta	gcagtagctg	gcattatcag	7200
ttaggtttgt	atccagctgc	aagtaacaga	aaattctgct	gcaatagctt	aaactggtaa	7260
caagaaagag	cttatcagaa	gacaaaaata	agtctgtttg	gggaaattca	acaataagtt	7320
aaggaaacca	ggctctttct	tttttttttt	gaaatggagt	tttgcctttg	tcaccaggc	7380
cggagtgcua	tgatgcgac	ttggctcact	ataacctccg	cctccttaggt	tcagtgattt	7440
cttctgcctc	agccttccag	gtatctggga	ttagaggcgc	acgcacacca	ccatgccag	7500
ctaatttttg	tatttttagt	aggcacgggg	tttcatcatg	ttggccaggc	tggtctcgaa	7560
ctctgacct	taggtgatca	accgcctca	gcctgccaaa	gtgctgagat	tacaggtgtg	7620
agccactgca	ctcgttcaga	accaggctc	ttttttacac	ttagcttgc	aacccttgtt	7680
ctcattcttt	tccctttgta	tttttatgt	ogaattgtaa	cagttctttg	tgtattctgg	7740

[0047]

atactggatt	cttatcagat	agatgatttg	tgaaaacatt	ctctcttct	ttggattgtc	7800
ttttacttt	cttgatcatg	tcttttgaag	tgtgaaagtt	tttaattttg	atgaagtcta	7860
gtttatctag	tttgtccttg	gttgctatgc	tttgagtgtc	atatctaaga	aatcatgtgc	7920
taatccaaa	tcaaaaaggt	ttaccgtat	gttttcttct	aagaatttta	gagttttaca	7980
tttaggtctg	atccattttg	agttaatltt	tatatgtggt	tcaggtagaa	gtccaacttc	8040
attctttttg	atgtggttat	tcagttgtcc	cagcacagtt	tgttgaagag	actgtacttt	8100
ccccatggaa	ttgtcttagc	atccttggtg	aaaattcatt	gtccttgatt	gtatagattt	8160
atttcttgac	tctcagttct	acctattggt	ctttatggtg	atcctgtgcc	agtaccatac	8220
agtcttgatt	actgaagttt	gtgtcacaat	ttaaattcat	gaaatgtgag	ttctccaact	8280
ttgttctttc	tcaagattga	tttggccatg	ctgggtccct	tgcatttcca	tatggattgt	8340
aggatcaact	tgtcagtttc	tacaagaag	ccaaggagga	ttctgagagg	gattgtggtg	8400
aatctgtaga	tcaacttggg	gagtattacc	atcttaacag	tattgtcttc	catctctgaa	8460
ctgggcaaac	tttgtgtaaa	tggtcagatt	taggtatttc	aggctgtgtg	ggcacaatgt	8520
ctctgtcaca	gtactacagc	tctgccattg	tagcgtgaaa	tagccataag	caatatgtat	8580
gagtgctgtg	gttccagtat	aatltttatta	atgacaagga	aatltgaatt	tcgtgtaatt	8640
ttcacctgtc	atgaaaatatt	atttggtttt	tttggccaat	catttaaaaa	tgtaaaaact	8700
ttcttagct	tttgaactgg	ccaacatata	gcaggttata	attttcccac	tcctagatta	8760
aaatatgata	ggaccacctt	tgaaaagcat	gtnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	8820
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnaac	actttgggag	ggcagccag	gtggatcaat	8880
tgaggccagg	agttcgagac	cagcctaacc	aacatgggtg	aaccccatct	ctactaaaaa	8940
taaaaaaatt	agctgggggt	ggtgggtggg	gtagggtcca	gccctatggg	gcttagcggg	9000
tgttctcccc	gtgogggggg	acgagagatc	ttaagaata	aagacacggc	cgggcggggt	9060
ggctcacgnc	tgtaatccca	gcactttggg	aggccgaggc	ggcgggatca	caaggtcagg	9120
agatcgagac	cacggtgaaa	ccccgtcttt	actaaaaata	caaaaaatta	gcggggcgcg	9180
gttgtggggc	cctgtagtcc	cagctactcg	ggaggctgag	gcaggagaat	ggcgtgaacc	9240
cgggaggagg	agcttgcagt	gagccgagat	cgcgccactg	cactccagac	ggggcgagac	9300
agcgagactc	clgtctcaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	gaaaagcatg	tttttttttt	9360
tttgagatgg	agtttcgtt	ttgttgccca	ggctggagtg	cagtggcgcg	atctcgggtc	9420
accacaacct	ctgcctccca	ggttcaagcg	attctcctgc	ctcagcctcc	cttgtagctg	9480
ggattacagg	catgtgccac	catgcccggc	taattttgta	tttttagtag	agacgggggt	9540
tctccagggt	ggtcaggctg	gtctcgaact	cctgacctca	ggtgatctgc	ctgctcggcg	9600
ctcccgaagt	gctggggatta	caggcgtgag	ccactctgcc	cagccagaaa	gcatttcttt	9660
tttgctgttt	ttttgttgt	tttttttaat	taactagttt	tgaaaattat	agaagttaca	9720
catatagttt	ataaaaaact	ctccaagcag	cacagaagat	gaaaaacaaa	gcccttcttg	9780
caagtctgic	atctttgtct	aacttccata	gaacaaaagt	atttctgttg	tcttcttccc	9840
agattttaat	atgcatatac	aagcatttaa	atatgicatt	ttttgttggc	ttgactgaga	9900
tcacattaca	tacgtatttt	tttacttaac	aatlttgagta	caatgtgtca	tggaaattgt	9960
tccatagcag	tatctgtaat	tcttattaat	tgctgtgtaa	tattgtagaa	tttcttttta	10020
aaagaggact	tttggagatg	taaaggcaaa	ggtctcccat	tattctggct	gtacaacggt	10080
ctggtgacat	attctctcta	ccctgagagg	tccccatacc	catcacctcc	atttcctgta	10140
aataagtcaa	ccacttggta	aactaccttt	gaatggatcc	acactcaaaa	catttagtct	10200
tattcagaca	acaaggagga	aaaataaaat	accttataaa	gcactgtttc	atatgtatta	10260
aattggatca	atttgcgtgc	tagaatgtat	gttagagaca	tgatatgcc	ataggtcctt	10320
gctatcacgg	tgaggctctca	gggacagcag	tttggtatca	tttggatatc	cataagcaga	10380
ctctgtctgc	ctgacttaac	aaatcagagt	ctgcttttta	acaggttcag	tgagtgactt	10440
acatgcacat	tggagtttgg	gaagctccac	tataggtgct	tagaccttac	ctttgttgtt	10500
gctaataaca	atgcaagcat	ttgggaggaa	gacctgtgtt	gctcgtatgt	gtcccagggt	10560
agctgaggtg	gcccttgcctg	tctgctgtag	ggccattgag	catttgcgta	gctgtgatga	10620
atgagctgag	gtgagctgc	ggagagctcc	cagccattgg	tagtgggact	tgcttagatg	10680
aactagaagg	acctgagcat	ccactttggg	gaaaaacaac	cgaatgaagg	gagaggcaac	10740
atgcagtttt	athtaggtta	cgaaggagag	ctgtggttag	aaggtgacat	ttgagtggaa	10800
agggggcaac	ccatgtgtgg	agcggggagaa	gagcggttcca	ggcagagtta	acagaaggca	10860
gaaatgcttt	ccatctttga	aaactaggaa	ggatgccagt	ggctgaagta	agatgaagga	10920
cagaaatagg	ggatgaggct	tcgagagatg	agaggttaga	gacgagggtc	ttgtgcacca	10980
agataagctt	gttgggtcaa	aacaagtagt	ttcgtttttg	tttttaaaag	atcactttgg	11040
ctgggtgcaa	tggttcatgc	ctgtaatacc	agtactttga	gaggctgtgg	tgggaggatt	11100
gcctgaagcc	aggggaccag	cgtagccaac	atagcagcac	ctataaggtc	tctacaaaaa	11160
acttttaaaa	agtagctggg	tgtagtgttg	tgtgectgta	gtcccagcca	cccaggaggc	11220
tgaggaggct	ggagggttgc	ttgagtccag	cagtttgagg	ctgcagcgag	caatgattgt	11280
gccactgcac	tacagcttgg	gcatgagagt	gagaccctgt	ctctaaatat	atgtgtatat	11340
ataaaagaaa	agatcacttt	gacaacacca	catgctgggt	aggatttaga	aaaactaggt	11400
cacttattgc	tggtgggaa	ataatatagt	acggccactc	tggaaaacag	tttggcagtt	11460
tctcataaaa	ctgaatgtac	aattagtata	caaccagca	actcctgcaa	tctctgcgat	11520
taatcctaga	gaaatgaagc	cttcatgttc	acataaaaac	ctatactcaa	gcgtgcatag	11580
cagctttacc	cataaatatc	aagaactgga	atcagctcag	atgtccttct	gcaggtgaat	11640
ggttaacta	ctcagtaata	aaaaggaatg	atctactgat	agcatgcaac	agtgtagggt	11700
aagtattgct	aatgaaaaaa	gccaatccca	aaaggttaca	tattatatga	ttctatgtat	11760
ataacgtttt	ggcagtgaca	cagttttagg	gatggagaat	agatttagtg	ttgcctgggg	11820
ttagagatgg	ggttgtagag	taggttaggg	gtggcagagg	agagaaaaag	gagggaggcg	11880
agtgtagtta	taaaaggaca	acacaggggg	atacttgtaa	cagaaatgct	ttgtcttttt	11940
tttttttttt	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	12000
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	12060
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	12120
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnngctcac	tgcagcctc	gcctctgggg	12180
ttcaagcgat	tcttctgctt	cagcctcctg	agtagctggg	actacaggtg	cacgccacca	12240

[0048]

序 列 表

```

tgccccgcta atttttgtat ttttagtaga gacagggttt catcatgttg gccaggctgg 12300
tcctgatctc ctcaccicat gatccgcccc cctcggccac ctcggcctcc cagagtgtctg 12360
ggattacagg cttgagccac cgcgtccggc ctatttttat ttttttgaga cagagtctca 12420
ctctgtatcc cagactggag tacagtggcg cgatcttggc tcactgcagc cctcgcctct 12480
gggttcaag cgattctcct gcctcagcct cctgagtagc tgggactaca ggtgcacgcc 12540
accatgcccg gctaattttt gtattttttag tagagacggg gtttcaccat gttggccagg 12600
gtggtcttga tctctcacc tcgatgccg cccacctcgg cctcccaaag tgcctggatt 12660
acagggattt ttgtgttttt cgtagagaca gggtttcatt atgatggcca ggttggtttt 12720
gaactcctga cctcctgtga tctgctggcc tcgectccca aagtgttggg attatagacg 12780
ttgagccact gcactcggcc aaggaaagag atgctttgtc ttgagtgtgg tgggtgatag 12840
aaattgtata gaactaagge tgggcacggg ggctcactcc tgtaatccca gcattttggg 12900
agaacgaggt gggcagatcg tgagttcagg agattgagac catecttgct aacatgttga 12960
aacctgtcc ctgctaaaaa taccaaaaat tggccgggcg tgggtgctca cgctataat 13020
cccagcactt tgggaggctg aggcgggtgg atcacgaggt caggagatcg agaccatcct 13080
ggctaaccaca gtgaaaccct gtcttacta aaaatacaaa agcaaaatta gccggcgctg 13140
gtggcggcg cctgtagtcc cagctacttg ggaggctgag acaggagaat ggcgtgaacc 13200
tgggaggtgg aggttgcagt gagctgagat cgcgccactg cactccagcc tgggcaacag 13260
agtgagactc tgtctcaaaa aaaaaaataa aaaagaaatt gtatagaact aaatacaaa 13320
atgaacaaca ataaaacttg aaactctaag taagatcact ggattgtatc agtgtcaata 13380
tctgtgtgt gataatgtag tatattaat agttttgcaa agtgttacca ttgggaaaa 13440
ctggataaag ggcacactgg atctctgtta tttcttaaaa ctgcactgta accaataatt 13500
atcttaaaaa aacttcaatt caaaaaagtc tgccttgatc cagtgtggag gctactgaag 13560
taatacaaac tagacatgct ggtgtcttgt gactggtagc agtgggtgat gtaagtggc 13620
agattctgga tctcttggag aaagatctga caagatttgc agattcttta aaaaaaatga 13680
gattaggtcg ggcacgggtg ctcacgcttg ggaggctgag gagggcggat cnnnnnnnnn 13740
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 13800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 13860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 13920
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 13980
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 14040
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 14100
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnntga taattataa aatgtgatta 14160
tagaatgtcg tagtgcctt gagtttcat gcccttctt acacttgtgt gcctgtgcag 14220
atgccttgat ttcacaatta gaggaggctg actgagatt gttaatttt ttttttttt 14280
gaggcagagt cttgttatgt cccccaggct agagtacagt agcgcactct tgggtcactg 14340
caacatccgc ctctctgggt caagcaattc tctcgcctca gcctcccag tgcctgggat 14400
aacaggtgcc agccccacg ccagctatt tttgtattt tttagtaga cgggallca 14460
ccatgttgac tgggctggtc tcaaaactct gacctcagat atctgccgce ccagcctccc 14520
aaagtgtgg gattacagge gtagccacac ctggccgttt gttttaatt ttaaggtgac 14580
gttaaagtgta ctgcatttac caaaagtgtg tgagaagcca ggactgttct talctgttt 14640
ttccagttct tgcctcagagc aaggtgtgtt attttctact taattaccat acttactttt 14700
catgtagaac aagtcagttt gagttatcag ttcacatct aactaaattc catgggggaa 14760
ggaatagttt tagtttctta aacttccaag gttgcttatt ggacaaaatg agatagcaag 14820
gcggtgtttt laagttagat tttttattc ttggtaata taattttctc aaaaacttag 14880
tagtctttta gtttagttgt ttttagttgg tctatgttt tgcaccccc ctctctactt 14940
ttattttgat agtgccaatt gcgaagacat ctgaagccat aggtttgggt ggggaaggcgg 15000
cacctttagc ctgattatct ttgccaggct gtttatctcc ttttgcctgg ctgagaagtc 15060
ttaataggag gcttatctcc agctacttgg ggacatagaa gcggttagct attgttcatg 15120
ttttactgag gtctgtgtgg tatgttgact gcagtcagtt actggttttg agaattgaag 15180
gcagcctggg atatagagta ggtattatat tgtgtttctt tgaattgaat ttctctctc 15240
ttgtaacttt tgccatcate tctgtgaaa gaaaaaaagt tctatcaaa ctataccatt 15300
ggttgtaaga tgcagttcgg ctttagttag gctaacacat gatccaaacg tgaacttag 15360
tattggtgaa atacagagga gatttaaacg cagaagacct gggtttaaat gctggctcta 15420
tgacttcaaa tctgtgtgtt ctgggcacg tcatggttgg cacttcaatt tcttctctc 15480
glaatggggg aatgagggc agtcatggtg gctcatacct atgatcccag cactttgggg 15540
gccaaagatgg gaagatcgtc ttagggcagg aggttgagca attgggcaac atagtgaggc 15600
cccgtctcta caaacattt aaaaaaatt agccaggccc agtgggtgat gcctgtggtc 15660
cccaccactc aggaggctga gatgggagga tcccttcagc ccaggagttt aaggctaaag 15720
tgagccatga ttgtgctact gtactctagc ctgggcagta gagcaagatc ctgactctaa 15780
aaaaaagtaa aatgaaataa aatgggggaa atgaactgct ttagtaacat catctgtttt 15840
ttctgtgagc agtgtagctt gaaagccatt ggtgaactca tgcactgtgc ttccctgtcc 15900
agatccccat tctgccccca gcalggagta taacagttta ttagttagtag tcgagaaac 15960
ctcattgaat gaatgaatga gatgtagaag taagtggagt gggtaattga acacatattc 16020
atctctttt ctttttctt atttttagaa agaaagaact ttcagctacc aagaagacc 16080
gtgtgaatca ttgtctgaca atatgtgaaa acatagtggc acagtctgtc aggtaatgc 16140
actttgaaact gctagagaa aataagaact ttgtatattt tcagctctaa tgggctagaa 16200
tattctgtgt cccagttatt ttaaatggat tcaaaaatcc ttgagaagg acccttttcc 16260
catatttctg gctatataca aggatatcca gacacaaaa tgaataatgt tcccttttcc 16320
taatctttta tgcaaaaatt aaaaccatta tggtaattga acaacatgtt talgttagt 16380
taaacacctt agcaactata gttattttaa aatcctgtgt gctttgatat ttttgcgtt 16440
attgtaacag tgggaacagc acaaggcggg ccactttgtc tctctctatt tgcagtttgc 16500
tgtcctgttg tctgtgtgct cctagcagtg gctggagccc acttctctgt gctttgggat 16560
tagtggggtc atggggcatt gactggaggt cagctttcct tgcctgatct ttctcactgg 16620
ggtgaactag cagcaccttc tttttagctt gctttgcttt tggctatctt tctgaccgtt 16680
gttcttagca gctgtagatg gtaaatatgt ttaggcctgt ttccaatggc tgagtaggag 16740

```

[0049]

```

acatatgcac ctatgatatc tgaattctgt taccagatg ggcgtgtgtg aatatgttac 16800
cttgctttac ttcccttgg aataaataat tcatgttatt ctccttggtag aagctagaaa 16860
aagctcttta tagtcagtc gaaaaaaatt tttagacaaa taatctttag ttttagtactg 16920
acaaaaatgt gtggtgattc ttttttttag ttttttttga gatggagttt cactcttgtt 16980
gccagctgtg gactgcaatg gtgcgactc ggctcactgc aaacctccgc tcctgggttc 17040
aagcgattct cctgccttag tctcctgagt agctgggggt acaggcatgt gccaccacgc 17100
ccagctaatt ttgtattttt agtagagaca gggtttctcc atgttggta ggctgatctc 17160
aaactcccaa cctcaggtga tcegccgcc tcagectctc aaagtgtctg gattacaggc 17220
gtgagccatg gcacctgggt attcatttgt ttttttaaaa atttcctctt ggccattgct 17280
tttctactgt ttctttttnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 17340
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 17400
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 17460
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnntgta gaaatattgt gggaaagaaa 17520
tgaaataaca aatgagcatg tgtcctgaaa ataaaaat ataaattcta agttagcatg 17580
ctattgtaga atacaacact atgataaaa tagggaaaa aaagtttgaa tcccactgtc 17640
gctgcctgtg taagctgggt gactttagat aagctttaac gtgtttgagc cttactggct 17700
catgtttgaa gtgtaatccc tctttacaca gtctctgtgg gatcagacga tgcattgtaa 17760
acactgtgaa gaagtaactg cgatagatgt gtccattagc cgctgaacg ggaagcacat 17820
cccattgaga tgcccacat ccaaaactat atgttatctt tacttttttt gtttttttga 17880
gacagagtct cactctgtcg cccagactgg agtgcagtgg cgccatctcg gctcactgca 17940
gtttctgcct cctgggttca gcacctctc ctgcctcagc ctcccaagta gctgggacta 18000
caggtgcccc ccaccacac tggccaaatt ttgtatttt tagtagagac agggtttcc 18060
tgtgttagcc aggatgtgtc cgatctctcg acctgtgat ccgccacct cagcctctca 18120
aagtgctggg attacagcgg tgagacactg tccccagcca tcttcacttt tcttgtgaaa 18180
tgatgactct aaatgtttgg caaacatttg gtgattgttc atctgatttc cactatccag 18240
gtctcagaga atataattta tctctgaaa cttattgacc caggaaacaa gatctcttc 18300
aatctgagta catcaggctt tattctgttc attttgcct ttgagaattt tcaaatggaa 18360
ttcatggaat gttggctcat attcacatat tagtaaagta cgctgagaca tcttaagatt 18420
gatttgtggt tctatttggc atattaaatc aaaataataa ctgtaaatgg ttttcttttt 18480
tttttttttt ttttttgaga cggagtcttg ctctgtcggc caggccggag tgcagttgcc 18540
cgatctcagc tcaactgcaag ctccgcctcc cgggtttatg ccattctcct ccctcagcct 18600
cccagtagtc tgggactaca ggcgccgct acctgccca gctagttttt ttgtattttt 18660
tttagtagag acgggttct gcccgtgtta gccaggatgg tctcagatc ctgagctcgt 18720
gatecgcgcc tctcggcctc ccaaagtgtc gggattgagc caccgcgcc ggctgttaa 18780
tggttttcac attagtctgt ctctgttttt tatggagtaa tgctgagagt tcattatgct 18840
tcttgttcta cagaagagca tgttaaaagg attttttggg atcagagagg ttatccatgt 18900
ttctcagga tactctgtac tttgcaggga ttcagggta tatagccaaa ggtgatattt 18960
tatataaata gtttttatg aaacttactg annnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 19020
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 19080
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 19140
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 19200
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 19260
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 19320
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnctgta gtcccagta ctcagaagc 19380
tgaggcagga gaatagcgtg aaccgggag gcagagcttg cagtgagccg agatcgcctc 19440
actgcactcc agcctaggtg acagagtgag actctgtctc aaaaaaaaa aaaaacaaaa 19500
aaacaaaaaa accaaaaacct tatgtatatt gtgaaaatgt agtctgcttt aagctctcta 19560
aagaggtcta agtactgggt tcttaagtat ggatgagcat caaaatcctc tggaaaattt 19620
gttaaaaata caataatgaa ggtacctcac gtctcttttt cccaacaca ctctctgatt 19680
ctgtttgagt aggtagggcc tacacatttt tcacaagtat tctcttggga ataccagga 19740
atgtcactt gagcaacctc ttaataatc catatacttt gataaagtgg ctaggtaaaa 19800
ataaatatat aaaaatccat caatctcca tatattagca taaatcagct agaaaacagt 19860
aatgttataa gatctagttc acagtagcac tgaagtattg aattccaaga aattgataag 19920
aaatagcag aaactttata aaaacttctg ttaatgtttc tgaagatat aggtgaccac 19980
tttctagaca ggaagatttt atatcattaa gtgacttttt ctctaaaata acacagaaat 20040
ttaaataaat cttagtataa attctagtag aggtattttt gaacttgttc actgtaagaa 20100
taaatacata actgcaaaga atatcttaaa atcatcacta ggcccggtgt ggtggccac 20160
gcctgtaatc ccagcacttt tggaggccaa ggcaagcgga tcacctgagg tcaggagttt 20220
gagccagacc tgaccaatgt ggtgaaacce tctctctact aaaaatacaa aaattagctg 20280
ggtgtggtg tgcatgcctg tagtcccagc tacttgggag gctgaggcag gagaatcgt 20340
tgaatccagg aggtggaggt tgtgtaagc ctatagggca ccactgcacc actgcctggg 20400
tgacgagcaa aattgtgtct caaaaaaaaa aaaaaaaaaa agaaaatca 20460
acgctaatat ggtgagactt gatatatgtg acattaaaat agtgattgga cattagaaca 20520
ggtatagaac agaagaaga gtgtgtgtat ctgtgtggat ttatgatggg ttagcatat 20580
tgtattagta gggaaatgag ggaatgata tatttctttg actttgggac aacattata 20640
ctctacctca tattgcaaac aagcataaaa ttctgattaa ttacctaat tgaaaaaat 20700
gaaatacttt ctcaaaaaa tghtaatctta gtttaggaa gactaacatt atgaaggaa 20760
aacctgtttt gactggaata tagttcaata tgcaaaatc caccttcaac aaaattgaaa 20820
gtaaatgaa cttggggaaa gtattgatag catgtagatc aaaggttact agcctgtgta 20880
aagagcaatt ataatcatt aagaaaagac gtcaaccgc tcggcacctt gttctccgac 20940
tcccagcctc cagaactgtg acgagtaagt gcctgttgtt taaaacact agtctatag 21000
tactattttg ttatagcaac tcaagctgat taggaccta gtaatcagta gactgagact 21060
aaaaaaaaaa taagaacctt ttttaactgt caagttggca aacattaaga atatgcagat 21120
ttttgtcaga ggtgatacaa ctttaagaa ggcaatttgg gaaaacataa agctttagat 21180
tattaatgtg tctgatctag ggcacttacc ctaggaaagt gtgtaatgat attgtgtcac 21240

```

[0050]

tgctgttcat	cccattagaa	aataaaaaa	accttaatag	cttaccacta	aaagggggat	21300
tgaaaaatta	agatacattt	atatttttat	ttattgagac	agagtcctgc	actgttgcc	21360
gggccggaat	gcaatggctg	gatctcagct	cactgtctacc	tccgcctcct	gggttcacat	21420
gattctcctg	cctcagcctc	ccgagtagct	gggaatacag	gctcacacct	ccacaccag	21480
ctaatttttt	gtalilllag	tagagatggg	gtttcactgt	gttgaccaga	ctggctcga	21540
actcctgacc	ttgtgatcca	tcccctcgg	cctcccaaag	tgtcaggatt	agaggcgtga	21600
gccattgtac	ctggccagat	acatttatac	aagagaggtg	tagttaacat	tcatagattt	21660
tttttttctt	gtttactttt	tattaaaaaa	attttttttt	agagacaggg	tcttactctg	21720
tcaccaggge	tgaatgcagt	tgacacaatc	tagcccactg	cagcctgaac	tcctggggcg	21780
aagtgatcct	tctgcctcag	ccttttgagt	acctggggga	cctttaggcag	tgctgctata	21840
tatacctggc	taagttttaa	atgttttata	gatgggatct	tgctatgttg	cccaggctgg	21900
tctagaatcc	ctgggcccac	gcaatcctcc	caccttgccc	tcccaaagca	ctgagattac	21960
aggcattgag	ccaccacttc	tgatcaatag	atattttat	ttgtgactgg	aaaatattat	22020
aacaatgtgt	taaaaaatcc	agttaaaaaa	taatgaaaga	tttttgcttc	tagctaagat	22080
agaataacaa	ggcacagcatt	tatcttcttg	ccttgaataa	gttgaaaatg	gataaaatat	22140
atgtaacagt	ggttttcaag	ttattgggca	ttaggcaaag	aagagtagtt	atcacaggaa	22200
aattaatgtg	ggagcccta	caatttcctt	acattgctgc	ctggccatgg	caagaggaaa	22260
aactgaaagg	aaactgagge	tgagccagtg	gtttgctggg	ttgaggaggc	agagctggga	22320
gtccagagat	gcaaggtggc	tagagcccgt	atggaaaaat	accagggaag	agagctgcag	22380
agggagctcc	ggagaactgc	acagtlacct	ctcatgtgtg	tagctgagta	ttgatgagca	22440
catgctgggt	aggaaatgac	ccagggctgc	aggtagaacc	acttaaaagg	attagaagga	22500
acaattgtct	caactcacac	agggccagga	agaatttctt	tttttttttt	tttttttttt	22560
tatttttagt	agagatgggg	tttcaccatg	ttagccagga	tggtctcgat	ctcctgacct	22620
cgtgatccgc	ccgtctcggc	ctcccaaaag	gctgggatta	caggcttgag	ccaccgcgcc	22680
cggccaaagg	gccaggaaga	atltctaatc	acacaagtgc	gagtgaaaaa	cctcggctct	22740
catagagcag	caggtagatt	actcagaagg	gtttgctctg	ctagcccag	actaaagttt	22800
gttactctga	ccccgcctaa	tattaaaaaa	agattaatta	aattaattgt	ttgcaacaaa	22860
agtaatatat	ttcagtgttt	ataacgtgta	gaagtgaatt	gtatgacaat	agcataaagg	22920
ctggaagagc	agaaatgac	atgtatttgt	gctggacaga	ataatgttcc	cctcttttcc	22980
caaaaagata	cgagtcclaa	tccttggaac	ctgtaaatgt	tactttataa	ggaaaaatgt	23040
ttcatggtgt	gattaaatcc	aggatcttga	gatgaggggg	ctgtcttggg	tgatttgggt	23100
aggcactaaa	tgcaatcaca	tgtgtatgca	aaggaggcag	aggagagatt	tacatacaca	23160
gagaaggcca	tgtgaagata	gaacagaaa	atltgaaagt	gctggccttg	aaaatgggag	23220
tgatgaagct	ataagccaag	gaatgcagta	gccaccaaa	ctggaagagg	taggagcaat	23280
tctccttcag	agcctactcc	agagggaaac	tggctgctgc	agtctcttaa	tttcagctca	23340
gtgatactaa	ttttggactc	tggtctctga	aactgtgaaa	gaataaattt	ttttgtttgt	23400
tttgtttaag	ccacacagtt	tgtgtgtaatt	tgttacagca	gctgcaggaa	actaaillat	23460
getgcatgtg	aaatggcata	atatacatt	gatagattgt	gataaaggta	catagtataa	23520
acaattaagc	aacaactaaa	agcacaacaa	ggagttatag	ctaatagaac	aaaaaaggag	23580
attagaatca	taaaaatagt	gaatcccaaa	gaagccagaa	ataggggaag	aggcaataaa	23640
aggaaaagaaa	gagccttgatg	gtagatttaa	acctagtatt	gtcaaaaagg	acattaaatg	23700
taaaagatat	ttttcggatt	gaatggaaaa	gtaagacca	gtatatgtct	ctgctgcaa	23760
gaaacatatt	ctaaatgtaa	aggcaaaaa	agcctacaag	taacagaaca	gaaagaagtt	23820
caccgtgctt	acaagaatta	gatgcaagct	agactggttc	tgtaaatatc	agacaaagt	23880
gatttcagag	caaaggctat	tgccctaggat	gagatggtcg	tttcataata	acgaagggga	23940
ttcgttcac	agccgcacat	aacaactga	aatatttatg	cacctgacta	cgagactaaa	24000
atacacgaag	caaagcctaa	caactacgag	tagacacagg	caaataccaca	gtgagagaga	24060
ttcagtgctc	ttctctcagt	gatttgtaga	acacgtagcc	ataatatctg	gatctagaac	24120
agttgaacaa	cactgtccct	atgcaacctg	atlggttttt	acaggacact	ccaccggca	24180
ccagcagaag	agacactctc	tcaagtgtct	acagaatgtc	tgccaagata	gagcagatgc	24240
tgggcataaa	aacaagtctc	taaatataac	gcattcaaat	tattcagagt	acgttttccg	24300
acctcagttt	cattaagtgg	gaatatatta	taggaagata	acctggaaaa	gcctcagata	24360
tgtggaaaaa	ctcatttcta	agtggcccat	gggtcagaag	tgaagtcaaa	agggaaaact	24420
gaaaaatctt	tggattgact	gatattgaaa	caatagatgt	ctatacttgt	gggggtgctgt	24480
tacagtatag	taaagggaaa	tttctagcat	taaatgcttg	ttttagtaaa	gaaagatttc	24540
aaatcaatga	cctcagcttc	taccttggga	aacttgaaaa	tgacaagcaa	atggaatcca	24600
gagttaccag	aaaggccagg	tacagtggct	catgcctgca	attctgccac	tttgggaggc	24660
caaggcaggc	ggattgtttg	agactggcag	ttcaagacca	gcctgggcag	catagggaga	24720
ctccatatct	acaaaaaaca	cagaaaatta	gccaggtgtg	gtggcatgtg	cctgtagtcc	24780
cagctaacca	ggagtctaag	gtgggaggat	tgcttgagcc	tgggaggttg	aggctgcagt	24840
gaaactgtgat	tgtgccactg	cgctccacc	tgggcaacag	aatgagacct	tgtctcaaaa	24900
acaaaaaacag	tlactagaaa	aatggacatc	atagagataa	gagcagaagt	cagtaaaata	24960
gaaaaacaaa	atacatagaa	aatcaafaaa	accaaagct	agttcatcaa	gaacatcaat	25020
aaattgggtga	gactaatagg	aaaaaaagt	aagtcaacata	ttatcaatat	caggaatgag	25080
ggagatgaca	gtagatagaa	ttatatagat	atataaagg	ctatatgagg	caggtgctgt	25140
ggctcacgct	tgtaatccca	gcactttgga	aggccgaggt	ggacagatca	cctgagggtca	25200
ggagtttgag	accagctcgc	ccaacatggt	gaaactccgt	ctctactaaa	aatacaaaaa	25260
ttagctggct	atggtgcat	gcgcctgtag	tcccagctac	tccggaggct	gaggcaggag	25320
aattgcttga	acctgagagg	cagaggttgc	agtgagctga	gatggcgcca	llgtgctcca	25380
gcttccagct	cagagtgaga	ctccgtctca	aaaaataata	ataataaaaa	ggactatatg	25440
ggaaatattat	gaacaacttt	atgccaataa	atttgataac	ttatagatta	aatggataag	25500
ttccttgaaa	gacacacaaa	ctattaaagc	tctctcaaga	agaaatagat	aaactgatta	25560
gccctatctc	tattttatta	aatttaaatg	taaaaatcaa	tatttagtta	ctggaaaact	25620
tttaagtgtg	gttgaaatg	gtatatgaac	tttttcaact	gaattttatg	aaggctaate	25680
acaggtaaa	gttttctgat	gaaaatttag	tgtctgaatt	gagatgtgct	gtaaaaaatg	25740

[0051]

```

ttgttatgta tcttaatcat ttcttcacat taattacatg ttgaataaat actttgggtg 25800
tattgggtta aatgaaatat tatgaaaatc ttgcctgttt tctttttact ttigtatgtg 25860
cacctgggaa ataaaaaagt gtgacttaca ttctgtttct gttgacagta ctgcttttga 25920
gtgcagtggt ggaatgatct agcatttcca agaccttcc tcccttcgtt attcagggtc 25980
gtattccaca tagataagtc tgaataacig claagtggea cgttttggtt tgtgcttttg 26040
taagtttggt gatcgttact gatgtggacc ttgtgtccct cttaggetca tggctatctt 26100
ccaaccattg ttgcaattt ttacctagag ataaagagaa aaagagattt ggtttcagag 26160
taagtttagt tgagatcatg aaagagcaat ctcatittga tgcttcaaaa atagcacatc 26220
ccccgtatta ctgggatttg ctatctttgg gcttacttca agaacatcct tgtgttctg 26280
gtttggatgc ttccgaatgc tgtgaagtca gtttcatgga cgtggctcat cagtttagct 26340
ctcttggctt tgtttaggca gttggagcat gatagcctga acagcttctc tcaattaaac 26400
atttacaaat cgtttacgaa tagtaaacaa actccagggt ttgtgactct ttgatagttc 26460
atctagcaca acaaaaacac aatgtgacca tgatcactg gcactcttag gtgaaatact 26520
ttggcccaga ctgaaagcaa aattaaaaag gggcaagaga gatatactgc tgaactgatt 26580
ttcaagttc caagaatc ataggttaag agtaaaaagta aactttttgac agagagcagc 26640
gggttttctg ggaatgaagt atctgaagtt ttcaaacgaa aatttaaaaa gaaaaaatga 26700
gaattgcctt ataagtacaa tctcttcttt tttaaaaaat aaacttttatt ttggatagt 26760
tttaggttta tcaaaaaaaa ttagggtaga gagttttcat ataccctaca tccggttacc 26820
ccagttatta tcttaattaa gtgtgagaca ttttcatggt taatgaatca gtatcgatat 26880
gctgttaact aaagtgcaga ctttattaag attttcttaa tttctatgta atgtcctttt 26940
tctgttccag aattcccgtc aggacaccgg ataccctatt acatttcatt gtcattgctc 27000
cttaggctcc tcttgacagt ttctcttctt ttttgcttag aaattctcca gaatttcaga 27060
aaccttctgg catcgctatg gaacttttct tctgtgctag tgatgacgca gactcggatg 27120
tcagaatggt ggctgatgaa tgcctcaaca aagttatcaa agtaagagcc gtgtggatgg 27180
tgttctcaga aatgtcatlg ttgtaggcta agagaagcag ccctcgttga gtgttcttct 27240
gtttggagcc cctgaggatg tctgcacttt ttctcttctt ggtgtgtggt ttggagggtg 27300
tctgttatct gccgcattg cttgccacac ctgcttggtc agaaggaact gtgttgacc 27360
ttgtgctgc atggtgccta ggtcaatgaa gggaaaccaat ggtgaccact ggatgctcct 27420
gggaaaatgt cactacaggt accagagaag ccagagctat gccacattt ttttttttt 27480
ttttttgaga cggagtctca ctctgctgcc caggctggag tgcagtggcg cgtatctcagc 27540
tcaactgcaag ctccgctcc tgggttcacg ccattctcct gcctcagcct cccgagcagg 27600
tgggactaca ggcacctgcc accgcgccc gttaattttt tgtattttta gtagagacag 27660
ggtttcacta tggctctgat ctctgacct cgtgatccgc cgcctcagc ctcccagaat 27720
gctgggatta caggcgtgag ccaccgcgcc cggcgtatg cccacattc tatgagtctc 27780
agttttctta actataaaat gggatcaaaag tttttgtggc atgctatgta gtgtgtgtct 27840
gtgtgagatg taaatgcaat aattgccact accggatcct caaagtggta agaagtattc 27900
ttattaatca tgacatctc acactcttat gcagcaaat tgatggglg ggcactgctt 27960
ctcttttcc atcacatgga ttccatgcta tcttttggc cagggaaact ttcctttgtg 28020
gccagcactt tgttgtttgg ctcatcacgc ttctgtggg caggacgctg gcttctctgg 28080
agtcttggga ttctagctcc ctctcttctc cctagagtgg tcaactgctt ctctctctg 28140
ttgcaattct tgccttggct ccatctcaat catgcggtga cctgtatcag ttccacttg 28200
ttctccgtgc ctgctggctg ttggcaccac ttgcttggg atggcatccc atagcgtatt 28260
tagggcctgc ttccccagtt aagcttgcct ttccacaggc ctgaaatccc ttgcttgcct 28320
ctgttatctc cactggcagg accacggcgg tcttttttgg atgagacagg gctttgctca 28380
gtcaccagg ctggagtga gtggctgac acggtcact gcagccttga gctactgggc 28440
tcaagctatc atcttggcct ggcttcttga ttagctggga ctacaggcgt gcaccacat 28500
tcttgaacac ctgggctcaa gtaatctccc ctcttgggt tcacaaaagt cgggacac 28560
aggtgtgagc cactgtgctt ggcccttgat gtttcagttc ttgatattg atcctcagag 28620
tcagaaagtc taaaaagagg actatcccag gtgtccttgg ttacggcaa atgggacgtt 28680
aagagggcag agaaaacaat atgaccagaa acgcttctaa tattggtcat ttaactgta 28740
agtattgttc ttttttaaac ctcttcatc ttttctagg gattgctgga cacagtggct 28800
tgggtgtctt gagggtgta ggccatggcc ctgggttgtg gttttagctc tcaggtgctc 28860
ttcttgggtt tctcttctct tctttcccct ttctcttct ttgttccag ccatttctcc 28920
cttttgcctta agtttggctg agcagggttt ggctgctctc agattgctgc ttcctcagat 28980
gatgcagttg ccaggcccag tgggctggca gtgggatcag gatctgacta ggtttgctct 29040
cactgtggca gaggaggggc aggcgtggga gacacagttg gaccccaggc caggttagg 29100
gagcccaggc atggtcactt agccttcagg tcttagactt tgtcttctca tgagtgtggc 29160
tgtgtgtgta tggtgagaac caggttctac gtageccaag aaaaatgtaga gaaatgcact 29220
gggtatctga catagcctgg cagcacgctt cctcaagta ggttagctc aggcggtgaa 29280
ccatgtatgt ccagcaagaa ctctcatatg gccataaagt ctccgtctg tgcggcactg 29340
acaaaaccac accgicagga ggctgaagta atttctgtct agggaggcag ggaaggcttc 29400
ctggagacag tagccaatag gtgaaagggt agattggaga cttctttaat catcaccgcc 29460
tcttggctcg aggggtgcca ggaagctgtg gaggctgaga ggagggggaa cccatcttat 29520
gttccagagc agtgggacac cctgagggtc aggtcaaggg gttgtacctt gttgggtgga 29580
gaattagggg ctcttgaaga cttttgatgt ggtcaggsga gtgtatcatt taggaagagt 29640
gacctggtaa ggacgtggga tagaggagga cagaggtggg agggagtcta ggtgggagt 29700
agtgggcccc gcaggagtgc agggcctcga gccaggatgg tggcagggct gtgaggagag 29760
gcagccacct gtgtgtctgc ggaagcaggg gcaagagaga agaggccagc ggccgcccgc 29820
catcacccag caactggcgt agattgtgag agcccattcc ctgcttttag gaggggcga 29880
gttttagttt tctcttataa aataaacttg gtatttgttt acaaaacatt tgaagacta 29940
aatcaaggtt tgataaggtc tctagtttta ttaagaagt aatgtttaaa taaatgtcca 30000
atcgccttgg ctattttaag gacttctagt gacttttca acaacaggat caggatttaa 30060
acatttctga gatgttatta cccctcagaa tttccagaa cgtgatctgg ttttgatttt 30120
caagcttgcct gaccagtag gttiaaccac aaattttact aagatacacc tcagtccatt 30180

```

[0052]



tatatacgact	gcccatgtca	cggiacaaga	gatcatcgac	tgatgtttgg	cacagcttcc	30300
tcctctttgg	gtgggcaagc	atttggaaaga	gaaggctccc	atgggtgaga	gtggggcacc	30360
agagtccttc	ccgtctctgc	ccctggcttg	agaaaccctt	ctctaattgtg	gactttgtgc	30420
cgttagcact	gttactggct	tgaagttgac	catgtggaca	taatttctgg	tttagcctca	30480
caagtgagca	aggagggttg	agagatgtgc	tgtgaggaac	atggggcccc	cgctggccgt	30540
gggctctggg	tcaggggggc	aggggaccat	gggcatacct	gacagtgagg	agggggccaca	30600
cctgcagaaa	gcatgcggga	cteggcnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	30660
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	30720
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	30780
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	30840
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	30900
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	30960
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31020
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31080
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31140
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31200
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31260
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31320
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31380
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31440
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31500
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31560
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31620
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31680
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31740
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31800
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31860
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31920
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31980
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32040
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32100
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnggtggga	gaatcacttg	32160
aacctggggc	gtggaggttg	ccttgcagcg	tgatcacgcc	actgcactcc	agcctgggca	32220
acaaagtgag	acttctctc	aaaaataaaa	aataaaaatg	aaataaaatc	agtcgggtg	32280
tggtgctctg	tacctgtagc	cccagcactt	caggaagctg	aggcaggtgg	attgcttgag	32340
accaggagtt	tgagaccagc	ataggcacca	tggcaaaacg	ctgtctgtac	agaaatgagc	32400
taggtgctgg	ggtgcacaac	tataglcaca	gtacttgcg	aggtggaggt	gggagagata	32460
atggagcctg	gaaggttgaa	tctacagtga	gctgagattg	taccactgcc	cttcagcctg	32520
ggcagacaag	taagaccctg	tctcaaaaaa	aaaaattatt	gactatatct	tattgtctat	32580
aatcctctct	ctgtgctatt	gaataccagg	ttttgggccc	ttatttccat	cactgaacaa	32640
acttcaactc	attgagcagc	atgtgtggaa	ttcatctttt	attcaataat	taacagctag	32700
gaggaatgac	tgttgtctag	actattgctt	tacttttctt	caaaaggtta	ctctttatta	32760
gatgagatgg	gaatataaaa	tggtaaacta	cittatgtct	ttataaattga	agcccgcctag	32820
atcttaattg	agttaccaga	tgttttatgc	atttaaatgg	ccttttctct	aaaaatagaa	32880
agtaacaatg	aaagaaaatg	cttcgtttct	atgcaacctt	cttggtgact	agtgtgtgtg	32940
actcttaaatg	tgacactcat	tgacccccct	cagaatgggtg	cccctcggag	tttgcgtgct	33000
gccctgtgga	ggtttgccga	gctggctcac	ctggttcggc	ctcagaaatg	caggtaagtt	33060
gtacattctg	gatgttgatt	tttgttgggg	gccagctgct	actgacccct	tatgtctcag	33120
ctcagatgtc	atctcagaaa	tctgctctgc	cccttccaaa	ttgcagtcga	ccttggcctg	33180
tttatgtttc	cgctcatagca	ctaattccgtg	tcagaaagtg	tcacgtacag	tctgtgtgct	33240
tgttcatttt	ctatcccacc	ctcccccaag	agacttatgg	gatgtgtgcc	ccaggacagc	33300
agggtcttta	ctgtcttatg	ctctgttgca	gcctaaacag	cagtaaacagt	gtctgcacat	33360
agtacttgct	taaatgattc	ttgccaaaat	gttgaagggt	gaggtaccag	tttcatattt	33420
gctgactata	ggagttacag	caaaatatcc	atttgtctat	tacatgagtt	aaaaatatgg	33480
ttgtttcact	atgaatagtt	ttgtctagtc	aaaacagttg	tgtcttaacg	gattgagaaa	33540
caaaagcagg	accacttttc	atcagctccc	tcctccttaa	cctgcagtat	acgctgatgc	33600
tgatgtcctg	tagaccctca	gctccatcct	gagtcactgg	gaacgtggtc	taaaccctca	33660
ttattagtat	gaactgagtt	tcaataagaa	tctcacatgg	gtcgggtgta	gtggctgata	33720
cctgtaaccc	cagcacttca	ggaggccaag	gcaggtgaat	ggcttgatcc	agactaggaa	33780
atatggtgaa	accctgcctc	tacaaaaaat	acaaaaatta	gctgggcatg	gtggtgctgt	33840
cctgtaatca	cagctactgg	agaggctgag	gtggggaggt	cagttgagcc	tgggaggtgg	33900
aggtcglgtt	gagccaagat	cacatcactg	cactccagcc	tgggcaacag	agtgagacct	33960
gtctcaaaaa	aacaaaaaac	aaagaaacaa	aaaaaagctt	atatgggtgc	agaggtataa	34020
tcactaagga	aatctctttt	tgtgtagctt	ttttcttttt	actgtcattt	caaaaaatgt	34080
gltatatttc	tgaagtaaca	catccaggtt	ctccacatag	cagccaaagt	gaccttaaag	34140
aacataaattg	ggtcttgtca	ttcccttatt	taaactcttg	tgcccgtttc	ccagtgccgt	34200
ttagattgat	tccagactgg	taactggctc	cgccacctca	gacactctgc	attgactcat	34260
tagcctgatc	agttcttcag	atgagtcagg	ttttcttccc	tctgatgggt	ttgtttgttt	34320
tgtttatccc	cctcagttct	cagcaaaaaca	glcatttctc	tagggaggtt	tccttagcct	34380
ccctgtcttt	ggagctgggt	ggtgtggtca	ctgccctctg	aggecctgct	34440	
tgttgccagg	ctctgccact	agagggcagg	gctgcaccac	tcttggcacc	tcacacctgg	34500
cttgcctgtg	cagtgtttgt	tgggtgaaat	cctgtgatct	gtgactcact	gctctgtgtc	34560
ctacacattc	tgtttttctt	ctcccctcac	aataccattt	ataattctcc	tttttcagga	34620
aagctttatt	tccattaaaa	catttttgtt	tttaaaatgg	tattttetta	cactattatt	34680
ttctaattaa	aaatgaggtg	tttggcaggg	ctggtgtgct	caccctgta	atcctagcac	34740

[0053]

tttggggaggc	ccagatggggc	ggatcacaag	gtcaggagat	agagaccatc	ctggctaaca	34800
tgggtgaacc	ccgtctctac	taaaaataca	aaaaaaatt	aggcgagtgt	ggtggtgggc	34860
gcctgtagtc	ccagctacgt	ggggaggctga	agcaggagaa	tgggtgtgaac	ccggggagggtg	34920
gagcttgcag	tgagccgaga	tcacgccact	gcactccagc	ctgggcgaca	gagcgagact	34980
ccgttccaaa	aaaaaataaa	aataaaaaaa	aaaaataaa	taaaaagtaa	aaaaaaaaaa	35040
gagtatttta	agaagtatta	cgatttactg	caaataattt	ttaaacccag	ccttttagat	35100
ccctctgtgat	cataagagaa	atgaaggatg	tctcccagaca	cttgagcttc	atcccacattt	35160
cattctctcg	ttctttcagc	tgagctttgc	ccatcccct	tagggaccgt	tgggcatatg	35220
aaactggcct	ttccctaaca	gggaatgaat	tgttcttatt	tctctgaag	gagagctgga	35280
ggaatgactt	gcgtttcttt	gcatacacag	gccttacctg	gtgaaccttc	tgccgtgcct	35340
aagtcgaaca	agcaagagac	ccgaggaatc	agtccaggag	accttggctg	cagctgttcc	35400
caaaattatg	gcttctttcg	gcaattttgc	aaatgacaat	gaaattaagg	tacgattatt	35460
gcctcagatc	acaacatgt	gagtgacgct	gtgagtgagt	ctgtggagg	ttacggcttc	35520
tgagcaggga	gtcatgtggg	agcgcttctt	agagtatggt	gtatgtcgt	atttagacta	35580
ccgtctctcg	tgattttttt	gaggcaccta	aagacttctt	tccacttctg	atttcttact	35640
gtggggtgaa	gagttgaatt	gggagatggt	ttatagatgc	acattcaaaa	ggcatatttc	35700
cagagcagat	tggttttcag	tgatllagag	tgactgttta	acctagctgt	ggaaagatgg	35760
ctgtgccagg	actgcaggt	ggagaaagct	cactgacgag	gccttgtggg	tctgaacatc	35820
ctgtcccgat	cagggcctgt	tggtccctg	ttgtgcattc	caacaaacca	ccctcaaacc	35880
cactttagtg	tttgtttata	atgtccagaa	atagtgacct	tgtcacatgc	tctacagatt	35940
acaggattcc	tagcctcttc	ctttttgggtg	ggtcagctct	gggtttgagc	ccaagtggcc	36000
ctcttggga	gtgatgatac	acagtgggta	gagtggaatc	agatggactt	ggattagaat	36060
tctgtccgct	ttactcgctt	tttctctca	ggcaaacat	ccaacagctc	taagtattt	36120
cccttctgatt	ctgaaaacta	agccttaatg	ggaccatata	cgggcaatc	tgagagttaa	36180
ataaatgaat	atgtgttagc	gtgtagcata	gtcggccaca	ggaagggctt	agatgtttagc	36240
tgctactgct	cttattagct	gaatcacttg	gaataaagt	ttagcctctc	tcatgtttt	36300
ttctctgagc	tttgaagttt	tcttgttaat	actaaggaga	tattcaaact	agtcatgggg	36360
ttttggaatg	acgaaggag	atcatgaatc	taaagaattt	agtggtgtaa	ttcatcatgc	36420
tcaglaaatg	gtagctgctg	cttgcgttta	ttttatttac	catctctttg	gagtgaggag	36480
aggctctctt	tggtgtcaga	ggctgtgaga	gctccgcagc	gccagctctg	ccgtcagtagc	36540
accgggctct	gatgaaggca	gttccctctg	tggtatctct	ggctgtcaga	gctcagatga	36600
tagatgggtg	ttttgtactc	tcagttctca	tcattttcat	gatttcgact	actatttgag	36660
tatgatgatg	ctaacacttt	gttgaacata	gagtcatta	attacttctt	tctgaacct	36720
taggtattta	aaaaaatcta	ttctgctacc	tctctgctca	tttatgatta	ttcagattta	36780
ttatcaagag	ccgtggtacag	tggtctgtgc	ctataatgt	agctacatgg	gaagctgagg	36840
taggaggatt	gctggaggcc	aggagtttga	gaccagcctg	ggtaacatgg	tgagaccctc	36900
tcgctaaaaa	atgaaaaaag	ttagctgggc	atgatggcac	gtgctgttgg	tcttagctac	36960
tcagggagact	gaggcaggag	gatttcttga	gccaggaggt	tggagtctga	ggctatactg	37020
agctgtgatt	gtgccaccac	actctgggat	gggtggcaaa	agaagatgcc	atttcttcaa	37080
aacaaaaaca	aacaaaaaaa	ggtattatcg	gtgaaattca	atagtaccaa	caggattata	37140
aacaaagata	gttctcttcc	tactttttct	cttaatcctt	gtgtctcaga	ggcaaacata	37200
actcttagtg	tttcttccaa	tatttacttc	gannnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	37260
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	37320
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	37380
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	37440
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	37500
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	37560
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	37620
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	ggagtacaat	gacatgatct	tggetcacca	caacctccgc	37680
ctcccgggtt	caagcgattc	tcctgcctca	atctcctgag	tagctgggat	tacaggcacg	37740
caccaccatg	ctcggctaat	tttgtatttt	tagtagagac	gggtttctc	cagattggct	37800
aggctggctc	caaaactcctg	acctcaggtt	atccaccac	ttcagcctcc	caaagtgtctg	37860
ggattacagg	catgagccac	tcaccccggc	aacttcaca	tttctcagta	acatgcttct	37920
actgcttttt	tttttttttt	tttttcaatt	ttagacattt	tttactttca	cactataaatt	37980
ctatcagaat	tcagtatgta	cattattata	cctaagtaaa	tagtcatggt	tggtttgtga	38040
ttatatttct	ttgtatttct	tatttgatga	gagagctgtg	ttttttgctg	tgggttgaaa	38100
ctgtggagag	aggacatggg	gaggggaagg	aagacagatg	aagttggtga	ctgtaccttc	38160
ctggccatag	ctgggttctc	agcaccctgg	gatctgtctg	tcacctgtct	gtaggccaag	38220
cccctagcga	agttctaggt	gaccagtgct	tggggatggg	gggtcacct	gcaaggtcta	38280
gtcatggagg	tgggggctac	agtgttggct	tgtcttggg	ccagcatcct	taggaatgca	38340
tcttggagga	ggaggagaca	gccaccact	tcttgactgg	ggccttcagc	agtgccagct	38400
tcttgggcag	actgggtgctg	gctttcatca	ccacatctgt	ttcaatcttc	ttccagatcc	38460
tgacttctag	gttcaccttt	ccttagacc	cggttctctt	cagaggctgt	cgctctgcct	38520
tgctctttgc	tggtctgtgc	cttgattata	tgtctttgta	caactttttg	tttctctgga	38580
gttaatcctc	acatctgttt	tcctagagtg	aattgttacc	tttatatcac	ttgcttata	38640
ttctttgacc	ttttttctt	ctcacacctt	ccaacttctt	tgtaaaatgt	gtttagtaca	38700
atttttcatg	acaggttaatt	taccaaatca	gtttttcccc	agtgacgtca	ttcatcttga	38760
gttaccagc	tcgctgccc	agtctggcgc	gattgtctct	caggtctgtt	gtacacttgt	38820
atcctaggac	ttctctttgc	catcagcctg	gaatttctct	tgcagttctc	ctgttggatg	38880
cccagttcct	acatgccata	tgtttatctt	tctatctct	agtagctttg	tgagagaaga	38940
tgaatgggag	gtaaattggt	tggagttttg	cattcataaa	aatgccattt	tttctcgcgt	39000
acacttggct	gagtatagtg	ttctggggta	gaaatcattt	ttcctcagaa	atgtggaagtc	39060
tttccccggt	gtcttaaagt	ctccaacata	acccaattcc	ttaacctatg	aatgtgcttt	39120
tctctggaag	ctttccattt	ttggggaggt	gaagtgctag	gtacttagta	ggccttttat	39180
tttttatttt	tatttgtttt	ttgaggcgga	gtctcacttt	gtcggcggag	ctggagtgca	39240

[0054]

```

gtggcatgat ctcggtcac tacaagctct gctcccagg ttcacgcat tctcctgctt 39300
cagcctccaa gtagctggga ctacaggcgc acaccaccac gcccgctag tttttttttt 39360
gtatttttag tggagacggg gtttcaccgt gtagccagg atggtctcga tctcctgacc 39420
tcgtaatccg cctgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acagcgctga gccaccgcgc 39480
ccagccagla ggcttttaa tttgaaaact tatatacttc agttctggga aaatttctt 39540
acatttctct gataaattct tgccttttat tttctgtggt ctctccttct gaaattagtt 39600
agtggatgt tggctctcct gggttgactc acatcttacc ttttctttt tctggtactt 39660
tttagatate catctcaaac tctctattc agtgttatgt ttttaacttc tttcttttct 39720
ttgtctcttg atgggtctt gctttgttgc ccaggttgag gtgcagtgtt gcaatcatag 39780
ctcactgcag cctccaactc ctgggctcaa gcaaccgttc tgccttagcc tcccagtag 39840
ttgggactac aggtatgcac caccatgtcc agctattttc tttactttct tctttttttt 39900
tttttttttt tgagatggag tgetgctctg ttaccaggc tggagtgcag tgatgcgatt 39960
ttggctcact taagcctctg cctcccagg tcaagcaatt ctctgcctc agcctcctaa 40020
gtagctggga ttataggtgt gcaccaccac gcccgctaa tttttgtatt tttagtagag 40080
acggggtttc gccatgttgg ccaggctggt ctcaaacacc tgacctcagg tgatccact 40140
gctcagcct cccacagttc tgggattaca ggcgtgagcc catcattaaa tctttaaata 40200
ctagtatctg taagtctttt cctcttgagt cagccagtat ccttggagg aaattcctca 40260
tttctctgct tggagactat aagcttggct gtgtttatcc tgaaccggg gactggaagg 40320
ggatggaagg ggactgcac tgttctggt cagggcgccc tctttttgtt tctgtatgc 40380
atctcacate tgcctcagt tatgtaaaca cctcttgaga ttatccctc cagtctttgc 40440
tggaggtggg gaagggctg cttctgggc tgcttggtat tggagggag acctcaggcg 40500
agtgggtggg aattgcccc aggagccaig agacaagcca ctgtcccac ctctcgtcc 40560
ctccactttc agatgtatgt ggtgcctcca aagcccaggt gcttcttggg tctctgtggc 40620
ttgaaataagc ttgcttttca ctggtatccc tcataccttc tcccctatcc ccagcaaagc 40680
ttgcatttga acttcttccc atgggctaac aaatcagtea gttatgtagc ccttgttact 40740
ttttagcttc cgaagttttg ttgacacacg tagtctgcta gtgtccctgt tctgttcttt 40800
ctgtcctgtg acatttatgc tttatacaac tttttacat gatttctgt gggtttctgg 40860
gtagcagagc ttcacatggt caatccagca tgttgatta gaagtctccc accctctggt 40920
gtatttctat tctcagaatt acctgcaaaa caccgatact ccttgtttt tcttttctc 40980
gacagaaaal glacatacca gacagggacg aaatcattag tgtatccctt ggtgaaatac 41040
caciaaagtga tcttaccctc gtaaccacca cccaggtcaa gacagagtat taccagcact 41100
cagaagcctc acccccctcc tcccctactc gcttcttctc tctccccaa ggtcatgat 41160
gtcctggctt ctaatgccag agtctgtttt taaattctgt ctacatagac catatagat 41220
gtattctttt tgcctggttt cttttgctcg acagtaattt ctaagagtc ttctatatta 41280
tcgtgtgtat tagtagttcc tgtagtttta ggagcttcat agcaatccat ttaggtata 41340
taccacagtt taltcatgtt gttatcactg gttgtttct agttcttggc tattgtgagc 41400
aatgctactg tgaccactct caggtgtttt lllggagca calgtgcagg tttccatcat 41460
gcgcagctag aggtggagtt gttgggtgat aggggtgatg catgtcagct gcagcagaaa 41520
ctgcccataa gctttctcga gtgctgttac cagctcacc tttgggtgct gcgtatgggg 41580
actcggggag ctctggctct cgctagcact tggaaattgt gatgcttita cttttagcct 41640
tctctgatggg tattttctgg aatcacatta tgattttaat ttcogttctc taaagtacc 41700
ttgactctga agtttaatga ttaatgcctc tcttctttt tgaagtactc tgaagggtat 41760
gttgtcatg tttgaaaac tggagctatc tagtctaaaa tacagtgtac ctctcccctg 41820
tttgaagagt ttagatagg cctcggggcc tctgttagg tgcttggag aagggtatt 41880
tgggatltga gagattagac ctgaggggc cccttggagc tctcagacta aattttgtt 41940
tttattatc caaactatct aagctcacc tgtctgact catcataata atgagtagct 42000
ctcattgtgc ttgtatatt ggaccaatag aatgattttt tttttttgag acatagctt 42060
gctctgtcac ctaggctgga gtgcaattgg ccaatcttgg ctcaactgag cctctgcct 42120
ccaggttcaa gcgattcttg tgctcagct tctcagtag ctgggactgc aggtgtgtac 42180
caccatgctt ggctaattgt tgtattttta gtgaaaacgg ggtttacca tgttggccaa 42240
gttggctca aactcctgac ctcaagtgat ctaccgctt aagcctccca aagtgtcggg 42300
attacaggcg tgagccctg cgcttgcca aagtgtttt ttaagatgtg aatatcttt 42360
cttgcagcta aaaaagttt tcagagataa tttacttta tctccagggt ggtttttcag 42420
ggagaattg gaggcagtaa accacggggg gactctgtg gcttgggtgg tgggtggggg 42480
aggtgtggct ggggtgggga gaagtctgt ggctcctgt ggctcctgg gtttgggggg agctgtggct 42540
gggttgggga gaagtctagt ggctgggtg gggagaagtc ctatggctcg gtgggtggtg 42600
ggggagctgt ggctgggtg gggagaagtc ctgtggctcg gtgggtggtg ggggagctgt 42660
ggctgggtg gggagaagtc ctgtggctcg gtgggtggtg ggggagctgt ggctgggtg 42720
gggagaagtc ctgtggctcg gtgggtggtg ggggagctgt ggctgggtg gggagaagtc 42780
ttgtggctg ggtggggggc agtctgtgtg ctggtgtctc atcatgtgcc taacaggtgc 42840
cagaggtctc gtgtaattc cctgggagtc gataagcctc tgagaacag atgatgctaa 42900
ccacgtctg gaagagaaac ttgtttataa atcagatgct cgttactggt ttactgctg 42960
ttgcccagg catagctccg acagagtccc cgactcatag tgattgtcca gtgcgtgctg 43020
aacaatgatt ggaatcaagt catggctcag agcatagttt tgaataatgg gaaattgatg 43080
ttcttaagta acatagtcac caagataatg caactagatg agtcaccctt ttccaattt 43140
aggataattt tatcaagatt taagtgttca tcattagaat tatagcagtt tctcctttgg 43200
attgttctag aggcccagtg agaaagtatt ccctaattc tcaggagaa agttgtgggt 43260
agtgtgctgt catgtccagt taaattgcag acgtttccgg ttgaagatat tccagtcctg 43320
agaactttgt gacattgca ggactttlac aagccalcic ltaggggtgg gcattactgt 43380
agttggctg tactcttttc tcttaactt tgtcatttgt tgattttttt tttttaactg 43440
tccccaaaca ctgtgggcag acagtatcta gaattgaggc ctccaccct gcagagagga 43500
cgtggatgct gaggcagccc cgagtgaaga ttataaagaa gcaaatagag tacacgtgc 43560
tgtgaactgt tcttgagct cccaatttc gggtaactct gttcagctat aggaaaagc 43620
tcaaactggt tatactttgc aagaattgga aacttctaat tcaagttaag ttttacggaa 43680
tgcattgtaa gcttcatagg agcttcatct ttatctgct tggactttt cttctatagg 43740

```

[0055]

```

ttttgttaaa ggccttcata gcgaacctga agtcaagctc cccactatt cggcggacag 43800
ctgctggatc agcagtgagc atctgccagc actcaagaag gacacagtat ttctatagct 43860
ggctactaaa tgtgctctta ggtaagggtg aggcatacag gtggaagggt ctccagcatg 43920
tattctatagc agacccttga aataattaaa atcagatgat ccctcagctt ctgaccagg 43980
ctattttggca ctgggtgact gaatgtgaac tgcattggga ctgctgtgag cacgcatggg 44040
tctctgtgac cctgcagatg cagccatgcc cagggacacc tagctgggca gtgggtgtgg 44100
gctgggtgta gcctgcctg ccaccacagg cctggctctc cgtctgtgcc ggccctgact 44160
acggtgagtc tgtgaggctt gagactgtgc ctgggtccc tgtgggttct ctgtaggta 44220
gttgacagtt tctcctgttg ttgggtaac tgtggaatg aacctggca agtgtgaag 44280
tgagcactgg acgctgata tggaccctgc caagccaggg atatgggtgt gtagccactc 44340
ccagtgggccc tcatgggtga ctgcttcacg gtcattgttg tgccatattg atctcttggg 44400
atctcttctt ttttaacaaa ttaagcgggg aatctccaaa cagtgagttg gatgttaaga 44460
tatcttctgt ctgccccac aggcttactg gtctctgtcg aggaggagca ctccaccctg 44520
ctgattcttg gcgtgctgct caccctgagg tatttgggtc ccttgtgca gcagcaggtg 44580
aaggatacaa gctgaaagtc cagcttcgga gtgacacgga aagaaatgga ggtctctctc 44640
tctgcagagc agctgtcca ggtaggagca cagggttac tctaggcctg gcatgtgaac 44700
aactgacatt tgaagaactg attacttttg aagagaagcg gcagaaccga gggtagagg 44760
tgtggactct ggagctgtgc tgctcgggtc cgaccctagg tctgacctc tagctgcctt 44820
cctctgtgat gccattgtca ccgtgagtc gatgcaggtg atgctcttc aggtgccact 44880
ctgtttctaa aaccagaggt cacgatatgt gttcatacac ccagtaata ctgattgagc 44940
accactgtg tgcctgggctc tgggtaggt gctgggggtc ctgtggtgaa tattccgct 45000
gcagcctctg cctgtggag cctgtggcct ggtgacctgg tcgaggcagg gtggtatgcc 45060
cctcaggga ggtggggagc tggctcttcg ggggtcaga acaaaatgtt ggaacttctc 45120
ttccaatgc agagaaaccc tgcagtaatt ctaatgtact gtgattggca gttgacttca 45180
gttctttgta gcgtgcttac tcaggttatt ttcactaact gtgtaacagt gcagcctcat 45240
tttaagcaat tgaattttt gaactttact taaaatatta ggtcagggtt tttattgtgc 45300
ttaacatgt ccatttagct aaattttgta ggataaaaa ttgtaagtga cttaaaatga 45360
ttcttgcata gaatcatgaa ttgaagataa tgctaataat ttaagcactg agttaggtag 45420
tgtttgtgaa gtcttagaa tgcctcctgg cacatgtgaa ggccatgtaa gtgctgctta 45480
ttgataaaca gctgagcaag agtgaactc aagaaatgaa tggggctgag agttctattc 45540
caccagctg cctttgggtt attttacaga ataaaagcag agtctcatgg gatatgacat 45600
ttaattatat ttcttcaca aaaaactg ctgaatattt tgtggagtaa aaagggtga 45660
gccatggcaa taatacattt aaaaatagtt ttattctatc ttaccctac ctgtttttt 45720
tttttagct agctttatat tgagaattgc atacatgcaa aagtatcaag tcatgaccag 45780
ttacatttca ttataatcc tactctccc tttttttt tattatttgg aagcaacca 45840
caatcatctt ctacttcat ctataggtat ttcagtatct ctatagatga ggactcttt 45900
ttatttttaa aacttaatga ttgctcaggc cagtggctca tgcctgtagt cccagaactc 45960
tgggaggcca agggggcag atcacttgag cctaggagtt tgagaccaac ctgggaaaca 46020
tgggtaaac ccattcttt aaaaaaaaa aacaaagtca gccaaagtgt gtgatgcatg 46080
cctgtagctc cagctacttg ggagctgag atgggaggt cacatgagcc tggaaagctg 46140
aggctcagtt aagccatgat tgtaccactg cactccagcc tggttgatgg agcaagattc 46200
tgtctcaaga aaacaaaacg aaactccaaa acaatgtcac aaaacagtgc cattgttaga 46260
cctgaaaaat ttaaacattt cctacatcaa ataccacta actcattgtc aattttctc 46320
tctactcttt tgaatcagc atataaataa aattggttga taaggattgt aaatctctt 46380
gatcaactgg ttctctcca tccgaattt ttttccct tagagttcat ttattgagaa 46440
accagattat ttgtcttcta agtttctctg tggctgata tactgcttac atctccattg 46500
tgtaaattaa caccttttct tgttctctgt atttctgta catcaataat tggaggaaaa 46560
acctgtcag atttagtga tattttatat ctgagttcag tatttctgat ataattttt 46620
aaggtaagag tatactcttt taaaaagtgt tgagactata tgcctcaatt ttttaacag 46680
atgcttttga aaaggctgct tgatcataaa agtttagaga ccattggtct gttggagaa 46740
gcaaaatatt acgaaacagt ttagcaaggt taaggctcac atggtagggc ctggagaggt 46800
tcagtctgta gccgtcactg atgggcactg ggaactgtac ccggcacaga gagctgggag 46860
aagacaggag ctttatagac agaaaacgtg gctttgcca agtcccggga gtgaaagagt 46920
gagagaatgc tcacagcaca tgagtgtggg tgcgtagaca gagcaacggt gggctctgaa 46980
aaggcctcca ggctttctca tagattagca agagtgttgg ttatggaggt cagaaggagg 47040
tcgaaactgt gttaaattgg gattgcagta atcctggaag gacagagata gagggtgaag 47100
gggaaaaaag ggtatggatg tgagacttaa ttgctgattt tcttaatacc ttctccaaa 47160
gtaataaata gatatggcac attttgaac tagcaaactc tagatatgat tctctgata 47220
acatattcta ctccatcttc ttttgactaa taactgttct taattaaatt actgtgagat 47280
gttcaattca gcaaatgtag tttggctaac tatatttaat tagaatttaa tataatccta 47340
ggcctggcca aactattaag caagtgtggg caaaatattg ataattttag atatcgagga 47400
gctcagllc llctatgtg tgccttttga aatgaaaaa aatgaaaaa tagaggaagc 47460
cctgaaatcc aagaaacaaa gtctctcacc taggcatgca ataaaagcaa ttctaggatg 47520
attgtttgtc ggcatgtagt ttgttagaaa acattctctc tgaataaata gtatgcttaa 47580
gaaagtgggc agagggaagg catatgcata tattattaac aaggaggag aaaaaggcaa 47640
ttagtaacca tccataggag agccagcaag atttataaag gaaatttgtg atccaagtat 47700
gaagcaaaat aagatgcata ataaatttta agcaagtaat agattacagt aagagaacct 47760
atttgaccat taattttggg gcattttctt tcaaatgaca tggagtagta atgaaatatt 47820
tctttcttct tgagcttagg ttattgtgac tggactcaga aagaaagatt tcattattgc 47880
agtgaataac atttttgac attattcata aattatgcag tgaataacat ttatgaacac 47940
atgatacata agatacatac tgtttatttt taattaagtt tttcagctca acttctcggc 48000
aggaacatt aaatgtaaat agtgttacct agtagcatgt aaatggaaat ctccatagta 48060
tgaagcagtt gctgttgcta acagaattta ggaggcgaca gatgaggtga aggaatgtg 48120
gggtccgatt tcttattac attgagagga gccaggagat tctttgttca aaatagatgg 48180
cttaagaagt caaggtataa gctgattacc tagagcaggt acccacaat gttttgtgta 48240

```

[0056]

```

aggggccaga tagtaaatat tttcagtcct gcaggccatt ccaagtctgt ggcaactagg 48300
ccccactacc ttctagtagc gaaagcagcc acaggcagcc cataaacgtg gctgtgttcc 48360
agtgaacctt tatgtacaaa agcagggtcg gccagacact gacctgtgta ctgtggtttg 48420
atgacctggg attcaggggt ataggagtta ccatcagagg agctgaaagt gagacttttt 48480
acctttatac ctctacact gtctgatttt ttaaaaaaga aacatatgta ttttataata 48540
ttgaagatgg ggttggcaaa tagcaataaa aaatacagga tgccagtgaat atttgaacct 48600
cagataaatt atgagtaatt ttatgatgta agtatatcc aaatcctgtg ggacatacac 48660
tacaaaatta tttgttgttt ctttacaatt taattttaac tgggtgccct tgtcttttat 48720
ctggcaacte taattaaagg gaaaaagaat aaattcatta tgttcatata atgtgataca 48780
gcagggttcc ccagccccca cgctcgggag cggatttggg ccatggcctg ttaggaacta 48840
ggctgccacc caggaggtga gcagcagggt agctggcatt cccacctgag ctccgcctcc 48900
tgtcagatca gtggcagcat ttgattctca tagtgcaaac cctatttga acagcacatg 48960
taagggatct agattgtgtg ctcttatgta gactctactg cctgatgatc tgaggtagaa 49020
cagtcctcat ttgaacctat cccctggccc tgtggaaaaa ttgtctccca tgaaccagat 49080
ctctgtgtcc agaagggttg gggagcactg tgatatagta ttgaaagtgc tgataaatgt 49140
ggctactgcc tttaaaatgt ctggtagctc ttctcagtg gcactcataa tagtgttttt 49200
tgatttttaa atgtgtgtca agctaactct cccctcagtg tatgtcggac tttattttcc 49260
ctttcttagt caccagtttt gggaataga gatcttcatt ctcatgctgc ttctctagtg 49320
gaagtctccc attttatttt aaggaatgaa tataacaatg aaaaaatcat gggaaatcag 49380
aaaaacaact ggaaggtaac gatcacattg gtagaagtga tagggaaata ttaggggga 49440
gaaattaagg tgaaccttt gccaacgaag tctgtttaa aaaaaaaag tgaagcttag 49500
gatgcatttt ataaactcg accagaacac ctgtgtttct ctgtttctag gtttatgaac 49560
tgacgttaca tcatacacag caccagacc acaatgttgt gaccggagcc ctggagctgt 49620
tgcagcagct ctccagaacg cctccccccg agcttctgca agccttgacc acagtggggg 49680
ggattgggca gctcaccgcc gctaaggagg agtctgggtg ccgaagccgt agtgggagta 49740
tttgggaact tataggcaag ttattagtaa ggtctactct tacagttaac ttttcagtga 49800
tactagttag cctctattga tgatgggect gccctgtgct aagcagctcg cattgcatc 49860
tcttgccaa aacttataat acagatttca tctttatttt ataaataggg gagttgggct 49920
gggtgtgtgt gctcaggcct gaaatttcag cactttggaa ggatcacttc agcccaggag 49980
tttgagacag cctggccaag tgagaccctg tctctccaaa aaaaaaaaaa aaaaacaaaa 50040
ctgggcatgg cggcacgtgc ctgtagtccc agctgctttg gaggctgagg tggtaggatt 50100
gcttaagccc aaaaggttga ggctgcagtg agttgtgatg gcagctgcac tgcagcctgg 50160
tgaccgagca agatgctgtc tcaacaaaaa ttaaaaaatca aagaagagaa ttaagttta 50220
gaaggttagg tggcaaaatg aggccacaca ttaaaagccc ctctctctga ttctttctct 50280
acctgtactg cctcctgttg tggttcagtt gctgagaaat gaaaacagta ggaaggccg 50340
gggtcgggtg ctcaagcccg taatcccagc actttgggag cccgagaccg gcggatcacg 50400
aggtcaggag atcagagcca tctggctaa caccgtgaaa ccccgctctc actaaaaaat 50460
acaaaaaact agccggggcg cgtggcgggc gccctgtagc ccagctactc gggaggctga 50520
ggcaggagaa tggcgtaaac ctgggaggcg gagcttgtag tgagctgaga tccggccact 50580
gcactccagc cggggcaaca gagcagagact ccgtctcaaa aaaataaaaa caaaaacaaa 50640
caaaaaaaaa aaaaaaaaga aaatccactt gtccccagct ctgcatctgc ctccactgcc 50700
cagtcctgct ctctccatgc gcttggggct gggccctgtc ccaccatgca tggctgccct 50760
ggagcagtag gcttagtggg tcttttctgg catgagagct gcctttggga gctggagtag 50820
gtgggaatct ctgaatccca gccctaccgc ctgggtctgg tgcctagcag gctatggata 50880
agcttttctg gactctagcc tcccttaggc cactgcagcg tggctgggtg agtgcactgc 50940
gtgtcgagca tggcctttac tcacagcctc cacattagag agaactctgac tgaagtctcg 51000
ttgtctgctc gtgtgagcat aaatgtttgc cgaaccatg agcaggaaat ataatctgc 51060
ctgttttctc ctgcctttaca ctgaagaatc tttttctgta tgggatgcat gccttacaaa 51120
taatgagtag aaatactcat cgctaatgaa aagttatacc tgattgttag tctaccaa 51180
aatctgagat ttctaatact tttaatttgg cttttaaaat gcaatttatc ttagcttttt 51240
tgacttctta ggtcatalct ttgaaactat gtatttgaat gttaatgtaa ttttcatatt 51300
gaaattaaaa tgttgaactg tgatgttaag tgcctctgtg ggaataacat tcacatttga 51360
ttcaactttg aatcaagctg ttgaaagatt ttcacatttc ttctagattt tatcagcttg 51420
ttactttatc tgtcactttc tgtgatttac agctggaggg ggttctctcat gcagcctgt 51480
cctttcaaga aacaaaaaag gtgattattt cagaaaatcag agtcttgtgt tgaatcttac 51540
tgatttctct gtatttctgt aatgtaattg atcttgtatt tcttgaata ctgtattgga 51600
ctctgtgtat gtatataatc tctcagtgga gtgattgtat gtgtgaaagt tgcctggaatc 51660
tgataacaag ccctgaatag ttttataggg tggcttttaa cagttacttt catatcagaa 51720
ttgctttgtc atacattttg aatgcatcat aaatttctaa tggctggggg cagcagactt 51780
tttctgtaaa gggacagagt gcaaacatct tagctttatg agccatatgg tctcttttgc 51840
aaccattcag ctctgcctg tggcaggaat gcagttgcag acaatacacg agctactggc 51900
cagccatggt ccagtagaac ttactttaca ggaacaggca ggcgtgagtt tgcataacc 51960
tgccttaggg aatgtgtgtg tatattttat gaagtttaact taccttccca gtgaattttg 52020
tttagcatta gtcaggaata ttattaagta gcttcttttc cagcctgggc aatgcatga 52080
gaccgggtct ctaccaaaac aagaccaaac aaaaaaacag ccaggcatgg tggcatgtgc 52140
ctgtagcctc agctgctgtt ctggaggetg aggcaagagg attgtttgag cccaggagtt 52200
tgaggtcaca gtgagctgtg atcatgccac tgcactccag cctgggcaac agaattgagac 52260
ctcgtgtcgt taaaaaaaac acaaaaaaaa gtttcccttg ttggactggt ttaatttggg 52320
cttggttatc attttcagc catatctaac ttgtacala lcagaaatgt ctgataaagg 52380
ttaactttta ttaaagtttt tctgatagtt ttggtacaca ttatcatttg caatgccagt 52440
tattttcttt tccagtgggg atttgcatag gaaaaaaatt gctgtcactt tctattttga 52500
aatcttaaaa gactgatcct tttttgtgtc atgatttgag tgtttaattg agagcctaat 52560
gcctaatttt atttcagta ttgaaatggg tcttaacagg aataacatct tagccttcat 52620
tgaattaagt aaacatttct tgaagaact tggaaatctat aatatttggg tcatcacagt 52680
atgagatact taatcaaatt tgagatttta gtgaaacatt gttgaaaagc caaaaagatt 52740

```

[0057]

ctaggaaaa	ttcatctcta	tattcttgaa	ttaggagaga	tttctggacc	tgtgactaag	52800
ttactctgac	actgtttgt	ttcttagtca	ctcttccag	tggcagtgaa	aaagaagatg	52860
actggttcac	attgttgaga	ttagtttate	ctcttctggc	taggacatgg	gatataatcct	52920
gtctctttta	agcccttttg	gtattttttc	ccccatttag	agctgtgtct	tcaaaactggt	52980
ttgttalagc	lggaaaaatcc	tttttttaag	tgaaatctgc	ccaaattata	agacagatga	53040
aagtagagtt	gtgttgata	taggattagg	gtgcaagtgg	cgggggtgtc	ctggagcctc	53100
tcttctgagg	gcagcctage	gcctgtgcct	ttgaggaaat	taccctgggg	atggctctatg	53160
gaacatattt	gcaaacact	gatttgaag	atagagatgg	cttttgttaa	gatctgaatt	53220
cacctttttg	gcattttatt	tgattttctca	agggaaagaa	cttattttgt	aataaagttt	53280
cctttttatt	agtagatagg	ccaagttgct	gtgttaattt	aacctagagt	ttgggtttcc	53340
tttgctaaat	ttttcacct	ttaaigtcac	atcattgtaa	atltgtggaa	gttatacttc	53400
ttacttatte	tttgaagagc	agaaattaga	aatttccaat	aattattttg	atagtgatc	53460
ttaatgacat	taatatgtaa	tgtagccaca	aagatttaat	gagttcagtt	aagtcattat	53520
aagactgttg	gtttcatttg	ttttcattaa	tgaattctg	aagatgaaca	ataaaatgta	53580
tttttagaac	tttcaagtga	aatattattt	catccttcca	gatcatataa	tgcttgagtt	53640
ctgattgtta	atcataaagt	caagaaaatt	aaaagataat	aaaatgaaag	tgacttttag	53700
gtgttagagt	tttatgtaca	aatctctgtg	tgtcattgga	gctatccat	gaatatttca	53760
aaggccaata	gcattgggct	tttacagtta	aaacttacta	tttttaagtt	taagtagtac	53820
tatagattat	tttaaatctg	aaatcaataa	atattaatta	ttaaaatggt	ttgtggtata	53880
ctttgagaat	cattgctttt	aactttttcc	atataggttt	attaacttta	atagcattct	53940
aaacataaca	ttctacatt	ctttgtgttt	aaactgttag	aggtataaaa	ataacttatat	54000
atgatgataa	accatattag	agtaaattaa	atattcttat	gagtttcat	ttagagtga	54060
tttacttaat	ttgaaatcc	ttatttttag	caaaactaaag	gaatgttgg	acattattta	54120
ctaggcaaaag	tgctcttagg	agaagaagaa	gccttggagg	atgactctga	atcgagatcg	54180
gatgtcagca	gcctgcctt	tgcaggtagt	tctcactagl	tagccactga	tgtggacctt	54240
caactctctgc	cgteccaccct	atgccttcc	tgccctgtcc	cctgcacctg	gtggacagca	54300
caactggggg	cagcagtgga	cccaggttgc	ttaaattggg	gatatttggg	cttcttctat	54360
aatacttact	ctgaagcttg	tgtgtctgtg	gtgtttgcat	catatatttg	ctgtttctg	54420
tggtttagac	tgtttataaa	ttaggtttat	gctccttgag	cataggcctt	tgtgagtagg	54480
gatggcacgt	lgaaacgtct	catgagtttg	atgggttatg	ctgggggttg	gaaatgggtt	54540
gaaaaattgt	gggatgaaaa	attgctatg	gatagttaa	cttgaagaa	tctgcctttg	54600
tttacagata	gttatctttt	ttttttttt	ttgagataaa	gagctcact	ctgtcaccca	54660
gtgccgatac	ccaatgtcac	tggcatggag	tggtgtgctc	ttggcgact	gcagcctccg	54720
ccttctgggt	tccagccgtt	ctctacctc	agcctccca	gtagctggga	ctacaggtgc	54780
cctcaccac	ggctggctaa	gttttgatt	ttttgtagag	acgaggtttt	accatgttga	54840
ccaggctggt	cttgaagtc	tgacttcaag	tgatecgcct	gtctcagct	cccacagtgc	54900
tgggattaca	ggcgtgagcc	actgtgcctg	gccagltaca	gacagllatc	laalgaatt	54960
ctctgtgtac	ttataaaaag	ataaggatta	acttaaggta	ctaataactg	gattatatga	55020
gggtggtttt	ggttgtataa	tcctatctaa	aagaatattt	tagctgtaac	tgaaaagtaag	55080
acttaaatat	ttagggagga	aaatctgaat	aattctagta	gtaattattt	acaaaataaa	55140
aatagatttt	atttttgatt	acacaaaata	aacaacaata	aaacatcaca	cgcatctaga	55200
ctagtataaa	ggtcacacgc	ttaccaacc	aaccgcccc	ggagtgacca	ctgccaacag	55260
cttctgtgtg	acctttttgc	catgatttct	atatagtctt	ttttgtttt	aaatggtaat	55320
taaaaaagtc	aactaggaaa	atgtgttaga	agtttatctt	ccaggagaa	aataggactg	55380
gagtcagat	cttgaacgtg	gcttggaaag	aggcaagccc	accccagaga	gattacagtt	55440
gttccggacc	actgcttgc	tagaggacct	gcgtgtctgg	gaccgcctag	ttttgtgccc	55500
ctgactagge	tgccccttaa	ttacgaacgt	ctttataaat	tgccctagcc	agggttggga	55560
gtagttgggt	aagaacttga	acttcagttt	ttgcagtgaa	acaccgtttg	agaatattac	55620
cttctgataa	gccttatttt	attaagatgg	gtactgtage	gagaggcagt	gtgagtggta	55680
catgagggat	gcaactgtgt	cctgcatttc	actgtcttca	ggatgctatg	cagtgatgac	55740
atttggaaac	atttcalcaa	acattccatc	aaatggaaac	attggatgac	agtggaaatt	55800
tgttattttt	tgcaagcctt	tgattccata	ttgaatgttt	tctctcgcca	tttgacaaat	55860
gagtgtttct	ctgtcttcag	cctcagtgaa	ggatgatatc	agtggagagc	tggtacttct	55920
ttcagggttt	tcactccag	ggtcagcagg	tcacgacatc	atcacggagc	agccacggtc	55980
acagcacacg	ctgcaggcgg	actcagtgga	tctggccagc	tgtgacttga	caagctctgc	56040
cacggatggg	gatgaggagg	atatcttgag	ccacagctcc	agccaggtca	gcgccgtccc	56100
atctgacctt	gccatggacc	tgaatgatgg	gacccaggcc	tcctcgccca	tcagcgacag	56160
ctcccagacc	accaccgaag	ggcctgattc	agctgtcacc	ccttcagaca	gttctgaaat	56220
tgtaaagtgt	cgagggggcc	tgccatcttt	tattttttat	ttgagacaga	gtctcactct	56280
atagtgagtt	ggagccggg	cacagtggtc	cagcctgta	atcctagcac	tttggggagg	56340
cgaggtgggc	agatcnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	56400
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	56460
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	56520
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	56580
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nccaccatc	ttgacctct	aaagtattgg	gattatattt	56640
gtgagctacc	atgcccaccc	ctactgtctg	ccatcttttg	agctcttccc	tggagaccca	56700
gacctgaacc	ctcctgcttg	ttctcttctt	gtctaatacc	cctaatagaca	gcgcagctta	56760
gatcactagt	ggagagcttg	acctcatctg	atacctcac	tgaaggggaa	agcttagtgt	56820
cttttccact	gaacactgag	gtaaaaaatt	ggaatagttg	attatgtgaa	ctctgclaaa	56880
atttgagtca	ttttacattt	tttaaggcct	ttttaggccc	tggttaaata	attattttta	56940
aaaaatctga	aggagcctat	tataaacaga	tctgtggtct	taatgaaatg	tgattaatac	57000
tgtgcattat	tttaagaact	tttgactttt	caaaaaactt	ttacaacat	tcccatttta	57060
tagcagcata	ggtgtaagta	cctctcatcc	ctgagttagt	ggacaagaaa	ccctcatgga	57120
tagtcaataa	acgttttgta	caagtctatg	ttgttttata	ctccatttta	ttttcagttt	57180
taaaaactgg	ttaaatatgt	gtaacataaa	atctaccttc	ttaaccattt	tttacgtatg	57240

[0058]

cagcttgctg	gaataaataa	ttaataaatg	tcatggaatc	atcgcctccac	ccatctgtgt	57300
aaccttttga	tcatgtgaca	ctgaagctct	gttcccatg	aactctctat	tctccttcc	57360
ccgccaaagt	cctggcaacc	accattcttc	tttctgtctt	ctgaatttga	ctacttttag	57420
ttctcatata	ctttagggtc	acaccgtatt	tgttttagtt	agcataacgt	ccgcaaaagt	57480
catgcatatt	gtagcctgtg	ttgaacttcc	taatgtttca	ggccaaatgc	tattccattg	57540
tatggatagg	ccacattttg	cttttccatt	tctctgtcca	tgacacttgg	tattgctttc	57600
atgcttttag	tattgtgaat	cgtgctgtta	tgaacatgcg	tgtacaaatg	tctcctggag	57660
actctgcttt	ccattttttt	ggctaataac	ccagaattgg	agttgctttt	acattctgat	57720
tttaatttaa	aacatttata	tcattgagtg	ttttacttaa	tagtataata	gttagcaaac	57780
taatattttg	gtaataattt	gctggtagtt	ttagagtcca	ttgctcagtt	tttttaggta	57840
aattacacag	gacatttcaa	gtggacgtgg	aaaaacttgt	gatatggaat	catgccccaa	57900
gctgatggct	aaacatacga	aataccatgc	cctaaattta	gtagatttag	tctttgcaat	57960
ttaggagata	acctgttata	ttgttaggtt	ttgtctaaa	agctttgtcc	tcatatttcc	58020
aaacttgcgt	aaaattttgt	cgtgaagaca	aatatttttg	tatgggtttt	ttctttttta	58080
tattaaaaag	aaatgtccac	atgggaattt	ttltggagtt	tttagagcta	atagagcttt	58140
tcataatgta	gtgggaatga	gtgatcagta	agctcttagc	agtttccatg	cacacatttc	58200
tgtgcatgta	aataaatgac	agatgagtac	atltgtgttc	tgtgtgtaaa	acgtgctctt	58260
tcttctgttc	atltccatgt	tggagggtct	gtctcttgg	gatcacactt	caaaattctc	58320
acagccccc	ttgaaccgtt	taggtgttag	acggtaccga	caaccagtat	ttgggcttgc	58380
agattggaca	gccccaggat	gaagatgagg	aagccacagg	tgttcttct	gacaaagcct	58440
cggaggcctt	caggaactct	tccatgggta	tgtggaccac	agggtgacgc	ctacaaaagt	58500
gtcttgtatt	caggcctgga	catcttaatt	atatctttgc	tctcaagaag	aaatcctttg	58560
atattgtttt	ctgagttctg	aatagctgat	gaaaatgacc	aattgaggaa	taatcactat	58620
ttttcttcat	ctaaatctta	cgttttgag	ttatcttagc	ataaatgtat	aatgtatttt	58680
taagtggaaa	ttgtcactt	aatcttgatt	tctctgtttt	taaagccctt	caacaagcat	58740
atftatgtaa	aaacatgagt	cacagcaggc	agccttctga	cagcagtggt	gataaatttg	58800
tgttgagaga	tgaagctact	gaaccgggtg	atcaagaaaa	caaggtgagg	gacataggct	58860
tgagacaact	tgggttttct	gagcttgtgt	gaggatttaa	aatcgccttg	gctactatct	58920
actttatlgc	tttcccctcc	ctgggccttt	aaatttcccc	tttaaatacc	agetcttccc	58980
aggcctgttt	tttccgcctt	ctcaggtctg	actgacagcg	ttaagaattg	cctgagttct	59040
gcctcctttg	agagtgtgcc	ccagagaaat	ctattctgta	ctgagtggtt	ccttgtctga	59100
tttcttgggc	cattcatttg	atggctgcgt	atggccttgc	accatgtttt	ggttctattg	59160
aactgtttta	aaagtctctg	tttatattac	ctttttacat	gtaaatgtaa	ctgtcttcc	59220
tttaatttgc	tcaagggcaa	ggaatagcgt	ttcacagttt	ctcccagcaa	tcagaattac	59280
agcctttggc	atctccctgt	ctaccaggcc	cagttcgtct	tagctttggg	cttcccagg	59340
ctgttaccct	tcccctgagta	gcttctgctt	gtcctgtaga	agaccactca	tgctttgctt	59400
ccagagcagc	cttttctgaa	tgcctggtgt	caggtgcctt	cttactgtgc	ccaccctccc	59460
tgcattgctg	atftatcccc	tgccacagcc	ctgggacctt	gtgtccagct	gcctctgact	59520
tgtctgtttc	tgcttggtea	tggctctctg	gaggtcaggt	gtgcatatga	gcacagacca	59580
gggcatctct	ttatccccag	caccagtggt	aagtgtact	ctaggactat	ttgttgaatg	59640
aaactaatgca	tgaatgtatt	ggttgagtat	gagacaaaca	agtgctactg	taactttct	59700
agccttgcg	catcaaaggt	gacatcggac	agtccactga	tgatgattct	gcacctcttg	59760
tcattgtgtg	ccgcctttta	tctgcttctg	ttttgctaac	agggggaaaa	aatgggtgag	59820
acaaaagggg	acgtgcagag	tgaaggaaa	taactaggtt	tcagaggtca	acttgggtgc	59880
cgtttagtag	tgtgtgtagc	agaggcagta	gaatctgagg	atgagtttgg	ttttcactag	59940
ccaaggggaa	gggaggaaat	gatgggagca	ggtaggttac	tgggtctggt	tttgttctat	60000
tgaanaacat	ctgtttgttt	aggctgaagg	tggcttgggt	gatttctttg	cagtgctggt	60060
tccggaccgg	gatgtgaggg	tcagcgtgaa	ggccttggcc	ctcagctgtg	tgggagcagc	60120
tgtggtctct	caccagaaat	ctttcttcag	caaactctat	aaagttctct	ttgacaccac	60180
agaataccct	ggtagttaa	aagttcacat	cttattttct	cagatttaat	cattatttga	60240
aaaacgattt	cagtattgac	tattttagtt	ttagagcgtt	gttttgagtt	tatttgggat	60300
tttttttttt	ttttgagacg	gagttctcag	ctgttgccca	ggctggagtg	cagtgccgcg	60360
atctcggctc	actgcaagct	ccgcctcctg	ggttcacgcc	attctcctgc	ctcagcctcc	60420
tgagtagcta	ggactacagg	cgccccccac	tgcgccggcc	taattttttg	tatttttagt	60480
agagatgggg	tttactgtg	gtctcgatct	cctgaccttg	tgatecgecc	gccttggcct	60540
ccaaaagtgc	tgggattaca	ggccttgagcc	accgcaccgc	gcctatttgg	gatatttgac	60600
ccgcgttgta	gctcttcaga	aaacacatga	atagtgaagt	tctttgtttc	atggtttctc	60660
tttagatgaa	atccgtagag	gaaaaaaata	gaaacctcag	cacglaagag	ccacttata	60720
tacgcacagg	atftaaacct	aaagcacaaa	ttgtgcattg	tcacgggtgc	gctgagtcac	60780
actcagccag	gccaggcatt	cacactcagg	gtgagtgggc	accaggactg	gctgaggcag	60840
cagtggacc	gtgtctgcac	cctgcccattg	cttattgtgg	agccttctcg	ctcgtctctt	60900
ttctttgggt	gagagggtac	acttgtgttt	ttgaatttat	atgaggtaa	ggtttatata	60960
tagggttttt	tctaactctt	ttttaagtgg	aatctggaat	tttaatcaga	tttactatct	61020
gacagcctag	aattataatc	cagaaagtct	gtggtattga	ggacatattg	gcaatatgat	61080
gaatctgtaa	tccttaaate	ctgaaacttt	tttttttttt	taatcactta	gggttattat	61140
agtgaagtca	tttctgaatt	tggatcttct	cttcataact	cttttctct	ttcctgagaa	61200
ttaaagcttt	gttttgagtt	agaaaagttg	tagtaggaaa	ttgttccatg	gctgggcaat	61260
ttatctccac	agaggaacaa	tatgtctcag	atatcttgaa	ctacatcgat	catggagacc	61320
ccaggttctg	aggagccact	gccattctct	gtgggacctt	catctgctcc	atcctcagca	61380
ggtcccgttt	ccagtgggga	gattggatgg	gcgccattag	aaccttgaca	ggtagtgccc	61440
agttttctag	ctgtgttttt	tctagatata	cttactaagg	tttccgtttc	catgacgatg	61500
tttgtttctg	tcttctgtct	aggaaacaca	tttcttttgg	cggattgcat	tcctttgctg	61560
ggaaaaacac	tgaaggacga	gtcttctgtc	acttgaagc	tggcctgtac	agctgtgagg	61620
gtgagcgcga	tctctgtgga	gccattgctt	cacttagtgg	gcattttatc	attgctcaca	61680
ttacaattgg	agcttaatag	gaaatatttc	catacactct	aaagctgtaa	ccagtaatat	61740

[0059]



```

ccaccatgta tccatctctt agcttttagaa agaaaaacatt gccagtaaaag ttaatgcttc 61800
ataaaacttca gtttaagttt taattctcag aatatttggt tgaatagac ttcttcttaa 61860
aggatatatt tagaaaaaac ctatcattac atgtaaagtc tgttgaatat gctgggcacg 61920
gtgactcatg cctgtaaacg gagcactttg ggaggccaag gtggaaggat tgcttgagcc 61980
caggagttca agactatggg caacatggtt gatcctgtct ctacagaaaa ttaaaaagaa 62040
aaaaaaaaat taactggggc tgggtgggca tacctgtagt ctacagctact cggggaggctg 62100
agggtggggg attacttgag ccccgagat gaaggetgca gtgaggcatg gctgcatcac 62160
tgccctctag cctgggcaac agagtggagac tgtctcaaaa ataatagtaa taataatccg 62220
ttgaattaaa aaaaacccta aaaaccactg tgttaggccc atggtgtagt aagagttaaa 62280
gtgagcctta gggattatct actcaacctc tgtgtttgta tgaagtggaa tggccccagt 62340
tctttaagtg atagcatggt gaacctttcc ataccagctg gctcgtaatg cacaactggc 62400
cagtcaacaa gagtcaaaat taactagttaa aatatcaaac aaaaaactta gaattgtcga 62460
atttgtgcga tacctcccc ttttaaaatg tcatgcctga cagtaatttt tccctagttt 62520
ccaggttttg tttcagtcaa ttgtgtctgt cttgagcaga aggaagcgtg ctaacagctc 62580
agtctcatgg ctagctgggg gtctatgtgt cagccatgca tgtgatggtg cccctgggtg 62640
cctgaggctg caggggaggg gtacagcagt aggggctgt tctgttctcc cgtgacctgg 62700
agtacatagt gatatagtgg ggtgtctctt ggtgtaggtc cctcgttctt accctgggtc 62760
tgcgatttat ttagaagtgg tgttgagct gtgcggcagg cccctttgta actgatcaat 62820
gtttgtgaag ttgccgtttg agaattgaaa ccatgacata agcagaaaat gaagaaaaga 62880
accagttat tgaaggggac acattcactt ttaagcttgt attactgag ataaaaatata 62940
taccatcagt gttcttgaga ggtgtgggaa aagtgaacaa tccctggttg agttaaaccc 63000
agacagtgt gtgtgaaga ctgacagctc tcaaacctg aagacgcggg tactgagtgg 63060
gactaacctg ctgccctct gcctcggacc ttgtgttcca gcattgtgtc atgacttctt 63120
gcagcagcag ctacagtgag ttaggactgc agctgatcat cgatgtgctg actctgagga 63180
acagttccta ttggctggg tagatttcat gaactaagct caattgaaa tccctgggtg 63240
ggtaagttag aggaatgat ttatcaagta cctgccccat cagaaatctg agcggtttag 63300
acttggtata gtgattttct cccccagtg gctttttgct gaacctgcc ctatgcgtgg 63360
gtagatgaca gtgattttct cccccagtg gctttttgct gaacctgcc ctatgcgtgg 63420
attttatttt attttattat ttatttagag acatgatctt gctctgttgc ccaggcttgg 63480
atgcagtagc acagtcatg ctccactgag ctttgaactc caggactcga tgggtcctcc 63540
tgctcagac tcccgttag ctaggacaat aggtgtgtgc catcacactg gctaatattt 63600
tattttttgt agaaatgggg tcttgcctctg ttgccaggc tagtctcatc tccctgagct 63660
aattgatcct ccaatcatgg cctcccaaaag tgcctgggatt acaggcatga gccactgtgc 63720
ctggctagaa attttaaaag ataatagaaa gagtagtttt ttttttttt ttggatagtc 63780
ctagtcattt aagtgttctg gatagtagga ataaaagagc ttagaatttt tcatctttgt 63840
cttaaaactt ttaaaaaatg tagcttatgt taattctgct tgttttaaaa gaataactc 63900
atcattatac tgaacctagg taagacagct ggtttatatt ttgttgcaat taaaaaatgt 63960
gagctgtggt tgcagtgagc caagatcgtg gccattgcac ttcagcctgg cgacagagcg 64020
agactccgtc tcaaaaaaaa aacaaccaca aaaacgtgag ctgtgttggg actttcattt 64080
tctaagagta aagttttggc aggagaagt tctgtcagt accttatttt agaagggaaa 64140
tttttataat tcaggtttt tgtttttgt ttgtttttc cccccaaagc acctttata 64200
gagcccttgt gggttatttt atttaatcct tagaatgttt ataaatctgg gactgtctc 64260
ggctccacc acagatagg gcgctgagca tgcgtgagtg ggcagcaaga tagcaggtta 64320
tggagggccc agctgcctcc ttctgtggt tgagccagtt ctgtacggga cttacagagt 64380
gttttgaact agtattttat ttgaagaaaa agaaaaaacag tttactgagt gctatcttat 64440
tgagctcggg gttgtgagag gaatgccacc cctatttgtt tgaagccatc ggccttttct 64500
gttgctctga gtaagtctg cccaagggcc ttccagggcg cctgactgag cctgctctga 64560
agcaagctgg cggaaagtgt ttactgagta actaaatgat ttcattgta aatgtgctc 64620
ttgttaggc tggtagctt ttggaggca aaagcagaaa acttacacag agggctcat 64680
cattatacag gggtaagcgg cttatttttg tgagatactg tttaccctta aggaggtgaa 64740
agtgaggctt tcttgtgga atttctctaa atgcattcat cgtattttag atctgtttat 64800
ttcacagttt atacatgaa agttataatt gtgtcacatg gatttaagtc tagcaatggt 64860
gagttcttct tcaactagct tccaaaatat ctacctaata atttagtcaa atacaagatt 64920
atgtttattt ttattatcct tctctctaaa gcttttaaag ctgcaagaac gagtgcctca 64980
taatgtgtc atccatttc ttgggatga agacccagg gtgcgacatg ttgctcagc 65040
atcattaatt aggtatttac cagtatttta tctcttttac ttttttgggt gaagtactaa 65100
aaggatgaa catgaaaga gaggaagaa ttcaaaggat gttagagcagt atctcgaat 65160
ctgagctcat ttcagctatt ctgttcttaa actatcaaga aaaaaaatc caaaaaagtc 65220
taaaattata attaaaaaaa caaaatacta accatccatt gtaaaaagta atgcattttc 65280
attgtaaaaa ttggactat agagaatagc actagaaga aaaaaaatca ccttcaattc 65340
tgctaccacc tggaaagtaat cgctgttaat attttgctgt atactttta tgagttctt 65400
attcaaaatg gggtaaaat tacatgcaat tgtgtaacct aattttact gaatatttta 65460
ttagcatttt tctgttatga aacagtaatt tttagttatg gtcattgttt tactatgtga 65520
ttgtgataaa attttacata aatttttttt ggaattaac tattgtacat aaatgtgtat 65580
aattttcttt ttccgagaat tcttggaggt tgagttagca gccaggctt tgaatttttt 65640
ttttttttt agacagagtc ttgttcggtt gcctaagcgc gatctcgct cactgcaacc 65700
tccgctccc aagctattct cctgcctcag cccccaggt agccgggatt acaggtgcac 65760
accaccacac ccagctaat tttgtatttt tagtagagac agggtttcac cagattggcc 65820
aggetggtct caaactcctg acccatgat ccacctgcct cgccctccca aagtgcctgg 65880
attacaggtg tgaaccacca tgctggcca gcctttgaat ttaaaaaaaa ttttctaata 65940
gctttatggc ggtataattt acatttcttg aaacctact gttttgagtg tatagtaaac 66000
ttcaatttta tcacatttct atcccccaa aggtccttgg gccattgca gtaacctccg 66060
gttcccggcc ccattcttag gcagccactc atctattttc tgtcccttaa gatttgtgtt 66120
ttcgtcagcg acggtggctc acgcttttac tcccaccact ttggggaggc gaggcaggtg 66180
gatcatgggg tcaggagttt gagaccnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 66240

```

[0060]



nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnaccctg	tctgtactaa	caatacaaaa	66300
attagtcagg	tgtggtggcg	ggcatctgta	atcctagcta	cttgggaggc	tgaggcagga	66360
gaatcgcctt	aacgtgggag	gcgaagttga	cagtgagcag	agatcgtgcc	actgcattcc	66420
agcctgggca	gcagagagag	actctgtctg	aaaacaaaga	tttgtatitt	ctggacattt	66480
tatagaactg	gggtcatagl	alaaalggac	ttttgcattt	ggcttctttc	acttaatttt	66540
gagattgggt	ctttagcat	gtatcggtag	tttgttcatt	tttattggtg	agagtattat	66600
atgaataata	ccatatttta	tctateccatc	agatggata	tattgagttc	atgttttggc	66660
caatttatga	attatggtac	tgtgaacatt	tgccacaag	atttztatag	gcatgttttc	66720
attttctctg	agtggataac	ctagaagtgg	atttttaaat	aatttttggg	acttactgtg	66780
aaactgctct	tcagaaacat	accatcgttt	gtcctttctt	tcttgtcttt	ctctttcttt	66840
ctttctttct	ttctttcttt	cttttctttt	ttctttcttt	ctttctttct	ttctttcttt	66900
ctttctttct	agacacattt	taagaaaaat	ttcagtagtt	tttggggtag	aagtggtttt	66960
tggttacatg	gctgaatttt	ggttgcatgg	tgaagtctga	gatttttagta	tactttgtcac	67020
ccaagtagtg	tatctttgat	ccaatatgta	gttttctgtc	cctcaccttc	ctcccagctc	67080
cccgcttctg	gagtcctcaa	tgtgcattat	accactctgt	atgcccttgc	gtactcacag	67140
cccagctccc	acttctgaga	acatactgca	gaaacatacc	aaaggatact	cccactgcca	67200
gaatgtgatt	gtgcctgatt	cttctcacca	ataaataattt	caaaaaaagt	taaataatata	67260
tcagtttttt	gggcagaagt	tgatacttct	ctttattttt	tatttttttt	tgagataggg	67320
tctcactcta	tgatgccag	actggagtgc	gggtgggcca	tctagcttac	tcagctctct	67380
gcctcccagg	ttcaagtgat	tctcccacct	cagctccca	agaagctgga	attacagggg	67440
agagccacta	ctgccagcta	atttttgtat	tttttggtag	agatgggggt	tcaccatggt	67500
ggccagactg	gtctcaact	cttgaectca	agtgatctac	ctgccttggc	cttccaaagt	67560
gctggcattg	caggcgtgag	ctaccacacc	cgctgatata	ttctttttaa	aataacttac	67620
cttcttttga	aagtaataca	tgttaaatga	acaaaattta	aggaaaatat	aaaaaaggaa	67680
ataatcttta	taatgaaact	actgaagaa	aaccaaaatt	acatlttggg	gcatattctt	67740
tttctgtttc	atcattgtaa	tttgcatttc	tttgattact	tgtgagacac	acttttcatt	67800
tacttaaagg	ttcgtatgac	ttgctgttcc	agaaattttg	cagctttacc	attttctgca	67860
aatgatagca	acttcttttt	atttttttat	ttttattttt	atttttattt	ttttttttga	67920
cagggagtct	cgctctgtcg	cccaggctgg	agtgcagtgg	ctggatctca	gctcactgca	67980
agctccgctt	gctgggttca	cgccalcctc	ctgccctcagc	ctcccagta	gctgggacta	68040
caggcggcgc	cacctcgcct	ggctagtttt	tgtatttttt	agttagagacg	gggtttcacc	68100
gtgttagcca	ggatggctct	gatctcctga	cctcgtgatc	caaccgtctc	agcctcccaa	68160
agtgcaggga	ttacaggctt	gagccaccgc	gcccggccgc	aacttctttt	tatttgtttg	68220
tttctgttga	cagagtctcg	ctctgtcacc	cagcctggag	tgcagtggtg	gaatcttggc	68280
tcattgcaac	tattgcctcc	tgggttcaag	cgattttcct	gcctcagccc	cccaggtagc	68340
tgggtttaca	ggaatgtacc	accatgcccg	gccaattttt	atatcttttag	tagagatggg	68400
gtttcgccat	gttggccagg	ctggctttga	actcctggctc	tcaagcggtt	ccccgtctc	68460
ggcttcccaa	agtgtctggga	ttacagggtg	gagccaccct	accagcccaa	tagttacttc	68520
ttatatcca	gaaaaaattg	tactcatgat	caagtctcca	tgaggaaaaa	gactttaatt	68580
aaagatattg	cagtttgcag	accaatatga	taaaatagtt	gattgtttct	aaaagtatta	68640
ctgagtaaatg	atggcagata	taagcccttt	tgtttttgta	ggaaaaatgt	accctatgtt	68700
tgcatttgaa	ttcagtttag	atttgttagg	aatctcagct	taagctttgc	catctgggag	68760
tgtttgggac	aattttgcag	acagaattgc	aaaagtgcct	aagggatgca	actggcactc	68820
agaccctgct	cttgcctcagt	actctgtgga	cagatgttca	gcgcttgttg	atgtttgatta	68880
aaaggttttag	aaagagaatt	ttcaaaagttg	gtttttaatt	aaagcattta	atagtgtgaa	68940
taaaaaggga	cttaatttta	tgacagacaa	aagaaaagta	agcacctggc	ggggcggggg	69000
ggctcacgcc	tgtaatccca	gcactttggg	aggctgaggg	agggtgatca	tgaagtcagg	69060
agttcaagag	ttcaagacca	gcctggccaa	ggtggtgaaa	ccccgtctct	actaaaacta	69120
caaaaattag	ccaggtgcgt	tggcaggcac	ctgtaatccc	gctactcagg	aggctgagac	69180
aggagaaatca	cttgaacctg	gatggcagag	gttgcagtga	gccaagattg	tgccactgca	69240
ctccagcctg	ggcaacagag	tgagagtcta	tctcaaaaaa	agaaaaaaga	aaatacacga	69300
ccagcttatg	tcagagtggg	tgcacagag	agtgacctg	agattggaga	cgatgctgtc	69360
acgtgcttga	agaatgctac	ctgagaaagg	ggcgagaag	tgggttttgc	tggtaaccag	69420
agggtgttgg	ttagccacct	gcagggaggg	tggctatca	caggtgagtt	tcatctactt	69480
lctlaagcaa	atcaaccctta	cttttgtgtt	aggcttgtcc	caagctgttt	ttataaatgt	69540
gaccaaggac	aagctgacc	agttagtggc	gtggcaagag	atcaaagcag	tgtttacctg	69600
aaacttctca	tgcattgagac	gcagcctcca	tctcatttct	ccgtcagcac	aataaccagg	69660
tatgtctgacc	cagtggcgct	ctcacattgt	tgggaaaatg	cccttctctg	atgcctttct	69720
ttaggcttita	attgaaaaaca	ttttattttc	tagaaaaaag	ctttagctca	ggatgtttga	69780
gtgtaggtea	ttcctttgat	aggatattgt	cattctgagg	attgaccaca	ccacctctgt	69840
atttaagccc	tgccacaatc	acacagctgt	gacactataa	atcttttaac	cgttttattc	69900
atttaagtgt	ctgacaglla	latttttgtg	tgtgacactt	acgtattatc	tgttaaaaaa	69960
ttttcacttt	agttgtglla	cttttaaaaga	ggattgtatt	ctatcatgcc	tgttgatttg	70020
taggtgagcg	ggctattaaa	gtcagtglla	tttagggcta	tccactagtt	ctgtgatttg	70080
caatgactct	ccttcacatt	tgttgtggag	cttttgaata	tagcgtcaaa	tggccacata	70140
tatccccatg	ttacctgatt	cttaggtgag	taggacagag	tgttttaatg	aagctataat	70200
cttcagaatt	ctagcttgca	aaggagattg	cagaaggata	agacttgtgc	ttttcaattt	70260
tgtcttttaa	atgttatttt	aaaaatggc	tttatatgat	actcttttct	tgctgagtaa	70320
cggtatttta	cagaacttgg	actagatgac	ttctaagctt	aaatgatcac	ttgalgcltt	70380
ttttctgaat	taggaactca	gcttacacat	ttcaaagtca	taattcctga	atacataaca	70440
tctttttttc	atgtaaagac	tgttttaaaa	aacacatgga	aggctggggc	tggcggctca	70500
caactgtaat	cctagcactt	tgggaggccc	aggcggcgag	gttgcctgag	ttcaagagtt	70560
caagaccacc	ctggacaaca	tggcaaaccc	tgctcttact	aaaacataaa	aaattagcgg	70620
ggcgtgggtg	tgggaccctg	taatcccagc	tacttgggaa	gctgggggat	gagaatcact	70680
tgagccctgg	aggcagaggt	tgcagtggag	caagatggtg	ccattgcact	ccagcttggg	70740

[0061]

```

ctacagagt agactgtgtc tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaagc cacaaaaaaa 70800
caacaacaaa aacacacgga aacattttat ttggccacct tagtatttcc ccttcagata 70860
attcctttgt ttaaacacag aactggcatt ttctctcttt gaaaagattc aggacaaaata 70920
ctcctttaag ataagcagaa acagtgaag agtatttggat tatcagggaat ttgataggct 70980
tagaataaat tgttgcttct taalgctalt tcagaagatg aatattaata gatgccaact 71040
gagatatcat taaaattggt tactactact ttgaaaagtt tcccagttcc aaacttcagc 71100
aggcctcttc acaattcaac agtgcctaat tgggacttgt gtgatagata cgattcccaa 71160
ttgtgtagca gagtgtgctg cttagctacc tattctgtta gcattcgtgt gtttaacttaa 71220
aatcataate tecttagttt tgttgagtgt ctctgtggat gagacactgt gagggataca 71280
aatcagatt ggctttattc aaaccattgg ggtattatnt ttatnttttg cctntttttcc 71340
atgtgttcta aggaatttag agtttgaata taactataat gggggataga aatttcatatg 71400
tgccatgaag ggaatgcaga aaagtgccat gggagctcag aagtggagaa aggaattttt 71460
ttctttgaa gcaggagtaa ctcatgaag catttatntc aacttagaga tagtaggcaa 71520
tgctgttaag ggagtgtggc tgcagcgaat gtgtttgggg cagactggga ggaagggagg 71580
gaataaattc agccattggt atggcataat gatcaaat ttatnttcagc cctcttttca 71640
cttaaaagt gagactgct aactctttt aatctttaat cttaaacttt taaatgcca 71700
ttgatcttta aaaagatatg ttttaatatg atattttaag tctctgtatt tttcttatta 71760
gaatatacag aggctataac ctactgcaa gcataacaga tgtcactatg gaaaaatacc 71820
ttcaagagt tattgcagca gtttctcag aactgatcac atcaaccag agagcactca 71880
ctgtaagtet ctttcttgat tggctttaat gaaatataa taatntttcg tgacttztat 71940
ggccagttag ttttatggtc atcttatggt gagggtcttg tattagagct cttacttatc 72000
tgtggggctt gctaagaaat tgtgtttctg tgaaaaggat cttagcttac tccaggaatg 72060
ttaaactta ttttttctg attatataag taatacatgc caaaagttaa aaaatttcagc 72120
caatttagga agacataaaa atgaaaataa gccaggcgtg gtgctcaca cctgtaatcc 72180
cagcactttg ggaagccgag gtggggggct cacttgatgt caggagtctg agaccagct 72240
ggccaacatg gtgaacccca tctctactga aaatacaaaa attagctggg catggtggcg 72300
ggcgctgta atcccagcta ctggggagc cgaggcagga gaatcaactg aacgtgggag 72360
gcagagcttg cagtgcagcc agatcgagcc actgcactcc agcctgtgca acagagcgag 72420
actttgttct caaaaaaaaa aaagagaaag aaaactactg tcacctgcat nnnnnnnnnn 72480
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 72540
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 72600
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 72660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 72720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnttttag tagagatggg gtttctccat 72780
gttggtcagg ctggtctcaa actcctgacc tcaggatgac caccgcctt ggtcacccaa 72840
agtgtggga ttacaggcgt gagccaccac acccgtcttt acatntttat aataataat 72900
tatgtttgca atattagaaa agaaccataa tatccaagaa ttcaagaaca allaaatlat 72960
gtacatatgc tagtgatag tgtgatgct tggagaatnt ttaacaatgt ggagatata 73020
aatctgaatt gtatgattga gtgaaaaaag gcagaataca aacctagtag ggggtatagt 73080
cggatttcag ttaagaaaaa taatatttac atatacatat tctcacatt ggcagataat 73140
caccatgata cattttggga ttgtggatga tttttgtgtt tttatattt ttcaggtatt 73200
ctcaaatntt ctaaatgag caagtataac ttttgcctc agaaaaata atatgcaaaa 73260
gtaatgntaa tttgttgggt accagnttaa acctntttat ttttattat atnttttgag 73320
atagatctc gctctgttgc ccaggctgga acgcagtggt gtgatcttgg ctcaactgg 73380
cctctgcttc cegggttcaa acgattctcc agccccagcc tctgagtgg ctggaattac 73440
aggctgaggg caccacacct ggctaattnt tgtattntta gttagagtg ggtttcaca 73500
ggttggtcag gctggcctcg aactcctgac ctctgatcc acctcctcg gcctcccaa 73560
gtctgggat tacagggtg agccctgca cccagccaaa cctntttat ntatntgaca 73620
aaagaaatac ttgcatgta tagaaaacta aatattgntt gggctgtctg cagtatggtc 73680
ttctcttgat ttgtcaaaa tattgtaaac ttgatntgt tcaaaatntt gtaaacntt 73740
cttattnttt ttgtcttcc ctgctntgt tcaaaatntt gtaaacntt cttattnttt 73800
tttgtcttc ccttggntt tcaaaatntt tntaaactnt gcttattnt tnttattnt 73860
gctgacatgt gtcagacact gttgtaggcc tgggatgtaa aaacagntt cctgcccna 73920
cggctcttgg agcttggta gggagatgat gtggtcagct ggagctccgc tctaagnt 73980
gtcaggggc agttgagagg cggaaagggt ggacagcatt tcaagntgt ggcagcacag 74040
gagctctct tcatntggat ataattgcca ttccgataac atgntttga gttgtctaa 74100
gtaggagnt gtaccatggt gggacagata tctcatgntt atcatacaca gatctcagnt 74160
ctcatnttnt gactntnta taaaggntaa aaggagatnt aatntcaata acctnttnt 74220
tntttggntg tgatntntat gnttctntt tctatagntt gntgctgtg aagctntnt 74280
tcttcttcc actgcttcc cagnttgcct ttggagntta gnttggcact gntggntat 74340
atnttctca gntatgnta atagnttct acaacagnt aatataaac tagnttat 74400
gatgcccnt ntctntntt taaagctnt tntcagntt gctnttgca aatntctga 74460
tagaactnt gnttctgct tnttagntt gtgagactag tgacaggagc tntggnta 74520
gaatgcaaaa tnttcttagc cantnttntg aatnttagnt tntgatctc aagntcact 74580
agggntaatt tcatntgct gcaaaact tnttctnta gnttnttct tntcagaat 74640
atntgctgca tnttagaagt tnttagaac tnttctact aatntgntc taacatnta 74700
aatgntgat atnttagaac tactntact acatntacag cnttntact aaaaatnt 74760
tccccagta gatgacctc ctacactnt gaaaataat tcaagntc tntcagact 74820
aggaataagc tntcactnt gntatcaat actgagaat atnttntnt atnttntnt 74880
atntgagaag taaactnta gnttctntt gntgtcagnt gaataaccag ctgacatnt 74940
ctntaagntg atntcactc ctgctntaga atgnttnt tntccgctc ctacatnta 75000
cactgagcaa ctatgnttct tagntatag tntccgacta gactntact ctgagcaact 75060
ttggcattg agntaaatg atntaantaa agnaagctaa aatntcact aagntaac 75120
acagntctaa tactntntaa agntntaaat atagatagnt tntaagnta aaaaatnt 75180
agtagacacc aatntcctca tnttctntc tnttcaaac gnttntgat tntatagnt 75240

```

[0062]

```

1at1ctccat acccattctg tgttctctta atcctcagtc agcacctcag gtggttggga 75300
1tcagttctt ggtagtttga cttatactct cttttctagg ggatttgacc ctgggtagtc 75360
1ctccttatat gagattgcaa ttigtcttcc aataactttt actacaagat atggggattt 75420
1aaaggatgcc attggggaac caagataata ttagtatcag gaaaactaac cacgtcagac 75480
1ctgccccatt gggtatcaag tatactattt ttccatagta ataaagagct caccaccgac 75540
1aat1c1c11t tat1ttggac ctgtttatct aatggcatta agatgcccaa atgtctgggt 75600
1agctatctca tctccaattc agcagaacca ttgtcatatg ccttagtggg agcattctct 75660
1cattggacac ttaggcccca gtacttttat tcagatctac tacctgattt catttctcaa 75720
1atgattttta tggagcttta atttatagga aagttgttag ttgattaaca gtaaaacagt 75780
1ttctgagctg gtataaaaca tattgtgaca cgtttttctc ttggaaattgc aagagaaagg 75840
1aagactgttg ttgcttgaa atttttctat aatttgacct tgc aaaatgtc tgcttcaga 75900
1gtgctccac tgagcgctc cgatgagtct aggaagagct gtaccgttgg gatggccacg 75960
1atgattctga cctgtctc tcagcttggt ttccatttgg atctctcagc ccatcaagat 76020
1gctttgattt tggccgaaa cttgcttga ggtactgagt tgaagcaggg actccgagge 76080
1ttggattttg atttcc1tag ggggaattgg ggtggtagc atagaggggg aaaactactaa 76140
1aagg1catcg ccagtgatgg cttgtccctt tagtcaaatt tcagatgta cctatatgca 76200
1caaacacatg cagctgttct gtgctgagta ttttaaagtg gcctcttccc agtatggccc 76260
1ctcagttaac tacaaaataa ctcat1ttga atttcatctt agtgggcacc atatgccagt 76320
1actgcctcag gcactgggat ggttaagaaag tataaagtat ggactccatt ctcaagttgg 76380
1ttttagatta gaggggatac atgtaaacag aagtgcagtg gtcacacaga gtggccatga 76440
1lcac1c1cct tgggcagatt tatgggctga taggaaaggg cacaacaggg agagggtgca 76500
1gcacctgggc gatgataatg gaggatgtgg ccagcaagga agacgcagtc cattgaaatt 76560
1gattttggga gaagttgcca atc1ccatga aagaatcggg acctgtgttc ttgtcttag 76620
1gaggctatag gagagtttgc tgaaggggac taaagatga gtattttaat aagatcattc 76680
1agccaacttg aatgtgggct ggaggagaag gtagagagac tcaggagatt aatgttgac 76740
1c1aaggcaag agatggggag tctaaacca gataatggct ttgggattgt agggaaagca 76800
1ctgatcgtaa gagaatgaag gaggcagaat tgccaggcct gggtcaccaa ctgaacttcg 76860
1gttgtgaaga ccaagaaac tgggatgact tcacatcctg ggcaggtgtg ttgtagtgac 76920
1agtcatggaa attgggaaca cagattt1tg ggaagacat cagtttgagt ttgagttga 76980
1gtttgagttt gcttatccg ttgaat1tca gacacagatg tctggccaac tctcaacata 77040
1gattagggtc t1aaalga ctca1ttccc aagcaatttg tcttcccatt actgttgggc 77100
1tagagaggta atatctatgc ccatatcaca gccagtgctc ctaaatctct gagaagt1ca 77160
1tgggctctg aagaagaagc caaccagca gccaccaagc aagaggaggt ctggccagcc 77220
1ctgggggacc gggccttggg gcccatggtg gaggagctct tctcccact gctgaaggtg 77280
1atcaacattt gtgcacatgt cctggacgac gtggctcctg gaccggcaat aaagtaatg 77340
1tcccacttag glc1lggalt aatatagctt taatgactgt ggg1ttccag actatcttta 77400
1tttagtaat tgctcttct ttattctctt t1act1t1aa tgaacaaaat tgctcagatt 77460
1gtgacactaa atttaacatc aaatgtgac catgtggccg ggtgcagtgg ctcatgctg 77520
1ttattccagt actttgggag actgaggtgg gcagatcact tgaggccaag agttcaagac 77580
1cagcctggcc aacatecaaa aacccccatc ctactaaaaa tacaaaaaaa ttagt1gggc 77640
1gtgg1ggc atgccc1gtag lcccagctac ttgggaggct gaggcaagag aattgcttga 77700
1acctgagagg tggag1t1gc agtgaacctt gattgtgcca ctgcattcca gcctggatga 77760
1cagagtcagg ctctgtctca aaagaaaaaa aaatgtgac catgtgtttt acagctcctt 77820
1tgg1atc atcactgttt accc1taaga gggaaataca tagcttttag tttaggtttc 77880
1catcattagc caagaaagct cagaattggg ttctctggct aaagtacctc attgtctct 77940
1cct1aaatct tagt1aatgg ctactgtctc ggctagcata gttatagagc atgtccatgg 78000
1ttgtagaat ttctgccaat ctcagggaca gttttgctt tctgtgaagc aataaaatca 78060
1acttcaaac aaatgt1aac tgtttgcaca atggatt1aa gatagaccag t1cacatact 78120
1ttttttttt tt1gagacgg agttt1cactc ttgttgctta ggc1tgagtg caatggtgcg 78180
1atctcaggtc actgcaactt ctgctcctcg ggttcaaacg atctcctgc ct1cag1ctct 78240
1agag1tagct ggattacagg catgcaccac cacaccagc taattttttt g1atttttag 78300
1tagagcggg gtt1cacct gttggtcagg ctggctcaaa actcctgacc taaagtgacc 78360
1taccgcctt ggctcccaa agcgttgaga ttacgggcat gagccaccac gccagccta 78420
1agatagacca gttcact1tac t1ttat1ctc gtt1actctc tctt1gctgt g1cttctacc 78480
1tt1aaaatc tcccact1aa ct1ccattc tcttttagt gccatcagtc acttccctc 78540
1ct1gcaaaa tctctggaga gtctcagcct cagccacag agcttcccac tgctctgagg 78600
1tggacct1gt ttgtaagact tcttgccct ct1ggcctgg acctgtctca ctactcagc 78660
1catccttct taaccat1cg tagtggttt t1gtgcccac ctccatagca gcgtttccct 78720
1tccagatcat gcttt1tct ctctgggca c1gctctggtc ctgctgct tcccctctct 78780
1gtacctgca ggccctgccc gccatcttga gtgtctctt cacttgctt tcagagggccc 78840
1cacagag1tt cccactgctc tgagg1gggc ct1g1ttgca atactcttg gccctcttg 78900
1attactgcac tagccttttg tt1tgaaac agcattttta aaaaaattta attttattt 78960
1tttgatagat gatgtcactc t1ttgcccag cctggagtgc agtgtcatga tctgactcg 79020
1ctgtggcctt galctcccag gctcaagtga tctctctgccc tcagcctct cagtagttgg 79080
1gagtacaggt gtgcccacc atgcccagct agtttttga tttttttct tttttctt 79140
1ttttgagac agagtctc ac1gtctccc ggactggcac aatcttgct cactgcaaca 79200
1acctccact ccaggttca ggtgattctc ctgctcagc ctctgagta g1tgggatta 79260
1caggcctg ccaccacaac tttttgatt tttaggagag acggggttcc accatgttg 79320
1ccag1ctggt ctgcaactc tgatctctg attcgctac ct1cagcctcc caaagtctg 79380
1ggattacagg catgagccac t1gctcccag caggaacag cattcttag ataattcata 79440
1taattcacc att1aaagta tataattcat tctctttagt atgcccacag agttgtcgag 79500
1ccatcaccag aatcagttt agaaccaca aaggaactct gtaccttca ccaaaacct 79560
1tccatgccc cagctgcagg cagccatga cctacctct gctctgtga ctctgcatct 79620
1ctg1gacact actgtggatg gctc1taca g1cagtgagc ttgtgactg tgcctctac 79680
1caagcaggt tttcag1tca gtagccttct tttttttt ttttttttaa attgagcagg 79740

```

[0063]

agcttctgcc	tcccaggttc	aagcgattct	cctgcctcag	cctcccaagl	agctgggact	79800
acaggcccat	gccaccatgc	ctggctaatt	tttttttttt	ttttgtattt	ttagtagaga	79860
tggggtttca	ccatgtttagc	caggatggtc	ttgatctcct	gacctcatga	tccgccccacc	79920
ttggcctgcc	aaaatgctgg	aattacaggc	gtgaaccacc	acacctggct	aacctctcat	79980
gtactgtctg	cggttcttcc	ctgatgccit	ccagtcctatg	cacccgatg	tagccccca	80040
tcctattatg	gtttaagggtg	actgtcttag	tcaccatggg	llgccataac	aaaataccat	80100
agcctgggtg	gcttcaacaa	cagaatttac	tctcaccagt	tctagagggt	aggaagtcca	80160
agatctagga	ctttcacctt	gccctcacat	ggtagggggg	tgaggagct	ctctgggtgc	80220
tcttatatgt	ggacgctaat	ctcattcatg	agggtctgce	ctcatgeccc	agtcacctct	80280
caaaggcccc	acctccta	accatcaccc	tggaatata	gtttcagtg	atgaatttgg	80340
gggacatag	acattgaaac	cataacaagc	aclltlctaa	aagatcaggg	agtgaagtaa	80400
taccagagct	aggacctcaa	ttccacctct	cggtcatctt	gccttcactc	tgtccatga	80460
tggctgcctc	ctagagtgat	gggagcctcc	atgttttata	ttctctcatg	tgttgtgtat	80520
tggagagagt	tcagacttta	tgaatacatc	tggatttgtt	gacttctagc	tttctgtgta	80580
accagctgtg	acctttagta	aattacttca	tctctgagcc	tgtttccctt	ttttgaaaag	80640
ggagtttaaa	atgctgtttt	gggttgggca	tggtagctca	tgccclglaa	tccagcactt	80700
tgggaggctg	agatgggagg	atcacttgag	cttggagttc	gagaccagcc	tgtgcatcat	80760
agtgtgagat	ctgtctcctt	caagaaatta	aaaaattaac	tgggtgaggt	aacgtgtgce	80820
tgtgggtcca	tctactctgg	aggctgaggt	gggagatta	cttgagcctg	ggaggttgag	80880
gctgcagtga	actatgattg	cgccccatcc	cggttggcga	gtgagacct	atctcaaaaa	80940
aaagaaaaaa	aaatgctgct	ttgcaccctt	tctctatgct	atggltcat	ggcclaacatc	81000
gaatgcctct	gttgtttgct	gttgggaaggc	gtggccttag	gggcctcctg	aggactcctt	81060
ccatcttcaa	ttcgttctct	gtgtaccctg	tagcaagtgt	tggcccagtc	cttgccatgt	81120
accatgtgtg	gggtaaaagt	aaataaaatg	tgtacagtgt	ctgaactgta	catatagggg	81180
tccaagaaca	aaatgaatga	catgggttag	ctcttcttaa	taaagtgtaa	aaccaaaat	81240
tctaattttc	agttttgtta	tacttccatc	acalgllyll	gtttttgttt	tttgttttct	81300
tatttttaggc	agccttgctt	tctctaacaa	accccccttc	tctaagtccc	atccgacgaa	81360
aggggagga	gaaagaacca	ggagagcaag	catctgtacc	gtagagtccc	aagaaaggca	81420
gtgagccac	tgcaggtagg	aaacagtggt	gggaaggag	ggacaggagt	gcagcatctg	81480
tcattgtagca	acataggatt	taagtaactt	gggtgtttag	agaaataaa	tacacatcag	81540
taaagtgaga	gaaggtttct	ccaggtgcgg	tccaagatat	tagaaacaa	lgacclaat	81600
acacagacca	ccttttggtc	tgaagcatct	ctaagtcca	cctgctgaca	cgcagccctt	81660
gcagcctcca	ggcttccagc	cccagcacgg	agcctcactc	tctgtgtgtt	ccctgggtgc	81720
gggtgagggc	tggagagggc	tcttgatttt	cagtaaggga	agtgggttag	atgcttagga	81780
atagatatag	tgagtgaaaa	aattgattct	gatattgcaa	aatttctgat	tggaaatgga	81840
atatttaccat	ttggaagaac	taaaggagag	agaaagtggg	gataaagica	tcctgagttg	81900
aggagcttaa	accatgcaca	agtttggagg	accttttttt	aacccatgaa	aaggtcagaa	81960
cagaaggggc	taggatttag	ttgtgactgc	agtttttca	attcccatcc	atactgctct	82020
tggagggcag	tggcaggggc	aggagaggag	cctggcaaa	catgaagtga	ctgctgctgc	82080
ctctgctatc	tgggtgctct	ggctgctgtt	ctgtacagtc	tccttccaaa	cccattctct	82140
cgctgtctct	tgggtgcccag	gggcccagtg	tggttctccc	gtttgttttg	tgtatatagc	82200
atattatata	aggetattta	tttattttaga	gacagagtct	tgctctgtcg	cccaggtg	82260
agtgtagtag	tgaatctcg	gctcattgca	agctccgctt	cccaggttca	agcaattctc	82320
ttgctcaggc	ctcccaagta	gctgggacta	caggtgtgca	ccactacac	tggctaat	82380
tttgtatttt	ttttagtaga	gacagggttt	caccatgttg	gccaggtagg	tcttgatctc	82440
ctgaccttgt	gatccaccaa	cctcagcctc	tcaaagtgct	ggaattacag	gcatgagcca	82500
ctgaccctgg	cctatttatt	tatttttaat	tgacaaaatt	gtatatgtct	gtagtataca	82560
acatgaatgt	tgaatattg	atacatggc	caggcgcagt	ggctcannnn	nnnnnnnnnn	82620
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	82680
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	82740
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	82800
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	82860
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	82920
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	82980
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	83040
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	83100
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	83160
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	83220
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	83280
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnngcacttt	aatatttagt	atcggtttaa	83340
tgataatggt	tgtgcccctta	ctgctclltaa	aacattttta	cgctatccct	gtttgattac	83400
ttggtgtgct	catgaagttg	tgggccacta	gggaacttta	ggctcagaga	ggttctggaa	83460
ttggtcagtg	gtccttgaat	tagcogctcc	tatgattctc	taactgattt	ctcaaaaagc	83520
aaacaagcaa	ccacagcaaa	acagctgtgc	acaccactct	tcttattttg	ttattgtttt	83580
agtacttagg	ccgtacttat	gtttgttagt	cagtttctca	ttacttctag	ttaatcaaaa	83640
gatcagaggc	aalallltag	tattttcata	ctagaatgct	ttaaaaaag	tcattattgg	83700
cgggocggg	tggctcaagc	ctgtaatccc	agcactttgg	gaggccgaga	cgggtggatc	83760
acgaggctcag	gagatcgaga	ccatctggc	gaacacgggtg	aaacccctgc	tctactaaaa	83820
aatacaaaaa	actageccggg	cgagatggcg	ggcgctgta	gtcccagttg	cttgggagc	83880
tgaggcagga	gaatggcgta	aaccggggag	gcggagcttg	cagtgagctg	agatccggcc	83940
actgcactcc	agccccggcg	acagagcgag	actccatctc	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	84000
aaaagtcatt	atttccagta	atctctttaa	aacttggcaa	gttattttga	tctaaaagtt	84060
tatcttttgt	gtgcacattt	ttaaagcttc	tagacaatct	gatacctcag	gtcctgtttc	84120
aacaagtaaa	tectcatcac	tggggagtgt	ctateatctt	ctctcatacc	tcaaacctga	84180
tgatgtcctg	aaagctacgc	acgctaacta	caaggtatgg	gcctctgcat	cttttgaaaa	84240

[0064]

序 列 表

```

tatatatgcc cacatactta tgtctaattgg atcgtttgatg tttttcttat gattttagg 84300
acgtataaagc cctttgagat atgagttaca attcgtgttt tcaagtttgt ctttcagct 84360
tgtttatgat agcatctgtc atacaggtgt ttggatttt catattgttt gtactcacag 84420
ctaagattga ttacgtgaga gagctaggat gtgcagccag gttattgggg gaagtggcct 84480
cggtaggagtc tggaggatc tgtgtacagg ctccctccc tccgtgtagg ctcacacaaa 84540
aatacagcaa cctgctggtc ctgcaggctc cctctgccta acatgagcca caattccaga 84600
ctcacagaag caggcggtca gcataaacca cgtgtttcaa atagtctggg cgttgtgagc 84660
cacttgttat cagctaggga aagtttttat gtcagtgtaa ggaactgttg accagataac 84720
cccaagagcc gccctttctg tctagggatg ttttagtttt ctagtccatt ttttttttt 84780
taactttaaa attttctatt catctgcaat ttgttagata tgaagtacgc atctaattta 84840
attttggttt tggttgtccc caatgctgtt tacagaagaa tttttttgca ctaattggct 84900
taagtlactl acatlcctat agttctctag ttccatttgc cattttgtta tatcaatcta 84960
tctgtctgct catctattag aagcactcct ttttctctgt tgtagacagt ctgcctctgt 85020
ccccagctg gagtgcagtg gtgcaacctat gcctcactgc agtctcaacc tccagggctc 85080
aagtgatcct ccacctcag ctccctgggta cctgggacta caggcatgtg ccaccatagc 85140
cagctgcttt ttacattttt tgtagagaca gggctccct aagtgtcctg ggctggctc 85200
aagttctctg ctttaagtaat ccttctcctc tggcctccca aagtgtctggg attacaggcg 85260
tgagcaactc cacctggcta gaagtatact tcttagttat tatagcttca tggatattt 85320
gatgggatca gttctcctgt tctttgaat ttcttgata ttcttctttg ttgattttgg 85380
gatgtgaaca atagaatcaa ctctacttgg taggttgatt tagggagaac ttatacctca 85440
gatgttaagt taccctgtcc agaattgtgg atgctttcct atttgttcaa aacgttttaa 85500
atcacctcag aagcacatga aatttaagg attttaaaaa aaactttaaa gatattttca 85560
catagctctt gcacatttct tggtaaatga atcctcaggt gttcttctgt ttttgttact 85620
aatagatact tctcatggtt gtttttttt ttttttctc gaaatcatt tgtcaactt 85680
atgtggcttc tttctgaag gatgtttgat aattttggaa gatataaaag tcttcatatt 85740
ttacaaggtt tggagtctct ttaagctggt tggttctcac gtcagctccc aaagcagaag 85800
acggcatgct gaaaaatgcc atagagaagc tacttctttt ccactgttt tcagctcata 85860
tcatcttgaa tttcggggca ccttctatg ctccctagtc ttgctgtctg tttattattt 85920
tcttctctga ataccctgaa ctccagcatg tctgtctgta atctggcct ccttggcgtc 85980
ttggactcct gtttctcttg ctctgctatc cccacggta gctcctgctg cgcagcttct 86040
cagctgaact gttggagtg gctggcgggt ctgctggat cttgagtat tgcctctggt 86100
tctcttggtt ccttctgctg agttgtcag cgtctccact cccatttct cgtgtggccc 86160
ttctgctct ctcttgattc ctttgtctt cctgtgtttc ttgctttggg tttcagttct 86220
cgcagaactt ttgccactct tctgaaaacc cggaggcttt tccatcttaa ttctcattc 86280
atgacctctt ttcccttatt tgagaggtag accttcccat ggtgagcttc tcttccaga 86340
attccatgct tcttttccc tcccacttac ctgttgcca ggagaggtca gattgctgtg 86400
cgcattggag aagaacctt tcttccctgg gctctcatt tcacatgaca tcaccacatc 86460
acctcatccc ttggaccctc agtgggtggca ctgctggatt tttctttct tggctggcc 86520
ttggggcaca ccaggttga ccctagctta gtcaggtat ttgatcaac tcacatttc 86580
agtttctgtg ttgtctctt gccctgtctt gactttgcc agagaaaagt tttcacaag 86640
ggttctttag ttacagaca ccttcttcc tgaggcagtg tttttgccaa tattatttt 86700
cctagtcagt ctgccttac ctttctgtt atacatgatg tctttgttcc tgaccattc 86760
tctgagctg taaaatgaa ttgctgtata atttaattac atgaaatcct ttagaatctt 86820
aatacatctt acaccaggtg taacallla tgatatccaa attgaacacac cctgtgtgaa 86880
ttgacagtg atttctccca gggatcctaa tgtataagga ataggacttt gtattttcta 86940
ttttttgata taccacatac cagatactga tcatgatgga catttaacce ttttttctc 87000
attagaaaag aaagttagga attacatctt tcagtagtgc cagtgtgacc tgaaaagatg 87060
ctttgaaaaga gtagttttg tatanctatc tgaaggaaat ttctttccaa gatattttc 87120
cagtgctgac aacaaacacg cagacacgcc ctacaaggtc aatgtacagc gccgcacagt 87180
ggaggcgtct gccgcagccc ttaatgtttg tatctttggt tgtactttac gagatcttga 87240
cggggccagt aaccgtgtgt tctctcctc accttctcaa ggtcaccttg gatcttca 87300
acagcacgga aaaaatttga gggtttctc gctcagcctt ggacgttctc tctcagattc 87360
tagagctggc cacactgcag gacattggga aggtctgtgt cttgttttga cgtgctctc 87420
ctgggctgag ttcatctagg atggagtcog gttctccagg gtgcctcogg gagactcctc 87480
cctgcgccac ggacttgcatt cacaggacc gagtctgact ctgccttagc catgaagttt 87540
ggggggaagg ttctatttgt atctgtttt tgtctgttat cacgtattag cttagacca 87600
gttttagttta gaaaatttgg gggtttaaaa atgtgtttat agagtctttt atttctaat 87660
ttgaccttct tttgtgctg aggaagttaac agagctgggg ttgacagtta tattctctgg 87720
ttttatgtcc aggaatttcc cctgccgcac ccttagttga tagcgaat gttcaaaact 87780
atgagaaagt tagaatgctg tggtaaacac tctattatgt acacacaacc cagcttctgc 87840
agttgtttgc gtttggctac gtttcttctc tatgtatata gccatctctc catttaccag 87900
tacatcttac tttataatgc attttaaag gtagtacaga tgcctcctc caccaaatgt 88020
gtgtcttccac gtgaaataca gtatgtctga tgcactcat ttgttcttat gtctttgaat 88080
ctttttatct ggacatggac acaaggttac ctagttttaa tegtacata tgttagtct 88140
tcttctctgt tattcctcat gttttccca tgtatctatt tagtgtgcgc agttgtcatt 88200
tttaatggct atctagtgtc ctgctgtgtt gatactccat cgttccctta gagtaaaact 88260
tgttagagact tcagtaatgt cacctgctca gtgagacttt cctggccatc ctttcaaaac 88320
ttgcttctct ctgtactctc ttttctgtt catttttctc tttgaccatc agcatcgtct 88380
aacagtcac cttaaaataa ataaataaat aaagacttca gagaaatgtc caaatacatg 88440
gagtcagttt gggaatgaga aatgaggatt ataatcggg atgcacggca tgtccggctg 88500
ccagtgctc tggatgaagga aggggaaggg gaagctgtta ttgtcagaaa gggagagaat 88560
cacatagget cctggaagc agagtctgtt ggctccagag gctgaaaagc agagtgtctg 88620
tcattcactg gtggaattgt aggcaccggg caggtgttca gttgagagta ttttaactga 88680
attgtctcag tctccagaa tggctagtga taaatctggt catagaaaaca tgtattcacg 88740

```

[0065]

```

tggaacatgc aagccatgca cagcagatat gtaaaggatg tacgggaagg gtttcttcta 88800
gggttggttg aaagctttg gaaacagctc taacctgggg cacataagca tgaaccccat 88860
ctccctttgt gctttccctag tccaattttg tctgggtctg acaaaagtgt ttgatccctg 88920
tatctgcaac ttccacaaaa catactattt attatttta cttccttctc ttttcagtgc 88980
ctatagcagt gccctggaaga ttgtggaatt tagtgaacat ttgttgaatg aatagatggt 89040
cttgttaaaa atgagtttta gtgtctcatt tatcttacat ccacactgtg gtggagccat 89100
attagcccat ttacagccat aactggaagc tgaagaatgt gacattcttg gggccagata 89160
agtcagtggc agagcctgag ttaagtctca tagattttct ttttctttt tegtttttgg 89220
tggetagctt tggttttatt ttiattttat tattttttt tattatactt taagtctctg 89280
gttacatgtg cagaacgtgc agttttgtta tataggata catgtgccat gatggtttgc 89340
tgcacccatc aacctgtcac ctacattagg tatttctcct aatgttatcc ctccctagt 89400
cccctcacc cagatggccc cggtatgtga tgttcccctc cctgtgtcca tgtgtctca 89460
ttgttcaact cccactgtg agtgacaaca tgcagtgtt ggtttctga tcttgtgata 89520
gtttctgtag aatgatggtt tctggtctca tccatatccc tgcaaaaggac attaactcat 89580
cctttttat ggctgtatag tattccatgg tgtatagtgt ccacatttct laatccagtc 89640
tatcatcgat ggacatttgg gttggttcca agtctttgct gttgggacta gtgccacaat 89700
aaacatacgt gtgcatttgt ctttatttga gaatgatata atcctttggg tatatgcccc 89760
gtaatgggat tgcctgggca aatggatatt ctagtcttag atctttgagg aattgccaca 89820
ctatcttcca caatggttga actaatttac actcccacca acagtgtaaa agtgttctca 89880
ttttccaca acctctccag catctgttgt ttcattaat tttaatgatc gccattctag 89940
ctggtgtgag atggtatctc atgtgattt tgaattgcat tctgtaatg aacagtgcag 90000
atgagcattt atccatagt ctgttgactg cataagtgtc ttcttttgag aagtgtctgt 90060
tcatcttctt tgcctatttt tagatggggt tgttttcttt ttttttttt ttgtaaaatt 90120
gtttaagttc ttgttagatt ctggatatta gccctttgtc agatggttag attgcaaaaa 90180
tttttccca ttctgtaagt tgcctgttta ctctgatgat agtttctttt gctgtgcaga 90240
agctctttag ttaaataga tcccatttgt caattttggc tttgttggc attgcttttg 90300
gtgttttag cattaaagt ttgcccctgc ctatggcctg aatgttatg cccaggtttt 90360
cttctaggat ttttatagtc ctaggctcta tgtttaagtc ttgatccat cttgagttga 90420
ttttgtata aggtgtaagg aaggggtcca gtttcagtt tcagcatgtg gctagccagt 90480
tttcccaaca ctatttatta aatagggaat cttttcccca ttgcttatgt gtgtcagatt 90540
tgtcaaatg cagatgtctg tagatgtgtg gtgttattc tgaagcctct gttctgttcc 90600
attgtcttat atatctgtt ttggtaccatg ctgttttggg tactgtagcc ttgtagtata 90660
gtttgaagtc aggtagcgtg atgcctccag ctgtgttctt ctgcccagg attgtcttgg 90720
ctatgcaggc tcttttttgg tcccatatga agtttaaaagt agttttttcc aattctgtga 90780
agaaagttag tggtagcttg atgggatag cattgaaatc ataaattact ttgggtagta 90840
aggecatttt cacaatattg gttcttctca tccatgaaca tggaaatgtt ttccatttgt 90900
ttgtctctc tcttatttcc ttgagcagtg gttttagtt ctccctgaag aggtctctca 90960
catctcttat aagtgttatt cccaggtatt ttattctctt agtagcaatt gtgaatggga 91020
gttcaactcat gatttggcac aatctcagcc cactgcaacc ttgcctcct gggttcaagg 91080
aattctctg cctcagcctc cagagcagct gggattacag gcacctgcca ccatacttgg 91140
ctaatttttt gtaattttag ttgaaacggg gttttaccac attggcccgg ctagtctga 91200
actctgacc tctgtatcca cccactcag cctcccagag tgcctgggatt acaggcttca 91260
gcaactgcgc ccagccagat tttcagatct cctctctttt gccctaaacc actgtgctta 91320
ataagaatc tttagtggc agcagctccc atgtgtaaca cattgtagca aaatggaaaa 91380
tattacatgt ttaaaatttg agtgtgagat atactgaaat aaaaatcatc taaatgagat 91440
tctttaaafa atagattttt ctttttttga tgtgggtttt ttttaacat tattatgat 91500
actgtcgtat atagaaatgg ctgttttcaa ctacagttag tgaatgtatc aaatgctgcc 91560
ttatcccaat aataaaaagta aatgattaac aagtcacaat ttagtgaaga ttgatgttag 91620
ttgatcttta tattctgaa tttagccacat ggttgtgtgt gtgtatata gtttagaggt 91680
acataatgat aataagctca tctctgaaaa tttttacatt tggcataaga ataactggat 91740
aataaagcat ctattctct ggccctgtgtc ttacagttt aaggtagatt tactcacctc 91800
tcttttttgg tttttctcag ttcatctttt ttgctatttc atgacggagg cccattttac 91860
ctttctccta tatccttttg ttgtactttt ggaagcctca cctgcttaat tgttagttt 91920
ttaactctgt gtctttttaga ggaggatgtg tagggtagaa gctttcacag gttctcttt 91980
gcacttggcc ctgtgctgtt ttgaggaatc tccctcacta actcacagca tagcaaggtt 92040
tgagatctct tctgccacac agcagttccc aggcagctgg aaagatatgc agatgctcag 92100
attgtcaggc cagccttgag atatacaaac tactgagcct tatctgtgac cttgcttagg 92160
tgaaggcatc agagcccctg caccgacatg ttaggcctc tggatgtgtg cggggctggg 92220
tgttggggtc tgagcacaag tgtagctgga gagggtgagct tgttgtgtgt acgggtatga 92280
gcaagttttc ttcagacttc tgtgagttta cctcgttcca ggatttaaag gcacagagac 92340
cttagaatta aaatagaatc attttctttt tctaaatagc aacactagga ataaaaata 92400
ataattccac atcttttaca ggtaatgttt tgtttttctt gcttctaat ccttatttat 92460
tctgtactta tttttatacg tatttgaat gtattatgtg ttggagtttt ctttttgcag 92520
tatattatac acggtttttc atgtaactcc ttactgttcc attttatatg ttttgtctg 92580
tttattttaa gactttatca gcaaatcggg aaacctctc taaaaaaca aaaacaaaag 92640
caaaaatagt tggccacagt ggcatgcgtc tgtgttcca cctactcggg gctgaggtg 92700
gaggattgcc tgagcccggg aggttgaggc tgcagacaac catggtcgtg tcaactgcact 92760
ccagcgtggg tgacagactt tatactgtct gtttgggtg atttggtaat gatatgccct 92820
gatgtagttt ttttatatct tgtgtttctt gtgcctgggt ttatlgagct tgggtctgtg 92880
gcttccatagt atttttaaag tttggaaaat tttagggcat tatttcccca aagatttttt 92940
tctgcccctg tcccctcctt tttttctctc cttaaagggg ctgtgatttc ctgaatgat 93000
gcttagtgtt gtcccatagc ttattgatgc tcttttcagt gttttttgtg tttctgttt 93060
tctatagttt ctattattgt atttgcaagt tctctaacct ttcttctacg atgtctaag 93120
tgttgtttat ctgttaactc atgtttaaact ctgtccagta tttttttttt ttttttgaag 93180
cagctcactc ctgttggcca tgcctggagt tagtgttaca atctcggctc actgcaacct 93240

```

[0066]

```

ccacctccca ggctcaagca attgttctgc ctcagcctcc caagtagctg ggactacagg 93300
cacgtgccac cacacctagc taatttttgt atttttatta gagatggggg ttccccatgt 93360
tggccagact ggccctgaac tctgatctca ggtgattcat ccacctcggc ctccccaaagt 93420
gctggggata taggcatgag ctaccttgac tggccctctg tcagtgata tcactaattg 93480
tgtttttatc tatataagtt tgatttaggt cttttaaaaa tttctccctg tgtctctact 93540
tagctttgtg aaacacagtt taataactgt ttaatatctt ttctctgcta gttctaagat 93600
cttetaataa ctctctggtt ctctgggttt ttgatggtc tattgatct ccttgttgtg 93660
gattgtgctt tcttgcctct ttgcatcgct gccaattttt ggttggatgc ccaacattgt 93720
gaattttact ttgctggatg cttagacatt ttgtgttcac agagatcttc ttgagttttg 93780
ctctgaggtt agttgagtta catgtagatg gtttactctt ttgggtcttg ctttataatg 93840
agtactctac ctaatgaacc agaaagtctg ggttttccag tctgctctgt gagaacgggtg 93900
actgtttcta gcctgtgtg agtgcceag cgcgcctccc tctgatcctt tctgatgctt 93960
cccctctgtg cctcagggag tttctctaca cacacagttc tgctgagtac tcgaggggtc 94020
cttccccgat ctccaaggct ctctctgtct tgttctctct tctctggtgc tctgtcctat 94080
aaactgtggc tatcttggtc tcttagatt ctcagcactt ctcaattca gagggttggc 94140
tgtccctect ccttgtgcca cagcctagga actctcttaa agaagtgagg tggggcagct 94200
gtggggctca ctttgtctct cgtctcccag ggatcactgt ccttcatggc tgatgtccaa 94260
tgtcttaagg actctggatt ttgtctgttt tgttttttgg ttggcttgtt ttgtttcaaa 94320
caggagggtg aaccagttc ctcactctca ttgtgctcag tactggaagt ctgcctctgt 94380
tatattggat attagtattt gtagcagagc cctggttccc tggacttgg ggagctctt 94440
aaaggccaga aacagcatgc tttctcacct ttcccagggc ttccgtttct ggtgcacaca 94500
aagcatcca tacacatttg ttaaagtctt ttgttagaca aatagtgatt cacaggctct 94560
atttgtaatt tttcagtaa gcatgtatta gatctctgct gggagctagt agaaaacaaa 94620
agtgcactgt gacaaatca attctgacaa gaacaacctt aaacatttag aatataattt 94680
gagtaaatca gaattttaa aatgtgtggc ccttgaatat ttgaaaccaa caagaatcta 94740
ttgtctatta gtagaggata ttttgttga caagtggaga gagaggcatt ttcagtctaa 94800
ctgggttggc cttttagcag ctgttggaaa cgggtctatg attagccagg cagtggtaga 94860
acaggctgtg cattctgaat gcctagatgt gtggcactct tccagtttag atcttcttct 94920
ttcttctttt ttttgagatg gactttcaact cttgttgcct aggtaacaaac tccagtgcac 94980
tgggtccatc tcggctcact gcaacctctg cctcccgggt tcaagcgatt ctctcgcctc 95040
agcctcccaa gtagctggga ttacaggtgt gcgccacct gcctgactaa ttttgtgttt 95100
ttagtagaga tgggtttcca ctatattggt cagactggtc ttgaaactct gacctcaagt 95160
gatccacctg cctcgacctc ccaaaatgct gggattacag gtgtgaacca ctgctcccag 95220
ccccttcttg attcttghaa aggacattgg gtgctgtaca ccttgttata gatgttgata 95280
aaaatctttg tgagaatagt aacgttaagg tagttgtttg gtcatttttg tctatcagta 95340
taagataatt ctaggactga tttgtgttaa atcacacatt gctgtatcat agttgtgttc 95400
actgaacata ttcagggtct ttacagatgc agggctctta gctccttttg gcaactctga 95460
attcttgcct tgagaacagg actggatacc tagtagacga taggtatttg ataacagttt 95520
aatgaattaa tgagtgaatg aacagatacg taggtatgtg aaagaatggt tgtaatgtat 95580
gtaacttggg ttcaagactt tactctgttc aaataagaaa tggaaaactt tctctgtatt 95640
ttgctctact atttacactc tttaaatgga agttatcttg tacctttgat tctgtctag 95700
gattcgtaca ataattgggtc atctctgagt cacttacggt ctcactgttc ttccacagt 95760
gtgttgaggg gatcctagga tacctgaaat cctgcttttag tccgagaacca atgatggcaa 95820
ctgtttgtgt tcaacaagta agagcttcat tcttttcta tctgtttag actttcaggt 95880
atgacgacaa aatgctgcta ctcttaagc agcaggtgct ggtggcgtaa tccagctggga 95940
ggattgtggg gtccagcata gcacttttct gctcattcca tgattgagcc aagaggccga 96000
ccttcccctg attccccagg aggacagaggt ctgtcatgtt ggagagcaaa ggacatcaga 96060
agctcccctg catcctcact cgttaacttc cagtcctctg ggttttttgt ttgactgtgt 96120
caatctcatt tagaattcga aggaaaccca aaactcttat ttaaggtaca aacagcactt 96180
catacaatat ctgcgcgagg taataatagt gattcacagg aagaatttca cattgtgaat 96240
ctttgtctaat gtatccagtt atttacagat ggatttgata tttgtgtggg agattcttaa 96300
agtgtttgtt atgccagttt gtttgtgctt caattttttc actatagttg ttgaagactc 96360
tctttgggac aaacttggcc tcccagtttg acggcttate atccaacccc agcaagtctc 96420
aaggccgagc acagcgcctt ggctcctcca gtgtgaggcc aggcctgtac cactactgct 96480
tcatggcccc gtacaccac ttaccaccagg cctcctctga cgcagcctg aggaacatgg 96540
tgcaggcgga gcaggagcac gacacctcgg ggtaacagtt gtggcaagaa tgcctgtcgt 96600
ggtggaagca caaaagagca agcaggaaat actttgtaaa agaataaaaa cgaaaaatgt 96660
tagccaacat ctctaatag tctgtgtat tcaaaagact ctaggaaata tggttgatgc 96720
aaagatgatt taaggcatag cccggccttt caagaagtgt gtggccagtg agtgagatgg 96780
gcttgggact tacacatctc agaggtgggg gtagaggagg aggaacactg agtgggctga 96840
gaagcagcca gctttcattg ccaaagtgtg tcagcaaac agaaggcagt tcataatgtc 96900
cccaccctgt caaagcacag gccctgtaga gtgggtggc atgtgttggg ggcacttttc 96960
aggcctgtaa caaggatgaa agaacagctt cattgcagca cagtagtctt ggtattcaga 97020
ggtatatgaa ggtcatggaa gcactcttga tatgttacct tgtgtttgt caactttatg 97080
actagaaatt tcttttact taaatttatg ttgtgtctt taatgcctgg aatacaggca 97140
ttcttaaatt gccataagta tcaacaggta tttagttac taactctgat agtagcaata 97200
atagaatccc ttgtttttcc ttttataaat gtaatgatta aatagctaca atlgaaacac 97260
tagagtcagg agtcaaggaa aatacccatg ttccaggctg tatgttagtg atgtactcac 97320
tgtgtattcc agtttcagga ataagtctgt ttcaatgctt tctgtaacca tttggggatc 97380
taataagcaa gtgagtgat gcattgttgg gtaatttcca tatatgtctc ttgaaagga 97440
tatcattgat gtaaatattt tcaaggctta tctccaaaa aaatcctgtg atttcttcta 97500
aattactgat cttttaaatg acctcacctt ttctctcaag tctcacttaa gactgggctg 97560
agtagtcagt ttctgttagc agtataaagc tcagacttga gtagecctcc acaggtgacg 97620
agacttgatg gctgtcaggg agctgtaaac tghtaaataga gtgtcattat ctcgagaggg 97680
tgatgctgcc aactgagtg gccttcaag ttgtttctca gctctgacatg ttctgatcgt 97740

```

[0067]



gtgaatgta	aattggtttg	aacaggagta	tatctgagtg	cagaggagat	tatttaaaga	97800
tattctcatt	gtctgcttcc	cttctatfcc	catttggcag	atggtttgat	gtcctccaga	97860
aagtgtctac	ccagttgaag	acgaacctca	caagtgtcac	aaagaaccgt	gcagataaag	97920
taaatgggtc	cgtttggggc	gtgtgaactc	aggcgtgtca	gtgctagaga	tgaacttga	97980
gctgagactt	cccaggtatt	ttgcttgaag	cttttgggtg	aaggctcact	tacggattct	98040
ttctttcttt	cttttgtttt	tttatagaat	gctattcata	atcacattcg	tttgtttgaa	98100
cctctgttta	taaaagcttt	aaaacagtac	acgacaacaa	catctgtgca	gttacagaag	98160
caggttttag	atttgctggc	gcagctgggt	cagttacggg	ttaattactg	tcttctggat	98220
tcagatcagg	ttgtcgcctt	ttaatctttc	atccatcata	cctgtaccta	atttagtaca	98280
aattaccctg	aaagacactg	aaatctactt	taaagaaatg	tgaactgtgt	ttccccacc	98340
cccatacaat	gctgctgctt	atgtttttca	tgcaacttgc	tagtacaagg	cccggggcat	98400
agccagcctc	agcaagtccg	catccttgcc	ccagctccct	ggactcaagg	ctaacctggg	98460
gttggctggt	agggatttcc	aaaggtttgt	cccattccct	cgctccctcc	ccaaaataag	98520
tttgaattta	aattgtgaga	tttaattaag	atttattgtt	tggggaacat	ttttgcaaaa	98580
tctagagagt	tagtttaaat	ggattatcaa	ttatgactat	aattgatcat	ctgcagtttc	98640
aggctatcta	acaggtttag	ttacctcttt	aaaaaggaat	ggaatttagc	cggacagtaa	98700
ctgagaccca	cgctcctgga	gtccacgtgg	gagccgcgtg	gctctgcaca	aacaagcatt	98760
tgcaactctc	ccctcttggc	tgctgtgccc	tctctctgca	gttgctgtgg	gcactagatt	98820
ctgcttagtc	atgctccttc	atgatgcaca	gtttcctcaa	gattcgtgcc	agttaaatca	98880
ctgccttttc	atagtcaaaa	tttaactgtc	atctttgacc	catgatcttg	ggctacttcc	98940
ttatgtgggg	taggaatatt	tttgagatag	aaatattaca	cttctctggt	tccttctaga	99000
caaaaatctg	ttaattctgt	tagtaccgtg	actcatctga	aagggtctgt	ttccctgaga	99060
gaactgaggg	cactgtggtca	acactgattt	cccaccatgg	gtattgaggt	ggggtctgct	99120
tttttttgtt	ttgtcttttt	ttttttgaga	cggagctctg	ctctgtcgcc	caggctggag	99180
tgcaatagtg	ccatctcagc	tcactgcaac	ctccacctcc	cggttcaacg	ccattctctt	99240
gcctcagcct	cccaagtagc	tgggactaca	ggcaccacc	acttcgcctg	gcttattttt	99300
tgtagagacc	gggtttcacc	atgttagcca	ggatggcttc	tatctctgta	cctcatgata	99360
cacctgcctc	ggcctcccaa	agtgtctagga	ttacaggcgt	gagccaccgt	gcccggcctg	99420
gggtctgctt	ttaatgaaag	aggcatctag	gggtgggctt	tgcttggctt	tgatgctttg	99480
aacctllglt	cacaaaacct	atctgaagaa	aatctgtctc	agtggcccat	tgctctcctc	99540
aggaaacatg	cattgggaac	ttcttttctg	ttcctttgac	actaggagge	tgcttgggga	99600
gaagccctgt	tctatggcta	tgggcaagca	gggctgtgga	ggagcaggct	ctcagtgggg	99660
cagggtacc	caagggaagc	cagaacctgt	atltgttcca	ttctagttag	aacaaagact	99720
acagtctacc	ttttcttcag	aatteccag	ttctaactgg	gcattggtgc	acacctctgt	99780
agtcttagtt	actgaggagg	ctgaggcggg	aggatcactt	gagtcaggga	gtttgagttc	99840
agcctgcaca	acatggcaag	gcctgtctct	aaaataatag	taataatcat	aatctctagt	99900
tctagccggg	cacagtggct	catgcctgta	atcccagcac	lllgagaggc	cgaggcaggt	99960
aatcattttg	agctcaggag	tttgagaaca	gcctggccaa	catgatgaaa	ccccatcttt	100020
actaaaagta	caaaaatatt	agctgggtgt	gggtggcaggt	gcctgtaatc	ccagttactt	100080
gggaggctga	ggcaggagaa	tcacttgaac	ccgggagatg	gaggttgcag	tcagctgaga	100140
ttgtgccact	gtcctccagc	ctgggcgaga	cagagcagaga	ctgtgtctca	aaataaataa	100200
aacaacctgt	ggttctgact	cgctcatgggt	aggaactgat	ttctcatgtt	ggtagttaca	100260
gactatggtc	tccttgggcc	tgcttttagt	agggaaaaaa	ggcaactccc	cactctaaca	100320
taaaatgggt	ggacttgaat	gttttatcaa	attctttctt	tagtctgtct	actggagcct	100380
tttctcaat	gtagaatatt	ctgttgcctt	attatatttg	ctgcaatct	ccatgtgata	100440
tttccatggt	gagggaggac	agccttgagg	ctccccctg	ctgcctgcgg	ccctgcaggc	100500
atgtggaatt	catctttggc	ctgtgcttcc	ttctgggtcc	cggtgcccct	gcccgcgagg	100560
ctcatgtcca	gctgcccttt	tggtgggtgt	tgaggtcatt	cctgctgtga	gcctctctgt	100620
ttcatgtttg	ttccgattgc	cttccatcag	ccgatcccct	ttctcccagt	ctttaagatt	100680
caatacagtg	acagttttat	gaacaagaat	agaactagaa	cagacaagcc	attgaactct	100740
atgctgataa	tgatttaccg	agcacctgct	gtatgtttgc	attccgcgca	gaggtcttga	100800
gaaagccggg	ccatgtgctc	catgctttat	cggtggaagc	tcctcatcag	gttgggaaag	100860
ctgacagctg	cgtagaatac	cagtgtgaca	caaagctggc	tcccgtgcgg	cccttgcgtg	100920
ttgcctctca	gatgttggga	ggaagaaggt	cgactccttt	ggggatctta	ctaccaaac	100980
agtttcaggg	aatctgctac	cctgtctgcc	attaatggga	acagatgagt	ccccagggtg	101040
tacttctggg	tattgtctga	tgctgcttgg	aatattattac	ttgtttttcc	aatgaggttt	101100
cacctcagtg	tgtagtaaa	ttgttggagg	gattcctgga	ggtgttctac	agttatctag	101160
gctgatttca	gaatagagtt	atgcttatag	tccaatttat	cagctgtcaa	gaaattcatt	101220
taaaatttgt	gcagataagc	aggaggaaaa	gaaacctggt	ttttacgttt	taactctatt	101280
attgatgtaa	aattttactt	tccttcccgt	aggtgtttat	tggctttgta	ttgaaacagt	101340
tcgaatacat	tgaagtgggc	cagttcaggt	aatagcattt	tgttatttta	gagttttttc	101400
tccttcttgt	gtacttcat	gtaatttag	ttattaagat	gaatgtttaa	actactgtta	101460
ggcatttttg	ctgttttctt	taaatggaaa	tctgattaac	atgctgtgca	tttttgcctc	101520
tcttaaaaat	taatgtatat	ctcaagactt	gtttggaagt	agttacatat	ctgaaaattc	101580
catatgttgt	cagttttcat	tcacacttcc	aaagcattta	attatgttga	cagatggcgg	101640
aatgaaatct	tgtggtggag	cactagtttt	taaatcttct	tagagaaagc	agtttttata	101700
taaggttgtc	tttagtaatt	attatgcact	tgattctctc	gcagcttttt	tttgcctagat	101760
gttgaggttt	taatacttct	tgctagtcca	ttacaggttt	ataatgattg	aaagttaaaa	101820
ttcttttagta	cctgaaatac	ttaaataaata	ctgtagttag	gaaaactllag	tcagaaagga	101880
aagttgtccc	agattcccctg	gggtctggaa	gcatagcgtt	tgttctaate	acgtgacacc	101940
tccactgtgt	ttggggcaca	gttacttttt	ctcttttgag	ttcaatttc	tacaagagca	102000
aaggggcaga	gagagctagg	gagattgtag	ctgctgtgcc	ctgtgcccgt	caggtgcctt	102060
ctacctgtct	ccctgtaacc	tttacactgt	tcccggctct	gcacaagggc	acagatggga	102120
tgcaactgtg	cagggatggg	cttagagtag	atcactgaca	cctgttagct	tcattgtgcc	102180
tcatgaatta	ttttatgttg	cttatattga	tatgtatctt	aattttaaaa	gaaaggtcta	102240

[0068]



aatggatgtt	tttgtttcta	gggaatcaga	ggcaatcatt	ccaaacatct	ttttcttctt	102300
ggtattactg	tcttatgaac	gctatcattc	aaaacagatc	attggaattc	ctaaaatcat	102360
tcagctctgt	gatggcatca	tggccagtgg	aaggaaggct	gtgacacacg	gtaatgggac	102420
acatctttca	ctgtcgtctt	cagtgtcacc	atgtgcttgg	cagtgttctg	tttctttttt	102480
ttgtttgtgt	tgtttttttt	tttttgagac	ggagtctcgc	tgtgtctccc	aggctggagt	102540
gcagtgccgt	gatctcggct	cactgcaagc	tccgcctccc	gglllcaacg	caitctcccg	102600
cctcagcctc	ccaagtagct	gagactacag	gcgcccccca	ccacgcccgg	ctagtttttt	102660
gtatttttag	tagagacggg	gtttcaccat	gtagccagg	atagtctcga	tctcctgacc	102720
tcgtgatcca	cccgcctcgg	ctccccaaag	tgctgggatt	acaggcttga	gccaccgcgc	102780
ccggccggca	gtgttcggtt	tcatacacc	actttcaact	ttgtcagtg	cgcccggtgt	102840
cgctcaggg	tctgcatatg	tgctgtgtg	tctglglatg	tgaatgtact	ggttagagac	102900
gtttcaaaag	agaagagagc	atattcttta	ctctcagcaa	tttgaatct	tctcagggaa	102960
aaaaagtcca	agaaacagta	agatagccta	aggtacagat	agattctgaa	tataaagttc	103020
ctgttcattc	acacgaaaca	ctaaaagttc	ttcacctgat	cttagcccaa	aggccgagaa	103080
gcgatgaaac	actaaaaatt	cttcagtcga	acttgcctgt	aattaaaatt	tgatctctca	103140
tccaggtggt	attggagata	cagtttgact	tgggttcagg	gctllctgtt	tlgcttgalg	103200
attattttgc	tggagcttaa	ataaagacag	ggctccagga	gatggccagc	tgtgcaagcc	103260
cccagcctgt	ggaaggagct	agcctgggtt	tatgaatgag	ctgtaaactc	ttctttgagc	103320
tttttgaact	ggtcttcag	caattgccta	tigaccctcc	cctgactcct	ttgtcggaa	103380
ccgtaggctt	ttgaactttg	acagggacac	atcctaagac	ccttgcaaac	ccctagatgt	103440
gagaatggca	ctactacata	gagtcctttc	cactcagcgt	gtgtgcagaa	gaacalcaac	103500
catgctgtgt	ggcggaggcag	ggccttggct	gacctctcag	tcaaggcctt	agctttacag	103560
agtaagccca	gttagtcttt	gccatggcct	cacaatggct	tcaggttcac	actgccaaag	103620
tatagattat	taaaggcata	ggtgtttggt	ttcctgcact	tggagggtct	ttggacagaa	103680
aatcagtagg	cagccaaagc	cagtactttg	cgctgggaag	cttggctcgc	tgtgagaggg	103740
tcagagagg	taccatgtg	tgcgcaccac	cgaaggglca	glgagtlctca	ggcctctcgc	103800
tgcattgtctc	aggcctggag	agagtgtgtc	actgagaggt	cagagtgttt	gtgctgtgtg	103860
gtcaaaagg	gttcagtggt	gcccttcact	gaggggctcag	agggtgcctc	acgtgtgtgt	103920
atgtgtgtgt	gtcactgggt	cagtgtgtgt	tcttgtgtgt	gcattgtcact	gagaggctac	103980
agggtgcctt	tgtgtgtgtg	tgctcattgt	tgtgtgcgtg	tcactgaggg	gtcagtgctc	104040
ctgtgtgcac	atgacattga	gggtcagagt	gtgcctctgt	gtgcgtgtgc	tcgtgtglgc	104100
atgcgtgaca	cctccactgt	gttttggggc	aagttaactt	ttctctttct	cttttacttg	104160
gtcatctgtg	agagggtcag	agaggatatt	gtcctgtgtg	gcgatgacac	tggggcagag	104220
tgtgcctctg	tgtgtgtgtg	tgctcctgtg	tgtgtactgt	tcactgaggg	gtcagtgctc	104280
ctgtgtgccc	gtgacactga	ggggcagagt	gtgcctctgt	gtgtgtgtgt	gtgcctcctg	104340
gtgtgtacgt	gtcactgagg	ggtcagtggt	cctgtgtgcg	ctgtgacactg	aggggcagag	104400
tgtaccctgt	tgccaatgaa	aggcatttct	tatttttttt	tatatgtggt	cacagttagc	104460
caattaattt	attttgactc	ctgttttaga	ccaaaataag	acctggggga	aagtccctta	104520
tctatctaat	gagagagtga	gtttacttaa	aaaagcataa	taatccagtg	gctttgacta	104580
aatgtattac	gtggaagttt	ttattgtcct	ttcagatgaa	tcaaatagat	tattctcag	104640
accaggtaac	gtgctgtttt	ggttatttgg	gaagttttat	cattttcaaa	ttgacctttg	104700
aatttgagtc	accttttttc	agaagtgtgt	ttaaattaca	ggagccctag	gttttttttc	104760
cttttttaga	agccatcaca	aaatgacgg	tgttcagagg	aaaagctttg	atcttccaca	104820
atggtataat	gattgataac	cttaattcat	ctcttaccat	aaaccaagta	tgtgtaagg	104880
ttttctttat	ttcttgatat	catttttag	atgttgagag	cagttttcca	aatgtaattt	104940
ccatgaaatg	cctgatgagg	glacccllll	glccccacag	ccataccggc	tctgcagccc	105000
atagtccatg	acctttttgt	attaagagga	acaataaag	ctgatgcagg	aaaagagctt	105060
gaaaccacaaa	aagaagtggg	ggtatcaatg	ttactgagac	tcactcagta	ccatcaggtt	105120
agaggatgt	gtgttggaa	tgtcgtggat	actttattga	ccgtacaga	tggaaagga	105180
tgccatgtgg	taacactcac	gtttaaccgt	gctactttga	actaggtttg	agctttctga	105240
ggcctggggg	gatgctgggg	cagcggcggg	lgcaggggga	ggtggggcgc	ggggacaggc	105300
gtggtggcag	gaggatcat	tggtgtttat	ccttcttttt	tttttttttt	ttttgagatg	105360
gagctcact	ccgttgccca	ggctggagtg	cggtggcatg	atcttggtct	actgtaagct	105420
ccatctccc	ggtttaagcg	attctctctc	ctccacctcc	cgagttagctg	ggattacaga	105480
catgcaccac	catgcccagc	taattttttt	tttttttttt	ttgtattttt	agttagagtg	105540
gggtttccacc	atgatggcca	agctgttttc	aaactcclga	ctcaagtga	tccgcctgcc	105600
tcggcctccc	aaagtgtcgg	gattacaggc	gtgagccacc	gcgcccggcc	tgggttttat	105660
ctttaaagtg	ggtacagcca	caggggttca	cctgactcct	ggtctgagag	tcacaagatc	105720
gttcaagata	gtgaggccct	cttttccaaa	acaaggacca	aaaatcagtt	gacagtgttg	105780
gtcaagatgg	tagaaacctc	aaatgataga	aatctcaact	ctgaaataaa	aactttattt	105840
gcataattat	ttaccactat	tttgacatag	ggclaaggct	tttttctttg	agctagtttc	105900
tggttttgtt	ttcttaaggt	ggcataagaa	ttcaagaca	ttttgaggaa	aactgagtg	105960
agaaatctct	cttttttaat	gacttctctt	ttctttcagc	ttgtactggt	gtgtagccct	106020
cgcttatttt	gtcaattctt	tttagctggt	tgtctttgaa	cttttatgaa	gccatagctt	106080
ttctcataag	aagcagcact	ttctttgttc	attcatattt	taattaactc	ctgtagtatt	106140
taaataactta	algcclaaat	aaatcacata	attgcaatgc	aaaagtacat	gtatcataaa	106200
gaggtctgaa	aatgagcaac	tggcaagcag	gtggctgcag	gcagagctgg	ctgggtgggt	106260
gggtgtcctg	gagaagagct	catcagctgc	atgttcagtg	agctctggat	atctctgtgt	106320
aaaaatgatc	actaataaac	ttgtgtctca	ctgtgcacac	tcccggaaag	gagatgctgt	106380
tcagtagatt	gcctctgcag	agaacacaga	attgaaggga	atttccacaa	aggcgggtgag	106440
ccgcctgcag	aataglllag	lcaaggctgt	gtllgaattt	tgccaaagat	taataatcat	106500
ttattttttt	catgctgtgc	cttttctctg	attgtgaaat	attataaatt	ctatccaaat	106560
acaatgatg	gcaagtctc	ctgagcaaac	tgtgcagctt	gcattgtctc	tagaggaact	106620
cggtttctgt	tctgattccc	ctgcatttct	catgtcatag	agtggggatt	gcattccgtg	106680
ccccctgtcc	tcgtggggat	cacatctgtt	tggatcctag	agctttcaag	ctgagctggg	106740

[0069]

acaagtgtaa	cagatggaca	catgggggtg	gaaaggcgcc	tctaggcagc	agactctcta	106800
attgtgcaca	ctcttatagg	tgttggagat	gttcattctc	gtcctgcagc	agtgccacaa	106860
ggagaatgaa	gacaagtgga	agcgactgtc	tcgacagata	gctgacatca	tcctcccaat	106920
gttaagccaaa	cagcaggttt	gtcccccgag	cottggctcg	ttgttgcata	gtgatggtag	106980
cttaaggtcc	ttgtgaaagg	tggtggctg	gaatcagctc	ttccttcaat	cctaactctg	107040
gctttgatag	cagttctcca	tgctagtcac	ggggcaactg	acttcatttc	ttctcataat	107100
gccatctcag	gttggtattg	cccacctctc	ttacgggggg	aactcatgac	tcagagaggt	107160
tatggaggcg	atcaggcagc	acacagcttt	agagtgtctg	ggtgaggcgc	ggccaagtct	107220
gactctaaag	cccgaacctt	tacctcctat	actgctcctc	gcattctggt	caacgcagtg	107280
ttttatttgg	tggttacatt	tttgtttttg	ttaccttact	acttgttaatt	tagcagtttt	107340
ccittccctt	ccittccctt	ccittccctt	ttccttcttt	ctttcccttc	tgacagggtc	107400
tcgctctgtc	actcaggctca	gagtgcagtc	gtgtaatctc	actgcaactt	ccgctcccca	107460
ggttcaagca	atctctccac	ctcagtcctc	cgagttagcaa	ggaccacagg	tgtgcaccac	107520
tacacctggc	tagttttttg	tattttttag	agaggcaggg	tcttgctgtg	ttgcccaggc	107580
tggttttaga	ctcctgggtg	caagtgtatc	accaaccttg	gcctcccana	gtgctggcat	107640
tcaggtgtg	agccacctca	cctggcctat	tcatacctaa	tcagaatttc	tatgatcaaa	107700
tgacatgaat	tggtgtttcc	acaatgtcag	tggaaaggaaa	tggcctggca	gtaccaattt	107760
tggaaagcaac	aggccccag	tcaggcacag	gacactgtgc	ccccagtgtc	gcagcatctc	107820
tactctcacag	agaagtggtt	gcgtcctcct	caaggcagct	ccgccagaaa	atctcatgag	107880
cgccctggca	cggttgagg	ttgcctttta	aatggactca	gcaatacat	gtttgttcat	107940
cttgattata	cacaataaac	aactactctg	tatagtacaa	gtagtccgtg	gttttttgca	108000
tttgatttta	accagagaca	tgtgatattg	atggttactg	ccttcatgac	tgacccccca	108060
tcctgatttc	ataatagaat	gttatcctga	gaccagttag	acaatggaac	agggatcttg	108120
gcttctggtg	agactgacag	cagtttttag	gtggtcaggg	tctccctgcc	cacagatggt	108180
gtagaatgg	tgctctggaa	gctttattcc	attatcttct	gtgcataatc	tgagttagat	108240
ggagattgaa	ggcctgaatg	catagtaaat	atctgactta	atttctgccg	caatggaaat	108300
tgtgcgataa	aacatttatg	aaatgcgtag	cacagccccg	gccaggtagc	tcagcacagg	108360
agcctgtttc	atlcagaagt	agtgtctgat	actatcctgt	tactggcagt	acatacatca	108420
gtgatcagag	cagattcaag	aaagaccccc	tgcttctctg	gagtgaaggt	tttgttggga	108480
tgggttgagg	ggacagacaa	tagaaaaaac	agttagtgaa	gtctctacca	tggcagctga	108540
tcagggacgc	gtacagaag	aatccccggg	ggaagagagt	taggtgtgtt	cgccggcgga	108600
gtggcattgt	tcagttgggt	atgagaaaac	ttgtgggtgat	ctgggtgacat	ttgagtgaat	108660
ttgcagaag	gaaagataca	agcctaggag	atacctgggg	gaggagcatt	ccaagaagag	108720
caaacagctg	caaaagccct	ggggggaaac	tgctgttagg	gtaaaaagca	tgggggttga	108780
ggagtggggc	agctatgcgg	agggaagggg	gcgaggcctg	gtggggtgag	gccagcatgg	108840
aggagcctga	gaggnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnncctcca	aagtgtctgg	attacaggtg	108900
tgagccactg	caccccggcg	tgtttttttt	agagacggag	tcttgcctct	tcgcccaggc	108960
tggagtatag	tggtgcgatc	tcggctcact	gcagcctcgc	cctcccggat	tcaagcgatt	109020
ctcctgcctc	agcctcctga	gtagctggga	ctacaggcgt	gtgccactgt	gcctggctaa	109080
ttttttgtag	agacggagtt	tcaccgtgtt	agccaggatg	gtctcaatct	cctgaccttg	109140
tgatccgccc	ctctcagcct	cccaaaagt	acaggtggat	tacaggtggc	tcccacaccg	109200
agccaagagt	ttgcattttt	aacaaatcc	caggtgatac	taatgtctct	tttctgggac	109260
cacactttga	gactcagtg	tagaaagatt	tattggtagg	atagtaaaat	aggagtaatt	109320
tttttttcc	acaaaattgg	caattggggg	aaatttaate	ttcctttttt	ctttagctat	109380
gacttattta	ttctgtttat	tttaggcctc	tgtgagcact	gttcaactgt	ggatatcagg	109440
aattctggcc	attttgagg	ttctgatttc	ccagtcactc	gaagatattg	ttctttctcg	109500
tattcaggag	ctctctttct	ctccatattt	aatctcctgt	ccagtaatta	ataggctaag	109560
agatggggac	agtaattcag	cactgaaaga	acacagtgaa	gggaaacaaa	taaagaattt	109620
gccagaagaa	acattttcaa	ggtatgcttt	ctatctgagc	ctgtaactaa	cccattgcctt	109680
ttgggaagtc	acttggtatt	tcagtatcag	ttaagtctgg	aataacacct	ggctctcgctt	109740
cagttctgag	ctgggtaaa	aagtctgtat	cagtgttaatt	ttctaatacca	tcctggctta	109800
tctgtggctc	ctgtttcata	cctctcttga	ggttctgtca	tgttctgtct	cttgcctca	109860
gcagagatgc	tacagcagtg	gcttgcctcag	gtaggacagg	gcagtggggt	ggctgtcctg	109920
ggggcaggca	gtaggcgtgc	attgccttca	gggaagttaa	aacccaagag	aagccacaga	109980
aagtgaatct	tatatctca	ccatgtgccg	gcagttttac	acgtctgcag	taataaaaa	110040
cttcctcccg	caaggcagac	tgctcctcag	aaataacctg	agtatacaat	cctgtcttcc	110100
ctcataaatt	gttgggaagc	tcctcagga	cagtggtcag	gcactctgaa	atgcttgctg	110160
cctagatggg	tcctctccca	cctctgctgg	atcttgagca	ttcactgagt	tagagctgct	110220
gctgcaaaat	tgctacttct	gcttgagtgg	ctgtgacttc	atgcagcctg	catttggttt	110280
gtcgtcagtg	aagatgccct	gtgtgttoga	tggagataag	cccagtaagc	ctgctgggca	110340
cctttttgtt	tgcggttcca	gcaggcagcc	cgtggctttc	cctctgttgc	attgaagcag	110400
ctggctaaaa	ctgatggtac	attaaatcc	tatgacagat	gatcagcttg	tatttgtgta	110460
atggtgtaca	gtttacaaga	cttaaaaaaa	tactacctgc	catttcatcc	tcagcgagga	110520
aggtgataca	cagagaggaa	aagtactgtt	atccaaggcg	atggtgttac	gcgtttcact	110580
ttaacgggtt	aatgtacttt	acttctattt	ttactttata	ttaccacat	atattttcat	110640
atatacttgg	cataagtctc	ttatagtagt	cacctaattc	actgtcacc	ttttgtttc	110700
ttggaaggtt	tctattacaa	ctggtggtga	ttctttttaga	agacattgtt	acaaaacagc	110760
tgaaggtgga	aatgagtgg	cagcaacata	ctttctattg	ccaagaacta	ggcactctgc	110820
taatgtgtct	gatccacatc	ttcaagctcg	gtaggtaaat	cacattagtc	ttcctcgagt	110880
atctcaattc	cccattctgc	actgtacgct	cttagagttg	aggagctatg	ctgcccggta	110940
gaaactctgt	cttggcccaga	gtgccagttg	aaaatgtttg	ttgctataag	agtcagcctg	111000
atccatatga	cccagcagtt	ctactcttgg	gtatgtacc	aaaagaatgg	aacgcagggt	111060
ggtgaaaaga	tgtttgcagt	ccagcgttca	tagcagcgtt	atccacagca	gctaaaatgt	111120
ggaagcaact	gaagtgtcca	ttgatggac	aatggataag	caaaactctg	tgtatactta	111180
gagtggaaata	ttattgaacc	ttaatattca	ataaccttaa	aggacattct	gacacgtgct	111240

[0070]

acaacatggg	tgaccctaa	ggacattatg	ctaataatgaa	taagccagtc	acaaaaggac	111300
aaatactatg	tgattcctct	tatatgaggg	acctggagta	cttaattcat	agatacggac	111360
agtagagtg	tggttgccag	gggctgctgg	ggagggagtg	tgtttttaca	agatgaaaag	111420
agtatttcta	gaaacgaatg	gtggggatgg	ttgtataaca	gtgtgaatgt	atttaatgct	111480
actgaactct	acagttaaaa	atagltlaaga	lgagccaggt	gtaatggctc	atgcctgtaa	111540
tccaagcact	ttgagaggcc	aaggcaggag	gactgcttga	gccaaaggag	ttgagaccag	111600
cctcagcaac	atggcaagac	cccactctgta	caaacagact	agccagggat	agtgggtgtc	111660
ctgtggctcc	aactactcag	gacactgagg	ctgggtggacc	gcttgagctc	aggaggtcaa	111720
ggctctagtg	aagtatgttc	atgcctctgc	actccagcct	cgactacaga	gtaagaccct	111780
gcctcaaaaa	aacaaagcaa	gacaagacc	aaaaatgggt	aagcggggcc	aatcacactg	111840
gcttactcct	gtaatcccaa	cacttcgggg	ggccaagggt	gaaggatcac	ttgaagccag	111900
gagcttgaaa	ccagcctgag	caacatagtg	agacccttat	ctctacaaa	aaaaataaaa	111960
actagctagg	tatggtaggc	acatgcctgt	agtcccagct	acttggggagg	ccgaggcggg	112020
atgatccttt	gagcttgaga	ccagcctgga	aaacatagga	agagactcca	tctccacaaa	112080
aataaaaaaa	ataaaaaaat	tatccagggg	tagtgacgtg	agcctgagcc	caggaggtca	112140
agctgtagtg	agccacgac	gtgccactgc	actccaacct	ggcgagaga	tcgagaccat	112200
gtctctaaag	aaagaaaatt	acaaggacag	tgaaccaag	aaagtcagtt	gtcgagcaag	112260
catagaaaagc	aaccagtcca	aattaggaca	gtgtgttttc	caagaagaac	gatcatttgt	112320
catgagaatg	ctttgcttta	aataaatgag	taaataaggt	gaagactagt	tctaggggat	112380
aggcactgtct	ttctctctc	aacaagaaaa	aagaaaggca	attctaatct	ctaggaaaag	112440
caaatagcat	taagtcattg	tccaaatatg	aggcaaacca	aaatatggct	tgatttttca	112500
gcagttgatc	tggttgaagc	ccttgatatt	aaaaagggtc	tcctttaaag	agttttaggg	112560
tcatgatacaa	agaccctatg	aaagagatgc	catcctttta	ggatccttgg	ctctcttggg	112620
aactgtattc	acgtagtcat	aatglaagta	ttgcttgagc	ttctattttt	ggaatcaata	112680
tgtgactgaa	acactgaaga	cttactgact	taattalgtt	ttcagaacag	aatgaaaatg	112740
tcttcagttc	tgatgaatat	aaaaggaaaa	ctaaccaagt	taatttggca	agtagatggt	112800
agagatgggg	tgggaatgga	aggggcaact	aaatccttac	ctageattgt	tggagtaca	112860
tgattacatc	atctgaagtt	gacagaccaa	aatatagagg	cttcaaaagt	atccagatag	112920
agetaaacat	gtaactcaga	ttgttaggag	gtagtataaa	tgagccaaat	ctcctcttta	112980
ttaccgtaga	gttaaatggg	aatgtcmeta	gltgtctgaa	gtctgtaaat	catgacaaa	113040
tatgatgtgg	tgattgtatt	caacagtctt	tcagttgcag	ggataaaacc	ccaatttaaa	113100
ctagagtaag	agaaagaatt	tggtggtttg	agctcctgga	aagtcagggc	aagggtagtt	113160
ggtaggactg	catctagttg	tataattcta	tggtctgcat	tgtatattta	tgcataatcag	113220
ctctgctttc	ttctcttaat	ttgtataact	ttaaaatttt	attttaaaaga	tagggctcca	113280
cittgtcggc	tacgtgaaag	tcagtggtg	tgaaagtcag	tgccaggctc	gctctagcct	113340
cgaactcctg	ggctctagag	ttcttctctg	ctcagccttc	taaggagctg	agacaatagg	113400
caatcaccac	catggcttga	taggttttaa	aatctctttg	tagaaatgga	ggccllgtta	113460
tgttgcccag	gctggctttt	aactcctage	ttcagggcat	cctctgect	ctgcttcca	113520
aaatgctgag	gttataggtg	tgagccaccg	cgcccagctc	catctctgct	tctctgttta	113580
gcccctcaag	taggcatgtg	attggccttg	cataagtcac	atgggtgacc	ataaacctg	113640
gaatgctctg	gtccacctgg	gccaatgggg	agactggaca	gcattccatt	cagcaggagg	113700
tggggcttgt	ctccgggagt	aaggagagg	agcgcacgca	gtaactgatg	gtctgctgca	113760
cgggatagcg	gcgcacatcag	tagaattttg	aaggtaacta	ccagaactga	aaacagaaaa	113820
gataacaagt	agttgcctta	aaaagggatg	gggcagggtg	cttttgtgat	cagaaactcc	113880
ttctcttatt	tggatttttg	tacacatttt	gaggacatac	ccttagagta	aagataatta	113940
gcattttcag	ccttgggtcca	tttgaggagt	ggcccgcctc	cctgctagca	ggctctgggt	114000
ctgctaggtt	cagttgagca	tcttgctct	tgctctcatg	gaacttacag	tcagtgctgc	114060
agtatcacaa	gtcttaatat	ttcctatgaa	ggaaaacaat	agtcagctga	cagacaaaa	114120
gggtgggocg	gcagaggcag	gatttccgag	ggggagaagt	agctagcttt	ttgcagagaa	114180
atgttccggc	accgagagaga	gcagctgaga	gtccaggcag	gcaggaggcc	agtggggcct	114240
ggccgcacag	cgtcacagag	tcccagagaa	agggcctct	tcattggccac	tgcattcagc	114300
tgctgtcacc	ctccacacaa	gccatggcca	aaatttaatt	ttgataatgg	actctagttt	114360
ttgagcctta	cttgctatta	ttgaaagaat	tttcttggtt	ctttttaaag	atcttcagat	114420
tatgcttcac	tgaccactgt	aaataagttta	aagttgagaa	aatatgcctt	gtaaatgaat	114480
gataggtcaa	tttttagtata	ttggctcattt	taatatattg	ccaccagttg	gtttgaatct	114540
gatgccagga	ggagacagcc	tcatttcttt	ttttttttt	gagacggagt	ctcgtctctg	114600
cgcccaggct	ggagtgcagg	ggccggatct	cagctcactg	caagctccgc	ctcccgggtt	114660
cacgccgttc	tcttgctca	gccgcccag	tagatgggac	tgacagtgcc	caccatctcg	114720
cccggctagt	tttttgatt	tttccagtag	agaccgggtt	tcaccgtgtt	cgccaggatg	114780
gtctcgatct	cctgacctcg	tgatgcgcc	gtctggcct	cccaaagtgc	tgggattaca	114840
gacttgagct	accgcccgc	gccgagacag	cctcatttct	aaggactagt	cttgctttg	114900
tgggataaag	gtgggtgll	ctglgtcttt	ctacatgtcc	gagcgatctc	tgacgtcaa	114960
aggtgtccac	tgtcttattg	tgtctgattc	ctcttcttc	atctcaaaat	tgaggcaaaa	115020
tactttcact	attgaagtgt	tgtccagtag	aacttccagc	agagacggga	gtctgctact	115080
gtctaattta	gttgccttta	gccacgtgtg	gtgtccata	cctgaaatgt	ggctggtctg	115140
attgggtagc	tttaattata	attttattta	attttaatta	agtttgaaca	gctctgtgtg	115200
gatagtggct	cctgtatgaa	actgcaggtc	tgttgagaag	catctttact	ggagagagtg	115260
gagggcttgg	agggggcaca	tgggttctct	gctgctatct	ttgaccttat	tttaattggcc	115320
caacatttgc	aagtaagtgt	tctgtgcgtg	tatatataaa	tgctgtttc	tgcttcttg	115380
tttcgcttga	ctgcatttat	ttgaaagaca	ctagggtggca	gaattactgt	atttggttgg	115440
tttaaagata	agagttgaag	taatccgtct	tgtgttttta	tatcggttaag	gtgtgtttag	115500
catgtaaaat	tgttaattcg	tattcacgta	ctgcttaaac	aaaggctaag	aattccaccc	115560
atacactgaa	aatggagacc	tttgaatttg	tccatttcag	gcattacttc	ttaaacaata	115620
cctggctcag	gaactagtca	gaatggcacc	cctgactttt	agtttctctg	tttctcttt	115680
gttgggggag	gaggttattt	agctcaaagg	tgtgtgccta	tttcagattc	catctaggag	115740

[0071]

```

aagcagaata gccaaagacag atacctgtcc tcctgtttac aacatttggg gtaaccagca 115800
tccctctcct ttggccaag atagacgggt ttgaaacag atgatggtac cagaggcccc 115860
gggggtggaa gcatcagctt tgtttgttgt ccatgtggct ggattagagc tgtctggcct 115920
tgtagcctca acacggccgt ccagctttgc tcagtatgat ttcaaggac acatctttgt 115980
cccttccctg cctgccatcc agaccatacc cagtcagggt ggcaggaact gctgccctt 116040
cctccctgag tcctggctgt ggggtgtgga gaggtaccat gaccctcacg gaggcctgct 116100
caccccttct ctgcggcaga ggcgatggct gcacgacagc tctttccctg tectttccaa 116160
aggtcccag gtccacttg atggggcaaa gcaggaatac tggaaagaaa agtggctcct 116220
tctatagtaa taaagtgtac attgattcaa gttcaccctt ggggaaagga cagggccact 116280
aacaattata atgctggaag cagtggaaat ttctcatggg tatatagtag gtttaatttt 116340
aattatecca gtaattctt agaacagctc tgtgaagtat ttcccccttt ctgcttgagt 116400
tctaaaagat cctatgccaa aaccaagaat gaaaacccaa gcattctttc ttgctcatcg 116460
atctttctct catcgggcca cttcttgggt tgttagtggg gaatgtagcc gctggcaatt 116520
gcagaatacc caccatgggc ccagtcact gtgtggcgtg gattagaggt ggttctctcc 116580
atgcatagc gcacaagcc cagcccagag aggtttctgc cctaggagct cttgatgttg 116640
gaattgggat gcgatccac atctgcctg tgtttgaaa gcagattct tcatttccag 116700
ttcctgcttc cgttgttctt tttagtattt ctttgtttaa ctacgaaat caggacttgg 116760
ggagctgtcg cgtgcagctg tagctgttcc tctgggtgca gectgcaccc accttctctc 116820
cccctcctt actgccatcg tggctctctg gcacttggtc cctttctctt ccccagctc 116880
cctttggctc cctgtgccaa ccttgtgat ccacaggctc tgccctcttt ctgctgaga 116940
ctgctgtcca tcactaccgg gacccctagg aaggggaggt cctccgagaa gcactcttca 117000
atcctagcca cgttctcaat gccctgttg gctttgttaa ataattgtag ctactgtaac 117060
aaataaacca acatttccat ggcctcacac cagagaaggt tgttcttgg ttttatgaca 117120
atgtgttgag ggtgtttctg gttcacggat ggtttctctc catgtgggaa ttcggggacc 117180
caggctcctt tecttctttt ggttctcttc tctgggctc cacatctctc gtgtctagt 117240
ggggacaagg agagggaaagg tagagaagaa ggctctgtgg ccttgacaaa gtgacatgca 117300
tgcttttctt ggtgttctct gctgggtggg ggtcacagcc ccaccctgta cgaggggact 117360
gggagactgc gtccctgtgc ctcccagcag caagcagcac tgtggtctct gatgtgttt 117420
ctatgaggat aaaaacagcc gattccagga tgagtaaagt cagggaacc cttggaagga 117480
ggtgaccagg cagggtcac catgggalla gtggtggctt cagaatgagc cgccaagagt 117540
gcagtgcctt ctaaagcttt tgctattctg atatgccac accatgcca gcaggtgtct 117600
gccttgcctt ccgcagagag agtgatgaat ccttctctg aacctctgtc ccgttcttcc 117660
tccctccacc tggaaaggac cctgggttcc ttgaaacatc ccggtggaac aggggacctt 117720
ctgtcctgtc cctaagctca gcctcatcct cctgccagct tcccaacccc tcttatgtct 117780
gcttctcac gccacatcct tctggattct ctggaattga attttgcctt ttagtcttat 117840
ttaaaaaat ccattgcagg ccaggtatgg tggctcacac ctgtaacct gtgcactttg 117900
ggaaagccaa gcgggcagat tgcttgaacc caggagctcg agattagcct gagcaacalg 117960
gtgaaatcct gtttatagag aatacaaaaa gggcatggtg gcgcacacct atactcccag 118020
ctagacagga tcgactgagc cctggaggcc ctggaggccg aagctgcagt gggctgtgat 118080
cgtgccactg tattcccgtc tgggcaacag agtgagacc tgctttaaa aaaaaaaaaa 118140
aatccattgc atacttcacc acagtgaaac gtgtgtctta tctttctctt ccggcctgta 118200
gctgtctttt tgcaattata gccgactaa gtcaacctta aattaaaagc aaaccagcac 118260
ttcctgtgct cttctgtctc cttcatgagg gtcctcctc ctgtgtacgc tccatttca 118320
ttgcccggat ggtttgtttc cctcttggtt ctcaagctgt ggcagctcgc ctcttatcat 118380
ctttactgaa aagtcccttg cagaggctgc ctgtgttctt tctttctcgg tccctctcat 118440
cctgggcccc ccagcttgat gctgtggggc tgccctctcc tcaactagta gcttgcaggg 118500
tcttctctgt ctageccatt aattggttgt gttccccgag ttgctgtccg ttgtctctcg 118560
tcactgtttt ctctgtgtct ctgctctctc cctcggcctt ggtaggtctc tcccctttgt 118620
gaccttggct gttgtctctg ttgacaactt tctcttctg glccgcgtag tcttggcatc 118680
cagcttctca acatgggact tgcctgccaa gtacctcaga ctacgcctga aaattgaaat 118740
agcaccactg tcacttcca ggacctctc ttgttaatta ggtcattagg gatgttcgaa 118800
atcccagcat catterccat tctctcctc gccagcccag ggacctgac cttacctct 118860
cctctccatc taccgggagg ttgctctcag agtccgtctc atcttccacc cgaacttccc 118920
tacagactcc ccgctgccgc cccaggggct gagcacttcc tccgtgcctc gtgcagcgt 118980
gagcccttta cctgggttct cctgtttgct ccttattgca accctgtgga cagatactg 119040
t.cftaatt.c atcttaaac tgaggaagct gaggccccag gtaaggtgca tccaaggtca 119100
ctcaggtagt aaactgtaga gccacgatcc gaaccaggca gctctgattcg gagcctgtgt 119160
tgacactcag ccacntagaa cacagctcag attgtgggtt tctattactg gttcaaaacc 119220
gccacatccc gggctgtgct ctgcacgtgc cctgtggcct ggctgcatct tcttgaaggc 119280
agcgcagctg tcttcaicta aggggcccat gcaggaagaa gggccccaca gaaggacgag 119340
gccagtgtag aatgggctgg aggggacgat gctgactgtg aagcaagtgt agagaaatcc 119400
caggaaacct ggaggaacca gagacagggc attagaactc atcgtttgta cctggctgtg 119460
attctctgag tgtgtgtgct cttttagctc gcttctctag tctcaggttg tagtttaagg 119520
cattgtggag ccctaaaaag cctctactct gtttttgcct gtttcgggac ctttcaactt 119580
cggggatgtg ttgaattttt tgtttttgtt ttttaatttt ttgagataga gtcttctctc 119640
attgcctagg ctggagtga atggcacaat cttggccac tgcagcccct gccctctggg 119700
ttcaagcgat tcttgtgctc ctgctccca agtacctggg attacaggcg cccgccacca 119760
cgctgacca atttttatat ttttagtgga gacagagttt tgccatgttg gccaaactgg 119820
tctcgaactc ctgacctcaa gtgatccacc caccctggcc tcccaagtg ctgggattal 119880
aggcatgagc caccatgccc ggcctgaaat ttaatcagaa ataaaaattt gaccccaaca 119940
atgatgctag gaggcccaga tctgggggag agggcaacct tggccagatg gccctgtctc 120000
tgtttcccaa gtcttctgct cctctcctgc tgtgtcttgc agcctgtgca tgtctctgtg 120060
cctctgatct tgttctccca gaggagagga tagaatcaag tcatgattcc tggagccctg 120120
agaagaatgc tgtggagaaa cttgcaggtg gactctactt gagtgtgtgg ctgaggtgcc 120180
agcatttgtg tggggaggc tgaccgcttg gcctgccag gccaggatg ctccatggcc 120240

```

[0072]

gggcacagag	gcaacttggc	tgtcaggtgt	caggagcctg	cagagagcac	acagcctgga	120300
ccgcagggcg	ctgcccagt	tcttccagca	cctgtcctgc	ttgtctacct	ggcctcttac	120360
agcatttctg	tcctcagtt	cttagcaaac	ccaggagctg	ttcaggttgg	caggtgcccga	120420
gtgctgttcc	tgccctgtga	gctgtggctc	agtccctgtg	ggggccccgc	tgtggcctga	120480
gtgcagtgat	tcgagtgcc	gagtgttccc	tgactcgttc	tcgaggagct	gtgttcagac	120540
tttcacagct	cttggcttgg	agcttctgga	gggcllggca	ttgccaacca	gtgcaggsgt	120600
ggacagtggg	agaggaggaa	tgetagcttt	cttgaccagt	ccattaaata	aatgggatat	120660
tggccgggca	cgggtggctca	cgccctgaatc	ccagcacttt	gggaggctga	ggcgggtgga	120720
tcacgaagtc	aggagttcga	gaccagcctg	gccaacatgg	ggaaaccccc	tctattctaa	120780
aaatacaaaa	attagctggg	cgltggtgcca	gacacctgta	atcctagcta	ctcggggagac	120840
tgaggcagga	gaataggttg	aaaccagaag	gcggaggttg	cagttagcca	agatcatgcc	120900
actgtactcc	cacctgggca	acaagagtga	aaectecatct	cacaaaaaaa	aaagcagaat	120960
gtctgtttct	gcttagaaaa	atcagaattt	tctaataatgcc	agggtgctttg	aatatgtaag	121020
tatgggaaac	aaactagctc	gtttcatttt	tatgtaaaaa	ctccacgtag	ccatgtggca	121080
ctggaccgag	atgaaagctca	agacattttct	ccttctgaac	tttgtttcta	ggaaatgttc	121140
ggagaatcac	agcagctgcc	actagactgt	tccgcagtga	tggctgttgc	ggcagtttct	121200
acaccctgga	cagcttgaat	ttgcgggctc	gttccatgat	caccacccac	ccggccctgg	121260
tgtctctctg	gtgtcagatc	ctgctgcttg	tcaaccacac	cgactaccgc	tgggtggcag	121320
aatgcagcga	gaccocgaag	taggttcata	atgcccacag	cccaggggcg	tggcccacga	121380
ctctgtctcg	agactcccag	taacctgaga	ttgggccacc	gttacagcat	tttcatattc	121440
cattttttgt	gagggcttgt	aaaaattctg	ctgcatatta	atattccttt	catggacagc	121500
atattgtaga	gacaaaactg	cggctccagcc	aaaggcatc	agaaatagcaa	ttgctttcta	121560
aatgtgattt	tctttggcaa	gttctttgac	accattccat	cttgttgatt	atgcttgtca	121620
tgctgtgtgg	ctcctactaa	gttctagtcc	ttcagttggg	tcctatagcca	gacatgttgc	121680
aatgtcttaa	cttcattata	aattaaatgt	ggttctggtt	attcttagat	aatggagtaa	121740
cgattttagca	aaattcaaaa	cctctttgaa	atattatttg	accattcaaa	aagacttact	121800
aagtctctca	ttatgggtgg	ccctcttttt	gtaaaagggt	ttcaggctta	agctccattt	121860
ctaggtgctc	caacactctg	ttatttgtat	acacgtggaa	ataaaaagctg	tgacatcccc	121920
gccctagctg	aatcctcagc	acaglttctc	tggaaaggctc	aaagatcccc	actggggaaa	121980
agaagtcca	gagagaaaag	agggcaggtg	ctgcccgtcc	tctctgctca	glatggatac	122040
tgggcatagt	gcggccaggg	cttgcagtag	ggccagttca	tggcactcag	ctggaaaagtc	122100
caagtatttg	aaatcagccg	cgtgcagaga	aatcagccgc	ggatgcagca	gatcactctt	122160
ttcttgacag	gcctgtctac	tctgatgta	tatcagaaag	ctctgaatct	gggaattgtg	122220
ttccctgaat	tggataaaca	gaaatgctta	gatgatcagt	gtttaaanaa	aataaaccac	122280
aggtaaattt	agtttggaa	tcagcaagcg	tctcatttca	gccctctgag	ggcaaacctac	122340
agcttttcat	aaatgtaggt	aaatctctg	ttcttgacc	cttctgacc	cagttttctt	122400
ttataacctt	ctgtattgtt	ccattatcct	gaaataacct	taatagatta	ggctgggtgt	122460
ggtggctcat	gcctataatc	ccagcacctt	gggaggccaa	ggcgggagga	tcacctgagg	122520
ccaggacttc	gagaccagcc	cagctgggcc	aacatggtga	aacctgtct	ctactgaaa	122580
taacaaaaat	tagccaagcg	tggtagacag	tgcctgtagt	cccagctact	cagaaggctg	122640
aggcaggaga	atgtcctgaa	cccaggaggg	aaaggttgca	gcgagctgag	atcacgccac	122700
tgcactctag	gctgggtgac	agagttagac	tccatctcaa	aaaaaaaaaa	aaaaaataat	122760
ggatacaatg	attttaacc	taatagttaa	atataaaaaa	tatcattctt	taatgttaat	122820
gtaaaggtaa	aatlaagaga	agataaatag	taacaagcat	tttagtatgt	gagtgcccaa	122880
ggctccccg	tggtaggaag	aaaaaataaa	tcccataaag	tgtccacgat	gctcatagag	122940
agcagactgc	tccggltta	aaccgctgct	cttaggactg	tgtttttcca	gctatgggtg	123000
gtgggggatg	agtaaccttt	tatttccatg	agatgagaaa	aatgaattac	tagaagtatg	123060
aagcacaaaa	cacagctgct	ctttttttat	ctggactcag	cagctataaa	attgctctat	123120
ccagttgcag	aagttctctg	tgcttacctt	tgatgcccc	tcggttagtg	tgcatctctt	123180
ttcaggclgg	ctccccagatg	ggagctggct	ccaggcgaca	ctgggtgctc	tgctccagga	123240
ggctcttctg	tgggccctac	cccggccctag	cccctctctt	atggactctg	tcacctggg	123300
tttgattcac	tcaatctgtc	ttaccttttg	gtgagctgtt	agagtctctg	ctatacttca	123360
gcacttgttg	gtgtgtgtg	gtacacatga	catgttggtc	acttcccagc	tcacttgtt	123420
ctgagtcacc	ctggatttgg	tacgttcatt	ogccactagt	agctggcggg	atatggcctg	123480
cgatttggag	gacttgtgct	gctacaaaat	ggggctgaat	ttgagttgac	actggccctt	123540
ctttatgtct	actgctaata	tttgaatgca	aaatgctgcc	tcttctcttt	cagaggctca	123600
ttacctata	gctgtattat	tgcaaaatag	ataattacag	cttgagtgtta	agtcacgctg	123660
ggctggcagg	acagccaact	gagaaagggc	aagtttctctg	ttagttttca	cattgacaca	123720
taatttacaa	tacagtagaa	tgtacttttg	tatcaactgt	agtcagtaac	agccccctcc	123780
ccaaccaca	taagatalag	agcagtgctg	tcgcttcaca	tagttccctc	ttcctctgcc	123840
atgtcccgcc	ctccccaggt	ctaaccacca	atccgtgctc	tattcagccc	attgcagagg	123900
gtcatagaaa	tagaattctac	aggctgggtg	tggtagctca	tgcctgtaat	cccagtgctt	123960
tgagaggctg	aagtgaaggt	atcacttgag	gctaggagtt	cgagactagc	ctgggctacc	124020
tagcaagacc	ccatctccag	aaaaaaaaaa	tttgaaaatt	acaagcatgt	ccctgtagtt	124080
ccagctgctt	gggaagctga	ggcgggagga	tctcttgttg	aggttacagt	gagctatgat	124140
cgtgccactg	tgtctccagc	tgggtgacac	agcaagacct	tgtctttggg	aaaaaaaaat	124200
agaagaagat	ggaaccacac	agtgtgcagc	cttttgatc	tggccccctg	cagttagcgg	124260
tgtctaccgt	catgcgttgc	acacgtgttg	gtggctggct	tcttctgact	gctgagcatt	124320
atagggctgg	gctgtagatt	gctttcactt	caccagttgg	gaaacagaga	aaaggcagtt	124380
tttaaaaagt	ttaaaactgt	agaattttgg	ttttaccag	tctcttctca	aatcctgagg	124440
gattacagga	aaagtgttgg	tatttcagaa	tattcttagc	ttgatgtgac	ctctctcccl	124500
gttaaggccc	tttctgcaaa	tgggaaggac	gtctctctcg	gtcagaccct	gaaggtcaga	124560
ggggcacttt	gggagtggtg	caacatttta	actgtatgga	ctagaaccac	gagttctcaag	124620
atttataatt	cccacctatt	caaaaagaaa	aaataataat	aataaagtga	gaagaagtca	124680

[0073]

```

atgtaaagtg aaataacctg tgttggggg gaagaagtgt ttttaaacag aatttccata 124800
atgtataccc tgaacgtggt tagagtggg atgtttcatt gggaaacgaa cagtaaaaca 124860
tgaangcagg gagattttct tcttggcagt tggcaacttt catggcagat ggggaatttg 124920
aaaagcaatt gctcaattat caaacatagc cagtgtgagt tctgaaataa aggtgctgat 124980
tgaatgtgca gctllalggf ggattttgtc attcaggcaa gcattttaat tttctgctg 125040
ttaaattctg ttttctttag tttttcatat gtggtttatt gtacttggg aatagataac 125100
tgagagtata tattacacat acaacattct gatatggcaa tatttaaac aacttgtctg 125160
ttttagaact agaattaaac ataatcatct tcagtatttt gcaaaataagc tcaactgcat 125220
ccagaacat tgtcaatgca tetgttgctc cttctagaag acacagtctg tccagcacia 125280
agttacttag tccccagatg tctggagaag aggaggattc tgacttggca gccaaacttg 125340
gaatgtgcaa tagagaaata gtacgaagag gggctctcat tctcttctgt gattatgtcg 125400
taagtttgaa atgcctgtaa acggggttga gggagggtgg gaccgggaga acatcctgag 125460
tagatgacac ttgcctggac cctctggaac ccagactgcc cagtgtcctg ccagctccat 125520
caaaactaaa tctggaatga atgtttactt ctgctctgac atataattgg agaccgggct 125580
tggccttcca tgcactggat tctaaactgg actgtgagag ttgatgcagc tgactcattt 125640
atcaaatgcc cagctattgg cttcacgcct acacgatgct gggcatattt gttaattcaa 125700
gggagcaat ggaataataa taactaatga tttgaaaaac aagataagtg cattgactat 125760
agtggggttc tgattttaa tttttaaaa aagtaatacc aggagcagtg gcttacgct 125820
aaattctaac aactcgagag gctgaggtgg aaagatcact tgagccagg agtttgagac 125880
aagcctgggc tacgggtgaa gacccccatc tctaaaaaaa taaaaaatga aaaattatcc 125940
aagtgtggtg gctctgctc gcaatcacag cttcttgaga agctgaggcc agaggatggc 126000
tagagcgtgg gagttcgaga ccagcctggc aacacagaga aacctgccc ctaccgaaag 126060
aaagaaaaat tagcctgatg gtgtgctgct cctgtgtgct cagctacctg agagactgag 126120
aaggagggat tgcctgagcc cagaagttag aggcctgctg gagcctgac tgtgtcactg 126180
cactttagcc tgggtgacaa ggcgagaccc ctgctctaaa aacaatttt ttaagttaa 126240
ttttagaaa aggtgttaga tgttcatgct cgtattttat gatggattcc tgtttaaag 126300
ccattctctt aaaaaaaaa aaataacttg taggagtttt taaccgtaaa attagcatca 126360
catgtttacc atggagaatt tacaanaaac aaacagagga aataaaacc tctgtaatca 126420
tactactcag agataacttg ctgttagatt tccgtgtaga tctaactt tttctgtatt 126480
tatattaaaa atacllaaaa catatacatt tctttgttac aaacatggta tcttatagat 126540
agtctgtca catagcaaaa cagtgttaa tttctgaat cagaaaagga agccgactct 126600
ccaactgaaa gaggtgttat cctagagact ttttctggtg atggcaattt gttaatattc 126660
actttttgct ttacattctg tattgaaata gttttctgt tttgttctac ttttaaggat 126720
aatataattg tatcatgctg tttttcacag aaatgtaaga aaaaaagata ttaattttgt 126780
aagttaatag aggttgagca tcccaaatcc aaaaatctga aatcccagat gctccaaatt 126840
ctgaagcttt ttgagtgctg acattatggt caaaggaaat gttcatlga agatttcaga 126900
ttttttgatt tagggagctc aacaataag tataatgcac atallccaaa acctgaaaaa 126960
aatctacat tcagaatact tetgatecca aacatttcag ataagggtta ttcaacctt 127020
actgtcagat gatcccaaat gaaaaatatt aatcgttaac caaatgtcaa ggaattgatc 127080
acattttaca gtttctgctt aggattatga atcaagatga aaaggctctg cgtgtttaaa 127140
aatattatata ttttattttt cttataaatc ttaaatgtat caacacttaa gatgtattg 127200
atatgtgaa tccattcata ttttgatta aacaattctg tcaagaccgt ggcagtgata 127260
gaggattttt ttttcccact gaactctcac aaaattggaa aaagagtaat tggagaacc 127320
cactggcttg gccagctcga agccccggag ggggcaggca tgcctgtgga tgggagcgtc 127380
gcagtaccac gctgccccct ctgccccagg atctctgagg cctgcccctt tectttgacc 127440
cttggccatt tgttagtgct tctgagagct ggactgctgt accctacttc cccagggggg 127500
cctgacttca cacagcctct gctgcagtgc gtggttggag gtgacggcct tggtaaatcc 127560
agtttctctg ctctcaatt atttgtctc atacactgta tatttttag tgaggttat 127620
atttgagatg tgtttctcc ticttacct tictggcctt tctatggatt aatacctggt 127680
ctcttctgt gtacttgaaa gtgaatctct catcgtattt ttccttagtg tcagaacct 127740
ctcagactcg agcacttaac gtggctcatt gtaaatcaca ttaagatct gatcagcct 127800
tcccacgagc ctccagtaca ggacttcate agtgetgttc atcggaactc cgctgcccagc 127860
ggcctcttca tccaggcaat tcagtctcgt tgtgaaaacc ttcaactgt acgtctcat 127920
cctgccaaca attgcccagt gcagttttct ctgcccataa aatggagat tgaaatttt 127980
aactttaatt tctgactggc aaaaatgta tcttttgctc ttttcttct cgctgttagc 128040
caaccactct gaagaaaact cttcagtgct tggaggggat ccactcagc cagtggggag 128100
ctgtgctcac gttgtatgtg gacaggtctg tgtgcacccc ttcccgtgtg ctggctcga 128160
tggctgacat ccttgcctgt cgccgggtag aaatgcttct ggctgcaaat ttacaggtat 128220
tgggaaaaaga aacctgata ttgatttata ttgaaaattt agcaggccaa gcaaaacagg 128280
tggctgacct tttctccat aggtgtggct ttgacacggt caccaataga aacatgaaa 128340
tatctgcaaa cttgccattc ctctgtgtc tgatetggtt ctgaaactt tttctagtct 128400
gtccttacta ggatgaactg tacacatcag tttatcctt ttaaatgagc atgaggttat 128460
tttgggttgt acagtgtcac aaacacacta atgtgtttt gtctattaga gcagcatggc 128520
ccagttgcca atggaagaac tcaacagaat ccaggaatac cttcagagca ggggctcgc 128580
tcagaggtaa tgcigaaaac acaggtcate cttgtgttag gagaaccag gatataaaag 128640
atatagattt gtgcgggaat aaattcacag gacaagaaat tgatgtcgt tataggtggg 128700
tttgcctcag aagtgcata atagaaagct tctactttt aaaaacaaca gatctcactt 128760
tatatggagt aaaggacaac cagcaggatc acgtctatga catgagtgga ggcagtttgc 128820
actccttttg gctgtttgag aggtagtatt tagaatgctt gtattcactg tctgtlgaig 128880
agtgggaaaa taggtatca gctttatctt agcaaaatca aagcatatca tctaattgct 128940
aaacaagagt tggcaaatct gaagacatt actgaatcct tggcatgcag gacttacatc 129000
tgcattccgt tgccattttt tctcttcaa gcatttaac acttagttgt gtttgcaag 129060
tcttttagaa gctttatca gaaatcctta catctctat gtgagtgat ttcctagact 129120
gcaaaatag ttaaactttt acctttttt ttccttggg gggggcggaa attgtgtgtg 129180
tgaaagggaa agagagacag cagagaagga gaatataatt atcatgctgt gtcctttgag 129240

```

[0074]

ctgaaattgc	aaaaaagaaa	acacacacac	acatgctttg	atrtcagctct	taagagtacc	129300
ttgttgatgg	tgtttttaaa	tgggattggg	cacaattagg	tggacagttt	ggggcgattt	129360
ttcggctctgt	agggccaaagc	tgttttgtaa	tttgctttat	aaagttgtca	ctctcatagc	129420
atatggtggc	agataaaacta	ttattacttt	tgaccctag	acttagtctt	cagtcagat	129480
gagggagatt	aaaagattat	aaatatcttg	tgccagatga	ggtgatttta	ttttgaaatg	129540
accataaatt	cctatcagtt	gtcttactgg	gatatttgat	agtgaggttt	gtgcatttga	129600
gtcttagatg	atctgtttta	cgtttattaa	gaaagccttt	attagccttt	ataccatgta	129660
tggactgttg	caatgtttga	gtataaatga	aatttctgga	caatattaat	ggagtacaaa	129720
ctgtgatacc	ttagaagtaa	actagggect	gcgtttatat	catgacctgt	ttgagtgttg	129780
atgagaaaat	agctgtgaag	aaaaagtttt	aaacaagttt	catttttcctt	taagaagcca	129840
ctaalatgtc	atccttaggg	tgatatattc	tagaatccta	gtgtgcagag	tttagactaa	129900
gactaaaaaa	aaaattgcac	tgtaatttcc	ttttgtttg	tatttttagac	accagaggct	129960
ctattccctg	ctggacaggt	ttcgtctctc	caccatgcaa	gactcactta	gtccctctcc	130020
cccagctctc	tcccaccctg	tggacgggga	tgggcacgtg	tacttgaaa	cagtgagtcc	130080
ggacaagaat	agtgtccagc	gtgtctgcat	gcgaggcaca	gggcagagtg	cctctgtcac	130140
ctgaggcaga	tacagagagt	gcagaggagg	tgcggtggac	ccaaggagtg	ctggcgctct	130200
gctcggctca	atgaagcctg	ggttagagac	ctggggggac	catcaatgtc	cgagggagca	130260
aagcagtgct	gatgtgggac	cgtttcggta	ggagtcgag	gtgagtcgtt	agtgggtgac	130320
tcaagggaaa	gtcaattgtg	gcctcagcgc	ccttgactgc	acaggccttc	aagcacatgt	130380
cagtgcaatt	agcctccctc	catcgctca	tacctctctg	ccacctgtga	gttgcactgc	130440
cactgccagc	catactggta	tgttgtcagc	acctccactg	ctcatactc	accgttaggg	130500
accacttggg	gccttggtag	agccttggta	ctctactttc	ctggagagag	tttagcttat	130560
gaatatgaat	ttagatttca	aaaaccagca	gcccaagtat	aagaaaagca	aggttcagtc	130620
ctgccctctt	aggctctatt	tgctaagcat	ctgccctgcc	ctgccctggt	tgctgggaag	130680
agatgagcaa	agcagacagc	ccaggagagg	atggcaaaag	ggccgctaac	ccttagtagt	130740
ttagctatat	ttggaaggac	tattagaaat	tcaccagggtg	aagggggagg	ccgtgagagt	130800
accaggtag	gtaacagaag	tccaagagg	aagacctgtg	gtgtggtgag	ctgtatagcc	130860
acaacatgcc	ggccggaggc	cctctcagtt	agcctagtc	agtgttccca	agcactggcc	130920
taggcctgta	gtccagggga	tgtgaagtcc	ccttgaacgc	cacctatcat	gttcccctta	130980
llcalctttt	tcttcccagg	actggtacat	tcactctgtc	aaatcccagt	gttggaccag	131040
gtcagattct	gcgtgtctgg	aaggtgcaga	gctggtgaat	cggattctctg	ctgaagatat	131100
gagtgctctc	atgatgaact	cggtacgggg	ggagcagcgg	aagcaaggaa	tcctcagctt	131160
ttcttgtgac	ttccaagtgg	gatttgtctc	ctcatgtgac	ccacttgttg	acaacacatg	131220
ttgaggactc	cactctggat	ggggacggga	tgacggagag	actccactct	gaatgggct	131280
gggaactggg	gaggactcca	tttcaggggg	ccgggacatg	ggggatatgc	tgatcgagat	131340
tgtttcagcc	acattagaat	ccaaggaggc	aagtcgattt	cactcaacct	ttcatgcat	131400
taaaagaaaat	ggaggtgttc	ttagattaca	gtcalttcac	lgtlltlltc	lcalggcagl	131460
gaggaaggtg	attgggattg	gtgtctgtct	taattcagga	tcittgagaa	gatggagagc	131520
actccctcag	ggattagggg	agactcgaga	tggaaatgaa	gattttacta	cttacaggtc	131580
ctggcgggta	catggcatgc	ccagaggccc	ctcacactgt	gaagtgggg	gcatgtgagg	131640
gaatgaagtg	tggtcctggg	cactagggtg	ggggacctga	gcggnnnnnn	nnnnnnnnnn	131700
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	131760
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	131820
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	131880
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	131940
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	132000
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	132060
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	132120
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	132180
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	132240
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnngagaaa	cctcctggtg	ctttagccgt	132300
gcgttgatac	acagcagatg	ggaggggaagt	gggcacccgg	gaggacaaaat	gcatgatagag	132360
gctgggggtg	gaggcaggtg	ttcatgaaaa	gagaccttac	aggaggggca	acacaacagt	132420
gtgtctctgat	gtactgaaga	gctagactga	aaagaacagg	agaattcacc	caaaaatccat	132480
ttactaaaaat	tgtttatcct	tttttttttt	gagacgaagt	ctcgtctctg	tcctccaggc	132540
tggagtgcga	tggtagatct	tggtcactctg	caacctctgc	ctcctggatt	taaacaatc	132600
tcctgcctca	gcctcccag	tacaggcatg	cgcccaccac	gcccggctaa	tttttgtatt	132660
tttagtagag	acgcggttcc	accgtgttgg	ccaggcttgt	cttaaacctc	tgacctcagg	132720
tgatctccct	gcctcagcct	cccaaaagtgc	tgggattaca	ggcctgagcc	actgcgcccg	132780
gcctaaaatt	gtttatctta	agattcatgc	agtgaaaact	aacttactga	gtgataaatt	132840
gtcttagtga	tctgtttatt	aggttttcta	aatttgctaa	ttgggctttg	aacagctgta	132900
aaagttctga	ctgtaaaaga	aagctgcaac	ttttgctatt	catgatgctt	ttctgaaat	132960
taaaactaaga	tagatgtttt	acctgaagaa	ttggcccca	atcttataaa	tggttaaaca	133020
aaaaagggtg	ctaaaacata	atccaaattg	tcataggaaa	taccattttt	ccaacaaaa	133080
ttttgtcatt	catatggcta	cttttactta	tttcagctgc	atltgacat	ctttttcaaa	133140
cttcagggat	ggctgggtga	tcacogagat	cttggatgac	actttagctt	tgattttctg	133200
tttttatgaa	ttaaaattgt	cataccaaaa	tttttacttc	aagcaaatcc	aagagcataa	133260
aaaattaaaa	tatcacttaa	agtaccaaga	gagaacagaa	atatatttta	ctaagcgtac	133320
gttgaatgaa	gttgttcaaa	tatttgaac	aggcatagag	tagaattttc	tlaaaaacal	133380
ttttgatggt	ataccaatct	gtgttttctc	agaaacattt	gccttattct	tttttctgtt	133440
gtgtttttct	tacctgattg	aaagctccta	atctgttgtt	attgtttgtt	taacctttaa	133500
tgctctgatt	tcaggagttc	aacctaagcc	tgctagctcc	atgcttaagc	ctagggatga	133560
ctgaaatttc	tggtggccag	aagagtccgc	tttttgaagc	agcctgtgag	gtgactctgg	133620
cccgcgtgag	cagcaccgtg	cagcagctcc	ctgctgtcca	ccacgtcttc	cagtcggacc	133680
tgctctcaga	gcggcggccc	tactggagca	agttgaatga	tctatttggg	aattaaaatt	133740

[0075]



aaaatattac	ttatatttag	aaaggttcca	gggccagtat	agtactttgc	accaagtaaa	133800
tatacaataa	aggcgggtga	tctaatacag	cgaaagcgtt	tacagaggca	gctaaagagc	133860
agcactggtag	gcctcagcgc	agaatattctt	cctgcgtggt	tggcactttg	ccgttcattg	133920
acgtfggtcag	ggacataggg	ctctaagccc	ttgaggaagg	ctgggcacaga	cctcagggga	133980
gatgcagccc	gaaactacat	gcagtcattg	ggatggatgc	gtagatgtgc	cattgaggag	134040
caatgtcttg	tgctttcatc	agattctcaa	agaattgctt	gactgccttt	cgaagggttt	134100
gcactctgtgc	tcattgttgc	acccaccacc	gagggccttc	tgtttcaggg	gatgctgcgc	134160
tgtatcagtc	cctgaccact	ctggcccggg	ccctggcaca	gtacctgggtg	gcggtctcca	134220
aaactgccag	tcacttgcac	cttctctctg	agaaagagaa	ggacaccatg	aaattcgtgg	134280
tggcaacctc	tgaggttaaga	ggcagctccg	gagctcattg	ttgctgtggg	aggggacacg	134340
gggctgacac	tggagagggt	aaagcagttt	tatttgaaaa	gcaagagctc	tgaccaatcc	134400
agtcactatt	ctgtctcagc	ctggcagtaa	gtcttgtcac	cgtcaagtta	ttgtagccag	134460
ccttcacctt	tgccctcgca	ctctcaccgg	tggcctgtga	ggtcagccag	gtccccttct	134520
catctgcacc	tccagtggtt	tgtggatcgt	aattttagag	acttgaaaaa	taaccatctg	134580
taggtacttt	gtgtcttaag	ttggcctgga	catgtcagcc	aaggaatact	tggtttgtgt	134640
tagtgcttgt	aattagcccc	caaaacatgt	acacattctg	gatgcattaa	actcaggcct	134700
gtatccttaa	agggccatct	ctgtgtctgc	tgccctcagc	agggacacac	tttcagacc	134760
cacagaggct	ccgcctccac	ctcacaccaa	agaaagggag	gagtcctaaag	ggcatcagtt	134820
ccgttactca	caaaatgata	aatcacacct	tattctgaac	cagggtggagt	cagatgggtt	134880
gtgatccctg	tccttaggtt	ttcagcttag	tggggaagtg	gaaaagccag	cgtgtgatca	134940
cagcacaggg	tgattgctgc	cgatttatatt	atgtgcctgc	tgtgtgcagg	acaacatact	135000
ttacacgcat	catcttattt	gactctcaca	actcctctgt	agataggctc	tgttactccc	135060
atgttaccag	tgaggagagc	aaggcttaga	gaatttcagt	gactttccca	ggctccactga	135120
gctaggaagt	agccattctg	gcgtttgaac	tcaaggcctg	ctatccctag	aaccacacgt	135180
ctcaaatca	acctctgagg	ctatgccaga	ggcaagcccc	agtgtctgtg	gcgccccagg	135240
gaagaacctc	tggcctgggt	gccacgtagc	ccaggagaga	tgtctacagg	agccccacag	135300
gctgaaggag	agaagggcag	cagagttaag	ggggcattct	ggcagagagg	ggactggcac	135360
cttggggaat	agctgggtca	ggactgaatg	tcatggagtc	aggtcagagc	tgtccttctg	135420
gaggggcaagg	gcactctggac	ctgcttcccc	tcaatgcttt	ggacggttcc	accacaactg	135480
attcacacgg	ctcccccaaa	tgaaggtaca	cgagcgggca	ttctgtgact	tggtacttcc	135540
ctttagggccc	tgctctggca	ttgatccat	gagcagattc	cgctgagctc	ggatctccag	135600
gcagggctgg	actgtctgctg	cctggccctg	cagctgcctg	gctctggag	cgtggctccc	135660
tccgcagagt	ttgtgaccca	cgccctgctc	ctcatccact	gtgtgcactt	catcctggag	135720
gcccgtgagt	ccccatccgt	gaacaatggg	ttcctatcct	agttccctgc	tagttcacca	135780
tgtttatatt	ttgtgctgcc	tgtttgccag	gtactaagct	aggaattggg	gatggagagg	135840
tagataaaat	acgcatttagg	aagggctggg	ctccatctct	tttttttttt	tttttttttt	135900
gagacggagt	ctcgcctctgt	cgccaggctt	ggagtgacgt	ggccagatct	cagctcactg	135960
caagctccgc	ctcccggggt	cacgccaatc	tcttgctca	gctcccag	tagctgggac	136020
tacaggtgcc	cgccacctcg	cccagctagt	ttttcgtatt	tttttagtaga	gacggggttt	136080
caccgtgcta	ggcaggatgg	tctcagctc	ctgacctcgt	gatccgccc	tctcgccctc	136140
ccaagtctc	gggatctacag	gcttgagcca	ccgcgcccgg	ccgctcccat	ctcttactct	136200
ccaatatatt	ggagctctaca	ctggaattta	acttgaattt	gcttttttag	tcattttatt	136260
tagatatttg	aatctcagct	ttcatcaaaa	ttacttctaa	attttatgtc	tctgtgatct	136320
ttggtcttag	ctgactgttt	tatgcattta	gtcttatatg	atcgaagggt	tagtaagatt	136380
acgttcagaa	gattgttttc	tgttcaaatg	cttgtttcta	tactgcacta	taatattaac	136440
gtactgtaaa	ataaaagtgg	cttattcttt	tcaaggaaca	gtatcctcaa	caagggttat	136500
tagccacaat	ttttaaaaaa	ttggacatca	tggtttacat	gttggagggc	attttgaagc	136560
tttgtatttt	caaatataac	attatagagt	gatgttttga	tgtttcataa	ttgttttcat	136620
ctgtgcattt	gtggccagct	tgaaaacaaa	gatccaggga	ttaatactta	aaagccagac	136680
ttcttggggg	ttatagagat	gattttggta	gtaatgaatc	ttgagccgctc	tgataataac	136740
ctcgggggtg	gagatggcca	acaggagaga	gtcaggggac	ttacaatct	gaatgaaatc	136800
tgaagtacaa	atcttcagac	atagccact	aaccaagaga	ttggtacctc	agtcataat	136860
tgtctgtttg	tctaaaattg	gttctaagaa	atctaggctc	atctgtctat	ccctttgaac	136920
ttttgtgagg	ctgcacaaat	gtaaaatfff	gaatgaaaag	cactgatgga	agctctgtgga	136980
aatctctctg	ttgtttctgt	tgtaatftta	gttgacgtgc	agcctggaga	gcagcttctt	137040
agtcacagaaa	gaaggacaaa	taccccaaaa	gtcatcagag	aggaggagga	ggaaatagat	137100
cctaacacac	agagtaagtc	tcaggaccca	ttctttctta	catgtgggtc	ctccaagact	137160
taaaagtcat	tcacagagac	gtgcgcctg	gtgagtgtgc	actcctggaa	gcgcaccgta	137220
gctcggctgt	gtcctgctgc	tcctccctcg	ccgtgggagg	ctttagtcca	ttgcttttgc	137280
acactctttt	gtttcacctg	atccctgtgc	atcggtctgt	ttctgacct	acagagcagc	137340
tgggatgcct	ctgggggagc	ccttccccgc	tccagcactt	ccacatgcgg	ttactctggg	137400
ctcctggagg	gcaggggaca	ggtttgtctt	ctctgtgttc	tcagaaatta	atgcttggcc	137460
cctgggtcagc	aagcagcaac	cttttgttga	gtgatactga	ataaaatcat	gtttcccaca	137520
tgagtattca	gtaacctcag	tgtcaggttc	aggcatctgt	tttgggtgat	atttaaaaga	137580
aaattccact	tttctacag	aaaaaaaaaa	ataaataaat	ctaaatccca	gtgatttaag	137640
ccagttatga	acttagacat	atactacggc	ttttcatgcc	ctttctccc	agttctagag	137700
tagtattttt	ctaggaaaat	ggtggcaatg	cctgttgaga	ggaaaagttt	ttggccaagt	137760
gtctttcgtt	cttgccaggg	gccttaggct	gctggggcta	cttcagtttc	tttagcccag	137820
tgtctggcag	ggaatgctcc	ctgtagcctg	tcccacagag	gcaggggtgc	ctcacctggg	137880
gcctgtccac	gcattttaca	cagcaccttt	acttggagca	tcaggcatct	tttcccggtt	137940
ccgtggetca	ggaaacacac	cttttcaatc	atgagttcgc	cagtgccttt	gggctttttc	138000
tcccagcttt	tgtgcaatcc	tagttatgga	tggagttttc	ctgccttttag	tcttctgcat	138060
agtacttttt	tcttctggtt	cccggttcga	ggttttghta	ttaaagaatg	accagaagc	138120
agtggtcttt	tcttttcttt	tctttctttt	ttttttttga	gacagagctc	ggctctgtgc	138180
tccaggtctg	agtgacgtgg	ccggatctca	gctcactgca	agctccgctc	cccgggttca	138240

[0076]



cgccattctc	ccgcctcagc	ctcccagta	gctgggacta	caggcgcccg	ccacctcgcc	138300
cggctagitt	tttgiatit	ttagtagaga	cggggtttca	ccgtgttagc	caggatggtc	138360
tcgatctect	gaccctcgtg	ttcaccctgc	ttggcctccc	aaagtctctg	gattacacgg	138420
ttgagccacc	accgctggcc	agcagtgcca	ttttcataca	cagccaaggt	cttctctgaa	138480
ttttatctc	gaacctctgt	gggtccctca	ggcttcagtt	tgtgatttca	tgatttcttg	138540
ttgtacacta	aggaatatga	aaacaccacc	ctccctactc	tgcgtcttcc	agccgatggc	138600
acctcaggct	cttggctctg	tgettctgtg	gcgaggataa	gaatagtgcc	aaccatgtgg	138660
attgagatag	atcagttagt	ccatccatgt	caagcacctg	gaatggatga	cagtcttgtt	138720
gtgaatactc	aacagatgct	accatgactt	tagttagatt	tccattgctt	tgaaacagtt	138780
gagacatctc	agagctttga	gccagagcag	tgggccctga	tgcaggttct	gtttggttga	138840
agatgattgt	gcttattccc	tgtggccctt	gtagaccgga	gtgggaagct	tgcttgattt	138900
taatcacctc	gataggatct	tacttcttaa	aggtcatcca	ataaataatg	agccaactca	138960
ttagcctggg	gcttaattgc	ttagtcctaa	tgagaagtca	ttctctatcc	taggaagtig	139020
cccaaacctg	agaatctcgt	ggcctgtggg	tagtagccac	ttactacaca	ttcactgact	139080
caacgaatca	tatttttagt	agatacaata	ttctagactc	aagacaccat	gatgtggatc	139140
ttcccagggg	tgtgacgtgt	tcctcggcgt	ctgccttggg	agtttccatt	tccatcagaa	139200
ccatgcccca	gggcccctca	acactctgat	ctaggaaaac	cagtgaagca	aggatgacag	139260
cgtggccctt	tgataaccagc	tgagggacag	acacaggtcc	tgggagacca	gagaagaca	139320
aggggcagag	gaagtgtcct	agaggggtgg	ccagagggct	gggaacgaag	gccagagctc	139380
aggttcagga	ccattccagc	aatcccagca	gaaaatgggg	aggattgtat	ggtataggcg	139440
gatatgaagg	aggtagactc	tgcaagcttt	cagtggccaa	ctcattctag	gtgattccac	139500
aattacagct	tgagcagctg	cttgtcggtc	atgcttctta	cactgggcaa	gtagaatgtg	139560
tttttaaaa	agtctctctc	taaccattgc	ttgtttagat	cgaagtata	tcaccgagc	139620
ctgtgagatg	gtggcagaaa	tgttggagtc	tctgcagtcg	gtgttggctt	tgggtcataa	139680
aaggaatagt	ggcgtgccgg	cgtttctcac	gtcagtgctc	aggaacatcg	tcgtcagctt	139740
ggcccgcctg	ccccctgtca	acagctacac	acgtgtgccc	ccactggtga	gtctggtcgt	139800
tcctgttaga	agaccaagta	cggtgaaacg	catgggtaag	cccggggctg	ggcacaccgg	139860
agagggcagg	gcagagctcc	cgcggcccag	aggctgccag	ctgtggttct	ggtgccagct	139920
gtggttctg	tgccagctgt	ggttctgggt	ccagctgtgg	ttctctgtcc	aggtctgctt	139980
cctcaggcac	cgtatgtgga	ggtcgttagt	agaataactg	ggttttctaa	aatgaagtga	140040
ggcccacat	ccctaagaga	ttagtgttag	acttgattct	aaagcaacta	gaccactttg	140100
cttactggta	gaccagaaa	cacactccct	cgagttagtg	agattttctt	ttgaaaataa	140160
ttactgtttt	tctacacaat	tttgcgtgtg	tcttcagaat	cggtttaaag	taggtgttat	140220
tgttggccac	agtaactcat	gcctgtaate	ccagcacttt	gggaagccaa	ggcgggcaga	140280
tcacttgagg	tcaggagttt	gagaccagcc	tggccaacat	ggtgaaacc	cgctctact	140340
aaaaatacaa	aaattagcca	ggtgtggtgg	tgtgccacct	taatcccagc	tactcaggag	140400
actgagacag	gagaatggct	tgaaccaggg	aggcggaggt	tcagtgagc	cgagatcacg	140460
ctactgcact	ccagcttggg	caacagagca	atattttgtt	tcaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	140520
aaaaaaaaaa	aagtagggtg	tattgatcag	gatgcttgtt	tcagataaac	aagagcttag	140580
cttgaggaga	gtgagggttg	atggaagggg	actggcttct	gctcagtgaa	atggcatcat	140640
ccccaccag	cttgcctgaa	taagatgatg	ggacctgttc	cttagggact	gcagcatcct	140700
caggcaagaa	agaaaaggcc	accggcaggg	tgtgagccag	caggataggg	tcagtgacaa	140760
tggagctggg	tcccagggaa	gaggcttctg	gctgcttgag	aaggcgcgct	gcccgtctgc	140820
gtgcgcgtgt	gtgtatgtac	gctggagagt	ctggggagge	ttgctccaag	gacacagtat	140880
ttgatcttga	gacatgagga	gggttctgcc	gcaggcagtg	aaggtattca	gatggagagc	140940
tcattcggaa	gaagaggcca	ggccttgggt	gtgctggaag	cagttgcaga	acagggagtt	141000
gtaagctttc	ctaggaagag	cagcaggagt	gctggagaag	caggccaccc	ttgctgcatg	141060
ggggttgcct	ttggcccacc	ctttgtgca	cggcgagtca	ctgtgagttc	gttagcatct	141120
ggttctgaaa	cagtaactgc	tcctttggag	gggctcgggg	agaccatgta	ggagggcaca	141180
gtcaagaggt	catgtctatc	ggaacacact	tgaggatatg	ccaggacgga	ctgcatgctg	141240
tagataaaat	tcctctagca	agctcttaac	cggcattgag	gagttccctg	agtgcggtca	141300
tctggaagc	agctgtgaaa	ggcaactgcag	tctccccccg	ggcaggtacc	aggagcacag	141360
gggagcagaa	ctgatttaaa	gagagggctt	tcctgtggtg	aggtagagaa	tgagctggtc	141420
attatcatag	aaccctctct	cctgtgtgca	gatgcgctgt	gggaatcctg	gggttccgtt	141480
gggtcctctg	tcacctcact	gaagcagatg	cagctgagct	ggccagacct	tcagctgac	141540
ctgccacttg	aacagcatca	agcctgcctc	tggattcttc	tgtgcacggt	gcttgtctaa	141600
tcacctcatg	cacagagaac	tgtacttcag	agtttacaga	aataagctgt	atggttcatt	141660
ttcgtgectg	cttgccaaca	aacatactct	agctgaactt	cattgaacgc	ctgcctttat	141720
tctaacaacac	catctgctgt	ttgtggcgca	ggggtgctgt	ctctaactcc	tgectgcctc	141780
tcccagcatc	cctgagtggt	gtgtgccagc	agcctcaggg	tgaggacagg	aagtgggagg	141840
gcagagcaga	tttggaaagg	ccacttgatg	gggaaggaag	tcccaggaag	cagttggagc	141900
tgttttctgg	gggagaaggt	gccagcttgg	ggacagtggt	gtagttagga	ggaagcccag	141960
tggagagaag	tggggcttcc	tgcttccctca	cagtgtgtct	gtcctgactc	agctcgggtg	142020
atgtcacttc	cttttcatct	tctcagtggt	ggaagcttgg	atggtcacc	aaaccgggag	142080
gggattttgg	cacagcattc	cctgagatcc	ccgtggagtt	ctccagga	aaggaaagt	142140
ttaaggagtt	catclaccgc	atcaacacgc	taggtactct	tggggcctct	ttcaggtcac	142200
catcgtcggg	catgtaccgg	gaggaaatcc	agagccccag	tactgggac	ttctcatttg	142260
actccagaaa	agatttaagc	atgataataa	tacaacctg	tgtgaataca	ttttgcagtg	142320
tcagcaaaa	tccttttact	gagaaaaatg	atcccagttc	ctgtgttttg	tggettgaat	142380
cccagctttt	tatatctctg	gcttggttga	agtcagga	gattcatgtg	taacagacaa	142440
cgtgaggcca	aattctgect	tcgattttgc	attaggctc	aacagtggca	gcgcttgtct	142500
cggagtgtgt	tctcgtgttc	accagctcga	tcctgttgtg	tctcactggt	gcgtttctc	142560
acatgggaac	aagcagacgg	gagcagatgg	agtcaagtct	cttagcactc	gccttctctc	142620
gagcctagag	gcagcatggg	gagaaaagcg	gcttggggct	cagacagctc	tggtctgctt	142680
ccagccctct	gtagctgagc	agcgcggaac	aagtcttctt	aacctctaga	gacctcagtt	142740

[0077]

```

tttgcacaaat gtaaaatggg agtcacgtct atttcataga attgttgcag atttagaana 142800
tacatttctt ttttttttt gagacggagt ctcggctctg tcaccaggc tggagtgcag 142860
tggecgatc tcggctcact ccaactccg cctectgggt tcaccgatt ctcctgcctc 142920
agcctcccga gtagctggga ctacaggcgc ccgctgccac gcctggctaa ttttttggat 142980
llllagtaga gacagggttt cattgtatta accaggatgg tctcgatctc ctgacctcgt 143040
gatccgccc cctcggctctc ccaagtgct gggattacag gattgagcca ccgtgcctgg 143100
cctagaatt gcatttctaa acaagtgtta gcccttatt ctaaataagt gtcgaaatga 143160
ataagtcacc actttcgecc ctatttgatg gcaagagggt tgatcttgtg gtgggattgt 143220
aatcagtcag tectcagtga ctgtgccctg ctgtgggtgt tectgaaag ttcttctctt 143280
gtcctagaaa gtctggcagg ggcaccctgt ctccactgtc cagtcttctc cccaggccct 143340
tcaggcttct gcaaatgtga ggcttgtttt catcccagaa ggttctggca gcagagcct 143400
tgcgtctact gtccccttta gtttaattaga taattcaatg tccaaaggga accctlgagca 143460
ggaacctcaa gccagctgcc tcacggagct cctcctcttc ctactgtga agattgggtg 143520
cagtgccctc ctggctctcc ccttgccctaa cagagctcc tttgcttact tgggtgccc 143580
tggccttga cccccggca gactgtcgtg acccaagact gtgctacagt ccttgtttt 143640
gttcatgctc atcttcttct tggttcattg ttttccctgt aatgtcaatt gttttattg 143700
tctgtatctg tctctgaatc agtctctcac gctctctctc tctctgtctt ttgttcttct 143760
tttaccaggt ttatcacagg gacccccgat gtccatttct ctagtctctc tgcctaaage 143820
accctactct gtcttctgg ccttatcaca agtggcgtgt ctgctcaga catcatgatg 143880
ggggcatgaa gcacagctgt cagaacaac tgttcgttag gtacactcga attcagctca 143940
tcaataggaa tggagggtct atcagatgtg ttttactga atccctgttc nnnnnnnnnn 144000
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144060
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144360
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144420
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144480
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144540
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144600
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144780
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 144960
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 145020
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 145080
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 145140
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 145200
tttttctc taccttattt tgagagagta gccagatggt gcttgactg atattccaga 145260
gcaggacaa agcccactga ggtttggggg ctgcaattac caatggctgg aatgcattg 145320
attacggctg ttccatggt aaggatcaat aagattgtgc tcttcttggg aagatcttt 145380
tagtttattt tattggtatt cagaggagtg taggtgaaat taaaatgaaa aggcatttta 145440
taaaggccgt gtagtagaca tggtttcatt ttctaatgt ctgacagaga ttttatttag 145500
cttctcgaag tgttcacgta cattacgtta atgtgatact aagagtaact gtactctggc 145560
acagcgaagc cagcagaatg ggaagtgtg gaatgcaggc ccttgattct gatagaaggt 145620
gtggtatgaa ctgcagaaa tgacagtgtg gagggtagac atatgtcaca agtcatcaag 145680
attgtcttta aattcatcca tagaagctaa caggttgctc taagcaaac ctcctaaatg 145740
tatgagggaa tcaaggata attatcaaa aagtaattca tggttggagt tttgtccca 145800
aaggagctct tgattgaaa aatgggtgtt tgcccacag attgtttcag ggtccgtatg 145860
tgcagaggcc gtgcctcgtg ccccgtagc tcagcctgac agaagtcctt tggtagcact 145920
tagggacttg gttagcactt ctcccttctg aggcagggtg gactctgggt tctgcattca 145980
gagctggctg tgggtgtctt gctgttcttg ttgacctgtg ggctctctt ccaggaagc 146040
acagagagga cgcagatcaa cgtctggcc gtgcaggcca tcacctact ggtgctcagt 146100
gcaatgaccg tcctgtggc cggcaacca gctgtgagct gcttggagca gcagcctcgg 146160
aacaagctc tgaagctct ggacaccagg ttgectgaa tcccactgt tctccaggac 146220
atcatgggtg ctgcggacag tggggtccc gctgaagcat ccagcagctt ccccaggct 146280
gttttcttt gtgctagaa ttgaaacgc tgtccatgtg gctgtgcag gaggtgcaga 146340
cccaaagggt gcctctggc cattgaggag ctggaacgc gacgggaact gacatgggt 146400
lalgggcat ttaggggtaa acattagcag agcaagaatg agcgggcaag tggtagaaca 146460
cccacctaa ggcctatgga caggtgctca cttaggaagt gatttctgt tggattaca 146520
ccaggttctt ttaggcagg gggagggaaa gttctggcgt tttcacttg taagatttg 146580
aaggaacaa aacactctt acctttttc tgaatgtag gtttggagg aagctgagca 146640
ttatcagagg gattgtagag caagagattc aagcaatggt tcaaaagaga gagaacatg 146700
ccacctatca ttataccag gcgtgggac ctgtccctc tctgtcccg gctaccacag 146760
gtacctgagg gagagggtg ggggtggctg tacttgggt gggatgagaa aagactggc 146820
tgcctaccac accagttatg caggaagacc tgagtglgt ltagtlgga ggctgtggt 146880
ctaatagct gccctattc taagcaggag tcttattcag cccagggag gaaataaaat 146940
ctggaatgaa attaggagca ttatctctg ccagtcaatt ctacaggct gtaagaacag 147000
caggtattaa aagtgaatg agttccttat gtaagaact caaccgagt catctacaca 147060
agctgaatct ccagctttc ctaagaaccc aggtgtggca gtggctgcag ggcggggcac 147120
agctggccct gagcaccgc ctccctgcac ctctcccct cctggccct gtctgtcgtt 147180
gccactctc ccaccaagcc tgccagttgt gtgctgccc tatcacagcc atcagagttt 147240

```

[0078]

gtcacctggt	ttaaaagaag	ggagttgtgt	agggatctgg	ggatgcacat	ttttcactga	147300
acagtatitt	agcatagagg	tttgtgattc	cctggttatt	taggagttaa	agcaccttaa	147360
aggctttaat	tgcagaaagg	tctatgtgga	catgcaatgt	gttatacgca	gtgtctatga	147420
ccctcaaatg	tttattaggg	tattgaaata	aactgagcac	ttggagggcc	atggatccag	147480
cttcaaggag	ttcataggtc	aggaggaccc	aggagcaatg	acctgtcgta	gacggcagaa	147540
aagaggggca	cagaggtggg	ttgggggcat	acacaggcag	ctcctgggagc	tccaaggaga	147600
gcaagtgcct	ccagggaagg	gggtgtggag	gctccttggg	aggaggcgag	ttgatgctgg	147660
ggcttggcag	agggttagct	ggggacattc	ggctggaggc	tgttgtctgg	gaattggggg	147720
gatgccacg	agaaagacat	gcggaggttg	tttggcctgg	ggcgtggggg	gtgtgagagg	147780
tcgagtgagg	gcattatcct	gctcccgcct	ctgctggctg	tatctggtea	gcctgggcac	147840
cgaggcgsgt	tcaggaaagc	actgttcaca	gatgcttate	tgagtecccc	agannnnnnn	147900
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	147960
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	148020
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	148080
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	148140
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	148200
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	148260
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	148320
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	148380
nnnnnnnttg	cagtgagcca	agatcacgcc	attgcactcc	agcctggggc	gcagagcgag	148440
actctgtttc	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaatcttt	aatgttcatt	gtttttgtcc	148500
tttttatcc	taggtcccac	aagcagagaa	aatattactt	ttgtttttat	ttatgttctt	148560
tattctagaa	agtagttaag	agacctcaca	tgtagtgata	gagatgtata	taagagacag	148620
tgagaggggc	tgagctggac	ttaagcaagg	acctgagac	accaaaagg	gtgaggacag	148680
agtggagtta	gctgagatgc	tcaggaggaa	gtagatgcca	tgaagggtc	tgtttgtggg	148740
ggctgcaggc	ttggccctga	gttgcctgtg	ggccagtgtt	tggggggggc	ccagtgtgca	148800
ggcagacagc	tcggccactt	tgtggcaggt	cacgttggtc	tgtgctctg	tttctctctc	148860
aggtaagtga	agggatttaa	gggtccaggt	gtggtggctc	acacctgtaa	tgtataacat	148920
tttaggaggc	tgaggccgga	ggctcacctg	agctcaggcg	gttgaggctg	cagtgagcca	148980
tgattgcacc	actgcactcc	agcctgggca	acagaccaat	actctgtcac	ttaaaaaaag	149040
tgtaaacaga	aacacagggc	catttacata	tgatggcaca	tggcaggagc	cccacaggtg	149100
tatgctcagg	ggaggggcca	gctttgctgg	ctgacttgca	cctatccctc	cacctgtgca	149160
tgtgtcttct	gctcactggg	ttccttggtt	agtgaacca	gttgtgcagg	acggttccct	149220
tggttagctt	tgttgcagtg	gaaatgggtc	aggatatggt	gtgtagaagc	acttatgagc	149280
tctgagagtt	tcctcttatg	acttctgggc	ctgcagcctt	cacagcagaa	accccatgat	149340
gtcacacgcc	tgtttctggt	ccctgctctg	tgcctgttac	tgtcctgttc	tgtgcctgct	149400
ggtttcagtg	acaggaggca	gggagctgct	ggaccagcct	tattttttct	agacatagtt	149460
ggaaaaagaa	gtcacgctct	tctgtcctct	cacctttgac	agatgtttcc	acctcaagat	149520
aagtggacat	ggccaatag	acgcactgta	cttttccctg	atgtgtttct	gaagggcagg	149580
ctgagagtga	gaggcctgga	gctcactggc	tgcctgtggc	cttgtcctgg	ccccggggag	149640
actggctcgt	gcccagagata	ctccctattc	cccacgcccc	actgcatttg	cccacatcct	149700
tcgatgtttg	ccctgtgtcc	aatgtctgca	aaccgactgt	catgggatta	tactggggct	149760
gaagtatagt	gccacccctg	ccctgtcggg	gacgttcagc	cccagatgac	actggactga	149820
gccactgctt	gcttttagga	aaggggggtg	gggttatggg	tctgggcttg	gggagcacag	149880
gggtctgctc	ttggcctgag	aattgttcat	acagactccc	tgcceactec	ctgcaggsgt	149940
gctgggtccc	aggggggaaa	tggcccttgg	tgccaaagac	gtgagtggg	cctaggggcca	150000
gtgatgatgg	agaacagctt	tttatgggca	cacagcccat	agcactgtgc	caagtgtctg	150060
aggctccag	agaagcaggg	agaagaggag	acagtcgagg	tgtgtcagc	acgtgggtgc	150120
tgtgtgatct	ggagcgcggg	tcacagaggc	gcggggacgc	tctggcctgg	ggtttaccac	150180
aatgactgcc	agtggcggag	atcggaaaag	aaatctcag	cgttggttcc	gtgttttggg	150240
gggttccgtg	ttttgggggg	ttccgtgttt	tggggggttc	cgtgttttgg	ggactgcatt	150300
gagatctcac	ttacgagtga	gagcgtcccc	ttcgtagagc	ctctttctgt	gtcgcctcct	150360
cagccgctcc	tggggcttgc	tgactcctga	tccaggccct	tagcgtgtgc	tggagcttcc	150420
cagcagcagt	ccagccccca	ccccaccctc	tctgtggact	cccttgccctg	taagctgggg	150480
tgtctgaacg	accctlgcaa	aggggcagac	tgttcaacgg	taggcatgtg	ctgagctccg	150540
ggcctccgac	ccgcccacca	ggagcctggc	actgtggctg	cagcgtgag	cagcaccctg	150600
tttctgtggc	aggtgtccat	acactctgtg	tggctgggga	acagcatcac	acccttaagg	150660
gaggaggaa	gggacgagga	ggaggaggag	gaggccgacg	ccctgtcacc	ttcatcacca	150720
cccacgtctc	cagtcaactc	caggttttcc	aatggccttt	ttcttttcta	cagaaatttg	150780
aaatttctta	tcagtcattt	gatttgtttg	aggtgcttct	tgaatgagc	ctctcatctt	150840
ctgtaccag	aaaacacca	tcttgcatat	tctacaggaa	acaccgggct	ggagttgaca	150900
tccattctctg	ttgcagttt	ttactcgagt	tgtacagccg	ctggtacctg	ccatccaact	150960
cagccaggag	gaccccggcc	atcctgatca	gtgaggtggt	tcgatccgta	agtgagcctt	151020
cccattcccc	tcacacttgc	acatgccaca	cgaccacac	acgctgcaca	cacagacagc	151080
ccacaccaca	cgtaccacat	gcaccacaca	cagtcacat	cacacatacc	ccacatgca	151140
ggaacacaca	cagccacat	gcacacgtac	cccacatgca	tgcaccacac	acacacacca	151200
catgcacacg	taccccaat	gcacgcccc	tacacctcac	atgcacacat	acccacatg	151260
cacacaacac	acacatgcca	catgcacacg	taccctcgat	gcacacaaca	cacacatgcc	151320
acatgcacac	ataccccaca	tgcacacaac	acacacacgc	cacacgtgca	cacacataca	151380
ccacatgcac	cacgcacagc	acacatgcca	cacgcacaca	cacaccacac	acaccccaca	151440
cagcccatac	accactttca	tgcacacac	accacacaca	atgccacaet	cgccacatgc	151500
acacacacca	catgtacata	ccacacacat	gccacacgca	ccacacacat	gccacatgca	151560
ccacacacat	gccacaccac	acacaccaca	cacaatgcca	cactcaccac	atgcacacac	151620
accacatgta	cataccacac	acatgccaca	tgcaccacac	acatgccaca	tgcaccacac	151680
acaccacaca	catcacatac	atgcaccacg	tgtactatgt	acacacacag	acacaccaca	151740

[0079]

cgcgtaacc	acacacagac	gcacacacgc	gtccccgcga	gtcatgtctc	ttagtgtaa	151800
gaacaagact	tgccagtgc	ggcgttctgg	atgtgttgc	tgattctaa	ctgcctact	151860
ctccccttgc	tttctgggt	ttccacatct	ccagcttctg	gtggctcag	acttgttca	151920
tgagcgaac	cagtttgagc	tgatgtatgt	gacgctgaca	gaactgcgaa	gggtgcatc	151980
ltcagaagac	gagatcctcg	ctcagtacct	ggtgccccgc	acctgcaagg	cagctgccgt	152040
ccttgggatg	gtaagtgaca	gggtgtacag	aggttctctg	cctgaagcca	tgtgggcca	152100
tctgccttgg	gacctgggtg	tggccagagg	tgccaggtgc	ggctgcctcc	ttccaagagt	152160
tgacccgagc	cggactccac	agccccacgtg	agctgcagtg	cttctcagct	ggagggggtt	152220
cagcgacggt	cagtgccatc	cacagggcac	cgtgatgtgg	gtcgtggcgg	ccaagccatg	152280
gtttggggtc	ccgtgtccct	gggcttgtga	catcatttga	gtagcccatc	cccacagaac	152340
catggtgtgt	ggtagcactg	aagcatcgta	gatggtggaa	acgcgactgg	cttccccatg	152400
ctctgccctg	aggcctgact	gcctcactcc	ccctcagtta	tgttccaggc	ccccgaact	152460
tcctgactgg	acagcttctc	tcctgggggc	cattttgtca	cagtgacct	gcgtttccag	152520
tcccgaagtct	gggtgtctata	gtgtcttctt	agcatgggtg	ttctcttagt	ctatttcggc	152580
tgctaccaca	aggtacctta	gactgggtga	ttataaaca	gtggaaatc	acttctcata	152640
gttctggggg	ctggaagttc	atggtcaagg	tgccaacaga	tttgggtgtt	ggtgagggct	152700
gctctctgct	tcataagatg	catgttctca	ctgggtcctc	acggtgaaag	gagtgaacaa	152760
gctccctcag	gcctttcaaa	agggccccaa	tccacaaggg	ctcaccctc	atgacttcat	152820
caccaccaga	ggccccacct	tctagtactg	tggcactgca	aattagtgtg	cagtgtaaag	152880
gtttggggg	ggatacattc	attcagacca	tcccagggtg	caagtgttca	tcctcttgag	152940
ctcctcctta	ttctgcttct	ggtttatcag	gattcagccc	gtcagcacg	gtacctgtgt	153000
tcctgtggga	catcaccaca	tggcatttcc	caagcatcca	tcagctgtac	acatgaaatc	153060
gctaccctg	ggccccgact	gctggcaag	cctattcaag	gatgtcagaa	ctgtcagagc	153120
tggagcctct	gggtctttgt	catgtggcat	laccagtaa	tcatttttat	gatagcaata	153180
gaaacgctg	tcctcaacaa	acacctcagt	ggctgccgtg	tgccagccgt	ctggagccct	153240
tggtagaagt	ggcatggtag	tgcccatcag	ggcctgctta	ccccatgctc	tggatgggct	153300
cctgtcagta	acaacgctgt	cgtgacagtg	atgatgtttt	tttgcctca	ctccagctgc	153360
taacatttgc	ggagctcttc	ctcctgcacc	ccacctgaca	aaggcaccct	aggcggccag	153420
cgctcagagt	tagctggctt	gtctgggtca	cacaaaatgc	ggcagaggtg	ggactgagcc	153480
catgctgtg	acctgaagcc	tgactcctg	cgagtcttga	ctactcttgc	ctggactctg	153540
tcctccccga	gccccaaact	cagtcacttt	cccttgtggg	tggcctcag	cctgggtgcc	153600
tgtgtgtgac	ttggcagcca	tccagggagt	ggaaacaatg	aacgcgtggg	ctcctctgtg	153660
ggcactctct	cttcaactgcg	agcaccctct	gggtgttgc	cacatgatgt	caaaagcctg	153720
ctcgaagg	gtccttctcc	tttatgggga	gtttcagctg	ctgggtaac	ttgaattgta	153780
atgtgtttt	gtctcagggc	ccagagctcc	ltaggcaagt	gttgtgccat	cagtaataca	153840
atgagaaata	atcatttga	aaagcagatc	ctaaggcagg	atgtcatgg	gcactaatc	153900
ccagctctg	gcacttctct	tgaagacggt	galcctctgl	gaaglltllc	agcatgtcat	153960
gcttggtaac	agcgtatcca	gagcatgtca	ttttgaggtg	tttgcctct	gttgtgaaat	154020
ccgtgccacc	tgagagcagg	tcctgatgtg	ggactttcag	agggtggacc	aggggccctg	154080
ggagcgcagt	ccttagggag	gtgccgcgtg	gcgttgtgtg	tatgagggga	tagcacaggg	154140
tgagttggg	gccccaaag	gaagtgtacc	accaaagaac	agcctcttcc	ggctctcatt	154200
cctgggatgg	gtgggagcgg	cttctgtgtc	ttccggteat	ttcccctgcg	gagaagctcc	154260
tgccactgcc	aagaacctca	tcttgttcca	caacaagaag	aggctgcctg	gcatccagc	154320
gctccatggg	aattctgtgt	ccccatagtc	ltgggctgaa	agagagcgac	ataccttggg	154380
gacttctgca	gggtctctct	cactgttaaa	gagcagattg	aaagtgaaga	atgtgggcta	154440
agtgttttag	tcgatattta	accctattag	gttttggata	ctaagtgaag	ttgagccat	154500
tttggttgaa	ggttggcata	aaactactatc	agggatcccc	aaactacc	ccaggctttt	154560
ctagaaggac	tctcagctaa	gatgtaatac	agtaaaagca	cacaaaacac	aatcagcaaa	154620
ccaaatcagc	aagggcagag	gccccatggg	cggtgtccc	aggaaccag	gcccagctt	154680
ccagaatcct	ctccggcgg	ggctgtgcag	gacacactga	gctccccag	agtgagccgt	154740
gacagcgtgt	gcagtgtcgt	caccaggctc	aagcttccag	aatcctctcc	cagtggggct	154800
gtgcagagc	cactgagctc	ccccagatg	agctgtgaca	gtgtgtcag	tgttctacc	154860
agggaaagccc	actagagact	cggtgccagg	gttttgactg	cgggctgggc	acgtgggac	154920
cttctgcctg	cttctgtccc	atactctgga	ctcccagagg	gaaggcagat	tctcagcaca	154980
aacaccgttg	cccacacaag	cagctgagca	cagagagccc	ctcctcagtg	aggatgggtg	155040
gcaccgtccc	gacaccagcc	aggggcccagc	cttgcacaca	gacctctcag	gatgtctctg	155100
ggcccgtgac	acaagcatga	gggcagcgca	ccgccccgc	ccctccttgg	ctgtggggag	155160
gagccactgg	ggcgtgagct	ctggtggcat	cagcagctt	tgtctgtgtg	tgtctaggac	155220
aaggctgtgg	cggagcctgt	cagccgcctg	ctggagagca	cactcaggag	cagccacctg	155280
cccagcaggg	tcggagcctt	gcacggcatc	ctctatgtgc	tggagtgcga	cctgtcggac	155340
atactagcca	agcagctcat	cccagtcctc	agtgactatc	tcctctccaa	cctgaaaggg	155400
atcgccccgt	gagtgggagc	ctggctgggg	ctaggacggg	ggtctcggaa	tgagctgcga	155460
aggaagcagc	atcaccctct	ccaagtgcc	aggtccctgg	ccagatggca	ggcaggtgtc	155520
agtgggaacc	caggtggggc	ccatggctga	ggttgggtgag	acgcaagggc	acaggtgtgt	155580
cctagaggct	tcctcgggca	ccccagatga	gctagagctc	ctgcctctgc	tgtctctca	155640
tgtggcgtg	agcacatctt	cccattgtcc	cattctctgac	ctgtctcgcg	aggccagcgg	155700
ttctcattct	ctgtctcag	aacctctctc	tcattacca	ggccagcctc	ctctctgcac	155760
cttccccgcc	ctggcccagc	acctccccct	tgtttccact	gtgactccga	cctcacttta	155820
tcttaaaagt	gctggggcgc	aggttctgca	cagatgtgtc	ctlgacaaag	cacggctggg	155880
gcccacaacc	cttaacgagc	aagtcaagct	cttcacaacg	atgtcttgtg	agtgcggagg	155940
gctctgtgac	accctggctc	cacctccgct	ctcccgaagt	cgagagggct	ttagcagaga	156000
tgggccccag	ctctctgagt	cacagccttt	agagctgtct	gtagagggag	ggtagaattt	156060
catcagccac	ccacatgggg	gagttgaggg	caagaatttg	gagcaaaagt	gggaaagggg	156120
ctgggaagaa	tggccagtga	tcccccttga	caagtgggca	ggagatgggg	gccgggtcaa	156180
agttgagtgg	aagacttgga	gggagatggg	aagatctctg	taggcacagt	tcagacagga	156240

[0080]

gggaggtgtg	agccagggca	ctggctgggtg	gctgtctggc	aggatttggg	acatcctgga	156300
gcagggacag	tggctcaaca	ggggccattg	ccctcatcca	ggccagagt	gcacaagctt	156360
gtggggaggg	ccttctcgtc	tgcatcctt	gctggggcgt	gggtgctgtg	ctagcaggac	156420
gcaggacagg	cggacagctg	gcaactgtct	ctgcatccct	ggagcctggc	atagggcaag	156480
tcacacgggg	gacacaggcc	tgcaaaicag	gcacatgcgt	tggtcagcgc	aggtgatttt	156540
ggggggcagc	cccacaacag	gccccaggca	caggccaaag	ccttggctgt	gctggcgtgt	156600
tgggccgtct	atggctcttg	ctgtgggcat	ggaggactca	ggaaaggaga	gttgagggtg	156660
cccaggagtt	gcgtttggga	tgcaagagag	ttgtggcatc	caggttagaaa	tgggtgtgtg	156720
ggctggcctc	agtgcocatg	gcacgggctg	tgtcacatgc	ctccgaggta	gaggtgggac	156780
cactgtgtga	tggatataag	catcactggg	cacatttctg	tgggtggagg	ggggcatctt	156840
actggctcct	ctgttccacg	tggccactca	ttcagtcctt	ggctaccggg	tccccattgt	156900
gccatggggg	aggcagggtg	tgctggggga	tcacacaagg	cagcacgtca	tggtggaatg	156960
tgccacgaag	gaaaagcaca	gggcactcag	gaagtagagg	ggactggcct	ggggtgtggg	157020
aatccagggc	ctctttgagg	gacagagaga	ggaagtctgt	ggtggccagt	atggagggtg	157080
ccacagggga	ggctgggcca	ggccgagagg	gcaggcctg	gaggaggtag	acgggctcag	157140
ctatccaggg	aggggtcag	cagaggctga	agggtcaggc	caggttacag	gggctgggg	157200
agccacacag	ggtaggtgct	tccgggagcc	agcctggccc	gcagctcttc	actcccgcgt	157260
ggggccgggc	atgctgcgaa	gcctctctca	cgttggatgg	ggggcgctga	gcctggctgc	157320
tgtctcccgt	tttcagctgc	gtgaacatc	acagccagca	gcacgtactg	gtcatgtgtg	157380
ccactgcgtt	ttacctgatt	gagaactatc	ctctggacgt	agggccagaa	ttttcagcat	157440
caataataca	ggtgagtggt	ccctggctgt	cttctctctc	acacggggag	tgggcttccc	157500
ttctcttttc	cttgcgggat	cataccagtg	ggccagtttt	gacttgggtg	ggaggaggga	157560
tgaacacctg	agaccatgca	gcgacagaaa	cctttctccc	tgtgcagatg	tgtgggtgca	157620
tgtgtccggg	aagtgaggag	tccaccctct	ctatcattta	ccactgtgcc	ctcagaggcc	157680
tggagcgctt	cctgtctctt	gagcagctct	cccgcctgga	tgcaaatcc	ctggtcaagc	157740
tgagtgtgga	cagagtgaac	gtgcacagcc	cgcaaccgct	catggcggtc	ctgggcttga	157800
tgtcacctg	catgtacaca	ggtgagcagg	tacacagtgc	ccgcaaggcc	agcccaagtc	157860
ctgttcaagg	gagacaggag	catgctcgtt	caaggaacct	agactagggt	tcctctgatt	157920
tgacactttt	agtgttgccc	caagtggcc	ccatcacctt	gcaagagagg	ctctggagcc	157980
cccaggcctg	gagtacctgg	tcaggglgga	ccaccctctt	ggtcactcat	cccattgtgg	158040
tgagctgtgc	tgggtcctgg	gctagcgagg	ggctcacatc	acctgctgtc	aggtcttctc	158100
cagtgtattca	ttggactcct	gtgtacaaa	cactatctac	agagcctgtt	gggttgtata	158160
gatgtaacct	tcgtactgaa	cacttttatt	acaggaaaagg	agaaaagtcag	tccgggtaga	158220
acttcagacc	ctaactctgc	agccccagac	agegagtcgg	tgattgttgc	tatggagcgg	158280
gtgtctgttc	tttttgatag	gtaagaaacg	aagccccatc	cctcagccgt	tagcttccct	158340
agaattttgg	cctgaagctg	agcgttttgg	tgtgttgget	gatcccctgg	cgctgtttgt	158400
ggagtccccg	cagtgtattc	tgaccacagc	ctgaccctgg	gctgcctlgg	ctcagggttc	158460
cactggcgag	ctggtggtec	ttggacccca	gcgctcaggt	gtagtgttga	ccagttccaa	158520
ggttgtccca	gcgcctgccc	atctctctct	agggctcagg	caccgcacct	ggcctgttgg	158580
ggatgtggag	ggggcaggaa	tgaccagctt	ctgggagggt	gcggcagaag	cctgcgcagt	158640
gatgaggagt	tggctcagcc	tgctgctcct	tcgtgagagg	ggagcccaag	gggtctctgt	158700
ggagggggtc	catggtgcct	gtgagcaggg	tgaggggcag	cagcaggagg	aggaaggtga	158760
aaccacacaca	tgcacttttg	agaccctgtt	ggctcagttg	ttctcctcgc	taccctcccg	158820
cccactgtct	gtgcgtgaat	tgggtttgag	aattggcttc	gctcccctgc	tctggaagtg	158880
ggttagggag	ttcgtagggc	tttttctcaa	ggacaaggct	ccctgattgc	tctcaggcct	158940
cagtctctgg	gacatggcgg	atctggggcg	ttgttgtgct	gccttgctg	tgtcttccaa	159000
tcagggtgtc	ccagtctctg	cgacatggcg	gatctggggc	gttgttgac	tgccttgcct	159060
gtgctctcca	atcagggtgt	ccagtgggga	gccattttgc	ttttctcaag	agcactactca	159120
ggtaggactt	gctctattct	ttggccagat	gaggtgttct	gaacagctga	gcctgtgctt	159180
gtctgttttc	atgttttttt	tttttttga	gatggagttt	tgccttgttc	accaggctgt	159240
gagtgcattg	gcgcgatctc	ggctcactgc	aacctccacc	tccggggttc	aagcagattc	159300
cctgcctcag	cctcccaagt	agctgggatt	acaggcaegt	gccaccacgc	ccagctaatt	159360
tttgtgtttt	tagtagagac	agtgtctcac	cgtgttggcc	gaactggtct	cgaactctg	159420
aactcaagtg	atccaccctc	ctcggcctcc	caaagtgtct	ggattgcagg	catgagccac	159480
cgctcctggc	ccccatgtcg	atttaaaac	gcacctctgc	atcattcttc	agttcccaca	159540
tgtcactga	gcaccaccac	agctggcaga	cggacacagg	gaggcggcac	gaccagtctt	159600
ggccttcaag	gggcttgtgg	tctagtggac	ccagtgtctg	gtggcgagtg	ctccagagag	159660
cgtggtgtat	gccttccgct	ctaccgccct	ccagacgccg	cagggaggca	ccttggagct	159720
gaccacagat	ctcccctcgt	ggagcactgt	cttcagcgea	gccgccatgc	caetgctggg	159780
cgagggtctg	cgggcgggta	gagccaggag	cacctctgag	aaagtgcact	gccgtttctt	159840
ggctgcttcc	tgtgcatctc	agttacacac	agctggcatg	tgtgactga	tgagacagga	159900
acatgatggt	tgcttttcag	cactaaaaag	gatactgctc	agggggcgtg	tttcaggatc	159960
tggttaggga	aaaagcagcg	agagcacaga	tggggcccctg	tttggtaaca	agaaaaaagt	160020
cccggttgac	aacagtgcta	caaagtgtta	gaacacatag	aaatgtttat	ggagcatttg	160080
gatgtggaaa	gcagcaaaaa	cataatgaga	aggggttctt	ttgttaggat	ttttaaaaat	160140
ctcttttgta	acatccttcc	ggctgcacca	tttctgcata	ttcttttatg	tagctttcag	160200
actcttagga	tttctgtgta	ctgcagggcg	tgggagccag	acagagccta	tgcctagcag	160260
cctgtcttca	cgagctggac	agaggaggag	ctggggtttt	gcctttttag	cctcaaat	160320
catactccag	ttgcttaggc	tctgactttc	cccacttggg	aagtccctca	cggccaaggg	160380
tacctcccag	ccctgatttc	acatcagcat	tttcccaga	gccaaaggcc	tccgcgggca	160440
ggtagggcag	ctgtgggagc	tgggtgccagg	ctctgacctg	tgtccctcct	cccaggatca	160500
ggaaaaggctt	tcctttgtgaa	gccagagtgg	tggcaggagt	cctgccccag	tttctagacg	160560
acttcttccc	accccaggac	atcatgaaca	aagtcacgg	agagtttctg	tccaaccagc	160620
agccataccc	ccagttcatg	gccaccgtgg	tgtataaggt	gaggttgcct	gtgggatggg	160680
gatggagtg	ggaagcctgg	aggtggaatt	gaccccgact	tgccagcaga	ttcggcagaa	160740

[0081]

gaaccagct	cctccccttt	aaagcagcaa	tgccctctggc	ccccacccca	ccccaccac	160800
ccgggcacag	caggtgcttc	ccgccccca	gccctgacac	tcaggcggcc	gcttgctcct	160860
ggcagggtgt	tcagactctg	cacagcaccg	ggcagtcac	catggctccg	gactgggtca	160920
tgctgtccct	ctccaacttc	acacagagga	ccccagtcgc	catggccaca	tggagcctct	160980
cctgcttctt	cgctcagcgc	tcaccagacc	catgggttgc	ggogatgtat	cctctctggg	161040
tccttggtgc	tggccccggt	tcctctgca	acaccgaggc	tcatgtttca	tgataaagt	161100
tigaaaceta	acctttgcaa	aagccccaca	gatgccaagg	tgacaggccc	tcagccccag	161160
ggaagtacaa	tgctgacagg	gatacagaaa	ggagcacatc	cagacatttg	ctgaccaggg	161220
cctctcagag	gggcccgtgt	atggcagaag	ggcgaagct	gctaaggggc	ccttctgtgg	161280
agggcctggg	tgaggggagc	gaggggtggc	ggcggtctct	gcagacctcc	cgcccactcg	161340
cgggctctgt	tggctgggc	ttctctgac	acigcttctc	attagctttg	gtcattgtgc	161400
ctcgatcacc	ctctcgggga	aaggcttaag	taaagatcca	gttcccacc	ccagatgctg	161460
gctgccagga	gtttcccttt	ccacagccct	cccccaagac	agaccacaag	agcctccgag	161520
cagcaggtt	gtcctgggtg	tgacagcaca	gcctcgccca	gtgtgcctgg	cgtggctctg	161580
cccgcactgt	actggagcag	ggctcgtggg	ggccagcagg	acagcaggag	catcggccac	161640
cagcgctaca	caggagccag	gccaggtgag	tgctgccgag	tgggtgctg	cctgcaggcc	161700
tcctgcttcc	tfgccagct	ctgcccagct	cacttctgcc	ctgctggcct	tccagcaggg	161760
tgtccagcca	gccaaggggt	gcaggaatga	aggtggaggc	gctgctgcag	ctggagccat	161820
ccaggtagcc	cttccggggc	tctgctggct	ctccaggetc	cctgggcccc	ttcgtaggct	161880
gtttcaggag	aggagctccc	aggtgaggac	agggaggcag	catccccctc	atttggccgc	161940
cttttctctt	aactcctgca	ccagcctccc	acatgtcatc	agcaggatlg	gaaagctgga	162000
gcaggtggac	gtcaaccttt	tctgcctggt	tgccacagac	ttttacagac	accagataga	162060
ggaggagctc	gaccgcaggg	cttccagctc	tgtgtttgag	gtggttgcag	ctccaggaag	162120
cccataatcac	cggctgctga	cttgtttacg	aaatgtccac	aaggtcacca	cctgctgagc	162180
gccatggttg	gagagactgt	gagggcgag	ctggggctgg	agcctccaga	aatctgcgcc	162240
ctgtgccctg	ctcccaccga	cccagcttgg	lccctgtggg	ctcccgcaca	tgcccgggc	162300
ggccaggcaa	cgctgcgtgc	tctgccatat	ggcagaagtg	ctctttgtgg	tacagtggcc	162360
agggcaaggag	tatctgcagt	cccgggtggg	ctgagcctga	ggccttccgg	agagcaggag	162420
cagctgtgct	gcacgccatg	tgggtgacca	ggctcttctc	cctgatgctc	acctgttggg	162480
tgttgcaggc	ctgcagctgc	tcttgcatct	gggcccgaag	cttcccctcc	tgcaggctgg	162540
ctgtgggccc	ctctgctgtc	ctgcagtaga	aggtgccgtg	agcaggclll	gggaacactg	162600
gcctgtgtct	tcttgggtgg	gtgtgcatgc	cacgcctctg	gtctgtatgc	acagatgcca	162660
tggcatgtgc	tgggccagtg	gctgggggtg	ctagacaccc	agcaccattc	tcccttctct	162720
cttttctctc	caggatttaa	aatttaatta	tatcagtaaa	gagattaamt	ttaacgtaac	162780
tctttctatg	cccgtgtaaa	gtatgtgaat	tgcaaggcct	gtctgcatg	gcagagtgtt	162840
cggggaggtg	ggcaggggccc	ctggccacgc	tcccctctct	gtagccactg	gcatagccct	162900
cctgagcacc	cgtgacatt	tccgtgttac	atgttctctg	ttatgcattc	acaagggtgac	162960
tgggatgtag	agaggcgcta	gtgtgcaggt	ggccacagca	ggactaagga	caggccccc	163020
ctgtcctagg	ggcatgctcg	cctgcagccc	ctccttcttg	ggcacagaca	actgttgttc	163080
tcaccaccaca	ttagggacag	cagcctccct	atcagctgag	aaggccagcc	ctcctggctg	163140
gtgagcagcc	tccgctgtgt	ccagagacat	gggcccacca	ctctgttctc	ttgctagccc	163200
tggggcgggtg	tctgcccagg	agctggctgg	ccggtgatgg	gatctgccgt	tccatggatg	163260
catgccccaa	gggtgtcaact	gagctgtgtt	ttgtctgagc	ctctcttggg	caacagcaaa	163320
gcttggcgct	tggcactgt	tagtgacaga	gcctggcctc	ccttctgccc	ccgttccagc	163380
tgcactcttg	cacggggacc	ccctttagtc	aggagagtgc	agatctgtgc	tcatgtggaga	163440
ctgccccact	gcctgtcag	agccgccacl	cclatcccc	ggccaggctc	ctggaccagc	163500
ctcttgtttg	caggcccaga	ggagccaaat	cattaaaatg	gaagtggatt	ctggatggcc	163560
ggctgctgct	gacataggag	ctggatttgg	gagctctgag	atggggcagg	agctctgctt	163620
cctcagccct	tgaggcgagc	caggcgaggt	tggcgactgt	catgtggctt	ggtttgtctc	163680
tgcctgttga	gtttttgggt	attgaatatg	gtaagtggag	gaaatgcttt	tctggagctc	163740
gtgcaggtgc	tgcctlgaga	cccctcaagcl	lccacctgtc	cctctctat	gtggcagctg	163800
aggagcagct	gacatgtgga	cttgtgtgct	gcccacatac	atgagggggc	gctgaaaggg	163860
agccccctgct	caaagggagc	cccctctctg	agcagccttt	gacaggcctg	tatgaggctt	163920
ttcccaccag	ctcccacacag	aggcctcccc	cagccaggac	cacctctgce	tcgtggcagg	163980
gcagcaggag	cggtagaaaag	gggtctgatg	tttgaggagg	cccttaaggg	aaactactga	164040
attttaacaa	gaaagccacc	attcttccgt	atlgllggg	ggctctgttt	tctcatccta	164100
gcttcttctc	ggaaaagcctg	ctagaagctt	tgggaatgag	gggaaagttc	tcagaaccgt	164160
tgtctctccc	caccaccctc	ccctgcagta	agttatgtca	acagctcgga	gacagaagta	164220
tcacaggcca	gatgttgctc	tgctagatgt	ttacatttgt	aagaaaatac	actgtgaatg	164280
taaaacggag	ccattcccct	tggaatgcat	atcgttgggc	tcaaacacaga	gtttgtcttc	164340
cttttgttta	cgactgcatc	taaaacagtc	cttagcaagg	ggctcagaac	accccgcctc	164400
ggcagtggtg	gtccccact	cccaaaggcc	tgctgtgtg	ctccagagat	gaatatgagc	164460
tcattagtaa	aatgacttta	cccatgctga	agtcagatc	acgtgcactg	gcatatggac	164520
acatctgtag	ttttatacac	gcacatctca	agacagagat	gcatggcctc	caagagtgcc	164580
cgtgtcggtt	cttctggaa	gttgactttc	ctcagacctg	ccaggtaaa	ttagctgtgt	164640
ccagggcgctc	caggcgcggg	gcttggctag	agcaggctc	attcatggct	cactaggatc	164700
gcaccgggaga	aaacggtctc	catatcaact	ctgccgaagg	gaggaagact	ttgtcgcgtt	164760
cttaaaaaac	ctatggcaag	caccaatcat	attatccaaa	ttgtgttgaa	aatgtgatta	164820
atttggttgt	caagtttgg	gggtgagctg	cggggagact	gctttgttt	tgtgctgtgt	164880
aatatcagga	aagacttta	tgaaccagg	gtagaattgt	ttggcaatgc	actgaagcc	164940
gtttctgtcc	caaacgtgc	ctcccttccg	ctgcccggcc	agctgagctc	gtgtaggtga	165000
cgtttccggc	tgccaagcgc	tctttgttac	tgtccacccc	catttctgcc	agcacacctg	165060
tcctttcagg	aggaaaatgt	gaagctgaaa	ccccccaga	cacccagaat	gtagcatctg	165120
agaaggccct	gtgccctaaa	ggacaccccc	gcccccaect	tcagggagg	gtcattccag	165180
agccctcgga	gocgatgaac	agctctctct	cttggagctg	agctgagccc	cccacggagc	165240

[0082]

```

tcgggacgga tagtaaacag caataactcg gctctgtggct gcctggcagg tggagattcc 165300
tccccctgag gggcggagtg aggttagttc tgtgtgtctg tggggtggag tcagcctgct 165360
cctgctacct gtgagcatcc tgcccagcag acatcctcac ccggctttgt ccctccccac 165420
ttctccctc tgcggggagg acccaggacc acagctgctg gcagggttag gcttggagct 165480
tgclccgga ggggccacct gtgggagcga gaagaaggaa gatcttgaga gctgccgagg 165540
cacctggag agctcaggat ggtccagcgg agaaggaggac actcgcctgc caggcctggg 165600
cctcctggga aggagggagc cgctcagagc gccgatgac aactgaagge aacctggaag 165660
gttcagaggc cactctccc ccgtgtgctt gtcacgctct ggtgcagtc aaggaacgcc 165720
tteeccctag ttgtttccaa aagcagagtc tcccctgca atctgggtgg tgattgccag 165780
ccttggagga ttgtggccaa cgtggacctg cctaccggagg gtgggctctg acccacgtgg 165840
ggectcctlg tccaggtctc attgtttgtt gctgtggtca gagggactgt cagctgagcc 165900
tgagctcccc tggagccagc agggctgtga tggcagagtc ccggagcccc acccagacct 165960
gactgcttct gagagcaaa ggaaggactg acgagagatg tataatitaa ttttttaact 166020
gctgcaaaac ttgtacatcc aaattaaagg aaaaacattg aaacctcag ttgttctgt 166080
gtgaggttg ctttacttca tgagaaccta gaccttctg agctggagtc ttaggaaact 166140
gtctcctaag tgcattacca gcaggggcag aaactgtccc accagctaac atctgacatt 166200
acggagggtc ccgcaggcag ctgccagcaa ggacaagccc tgtgttttct gttagccagg 166260
atgaggaagt ggccccagg gcctggctgg gtgctgcttc aaggccttc gcaaacca 166320
gtacaggtgg tcttctgca ctgcagatgg gagctgtggg agctgctgga tccttcaagg 166380
tcaagtgaca tcataagctt atatgacaca cacaagcctc aggacttggc ccatggca 166440
ggagcaggtc atcaggcccc gcagactaga gctgtgttct cacaggccc atgaccttc 166500
tagctccttg gccattgaaa cctgtgtccc tgaccagct gctcccaggt accccccaaa 166560
gcagctggca catcccacct ctgggttggc ctgggctgct gtgtgtccgc agggcctgcc 166620
ccgtctgttc tagcttgttt ctctgtctg aaccagcggc tactcaaga aggctctgct 166680
cagcccagcg gggatgcttc taagctcggc ccagcctctg ggaagccttg gtggtcggtg 166740
gtgtagtcac cctgggatgc agaacgaaaa cctgcaagaa caaaactgtg gcttctgtg 166800
gtgcagggtt tttagttact gtttctgag gtectgtctg gttctggcga atgggcagg 166860
gtcctcccac cattctttcc ctgctctgct gtccgtgcca ggagagacgg gggcctgttg 166920
gccaaggggg cagctcctgc tgctctgtt ccttaggcac gtgcaggac cccctttctc 166980
tgagcaggat ggggatcagt ctgccagagg gatgtggtgg acaggcccag ccgggtaaaa 167040
aatccccca gttgtcaaaa gcatttgggg cggggcatgc cacttgagct ccttaaatc 167100
gtctcatagg tgacaccgct ccaggcggcc ccaggggctt ctcccctcag agtaccaaa 167160
gttctggtca cttcagaaaa atggagcacc ccttctccc tggccagat gtggacagc 167220
agacccttgg cacacctage acacctggca tggctggtaa tttcagaaa aaaagggccc 167280
gggttccagt gggaaagcagt ggcgaacccc tcatgcgtgg gctttcgat ccctcccct 167340
gccacggcag agctgccctc agcacagcct tctcttctc catcggagag cacacctgt 167400
ccccttggc gggctgtgct ctgtgctgct agtgglatll gglttlggct gctactggct 167460
ttgttcaaaa gaggatctgg aagtctctc ccttgtgtgg agcgtggagc actgtgagtc 167520
agatgagggg agtagccagg gggaggtgag taccggcgg agccgccaca gaaaggactg 167580
ggtagggggc cttgcctcca cgtgatgtga cacggccagc cgaggacaga gaaagcccc 167640
ttcttgggg tgtgggtgca accctcagg gaagcctgca tggggccca aggaagcgc 167700
ttctctgca gccacagat ctgctctgtg ggcaccgtga caatgccctg gggcagaggt 167760
gggcccccc ttgtgtcgtc accaggacct cttttgggaa accatgtggg catcccttg 167820
gggtccccca gttctgcag tcccagcgg ctggctgctt gttgggcaca tggcttgagc 167880
cgcccagagg gccacacct gttggcagc acatctctg gaggcctgc cgggtgggct 167940
ggctttctc accccacacc aggcctccaa gtatactggt cgggggtgtc tggccctgg 168000
g 168001

```

<210> 5  
 <211> 10295  
 <212> DNA  
 <213> 大鼠

<400> 5

```

gcactgccc cgagggttgc cgggacgggc ccaagatggc tgggagcttt ggttccgctt 60
cggctacct cgtagagccc cattcattac cttgctgcta agtggcgtg cgtagtgcga 120
ataggctcca agcctcagg gtctgtcctg tcgggcagga gcccgtcatg gcaacctgg 180
aaaaactgat gaagctttc gagtctctca agtctgtcca gcagcaacag cagcagcagc 240
agccgccgcc gcaggcggcc ccaccaccgc gcgccggcc gcctcaacce cctcagccgc 300
cgctcaggc gcagccggcc ccaccaccgc cgctgccagg tccggccgag gagccgctg 360
accgacaaa gaaggaactc tcagccacca agaaggaccg tgtgaatcac tgtctaacaa 420
tatgtgaaaa cattgtggca cagtctctca gaaattctcc agaatttcag aaactcttgg 480
gcattgtcat ggaactgttt ctgctgtgca gcgacgatgc ggagtgcagc gtcagaatgg 540
tggtgatga gtgcctcaac aaagtcata aagctttgat ggactctaat cttccaaggc 600
tacagttaga actctataag gaaattaaaa agaattgtgc tctcgaagt ttgctgagc 660
ctctgtggag gtttctgtag ctggctcacc tggttcgacc tcagaagtgc aggccttatc 720
tggtaactc tcttccatgt ttgaccggaa caagcaaacg accggaggag tcagttcagg 780
agacttttgc tgcagctgtt cctaaaaata tggcctcttt tggcaattc gcgaalgaca 840
atgaaattaa gtttctattg aaagctttca tagcaaatc gaagtcaagc tctcccactg 900
tgcggcggac agcagctggg tcagcagtga gtatctgcca gcaacttagg aggacacagt 960
actctacaa ctggctcctg aatgtgtccc taggtttgct ggttccatg gaggaagacc 1020
accacactc cctgacctt ggtgtgttgc tcacactgag gtgtctagt cccttgetcc 1080
agcagcaggt caaggacaca agtctaaagg gcagctttgg ggtaacacgg aaagaaatgg 1140
aagtctctc tctgcagag cagcttctcc aggtttatga actgactttg catcacacac 1200

```

[0083]



agcaccaaga	ccataatgtg	gtgacagggg	cattggagct	cctgcagcag	ctcttccgta	1260
cccctccacc	tgagctgctg	caagcactga	ccacaccagg	agggctcggg	cagctcactc	1320
tggttcgaga	ggaagccggg	ggccgaggcc	gcagcgggag	tatcgtggag	cttttagctg	1380
gagggggttc	ctcatgcagc	cctgttctct	caagaaagca	aaaaggcaaa	gtgctcttag	1440
gagaggaaga	agccttggag	gatgactcgg	agtccaggtc	agatgtcagc	agctcagcct	1500
ttgcagcctc	tgtgaagagt	gagattggtg	gagagctcgc	tgcttcttct	tccgggtgct	1560
ccactcccgg	tictgtaggt	cacgacatca	tcactgagca	gectcgatcc	cagcacacac	1620
ttcaagcaga	ctctgtggat	ttgtcaggct	gtgacttgac	cagtgtgctg	actgatggag	1680
atgaggaaga	catcttgagc	cacagctcca	gccagttcag	tgetgttcca	tccgacctg	1740
ccatggacct	gaatgatggg	accagggcct	cctcacccat	cagtgcagct	tctcagacca	1800
ccactgaagg	acctgattca	gctgtgactc	cttctgacag	tcttgaat	gtcttagatg	1860
gtgctgacag	ccagtattta	ggcgtgcaga	taggacagcc	acaggaggaa	gacgaggagg	1920
aagctgcagg	tgcttcttct	ggtgaagctc	cagacgtttt	cagaaactct	tctctggccc	1980
ttcagcagcc	acacttggtg	gaaagaatgg	gtcatagccg	gcagccttct	gacagcagtg	2040
ttgataagtt	tgtttcaaaa	gatgaggttg	ctgaagctgg	ggaccagaa	agcaagcctt	2100
gccaatcaa	aggtgacata	ggcagaccata	atgatgatga	tctgtctcct	ctggtacatt	2160
gtgtccgtct	tttatccgct	tcctttttgt	taactggcga	aaagaaagca	ctggttccag	2220
acagagatgt	gagagtcagt	gtgaaggccc	tggccctcag	ctgtattggt	gcagctgtgg	2280
cccttcaccc	agagtcgttc	ttcagcaaac	tctacaaggt	acctctcagt	acctgggaaa	2340
gtactgagga	acagtatgtc	tctgacatcc	tgaactacat	cgatcatgga	gacctcagg	2400
tgcgaggagc	tactgccatt	ctctgtggga	cccttgtcta	ctccatctc	agcaggtccc	2460
gtctccgtgt	tggtgactgg	ctgggcacca	tcaggccct	gacaggaat	acattttctc	2520
tggtggactg	cattccttta	ctgcagaaaa	ctttgaagga	tgaatctct	gttacttctg	2580
agttggcttg	tacagctgtg	aggcactgtg	tcttgagtct	ttgcagcagc	agctacagtg	2640
acttgggatt	acaactgctt	attgacatgc	tgccctctgaa	gaacagctcc	tactggctgg	2700
tgaggactga	actgctggaa	actcttgacg	agattgattt	caggctgggtg	agtttttttg	2760
aggcaaaagc	agaaaagttt	caccgagggg	ctcatcatta	tacagggttt	ctaaaactac	2820
aagaacaggt	actcaataat	gtggtcattt	atltgcttgg	agatgaagac	cccaggggtc	2880
gacatgttgc	tgcgacgaca	ttgacaagac	ttgtcccaaa	gctgttttat	aagtgtgacc	2940
aaggacaggc	tgaccagctg	gtggctgtag	caagagatca	aagtgtgtt	tacctgaagc	3000
tcctcatgca	tgagaccag	ccaccatccc	acttctccgt	cagcaccata	accagaatct	3060
atagaggcta	cagcttacta	ccaagtgtaa	cagatgtcac	catggaaaac	aacctctcaa	3120
gagtcgttgc	cgcagtttct	catgaactca	ttacgtcaac	tacacgggca	ctcacatttg	3180
gggtcctgtg	agccttgtgt	gttctttcag	ccgcctttcc	agttttgca	tggagtctag	3240
gatggcacig	tggagtgcct	ccactgagtg	cctctgatga	gtccaggaag	agctgcactg	3300
ttgggatggc	ctccatgatt	ctcaacttgc	tttcatcagc	ttggttccca	ctggatctct	3360
cagcccatca	ggatgccttg	atlttggctg	gaaacttctg	agcagcaggt	gcccccaagt	3420
ctctgagaag	ctcatgggccc	tcggaagaag	aaggcagctc	agcagccacc	agacaggagg	3480
agatctggcc	tgccctgggg	gatcgggactc	tggtgcccct	ggtggagcag	cttttctccc	3540
acctgctgaa	ggtgatcaat	atctgtgctc	atgtcttggg	tgactgtact	cctggaccag	3600
caatcaagc	agctttgcct	tctctcaaaa	accccccttc	tctaagctct	atccagcagga	3660
aaggaagga	gaaagagccc	ggagaacaaa	catccactcc	gatgagtccc	aagaaaggtg	3720
gagagggcag	tacagcctct	cgacagtcag	acacctcagg	acctgtcaca	gagagtaaat	3780
catcttca	tgggagtttc	taccatctcc	cttctacct	cagactgcac	gatgtctctg	3840
aagccactca	cgccaactat	aaggtcacct	tagatcttca	gaacagcact	gaaaagtttg	3900
gggggttctc	gcgctctgcc	ttggacgtcc	tttctcagat	tctagagctg	gcgacactgc	3960
aggacattgg	aaagtgtgtt	gaagaggctc	ttggatactt	gaaatctctg	tttagtctgag	4020
aacctatgat	ggcagctgtc	ttgtttcagc	agctattgaa	agctctcttt	gggcaaaa	4080
tagctcaca	gtttgatggc	ttatcttcca	accccagcaa	gtctcagctg	cgagcacagc	4140
gccttggctc	ttccagtggt	aggcccggct	tatatcacta	ctgcttcatg	gcaccataca	4200
cgacttccac	gcagccttg	gctgatgcca	gcctgaggaa	catggtacag	gaggaccagg	4260
agcacgatgc	ctcagggtgg	tttgatgtac	tccagaaagt	gtctgtcag	tgaagacag	4320
accttacaag	tgtcacaag	aaccgtgcag	ataagaacgc	tattcataac	cacattaggt	4380
tatttgagcc	tcttgttata	aaagcattga	agcagtacac	cacgacaaca	tcagtacaac	4440
tgcagaagca	ggttttggat	ttgtctggac	agctggttca	gctacgggtc	aattactgtc	4500
tactggattc	agatcaggtg	ttcatcgggt	ttgtgctgaa	gcagtttgag	tacattgaa	4560
tgggcccagt	cagggaatca	gaggcaatta	ttccaaatat	atltttcttc	ctggtactat	4620
tatcttatga	gcgctaccat	tcaaaacaga	tcatttgaat	tcttaaaatc	atccagctgt	4680
gtgatggcat	catggccagt	ggaaggaaagg	ctgtcacaca	tgctattctc	gcgctgcagc	4740
ccattgtcca	tgacctcttt	gtgttaagag	gaacaaata	agctgatgca	gggaaagagc	4800
ttgaaacca	gaaggaggtg	gtggtctcaa	tgctgttacg	actcatccag	taccatcagg	4860
tgctagagat	gttcatcctc	gtctcgcagc	agtgccacaa	agagaatgag	gacaagtgga	4920
aacggctctc	tcggcaggtc	cgacagatca	tctgcccct	gtagccaag	cagcagatgc	4980
atattgactc	tcatgaagcc	cttggagtat	taaatacctt	gtttgagatt	ttggctcctt	5040
cctcctacg	tctgtggac	atgcttttgc	ggagtatgtt	catcactcca	agcacaatgg	5100
catctgtaag	cactgtgcag	ctgtggatat	ctggaatcct	agccattctg	agggttctca	5160
tttcccagtc	aaccgaagac	attgttcttt	ctcgtattca	ggagctctcc	ttctctccat	5220
atthaatttc	ctgtccagta	attaacaggt	taagggatgg	agacagtaat	ccaacactag	5280
gagaacgcag	tgaaggga	caagtaaaga	atlttccaga	agatacatte	tcaaggtttc	5340
tcttacagct	ggttggattt	cttctggaa	acattgttac	aaaacagctc	aaagtggaca	5400
tgagtgaaca	gcagcataca	ttctattgcc	aagagctcgg	cacactgctc	atgtgtctga	5460
tccacatatt	caaatctgga	atgttccgga	gaatcacagc	cgctgccact	agactcttca	5520
ccagtgatgg	ctgtgaagcc	agcttctata	ctctagatag	cctgaatgca	cgggtgcgag	5580
ccatgggtgc	cacacaccca	gctctgttac	tgetctgggtg	tcagatccta	ctgctcatca	5640
accacactga	ccaccgatgg	tgggcccagg	tgcagcagac	gcccagaga	cacagtctgt	5700

[0084]



ctgcacgaa	gtcactaac	ccccagatat	ctgctgaaga	ggattctggc	tcagcagctc	5760
agcttggaa	gtgcaataga	gaaatagtac	gaagaggggc	ccttattctc	tictgtgatt	5820
atgtctgtca	gaatctccat	gactcagaac	acttaacatg	gctcattgtg	aatcacatc	5880
aagatctgat	cagcttgtcc	cacgagcctc	cagttcaaga	ctttatttagt	gccattcatc	5940
gtaattctgc	agctagtgg	ctttttatcc	aggcaattca	gtctcgtctg	gaaaatcttt	6000
caactccaac	cactctgaag	aaaacacttc	agtgcttgg	aggcatccat	ctcagccagt	6060
ctgggtgctg	gtcacactg	tatgtggaca	ggctactggg	caccocttcc	cgtgcgctgg	6120
ctcgcatggt	cgacaccctg	gcctgtcgcc	gagtagaaat	gcttttggct	gcaaatttac	6180
agagcagcat	ggcccagttg	ccagaggagg	aactgaacag	aatccaggaa	cacctccaga	6240
acactgggct	tcacaaaaga	caccaaggcc	tctattcact	gctggacaga	ttccgactct	6300
ctactgtgca	ggactcactt	agccccttgc	cccagtcac	ttcccacct	ctggatgggg	6360
atgggcacac	atcccctggaa	acagtgaatc	cggaacaaaga	ctggtaacct	cagcttgtca	6420
gatcccagtg	ttggaccagg	tcagattctg	cactgtctgga	aggltgcagag	ctggatgaacc	6480
gtatccctgc	tgaagatatg	agtgacttca	tgatgagctc	ggagttcaac	ctaagccttt	6540
tggctccctg	cttaagcctt	ggcatgagcg	agattgctaa	tggccaaaag	agtcaccttt	6600
ttgaagcggc	tcgtagggtg	actctggacc	gggtgaccaa	tgtggttcag	cagctgcctg	6660
cagtcctatc	agtcttccag	cctttcctgc	ctacagaacc	cacagcctac	tggagcaagc	6720
tgaatgatct	ctttgggtgat	accacatcat	accagctctc	gaccacactt	gcccgtgccc	6780
ctgcacagta	cctgggtggg	ctctccaaag	tcctctctcc	tttgacctt	cctcctgaga	6840
aggaggggca	cacggtgaag	tttgtggtaa	tgacacttga	ggcctgtca	tggcatttga	6900
tccatgagca	gatcccactg	agtctggacc	tccaagccgg	cctagactgc	tgtctgctgg	6960
cactgcagtg	gcctggcctc	tggggggtgc	tgctctcccc	agagtactgtg	actcactatt	7020
gctcccttat	ccactgtgtg	cgattcctcc	tggaaagccat	tgcaatacaa	cctggagacc	7080
aacttcttgg	tcgggaaagc	aggtcacata	ctccaagggc	tgtcagaaag	gaggaagtag	7140
actcagatat	acaaaacctc	agtcacatca	cttcggcctg	cgagatggtg	gcagacatgg	7200
tggatccctc	gcagtcggtg	ctggccctgg	gccacaagag	gaacagacc	ctaccttcct	7260
ttctcacage	tgtgctgaag	aacattgttg	tcagctctggc	ccgctcccc	ctcgttaaca	7320
gctatactcg	tgtgcctcct	ctggtatgga	aactcgggtg	gtcaccceaag	cctggagggg	7380
atctcgccac	agtgtttcct	gagatccctg	tagagtctct	ccaggagaag	gaggtcctca	7440
aggagtctat	ctaccgcate	aacaccctag	ggtggaccag	gtctactcaa	ttcgaagaaa	7500
cttggggccac	ctccttgggt	gtcctgggtga	ctcagccctt	ggtgatggaa	caggaagaga	7560
gcccaccaga	ggaagacacc	gaaaggacc	agatccactg	cttggctgta	caggccatca	7620
ctctcttagt	gtcagcgca	atggctgtgc	ctgtggctgg	caatccagct	gtaagctggt	7680
tggagcaaca	gccccggaac	aagccactga	aggctctcga	taccagattt	ggaagaaagt	7740
tgagcatgat	cagagggatt	gtagaacaag	aaatccaaga	gatggtttcc	caaagagaga	7800
atactgccac	tcatcattct	caccaggcat	gggatcctgt	cccttctctg	ttaccagcta	7860
ctacagtgct	tcttatcagc	catgacaagc	tgctgctgca	gatcaactca	gagcgggagc	7920
caggcaacat	gagctacaag	ctgggccagg	tgtccataca	ctccgtgtgg	ctggggaaca	7980
acatcacacc	cctgagagag	gaggaatggg	atgaggagga	ggaggaagaa	gctggatgccc	8040
ctgcgccaac	atcaccacct	gtgtctccag	tcaattccag	aaaacacctg	gctgggggtg	8100
alattcactc	ctgttcgcag	tttctgcttg	aattatacag	ccgttggatc	ctgcatccca	8160
gtgcagccag	aaggaccctc	gtcctcctga	tcagtgaagt	ggttcgatct	cttctgtgtg	8220
tgtcagactt	attcactgaa	cgtaaccagt	tgaaatgat	gtatctgacg	ctgacagaac	8280
tacggagagt	gcacccttca	gaagatgaga	tctctatcca	atacctggtg	cctgccacct	8340
gtaaggcagc	tgtgttctt	ggaatggaca	aaactgtggc	agagccggtc	agccgcttac	8400
tggagagcac	actcaggagc	acccacctgc	ccagccagat	cggagccctg	catggcatcc	8460
tctatgtgtt	ggagtgtgac	ctcttggatg	acactgtaaa	gcagctcatt	ccagttgtta	8520
gtggaacttt	gctgtccaac	ctcaaaggaa	tagcccactg	cgtgaacatt	cacagccagc	8580
agcatgtgct	ggtgatgtgt	gccactgcat	tctacctgat	ggaaaactac	cctctggatg	8640
tggggccaga	attctcagca	tctgtgatac	agatgtgtgg	agtaatgctg	tctggaagtg	8700
aggagtccac	cccctccatc	atttaccact	gtgcccctcc	gggtctggaa	cggtctctgc	8760
tgtctgagca	gctctctcgg	ctagacacgg	agtccttgg	caagctaagt	gtggacagag	8820
tgaatgtaca	aagcccacac	agggccatgg	cagccctagg	cctgatgctt	acctgcatgt	8880
acacagggaa	ggaaaaagcc	agtcaggcca	gagcttctga	ccccagcctt	gctaccctg	8940
acagcgagtc	tgtgattgta	gctatggagc	gagtgctctg	gctctttgac	aggatccgca	9000
agggatttcc	ctgtgaagcc	agggtcgtgg	caaggatcct	gcctcagttt	ctagatgact	9060
tctttccacc	tcagatgtc	atgaacaaag	tcattggaga	gttctgtccc	aaccagcagc	9120
catacccaca	gttcatggcc	actgtagtat	acaagttttt	tcagactctg	cacagtgtctg	9180
ggcagtcate	catggctcgg	gactgggtta	tgtctctctc	gtccaacttc	acacaaagaa	9240
ctccagttgc	catggccatg	tggagcctct	cctgcttctc	tgtcagtgca	tctaccagcc	9300
catgggtttc	tgcaatcctt	ccacacgtca	tcagcaggat	gggcaactg	gagcaggtgg	9360
atgtgaacct	ttctgcctg	gttggccacag	acttctacag	acaccagata	gaggaggaat	9420
tcgaccgcag	ggctttccag	tctgttttg	agggtgtggc	agcaccagga	agtccatacc	9480
acaggctgct	tgcttgtttg	caaaatgttc	acaaggtcac	cgctgctgca	gtagtacctg	9540
tggacaaga	ggctgagagg	aggcaactgc	tgtggctaca	gcctccaggg	gcctgcacca	9600
agcttctgct	aaggctgcct	tggacgtgca	ggcttccact	tgtgtcaagt	ggacagccag	9660
gcaatggcag	gagtgctttg	caatgagagc	tatgcaggga	acatgcaacta	tgttgggggtt	9720
gagcctgagt	cctgggtcct	ggcatcactg	cagctggtgg	cagtgtctagg	ttgaccaggt	9780
gtttgtcttt	ttcttagtgt	tgccctggcc	atagttgcca	ggttgcagct	gccctggtat	9840
gtggaacaga	atccgagctc	ttgtaagatg	gttctgagcc	cccctgtccc	actgggctgg	9900
agagctccct	cccacattta	cccagcaggt	gtacctgcca	caccagtgct	tggacacaaa	9960
gtgaatggtg	tgggggctgg	gaactgggac	tggcaggtgt	ccagcatcat	tttccctttc	10020
tctgttttct	tctcaggagt	taaaatttaa	ttatatcagt	aaagagatta	attttaattg	10080
aactcttctc	atgccctggt	aaaagtgtgt	acttggcaag	gcctgtgctg	catgtgacaa	10140
agtttatgga	agtggatgcg	ccttctggcc	accactctct	ctcctgtagc	tactcagctc	10200

[0085]

agtcgggcag gtccctcatg tagccctccc aacaccctat ggcaacttgca cttcacacgg 10260  
ctcctttttc ttatgcattc cattgacta gcaca 10295

<210> 6  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成寡核苷酸

<400> 6  
tagcattctt atctgcacgg 20

<210> 7  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成寡核苷酸

<400> 7  
accgtaact gaaccagctg 20

<210> 8  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成寡核苷酸

<400> 8  
ttccctgaac tggcccactt 20

<210> 9  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成寡核苷酸

<400> 9  
ctctgattcc ctgaactggc 20

<210> 10  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成寡核苷酸

<400> 10  
gcctctgatt ccctgaactg 20

<210> 11  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成寡核苷酸

<400> 11  
tgctctgat tccctgaact 20

<210> 12  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> 人工序列

[0086]

<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	12	
	ttgcctctga ttcctgaac	20
<210>	13	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	13	
	attgcctctg attcctgaa	20
<210>	14	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	14	
	tggaatgatt gcctctgatt	20
<210>	15	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	15	
	gtttggaatg attgcctc	18
<210>	16	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	16	
	ccaatgatct gttttgaatg	20
<210>	17	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	17	
	gccttccttc cactggccat	20
<210>	18	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	18	
	ctgcatcagc tttatttgtt	20
<210>	19	
<211>	20	

[0087]

<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 19	
cctgcatcag ctttatttgt	20
<210> 20	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 20	
agctcttttc ctgcatcagc	20
<210> 21	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 21	
gtaacattga caccacca	18
<210> 22	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 22	
ctcagtaaca ttgacaccac	20
<210> 23	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 23	
atgagtctca gtaacattga	20
<210> 24	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 24	
tccttgtagc actgctgcag	20
<210> 25	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 25	
ttctccttgt ggcactgctg	20

[0088]

<210> 26	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 26	
tcatttcct tggcactg	20
<210> 27	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 27	
atttccttg tggcactg	18
<210> 28	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 28	
cgagacagtc gctccactt	20
<210> 29	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 29	
tgtcgagaca gtcgcttc	18
<210> 30	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 30	
ttgcacattc caagtttggc	20
<210> 31	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 31	
tctctattgc acattccaag	20
<210> 32	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 32	

[0089]

tttctctatt gcacattcca	20
<210> 33	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 33	
tctctattgc acattcca	18
<210> 34	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 34	
gcagggttac cgccatcccc	20
<210> 35	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 35	
accttatctg cacggttc	18
<210> 36	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 36	
ctctctgtgt atcaccttcc	20
<210> 37	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 引物	
<400> 37	
ctccgtccgg tagacatgct	20
<210> 38	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 引物	
<400> 38	
ggaaatcaga acctcaaaa tgg	23
<210> 39	
<211> 29	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> Probe	

[0090]

<400> 39 tgagcactgt tcaactgtgg atatcggga	29
<210> 40 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 引物	
<400> 40 gtctgagcct ctctcgggtca a	21
<210> 41 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 引物	
<400> 41 aagggatgct gggctctgt	19
<210> 42 <211> 30 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 探针	
<400> 42 agcaaagctt ggtgtcttgg cactgttagt	30
<210> 43 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 引物	
<400> 43 cagagctggt caaccgtatc c	21
<210> 44 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 引物	
<400> 44 ggcttaaaca gggagccaaa a	21
<210> 45 <211> 26 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> Probe	
<400> 45 acttcatgat gagctcggag ttcaac	26
<210> 46 <211> 25 <212> DNA <213> 人工序列	

[0091]

<220>		
<223>	引物	
<400>	46	
	aggagaaaa caaagaacac cagaa	25
<210>	47	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	引物	
<400>	47	
	caattagggc aactcagaaa tagct	25
<210>	48	
<211>	22	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	探针	
<400>	48	
	ccaactggtc ccccagccaa ga	22
<210>	49	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	引物	
<400>	49	
	cagagctggt gaaccgtatc c	21
<210>	50	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	引物	
<400>	50	
	ggcttaagca gggagccaaa a	21
<210>	51	
<211>	26	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	探针	
<400>	51	
	acttcatgat gagctcggag ttcaac	26
<210>	52	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	52	
	tcttagtggt acattaccgc	20
<210>	53	
<211>	20	
<212>	DNA	

[0092]



<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 53	
ctcgactaaa gcaggatttc	20
<210> 54	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 引物	
<400> 54	
tggccccca gcccaaga	17
<210> 55	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 引物	
<400> 55	
cccaccgtgt gacatcca	18
<210> 56	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 探针	
<400> 56	
agctatctcc gagctgccct gattgg	26
<210> 57	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 57	
gctgattaga gagaggtccc	20
<210> 58	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 58	
tcccatttca ggagacctgg	20

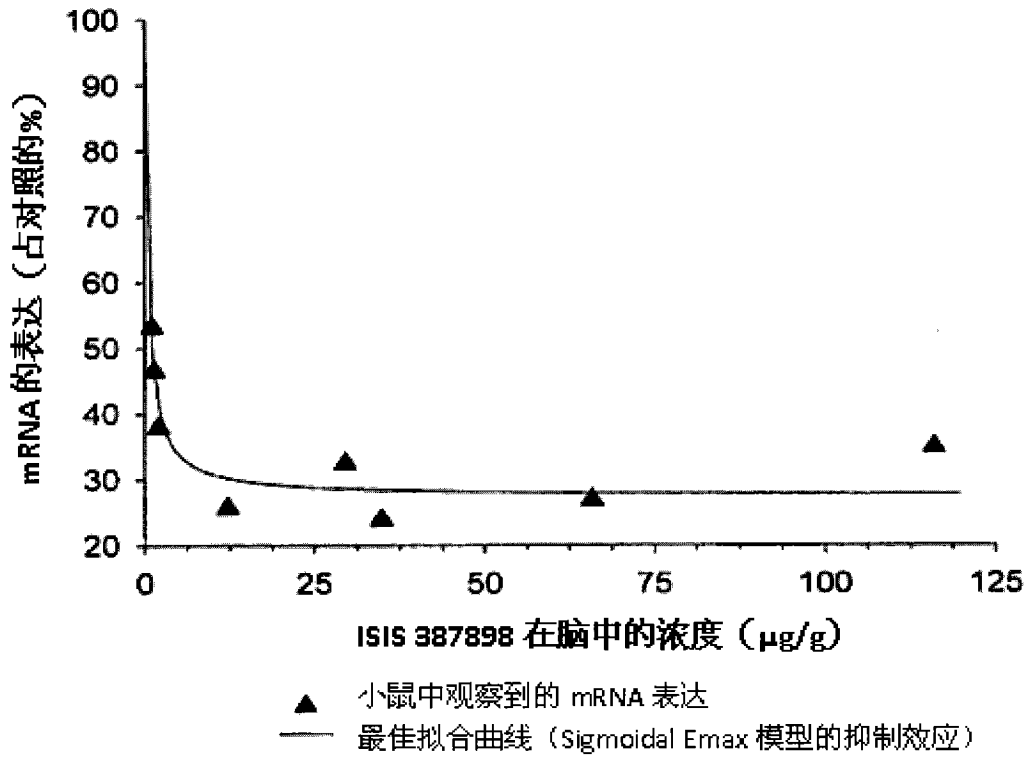


图 1

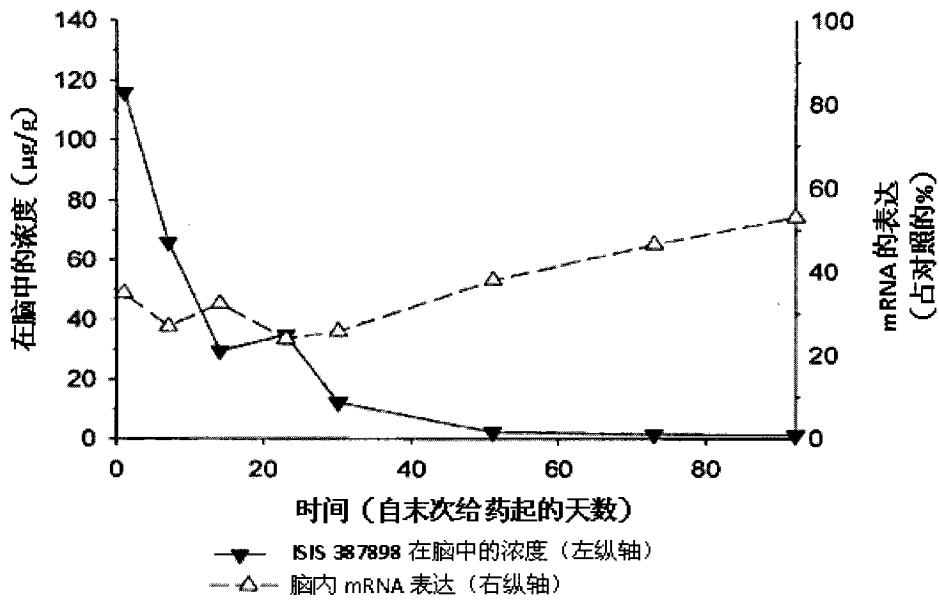


图 2

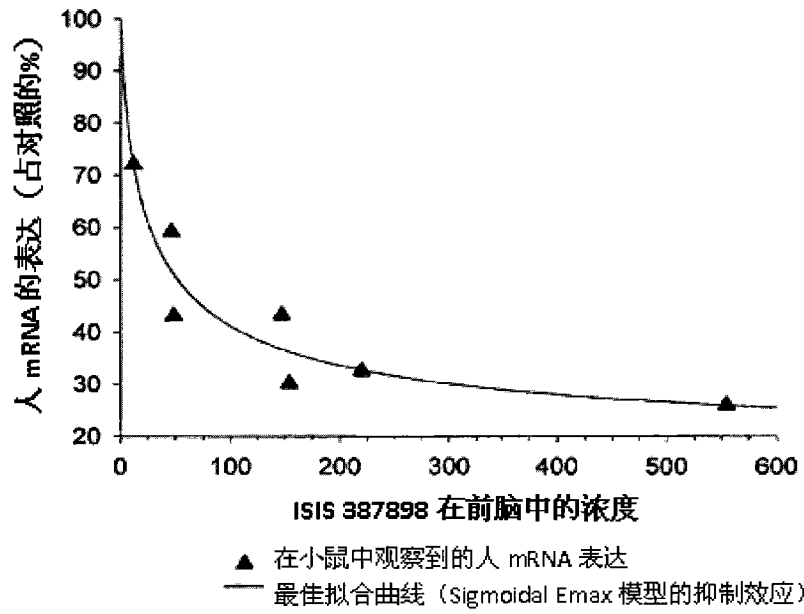


图 3

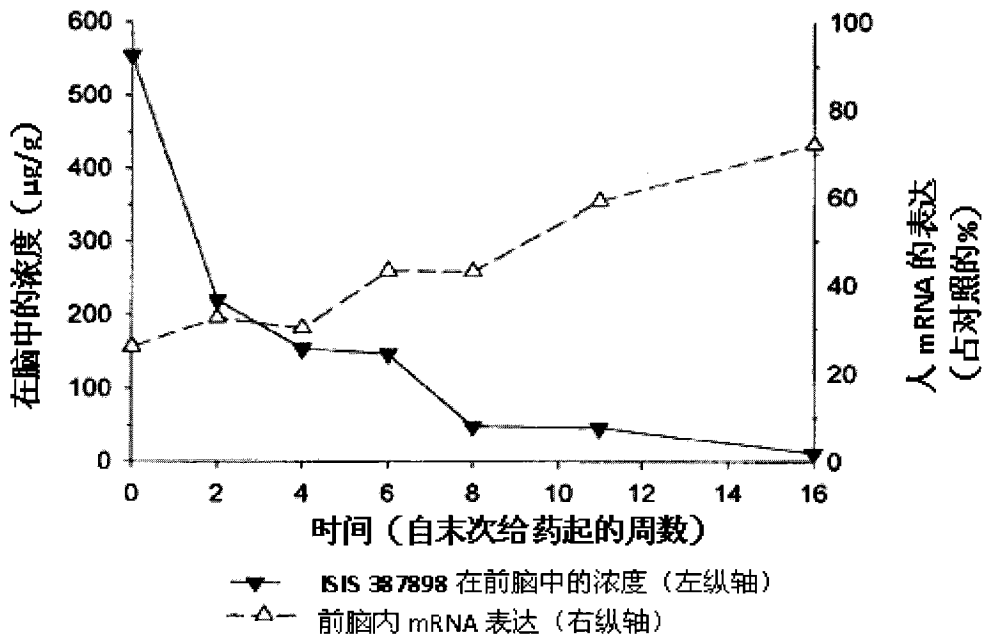


图 4

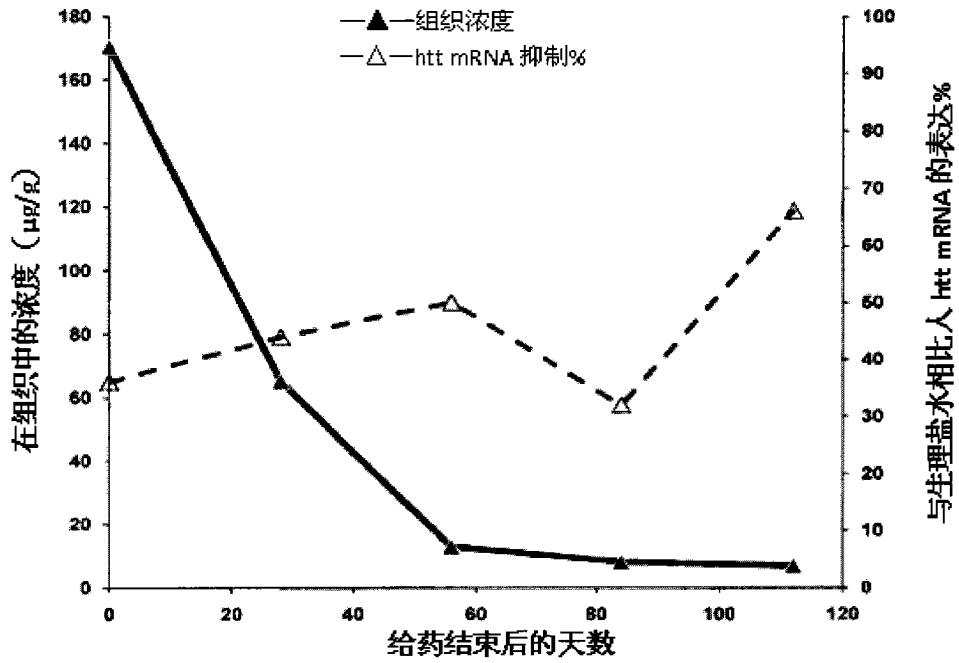


图 5

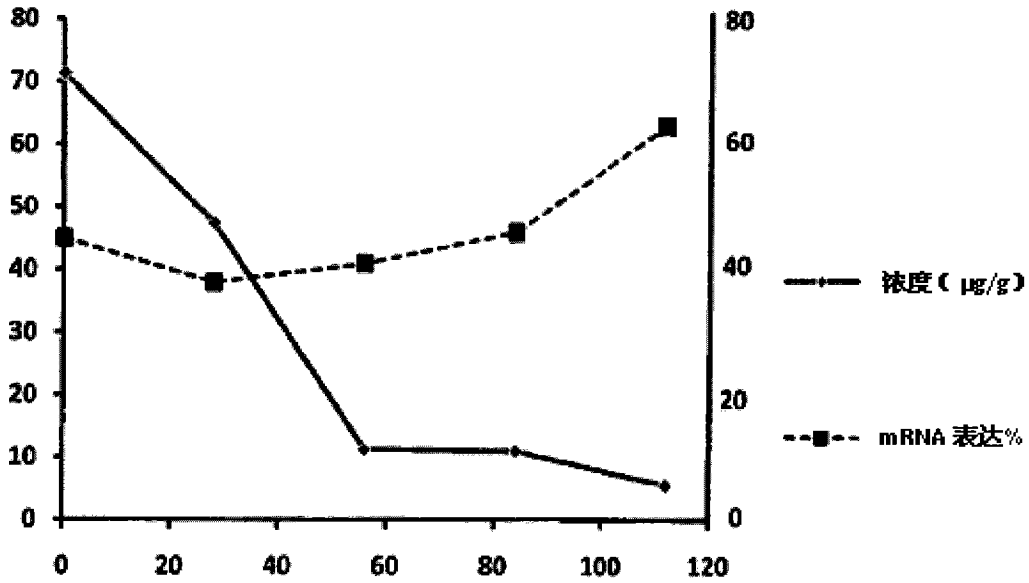


图 6

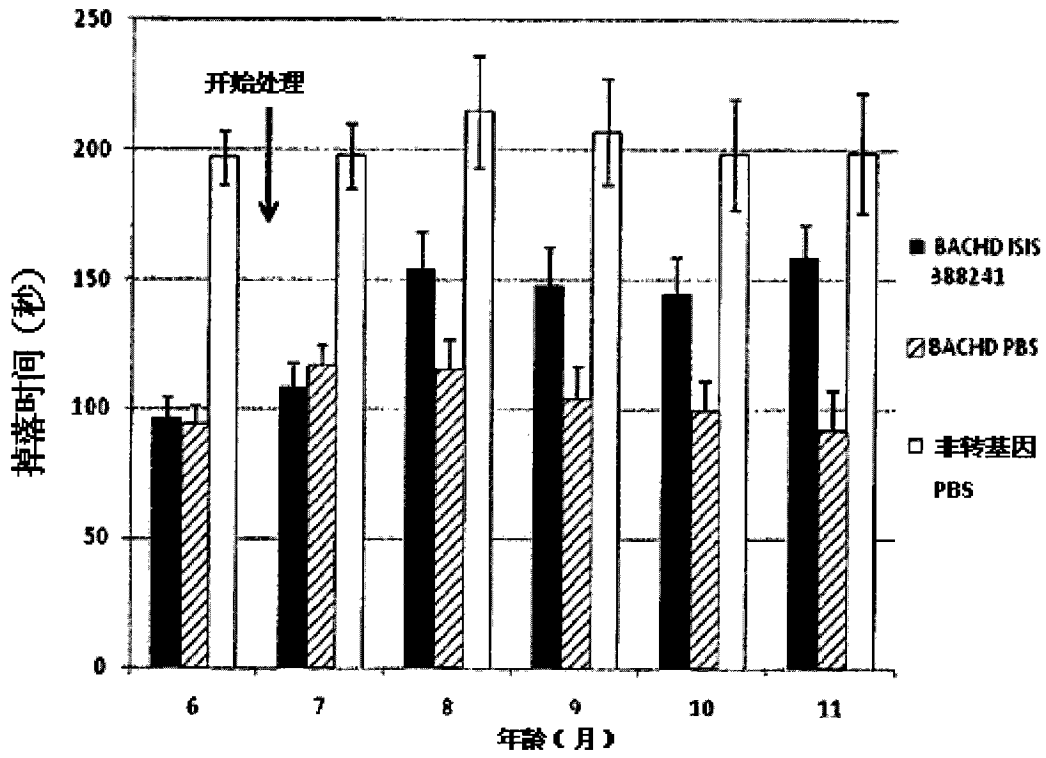


图 7

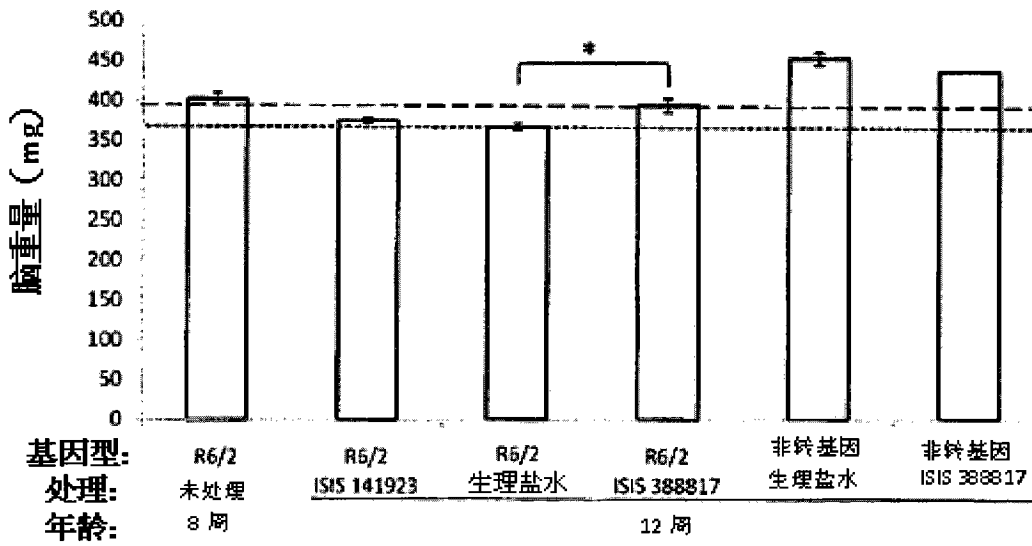


图 8

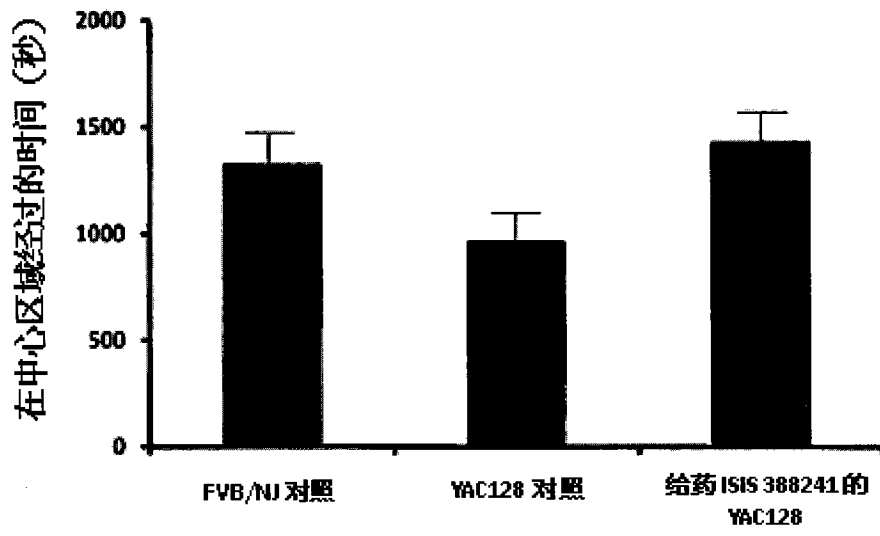


图 9

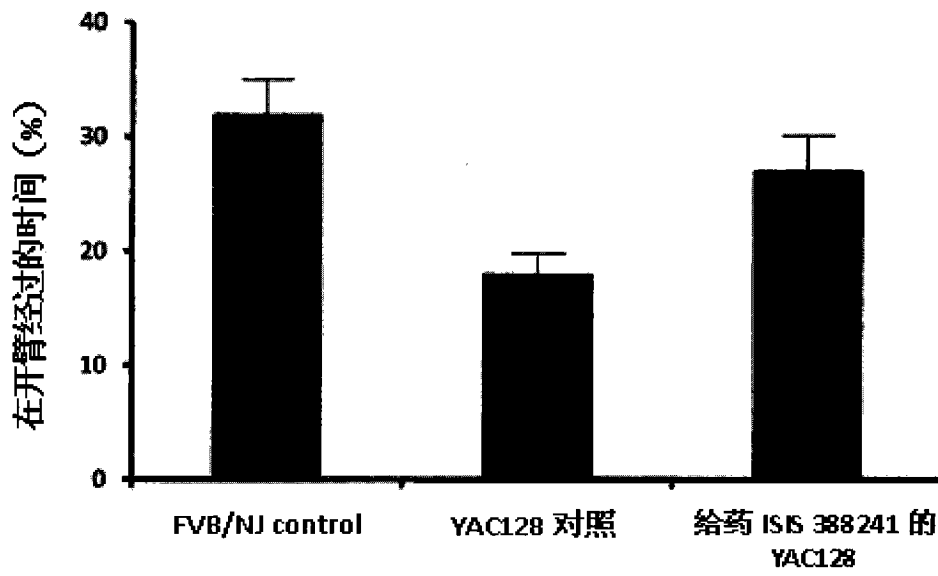


图 10